



HAL
open science

Mise en place d'un système d'information géographique pour la détection précoce et la prédiction des épidémies de paludisme à Madagascar

Florian Girond

► To cite this version:

Florian Girond. Mise en place d'un système d'information géographique pour la détection précoce et la prédiction des épidémies de paludisme à Madagascar. Géographie. Université de la Réunion, 2017. Français. <NNT : 2017LARE0012>. <tel-01666234>

HAL Id: tel-01666234

<https://theses.hal.science/tel-01666234v1>

Submitted on 18 Dec 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization



Université de La Réunion
Faculté de Ecole Doctorale Lettres et Sciences Humaines
UMR ESPACE-DEV

Thèse de Doctorat en Géographie

**Mise en place d'un système d'information géographique pour la
détection précoce et la prédiction des épidémies de paludisme à
Madagascar**

**PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT PAR
GIROND FLORIAN**

7 Juin 2017

Directeur

Télesphore Yao Brou

Rapporteurs :

Jean Gaudart, Professeur, Université Aix Marseille
Annelise Tran, Chercheur, CIRAD

Jury :

Piola Patrice, Chercheur, Institut Pasteur du Cambodge
Fanjaso Rakotomana, Chercheur, Institut Pasteur de Madagascar
Télesphore Yao Brou, Professeur, Université de La Réunion
Laetitia Huiart, Professeur, CHU de la Réunion

Remerciements

Je souhaiterais avant tout remercier mon Directeur de thèse, le Professeur Téléphore Yao Brou pour son encadrement. Je souhaiterais également remercier les différentes institutions ayant financé ma thèse, à savoir l'association France Volontaires ainsi que le Réseau International des Instituts Pasteur via le projet ASIDE. Mes remerciements iront ensuite à Christophe Rogier, Directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar pour m'avoir encouragé et soutenu dans cette démarche. Merci également à toute l'équipe de l'Institut Pasteur de Madagascar.

Je souhaiterais remercier tout particulièrement Patrice Piola, chef de l'unité d'épidémiologie de l'Institut Pasteur de Madagascar. Merci pour l'encadrement et le suivi au quotidien, mais aussi et surtout pour toutes ces longues heures de discussions ayant attiré de près ou loin à la thèse, et si enrichissantes. Un maître à penser, assurément.

Je souhaiterais remercier Fanjasoa Rakotomanana, chef de la cellule SIG au sein de l'Unité d'épidémiologie de l'Institut Pasteur de Madagascar pour m'avoir accueilli comme elle l'a fait et de m'avoir donné les clés me permettant de mieux appréhender le contexte malgache.

Je souhaiterais remercier tout particulièrement, Vincent Herbreteau de l'UMR ESPACE-DEV pour son plein investissement, encadrement et accompagnement. Tu m'as offert à de nombreuses reprises l'occasion de présenter et de mettre en valeur mon travail. Des projets sont encore en cours et d'autres sont à venir.

Mes remerciements iront également à deux de mes deux collègues, Thomas Kesteman et Sébastien Boyer pour leur aide et soutien aussi bien scientifique, méthodologique que psychologique.

J'oublie évidemment énormément de personnes (Milijaona, Rindra, Bienvenue, Faramalala, etc.). Merci à Jean-Marc Collard et Nicole Weynants pour tous ces cafés. Les délais m'obligent à écourter la partie remerciements, mais merci à tous ceux qui se reconnaîtront.

Cette thèse je la dédie à Julia, pour sa patience, son soutien aussi bien dans les bons que plus mauvais moments. Et puis, Émilien, quelle joie de pouvoir te dédier cette thèse.

Abstract

The reduction of malaria burden over the past 15 years in Madagascar can be attributed to an unprecedented scale-up of malaria control interventions. However, an upsurge of malaria outbreaks in recent years stressed the need for a Malaria Early Warning System (MEWS). A sentinel surveillance system with high quality data and rapid reporting mechanisms is an alternative to relying solely on data collected through the country's routine Health Management Information Systems. The development and implementation of a technology-based Early Warning System is a major step towards efficient early detection of malaria outbreaks and rapid responses, but also to assess the impact of malaria control interventions to guide any changes in the orientation control programs. However, first stages of its development and implementation are marked by scientific and technical challenges, firstly due to the lack of consensus the malaria epidemic definition but also due to difficulties in integrating malaria surveillance with environmental monitoring data in a malaria information system.

We describe a system using various epidemic thresholds and a forecasting component with the support of recent technologies to improve the performance of a sentinel MEWS. Malaria-related data from 34 sentinel sites collected by Short Message Service (Android devices) are automatically stored in a PostgreSQL database hosted on a dedicated server at IPM. Our sentinel-MEWS uses a percentile-based detection method where an alert is defined as a weekly malaria cases exceeding the 90th percentile of the whole chronological series of a site during three consecutive weeks. Concomitantly our system routinely and automatically acquires site specific satellite weather data related to changes in malaria prevalence such as temperature, rainfall and Normalized Difference Vegetation Index (NDVI). A Malaria Control Intervention data base has also been created and stored on the PostgreSQL virtual server. This system has already demonstrated its ability to detect a malaria outbreak in southeastern part of Madagascar in 2014 (Article 1).

In a second time, we conducted a study based on sentinel surveillance to assess the relationship between the effectiveness of mass campaign of long-lasting insecticidal nets (LLIN) over time and malaria outbreaks identified in Madagascar from 2009 to 2015 through the Sentinel surveillance system. The association was evaluated using Generalized Linear Regression Model (GLM) and survival analysis (Kaplan Meier). This study showed that the difference between efficacy and effectiveness may result in gaps in service coverage during the subsequent years contributing to malaria rebound well before the replacement of the LLINs and highlights the need of continuous distribution mechanism of LLINs. (Article 2).

Through the web-based interface with automated analysis and timely output, this surveillance system allows a real-time monitoring of malaria event and communication with Roll Back Malaria partners. This work aims to maximize the usefulness of a sentinel surveillance system to predict and detect epidemics in limited-resource environments, to guide any changes in the orientation of malaria control programs and to provide practical examples and suggestions for use in other systems or settings.

Key words: Malaria, Madagascar, sentinel surveillance system, Early Warning System, WEB platform, Remote sensing.

Résumé

L'intensification et la mise à l'échelle des interventions de lutte contre le paludisme au cours des 15 dernières années a permis une réduction importante du fardeau du paludisme à Madagascar. Néanmoins, une recrudescence des épidémies de paludisme depuis 2012 a accentué la nécessité de mise en place d'un système d'alerte précoce contre le paludisme. Un système de surveillance sentinelle avec des données de haute qualité et des mécanismes de notification en quasi temps réel constitue une alternative aux seules données collectées par les systèmes d'information et de gestion sanitaire du pays. L'intégration des nouvelles technologies de communication appliquées à la santé (mHealth) constitue une étape clé pour une détection et une réponse rapide et efficace aux épidémies de paludisme. Cependant, les premières étapes du développement et de la mise en œuvre d'un système d'alerte précoce sont marquées par des défis scientifiques et techniques, premièrement en raison du manque de consensus sur la définition des épidémies de paludisme mais également face aux difficultés d'intégration des données de surveillance de l'environnement assistée par satellite aux systèmes de surveillance du paludisme.

Cette thèse, réalisée à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), a permis la mise en place d'un système d'alerte précoce basé sur le système de surveillance sentinelle des maladies à potentiel épidémique proposant différents seuils épidémiques et un modèle de prédiction. Les données liées au paludisme de 34 sites sentinelles collectées quotidiennement par SMS (appareils Android) sont automatiquement stockées dans une base de données PostgreSQL hébergée sur un serveur dédié. Ce système d'alerte précoce utilise de manière opérationnelle une méthode de détection basée sur la méthode des percentiles, où une alerte est définie comme un nombre de cas hebdomadaire de paludisme dépassant le 90^{ème} percentile calculé sur l'ensemble de la série chronologique d'un site, pendant trois semaines consécutives. Parallèlement, le système acquiert systématiquement et de manière automatique des données satellitaires météorologiques sur chaque site sentinelle en lien avec les changements de prévalence du paludisme, tels que la température, les précipitations et l'indice de végétation par différence normalisée (eng. NDVI). Une base de données des interventions contre le paludisme a également été créée et stockée sur le serveur virtuel PostgreSQL. Ce système a déjà démontré sa capacité à détecter une poussée de paludisme dans la partie sud-est de Madagascar en 2014 (article 1).

Deuxièmement, nous avons réalisé une étude basée sur ce même système de surveillance sentinelle pour évaluer la relation entre la durée de l'efficacité de la campagne de masse des moustiquaires imprégnées d'insecticide à effet longue durée et les épidémies de paludisme identifiées à Madagascar de 2009 à 2015 par le système de surveillance sentinelle. L'association a été évaluée en utilisant un modèle de régression linéaire généralisée (GLM) et une analyse de survie (Kaplan Meier). Cette étude a montré que la différence entre l'efficacité théorique et l'efficacité réelle peut entraîner des lacunes dans la couverture des services pendant les années suivantes, contribuant au rebond du paludisme bien avant le remplacement des moustiquaires imprégnées d'insecticide à effet longue durée (MILD) et souligne la nécessité de mise en place de mécanisme de distribution continue de moustiquaires (article 2) Grâce à l'interface Web, une analyse automatisée, ce système permet une surveillance en temps réel de la transmission du paludisme. Il contribue à faciliter la communication avec les partenaires de Roll

Back Malaria. Ce travail vise à maximiser l'utilité d'un système de surveillance sentinelle pour prédire et détecter les épidémies dans des milieux à ressources limitées, pour guider les changements dans l'orientation des programmes de lutte contre le paludisme et pour fournir des exemples pratiques et des suggestions pour son utilisation dans d'autres systèmes ou contextes.

Mots clés : Paludisme, Madagascar, système de surveillance sentinelle, système d'alerte précoce, plate-forme WEB, télédétection.

II.2.3 - Les modèles d'auto-apprentissage informatisé	54
II.2.4 - L'évaluation des méthodes de prédiction	54
II.3 - La prédiction des épidémies à long terme.....	58
II.4 - L'apport de la télédétection et des systèmes d'information géographique dans les systèmes d'alerte précoce.....	59
II.4.1 - Association entre épidémie de paludisme et variables environnementales.....	60
II.4.2 - Principes de télédétection	61
II.4.3 - Les principales données de télédétection utilisées pour la mise en place d'un MEWS.	62
II.4.4 - L'accessibilité et la qualité des données	64
II.5 - Exemples et limites du développement de systèmes d'alerte précoce à visée opérationnelle.....	67
II.6 - Mise en place d'un système d'alerte précoce des épidémies de paludisme à Madagascar	68
III - EVALUATION ET PERSPECTIVES DES MÉTHODES DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME	86
III.1 - Préambule	86
III.2 - Les méthodes de lutte	88
III.2.1 - La lutte anti-vectorielle	88
III.2.2 - Chimio prévention.....	90
III.2.3 - Tests de diagnostic et traitement	91
III.2.4 - Vaccins contre le paludisme.....	95
III.2.5 - Résistance aux médicaments antipaludiques	95
III.3 - L'évaluation des méthodes de lutte	97
III.3.1 - Évaluation des méthodes de lutte à Madagascar	97
III.4 - Évaluation de la durabilité de l'efficacité des CAID grâce au réseau de surveillance sentinelle.....	99
IV - DISCUSSION.....	136
BIBLIOGRAPHIE	141
LISTE DES FIGURES.....	149
LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	150
LISTE DES TABLEAUX.....	150
LISTE DES ACRONYMES	151
ANNEXES.....	153
RESUME.....	158

Introduction générale

Malgré les progrès considérables réalisés dans la réduction du fardeau mondial du paludisme, cette maladie reste l'une des menaces les plus importantes pour la santé publique en Afrique subsaharienne et dans de nombreuses autres régions du monde en voie de développement [1, 2]. Les informations concernant le nombre et la distribution des cas et des décès dus au paludisme sont des éléments essentiels de la conception et de la mise en œuvre des programmes de lutte contre le paludisme. Elles permettent de déterminer les zones, ou les groupes de population, les plus touchés par le paludisme et d'axer les ressources sur les populations qui en ont le plus besoin. La mise en place d'un système d'alerte précoce s'inscrit dans cette démarche avec pour objectif la détection et la prédiction des épidémies de paludisme afin d'être en mesure d'anticiper au mieux ces événements et de mettre en place les mesures préventives d'endiguement les plus adaptées. Les données sur l'évolution de l'incidence de la maladie et de la mortalité sont également primordiales afin d'être en mesure de juger du succès d'un programme et de déterminer s'il donne les résultats escomptés ou s'il y a lieu d'ajuster l'échelle ou l'éventail des interventions afin de guider toute modification dans l'orientation des programmes de lutte.

Pour ce faire, un système d'alerte précoce mesure les changements dans l'incidence de la maladie au niveau local en s'appuyant sur des systèmes de surveillance de santé publique. Détecter au plus tôt nécessite une mise à disposition et une analyse des données de haute qualité dans des délais adaptés. La capacité des systèmes de surveillance du paludisme à fournir des informations sur la distribution et l'évolution du paludisme est très variable à l'échelle de la planète. Les systèmes de surveillance de santé publique sont, dans de nombreux pays, faibles et fragmentés. Ces programmes reposent généralement sur de multiples couches de structure hiérarchisée du centre de santé au niveau central, qui peuvent encore parfois s'appuyer sur des supports papiers, entraînant des délais dans la diffusion des données allant de plusieurs semaines à plusieurs mois. A défaut d'un système national de surveillance efficace, ces systèmes peuvent s'appuyer sur des systèmes de surveillance sentinelle. Alors que la plupart des systèmes de surveillance nationaux reçoivent des données exhaustives du plus grand nombre des acteurs de la santé ou des établissements de santé, un système sentinelle implique de façon délibérée un réseau limité de centres de santé soigneusement sélectionnés.

À Madagascar, la nécessité d'un réseau de surveillance sentinelle a été mise en évidence par les menaces pour la santé publique de maladies infectieuses au niveau mondial, avec le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en 2003 [3], la grippe aviaire A/H5N1 en 1997 [4] puis 2003-2004 mais aussi par les épidémies de Dengue et de Chikungunya observées dans la région de l'Océan Indien en 2006 [5, 6]. En outre, le règlement sanitaire international (2005) a souligné l'importance de l'objectif de sécurité mondiale et a encouragé tous les Etats membres à mettre en œuvre des systèmes de surveillance et d'intervention efficaces permettant de détecter et de contenir les menaces d'importance nationale et internationale en matière de santé publique. En conséquence, le gouvernement de Madagascar et l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) ont mis en place un réseau de surveillance sentinelle afin d'améliorer la détection et la prise en charge rapide des maladies à potentiel épidémique, dont le paludisme fait partie [7].

La technique standard pour la détection précoce consiste à calculer une valeur seuil pour un indicateur de paludisme dans une région géographique donnée en fonction de la répartition attendue dans des conditions dites «normales» calculée à partir de données historiques [8].

L'utilisation de méthodes statistiques ou mathématiques pour la détermination de ces seuils et des modèles de prédiction des épidémies de paludisme exige au préalable une définition précise de ce qui doit être détecté et varie selon le contexte épidémiologique et les zones sujettes aux épidémies. Lors de la mise en place d'un système d'alerte précoce, il faut donc veiller à l'adéquation entre la question posée, les méthodes proposées et les capacités de réponse du pays. L'approche nationale consiste à renforcer les acquis du contrôle en vue de l'élimination.

Par définition, un système de détection précoce des épidémies ne pourra détecter un évènement particulier avant que celui-ci n'ait lieu. Les systèmes d'alerte précoce se composent ainsi également des systèmes de prédictions afin de prévoir une augmentation de la transmission du paludisme sur la base des conditions environnementales. Ils ont été préconisés principalement comme un moyen de maximiser le délai de détection au cours duquel les décideurs peuvent planifier et mettre en œuvre des activités de lutte contre le paludisme [10]. Un obstacle important à l'utilisation des données environnementales pour la surveillance du paludisme est la rareté des réseaux d'observation in situ, tels que les stations météorologiques, dans de nombreuses régions du monde en développement [16]. Les données satellitaires d'observation de la Terre peuvent fournir des données pertinentes sur les précipitations, la température et d'autres variables climatiques [17, 18]. Plusieurs défis importants doivent cependant être relevés pour atteindre l'objectif consistant à intégrer à la surveillance en temps réel du paludisme les données de surveillance de l'environnement.

Compte tenu de ces défis, il existe un grand besoin de systèmes d'information innovants pouvant faciliter le partage des données entre les parties prenantes et permettre l'utilisation de ces informations pour orienter les interventions de santé publique [6, 7, 8]. L'harmonisation efficace de ces données peut être facilitée par, l'élaboration d'un flux de travail informatique pour faciliter l'acquisition et le traitement des données et la création d'un portail Web pour faciliter l'accès des parties prenantes aux données et aux résultats des algorithmes de détection des épidémies, des prévisions du paludisme et d'autres produits dérivés. Ainsi la mise en place d'un système d'alerte précoce par des professionnels de santé publique pourrait ainsi se voir ralentie par des difficultés à la fois scientifiques, méthodologiques mais aussi techniques.

Il est apparu essentiel de développer à Madagascar une telle plate-forme sur base de technologies libres et gratuites, proposant une visualisation immédiate, interactive et intuitive des résultats via une interface web afin d'aider à tester, comparer, évaluer et sélectionner les modèles les plus adaptés dans une optique de recherche et de santé publique. C'est cette réflexion qui a inspiré ce projet de thèse réalisé au sein de l'Unité d'Épidémiologie de l'Institut Pasteur de Madagascar entre 2012 et 2016.

I - La surveillance contre le paludisme, un enjeu de santé publique à Madagascar

I.1 - Généralités sur le paludisme

Bref historique du paludisme :

Le paludisme est une maladie ancienne et des références à ce qui était presque certainement le paludisme se trouvent dans des documents retrouvés en Chine datant d'environ 2700 avant JC, dans des tablettes d'argile de la Mésopotamie 2000 avant J.-C, dans des papyrus égyptiens de 1570 avant JC [10] et dans des textes hindous remontant au VI^e siècle av J.-C. Ces récits historiques doivent être considérés avec prudence, mais en se déplaçant vers les siècles suivants nous commençons à marcher sur un terrain plus ferme. Les premiers Grecs, y compris Homère vers 850 av. J.-C., Empédocle d'Agrigentum vers 550 av. J.-C. et Hippocrate vers 400 av. J.-C., connaissaient bien la mauvaise santé caractéristique des fièvres palustres et l'hypertrophie de la rate chez les habitants des marécages.

Depuis plus de 2500 ans, l'idée que les fièvres du paludisme ont été causées par des miasmes provenant des marécages a persisté et il est largement répandu que le mot malaria provient du mal'aria italien signifiant « mauvais air », bien que cela a été contesté. Avec la découverte des bactéries par Antoni van Leeuwenhoek en 1676 et l'incrimination des microorganismes comme causes des maladies infectieuses, ainsi que le développement de la théorie des germes de l'infection par Louis Pasteur et Robert Koch en 1878-1879, la recherche de la cause du paludisme s'est intensifiée.

Les études scientifiques ne sont devenues possibles qu'après la découverte des parasites eux-mêmes par Charles Louis Alphonse Laveran en 1880 [11] et l'incrimination des moustiques comme vecteurs, d'abord pour le paludisme aviaire par Ronald Ross en 1897, puis pour le paludisme humain par les scientifiques italiens Giovanni Battista Grassi [12], Amico Bignami, Giuseppe Bastianelli, Angelo Celli, Camillo Golgi et Ettore Marchiafava entre 1898 et 1900. Laveran, alors envoyé en Algérie, d'abord à l'hôpital militaire de Bône, puis à Biskra et enfin à Constantine, commence à suspecter l'origine parasitaire sur les anomalies histologiques rencontrées dans le sang des paludéens. C'est en novembre 1880, qu'il eut définitivement confirmation de ses hypothèses en décrivant l'hématozoaire du paludisme. Il soupçonna l'anophèle femelle comme étant la principale source de transmission. Ces soupçons furent confirmés en 1895 par les travaux du britannique Ronald Ross. Ce dernier, en étudiant certains moustiques découvrit dans leur tube digestif l'existence des *Plasmodium falciparum* à différents stades de leur développement. Il apporta ainsi la preuve de la transmission du paludisme par le moustique femelle. À partir de 1895, il entreprit une série d'expériences scientifiques qui prouvèrent que le paludisme est transmis par les moustiques. Il détermina également le cycle biologique du parasite paludéen chez le moustique anophèles[13].

Le cycle du parasite :

Chez le moustique, le cycle sexué des parasites du paludisme commence lorsqu'une femelle d'une espèce bien particulière d'anophèles, les moustiques vecteurs, prend son repas de sang sur une personne infectée (Illustration 1). Les parasites mâles (*microgamétocytes*) dans le sang de la personne infectée sont alors aspirés dans l'estomac du moustique et produisent de quatre à huit flagelles. Chacun d'entre eux se sépare de l'organisme qui lui a donné naissance et nage dans le sang coagulé dans l'estomac du moustique ; lorsqu'il trouve un parasite femelle (*macrogamétoyte*), il pénètre à l'intérieur pour la fécondation. Quand celle-ci a eu lieu, on observe la formation d'un zygote, qui rejoint la paroi de l'estomac, s'insère entre les cellules de cette paroi, s'installe sous le revêtement épithélial (externe) et s'enkyste. Dans cet oocyste, les parasites se multiplient jusqu'à devenir des milliers. Finalement, l'oocyste finit par se rompre et libère des *sporozoïtes*, en forme de fuseau, qui gagnent les glandes salivaires de l'insecte.

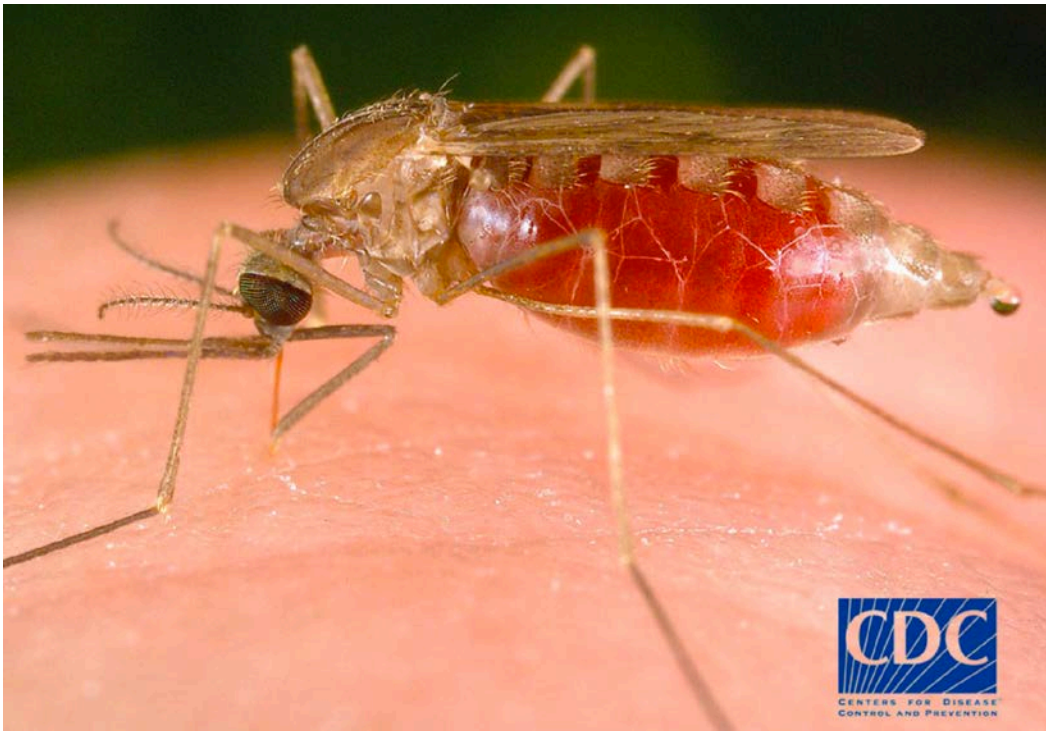


Illustration 1: Repas sanguin *Anopheles freeborni*. Crédit photo : Centers for Disease Control

Le temps nécessaire pour que le cycle parasitaire arrive à son terme chez le moustique, c'est-à-dire le délai qui s'écoule entre l'ingestion de sang infecté par une femelle et le moment où elle est capable de transmettre la maladie, varie en fonction des espèces, de la température et de l'humidité ambiantes, mais il est en général de 7 à 21 jours. Lorsqu'une femelle d'anophèle infectée pique un être humain, elle injecte des *sporozoïtes* avec sa salive, qui sert d'anticoagulant. Cet anticoagulant évite la formation de caillots de sang dans la trompe et les pièces buccales tubulaires très fines du moustique. Parvenus dans l'organisme humain, les *sporozoïtes* gagnent très rapidement le foie où ils essaient d'envahir les hépatocytes (les cellules du foie). Dans les hépatocytes infectés, un seul parasite se divise et produit entre 7 et 21 jours des milliers de nouveaux parasites appelés *schizonte* hépatique. Celui-ci finit par éclater et par libérer dans la

circulation sanguine des milliers de *mézoïtes* qui adhèrent rapidement aux globules rouges (hématies) et y pénètrent. Une fois arrivé dans une hématie, le parasite commence à se développer, en utilisant le contenu de la cellule pour s'alimenter et il devient un *trophozoïte*. Cette brève description de la phase hépatique s'applique à deux des espèces du paludisme infectant l'homme : *P. falciparum* et *P. malariae* (Figure 1). Les deux autres espèces, *P. vivax* et *P. ovale*, ont un cycle légèrement différent : un certain nombre des parasites qui pénètrent initialement dans le foie ne se transforment pas immédiatement en *schizontes* hépatiques mais passent par une sorte de phase dormante. Ces parasites à un stade latent, appelés *hypnozoïtes*, sont à l'origine des rechutes survenant de temps en temps après le premier accès.

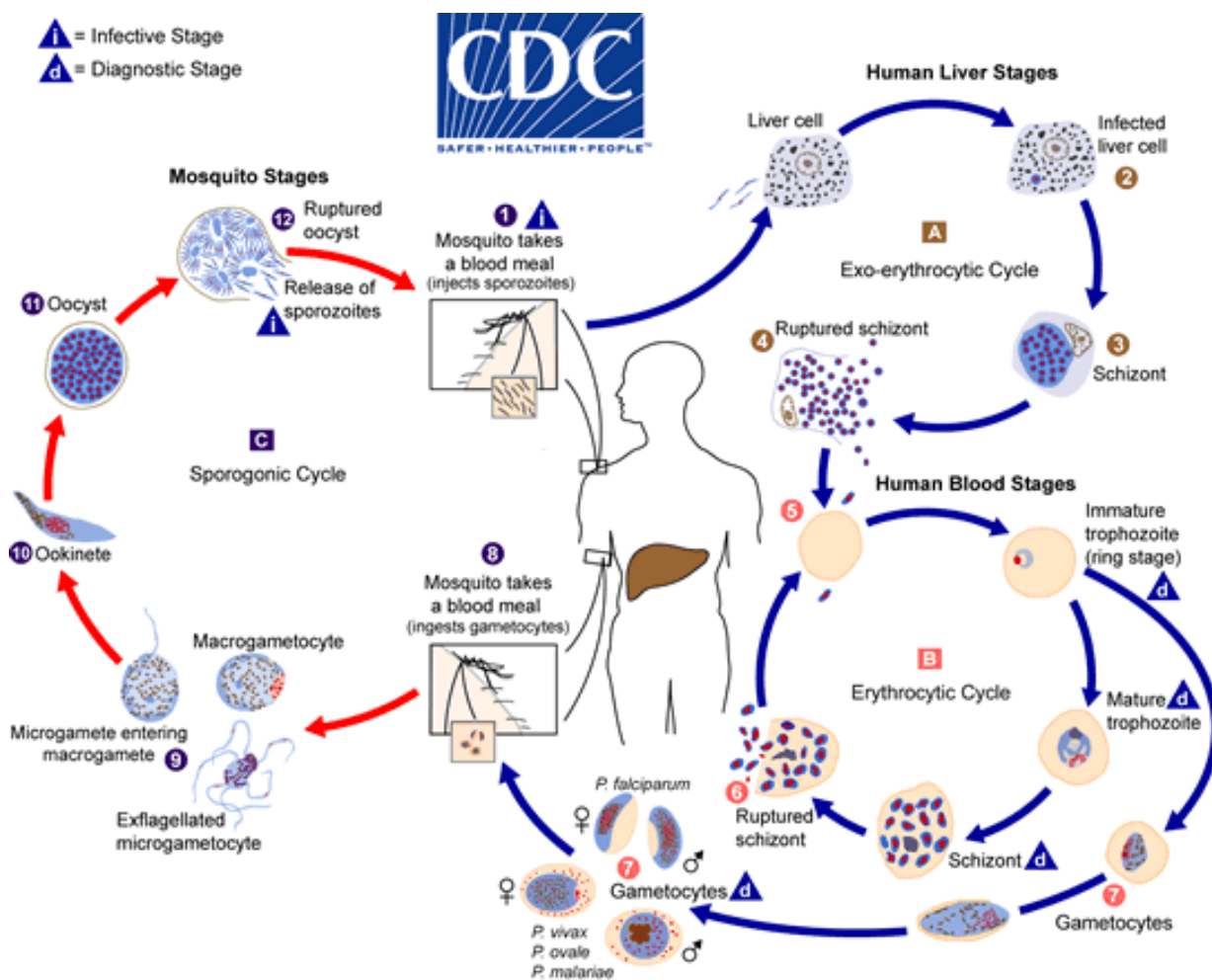


Figure 1: Cycle du *Plasmodium* spp. Source: CDC, Public Health Image Library #3405

I.2 - Le fardeau mondial du paludisme

I.2.1 - L'action de l'Organisation mondiale de la santé sur le paludisme

La Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030, adoptée par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2015, constitue un cadre technique pour tous les pays d'endémie. Elle est censée orienter et soutenir les programmes régionaux et nationaux qui s'efforcent de combattre et d'éliminer le paludisme. Cette stratégie s'est fixée des objectifs à l'échelle mondiale, de réduire de 90% l'incidence du paludisme, de réduire de 90% les taux de mortalité palustre, d'éliminer le paludisme dans au moins 35 pays d'ici à 2030, et d'empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts (Figure 2). Cette stratégie s'appuie sur 3 piliers principaux, i) garantir l'accès universel à la prévention, au diagnostic et au traitement du paludisme, ii) accélérer les efforts vers l'élimination et vers l'obtention du statut exempt de paludisme, iii) faire de la surveillance du paludisme une intervention de base.

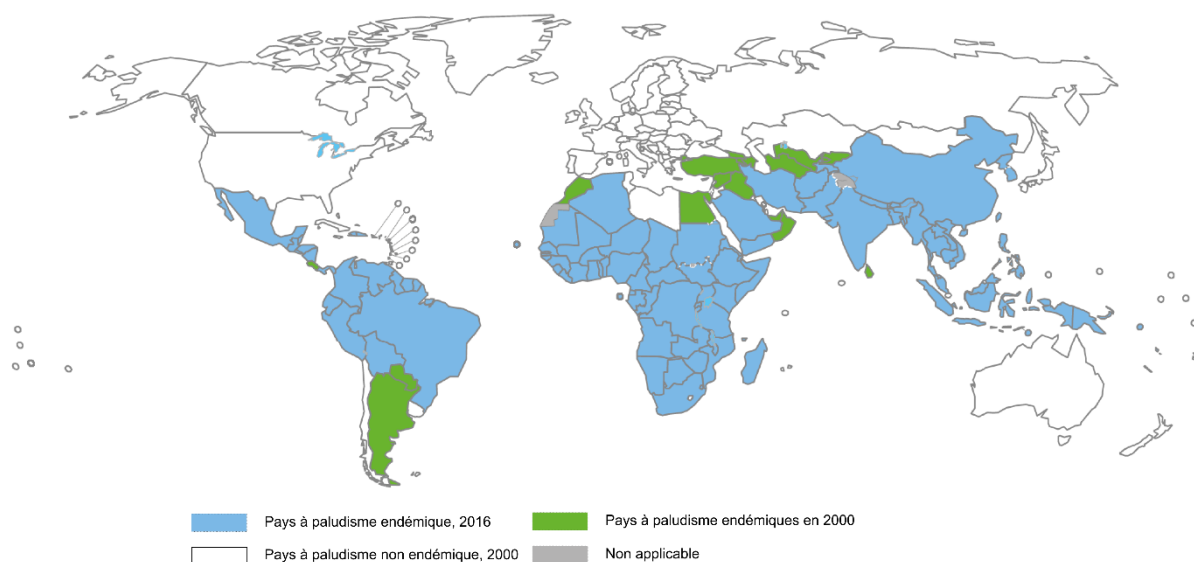


Figure 2: Pays endémiques du paludisme en 2000 et 2016. Source : Base de données de l'OMS

Le Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) coordonne les activités au niveau mondial pour la lutte et l'élimination du paludisme. À cet égard, il définit et communique des normes, des politiques, des stratégies techniques et des lignes directrices fondées sur des bases factuelles, dont il favorise l'adoption ; Il contrôle les progrès accomplis ; Il élabore des approches pour le développement des capacités, le renforcement des systèmes et la surveillance ; Et il repère tout ce qui pourrait remettre en cause la lutte contre le paludisme et l'élimination de la maladie et définit les nouveaux domaines dans lesquels il faut agir.

Le Programme mondial bénéficie du soutien et des conseils du Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique – un groupe de 15 experts mondiaux du paludisme désignés à l'issue d'un processus ouvert. Ce comité, qui se réunit 2 fois par an, conseille l'OMS de façon indépendante afin qu'elle élabore des recommandations générales en matière de lutte contre le

paludisme et d'élimination de la maladie. Il est chargé de donner des conseils stratégiques et techniques sur tous les aspects de la lutte contre le paludisme et de l'élimination de la maladie, dans le cadre d'un processus transparent, réactif et crédible de définition des politiques.

I.2.2 - Le fardeau du paludisme au niveau mondial

Quoique parfaitement évitable et traitable, le paludisme continue d'avoir des conséquences dévastatrices sur la santé et les moyens de subsistance des populations à travers le monde. Selon les dernières estimations de l'OMS, publiées en décembre 2016 dans le « World Malaria Report »[14], on a compté en 2015, 212 millions de cas de paludisme et 429 000 décès. Entre 2010 et 2015, l'incidence du paludisme a reculé chez les populations exposées de 21% au niveau mondial tandis que le taux de mortalité a baissé de 29%. On estime que 6,8 millions de décès dus au paludisme ont été évités dans le monde depuis 2001. L'Afrique subsaharienne supporte une part disproportionnée de la charge mondiale du paludisme. En 2015, 90% des cas de paludisme et 92% des décès dus à cette maladie sont survenus dans cette région. 76% des cas de paludisme et 75% des décès dus à cette maladie surviennent dans 13 pays – principalement en Afrique subsaharienne. Dans les régions où la transmission du paludisme est intense, les enfants de moins de 5 ans risquent tout particulièrement de contracter l'infection, de tomber malades et de mourir ; plus des deux tiers (70%) des décès dus au paludisme surviennent dans cette tranche d'âge. Entre 2010 et 2015, le taux de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans a baissé de 29% au niveau mondial.

Toutefois, le paludisme demeure toujours un facteur majeur de mortalité chez les enfants de moins de cinq ans et un enfant en meurt toutes les deux minutes. Dans la plupart des pays d'endémie palustre, la maladie touche de manière disproportionnée les indigents et les groupes défavorisés, qui ont un accès limité aux établissements de santé et aux traitements recommandés [14].

I.2.3 - Le financement du contrôle et de l'élimination du paludisme

Toujours selon le World Malaria Report de 2016 [14], le financement total de la lutte et de l'élimination du paludisme en 2015 est estimé à 2,9 milliards de dollars US, en hausse de 0,06 milliard de dollars depuis 2010 et ne représente que 46% de l'objectif du « Global Technical Strategy » (GTS) pour la période 2016-2030, de 6.4 milliards de dollars en 2020. Le financement du paludisme a augmenté d'année en année entre 2005 et 2010, mais a ensuite fluctué, les totaux pour 2014 et 2015 étant inférieurs à 2013. Les annonces de contributions à la conférence de réapprovisionnement du Fonds mondial pour 2017-2019 ont augmenté de 8% par rapport à 2014-2016.

Les gouvernements des pays d'endémie ont fourni 32% du financement total en 2015, dont 612 millions de dollars au titre des dépenses directes au titre des Programme Nationaux de Lutte contre le Paludisme et 332 millions de dollars au titre des soins aux malades. Les contributions des gouvernements nationaux sont les plus importantes dans la Région africaine de l'OMS (528 millions de dollars), suivies de la Région OMS des Amériques (202 millions de dollars) et de la Région de l'Asie du Sud-Est (92 millions de dollars). Les financements nationaux représentaient la plus grande part du financement du paludisme dans la Région européenne de

l'OMS (99%) et la Région OMS des Amériques (88%), mais représentaient 50% ou moins dans les autres régions de l'OMS. Le niveau de financement des gouvernements nationaux reflète l'ampleur de la charge du paludisme dans chaque région et la volonté et la capacité des gouvernements à s'attaquer à ce fardeau.

Le financement international représente la majeure partie (68%) du financement des programmes de lutte et d'élimination du paludisme. Ce financement peut être fourni directement aux pays endémiques par le biais d'une aide bilatérale ou par le biais d'intermédiaires tels que le Fonds mondial, la Banque Mondiale ou d'autres institutions multilatérales.

Les États-Unis d'Amérique sont les principaux donateurs internationaux des activités de lutte contre le paludisme ; Le Royaume-Uni (16%), la France (3,2%), l'Allemagne (2,4%), le Japon (2,3%), le Canada (1,7%), la Fondation Bill & Melinda Gates (1,2%) et les institutions de l'Union européenne (1,1%). Les contributions d'autres pays représentaient 5% du financement total (Figure 3). Près de la moitié des financements internationaux (45%) sont acheminés par le biais du Fonds mondial.

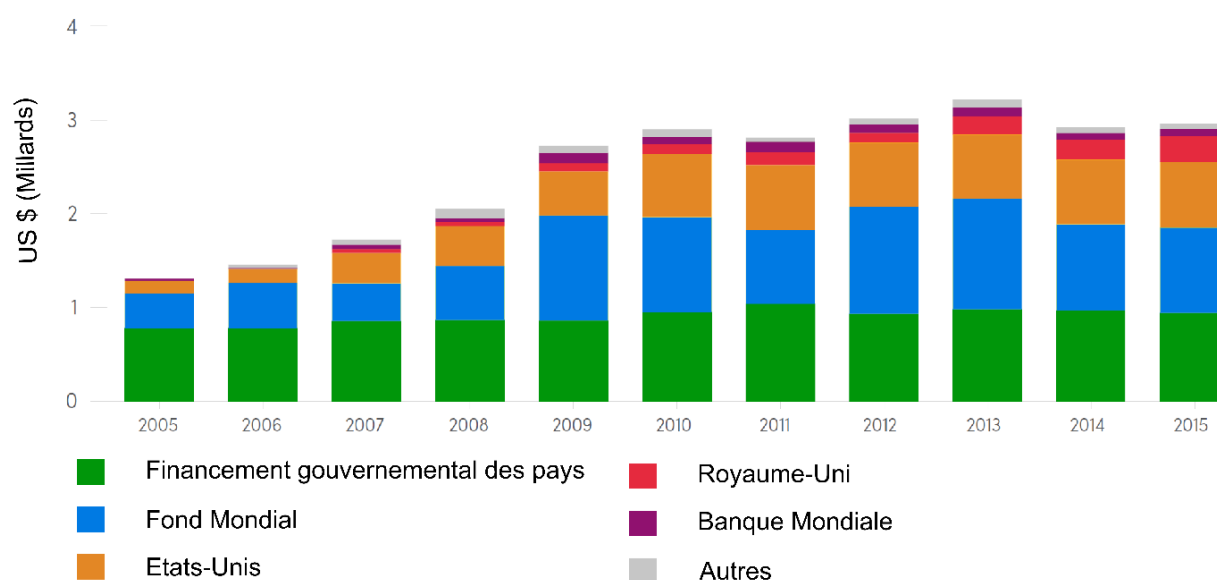


Figure 3: Financement des activités de lutte antipaludique par source de financement, 2005-2015. Source : World Malaria Report 2016.

Le Fonds mondial est responsable d'une part importante du financement de la lutte contre le paludisme dans la Région de l'Est de la Méditerranée (62%), dans la Région OMS de l'Asie du Sud-Est (45%) et dans la Région du Pacifique occidental (35%). Dans la Région africaine de l'OMS, 25% du financement provient des gouvernements nationaux, 33% du Fonds mondial et 29% du soutien bilatéral de l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID). Près de 90% du financement intérieur provient des dépenses du système de santé. En revanche, plus de la moitié des fonds du Fonds mondial et de l'USAID sont consacrés à la prestation d'interventions préventives. Environ un sixième du Fonds mondial et un tiers du financement de l'USAID sont consacrés au traitement. Les progrès des programmes de prévention et de traitement sont donc très sensibles aux variations des dépenses des bailleurs de fonds (Figure 4).

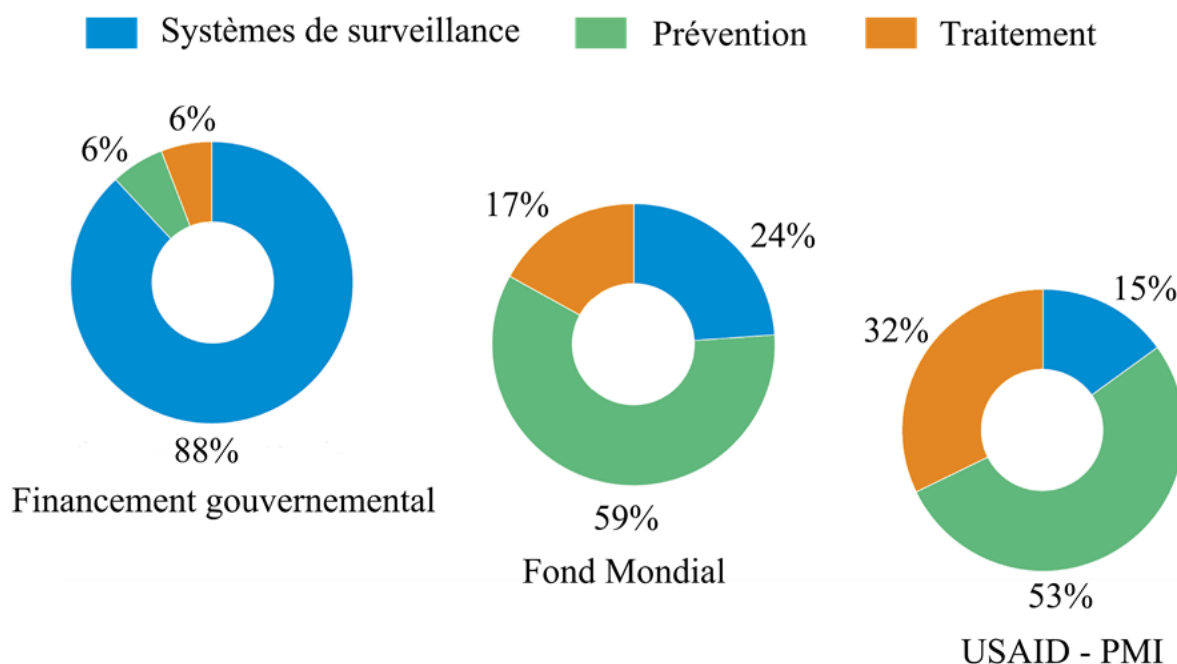


Figure 4: Financement du paludisme, 2013-2015, par type de dépense. Fond Mondial, Fond mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme ; PMI, Initiative de lutte contre le paludisme des résidents ; USAID, Agence des États-Unis pour le développement.

I.2.4 - Le financement de la Recherche

Les dépenses consacrées à la recherche et au développement dans le domaine du paludisme sont passées d'environ 607 millions de dollars en 2010 à 611 millions de dollars en 2014 (dernière année pour laquelle des données sont disponibles). Le total de 2014 représente plus de 90% de l'objectif d'investissement annuel de GTS de 674 millions de dollars américains.

Les médicaments antipaludiques (35%), suivis des vaccins (28%) et de la recherche de base (27%), constituent la catégorie de dépenses de recherche et de développement la plus importante. Les investissements dans les outils de diagnostic et de lutte anti vectorielle ne représentaient chacun que 3% des dépenses de 2014. Les investisseurs du secteur public ont contribué à près de la moitié du financement total de la recherche et du développement en 2014, avec les US National Institutes for Health et le US Department of Defense comprenant 55% de cette catégorie. Les sources d'investissement philanthropiques (principalement la Fondation Bill & Melinda Gates et la Wellcome Trust du Royaume-Uni) représentaient 28% du total des dépenses de recherche. Les sources de financement du secteur privé, à savoir les sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques, représentaient 23% des dépenses totales en 2014.

Selon le rapport 2012 de l'OMS sur le paludisme, les progrès énormes réalisés dans la lutte contre le paludisme au cours de la dernière décennie (réduction d'un tiers des décès dus au paludisme en Afrique, 53 % des ménages possédant des moustiquaires imprégnées d'insecticides contre 3 % en 2000, augmentation d'accès aux thérapies de prévention) sont aujourd'hui menacés à cause de la stagnation du financement mondial de la prévention et de la lutte antipaludique.

I.3 - Le paludisme, un problème majeur de santé publique à Madagascar

I.3.1 - Madagascar, l'île continent

Située entre 11°57' et 25°30' de latitude Sud et entre 43°14' et 50°27' de longitude Est, Madagascar se trouve dans l'hémisphère Sud, dans le Sud-Ouest de l'Océan Indien, séparée de la côte Africaine par le canal de Mozambique. Avec ses 587 401 km² de superficie, Madagascar est parfois dénommée « l'île continent » (Illustration 2).

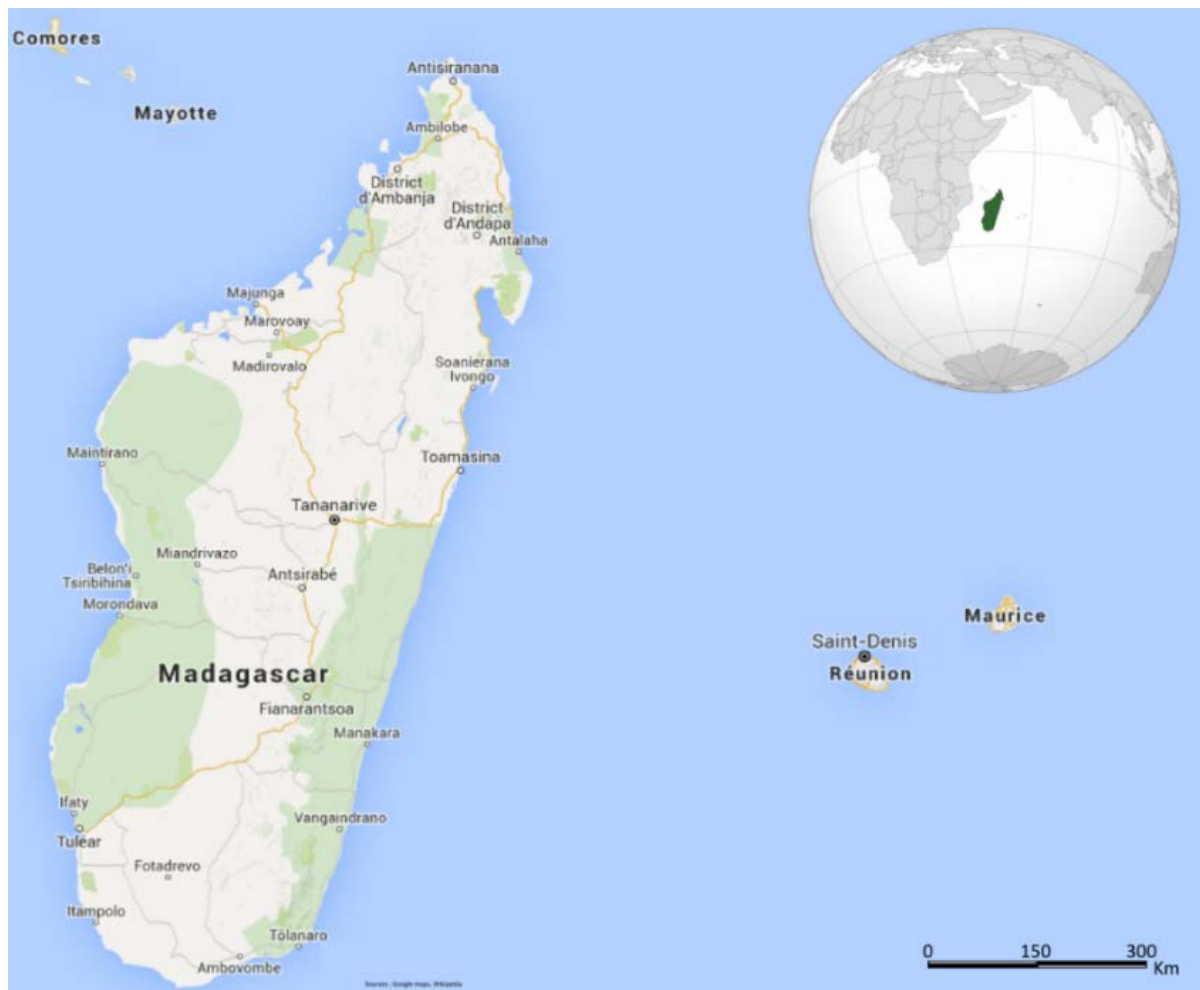


Illustration 2: Localisation de Madagascar

La côte Est de Madagascar, jouit d'un climat chaud et humide et reçoit un maximum de pluie de 3,70m sur 260 jours à Sainte-Marie et un minimum aux extrémités Nord et Sud, respectivement de 1,20m et 1,70m avec 130 jours et 160 jours de pluies par an. Les pluies sont particulièrement abondantes de Janvier à Avril. La température moyenne annuelle décroît assez de façon progressive de 26°C à 23°C d'Antsiranana à Taolagnaro. Les températures maximales moyennes sont de 31,5°C à Antsiranana et 30°C à Taolagnaro. Les températures minimales moyennes sont de 19,4°C à Antsiranana et 16,2°C à Taolagnaro.

La côte Ouest bénéficie d'un climat tropical caractérisé par un été chaud et sec. La pluviométrie annuelle normale diminue du Nord au Sud en passant de 1,50m à 0,40m. Le maximum de précipitations s'observe en Janvier. La saison sèche est particulièrement bien marquée et s'étend d'Avril à Octobre. La température moyenne annuelle varie entre 24°C et 27°C. Le maximum absolu a été observé à Maevatanana (40,4°C).

Le climat dans le Sud du pays est du type semi-aride. Cette zone reçoit en moyenne entre 0,5 et 0,7 mètres de pluies par an. La température moyenne annuelle est de 24°C. La température maximale absolue enregistrée était de 43,6°C et la température minimale absolue de 4°C à Ejeda.

Le climat des Hautes-Terres Centrales est par de grandes variations interannuelles de températures et de précipitations. La hauteur moyenne annuelle de pluie varie de 0,9 m (Ranohira) et 1,50 m (Ivato). La température moyenne annuelle peut varier suivant les régions entre 16°C et 22°C. Le maximum absolu de 37,9°C a été observé à Ranohira au mois de Novembre, et le minimum absolu de -1°C à Antsirabe le mois de Juillet.

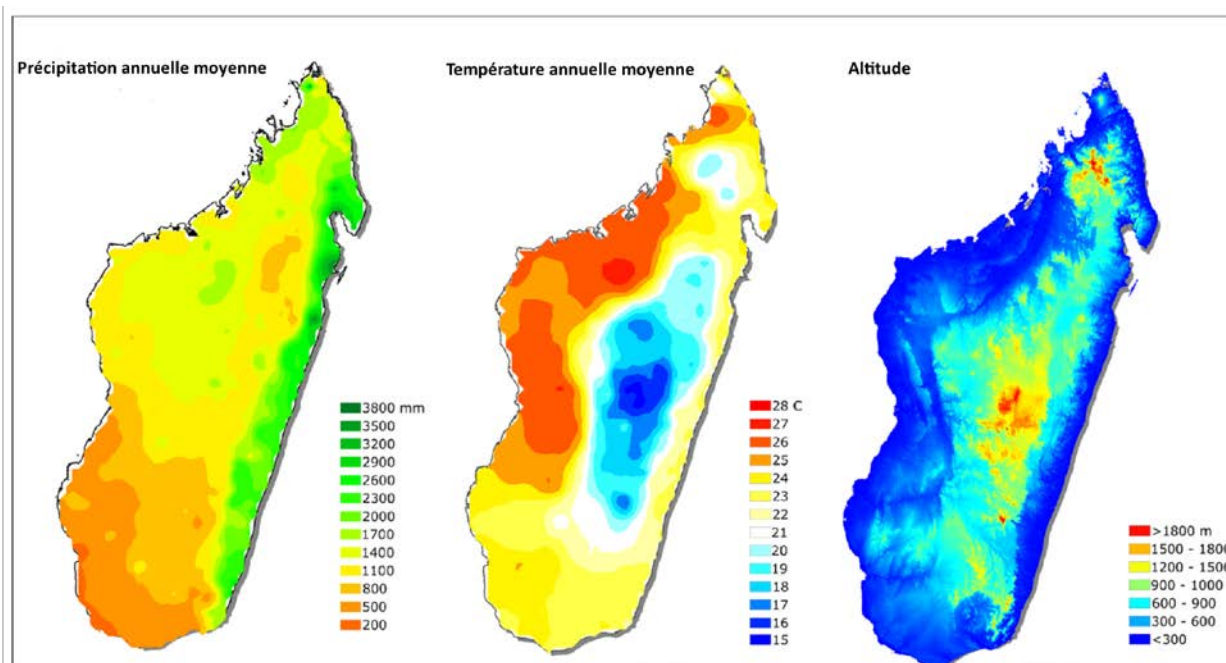


Figure 5: Profil environnemental de Madagascar

Le pays compte 22 Régions, divisées en 118 Districts administratifs (111 Districts Sanitaires), 1 557 communes et 17 500 Fokontany (subdivision administrative de la Commune).

La population de Madagascar était estimée à 24,2 millions d'habitants en 2015, le dernier recensement général de la population datant de 1993 (Figure 6) [15]. Le nombre d'enfants de moins de 5 ans est estimé à 4 200 000 (20%)[15]. Selon la Banque mondiale, le nombre de décès de la naissance au cinquième anniversaire est passé de 180 pour 1000 naissances en 1986 à 49 pour 1000 naissances en 2015 (Figure 7).

Le phénomène de pauvreté n'a cessé de s'amplifier ces dernières années avec une détérioration continue des conditions de vie des ménages suite à la crise de 2009, auquel s'est ajoutée la suspension de l'aide extérieure. À Madagascar, la population est à prédominance rurale

(70%) et le Produit Intérieur Brut (PIB) par personne et par an (PPA) est estimé à 400 USD en 2015 [16], le plaçant à la 183^{ème} place mondiale sur 187 pays, selon le Fond Monétaire International (FMI). En 2010, selon l'Institut National de la Statistique à Madagascar (INSTAT), le revenu annuel moyen était estimé à 604 USD. La faiblesse des revenus des ménages, l'insuffisance de la couverture sanitaire (40% de la population rurale se trouve à plus de 5 km d'une formation sanitaire et généralement sans moyen de locomotion), l'insuffisance des ressources humaines et d'équipements (Illustration 3) font que l'accessibilité aux services de santé demeure insuffisante [3] (Illustration 4).

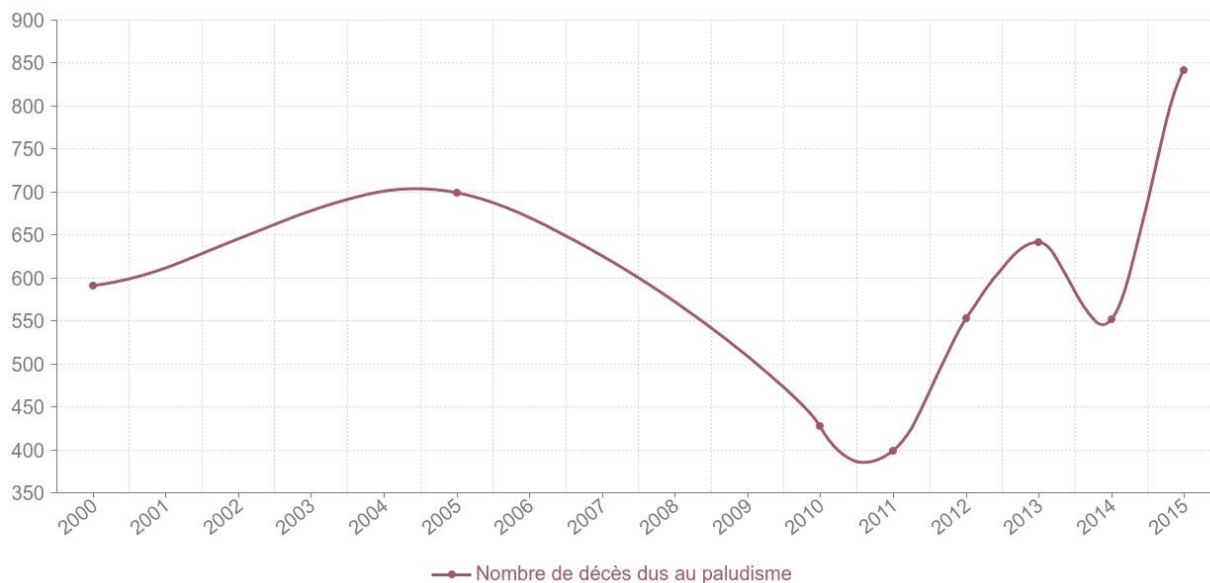


Figure 6: Evolution de la population à Madagascar entre 1960 et 2015. Source : Banque mondiale

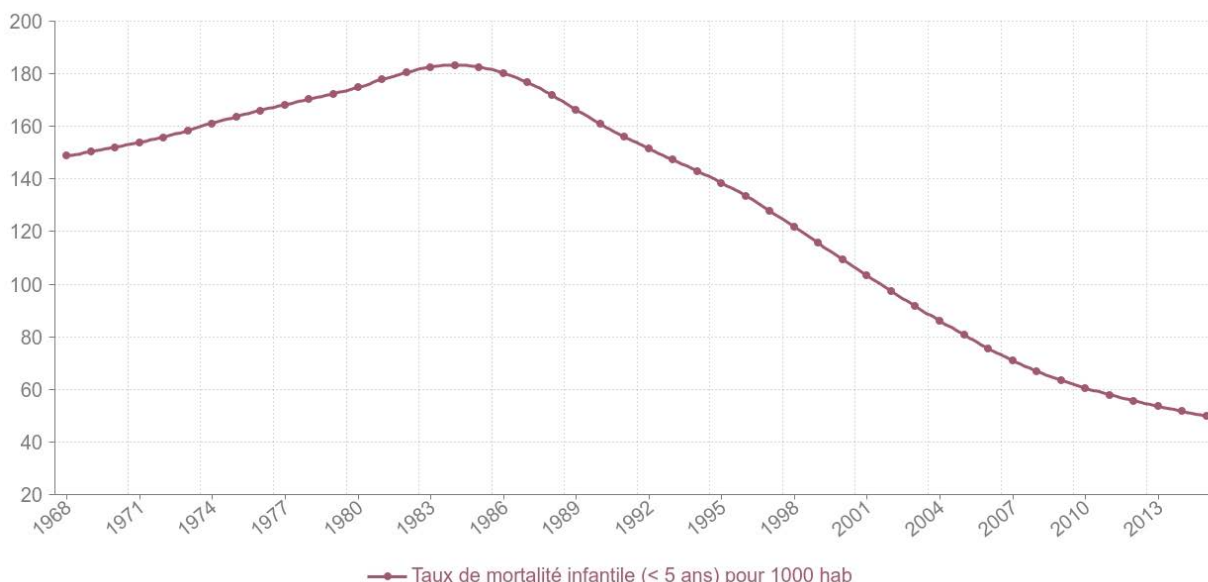


Figure 7: Evolution du taux de mortalité infantile (pour 1 000 enfants de moins de 5 ans). Source : Banque mondiale.



Illustration 3 : Route Nationale 5, Madagascar. Crédit photo Florian Girond. La route Nationale 5 permet de rejoindre Maroantsetra à partir de Toamasina (~400 Km, 3.5 jours de route en saison sèche).



Illustration 4: Centre de santé de base (CSB) de Morafeno, chef-lieu de commune rurale situé dans le district de Sambava. La Commune Rurale de Morafeno se situe à 27 Km au Sud-Ouest de la ville de Sambava au Nord-Est de Madagascar, dont 17 km de la piste y menant est secondaire (très boueuse et impraticable lors de la saison de pluie, voir illustration 3), ce qui rend le dispensaire enclavé en moyenne 05 mois sur 12. Dans le système de santé malagasy, un CSB est la structure de santé située au niveau périphérique (Commune). Le CSB1 est théoriquement tenu par un paramédical tandis qu'un CSB2, sis au Chef-lieu d'une commune et occupant un plus grand nombre de populations, devrait être dirigé par un Médecin.

I.3.2 - L'incidence du paludisme à Madagascar

Les interventions de lutte contre le paludisme au cours de la dernière décennie ont permis une diminution du fardeau de cette maladie, passant de 1 392 483 cas de paludisme présumés et confirmés en 2000 à 255 814 en 2011. Cependant, depuis 2012, Madagascar fait face à une recrudescence [17] du nombre de cas de paludisme avec 752 176 cas présumés et confirmés en 2015 [14] (Figure 8).

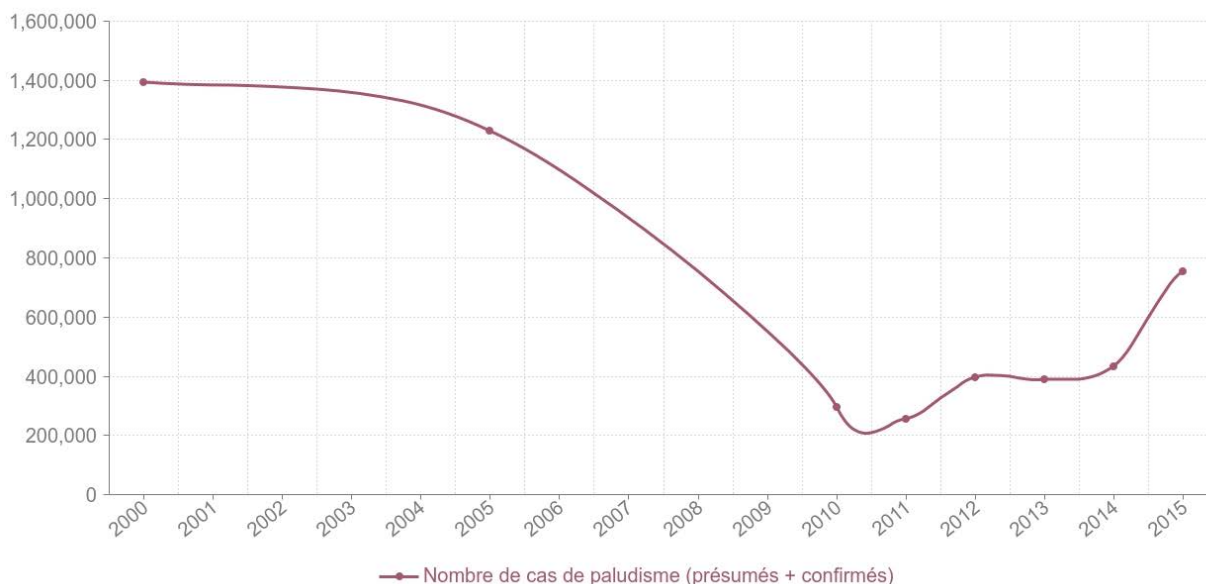


Figure 8: Évolution du nombre de cas de paludisme à Madagascar de 2000 à 2015. Source : World Malaria Report 2016

Cette situation se retrouve également dans le nombre de décès dus au paludisme, qui a largement diminué, passant de 591 à 398 de 2000 à 2011. Depuis, le nombre de décès a augmenté de 552 en 2012 à 842 en 2015 [14] (Figure 9), soit à un niveau supérieur à celui des années 2000.

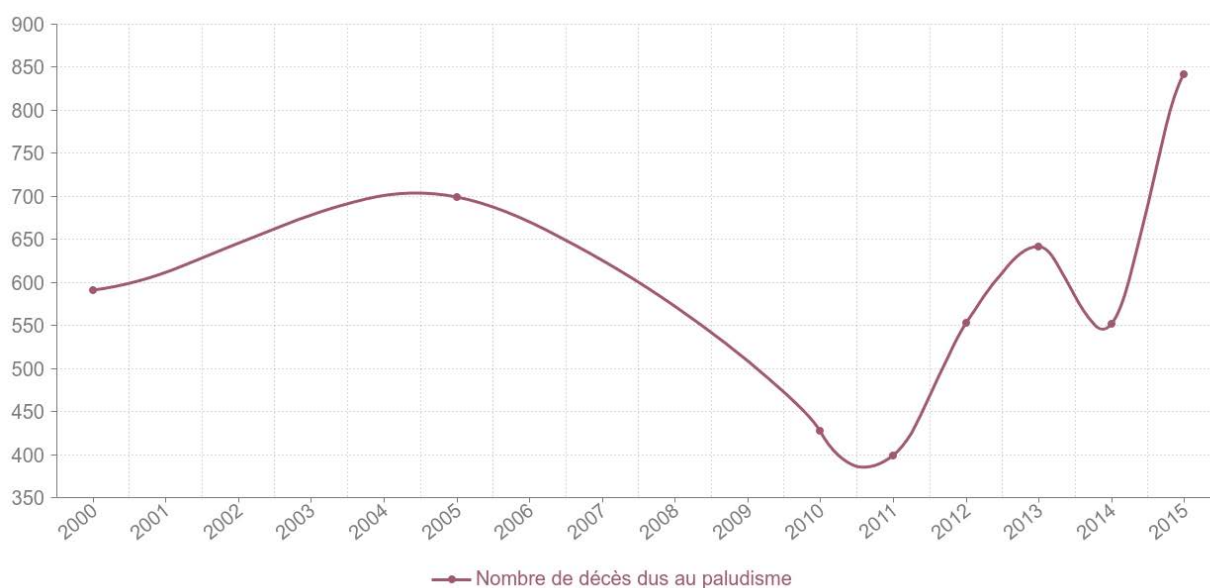


Figure 9: Évolution du nombre de décès du paludisme à Madagascar de 2000 à 2015. Source : World Malaria Report 2016

La part de morbidité de paludisme est passée de 21,6% en 2003 à 5% en 2011 pour les enfants de moins de 5 ans et de 17,6% à 2,3% pour ceux de plus de 5 ans. Entre 2010 et 2011, la maladie est passée de la 6^{ème} à la 8^{ème} cause de morbidité [18].

Concernant la mortalité, le taux est passé de 25,9% à 19% pour les enfants de moins de 5 ans et de 13,5% à 5% pour les personnes de plus de 5 ans entre 2003 et 2010 [5].

Ainsi, depuis 2012, le pays fait face à une persistance des épidémies de paludisme [7] soulignant la nécessité d'un système d'alerte précoce des épidémies. Parallèlement à la stagnation du financement international global disponible pour le contrôle du paludisme, le budget de lutte contre le paludisme à Madagascar a cessé d'augmenter jusqu'en 2010. En 2013, il était inférieur au budget de 2010 [20]. En outre, la crise politique initiée par le coup d'Etat de 2009 a entraîné une détérioration des conditions de santé globale, en particulier une réduction des ressources humaines de la santé dans les zones rurales [21] (voir partie V : La lutte contre le paludisme).

I.3.3 - Les faciès épidémiologiques du paludisme à Madagascar

À Madagascar, la période de transmission dépend du faciès épidémiologique. Elle débute généralement au mois d'octobre et se termine vers le mois de mai de l'année suivante, période correspondant à la saison pluvieuse et chaude. Selon la durée et l'intensité de la transmission, quatre faciès épidémiologiques caractérisés par un indice de stabilité (Macdonald, 1957) sont décrits à Madagascar [5]. Cet indice de stabilité différencie les zones de paludisme stable où une transmission intense conduit à une acquisition rapide de l'immunité au détriment d'un taux élevé de morbidité et de mortalité chez les enfants, et les zones de paludisme instable où la transmission épisodique ne permet pas à la population de développer une immunité entraînant de graves flambées affectant tous les groupes d'âge. Le profil altimétrique et la diversité des climats de l'île induisent une variété de modes de transmission (Figure 10).

- Le paludisme sur le faciès équatorial de la côte Est de Madagascar se caractérise par une forte transmission, stable, pérenne et intense dans les forêts et les savanes environnantes, conduisant au développement d'une forte prémunition chez les individus âgés de plus de 5 ans.
- Le paludisme sur le faciès tropical de la côte Ouest de Madagascar se caractérise par une transmission stable, saisonnière, régulière, et dure environ 6 mois entre octobre et avril.
- Le paludisme sur le faciès subdésertique dans le sud du pays se caractérise par une transmission courte ou aléatoire et instable, avec de fortes variations interannuelles. L'immunité y est faible, les zones sont favorables aux épidémies de paludisme.
- Le paludisme sur le faciès des Hauts-Plateaux (entre 1000 et 2000 m) se caractérise par une transmission instable, limitée par les températures et les pentes (limitant le développement de gîtes larvaires) avec de grandes variations interannuelles de températures et de précipitations.

Pour des raisons pratiques, les autorités sanitaires malgaches ont divisé le pays en 5 modèles opérationnels correspondant à ces modes de transmission mais tout en prenant en compte la division administrative à l'échelle des Districts. Il prend également en compte les marges qui sont situées entre les hauts plateaux du centre de l'île et les côtes (Figure 10).

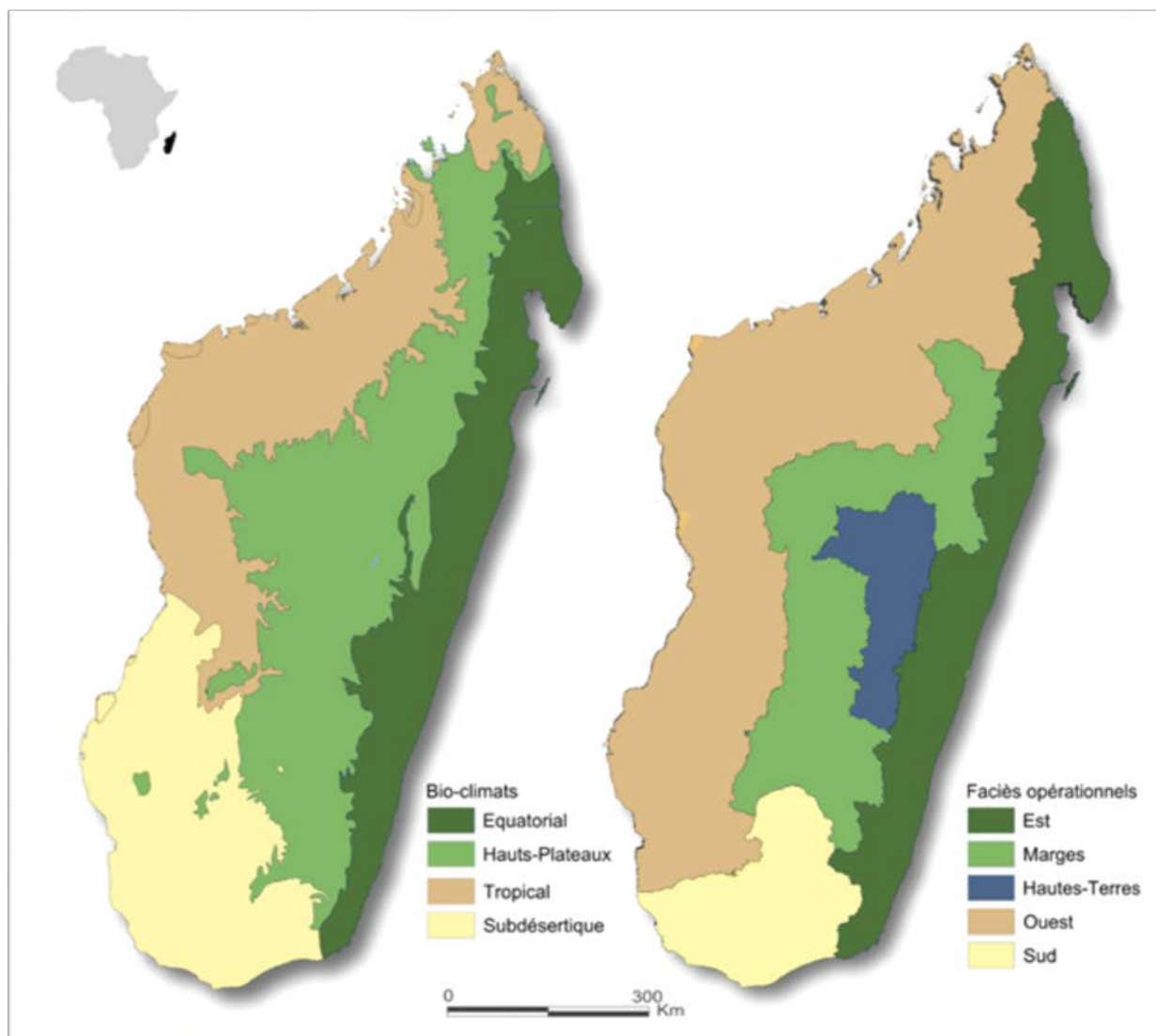


Figure 10: Faciès bioclimatiques et opérationnels à Madagascar.

I.3.4 - Les vecteurs et les parasites impliqués dans la transmission

Parmi les 5 espèces plasmodiales pouvant infecter l'homme, 4 sont présentes à Madagascar (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*), avec une prédominance de *P. falciparum* à plus de 99% [4] (Figure 11), correspondant à ce qui est attendu en terme de répartition entre *falciparum* et *vivax* sur le continent africain. L'infection plasmodiale est transmise par la piqûre de moustiques femelles du genre *Anopheles* porteur du parasite. Environ 40 espèces d'anophèles sont vectrices du paludisme dont 5 ont été décrites à Madagascar (*Funestus*, *Gambiae*, *Arabiensis*, *Mascarensis*, *Coustani*) [5].

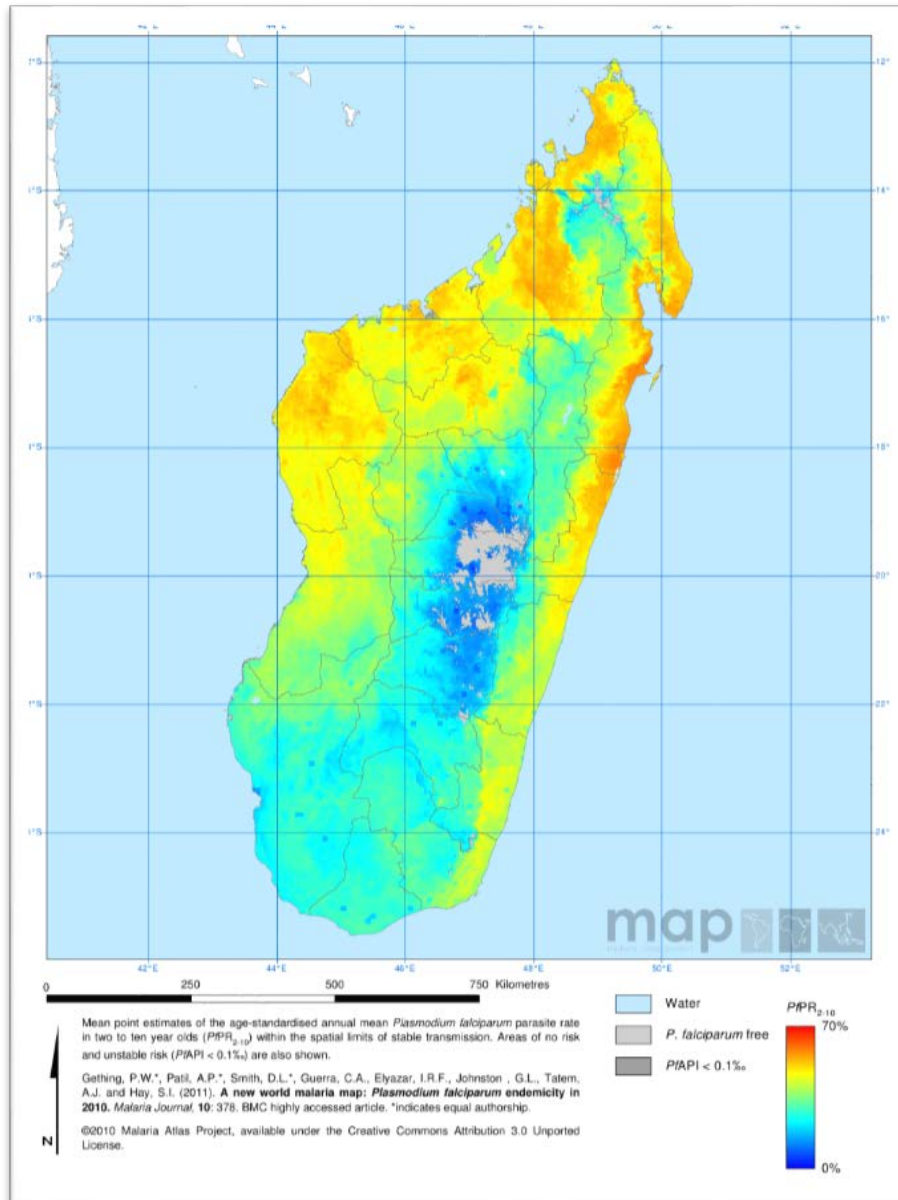


Figure 11: Distribution spatiale de l'endémicité du *Plasmodium falciparum* en 2010 à Madagascar. Source: Malaria Atlas Project, 2010.

I.4 - Les systèmes de surveillance du paludisme

Un système de surveillance du paludisme est un ensemble d'outils, de procédures, de ressources humaines et de structures collectant et produisant de l'information en continu sur les cas de paludisme et les décès, afin de guider la planification, le suivi et l'évaluation des programmes de contrôle et de lutte. Un système de surveillance efficace devrait permettre de déterminer les zones où les populations sont les plus affectées et de prédire, en fonction du nombre de cas et de décès, les tendances qui nécessitent des interventions supplémentaires, par exemple en cas d'épidémie. A posteriori, un tel système devrait aussi permettre d'évaluer l'impact des mesures de lutte.

Par la mise à disposition de ces informations, les gestionnaires devraient ainsi être en mesure d'optimiser l'utilisation des ressources vers les populations qui en ont le plus besoin et de réagir à des tendances inhabituelles, comme des épidémies ou une baisse du nombre des cas qui n'a pas lieu malgré une mise en œuvre étendue des interventions. En conséquence, les systèmes de surveillance sont primordiaux afin d'accélérer les gains de la lutte antipaludique et de rationaliser les ressources. La conception des systèmes de surveillance du paludisme doit prendre en compte et être adapté à différents paramètres opérationnels, dont : i) le niveau de la transmission ; et ii) les ressources disponibles pour mener la surveillance.

Cette phase de contrôle comprend l'accès au diagnostic et au traitement ainsi que la prévention des infections par le contrôle de vecteur. Selon la terminologie de l'OMS, si la transmission diminue suffisamment (ex : l'incidence annuelle est inférieure au seuil de 5‰ et le taux de positivité du test de diagnostic en dessous de 5% chez les patients suspectés de paludisme tout au long de l'année), le programme entre dans une phase de pré-élimination où les politiques sont progressivement adaptées afin d'assurer une surveillance adéquate et un traitement radical des cas. Lorsque ces politiques sont adoptées et l'incidence annuelle passe en dessous de la barre des 1 ‰, le pays entre dans la phase d'élimination au cours de laquelle toutes les personnes porteuses de parasites *Plasmodium* doivent être identifiées et traitées, et la transmission doit être interrompue par un contrôle approprié des vecteurs. Si la transmission locale a été complètement stoppée, le programme migre alors vers la phase "prévention de la réintroduction" et le pays peut être déclaré sans paludisme après 3 ans sans transmission locale. Dans l'hypothèse d'une élimination du paludisme dans l'ensemble des pays, la maladie serait alors considérée comme éradiquée. Dans un pays donné, les différentes régions peuvent se situer à différentes étapes du continuum, du contrôle à l'élimination. La gestion des cas et le contrôle des vecteurs sont présents tout au long de ces phases.

I.4.1 - Caractéristiques de la surveillance du paludisme dans les zones à transmission élevée et modérée

Les zones à transmission modérée à forte :

Les zones à transmission modérée à forte se caractérisent en général par [23]:

- Une forte proportion des cas et des décès par paludisme chez les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes étant également sensibles ;
- Une forte proportion de cas due à *Plasmodium falciparum* ;
- Une suspicion de paludisme pour une part élevée (en général > 20 %) des consultations externes, des patients hospitalisés et des décès enregistrés ;
- Une forte proportion d'épisodes fébriles due au paludisme ;
- Un taux de prévalence du parasite élevé chez les enfants (> 10 %) ;
- Des vecteurs (*anophèles*) efficaces ;
- Une fréquence élevée des décès liés au paludisme.

Les zones de transmission modérée à forte se retrouvent majoritairement dans les pays à faible revenu, où les dépenses de santé par habitant sont faibles. Ainsi l'offre de santé est généralement limitée avec des structures souvent dégradées et difficilement accessibles pour les populations. Les structures ne bénéficient pas des ressources humaines suffisantes et sont fortement enclin à des interruptions fréquentes dans l'approvisionnement en médicaments et en capacité de diagnostic parasitologique. Dans ce contexte, l'accent est alors mis principalement sur la baisse de la mortalité (par la prévention et la prise en charge adaptée des cas sévères), puis secondairement sur la diminution du nombre des cas.

Systèmes de surveillance en zones de transmission forte à modérée :

Dans le cas des systèmes de surveillance en zones de transmission forte à modérée, l'ensemble des cas individuels est reporté dans des registres consignants les tests effectués et leurs résultats. Compte tenu de la surcharge éventuelle des établissements de santé (rapport entre le nombre de cas important et les ressources humaines limitées), les systèmes de surveillance se basent sur la notification et l'utilisation de données agrégées par entités administratives de niveau supérieur (i.e. districts). La surveillance du paludisme est souvent intégrée dans un système plus large d'information sanitaire ou de surveillance des maladies transmissibles. La surveillance est essentiellement basée sur des cas hospitalisés pour cause de paludisme ainsi que les décès afin de répondre aux cas sévères et d'atteindre un objectif de zéro décès lié au paludisme. Les indicateurs sont agrégés au niveau des districts et du pays, afin d'évaluer l'efficacité des interventions de lutte et de dégager les tendances nécessitant une intervention de contrôle.

Ces indicateurs couvrent :

- l'incidence du paludisme et les taux de mortalité ;
- les taux généraux de consultation des patients ;
- l'activité diagnostique (taux annuel d'examen hématologiques) ;
- La qualité des diagnostics et de la notification par les établissements de santé.

I.4.2 - Caractéristiques de la surveillance du paludisme dans les zones à transmission faible

Les zones à transmission faible :

Les zones à transmission faible se caractérisent par :

- Une plus faible incidence des cas confirmés (par rapport aux zones de transmission modérées à fortes) ;
- Une répartition plus uniforme dans les différentes classes d'âge ou impactant plus fortement certaines populations plus exposées que d'autres ;
- Un taux de mortalité par paludisme plus faible qu'en zone de transmission modérée à forte ;
- Une prévalence du parasite chez l'enfant de 2 à 9 ans <10 % ;
- Les périodes de transmission sont en général marquées par une forte saisonnalité avec un risque plus élevé d'épidémies ;
- En dehors des périodes de fortes transmissions, la proportion de paludisme dans les cas de fièvres est faible ;
- Une répartition du paludisme davantage concentrée en foyers dans les districts ;
- Des cas importés représentant une part significative de l'ensemble des cas.

Systèmes de surveillance en zones de transmission faible :

Dans le cas des systèmes de surveillance du paludisme en situation de faible transmission, les établissements de santé tiennent des registres des cas individuels de paludisme en y consignant les tests diagnostiques effectués et les résultats. Au niveau des établissements, on entreprend la surveillance des cas sur la base de leur identification et des décès. L'objectif est d'identifier les groupes de la population avec la plus forte incidence du paludisme, ainsi que les sources probables de l'infection. Les cas sont portés tous les jours ou toutes les semaines sur un graphique pour déterminer les tendances requérant l'attention et inscrits sur des cartes selon leur village pour identifier les regroupements. Au niveau du district, le nombre des cas et le nombre des décès sont récapitulés chaque semaine ou chaque mois sur cinq diagrammes, identiques à ceux qu'on utilise en situation de forte transmission. On évalue ainsi l'impact des interventions de la lutte antipaludique et l'on dégage les tendances nécessitant une réponse urgente.

Ces diagrammes couvrent :

- l'incidence du paludisme et les taux de mortalité ;
- l'incidence du paludisme et les taux de mortalité proportionnels ;
- les taux généraux de consultations des patients ;
- l'activité diagnostique (taux annuel d'examens hématologiques) ;
- la qualité des diagnostics et de la notification par les établissements de santé.

Une analyse par zone couverte par les établissements de soin et par village est effectuée afin de d'établir des priorités pour les activités de lutte antipaludique. Des registres des cas sévères et des décès sont rapportés, et des investigations sont entreprises pour déterminer les points faibles du programme pour tâcher d'y remédier.

I.4.3 - Caractéristiques de la surveillance du paludisme en phase d'élimination du paludisme

Les zones en phase d'élimination :

Lors de la phase d'élimination, les cas se produisent sporadiquement ou dans des foyers bien délimités. Les cas importés peuvent représenter une part importante de l'ensemble des cas et constituer un risque de rétablissement de la transmission dans des zones où elle avait été interrompue auparavant. Les pays disposent de ressources suffisantes pour mener une enquête sur chacun des cas afin de vérifier s'il est importé ou s'il a été contracté localement et pour prendre les mesures de lutte appropriées. Dans certaines régions tempérées ou subtropicales, suite aux mesures de lutte, la part de cas causés par *P. vivax* tend à devenir supérieur à ceux causés par *P. falciparum*. Les systèmes de santé en situation de faible transmission nécessitent en général des systèmes de surveillance robustes avec un accès facile aux diagnostics et aux traitements. Le paludisme peut cependant se concentrer dans des populations marginalisées ou isolées, comme celles qui vivent dans des zones frontalières reculées, les travailleurs migrants ou les populations tribales ; il faut alors rechercher des moyens innovants pour couvrir ces groupes [23] (Malaria Elimination 8 Initiative).

Systèmes de surveillance en phase d'élimination :

Les systèmes de surveillance du paludisme en phase d'élimination se caractérisent par une surveillance basée sur l'identification des cas. Chaque cas confirmé est immédiatement notifié au niveau du district, puis au niveau provincial et central. Une investigation complète est menée dans chaque cas pour déterminer s'il est importé, contracté par transmission locale (introduit, indigène, rechute) par des moustiques ou induit.

Cas introduit : cas contracté localement, avec de fortes preuves épidémiologiques d'un lien direct avec un cas importé connu (première génération à partir d'un cas importé, c'est-à-dire que le moustique a été infecté par un cas classé comme importé).

Cas indigène : tout cas contracté localement (à l'intérieur des frontières nationales), sans preuve forte d'un lien direct avec un cas importé. Cette catégorie inclut les atteintes de première invasion différées par un paludisme à *P. vivax*, causé par des parasites contractés localement, avec une longue période d'incubation.

Rechute (clinique) : nouvelle manifestation d'une infection après une période de latence temporaire, résultant d'une activation des *hypnozoïtes* ; ne s'applique donc qu'aux infections par *P. vivax* ou *P. ovale*.

Cas induit : cas dont on peut retracer l'origine comme étant une transfusion sanguine ou une autre forme d'inoculation parentérale et non la transmission normale par un moustique.

Le laboratoire national de référence reconfirme tous les résultats positifs des tests et un échantillon des résultats négatif. Il organise la participation des laboratoires à un réseau national d'assurance de la qualité. Chaque nouveau foyer de transmission fait l'objet d'une enquête, y compris entomologique, pour déterminer les facteurs de risque et concevoir les stratégies optimales de lutte. Le foyer est ensuite classifié, avec une actualisation continue de sa situation. Le programme de lutte antipaludique contrôle l'étendue de la surveillance, principalement en

établissant les taux d'examens hématologiques par village et par mois dans les foyers à haut risque et en comparant le nombre de tests diagnostiques effectués avec le nombre attendu.

Au niveau du district, les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme établissent :

- les formulaires d'enquête sur les cas de paludisme, les dossiers des patients, les formulaires d'enquête sur les foyers et un registre des foyers avec l'évolution de leur situation ;
- les cartes montrant la répartition des cas selon les ménages, les gîtes larvaires des vecteurs, les sites possibles de transmission et les caractéristiques géographiques, comme des reliefs, des cours d'eau ou des routes ;
- les données sur les interventions intégrées de lutte anti-vectorielle. Les archives complètes des activités du programme et des résultats de la surveillance sont conservées en lieu sûr au niveau national pour la préparation à la certification de l'élimination du paludisme.

Caractéristiques du système de surveillance	Phase de contrôle	Phase d'élimination
Foyer	Chiffres agrégés	Basée sur les cas, foyers
Définition de cas	Cas cliniques confirmés	Toute infection par le paludisme
Etude de cas	Admissions, décès	Tous les cas
Echelle de temps	Résumé mensuel	Notification immédiate

Table 1: Surveillance par phase du programme : contrôle – élimination

À l'heure actuelle, il existe peu de systèmes d'information sur le paludisme pouvant recueillir, stocker, analyser et fournir des commentaires aux responsables de l'implémentation en se basant sur des informations en temps réel. De nombreux systèmes existants sont limités dans la couverture géographique, ne recueillent pas de données suffisantes pour éclairer la réponse rapide, ou ne sont pas liés à la prise de décision. Cette partie présentera des exemples de systèmes de surveillance du paludisme en phase d'élimination (car ce sont les plus avancés). Ces systèmes s'appuient sur une forte composante du concept de « santé mobile » (mobile Health : mHealth) détaillé dans la section suivante.

Chine

Le système d'information chinois pour le contrôle et la prévention des maladies se distingue pour sa rapidité, sa facilité de communication et son cadre de surveillance intuitif 1-3-7. Le cadre 1-3-7 stipule que les cas de paludisme doivent être signalés dans un délai d'un jour, l'enquête doit avoir lieu dans les trois jours, les enquêtes et les mesures de prévention mises en œuvre dans les 7 jours [24]. Les réponses recommandées varient selon les niveaux d'endémicité

et de risque, 1) « surveillance active et passive, avec une attention particulière pour les populations mobiles », dans les zones à plus forte incidence, 2) « surveillance passive en saison de transmission et surveillance active ciblant les foyers de transmission » dans les zones à paludisme saisonnier dans les zones frontalières [25].

Les îles Salomon et le Vanuatu

Le système de surveillance du paludisme mis en place aux Iles Salomon et Vanuatu, dénommé du Système d'aide à la décision spatiale (SDSS) se caractérise par des analyses automatisées et des résultats personnalisés, afin de guider une riposte ciblée et rapide [26]. Ce SIG s'appuie sur une composante temporelle et spatiale, ainsi que la couverture des interventions pour classer automatiquement les zones en fonction du risque et ensuite générer des recommandations de réponse spécifique. Le système d'information crée des cartes automatisées par ménage prenant en compte la couverture, l'incidence et des données géographiques et entomologiques supplémentaires. Des listes de tâches sont générées pour les équipes d'intervention et de gestion des cas pour chaque maison géo-localisée qu'elles doivent visiter.

Swaziland

Le système d'information sur le paludisme au Swaziland s'appuie sur un système de notification immédiate de la maladie (Immediate Disease Notification System, IDNS), un système de surveillance intégré au système de maladie à déclaration obligatoire et des résultats de surveillance qui sont rapidement transmis à une équipe qui peut initier une réponse [27]. Le personnel de l'établissement appelle un numéro sans frais pour signaler les cas à l'IDNS, qui envoie plusieurs messages de service de messages courts (SMS) avec les détails du cas au responsable local du programme de lutte contre le paludisme et à l'équipe de surveillance qui enquête dans les 48 heures. Des objectifs hebdomadaires et des commentaires sont fournis aux agents de surveillance afin d'améliorer la couverture et la rapidité du suivi et du dépistage.

Zanzibar

Grâce au Zanzibar's Malaria Case Notification (MCN), les cas sont signalés en temps réel et une plate-forme basée sur une tablette, informe les responsables de la lutte contre le paludisme du district afin d'effectuer le suivi [28]. Ce système permet de suivre les ménages ayant été visités dans le cadre d'une détection réactive des cas. Dans ce système, la surveillance est une intervention, où les rapports mobiles permettent la collecte de données en temps réel qui sont utilisés pour guider une réponse locale [29, 30].

I.4.4 - Limitations dans l'utilisation des données de surveillance

Les cas notifiés aux systèmes de surveillance du paludisme constituent un échantillon incomplet de l'ensemble des patients atteints de fièvre ou de paludisme. Dans la plupart des pays d'endémie, moins de la moitié des patients présentant des épisodes fébriles consultent dans les établissements de santé publics d'où provient la majorité des rapports de surveillance. Les données transmises peuvent également être incomplètes parce que tous les patients manifestant une fièvre ne bénéficient pas d'un test de diagnostic ou parce que les établissements n'enregistrent pas tous les patients ou ne transmettent pas des rapports mensuels. Ces facteurs peuvent rendre difficile la comparaison des taux d'incidence entre les zones.

En plus de n'être qu'une fraction de l'ensemble des épisodes fébriles et des cas de paludisme dans la communauté, les rapports de surveillance provenant des établissements de santé peuvent aussi représenter un échantillon biaisé, les personnes venant consulter dans un établissement pouvant vivre plus près et avoir davantage accès aux médicaments, à toute une gamme de services publics et jouir de meilleures perspectives économiques. Il est donc possible que les tendances observées dans les établissements de santé ne soient pas représentatives des tendances globales dans la communauté.

L'accessibilité générale des services influe sur la mesure dans laquelle un biais se produit : celui-ci sera plus probable si le système de santé traite seulement un petit pourcentage des patients ayant une fièvre ou le paludisme. Le biais dépend aussi de la mesure dans laquelle les interventions affectant l'incidence du paludisme sont en corrélation avec la présence d'établissements de santé. Comme la mise en œuvre de certaines interventions, telles que la distribution à grande échelle de moustiquaires imprégnées d'insecticide ou les pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent, n'est pas liée à la présence d'établissements de santé, des baisses du nombre des cas sont alors tout aussi probables dans des populations éloignées des établissements de santé que dans celles vivant à proximité.

I.4.5 - L'utilisation des technologies mobiles de communication dans les systèmes de surveillance

Définition :

MHealth est l'abréviation de « santé mobile », un terme utilisé pour la pratique de la médecine et de la santé publique soutenue par des dispositifs mobiles [31]. Le terme est le plus couramment utilisé en référence à l'utilisation de dispositifs de communication mobile, tels que les téléphones mobiles, ordinateurs tablettes et PDA, pour les services de santé et d'information. Le concept de mHealth fait partie de la « e-santé », c'est-à-dire de l'utilisation des technologies de l'information et de la communication (TIC), comme les ordinateurs, les téléphones mobiles, les satellites de communication, les moniteurs de patients, etc. pour les services de santé et d'information. Les applications de mHealth incluent l'utilisation de dispositifs mobiles pour (i) recueillir des données sur la santé communautaire et clinique, (ii) la mise à disposition d'informations sur la santé aux praticiens, aux chercheurs et aux patients, (iii) la surveillance en temps réel des signes vitaux des patients et (iv) la fourniture directe de soins (via la télémédecine mobile).

Le concept de mHealth a connu une croissance exponentielle ces dernières années dans les pays en voie de développement, résultat de la montée rapide de la pénétration de téléphonie mobile dans les pays à faible revenu, dont les réseaux téléphoniques filaires restent réduits et où l'internet tarde à se développer. Ce domaine apparaît donc largement comme un moyen d'offrir un meilleur accès à des segments plus importants d'une population dans les pays en développement et d'améliorer la capacité des systèmes de santé de ces pays à fournir des soins de santé de qualité [32]. Au sein du concept de mHealth, les projets visent une variété d'objectifs : (i) faciliter l'accès aux soins de santé et à l'information (en particulier pour les populations difficiles à atteindre) ; (ii) améliorer la capacité de diagnostic et de suivi de la maladie ; (iii) faciliter et accélérer la transmission de données ; et (iv) élargir l'accès à l'éducation et aux

formations médicales continues pour les acteurs de la santé [33].

Le terme mHealth a été inventé par Robert Istepanian comme l'utilisation de « communications mobiles émergentes et les technologies de réseau pour les soins de santé ». Une définition utilisée au sommet mHealth 2010 de la Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) était « la prestation de services de santé via des dispositifs de communication mobile » [34]. Bien que certains projets ne soient considérés uniquement dans le domaine de mHealth, le lien entre mHealth et eHealth est incontestable. Par exemple, un projet de mHealth qui utilise des téléphones portables pour accéder aux données sur les taux de VIH / SIDA nécessiterait un système de e-santé afin de gérer, stocker et évaluer les données. Ainsi, les projets e-santé fonctionnent souvent comme l'épine dorsale des projets mHealth [34].

Dans le même ordre d'idées, bien qu'elle ne soit pas clairement divisée par une telle définition, la e-santé peut être largement considérée comme une technologie qui soutient les fonctions et la prestation des soins de santé, alors que mHealth repose en grande partie sur l'accès à la santé [10]. Parce que mHealth est par définition basé sur la technologie mobile telle que les smartphones, elle peut mieux atteindre les zones, les personnes et / ou les professionnels de la santé avec une exposition préalablement limitée à certains aspects des soins de santé.

Justifications :

MHealth est un aspect de la e-santé qui pousse les limites de la façon d'acquérir, de transporter, de stocker, de traiter et de sécuriser les données brutes et traitées pour obtenir des résultats significatifs. Dans de nombreux cas, les utilisateurs distants sont de précieux contributeurs pour recueillir des données sur les maladies et les problèmes de santé publique tels que la pollution extérieure, les drogues et la violence.

La motivation du développement du domaine mHealth découle de deux facteurs. Le premier facteur concerne les innombrables contraintes ressenties par les systèmes de santé des pays en développement. Ces contraintes englobent une forte croissance de la population, un fardeau élevé de la prévalence de la maladie [35], une faible main-d'œuvre en soins de santé, un grand nombre d'habitants ruraux et des ressources financières limitées pour soutenir l'infrastructure sanitaire et les systèmes d'information sanitaire. Le deuxième facteur est la récente augmentation rapide de la pénétration de la téléphonie mobile dans les pays en développement vers de grands segments de la main-d'œuvre des soins de santé, ainsi que la population d'un pays dans son ensemble [36].

La combinaison de ces deux facteurs a motivé beaucoup de discussions sur la façon dont un meilleur accès à la technologie des téléphones mobiles peut être mis à profit pour atténuer les nombreuses pressions auxquelles sont confrontés les systèmes de santé des pays en développement.

L'apport du mHealth dans l'offre de soins de santé dans les pays à faible et moyen revenu :

Le fardeau de la maladie est en outre beaucoup plus élevé dans les pays à revenu faible ou intermédiaire que dans les pays à revenu élevé. Le fardeau de la maladie, mesuré en espérance de vie corrigée de l'incapacité (EVCI), est un mode d'évaluation du coût des maladies mesurant l'espérance de vie en bonne santé, c'est-à-dire en soustrayant à l'espérance de vie le nombre

d'années « perdues » à cause de la maladie, du handicap ou d'une mort précoce, est cinq fois plus élevé en Afrique que dans les pays à revenu élevé [35]. En outre, les pays à revenu faible et intermédiaire sont forcés de faire face à la fois à la pauvreté extrême et à l'incidence croissante de maladies chroniques, comme le diabète et les maladies cardiaques, un effet de l'affluence (relative). Les téléphones mobiles ont fait une entrée récente et rapide dans de nombreuses parties du monde à revenu faible et moyen, avec le taux de pénétration mondial de téléphonie mobile en forte augmentation au cours de la dernière décennie. L'amélioration de l'infrastructure technologique des télécommunications, la réduction des coûts des terminaux mobiles et l'augmentation générale des dépenses non alimentaires ont influencé cette tendance. Les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire utilisent les téléphones portables comme étant des « technologies de pointe ». C'est-à-dire que les téléphones mobiles ont permis à de nombreux pays en développement, même ceux dont l'infrastructure est relativement dégradée, de contourner la technologie de téléphonie fixe du XXe siècle et de passer sans transition à la technologie mobile moderne.

Le nombre d'abonnés au téléphone mobile dans le monde en 2007 a été estimé à 3,1 milliards d'une population mondiale estimée à 6,6 milliards (47%) [36]. Dans le monde à fin 2016, ce sont près de 7,4 milliards d'abonnements mobiles qui étaient souscrits, soit quasiment la totalité de la population mondiale, selon les estimations de l'International Telecommunication Union. Cela correspond ainsi à un taux de pénétration de 99,7%. 5,8 milliards de ces abonnements ont été souscrits dans des pays en développement.

Dans les pays en voie de développement, la pénétration des abonnements mobiles atteint 94,1% fin 2016 contre 126,7% dans les pays développés. Le marché approche la saturation : la croissance des abonnements n'est plus que de 2,2% par an (contre 2,6% entre 2014 et 2015 par exemple). Elle est surtout due aux pays en voie de développement (hausse de 2,5% en 2016).

En Inde, par exemple, alors que les taux de pénétration de la téléphonie mobile ont nettement augmenté, les taux de croissance les plus élevés se situent de loin dans les zones urbaines. La pénétration de la téléphonie mobile, en septembre 2008, était de 66% dans les zones urbaines, tandis que seulement 9,4% dans les zones rurales. La moyenne de l'ensemble de l'Inde était de 28,2% en même temps [37]. Ainsi, même si les téléphones portables peuvent offrir un accès plus important à une plus grande partie de la population, il y a certainement des questions d'équité à l'intérieur même du pays qui doit être considérée.

Les téléphones mobiles se propagent car le coût du déploiement de la technologie mobile diminue et les gens sont en moyenne plus riches dans les pays à revenu faible ou moyen [38]. Les fournisseurs, tels que Nokia, développent des technologies d'infrastructure et des téléphones moins chers (entre 50 à 100 Us dollars). Les dépenses de consommation non alimentaire augmentent dans de nombreuses régions du monde en développement, à mesure que le revenu disponible augmente, entraînant une augmentation rapide des dépenses consacrées aux nouvelles technologies, comme les téléphones portables. En Inde, par exemple, les consommateurs sont devenus et continuent à devenir plus riches. Les consommateurs transfèrent leurs dépenses de la nécessité à la discrétion. Par exemple, en 1995, 56% de la consommation des consommateurs indiens ont été consacrés à l'alimentation, contre 42% en 2005. Le nombre devrait

chuter à 34% d'ici à 2015. Cela étant dit, même si la part totale de la consommation a diminué, la consommation totale d'aliments et de boissons a augmenté de 82% entre 1985 et 2005, tandis que la consommation de nourriture et de boissons par habitant a augmenté de 24%. Les consommateurs indiens deviennent plus riches et dépensent de plus en plus, avec une plus grande capacité à dépenser sur les nouvelles technologies [39].

Les smartphones :

Des technologies de téléphones mobiles plus avancées permettent d'offrir de nouvelles prestations de soins de santé [31]. Les technologies des smartphones sont maintenant entre les mains d'un grand nombre de médecins et d'autres professionnels de la santé dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Bien que loin d'être omniprésent, la diffusion des technologies de smartphone ouvre des portes aux projets de mHealth tels que le diagnostic à distance et la télémédecine, la navigation sur le Web, la navigation GPS, l'accès aux informations sur les patients sur le Web, et les systèmes d'information sur la gestion de la santé décentralisée (Health Management Information System).

Bien que l'adoption de la technologie des smartphones par le domaine médical ait progressé dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, il convient de noter que les capacités des téléphones mobiles dans les pays à revenu faible ou intermédiaire n'ont pas atteint la sophistication des pays à revenu élevé. L'infrastructure qui permet la navigation sur le Web, la navigation GPS et le courrier électronique via les smartphones n'est pas aussi bien développée dans la plupart des pays à revenu faible ou intermédiaire [40]. La disponibilité et l'efficacité accrues des systèmes de transmission de la voix et des données en plus du déploiement rapide de l'infrastructure sans fil vont probablement accélérer le déploiement de systèmes et de services de santé mobiles dans le monde [41].

Autres technologies : Au-delà des téléphones portables, des ordinateurs portables sans fil et des logiciels spécialisés sont actuellement développés, testés et commercialisés dans le domaine mHealth. Beaucoup de ces technologies, tout en ayant une certaine application aux pays à revenu faible ou moyen, se développent principalement dans les pays à revenu élevé. Cependant, grâce à de vastes campagnes de plaidoyer en faveur des logiciels libres et libres, les applications commencent à être adaptées et à s'investir dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [32].

Certaines autres technologies de mHealth incluent :

- Dispositifs de surveillance du patient ;
- Dispositifs mobiles de télémédecine / télé-soins ;
- Micro-ordinateurs ;
- Logiciel de collecte de données ;
- Technologie du système d'exploitation mobile ;

Les données sont devenues un aspect particulièrement important de mHealth. La collecte de données requiert à la fois un dispositif de collecte (téléphones portables, ordinateur ou appareil portable) et un système d'hébergement/stockage des données. Les données sont principalement axées sur la visualisation de texte statique, mais peuvent également s'étendre à des algorithmes de prise de décision interactive, à d'autres informations d'image visuelle et à des capacités de communication grâce à l'intégration de fonctionnalités de messagerie électronique et

SMS. L'intégration de l'utilisation du SIG et du GPS aux technologies mobiles ajoute un composant de cartographie permet de « baliser » les données vers une localisation précise ou une série d'emplacements particuliers.

Surveillance de la maladie, collecte de données à distance et suivi d'épidémie :

Les projets réalisés dans ce domaine visent à utiliser la capacité des téléphones mobiles à collecter et à transmettre des données rapidement, à moindre coût et de manière relativement efficace. Les données concernant l'emplacement et les niveaux de certaines maladies (comme le paludisme, le VIH / sida, la tuberculose et la grippe aviaire) peuvent aider les systèmes médicaux ou les ministères de la santé ou d'autres organisations à identifier les épidémies et à mieux cibler les ressources médicales dans les zones les plus nécessiteuses. De tels projets peuvent être particulièrement utiles en cas d'urgence, afin de déterminer où se trouvent les plus grands besoins médicaux dans un pays.

Les décideurs et les fournisseurs de soins de santé au niveau national, du district et de la collectivité ont besoin de données précises pour évaluer l'efficacité des politiques et des programmes existants et en définir de nouveaux. Dans le monde en développement, la collecte d'informations sur le terrain est particulièrement difficile car de nombreux segments de la population sont rarement en mesure de visiter un hôpital, même en cas de maladie grave. Le manque de données sur les patients crée un environnement ardu dans lequel les décideurs peuvent décider où et comment dépenser leurs ressources (parfois limitées). Bien que certains logiciels dans cette zone soient spécifiques à un contenu ou à une zone particulière, d'autres logiciels peuvent être adaptés à tout objectif de collecte de données.

En conclusion, l'utilisation de la technologie du téléphone mobile (en combinaison avec une interface Web) dans les soins de santé se traduit par une augmentation de la commodité et l'efficacité de la collecte des données, transfert, stockage et analyse de la gestion des données par rapport aux systèmes papier. Des études formelles et des évaluations préliminaires de projets démontrent cette amélioration de l'efficacité de la prestation des soins de santé par la technologie mobile. Néanmoins, le concept de mHealth ne doit pas être considéré comme une panacée pour les soins de santé. Parmi les problèmes organisationnels possibles, mentionnons la garantie d'une utilisation appropriée et des soins appropriés du téléphone, des pertes et vols, et de la prise en compte des coûts liés à l'achat d'équipement. De plus, l'utilisation de la technologie mobile permettant une remontée en temps réel ne devient pertinente que lorsque les données sont de haute qualité. Il y a donc une difficulté à comparer les interventions de mHealth à d'autres interventions prioritaires et fondées sur des données probantes.

I.5 - Le système de santé à Madagascar

I.5.1 - Organisation du système de santé à Madagascar

Le système de santé à Madagascar s'articule autour de la structure administrative. Il comporte 4 niveaux bien distincts:

- La Direction du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) est placée sous la tutelle directe de la Direction Générale de la Santé depuis 2011. Les documents de politique et stratégique sont développés au niveau central avec la collaboration du niveau périphérique et des directives sur la mise en œuvre de la lutte contre le paludisme sont appliquées suivant les différents niveaux de système de santé.
- Le niveau régional coordonne son exécution et sa mise en œuvre au niveau des régions et de leurs districts sanitaires de rattachement.
- Le niveau district constitue le niveau périphérique et assure toutes les activités de lutte contre le paludisme au niveau des Centres Hospitaliers (CH) et des Centres de Santé de Base (CSB). En termes d'infrastructures, le secteur public dispose de 138 CH, de 1 600 CSB de niveau 2 (présence d'un médecin) et de 879 CSB de niveau 1 (infirmier, sage-femme ou aide-soignant) et 14 989 personnels de santé. Madagascar dispose d'un important secteur privé avec 350 centres de santé privés ou affiliés aux organisations confessionnelles. Il existe également un secteur pharmaceutique privé avec un réseau de 22 grossistes pharmaceutiques, 200 officines et plus de 1 000 dépôts de médicaments.
- Le Niveau Communautaire constitue la base du système. C'est à la fois un acteur et un bénéficiaire. A côté des secteurs publics et privés, il existe un réseau d'agents communautaires encadrés par des comités, des formations sanitaires et des Organisations non Gouvernementales (ONG) internationales et nationales.

I.5.2 - L'Institut Pasteur de Madagascar

L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) (Illustration 5) est un établissement scientifique privé malgache à but non lucratif et reconnu d'utilité publique. Il est placé sous le Haut patronage du Gouvernement de la République Malgache et régi par la convention de 1961 qui lie l'Institut Pasteur à Paris et le Ministère de la Santé Publique de Madagascar. L'IPM a pour mission de contribuer à la prévention et au traitement des maladies et au développement économique par des activités de recherche, de formation et de santé publique. L'IPM dispose de fonds propres grâce à son activité de diagnostic et de vaccination. Il reçoit également des subventions provenant d'organisations privées et publiques, tels que : Ministères français de la recherche et des affaires étrangères (dont le dispositif 5% Fonds Mondial), USAID, President's Malaria Initiative, CDC, DHHS (Ministère de la santé des USA), Ministère de la Santé Publique de Madagascar, Global Fund – Fonds Mondial, Union Européenne, Principauté de Monaco, Fondation Total, Sanofi-Aventis, Association Orange solidarité, Fondation Telma, Région Réunion, industrie pharmaceutique et autres opérateurs économiques.



Illustration 5: Institut Pasteur de Madagascar, Bâtiment Girard (crédit photo : Institut Pasteur de Madagascar)

Le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) associe aujourd’hui 33 instituts (Illustration 6).



Illustration 6: Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP)

Ce statut de membre du RIIP, confère à l’IPM quatre missions principales (i) des activités de recherche directement appliquées aux priorités de santé nationales avec plus de 125 projets de recherche réalisés entre 2011 et 2015; (ii) des activités de santé publique par ses Centres de Référence de l’Organisation Mondiale de la Santé ou Nationaux, autorisant des missions d’expertises ou des interventions à la demande du Ministère de la Santé, (iii) des activités de formation et d’enseignement essentielles dans le contexte malgache avec plus de 250 étudiants/stagiaires formés par an, (personnel médical, scientifiques et techniciens, nationaux et internationaux), et (iv) des activités de service (Centre de Biologie Clinique, Laboratoire d’Hygiène des Aliments et de l’Environnement, Centre International de Vaccination) directement appliquée aux priorités de santé nationales, essentiellement en microbiologie et en épidémiologie

des maladies infectieuses, plus de 125 projets de recherche réalisés entre 2011 et 2015.

L'unité d'épidémiologie

L'Unité d'Epidémiologie mène des activités de recherche, de santé publique et de formation. Ses activités de recherche s'appuient sur la conduite d'études cliniques, sur la rédaction de protocoles d'étude jusqu'à l'analyse des données et la publication des résultats, sur des modélisations spatio-temporelles utilisant des Systèmes d'Information Géographique (SIG) appliqués à la santé, et sur la surveillance démographique au sein d'un observatoire en population dans le district de Moramanga. Ses activités de santé publique comprennent la surveillance épidémiologique avec notamment l'animation du réseau sentinelle de surveillance des maladies à potentiel épidémique et la participation à des investigations d'épidémies. En termes d'activités de formation, l'unité accueille des internes de santé publique de l'Université d'Antananarivo, des stagiaires malgaches et étrangers dans le cadre de Masters, de travaux de thèses d'exercices et de thèses d'université. L'unité organise des formations sur les bonnes pratiques cliniques (BPC), en statistiques appliquées (Stata et R) et participe également aux ateliers organisés à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Depuis 2011, l'Unité d'Epidémiologie est un des sites d'accueil des stagiaires FETP (« Field and Epidemiological Training Program ») formés dans l'Océan Indien dans le cadre du Réseau Sega – One Health de la Commission de L'Océan Indien (COI).



Illustration 7: Membres de l'unité d'Épidémiologie 2016.

En 2015, les activités de recherche de l'unité portaient sur le réseau sentinelle des fièvres à Madagascar et son évaluation ; la malnutrition chronique et aigüe à Madagascar (prévalence, causes et interventions) ; le système de suivi démographique et sanitaire à Moramanga (Madagascar) ; l'économie de Santé sur PEV et prise en charge Pneumonie communautaire ; l'hypertension artérielle à Moramanga : dépistage, risques et observance des traitements ; la prédiction des épidémies de paludisme par serveur cartographique ; l'étude SIG

sur les zones prioritaires pour l'aspersion intra-domiciliaire (paludisme) ; les principaux pathogènes associés à la fièvre ; l'enquête Nationale sur l'Iode et le Sel à Madagascar ; les complications des avortements provoqués à Madagascar ; la prévalence et physiopathologie de l'entéropathie environnementale pédiatrique en Afrique Sub-Saharienne.

I.5.3 - Le système national de surveillance du paludisme

Il n'existe pas de règles strictes indiquant aux pays le système de surveillance à adopter. Cela dépend du niveau de transmission du paludisme et de la capacité du programme de lutte à effectuer les activités spécifiques. Certains pays en situation de transmission relativement forte peuvent adopter certaines des approches appliquées en situation de faible transmission ; leurs programmes de lutte devraient alors progresser plus rapidement grâce à un meilleur ciblage des interventions. Nombre de pays à faible transmission peuvent souhaiter adopter certaines approches appliquées en phase d'élimination. Des approches différentes peuvent être utilisées selon les situations au sein d'un même pays, en particulier lorsque l'intensité de la transmission varie selon la géographie, ce qui est le cas à Madagascar. Le système national de routine de gestion de l'information sanitaire à Madagascar suit une pyramide ascendante, processus multi-étapes d'agrégation de données et de transfert entre les niveaux selon un calendrier mensuel fixe. Des résumés sur papier de toutes les consultations des patients des centres de santé communautaires sont transférés soit par l'intermédiaire des établissements de santé soit par l'intermédiaire des agents de santé communautaires, dans les 112 bureaux de district de santé de Madagascar. Les données y sont saisies dans le logiciel de base de données GeSIS et est accessible par le Ministère de la santé régional et central ainsi que par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) [42, 43]. Les cliniques privées se trouvent à la périphérie du système de routine de gestion de l'information sanitaire mais sont tenues également envoyer leurs rapports au système de santé publique. Cependant, cette pratique s'avère en réalité très rare et cette caractéristique est explicitement prise en compte dans le système de données de routine [18]. Outre le système national de gestion de l'information sanitaire, un système parallèle de transmission de données, le Système intégré de surveillance et de lutte contre les maladies, est conçu comme système d'alerte précoce contre les épidémies de maladies à déclaration obligatoire, y compris le paludisme. Des rapports sous format papier ou électronique sont envoyés hebdomadairement au PNLN pour analyse. Dans la pratique, ce canal de communication est faible et peu développé dans la plupart des districts sanitaires ; le President's Malaria Initiative (PMI) à Madagascar a identifié seulement huit des 112 districts comme ayant des rapports fonctionnels [44]. La surveillance des épidémies est également effectuée directement au niveau de l'établissement de santé en fonction des tendances hebdomadaires observées dans les cas de TDR positifs. Les capacités de diagnostic biologique en dehors de la capitale sont limitées.

En ce qui concerne l'accessibilité aux soins, le programme assure une politique de gratuité pour les mesures de prévention et de prise en charge des accès palustres simples. Cependant, les difficultés d'accès géographiques aux services de santé, particulièrement dans les zones enclavées limitent la portée des efforts d'équité. Un mécanisme de coordination spécifique à la lutte contre le paludisme a été mis en place et comprend des organes de soutien comme le Comité consultatif technique d'experts du paludisme, la Taskforce de Roll Back Malaria (RBM) qui disposent des ressources humaines qualifiées, des experts internationaux et enfin la Commission nationale pour la lutte contre le paludisme.

La surveillance sentinelle

Un système de surveillance sentinelle est utilisé lorsque des données de haute qualité sont nécessaires en temps quasi réel sur une maladie particulière et qui ne pourraient être obtenues par un système de surveillance national. L'unité temporelle de notification est définie afin d'obtenir une forte probabilité d'observation des cas de la maladie en question. Alors que la plupart des systèmes de surveillance nationaux reçoivent des données exhaustives du plus grand nombre des acteurs de la santé ou des établissements de santé, un système sentinelle implique de façon délibérée un réseau limité de sites d'information soigneusement sélectionnés. Les données recueillies dans un système sentinelle bien conçu peuvent être utilisées pour signaler les tendances, identifier les épidémies et surveiller le poids de la maladie dans une communauté, en fournissant une alternative rapide et économique à d'autres méthodes de surveillance.

Une collaboration entre le Ministère de la Santé Publique (MSANP) et l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a permis la mise en place d'un réseau de surveillance sentinelle des fièvres [7]. Ce réseau, créé en 2007 suite aux épidémies concomitantes de Dengue et de Chikungunya (Janvier 2006), permet de suivre les tendances de certaines maladies à potentiel épidémique, dont le paludisme. Il s'appuie aujourd'hui sur 34 formations sanitaires et centres de santé de base, répartis dans les 22 régions de Madagascar (Figure 12). Tous les modes de transmission du paludisme sont représentés : treize sites sont localisés sur le faciès de transmission de l'Ouest, sept dans l'Est, cinq dans les marges, quatre dans les Hautes-Terres Centrales (HTC) et deux dans le Sud. Ces modes de transmission englobent respectivement, 21,0%, 27,5%, 13,7%, 31,9% et 5,9% de la population malgache.

Conformément à la politique nationale, l'infection palustre est confirmée ou non par un Test de Diagnostic Rapide (TDR) pour chaque patient fébrile, c'est-à-dire présentant une température axillaire non rectifiée supérieure ou égale à 37,5°C. L'utilisation des TDR et les technologies de communication mobile : téléphones mobiles, tablettes numériques et des personal digital assistant (PDA), etc. permettent une confirmation et une transmission des cas de paludisme de façon quotidienne. Ces données sont alors automatiquement enregistrées dans une base de données sur un serveur à l'IPM.

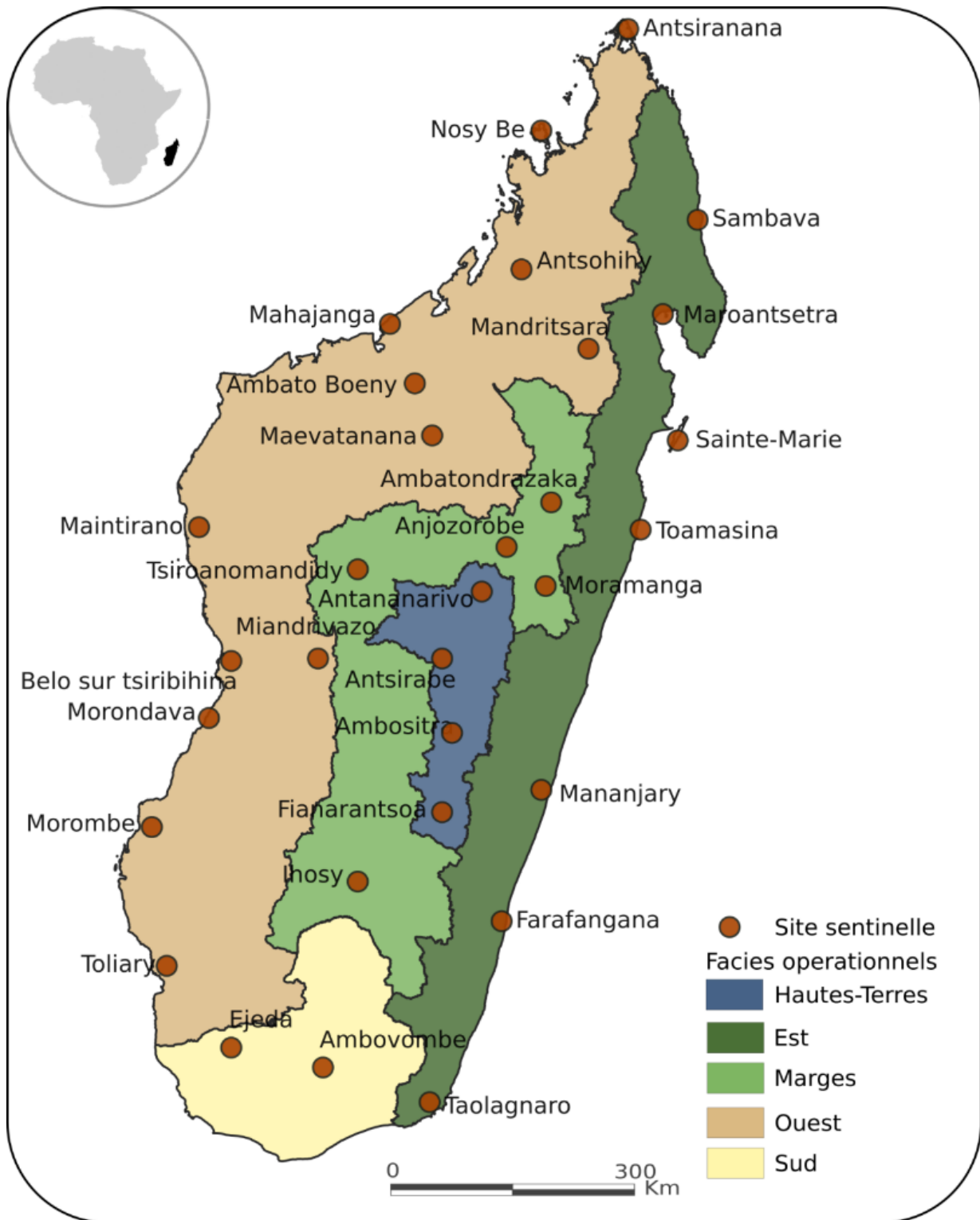


Figure 12: Réseau de surveillance sentinelle des maladies à potentiel épidémique.

I.6 - Objectifs de la thèse

L'objectif principal de cette thèse est la mise en place et l'évaluation d'un système d'alerte précoce des épidémies de paludisme basé sur le réseau de surveillance sentinelle des maladies à potentiel épidémique à Madagascar. Le système doit permettre d'évaluer les données dès leurs mises à disposition et de diffuser l'information au moyen de différents canaux de diffusion à tous les professionnels de la santé impliqués afin d'aider à l'interprétation rapide et aux mesures ultérieures visant à contrôler toute épidémie présumée de paludisme. Chaque étape de la chaîne de traitement de l'information devant répondre à des défis à la fois techniques et scientifiques. Premièrement, comment les nouvelles technologies mobiles, tout en prenant en compte l'insuffisance de couverture en internet, peuvent-elles faciliter la transmission des données de surveillance ? Deuxièmement, comment acquérir et intégrer de façon automatique des données de surveillance environnementales issues de la télédétection dans un système de surveillance du paludisme ? Quelles sont les données et sources de données environnementales pertinentes et accessibles pouvant être intégrées en temps réel dans le système ? quelles en sont les contraintes techniques et scientifiques ? Troisièmement, quelles méthodes de détection des tendances et de prédictions des épidémies sont les plus pertinentes et les plus adaptées à l'analyse des données de surveillance sentinelles et comment les appliquer à notre système ? Comment mettre à disposition des acteurs de la lutte contre le paludisme des indicateurs à la fois fiables, dynamiques et interactifs ? En enfin, comment le système de surveillance sentinelle peut-il s'avérer utile pour l'évaluation de l'impact des interventions de lutte contre le paludisme afin de guider l'orientation des programmes nationaux à Madagascar ?

II - Les systèmes d'alerte précoce

Les systèmes d'alerte précoce sont utilisés afin de détecter des aberrations dans les données de surveillance du paludisme et/ou de prévoir une augmentation de la transmission du paludisme sur la base des conditions environnementales tout en prenant également en compte les mesures de lutte effectives. Ils ont été préconisés principalement comme un moyen de maximiser le délai de détection au cours duquel les décideurs peuvent planifier et mettre en œuvre des activités de lutte contre le paludisme [10]. Il est important de faire la distinction entre les différentes terminologies qui sont utilisées pour décrire les activités de suivi du risque épidémique qui comprend la détection précoce des épidémies (surveillance des cas), l'alerte précoce (généralement basée sur la surveillance des conditions météorologiques) et les prévisions à long terme utilisant les prévisions climatiques saisonnières. Ces éléments sont distincts mais complémentaires. Ces activités sont basées sur différentes données en entrée et leurs sorties diffèrent donc en termes de spécificité temporelle et spatiale, de délais et du degré d'incertitude inhérent aux modèles. Ces éléments représentent également différents types de défis techniques. D'un point de vue programmatique, il est important que les composants d'un système d'alerte précoce soient mis en œuvre progressivement et dans un ordre de priorité approprié. Plus précisément, il est généralement recommandé qu'un système de détection précoce efficace, basée sur la surveillance des cas, soit en place avant que le développement de modèles prédictifs (et nécessairement exploratoires) plus complexes ne soit effectué [11].

II.1 - La détection précoce

La détection précoce des épidémies consiste à reconnaître le début d'une situation épidémique en mesurant les changements dans l'incidence de la maladie au niveau local grâce à une surveillance hebdomadaire sur des sites sentinelles. Pour limiter leur impact, il faut détecter les épidémies de paludisme et mettre en place des mesures d'endigement efficaces dans les deux semaines qui suivent leur apparition [46]. Bien que ce mécanisme de détection offre peu de délais (jours ou semaines) pour la préparation et la mise en œuvre des mesures de prévention, il peut conduire à une réponse rapide et efficace pour prévenir ou réduire la morbidité et la mortalité.

Les méthodes statistiques de détection ont donc pour fonction d'isoler les signaux suspects à investiguer, de façon réactive (donner l'alerte assez tôt pour permettre les mesures de contrôle), sensible (ne pas passer à côté de signaux) et spécifique (ne pas désigner à tort comme signal ce qui n'est que du bruit de fond). Ces trois qualités sont importantes : un signal manqué ou une alerte détectée tardivement ne permettent pas la mise en place de mesures, et de trop nombreuses fausses alertes peuvent faire manquer un signal d'une réelle importance épidémiologique [47]. Cependant, le manque de consensus sur la définition d'épidémie de paludisme [16] a conduit de ce fait à une multiplication des méthodes de détection.

II.1.1 - Les algorithmes de détermination des seuils d'alerte

Le type d'épidémies à détecter, les connaissances à leur sujet, la disponibilité des données historiques, des données à utiliser ou à exclure, des covariables à prendre en compte et des prétraitements éventuels à appliquer et la nature des données, sont autant d'éléments à prendre en compte et qui orientent le choix de la méthode à utiliser. Plusieurs algorithmes ont ainsi été développés, présentant selon les situations des facilités d'utilisation mais également des limites à prendre en compte lors des interprétations :

- 75th Percentile : Cette méthode très simple a été préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [17] et ne nécessite pas nécessairement d'ordinateur pour réaliser les calculs. Le seuil d'alerte est fixé au troisième quartile supérieur des cinq années précédentes des cas mensuels pour un lieu donné, c'est-à-dire supérieure à la deuxième valeur la plus élevée pour chaque mois parmi les cinq ans.
- Cullen : Une méthode proposée par Cullen et al [18] utilise les cinq dernières années de données pour déterminer le nombre moyen mensuel de cas et fixe le seuil épidémique à la moyenne plus deux écarts-types. Parce que des années anormales ont une plus grande influence sur cette méthode, il est ainsi recommandé d'exclure même de façon arbitraire les années épidémiques.
- C-SUM : Le Center for Disease Control and Prevention (CDC) a développé une méthode basée sur la précédente, appelée Cumulative-Sum (C-SUM) [19]. La référence historique est calculée comme la moyenne du nombre de cas pour le mois précédent, le mois en cours et le mois suivant, pour les cinq années précédentes

afin d'augmenter la taille de l'échantillon des cas historiques et réduire l'impact des mois dits aberrants sur le calcul du seuil. La moyenne plus deux fois l'écart-type de ces 15 observations est utilisé pour calculer une valeur seuil.

- **Pente hebdomadaire** : Une quatrième méthode a été développée pour les sites ne disposant pas de suffisamment de données pour construire une valeur de référence. L'idée de cette méthode est que la multiplication rapide du nombre de cas de semaine en semaine pourrait signaler le début d'une épidémie [20]. Ainsi une alerte est définie comme un doublement du nombre de cas hebdomadaires pendant 3 semaines consécutives. Cette méthode peut, en principe, être utilisée pour construire des seuils d'alerte en l'absence de données historiques.

Technique	Méthode	Avantages	Inconvénients
OMS [17]	Limite du 3ème quartile des cas mensuels par rapport aux 5 années précédentes	Ne nécessite pas d'ordinateur Applicable à des données hebdomadaires	Nécessite un minimum de 5 années de données historiques
Cullen [18]	Moyenne des cas mensuels + 2 déviations standard calculée sur les 5 années précédentes	Calcul simple ; Applicable à des données hebdomadaires	Nécessite un minimum de 5 années de données historiques Exclusion arbitraire des années épidémiques
C-SUM [19]	Nombre de cas pour un mois donné, le mois précédent et le mois suivant à partir des 5 dernières années, plus 2 écarts-types.	Applicable à des données hebdomadaires Lissage des fluctuations de transmission	Nécessite un minimum de 5 années de données historiques Exclusion arbitraire des années épidémiques
Pente hebdomadaire [20]	Doublement du nombre de cas hebdomadaires pendant 3 semaines consécutives.	Ne nécessite pas de données historiques	S'applique difficilement sur des données de forte amplitude

Table 2: Algorithmes de détermination des seuils de détection : Description, avantages et inconvénients.

Le PNLP à Madagascar répond à deux catégories de flambées :

- Dans les régions considérées à faible transmission, notamment dans les régions des Hautes-Terres Centrales et les faciès désertique du Sud, des preuves de transmission autochtone déclenchent une intervention d'urgence.
- Dans les zones de plus forte transmission, deux définitions opérationnelles de détection sont appliquées à l'échelle du centre de santé : (i) un total hebdomadaire de cas confirmés par TDR dépassant la moyenne plus deux écarts-types calculé à partir d'au moins trois années de données rétrospectives ; ou ii) dans les centres de santé dépourvus d'un seuil d'épidémie défini, par un doublement hebdomadaire des cas positifs au TDR sur 3 semaines consécutives (pente hebdomadaire).

II.1.2 - Evaluation des méthodes de détection

L'objectif principal de l'évaluation des méthodes de détection des épidémies est de faire des inférences quant à leur efficacité. Une évaluation objective de la performance est essentielle pour identifier les méthodes les plus appropriées, mais cette démarche n'est pas soumise à des normes et se fait généralement dans un cadre non standardisé.

Une méthode de détection traite le signal et produit en sortie une détermination de la présence ou de l'absence d'un événement (ici, une épidémie). La précision de la méthode de détection est signalée en utilisant différents indicateurs tels que la sensibilité (capacité de la méthode à donner un signal positif en cas d'une épidémie) et la spécificité (capacité de la méthode à donner un signal négatif en absence d'épidémie). Les méthodes de détection peuvent souvent être ajustées pour augmenter ou diminuer la sensibilité.

En l'absence de référence sur les épidémies passées, cela crée des défis dans la détermination des critères appropriés pour examiner la pertinence des méthodes de détection des épidémies sur des données authentiques. Elle nécessite la spécification au préalable de ce qui est recherché et nécessite une définition opérationnelle d'une épidémie. En conséquence, de nombreux critères ont été utilisés pour évaluer les performances de détection des épidémies, et la majorité des études dans le domaine ne fournit pas une évaluation complète de la performance des méthodes testées [22]. Ces facteurs introduisent des obstacles à l'accumulation des connaissances dans le domaine, ainsi que l'application plus large de la recherche à la pratique. Cependant, quatre méthodes principales peuvent être identifiées : l'approche descriptive, la méthode dérivée, l'approche épidémiologique et l'approche par données de simulation [22].

- **Approche descriptive**

L'approche descriptive est caractérisée par la description des performances en se basant sur la nature des événements détectés et les conditions dans lesquelles les alertes se produisent. Cette méthode s'appuie sur des indicateurs à la fois qualitatifs et quantitatifs des données analysées et des événements détectés, incluant l'incidence, la saisonnalité, le type d'alerte détectée, la fréquence, la durée des alertes, le délai entre l'alerte et le pic, etc.

L'analyse réalisée par Hutwagner et al. [23] fournit un exemple de l'approche descriptive. Les performances de cinq algorithmes de détection basées sur quatre ensembles de données historiques ont été décrites et comparées sans l'utilisation de critère spécifique. Une

approche descriptive peut également être utilisée afin d'évaluer les méthodes de détection d'épidémie par rapport à des critères autres que les épidémies elles-mêmes. Par exemple, Teklehaimanot et ses collègues [20] ont évalué l'impact potentiel de la détection par rapport à des cas potentiellement empêchés, un concept qui repose sur un ensemble d'hypothèses sur l'efficacité des interventions spécifiques de santé publique. L'approche descriptive est le plus souvent appliquée dans les premiers stades de l'évaluation des méthodes.

- **Approche épidémiologique**

Cette approche est la plus couramment utilisée pour l'évaluation des méthodes de détection [25]. Un jugement d'expert est utilisé pour déterminer l'occurrence d'événements d'importance en termes de santé publique en utilisant des techniques traditionnelles d'investigation épidémiologique. Pour déterminer si une alerte représente bien une épidémie, un jugement d'expert peut se baser sur une variété d'informations disponibles (surveillance et enquêtes épidémiologiques) et peut ainsi varier selon les méthodes d'investigation et les données utilisées.

L'analyse de Terry et Huang [25] illustre l'utilisation de l'approche épidémiologique. Les signaux provenant d'un système de surveillance syndromique ont été évalués prospectivement par une enquête épidémiologique sur les événements qui ont produit le signal. Les enquêtes ont suivi un format structuré, afin de déterminer si le signal était associé à un événement d'importance en termes de santé publique. Cependant, les enquêtes épidémiologiques peuvent nécessiter beaucoup de ressources et peuvent varier selon l'opinion des experts.

- **Approche dérivée**

L'approche dérivée se distingue par l'utilisation d'un indicateur standard d'épidémie pour calculer les mesures de performance. Cette approche implique la détermination d'un seuil subjectif d'alerte sur la base d'un nombre absolu de cas ou défini statistiquement. L'analyse rétrospective permet de mesurer la capacité d'une méthode à détecter ces épidémies définies préalablement. Cette méthode permet de calculer et de comparer le délai de détection, la sensibilité, la spécificité pour différentes méthodes.

Lewis [24] a utilisé l'approche dérivée pour étudier l'efficacité de différentes méthodes pour la détection précoce des épidémies de méningite en Afrique. Un seuil a été rétrospectivement défini avec un taux d'incidence de la méningite dépassant 70 et 100 cas pour 100 000 habitants. Le pic épidémique a été défini comme la semaine avec la plus forte incidence. L'analyse rétrospective des données a ensuite été effectuée pour comparer la capacité des différentes méthodes à détecter ce pic. Cependant la performance des méthodes de détection peut varier en fonction des critères prédéfinis. La définition d'épidémies utilisée dans l'approche dérivée combine des éléments à la fois de l'approche descriptive et de l'approche épidémiologique en se basant sur la définition d'un seuil épidémiologiquement « crédible ». Elle n'est donc pas considérée comme indépendante des autres approches décrites ici.

- **Approche par simulation d'épidémies**

L'utilisation de données simulées répond à un certain nombre de problèmes liés à l'utilisation des données authentiques, notamment pour déterminer avec précision l'existence et la date des épidémies dans les séries chronologiques et dans le cas où les données historiques viendraient à manquer. Elle permet d'évaluer la capacité des méthodes de détection à identifier des épidémies simulées de différentes amplitudes [26]. L'approche par simulation d'épidémies permet une évaluation quantitative et reproductible des indicateurs de performance, y compris la sensibilité et la spécificité, sur des échantillons de grande taille.

Reis et Mandl [58] ont utilisé des données simulées pour évaluer la performance du modèle à identifier les épidémies simulées de différentes tailles. Un total de 233 foyers simulés de 7 jours a été inséré à 15 jours d'intervalle dans un jeu de données dans lequel aucun foyer n'était connu. La simulation a été répétée avec des épidémies de différentes tailles, et la sensibilité des modèles de détection a été comparée à une spécificité fixe.

Cependant ces modèles sont liés aux hypothèses utilisées pour construire les données (la taille de l'épidémie, la forme de l'épidémie, le taux de base et les caractéristiques, et la distribution spatiale). Les méthodes de simulation d'épidémies peuvent également influencer sur les résultats de l'évaluation par des effets produits par le procédé de simulation qui ne reflète pas le système ou processus en cours de modélisation.

II.2 - Les systèmes d'alerte précoce

Les systèmes d'alerte précoce des épidémies de paludisme reposent sur des indicateurs de risque de transmission utilisés pour prédire le moment d'une augmentation (comme les anomalies de précipitation et/ou de température), et les indicateurs de vulnérabilité de la population utilisés pour prédire la gravité de l'impact (tels que le mauvais état nutritionnel, la rupture en médicaments, la résistance aux médicaments, la perte d'immunité en raison de l'histoire récente de la faible transmission), ainsi que les méthodes de lutte.

Les systèmes d'alerte précoce peuvent donner des délais supérieurs à la détection précoce, de quelques semaines à quelques mois. Ce délai supplémentaire permettrait la planification et la mise en œuvre de mesures de prévention et de contrôle. Les méthodes de prédiction s'appuient, elles, sur différentes approches, la modélisation statistique, la modélisation mathématique et les méthodes dites de Machine Learning (auto-apprentissage informatique). Nous ne ferons pas de présentation détaillée de ces deux dernières méthodes car notre but est d'utiliser les méthodes pouvant s'appuyer sur les séries chronologiques issues de la surveillance sentinelle à Madagascar.

II.2.1 - Les méthodes statistiques de type SARIMA(X)

La modélisation univariée d'une série temporelle s'effectue en règle générale par l'utilisation d'une régression linéaire incluant deux composants : un terme autorégressif (AR) qui établit un lien entre les observations actuelles et passées de la variable d'intérêt et une moyenne mobile (MA). Lorsqu'un modèle s'appuie exclusivement sur une AR(p) pour modéliser le profil temporel d'un nombre de cas de paludisme par exemple, la valeur de cette variable est une combinaison linéaire des nombres de cas observés aux p périodes précédentes auquel est ajoutée une erreur de mesure aléatoire pour la période actuelle. La simplicité de cette approche en fait son principal avantage. Cependant ces méthodes autorégressives présupposent qu'il y ait une stationnarité dans les séries étudiées. Deux types de non stationnarité sont admis : une stationnarité déterministe (A) et une stationnarité stochastique (B).

- A) Un processus non stationnaire déterministe à une forme générale $y_t = f(t) + \varepsilon_t$, où $f(t)$ est une fonction déterministe du temps (t) et ε_t est un terme d'erreur aléatoire de moyenne nulle, de variance finie et en général indépendant et identiquement distribué.
- B) Un processus non stationnaire stochastique est un processus explosif vis-à-vis de ses réalisations passées.

Une transformation des données permet en général de stabiliser les séries non stationnaires. Dans le cas de la tendance déterministe, il faudra identifier la forme paramétrique de $f(t)$ et la soustraire à y_t pour obtenir une transformation stationnaire de la série. Dans le cas de la tendance stochastique, la différenciation des données permet de rendre le processus stable. Notons qu'un processus peut posséder une tendance à la fois déterministe et stochastique. Une approche différente de modélisation des séries temporelles s'appuie sur la technique des moyennes mobiles (MA) sur les erreurs combinées à un processus autorégressif AR(p) pour construire un

modèle à composants $AR(p)$ et $MA(q)$, appelé $ARMA(p, q)$. Une composante saisonnière peut être ajoutée au modèle $ARMA(p, q)$ dénoté $ARMA(p, q)(P, Q)$ où p et q sont les paramètres habituels du modèle ARMA et P, Q sont des paramètres spécifiques à la composante saisonnière. On obtient alors un modèle ARMA saisonnier sous l'hypothèse de la stationnarité.

Des modèles dynamiques existent pour les séries non stationnaires d'origine stochastique. Il s'agit des modèles $ARIMA(p, d, q)$ et $SARIMA(p, d, q)(P, D, Q)_s$, qui sont des modèles adaptés aux séries qui deviennent stationnaires par différenciation d'ordre d pour les caractéristiques non saisonniers et d'ordre D pour caractéristiques saisonniers.

Certaines méthodes statistiques de prévision basée sur les séries chronologiques utilisent les valeurs passées et les valeurs courantes ou passées des variables explicatives exogènes pour établir des prédictions. Il s'agit ici de rechercher le meilleur ajustement de la variable expliquée aux variables explicatives telle que la somme des carrés de résidus soit minimisée. Ainsi, lorsqu'un modèle est identifié pour modéliser une série chronologique, on peut lui ajouter des variables explicatives exogènes dont on suppose l'influence directe. On obtient alors des modèles appelés ARX, ARMAX ou ARIMAX. La composante X du modèle indique que le processus dépend de variables explicatives exogènes. Les méthodes de modélisation de l'incidence du paludisme utilisent par exemple les variables liées aux conditions climatiques telles que la température, l'humidité, etc.

Des fonctions de transfert dynamique, basées sur la théorie développée par Box et Jenkins (1969), permettent de mieux capturer les mécanismes de la relation différée (« avec retard ») entre les variables explicatives et la variable expliquée. Par exemple entre l'apparition des pluies, puis des vecteurs, puis des cas de paludisme. Elle s'oppose par définition à la régression linéaire simple qui spécifie un effet immédiat d'une variable explicative sur une variable dépendante. Les modèles ARIMA ne prennent pas en compte les relations non-linéaires entre les variables indépendantes et dépendantes.

II.2.2 - Les modèles dynamiques des populations : S.I.R

L'approche de prédiction diffère entre les modèles mathématiques et d'autres approches telles que les modèles de régression linéaire et les modèles de type ARIMA. Le modèle mathématique divise la population de l'étude dans différents compartiments et utilise des équations différentielles pour modéliser la transition au fil du temps des individus d'un groupe à l'autre. En utilisant les équations différentielles, ces modèles peuvent représenter explicitement la dynamique de l'infection du paludisme, les populations de moustiques et l'immunité. Il existe différents modèles par compartiments déterministes, à savoir les modèles SI (Susceptible, Infected), SIS (Susceptible, Infected, Susceptible), SIR (susceptible, Infected, Recovered), SEIRS (susceptible, Exposed, Infected, Susceptible, Recovered), par exemple.

Le modèle SI (Susceptible, Infecté) a été développé par Hamer (1906) et est le plus simple. Il est utilisé lorsqu'aucune guérison n'est possible. L'apparition de nouveaux cas parmi les susceptibles est fonction du nombre de susceptibles au temps t noté $S(t)$, de contagieux $I(t)$, et du taux de contact entre les personnes R , qui correspond à la probabilité pour un susceptible de devenir infecté lorsqu'il est en contact d'un infecté. R_0 , décrivant le nombre moyen de nouvelles infections dues à un individu malade. Si ce nombre est inférieur à 1 alors l'épidémie tendra à

s'éteindre, tandis qu'elle pourra persister voire s'étendre si $R_0 > 1$.

Le modèle SIS permet un retour de l'état infecté à l'état susceptible. Il peut être utilisé pour un modèle de diffusion d'un rhume par exemple. Le modèle SIR (pour sain, infecté et retiré), aussi appelé modèle Kermack-McKendrick (1927) a été utilisé pour expliquer l'accroissement rapide du nombre de malades lors des épidémies de peste (Londres 1665-1666) et de choléra (Londres 1865). Le modèle SIR suppose qu'il n'y ait pas de période d'incubation, c'est-à-dire qu'un individu susceptible qui contracte la maladie devient immédiatement infecté. Le modèle SIR permet de prendre en compte la part des individus immunisés ou décédés.

Le modèle SEIR (susceptible, exposé, infecté, retiré) est utilisé pour les maladies pour lesquelles la période pendant laquelle l'individu est infecté, mais n'est pas encore infectieux, est longue (phase d'incubation importante) par exemple pour la grippe et le paludisme. Les modèles SEIRS peuvent également être développés afin de prendre en compte une perte d'immunité. Les inconvénients des modèles mathématiques comprennent la difficulté de trouver des données spécifiques au réglage des paramètres. En outre, la complexité de calcul de ces modèles augmente avec le nombre de paramètres.

II.2.3 - Les modèles d'auto-apprentissage informatisé

Un réseau de neurones est une méthode d'apprentissage informatique qui relie un ensemble d'entrées (par exemple des covariables météorologiques) à des sorties (par exemple, un nombre de cas de paludisme). La connexion entre les entrées et les sorties se fait par « neurones » et le nombre de liens et le poids correspondants sont choisis pour donner le meilleur ajustement aux données d'entraînement. Les réseaux de neurones ont prouvé leur utilité dans leur capacité à gérer les relations non-linéaires d'un grand nombre de paramètres, ainsi que leur capacité à détecter toutes les interactions possibles entre les variables prédictives.

Les modèles mathématiques et les réseaux de neurones sont capables de capturer des seuils ou des limites sur la transmission du paludisme qui ne pourraient être facilement capturés par des approches statistiques. Par exemple, dans des modèles linéaires généralisés, une petite diminution de la température conduit à une faible diminution de l'incidence du paludisme. Les réseaux de neurones et les modèles mathématiques peuvent exprimer explicitement qu'il n'y aura pas de transmission du paludisme en dessous d'une certaine température. Cependant dans ce type d'approche, plus le nombre de paramètres d'entrée inclus dans le modèle est élevé, plus il sera difficile de déterminer comment le réseau prendra sa décision, et plus les exigences en termes de calcul informatique seront importantes. En outre, plusieurs milliers d'observations sont généralement nécessaires pour adapter un réseau neuronal avec confiance.

II.2.4 - L'évaluation des méthodes de prédiction

Il est important d'évaluer la précision des modèles en utilisant des prévisions « véritables » sur des séries chronologiques. Autrement dit, il serait invalide d'évaluer un modèle de prédiction uniquement sur sa capacité à estimer les valeurs de façon rétrospective. Un modèle parfaitement ajusté aux données historiques ne signifie pas nécessairement qu'il sera à même d'effectuer des prédictions précises de manière prospective.

Lors du choix d'un modèle, il est courant d'utiliser une partie des données disponibles pour l'entraînement et utiliser la partie restante du jeu de données pour tester le modèle. La taille de l'ensemble du jeu de test est typiquement d'environ 20% de la série totale, sachant que cette valeur est dépendante de la longueur de l'échantillon disponible et de l'horizon de prédiction estimé. La taille de la série test devrait idéalement être au moins aussi grande que l'horizon de prévision maximal requis.

La validation croisée (« cross-validation ») est une méthode d'estimation de fiabilité d'un modèle fondé sur une technique d'échantillonnage. Il existe au moins trois techniques de validation croisée : « tests et validation » ou « holdout method », « k-fold cross-validation » et « leave-one-out cross-validation » (LOOCV).

Tests et validation ou holdout method :

Cette méthode se base sur une division de l'échantillon de taille n en deux sous échantillons. Le premier pour l'apprentissage (communément supérieur à 60 % de l'échantillon) et le second pour le test. Le modèle est bâti sur l'échantillon d'apprentissage et validé sur l'échantillon de test. L'erreur est estimée en calculant un test, une mesure ou un score de performance du modèle sur l'échantillon de test, par exemple l'erreur quadratique moyenne.

K-fold cross-validation :

Dans cette méthode, on divise l'échantillon original en k échantillons, puis on sélectionne un des k échantillons comme ensemble de validation et les $(k-1)$ autres échantillons constitueront l'ensemble d'apprentissage. On calcule comme dans la première méthode le score de performance. Puis on répète l'opération en sélectionnant un autre échantillon de validation parmi les $(k-1)$ échantillons qui n'ont pas encore été utilisés pour la validation du modèle. L'opération se répète ainsi k fois afin que chaque sous-échantillon ait été utilisé exactement une fois comme ensemble de validation. L'indicateur de précision est enfin calculé pour estimer l'erreur de prédiction.

Leave-one-out cross-validation:

La troisième méthode est un cas particulier de la deuxième méthode où $k = n$, c'est-à-dire que l'on apprend sur $n-1$ observations puis on valide le modèle sur la i ème observation et l'on répète cette opération n fois.

Dans le domaine des statistiques, la précision d'une prévision est le degré de proximité entre la quantité annoncée (prévue) et la valeur réelle (observée) de la série. Diverses mesures directes peuvent être utilisées pour estimer l'erreur de prévision présentant chacune des avantages et des inconvénients. Ces mesures peuvent être en général automatiquement calculées à partir du logiciel statistique utilisé, R par exemple.

Soit y_i représente la $i^{\text{ème}}$ observation et \bar{y}_i représente la prédiction de y_i . Pour les méthodes de mesures dépendantes de l'échelle des valeurs, l'erreur de prévision est simplement $e_i = y_i - \bar{y}_i$. Les mesures de précisions étant basées sur e_i elles ne peuvent être utilisées pour établir des comparaisons entre des séries basées sur différentes échelles. Les deux méthodes échelle-dépendante les plus couramment utilisées sont basées sur des mesures des erreurs absolues ou des erreurs au carré :

Moyenne des erreurs absolues : $MAE = \text{mean}(|e_i|)$

Racine carré de l'erreur quadratique : $RMSE = \sqrt{\text{mean}(e^2_i)}$

Lorsque l'on compare les méthodes de prévision sur un ensemble unique de données, le MAE est populaire car il est facile à comprendre et à calculer.

Les mesures des erreurs en pourcentage ont l'avantage d'être indépendantes de l'échelle et sont donc souvent utilisées pour comparer les performances de prévisions entre les différentes séries de données. La mesure la plus couramment utilisée est :

Où le pourcentage d'erreur est donné par $p_i = \frac{100e_i}{y_i}$ et la moyenne absolue du pourcentage d'erreur (Mean absolute percentage error) est donné par :

$$MAPE = \text{mean}(|p_i|)$$

Les mesures fondées sur le pourcentage des erreurs ont l'inconvénient d'être infini ou indéfini si $y_i = 0$ pour tout i dans la période d'étude, et ayant des valeurs extrêmes lorsque y_i est proche de zéro. Cette méthode a aussi l'inconvénient d'associer un poids plus lourd aux erreurs négatives qu'aux erreurs positives. Cette observation a conduit à l'utilisation d'une méthode dénommée "symétrique" MAPE (sMAPE) proposée par Armstrong (1985, p.348). Elle est définie par :

$$sMAPE = \text{mean}(200|y_i - \bar{y}_i| / (y_i + \bar{y}_i))$$

Toutefois, si y_i est proche de zéro, \bar{y}_i est également susceptible d'être proche de zéro. Ainsi, la mesure implique la division par un nombre proche de zéro, ce qui rend le calcul instable. En outre, la valeur de sMAPE peut être négative, elle n'est donc pas une mesure d'« erreurs de pourcentage absolu ».

Hyndman et Koehler (2006) ont proposé une alternative à l'utilisation des pourcentages d'erreurs lorsque l'on veut comparer la précision des prévisions dans plusieurs séries à différentes échelles. Il s'agit de pondérer les erreurs en se basant sur une série test à partir d'une méthode de prévision simple. Pour une série chronologique non-saisonnnière, un moyen utile de définir une erreur pondérée est d'utiliser les prévisions issues d'un modèle naïf :

$$q_j = \frac{e_j}{\frac{1}{T-1} \sum_{t=2}^T |y_t - y_{t-1}|}$$

Parce que le numérateur et le dénominateur impliquent tous deux des valeurs sur l'échelle des données d'origine, q_j , cette méthode est indépendante de l'échelle des données. Une erreur pondérée est inférieure à 1 si elle résulte d'une meilleure prévision que la prévision naïve moyenne calculée sur les données d'entraînement. A l'inverse, il est supérieur à 1 si la prévision est moins bonne que la prévision naïve moyenne calculée sur les données d'entraînement.

$$q_j = \frac{e_j}{\frac{1}{T-m} \sum_{t=m+1}^T |y_t - y_{t-m}|}$$

Pour les données transversales, une erreur pondérée peut être définie comme :

$$q_j = \frac{e_j}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |y_i - \bar{y}|}$$

Dans ce cas, la comparaison se fait par rapport à la moyenne des prévisions. Cela ne fonctionne vraiment pour les données de séries chronologiques car il peut y avoir des tendances et d'autres structures dans les données, ce qui rend la comparaison de la moyenne assez pauvre. Par conséquent, la prévision naïve est recommandée lors de l'utilisation des données de séries chronologiques. L'erreur absolue moyenne est tout simplement :

$$\text{MASE} = \text{mean}(|q_j|)$$

II.3 - La prédiction des épidémies à long terme

Les systèmes de prédiction des épidémies à longue échéance s'appuient sur des prévisions climatiques et sur les indices d'oscillation australe d'El Niño (ENSO) afin de prédire le risque épidémique plusieurs mois en avance sur de vastes zones géographiques. Le phénomène ENSO fait référence à un cycle irrégulier de réchauffement et de refroidissement des Températures de Surface de la Mer (TSM) dans l'Est de l'océan Pacifique équatorial. Ce phénomène, nommé respectivement, El Niño et La Niña, est accompagné de changements dans les profils de pression atmosphérique au-dessus de l'océan Pacifique et affecte non seulement la circulation atmosphérique locale, mais aussi des répercussions globales sur le climat à travers les « téléconnexions » dans l'atmosphère [59, 60]. Les événements majeurs d'El Niño se produisent à des intervalles irréguliers variant de deux à sept ans et sont associés à des précipitations supérieures à la moyenne. Ainsi, les progrès réalisés dans la prévision d'El Niño au cours de la dernière décennie ont amélioré la capacité à prévoir les températures et les précipitations jusqu'à plusieurs mois à l'avance [61, 62]. Les prévisions saisonnières de température et de précipitations ont le potentiel de fournir des avantages sociétaux importants, en particulier pour la prédiction, le contrôle et la prévention des maladies sensibles au climat comme le paludisme. La possibilité de prévoir les épidémies de paludisme à l'aide d'informations climatiques offre la possibilité d'intensifier les mesures de contrôle aux moments de plus grand risque afin de réduire la morbidité et la mortalité. L'utilisation de prévisions saisonnières dans les MEWS dans une région particulière nécessitent au préalable des compétences de prévision suffisantes et un lien entre la variabilité du climat et l'incidence du paludisme pré-établi. Ainsi, une compréhension des facteurs locaux qui affectent la transmission du paludisme est cruciale pour le développement de prédictions épidémiques basées sur le climat. Bien que ces prévisions ne soient pas très précises, elles peuvent être utilisées pour accroître la sensibilisation aux problèmes possibles et permettre la préparation et l'allocation des ressources pour une épidémie éventuelle lors de la prochaine saison de paludisme. Ces méthodes de prévision à longue échéance n'ont pas été abordées pendant cette thèse.

II.4 - L'apport de la télédétection et des systèmes d'information géographique dans les systèmes d'alerte précoce

Les technologies de télédétection (observation à distance) par satellite produisent une abondance de données environnementales pouvant être utilisées en santé humaine [63]. Les mesures du rayonnement réfléchi, émis et rétrodiffusé fournissent des informations sur la végétation, l'humidité, la température et d'autres caractéristiques spatiales et temporelles de la surface de la Terre. Ces données peuvent être utilisées pour cartographier les conditions environnementales pouvant influencer sur le développement et la transmission des agents pathogènes, des habitats pour les vecteurs et les hôtes et sur les expositions humaines [64–67]. La constellation actuelle des satellites d'observation de la Terre offre donc un énorme potentiel pour soutenir la recherche. Ces satellites offrent un grand choix de résolutions spatiales, temporelles et radiométriques pour fournir des données de surveillance environnementale de haute qualité sur n'importe quel point du globe. Ceci est particulièrement intéressant dans les pays en développement où les risques pour la santé liés aux maladies infectieuses induites par l'environnement sont les plus élevés et où la disponibilité des données issues des stations météorologiques est la plus limitée.

Il existe un intérêt général à utiliser les données d'observation de la Terre pour cartographier et prévoir le risque de paludisme et d'autres maladies à transmission vectorielles [68, 69]. Les mesures satellitaires de la pluviométrie, de la végétation, de l'humidité du sol et de l'eau de surface peuvent servir d'indicateurs à d'éventuels lieux de reproduction des moustiques et les relevés de surface et de température de l'air peuvent fournir des informations sur les taux de développement des moustiques et des pathogènes. Les flambées de maladies vectorielles présentent des réponses retardées à ces fluctuations environnementales, car la taille des populations de moustiques et les taux d'infection exigent du temps pour augmenter à des niveaux pouvant déclencher une épidémie [70].

Par conséquent, la surveillance de l'environnement à l'aide de la télédétection par satellite a été proposée pour la mise au point de systèmes d'alerte précoce afin de prévoir les futures épidémies [71, 72]. Cependant, ce type d'application, nécessite des longs cycles de données historiques pour le développement de modèles ainsi que des mises à jour cohérentes et opportunes pour appuyer la prévision opérationnelle. Ces données, une fois acquises sont stockées dans des archives en ligne hébergées par des centres de données spécialisés par thématiques. Malgré les similitudes fondamentales d'un grand nombre de produits, il existe également une diversité de sources qui incluent différentes méthodes d'accès, de formats de données, de résolutions, de longueur de pas de temps et de fréquence ainsi que de latence dans les mises à disposition.

Des étapes sont donc nécessaires avant que ces données puissent être liées à des ensembles de données épidémiologiques ou entomologiques à plus petite échelle pour l'analyse et la modélisation. Le flux de travail nécessaire peut-être complexe [73, 74], nécessitant (i) l'acquisition et le traitement automatique de grands volumes de données historiques de télédétection à partir d'archives en ligne, (ii) le traitement des données environnementales de sources disparates en un format unifié de base de données et (iii) la mise à jour automatique de la

base de données environnementale pour établir des prévisions lorsque de nouvelles données seront disponibles.

II.4.1 - Association entre épidémie de paludisme et variables environnementales

Les modèles de prévision développés dans les régions où la corrélation entre les covariables météorologiques et les épidémies de paludisme ne sont pas bien connus sont susceptibles d'avoir des répercussions négatives sur les politiques et les pratiques institutionnelles, la capacité de recherche et les différentes priorités dans des secteurs sensibles au climat, pour finalement aboutir à des prévisions non fiables. Ainsi les modèles prédictifs ont été utilisés de façon rétrospective afin de définir au préalable l'association entre les épidémies passées de paludisme et certaines covariables météorologiques, et constituent donc une base empirique pour le développement de systèmes d'alerte précoce d'épidémie (Malaria Early Warning System, MEWS) opérationnels et prospectifs. Bien que nombre des associations entre les conditions climatiques et l'incidence du paludisme aient une explication biologique, le défi consiste à traduire ce travail en modèles robustes et reproductibles appropriés à une utilisation opérationnelle.

Précipitations et températures, sont les principales covariables environnementales. La plupart des études ont identifié des précipitations élevées comme principal facteur déclenchant pour les épidémies de paludisme, cette association pouvant varier selon les caractéristiques bioclimatiques locales ou nationales. L'excès de précipitation, particulièrement dans les régions semi-arides et désertiques, en créant beaucoup d'eau de surface se traduit par un plus grand nombre de sites de reproduction entraînant une abondance inhabituelle de vecteurs [75–77]. Bien que la plupart des études aient montré que les cas de paludisme augmentent habituellement après des périodes de fortes précipitations, quelques-unes ont montré que les précipitations excessives peuvent ne pas déclencher d'épidémies. Les pluies abondantes peuvent être également destructrices des gîtes larvaires entraînant ici une réduction de la transmission à court terme [77]. Cela souligne l'importance d'intégrer différents décalages dans l'analyse de la relation entre les épidémies de paludisme et les conditions climatiques extrêmes afin d'identifier les délais appropriés pour l'alerte rapide.

D'autres études ont mis en évidence l'importance de la température et son rôle variable dans différents contextes éco-épidémiologiques. Dans les régions froides, comme les régions d'altitude, la température minimale élevée est associée à une incidence accrue. Certaines études ont montré que des températures maximales supérieures à la moyenne étaient associées à des épidémies. Les fortes températures accélèrent le taux de développement dans les stades aquatiques des vecteurs et du parasite à l'intérieur des vecteurs adultes. Cependant le contraire s'avère également vrai dans d'autres régions. Des températures extrêmement élevées en l'absence d'humidité peuvent ainsi réduire la longévité des moustiques et la capacité des vecteurs à transmettre le paludisme [77, 78]. D'autres études ont montré que l'effet synergique de la pluviométrie élevée et des températures élevées fournissait des conditions appropriées pour la genèse des épidémies.

II.4.2 - Principes de télédétection

La télédétection se définit par la mesure à distance des rayonnements émis ou réfléchis par les objets. Les dispositifs de télédétection qui mesurent l'énergie disponible naturellement sont des capteurs passifs. Cette énergie, principalement issue du Soleil, est soit réfléchi (la portion visible) ou absorbée et retransmise (infrarouge thermique) par la cible. La détection des différents écosystèmes repose sur les différences de réflexion et d'émission des objets au sol.

Un capteur actif produit sa propre énergie pour illuminer la cible : il dégage un rayonnement électromagnétique qui est dirigé vers la cible. Le rayonnement réfléchi par la cible est alors perçu et mesuré par le capteur. Le capteur actif a l'avantage de pouvoir prendre des mesures à n'importe quel moment de la journée ou de la saison. Les capteurs actifs utilisent les longueurs d'onde qui ne sont pas produites en quantité suffisante par le Soleil telles que les hyperfréquences ou pour mieux contrôler la façon dont une cible est illuminée. Par contre, les capteurs actifs doivent produire une énorme quantité d'énergie pour bien illuminer une cible. Le laser fluoromètre et le radar à synthèse d'ouverture sont des exemples de capteurs actifs.

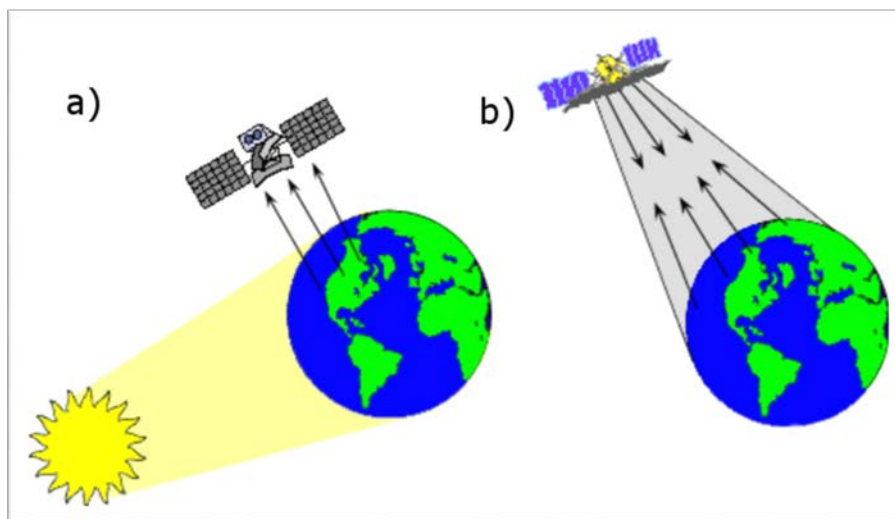


Illustration 8: Illustration des capteurs passifs (a) et actifs (b)

Les capteurs peuvent enregistrer l'énergie radiative dans une ou plusieurs longueurs d'onde (ou bandes spectrales). Une image panchromatique est constituée d'une seule bande spectrale et une image multispectrale de plusieurs bandes. Une image satellitaire est ainsi constituée de pixels, chacun contenant une ou plusieurs valeurs numériques selon le nombre de bandes spectrales enregistrées par le capteur. La mesure des indicateurs environnementaux, climatiques ou météorologiques, utilisables en épidémiologie dépend des bandes spectrales disponibles et donc de capteurs spécifiques. Les capteurs des satellites sont caractérisés par leurs résolutions spatiale et temporelle, c'est-à-dire respectivement la surface réelle que représentent les pixels de l'image et la fréquence des prises de vue. Jusqu'à récemment, avec la mise en orbite des satellites Sentinel-2 (c.f partie V5), les capteurs à haute ou très haute résolution spatiale tels que ceux embarqués sur les satellites commerciaux SPOT (Satellites Pour l'Observation de la Terre), Ikonos, Quickbird, Landsat, bénéficiaient d'une résolution temporelle faible et plusieurs semaines pouvaient s'écouler entre deux prises de vue. Pour les satellites à faible résolution

spatiale (à partir de 1 km), tels que Meteosat, NOAA (National Oceanographic and Atmospheric Administration), la résolution temporelle pouvait en revanche atteindre plusieurs passages par jour sur la même zone. Ainsi, les indicateurs environnementaux pour lesquels sont requises des mesures à une précision de quelques mètres, pour la cartographie par exemple, étaient dérivés du premier type de capteurs. Les applications associées seront locales ou régionales. Les indicateurs qui doivent faire l'objet d'un suivi temporel, telles que des mesures de végétation ou de pluviométrie, pourront être évalués par le second type de satellites. L'étendue des zones étudiées pourra atteindre un pays ou même un continent [79]. L'exploitation toute récente des capteurs embarqués dans Sentinel-2 permettront une revisite tous les 5 jours à une résolution maximale de 10 mètres (10, 20 ou 60 mètres selon les bandes).

Après acquisition, une image satellite doit généralement subir différents types de traitements informatiques pour être exploitée, tels que le filtrage, l'amélioration des contrastes, la classification ou le calcul d'indices. La classification permet de regrouper des pixels similaires et ainsi de caractériser des écosystèmes. Le calcul d'indices est réalisable pour les images multispectrales. Il consiste à combiner les valeurs de différentes bandes spectrales de chaque pixel dans des formules mathématiques plus ou moins complexes. Les indices les plus communément utilisés pour l'étude de l'épidémiologie du paludisme et des maladies à transmission vectorielle sont des indicateurs de végétation (comme le NDVI : Normalized Difference Vegetation Index), de pluviométrie ou de température à la surface de la terre.

Les technologies telles que le GPS (Global Positioning System) permet la géolocalisation des données entomologiques ou épidémiologiques recueillies sur le terrain. L'utilisation des Systèmes d'Information Géographique (SIG) permet d'intégrer dans un même modèle des informations issues des images satellitaires et celles obtenues sur le terrain, liées entre elles par leurs caractéristiques spatiales. Ces SIG permettent également d'inclure des données socio-économiques.

II.4.3 - Les principales données de télédétection utilisées pour la mise en place d'un MEWS.

Températures

La température superficielle de la terre (Land Surface Temperature, LST) peut être estimée à partir de capteurs infrarouges thermiques. MODIS-Terra, Meteosat, GEOS et AVHRR fournissent des données de température de jour et de nuit. Etant donné que LST correspond à la température de l'air, certains paramètres physiques peuvent introduire des aberrations, comme la couverture terrestre, l'humidité, les conditions atmosphériques et la période de la journée [80–83]. Cependant, plusieurs études ont démontré que les écarts entre les valeurs moyennes comparées aux valeurs des stations au sol étaient relativement faibles et ne compromettaient pas l'utilisation de ces données dans les modèles [84, 85].

Précipitations

- Global Precipitation Climatology Project (GPCP) combine des données satellitaires et des données de stations au sol. Les données mensuelles sont disponibles depuis 1979. Ces produits ont une faible résolution spatiale mais présentent un intérêt lors de la création de longues séries temporelles afin de comprendre les tendances dans les précipitations passées.

- Climate Prediction Center (CPC) associe des analyses de précipitations similaires au GPCP, en combinant des données satellitaires et des stations au sol afin de produire des données tous les 5 jours et des données mensuelles à 2.5° de résolution spatiale

- CPC MORPHing technique (CMORPH) fournit des estimations de précipitations globales à une résolution spatiale de 8Km toutes les 30 minutes. Ces données s'avèrent utiles dans la surveillance en quasi-temps réel et les données sont disponibles depuis Janvier 1998.

- Tropical Rainfall Measuring Mission (TRMM) fournit des estimations mensuelles de précipitation dans les tropiques à une résolution spatiale de 0.25°. Ces données sont disponibles de Janvier 1998, avec une latence d'au moins un mois. La mission TRMM a pris fin en 2015.

- Global Precipitation Measurement (GPM) fournit des estimations de précipitations globales. Elles sont disponibles depuis Mars 2014 à une résolution de 0.1°. GPM est une extension du service rain-sensing de la mission TRMM.

- Enhancing National Climate Services (ENACTS) program combine toutes les données météorologiques mesurées au sol par les agences nationales de météorologie de l'Ethiopie, de la Gambie, du Ghana, de Madagascar, du Mali, du Rwanda, de la Tanzanie et de la Zambie avec des données satellitaires des 30 dernières années, pour des données de résolution de 4Km toutes les 10 jours. Le projet est sensé s'étendre à d'autres pays d'Afrique.

- Les données de Climate Hazards Group InfraRed Precipitation with Station (CHIRPS) sont produits de façon similaire au programme ENACTS. CHIRPS fournit des données quotidiennes de 1981 à aujourd'hui à une résolution de 0.05° et couvre les zones 50°S–50°N. Ces deux dernières sources de données seront davantage abordées dans la section II.4.4.

Altitude

L'altitude se corrèle généralement positivement avec la précipitation et négativement avec la température et constitue ainsi un déterminant des distributions écologiques. Plusieurs modèles numériques de terrain (MNT, en anglais Digital Elevation Model : DEM) sont disponibles à l'échelle mondiale, comme le, Gtopo30 (à environ 1 km de résolution au sol) ou le SRTM (initialement distribué à 90 m et désormais disponible à 30 m) (Shuttle Radar Topography Mission : <http://www2.jpl.nasa.gov/srtm>).

Eau de surface et humidité du sol

L'eau de surface et l'humidité apparaissent sur les images optiques, mais les capteurs à radar ont un fort potentiel de détection. Les lieux de reproduction peuvent être décrits comme des objets spécifiques en fonction de leurs caractéristiques écologiques après que les plans d'eau aient été détectés [86, 87]. Les mesures d'humidité du sol peuvent être utilisées comme valeurs de substitution si la détection directe des sites de reproduction est impossible, quand elles sont trop petites ou couvertes par la végétation de surface par exemple. Les bandes dans le proche-

infrarouge (PIR) et l'infrarouge à ondes courtes (SWIR) sont particulièrement intéressantes pour la cartographie de l'eau et de l'humidité car elles sont très sensibles à l'humidité contenue dans la végétation et les sols. Plusieurs satellites, tels que SPOT-5 ou Landsat (<http://www.landsat.gsfc.nasa.gov/>), contiennent des informations spectrales dans ces longueurs d'onde qui peuvent être utilisées indépendamment ou en combinaison avec d'autres bandes pour calculer des indices de végétation tels que le NDVI.

Végétation

La végétation joue un rôle important dans le développement larvaire des vecteurs et améliore la survie des moustiques adultes en fournissant des sites de repos. L'indice de végétation différencié normalisé (NDVI), défini en 1970 (Rouse et al., 1973), est l'indice le plus couramment utilisé pour les applications en santé humaine. Il intègre les effets de la température, de l'humidité, des précipitations, du soleil et de l'altitude [88]. Il peut être utilisé comme substitut à la précipitation dans certaines périodes et dans certaines zones [89]. Le couvert végétal réfléchit d'autant plus le rayonnement proche infra-rouge (PIR) et absorbe d'autant plus le rayonnement rouge (R) que son activité chlorophyllienne est élevée. Ainsi le calcul du NDVI repose sur la différence d'absorption par les plantes des lumières rouge et proche infrarouge et il permet la mesure de l'abondance et la caractérisation de la couverture végétale. Sa formule est un rapport normalisé : $NDVI = (PIR - R) / (PIR + R)$ et sa valeur est comprise entre -1 et +1. En pratique, bien que des seuils fixes ne puissent être définis, une valeur de NDVI comprise entre 0 et 0,2 correspond à des sols secs et dégagés et des valeurs de NDVI supérieures à 0,2 correspondent à une végétation d'autant plus dense et active que ces valeurs augmentent. Une valeur négative ou proche de zéro peut correspondre à des zones humides, à certains types de bâti ou à des routes. Le calcul du NDVI à partir d'une image multispectrale permet la création d'une nouvelle image dont chaque pixel contient une valeur de NDVI.

Le NASA's Global Inventory Monitoring and Modeling Studies (GIMMS) fournit un NDVI mondial pour la période de 1981 à ce jour. Il a été démontré que l'ensemble des données était valable pour représenter les tendances de la végétation dans certaines régions (mais pas partout) et devrait être utilisé avec prudence (Ceccato 2005).

- MODIS NDVI et indice de végétation amélioré (EVI) sont disponibles pour des périodes de 16 jours à partir d'avril 2000 à une résolution de 250 m. Le NDVI est une extension mise à jour du NDVI mondial.

II.4.4 - L'accessibilité et la qualité des données

Les experts en santé publique manquent souvent de logiciels spécialisés et des connaissances techniques nécessaires pour entreprendre des projets faisant appel aux produits issus de la télédétection. Ces types d'études impliquent généralement la mise en œuvre de chaîne de traitements complexes impliquant la récupération de données, le nettoyage, la préparation, l'enregistrement sur base de données, l'analyse et la visualisation [90]. Une analyse récente des chaînes de traitements d'une variété de disciplines scientifiques a révélé que les étapes de préparation des données représentaient les phases les plus importantes (quantitativement parlant) [91]. La pénibilité liée à l'acquisition et de la préparation des données a été particulièrement élevée dans le domaine de la géomatique, où ces activités ont représenté plus de 80% des étapes de

traitement. Cette constatation souligne que les besoins en matière d'acquisition et de traitement des données posent des obstacles importants qui limitent la large utilisation des observations de la Terre et d'autres données géospatiales par des non-spécialistes dans des domaines tels que les sciences de la santé. La disponibilité de logiciels personnalisés pour automatiser les étapes de traitement des données de base de la télédétection permettrait ainsi aux utilisateurs finaux de traiter des données sans développer de scripts personnalisés, d'éliminer la nécessité de vérifier en permanence les archives de données en ligne pour les ensembles de données nouvellement disponibles, d'augmenter la répétabilité et la cohérence, et permettre de se concentrer davantage sur des mesures plus importantes liées aux données.

Un certain nombre de systèmes de flux de tâches (workflow) scientifiques plus génériques tels que, Discovery Net, Apache Taverna et Kepler ont été créés afin de faciliter l'utilisation et la réutilisation des flux de travail scientifiques en fournissant des plateformes interactives plus ou moins facile à utiliser grâce auxquelles les utilisateurs peuvent construire, exécuter et partager des chaînes de traitement [92]. Des outils ont également été développés pour construire de telles applications de manière indépendante à la plate-forme. Un avantage majeur de ces systèmes est leur généralité et leur adaptabilité à une grande variété d'applications. Ils fournissent également des interfaces graphiques qui facilitent la visualisation du workflow et minimisent la quantité de programmation. Cependant, les systèmes sophistiqués des chaînes de traitement scientifique comportent un grand nombre de fonctionnalités qui ne sont pas nécessaires à chaque tâche et ne sont donc pas toujours la solution la plus efficace pour la mise en œuvre de flux de traitement de données scientifiques plus simples [93].

Plusieurs autres outils logiciels ont été conçus pour faciliter l'utilisation des données de télédétection dans les sciences de la santé, principalement à travers le développement de produits de données accessibles via des interfaces Web conviviales. CDC Wonder, une base de données en ligne sur la santé publique (<http://wonder.cdc.gov/>) a incorporé plusieurs produits de données de télédétection, y compris les données sur la température de la surface des terres dérivées de MODIS de 2003 à 2008. Ces données peuvent être consultées sous forme de résumés cartographique à différentes échelles spatiales pour diverses fenêtres temporelles. Cependant, comme mentionné ci-dessus, la disponibilité de données récentes reste limitée et ne permet pas de générer un flux continu de données nouvelles pour les modèles.

La bibliothèque de données climatiques IRI / LDEO (<http://iridl.ldeo.columbia.edu/>) donne accès à une grande variété de jeux de données climatiques, y compris des jeux de données de télédétection, via une application Web qui permet des téléchargements personnalisables via des menus et une interface par ligne de commande [94]. Certains de ces produits ont été spécialement conçus pour appuyer les projets d'alerte précoce et d'autres projets de prévision et de cartographie sanitaire en Afrique de l'Est [75, 95]. Afin de remédier aux lacunes spatiales et temporelles des données climatiques et à l'absence de données qualitativement contrôlées, des approches sont élaborées afin d'ajuster des données satellitaires avec des données provenant de stations d'observation au sol. Certaines de ces données sont accessibles via des plates-formes de développement dans lesquelles les données désormais améliorées peuvent être consultées, manipulées et intégrées dans les programmes des parties prenantes au niveau national et des partenaires internationaux.

Approche ENACTS :

L'IRI travaille avec des agences météorologiques nationales en Afrique (Ethiopie, Gambie, Ghana, Madagascar, Mali, Rwanda, Tanzanie et Zambie) pour améliorer la disponibilité, l'accès et l'utilisation de l'information climatique par les décideurs nationaux et leurs partenaires internationaux. L'approche, ENACTS, repose sur trois piliers (i) Amélioration de la disponibilité des données en combinant des données de station de qualité du réseau d'observation national avec des estimations satellitaires pour les cartes de précipitations et d'élévation et les produits de ré-analyse pour la température. Les produits finaux sont des ensembles de données avec 30 ans ou plus de précipitations et de température pour une grille de 4 km². (ii) Amélioration de l'accès à l'information sur le climat par la mise en ligne des produits des données. (iii) Promouvoir l'utilisation de l'information climatique en engageant et en collaborant directement avec les utilisateurs potentiels.

En intégrant les observations au sol avec les données par satellites et les données modélisées, les produits et services ENACTS surmontent les problèmes de rareté et de qualité des données, en introduisant dans les agences météorologiques nationales des services de données évalués et spatialement complets pour répondre aux besoins des parties prenantes. Une des forces de ENACTS, c'est qu'il exploite toutes les données d'observation locales, en intégrant l'information haute définition que les produits fabriqués à l'échelle mondiale ou les produits modélisés ont rarement accès. Les ensembles continus de données spatiales et temporelles permettent de caractériser les risques climatiques à l'échelle locale. ENACTS permet d'analyser les données climatiques à plusieurs échelles pour améliorer les décisions de lutte contre le paludisme et d'élimination.

Approche CHIRPS :

Une approche similaire a été développée par CHIRPS, un ensemble de données sur la pluviométrie quasi globale couvrant 1981 à l'heure actuelle. CHIRPS intègre une imagerie satellite à résolution de 0,05 ° avec des données de station in situ pour créer des séries chronologiques de précipitations pour l'analyse des tendances et la surveillance saisonnière de la sécheresse. Deux produits CHIRPS sont produits de manière opérationnelle : une version préliminaire rapide et une version finale ultérieure. Le produit préliminaire, qui utilise une seule source de station, GTS, est disponible pour l'ensemble du domaine 2 jours après la fin d'une série pentadaire. Le produit CHIRPS final tire profit de plusieurs autres sources de stations et est calculé après le 15 du mois suivant. Les produits mensuels, décennaires, pentadaires et quotidiens sont calculés à ce moment-là.

La principale limitation est la latence entre l'observation et la mise à disposition de l'image traitée.

II.5 - Exemples et limites du développement de systèmes d'alerte précoce à visée opérationnelle.

Les approches analytiques utilisées varient des simples méthodes statistiques standardisées et de l'analyse des séries temporelles à la modélisation mathématique plus complexe des processus biologiques. Dans la plupart des études, des modèles statistiques ont été utilisés pour établir la relation entre le paludisme et les covariables météorologiques afin d'identifier les prédicteurs clés des épidémies de paludisme avec un délai approprié. Un certain nombre de publications décrivent des approches pour la prévision des épidémies de paludisme en utilisant des données climatiques. La plupart des modèles visent à prédire les épidémies de paludisme à *Plasmodium falciparum* et reposent sur plusieurs années de données. Malheureusement, les systèmes ne disposent généralement pas de publications de suivi démontrant leur efficacité au fil du temps. Cette partie présentera deux études visant à évaluer les capacités de modèles de prédiction basés sur les conditions environnementales. Elle n'a pas valeur exhaustive, mais illustrera la complexité et la multiplicité des systèmes écologiques associant le paludisme et les variables environnementales mais également les limites à leur utilisation à des fins opérationnelles et prospectives.

Hay et al. (2003) ont évalué les possibilités d'utilisation des prévisions climatiques saisonnières, de la surveillance des conditions météorologiques et de la détection précoce des cas de paludisme afin d'évaluer les capacités des modèles à prédire l'épidémie de paludisme ayant eu lieu dans les régions montagneuses de l'ouest du Kenya en 2002 [96]. Les précipitations normales dans deux régions ont donné lieu à des augmentations saisonnières attendues, alors que des précipitations exceptionnelles dans deux autres régions ont entraîné des épidémies. Sur une échelle de temps court, les données sur les précipitations ont donné des alertes précoces rapides et fiables. Les prédictions à longue échéance n'ont, elles, pas permis de prédire ces épidémies car les prévisions climatiques saisonnières ne prévoyaient pas elles-mêmes les fortes précipitations.

Jones et al. (2007) ont analysé les données météorologiques et les frottis de sang périphérique en Tanzanie et en Érythrée et ont constaté que l'incidence du paludisme était corrélée positivement avec les précipitations pendant la première saison des pluies (octobre-mars). Au cours de la deuxième saison des pluies (avril-septembre), l'incidence du paludisme était corrélée aux fortes précipitations et à la température maximale de la première saison des pluies. Cependant, exceptée l'épidémie de 1998, aucune association statistique entre les précipitations excessives et l'incidence du paludisme au cours de la première saison n'a pu être démontrée ; la température maximale seule était associée à une augmentation du paludisme.

II.6 - Mise en place d'un système d'alerte précoce des épidémies de paludisme à Madagascar

À Madagascar, l'incidence du paludisme a diminué au cours des dernières décennies, principalement grâce aux succès des interventions de lutte contre le paludisme [18]. Cependant, la recrudescence des épidémies de paludisme ces dernières années a souligné la nécessité de la mise en place d'un système d'alerte précoce des épidémies de paludisme (Malaria Early Warning System - MEWS, eng.) adapté aux ressources du pays.

Le développement d'un tel système afin de déclencher des interventions de santé publique est une étape clé dans la mise en valeur des données épidémiologiques recueillies de manière systématique par le système de surveillance sentinelle. Cependant, les premières étapes de son développement et de sa mise en œuvre sont marquées par des défis à la fois techniques et scientifiques, principalement de par l'absence de consensus sur la définition d'une épidémie. De plus il n'existe vraisemblablement pas de méthode statistique de détection d'épidémie qui soit idéale dans tous les cas. C'est pourquoi plusieurs méthodes de détection aux propriétés différentes peuvent être utilisées de façon complémentaire par un système de surveillance en temps réel.

Nous décrivons ici un système utilisant différentes méthodes de détermination de seuils épidémiques et un modèle prédictif s'appuyant sur de nouvelles technologies pour améliorer la performance d'un MEWS. Concomitamment, ce système va automatiquement télécharger, traiter et enregistrer des données satellitaires météorologiques et environnementales (température, précipitations, NDVI) spécifiques à chaque site sous forme tabulaire à partir de serveurs dédiés. Les informations concernant les interventions de lutte contre le paludisme (distribution massive de moustiquaires et la pulvérisation intra domiciliaire) sont, elles, fournies par nos partenaires du Roll Back Malaria (RBM) à Madagascar. Les notifications de paludisme des sites sentinelles sont recueillies par SMS et automatiquement analysées pour détecter des tendances et des alertes d'épidémies tout en produisant des rapports automatisés.

Les résultats de cette étude publiés dans Malaria Journal le 13 Février 2017 (DOI : 10.1186/s12936-017-1728-9) sont présentés ci-après.

Article 1: Analysing trends and forecasting malaria epidemics in Madagascar

III - Evaluation et perspectives des méthodes de lutte contre le paludisme

Depuis 2000, des progrès importants ont été accomplis dans la lutte contre le paludisme. Selon les dernières estimations, entre 2000 et 2015, l'incidence des cas de paludisme a été réduite de 41% et les taux de mortalité paludéenne de 62%. Au début de 2016, le paludisme était considéré comme endémique dans 91 pays et territoires, contre 108 en 2000. Une grande partie du changement peut être attribuée au déploiement à grande échelle des interventions de lutte contre le paludisme. Malgré ces progrès remarquables, le paludisme continue d'avoir des effets dévastateurs sur la santé et les moyens de subsistance des populations. L'objectif principal d'un programme de lutte contre le paludisme est de réduire le fardeau du paludisme. Afin de réduire la dépendance à une seule intervention et dans une logique de rentabilité, les programmes de contrôle utilisent diverses interventions de contrôle des vecteurs d'efficacité prouvée, séparément ou en combinaison. Cette stratégie est appelée Gestion Intégrée des Vecteurs, un terme qui englobe également la lutte concomitante contre d'autres maladies à transmission vectorielle. L'ensemble des interventions recommandées par l'OMS pour prévenir l'infection et réduire la morbidité du paludisme comprend la lutte anti-vectorielle, la chimio prévention, les tests de diagnostic et le traitement. Parallèlement à la stagnation du financement international global disponible pour le contrôle du paludisme, le budget de lutte contre le paludisme à Madagascar a cessé d'augmenter jusqu'en 2010. En 2013, il était inférieur au budget de 2010 [20]. En outre, la crise politique initiée par le coup d'Etat de 2009 a entraîné une détérioration des conditions de santé globale, en particulier une réduction des ressources humaines de la santé dans les zones rurales [21].

III.1 - Les méthodes de lutte

III.1.1 - La lutte anti-vectorielle

La lutte anti-vectorielle est un volet essentiel pour la lutte contre le paludisme et son élimination. Aujourd'hui, les deux interventions principales applicables à grande échelle sont l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide à effet longue durée (MILD) et les campagnes d'aspersion intradomiciliaires (CAID).

Les vecteurs piquant majoritairement la nuit, dormir sous une moustiquaire permet de se prévenir des piqûres les plus infectieuses en isolant les individus des vecteurs. L'imprégnation d'insecticide permet également de réduire la durée de vie de ces derniers. Les MILDs sont largement promues pour la prévention du paludisme et sont distribuées gratuitement dans de nombreux pays [20]. Le Roll Back Malaria (RBM) a insisté sur la nécessité d'atteindre des niveaux élevés de couverture (supérieur à 80% de la population ciblée) à la fois avec des stratégies de rattrapage comme des campagnes périodiques de distribution de masse, et des stratégies de soutien dans lesquelles la priorité est de permettre la distribution continue par l'intermédiaire de multiple canaux comme les établissements de santé, les initiatives communautaires et le secteur privé [97].

Le taux de couverture est la proportion de la population ciblée recevant effectivement une intervention. Cette notion recouvre en fait un éventail assez large de concepts, allant de la population ciblée par l'intervention à la population qui l'utilise de manière effective ou qui la reçoit de manière appropriée. En 2007, l'OMS a recommandé l'utilisation des campagnes de distribution massives complétées par des circuits de distribution continue afin d'atteindre et de maintenir cet objectif de couverture universelle. Les MILDs (Illustration 9) sont devenues l'une des interventions majeures de renforcement de la prévention. A l'échelle mondiale, 53% de la population à risque dormait sous une MILD en 2015 [14].

De nombreux vecteurs du paludisme sont considérés comme « endophiles » ; ce qui signifie que les moustiques vecteurs se reposent dans les maisons après avoir pris un repas de sang. Comme leur nom l'indique, les campagnes d'aspersion intradomiciliaire (CAIDs) consistent à revêtir les murs et les autres surfaces d'une maison avec un insecticide à effet rémanent. Pendant plusieurs mois, l'insecticide tue les moustiques et autres insectes qui entrent en contact avec ces surfaces. La CAID n'empêche pas directement la pique, au contraire, la CAID tue les moustiques se reposant sur les surfaces traitées après avoir pris leur repas sanguin. Cependant, la CAID empêche la transmission de l'infection à d'autres personnes. Pour être efficace, l'IRS doit être appliqué à une très forte proportion de ménages dans une zone (généralement > 80%) [98]. Les CAIDs ont été utilisées comme la principale intervention de contrôle du vecteur au cours du 20ème siècle avec des succès importants [52]. Les Programmes Nationaux de Lutte contre le Paludisme ont indiqué que 106 millions de personnes dans le monde étaient protégées par l'IRS en 2015. La proportion de la population à risque protégée par l'IRS a globalement diminué, passant d'un maximum de 5,7% en 2010 à 3,1% en 2015.

À partir de 2008, les CAIDs et MILDs ont été intégrées dans le plan stratégique de lutte contre le paludisme à Madagascar. Trois campagnes de distribution massive de MILDs ont eu lieu à Madagascar entre 2009 et 2015 [18]. La première a eu lieu à la fin de 2009 et début 2010. La seconde a été réalisée en deux étapes, à la fin de 2012 sur la côte Est, et à la fin de l'année 2013

(Figure 13). La dernière campagne a eu lieu à la fin de l'année 2015. Les CAIDs sont, elles, focalisées dans les Hautes Terres Centrales de Madagascar ainsi que sur les marges (Illustration 10) conformément au Plan Stratégique de lutte contre le paludisme à Madagascar [18].



Illustration 9: Utilisation d'une moustiquaire à Madagascar



Illustration 10: Campagne CAID à Madagascar. (Crédit photo : PNLP)

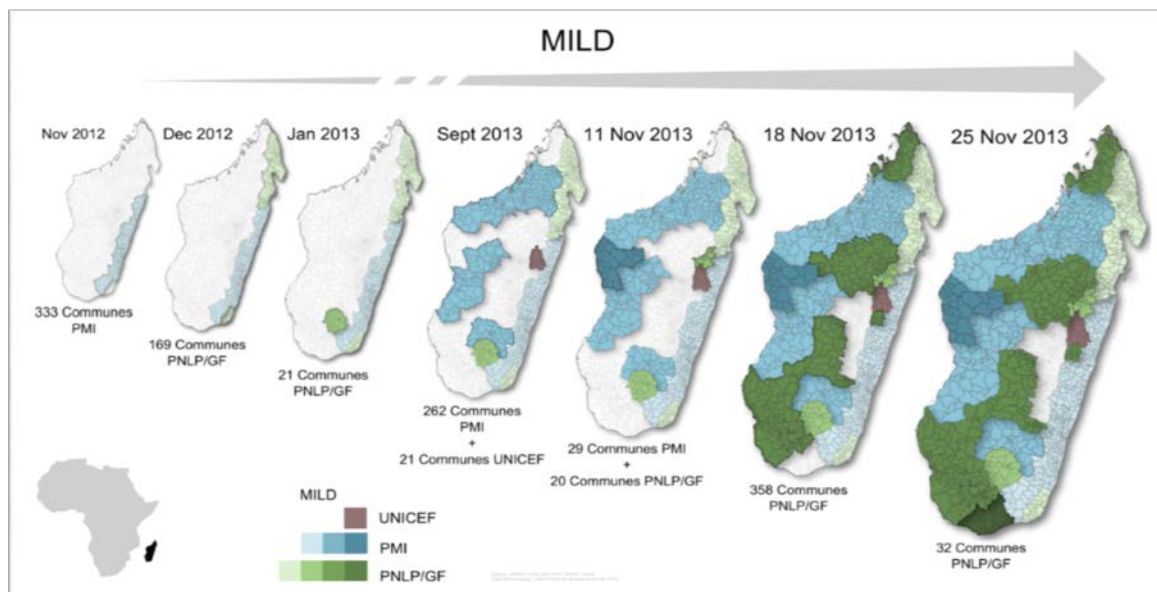


Figure 13: Programme de distribution massive des MILDs à Madagascar.

III.1.2 - Chimio prévention

Les stratégies de traitement préventif permettent de supprimer les infections existantes et d'empêcher les conséquences de la parasitémie (présence de parasites dans le sang d'un individu) que sont la maladie et la mort. Les stratégies de traitement préventif varient selon l'intensité de la transmission et le niveau de résistance des parasites face aux médicaments antipaludiques dans une région donnée. La Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier (CPS) consiste en une administration intermittente de protocoles thérapeutiques complets d'antipaludiques aux enfants pendant la saison du paludisme dans des zones où la transmission a un caractère fortement saisonnier. L'objectif est de prévenir l'infection palustre en conservant des taux sanguins thérapeutiques pendant la période où le risque de transmission est le plus élevé. L'OMS recommande le recours à la CPS à l'aide de la *sulfadoxine-pyriméthamine* et de l'*amodiaquine* dans les zones où la transmission du paludisme est fortement saisonnière comme dans la sous-région du Sahel de l'Afrique sub-saharienne, où *P. falciparum* est sensible aux deux antipaludiques.

Dans la sous-région du Sahel, la plupart des cas de paludisme et de décès chez les enfants surviennent pendant la saison des pluies, qui est généralement courte (3 à 4 mois). Il a été démontré qu'administrer un traitement antipaludique à intervalles mensuels pendant cette période protégeait à 75% contre les cas de paludisme non compliqués et sévères chez les enfants de moins de cinq ans. La CPS est aussi d'un bon rapport coût-efficacité et sans danger et peut être administrée par des agents de santé communautaires. Dans les zones où la celle-ci est mise en œuvre, les traitements préventifs intermittents des nourrissons (TPI_n) ne doivent pas être déployés. Il a été estimé que 25 millions d'enfants âgés de 3 à 59 mois pouvaient tirer avantage de la chimio-prévention du paludisme saisonnier chaque année. L'OMS a publié ses recommandations sur la chimio-prévention du paludisme saisonnier en mars 2012. Avant cette date, la CPS était citée dans la littérature de recherche en tant que traitement préventif intermittent des enfants, ou TPI_e. En décembre 2012, l'OMS a publié un guide de mise en œuvre pour assister les pays dans l'adoption et la mise en œuvre de cette nouvelle intervention [99].

III.1.3 - Tests de diagnostic et traitement

Quelle que soit l'intensité de la transmission du paludisme, les TDR et la microscopie sont en général suffisamment sensibles pour la prise en charge des cas symptomatiques. Dans certains contextes, des infections à *P. falciparum* asymptomatiques peuvent persister avec des densités parasitaires très faibles, inférieures au seuil de détection par la microscopie ou les TDR, et ne peuvent être décelées que par des méthodes moléculaires telles que la PCR.

Microscopie

La microscopie optique a été la méthode de référence pour le diagnostic du paludisme pendant de nombreuses décennies et reste la principale technique utilisée par les dispensaires et les hôpitaux de par le monde pour diagnostiquer cette maladie. C'est la seule méthode largement disponible pour différencier les principales espèces de *Plasmodium*, à savoir *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*, ainsi que pour détecter les gamétocytes de *P. falciparum* et les infections mixtes. La microscopie peut fournir une numération parasitaire (c'est-à-dire une estimation de la densité de parasites dans le sang périphérique) et donc servir à suivre la réponse au traitement. Elle nécessite des équipements en bon état de fonctionnement, un approvisionnement régulier en fournitures de laboratoire, des techniciens de laboratoire bien formés à tous les niveaux, une supervision régulière et un système de gestion de la qualité opérationnel. C'est pourquoi elle est en général plus largement disponible dans les pays disposant de ressources suffisantes et de systèmes de santé solides.

La sensibilité et la spécificité de la microscopie optique sont directement liées au temps disponible pour lire un frottis sanguin, à la qualité des frottis colorés et aux compétences du microscopiste. Les bons microscopistes dans les établissements de soins sont capables de détecter des densités de 100 à 200 parasites par microlitre et les microscopistes experts des densités de 50 parasites par microlitre. On pense que, dans la plupart des zones d'endémie, presque toutes les maladies cliniques véritablement dues au paludisme impliquent la présence de plus de 100 parasites par microlitre ; un bon microscopiste devrait donc détecter les parasites chez pratiquement tous les cas avérés de paludisme clinique. Occasionnellement, on peut observer des cas cliniques avec des densités parasitaires plus faibles, notamment aux tout premiers stades de l'infection.

L'OMS a proposé de définir des niveaux de compétences pour les microscopistes, ceux relevant du niveau expert étant supposés atteindre un taux de détection de 90 %, un taux d'identification correcte des espèces de 90 % et un degré élevé de quantification (donnant un résultat différant de 25 % au plus de la valeur vraie 90 % du temps), et ceux présentant des niveaux acceptables de compétences cliniques des valeurs au-dessous de ces seuils. Dans les contextes de faible transmission, une forte spécificité est essentielle, mais difficile à maintenir. La microscopie en champ sombre est souvent mise en œuvre avec des critères peu exigeants et des systèmes de gestion de la qualité rigoureux sont nécessaires pour maintenir un niveau de performances suffisant à la fois pour la prise en charge des cas de paludisme et la surveillance.

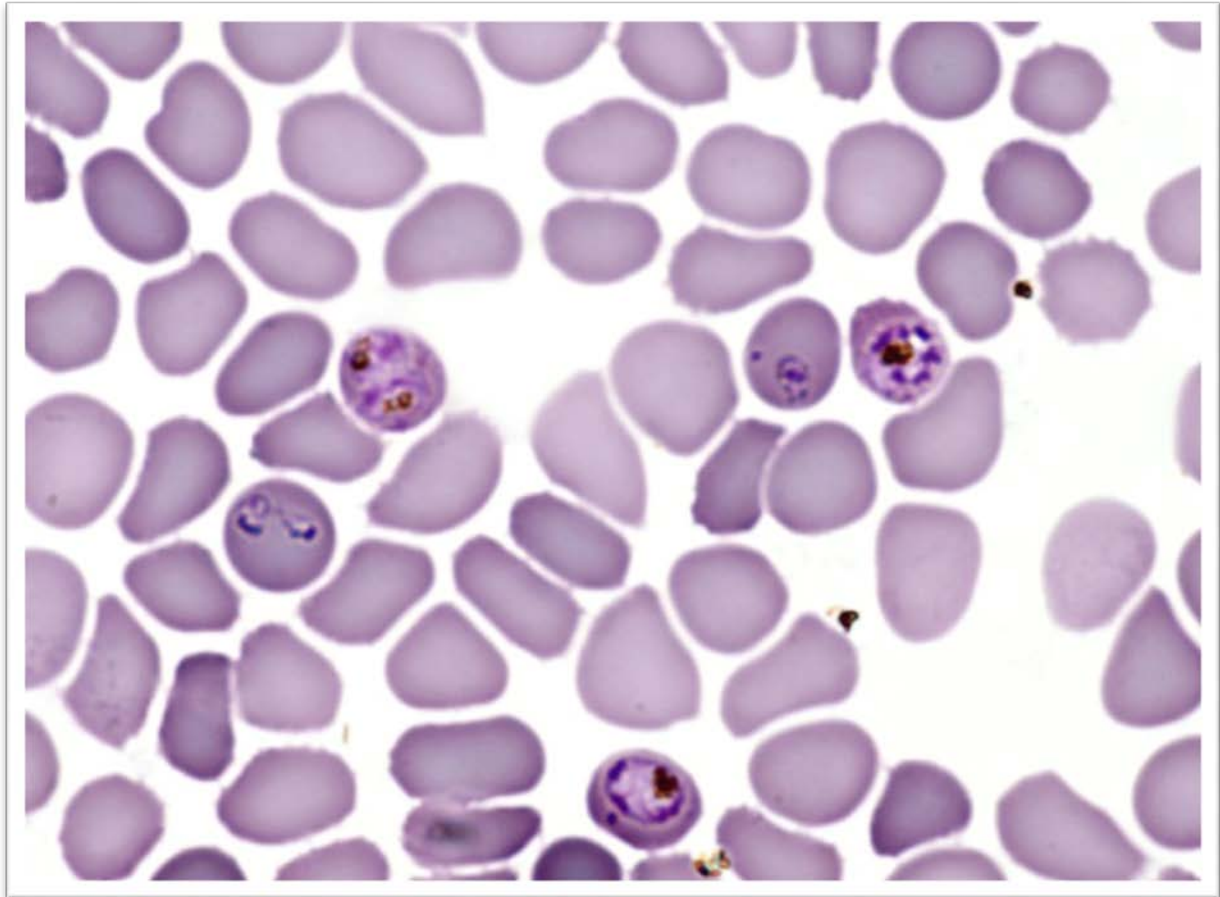


Illustration 11: Le paludisme (*Plasmodium falciparum*, Protozoaires) : *Plasmodium falciparum* en culture. Microscopie optique, coloration au MGG (May Grünwald Giemsa). Source : Laboratoire de Parasitologie de l'Institut de Médecine Tropicale - - Thierry Fusai

Test de diagnostic rapide

Dans les zones où la microscopie est indisponible, et notamment dans des pays supportant une forte charge de paludisme, les TDR deviennent de plus en plus la méthode standard pour le dépistage du paludisme en ambulatoire. Plusieurs des TDR actuellement sur le marché sont capables de détecter régulièrement plus de 95 % des infections parasitaires à un niveau de densité parasitaire de 200 parasites par microlitre, avec une spécificité de 95 %. Le déploiement à l'échelle nationale de ces tests a permis d'accumuler de l'expérience dans leur utilisation. Récemment, des problèmes de qualité d'un lot à l'autre se sont posés, faisant ressortir la nécessité de tester les lots achetés dans des centres régionaux mis en place par l'OMS [100] et d'une évaluation régulière des performances des TDR par rapport à la microscopie pratiquée par des microscopistes experts dans les établissements de soins.

L'OMS a publié les résultats d'évaluations des performances des TDR sur des batteries d'échantillons de parasites de type sauvage dilués pour obtenir des densités spécifiques et a étudié la stabilité à haute température de ces tests ainsi que leur facilité d'emploi [101]. Ces évaluations ont fait apparaître de grandes variations dans les performances des différents produits. Les achats de ces tests ne devraient donc s'effectuer que sur la base d'éléments suffisamment éclairants. Un guide interactif est disponible pour aider les programmes nationaux de lutte antipaludique à sélectionner des TDR pour le paludisme offrant des caractéristiques de performances spécifiques. Une formation, une supervision et des évaluations des performances des agents de santé utilisant ces tests devront aussi faire partie des programmes d'évaluation des TDR. Les trois principaux groupes d'antigènes détectés par les TDR sont :

- La protéine riche en histidine, spécifique de *P. falciparum* ;
- La lactate déshydrogénase de *Plasmodium* (pLDH), actuellement visée par des produits contenant des anticorps dirigés contre la forme spécifique de *P. falciparum* (pLDH-Pf), la forme pan-spécifique (pLDH-Pan) (présente chez toutes les espèces de parasite du paludisme infectant l'homme), celle spécifique de *P. vivax* (pLDH-Pv) ou celle spécifique des espèces plasmodiques non *falciparum* (pLDH vom) ;
- L'aldolase, qui est pan-spécifique.

Les divers produits présents sur le marché contiennent différentes combinaisons d'anticorps capables de détecter les antigènes ci-dessus. Les TDR pouvant déceler à la fois des antigènes cibles spécifiques et non spécifiques (ou pan-spécifiques) de *P. falciparum* sont couramment appelés tests « combinés » ou « combo ». Le format le plus courant pour les TDR est la cassette en matière plastique ou la bandelette réactive, les tests sur cassette tendant à être plus simples d'emploi que les tests sur bandelette et ayant été introduits à plus grande échelle.

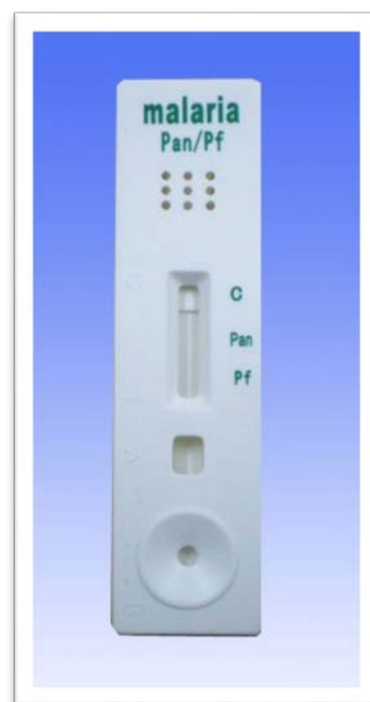


Illustration 12: Test de diagnostic rapide du paludisme (TDR)

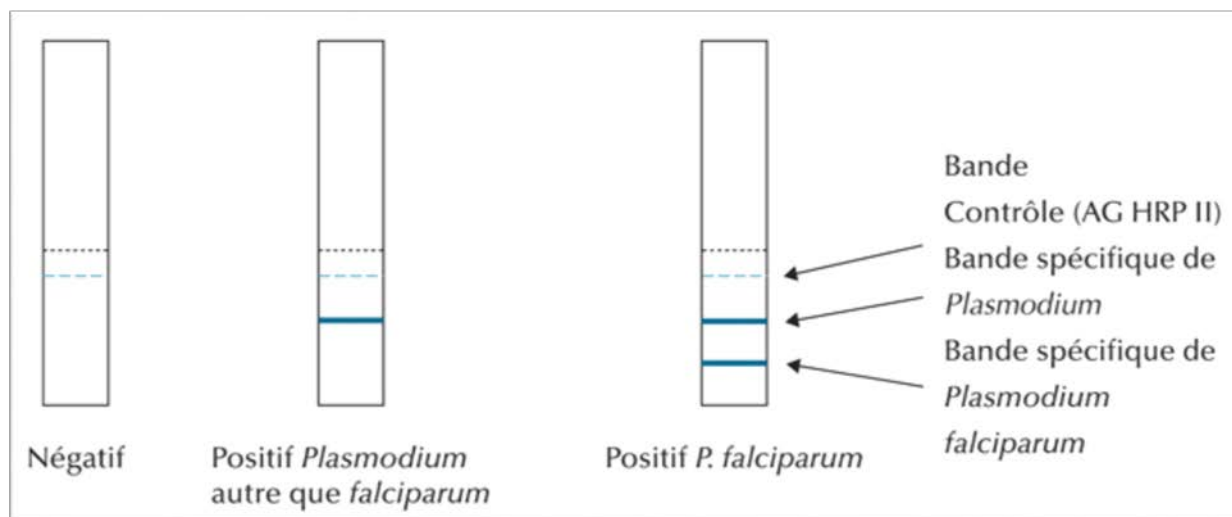


Illustration 13: Interprétation du TDR

Tests de type PCR

On utilise maintenant pour la recherche et les études de terrain de nouvelles méthodes destinées à la surveillance de routine par PCR (polymerase chain reaction) des infections palustres, qui sont plus sensibles que la microscopie optique ou les TDR dans la détection des infections submicroscopiques, en particulier par des espèces rares (*P. malariae*, *P. ovale* ou *P. knowlesi*) et des infections mixtes ou à faible densité parasitaire.

La relation entre l'incidence du paludisme symptomatique et la prévalence des infections asymptomatiques dans une population (appelée « réservoir ») n'est pas pleinement comprise. Elle dépend en partie de la prévalence des infections à faible densité parasitaire : plus la prévalence globale des *plasmodies* dans une population est faible, plus la PCR détectera d'infections supplémentaires par rapport à la microscopie. Elle dépend aussi du rythme auquel la transmission du paludisme régresse : lorsque la baisse de la transmission est plus rapide que la perte d'immunité dans une population, le réservoir de porteurs asymptomatiques peut être important et le dépistage de masse est potentiellement la méthode appropriée.

L'intérêt programmatique potentiel de la détection des infections à faible densité parasitaire non détectées par la microscopie, mais donnant un résultat positif à l'analyse par PCR, est mal connu.

- Systèmes de gestion de la qualité pour la microscopie et les TDR

L'assurance de la qualité pour la microscopie et les TDR est une composante essentielle des programmes visant à renforcer et à étendre l'utilisation du diagnostic parasitologique confirmatoire du paludisme. Les données concernant les cas de paludisme confirmés par microscopie ou TDR dans des pays dépourvus des systèmes d'assurance de la qualité en laboratoire fonctionnels peuvent ne pas être fiables. Les variations au cours du temps dans la mise en œuvre de ces systèmes peuvent aussi avoir une incidence sur les tendances des nombres de cas de paludisme confirmés (ou des taux de positivité des tests de diagnostic) et, tout comme la couverture par les services de laboratoire, doivent être prises en compte dans l'interprétation de ces données

Les recommandations de l'OMS pour les critères d'admissibilité à l'achat des TDR indiquent qu'ils doivent dépister de manière constante au moins 75 % des échantillons à faible densité parasitaire du panel d'évaluation des essais (c'est-à-dire un score de détection du panel d'au moins 75 %) et avoir un taux de faux positifs inférieur à 10 %, et un taux de résultats non valables inférieur à 5 %. L'OMS fournit des recommandations supplémentaires aux pays sur la sélection des produits, les achats, la mise en œuvre (notamment la formation) des TDR du paludisme pour les programmes nationaux.

Les médicaments recommandés par l'OMS pour le traitement des cas de paludisme non compliqués sont les combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine (Artemisinin-based Combination Therapy, ACT, eng.). L'utilisation des TDRs et ACTs a été incluse dans les politiques des pays endémiques de lutte contre le paludisme depuis les années 2000 et depuis 2005 à Madagascar. Conformément à la politique nationale, l'infection au paludisme pour chaque patient fébrile est confirmée ou non par un TDR. Cependant l'adhésion de ces politiques par le secteur privé est difficile et la majorité des cas de paludisme se produisent à domicile sans examen par un agent de santé qualifié[102]. À Madagascar, entre 2009 et 2013, seuls 17% des enfants atteints de fièvre ont été diagnostiqués par un TDR, et moins de 20% de ceux qui ont été testés positifs ont reçu un ACT [20]. Malgré l'amélioration de ces indicateurs, des efforts importants restent à fournir afin de parvenir à une couverture complète.

III.1.4 - Vaccins contre le paludisme

Il n'existe actuellement aucun vaccin homologué contre le paludisme ou aucun autre parasite de l'homme. Un vaccin expérimental contre *P. falciparum*, connu sous le nom de RTS,S/AS01, est le plus avancé. Ce vaccin a été évalué dans le cadre d'un vaste essai clinique dans 7 pays d'Afrique et l'Agence européenne des médicaments donné un avis favorable en juillet 2015. En octobre 2015, 2 groupes consultatifs de l'OMS ont recommandé la mise en œuvre de projets pilote du vaccin RTS, S/ASO1 dans un nombre limité de pays africains. L'OMS a adopté cette recommandation et soutient sans réserve la nécessité de mettre en œuvre ces projets pilotes, vers l'avènement du premier vaccin antipaludique dans le monde. Ces projets pilotes pourraient ouvrir la voie à un plus vaste déploiement du vaccin dans les 3 à 5 prochaines années, si l'innocuité et l'efficacité sont jugées acceptables. La première phase de la vaccination devrait débuter en 2018. La RTS, S est considérée comme un outil de lutte contre le paludisme complémentaire en Afrique qui pourrait éventuellement être ajoutée à l'ensemble de mesures préventives, diagnostiques et thérapeutiques prouvées contre le paludisme, plutôt que de le remplacer.

III.1.5 - Résistance aux médicaments antipaludiques

Le parasite *Plasmodium falciparum* est responsable de la grande majorité des cas de mortalité et morbidité associés au paludisme. Les thérapies combinées à base d'artémisinine, ou ACT, constituent actuellement la première ligne de traitements contre le paludisme à *P. falciparum*. Bien que ces traitements soient efficaces dans de nombreuses régions du monde, le risque est grave de voir les parasites responsables du paludisme développer, une fois de plus, une résistance généralisée à ce traitement vital.

La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine, l'ancien traitement recommandé contre le paludisme à *P. falciparum*, est apparue pour la première fois à la fin des années 1950 en Asie du Sud-Est ; elle s'est ensuite propagée, ou a émergé, dans d'autres pays d'Asie, puis en Afrique au cours des trente années suivantes avec des conséquences catastrophiques. D'après des données issues de la recherche, la résistance à la *sulfadoxine-pyriméthamine*, une autre thérapie contre le paludisme, a pris naissance dans la même région d'Asie du Sud-Est, se propageant encore plus rapidement à l'Afrique subsaharienne. La résistance à la *méfloquine* est apparue en Thaïlande, au Cambodge et au Vietnam - pays où ce médicament a été largement utilisé - cinq ans après son introduction dans les années 1990.

Au cours des dernières années, le nombre de personnes infectées par le paludisme, ou qui en sont mortes, a diminué de manière significative. Ce succès est attribué à un accroissement de l'investissement dans la prévention et dans les mesures de traitement, notamment les moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide et l'utilisation des thérapies combinées à base d'*artémisinine* qui se sont avérées très efficaces. Toutefois, ces gains récents en vies sauvées sont menacés par l'apparition de la résistance à l'*artémisinine* et sa propagation dans de nombreuses régions d'Asie du Sud-Est. Le projet Collaboration pour le suivi de la résistance (Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration ou TRAC) étudie les aspects cliniques, moléculaires, pharmacocinétiques et socio-économiques de la résistance à l'*artémisinine*. L'équipe a constaté que la résistance aux thérapies couramment utilisées à base d'*artémisinine* était fermement établie dans l'ouest du Cambodge, la Thaïlande, le Vietnam, la Birmanie orientale et dans le nord du Cambodge, tandis que des signes de résistance émergente ont été observés dans le centre de la Birmanie, le sud du Laos et le nord-est du Cambodge.

Si cette résistance aux médicaments se propage davantage ou émerge en Afrique, des millions de vies seront alors en danger. Le paludisme à *Plasmodium vivax* est la forme la plus courante de paludisme, maintenant reconnue comme une cause majeure de décès, en particulier en Amérique latine. Alors que la résistance de *P. falciparum* aux médicaments est assez bien comprise, celle développée par *P. vivax* reste parsemée de nombreuses zones d'ombres, en particulier concernant son ampleur et sa nature.

Bien que la résistance aux médicaments ait forcé la plupart des pays d'endémie palustre à abandonner la chloroquine contre le paludisme à *P. falciparum*, ce médicament reste le traitement antipaludique de première ligne contre *P. vivax*. Toutefois, il est menacé par l'émergence et la propagation de souches de *P. vivax* résistantes à la chloroquine.

Les premiers cas de *P. vivax* résistants à la chloroquine ont été documentés en 1989, près de 30 ans après la première preuve de l'émergence de souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine. L'épicentre de la résistance de *P. vivax* à la chloroquine est situé sur l'île de Papouasie Nouvelle Guinée, mais il y a lieu de penser que l'efficacité de la chloroquine contre *P. vivax* est en baisse dans la plupart des pays où le paludisme à *P. vivax* est endémique, comme le Brésil, la Colombie, le Pérou, la Birmanie et la Thaïlande.

III.2 - L'évaluation des méthodes de lutte

III.2.1 - Pourquoi évaluer les méthodes de lutte

Le contrôle du paludisme a été intensifié durant la dernière décennie et a conduit à une réduction importante de son incidence [20]. À Madagascar, l'incidence du paludisme clinique dans les services de consultations externes a diminué de 81% et de 69% dans les services d'hospitalisation tandis que la mortalité, a diminué de 75% entre 2000 et 2010 [103]. Cette réduction du fardeau du paludisme pourrait être attribuée à l'intensification et à la mise à l'échelle des interventions de lutte contre le paludisme. La difficulté est d'évaluer directement la part attribuable attribuée à chaque intervention prise indépendamment et d'en estimer ainsi la plus efficace [104, 105]. En outre, d'autres facteurs peuvent avoir joué un impact sur cette diminution, comme par exemple l'augmentation de l'urbanisation [106], le changement climatique [107], et les changements dans les facteurs socio-économiques [108]. Le déploiement de tests de diagnostic rapide (TDR) peut également provoquer une fausse impression de déclin de l'incidence parce que les cas-anciennement faux positifs diagnostiqués sur la seule base des symptômes sont désormais exclus des cas comptabilisés [109].

Maintenant que le financement international pour la lutte contre le paludisme a cessé d'augmenter, il est d'importance de santé publique de mesurer l'efficacité réelle des interventions de contrôle du paludisme afin d'orienter les financements vers les interventions les plus efficaces. Ce que l'on recherche à évaluer est l'efficacité de ces méthodes en conditions réelles et mesurer leurs effets sur la santé (*effectiveness* en anglais). Ce terme englobe à la fois le taux de couverture et l'efficacité protectrice, c'est-à-dire sa capacité à protéger des effets négatifs sur la santé, qui diffère de l'efficacité dite théorique (*efficacy* en anglais) [105]. Il existe plusieurs approches, par études cas-témoins ou encore par études transversales, pour l'évaluation de l'efficacité des méthodes de lutte contre le paludisme.

III.2.2 - Évaluation des méthodes de lutte à Madagascar

Le projet nommé MEDALI (Mission d'Etudes des Déterminants de l'Accès aux méthodes de Lutte antipaludique et de leur Impact) a été mené à l'Institut Pasteur de Madagascar par le Docteur Thomas Kesteman dans le cadre de son travail de thèse effectué de 2012 à 2015[102]. L'étude visait à évaluer si les interventions effectivement déployées ont fonctionné en mesurant leur efficacité individuelle, leur couverture et, par la multiplication de ces deux valeurs, l'efficacité communautaire [110, 111]. Bien que le niveau des résultats obtenus par des études d'observation n'atteignent pas ceux générés par des Essais Contrôlés Randomisés (ECR), il serait contraire à l'éthique de mener des ECR en laissant intentionnellement des individus non protégés.

L'objectif était d'améliorer les programmes nationaux de lutte contre le paludisme en évaluant l'efficacité des interventions et en identifiant ses déterminants et de proposer une méthodologie d'évaluation de l'effectiveness des actions de lutte transposable dans d'autres contextes. Dans le cadre de cette thèse, plusieurs études ont été menées.

Une étude transversale nationale a cherché à mesurer l'efficacité protectrice (EP) des activités de lutte vis-à-vis de l'infection par *Plasmodium*, le parasite responsable du paludisme.

Pour ce faire, des prélèvements sanguins et des questionnaires ont été collectés auprès de plus de 15 000 personnes saines, dans 31 zones d'études réparties dans tout le pays. La proportion d'individus infectés était de 3,1% avec des variations importantes (de 0,8% sur les marges des Hautes Terres à 4,9% sur la côte Est). La couverture en moustiquaires imprégnées d'insecticides à effet durable (MILD) et en campagne d'aspersion intra-domiciliaire d'insecticides (CAID) était satisfaisante dans les zones ciblées. L'utilisation de MILDs a montré une EP de 41% au niveau individuel mais aucune EP au niveau communautaire, ce qui suggère une perte de la rémanence des insecticides. Au contraire, la CAID a montré une EP importante (78%) et constante au niveau communautaire, mais plus réduite au niveau individuel (44%) et dans une seule zone géographique. L'exposition aux messages d'information, le niveau d'éducation et les moyens de communication relatifs au paludisme a montré une EP limitée, géographiquement et en amplitude (24%).

Une étude cas-témoins menée concomitamment a comparé l'exposition aux actions de lutte contre le paludisme de plus de 800 patients consultant dans des structures sanitaires pour fièvre associée à une infection plasmodiale et celle de plus de 8 000 individus de l'étude transversale qui leur étaient comparables. Elle a permis de montrer une EP des MILDs et de la CAID vis-à-vis de la survenue de cas cliniques de paludisme non-complicqué de 51%. Dans ces 2 études, le traitement préventif intermittent de la femme enceinte a montré une EP importante mais non significative, probablement à cause d'un manque de puissance statistique [105].

Ce type d'évaluation nécessite en revanche de larges ressources aussi bien financières qu'humaines, et ne peut être raisonnablement menés tous les ans. Aussi, il nous a semblé pertinent d'utiliser les données issues du système de surveillance sentinelle des maladies à potentiel épidémique afin d'évaluer les méthodes de lutte contre le paludisme. Ceci permettrait d'apporter une méthode alternative à moindre coût, dont les limites sont identifiées et prises en compte par avance. L'article suivant intitulé « Nationwide evaluation of malaria infections, morbidity, mortality, and coverage of malaria control interventions in Madagascar. » Les résultats de cette étude publié dans *Malaria* (Journal Kesteman et al. *Malaria Journal* 2014, 13:465 <http://www.malariajournal.com/content/13/1/465>) sont présentés ci-après. J'ai été associé à ce papier notamment pour ma contribution en termes de traitement de l'information géographique pendant cette étude.

III.3 - Evaluer la durabilité de l'efficacité des campagnes de distribution de masse de moustiquaires grâce au réseau de surveillance sentinelle

La réduction du fardeau mondial du paludisme au cours des 15 dernières années peut être attribuée à une augmentation sans précédent des interventions de lutte contre le paludisme, en particulier par le biais de campagnes de distribution de masse de moustiquaires imprégnées d'insecticide à effet longue durée (MILDs). Trois campagnes de distribution de MILDs ont été mis en place à Madagascar en 2009, 2012 et 2015. Bien que le déclin du paludisme à Madagascar suggère l'impact des interventions de contrôle du paludisme, les alertes détectées par le système de détection précoce entre les campagnes de distribution de masse de moustiquaires imprégnées d'insecticide à effet longue durée semblent indiquer une diminution de la couverture.

Nous avons d'abord réalisé une étude basée sur 18 sites sentinelles afin d'évaluer la relation entre l'efficacité des campagnes de distribution de masse de MILDs et les alertes de paludisme identifiées à Madagascar de 2009 à 2015. L'association a été évaluée en utilisant le modèle de régression linéaire généralisée (GLM). Une alerte a été définie comme des cas hebdomadaires de paludisme dépassant la valeur du 90^e percentile durant trois semaines consécutives. Deuxièmement, nous avons évalué l'effet de la combinaison d'une campagne de masse suivie d'une intervention de distribution continue entre janvier 2013 et juin 2014, sur le site sentinelle de Toamasina en la comparant à d'autres sites partageant le même profil de transmission du paludisme.

L'analyse GLM a montré que, comparativement à la première année après une campagne de distribution de masse de MILD, la probabilité d'une alerte au paludisme dans les sites de surveillance a augmenté de façon spectaculaire au cours de la deuxième année (OR 36,9, IC 95% 15,5-120,6) et a davantage augmenté au cours de la troisième année 53,9, IC à 95% : 22,5-176,6). L'analyse de survie a montré que dans la première année suivant les campagnes de distribution de masse de MILD, 1 site (2,8%) a atteint le seuil d'alerte du paludisme. Dans les deux ans suivant les campagnes de distribution de masse de MILD, 50% (18/36) des sites ont été touchés par une alerte et 69,5% (25/36) après 2 ans. Le modèle GEE a montré une diminution de 13,23 points (CI95 [7,83-19,68], valeur $p < 0,001$) de la valeur de percentile des cas hebdomadaires de paludisme pendant la période de distribution continue des MILD. Ce modèle a montré une augmentation de 21,16 points (CI95 [16,6-25,72], p -valeur $< 0,001$) de la valeur de centile des cas hebdomadaires de paludisme sur la deuxième année suivant la campagne de distribution de masse de MILD pour le site qui n'a pas bénéficié d'une distribution continue de MILD.

Le système de surveillance sentinelle à Madagascar a permis évaluation en temps réel de l'impact des interventions de lutte contre le paludisme aux niveaux national et régional. Nous fournissons des preuves que les campagnes de distribution de masse de MILD préviennent les épidémies de paludisme bien que, au fil du temps, la fréquence des alertes ait augmenté. Il est probable que des approches de distribution continue des MILD pour maintenir une couverture élevée entre les campagnes de distribution de masse soient nécessaires pour accélérer la lutte contre le paludisme à Madagascar. D'autres études sont nécessaires pour étudier d'autres causes responsables de l'augmentation des alertes du paludisme au fil du temps suite aux campagnes de distribution de masse de MILD.

**Article 2: Evaluating long-lasting
insecticidal net (LLIN) effectiveness over
time using sentinel surveillance network:
evidence from Madagascar**

IV - Discussion

L'objectif premier de cette thèse était de mettre à disposition de l'ensemble des décideurs et des acteurs de la lutte contre le paludisme à Madagascar, un système permettant dans un premier temps, le suivi en temps réel du risque épidémique et la détection précoce des épidémies de paludisme puis dans un second temps d'évaluer la durabilité de l'efficacité des campagnes massives de distribution de moustiquaires au travers du réseau de surveillance sentinelle. Au cours de la dernière décennie, universitaires et agences internationales, notamment l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ont fait la promotion des systèmes d'alerte précoce des épidémies de paludisme pour améliorer la façon dont les décideurs gèrent les épidémies en leur donnant plus de temps pour planifier et réagir. Le modèle standard pour le Malaria Early Warning System (MEWS) comprend la détection des poussées de transmission précoce par la surveillance des nouveaux cas et la prédiction de la transmission future, principalement par la surveillance environnementale assistée par satellite. Le système d'alerte précoce développé à partir des données du système de surveillance sentinelle de Madagascar, a été intégré dans un processus de surveillance de routine des épidémies par toutes les parties prenantes à Madagascar. Sa mise en place a nécessité le développement d'une chaîne de traitements automatisés combinant une approche à la fois technique et scientifique, mais s'appuyant et soulignant par ailleurs le « haut » niveau de qualité des données de surveillance du réseau sentinelle.

Depuis novembre 2014, s'appuyant sur le concept de mHealth, l'ensemble des sites sentinelles a été équipé de Smartphones Android afin de répondre à une nécessaire optimisation des protocoles d'échange de données répondant au défi technique de l'augmentation toujours croissante du flux de données. L'utilisation de masque de saisie, venue remplacer l'envoi classique d'une chaîne de caractères entrée manuellement a permis de faciliter la saisie des données, de limiter des erreurs de saisie mais également d'automatiser le formatage et l'envoi des données au format SMS. Ce système mHealth a également permis de mettre en place un système de communication à double sens entre les sites sentinelles et l'IPM. Une fois les données reçues, enregistrées et analysées par le serveur, un SMS est automatiquement renvoyé sur les smartphones des médecins des sites sentinelles. Ce SMS va alors mettre à jour de façon hebdomadaire les bases de données légères contenues sur chaque smartphone. Les médecins peuvent alors accéder à différents indicateurs, sous forme de texte, graphique et carte interactive, spécifiques à leurs centres de santé mais aussi à l'ensemble des sites constituant le réseau de surveillance sentinelle.

A un niveau plus central, une interface web permet aux utilisateurs autorisés d'appliquer, de tester et de comparer différentes méthodes de détection sur les données de surveillance en interrogeant en temps réel la base de données de surveillance et de représenter les résultats de façon immédiate sous forme graphique et cartographique. Cette interface a été conçue afin de faciliter l'interprétation des signaux de données de surveillance. Ce système de détection précoce s'appuie sur un changement de paradigme opéré dans l'utilisation des méthodes statistiques de détection. En effet, dans un système automatisé les méthodes de détection ne permettent pas de confirmer qu'un signal détecté nécessite une réponse sur le terrain. Elles s'avèrent cependant essentielles afin d'extraire des changements significatifs noyés dans ce flux constant et croissant des données de surveillance hebdomadaires et de permettre ainsi à l'épidémiologiste de se concentrer sur ces points de données spécifiques.

Un système de détection nécessite des méthodes statistiques adaptées au contexte de surveillance afin de répondre le mieux possible aux objectifs opérationnels dans un contexte de ressources limitées. Le manque de référence (gold standard) sur les épidémies passées, couplé au manque de consensus sur leurs définitions, impose une évaluation dans un cadre non standardisé, où les indicateurs classiques de spécificité et de sensibilité ne peuvent être employés. Cette évaluation s'effectue alors de manière descriptive d'une part en utilisant les données historiques et de façon prospective d'autre part en exploitant le flux constant et régulier des notifications des sites sentinelles. S'il n'existe vraisemblablement pas de méthode statistique de détection d'épidémie qui soit idéale dans tous les cas, l'application de plusieurs méthodes aux propriétés différentes pourrait être utilisée de façon complémentaire par un système de surveillance en temps réel. Toutefois faut-il que le jeu de données puisse s'y prêter. En effet, les données des sites sentinelles ne remplissent pas les strictes conditions d'utilisation des méthodes de détection recommandées par l'OMS et le CDC (minimum de 5 ans de données rétrospectives et l'identification et l'exclusion des années qualifiées d'épidémiques). Le grand nombre d'alertes générées par ces méthodes rend difficile leurs utilisations dans un cadre opérationnel. Pour ces raisons, une méthode alternative adaptée au contexte de la surveillance à Madagascar a été spécifiquement développée. Une alerte est alors signalée lorsqu'un site dépasse pendant au moins trois semaines consécutives le seuil du 90ème percentile calculé sur l'ensemble de sa série chronologique. L'absence de construction d'une ligne de base à partir des données historiques permet une analyse rétrospective sur l'ensemble de la série chronologique (une valeur de percentile hebdomadaire est calculée pour chaque semaine sur l'ensemble de la série chronologique disponible) sans exclusion des années épidémiques. Les signaux détectés par la méthode des percentiles sont facilement interprétables pour les activités de santé publique. L'interface interactive accessible en ligne permet alors la superposition de variables explicatives environnementales (température, pluviométrie, indice de végétation) mais également des interventions de lutte (MILD, CAID). L'utilisateur peut alors générer des hypothèses dans une approche que l'on qualifiera de « écologique ».

Ce système et cette méthode ont démontré leur capacité à détecter une épidémie en octobre 2014 à Farafangana dans le Sud-Est du pays. L'analyse automatisée des données de surveillance et une mise à disposition des résultats en temps réel via l'outil en ligne, a permis la communication et le suivi de cet épisode épidémique avec l'ensemble des partenaires de la lutte à Madagascar. Le nombre élevé de cas notifiés de paludisme et l'hypothèse de l'existence d'un réservoir de plasmodium précédant la saison des pluies ainsi qu'un accès limité aux ACTs dans toute la région ont suggéré une aggravation de la situation du paludisme dans les semaines à venir. Ce qui se produira malheureusement. Cette expérience a montré que sans changements majeurs apportés à la façon dont les programmes de lutte antipaludique répondent aux urgences, les avantages potentiels offerts par le MEWS ne seront probablement pas réalisés. Il convient néanmoins de noter que la pénurie en ACTs a probablement résulté de l'augmentation inattendue des cas cliniques, mais peut aussi avoir contribué à la perpétuation de l'important réservoir de parasites en ne permettant pas un traitement correct des cas cliniques. Une rupture de stock d'ACTs a également été suspectée dans l'épidémie de paludisme sur la côte sud-est de Madagascar en 2012[11]. Ce système de détection précoce se devait d'être renforcé par des systèmes de prédiction pour fournir un délai d'intervention supplémentaire et d'identifier les principaux facteurs favorisant la transmission du paludisme. Les capacités d'un modèle de type SARIMAX,

basé sur les notifications historiques des cas de paludisme, les précipitations et les campagnes de distribution massives de moustiquaires, ont été testé sur l'épidémie d'Octobre 2014 sur la Cote-Est. Celle-ci a été prédite avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 78% jusqu'à 4 semaines à l'avance (précision moyenne de 80%, IC 95% [66, 90]). Le délai supplémentaire obtenu se fait au détriment du degré de précision (29). Le modèle prédit un dépassement de seuil et non un nombre de cas car le comportement stochastique des épidémies limite la prédiction dans son amplitude.

Dans un second temps, notre travail a également permis de démontrer que l'utilisation des données de surveillance sentinelle pouvait être une approche méthodologique importante pour l'évaluation de la durabilité de l'efficacité (eng. Effectiveness) des mesures de lutte et de contrôle du paludisme. Notre étude a confirmé l'impact positif des distributions de masse de moustiquaires en réduisant le nombre d'alertes détectée sur le réseau de surveillance sentinelle, mais aussi le nombre de cas reportés par chacun des sites sentinelles. Elle a cependant également démontré que cette efficacité terrain, contrairement à l'efficacité théorique d'un minimum de 3 ans, n'est que de un an à Madagascar [Girond et al. Manuscrit soumis au CDC Atlanta pour « clearance »]. Par rapport à la première année suivant les campagnes de distribution de masse de moustiquaires, le risque d'alerte de paludisme a augmenté de plus de 30 fois au cours la seconde année et de plus de 50 fois au cours de la troisième année. En cas de poursuite de la stratégie actuelle de lutte contre le paludisme, fortement basée sur les campagnes de distribution de masse de moustiquaires, ces mesures devraient être répétées chaque année pour maintenir la couverture et les gains obtenus d'une année sur l'autre. Ces lacunes dans la couverture pouvant contribuer à un rebond des épidémies de paludisme bien avant la prochaine distribution [65]. Ce phénomène avait été soupçonné dans l'épisode épidémique de paludisme dans le Sud-Est de Madagascar en 2012 [68]. Ainsi la défaillance de l'efficacité des MILD un an seulement après leur distribution peut être impliquée dans la résurgence des épidémies de paludisme observés en 2014 sur la côte est de Madagascar (excepté Toamasina) et en 2015 sur l'ensemble du réseau sentinelle.

Ces épisodes épidémiques n'ont pas concerné le site sentinelle de Toamasina. Ce site sentinelle a bénéficié en 2013-2014 d'une distribution continue de moustiquaires consécutivement à la distribution de masse de 2012 dans le cadre d'un projet pilote [66]. Cette combinaison de différents canaux de distribution a permis de maintenir un faible nombre de cas de paludisme par rapport aux autres sites sentinelles n'ayant pas bénéficié d'une telle combinaison pourtant située sur le même faciès de transmission. La distribution continue de MILD, bien que très difficile à mettre en œuvre dans des contextes de ressources limitées a démontré sa capacité à conserver les gains obtenus par les moyens de lutte années sur années et à maintenir un fort impact positif sur la santé publique. Ne pas avoir de sites contrôle, c'est-à-dire n'ayant reçu aucune des mesures de lutte limite malgré tout l'interprétation des résultats. Cependant le système de surveillance sentinelle s'est avéré être un outil essentiel pour le programme national de lutte contre le paludisme afin de surveiller l'efficacité des interventions de contrôle. En outre, étant donné que de nombreux pays ont déjà mis en œuvre un tel système de surveillance et que les données sont disponibles, des analyses similaires pourraient être menées à faible coût. Ouvrant sur de nouvelles perspectives de recherche, ce système d'alerte précoce pourrait évidemment être amélioré à plusieurs niveaux. Premièrement, par l'intégration de variables supplémentaires telles que la disponibilité en ACTs dans les sites sentinelles. La résurgence du paludisme dans la plupart des

Régions de Madagascar en 2014 a eu lieu dans un contexte de rupture généralisée du stock d'ACTs. De plus, l'inclusion de données individuelles dans la notification des cas permettrait l'amélioration de la description de la transmission du paludisme (par exemple, la description des groupes d'âge les plus vulnérables).

Deuxièmement, si ce système s'appuie sur une plate-forme technologique qui s'efforce, malgré des contraintes techniques et méthodologiques, d'intégrer de façon routinière des produits MODIS et des produits de précipitations mis à disposition par l'International Research Institute for Climate and Society (IRI), le modèle de prédiction bénéficierait sans doute de l'intégration d'indicateurs environnementaux dotés d'une meilleure résolution spatiale et temporelle. En effet, l'utilisation de ces jeux de données peut ne pas être suffisamment sensible pour prévoir ou du moins établir des corrélations entre les covariables météorologiques et les épidémies localisées de paludisme. Le ré-échantillonnement de ces ensembles de données peut également accroître les inexactitudes dues à la perte d'informations. Ainsi, l'arrivée des satellites Sentinel-2 laisse entrevoir des perspectives prometteuses pour une meilleure résolution spatiale des systèmes de surveillance sanitaire. Les satellites Sentinel-2 sont opérés par l'Agence Spatiale Européenne (ESA) dans le cadre du programme de l'Union Européenne pour l'observation et la surveillance de la Terre Copernicus. Lorsque les deux satellites Sentinel-2 A et B seront opérationnels en 2017, ils permettront une revisite tous les 5 jours à une résolution maximale de 10 mètres (10, 20 ou 60 mètres selon les bandes). Ce gain de résolution de 250 mètres (MODIS le plus utilisé pour la surveillance épidémiologique) à 10 mètres (Sentinel-2) pour le calcul d'indices de végétation est une avancée majeure. Ils disposent aussi de 13 bandes spectrales du visible au moyen infrarouge qui permettront d'affiner les indices classiquement utilisés et de développer des indices plus adaptés au paludisme dans chaque zone de suivi. Ainsi, le projet S2-Malaria, vise au développement d'outils de surveillance adaptés pour le paludisme à Madagascar, en s'appuyant sur le système d'alerte précoce développé ici.

Bien qu'il y ait eu des appels à élargir l'utilisation de la télédétection dans les sciences de la santé, et en dépit de l'existence et de la multiplication d'une variété de portails de données et des systèmes de production de chaîne de traitement, ces systèmes restent néanmoins réservés à des spécialistes et nécessitent la mise en place de script d'automatisation. Ces systèmes nécessitent également le téléchargement au préalable d'une grande masse de données, limitant ainsi leur utilisation dans les zones/pays ne bénéficiant pas d'une bande passante suffisante ni des capacités de traitement de données minimum exigées. Beaucoup de spécialistes en santé et des professionnels de santé publique n'ont pas le temps, les compétences techniques et les outils informatiques requis pour acquérir, traiter et analyser les données de télédétection par satellite d'une manière adaptée à leurs besoins. Cette contrainte ouvre également un nouvel axe de recherche.

Enfin, même si l'idée que des liens bien démontrés entre la variabilité du climat et la transmission du paludisme pourrait être la façon de prédire les épidémies plusieurs semaines ou mois à l'avance peut paraître « séduisante », la traduction de des études scientifiques sur les interactions climat-paludisme en modèles robustes, reproductibles et opérationnels donnant des alertes précoces fiables s'avère encore difficile à atteindre. Les progrès concrets réalisés dans l'élaboration et la mise en œuvre de système de prédiction ont été extrêmement limités et cela en partie parce que la maladie est intrinsèquement complexe et difficile à modéliser. La pénurie de données de bonne qualité sur les maladies, induit par des systèmes de surveillance inadéquats, nuit

à la modélisation. Plusieurs années de données de « bonne qualité » sont nécessaires pour « former » et tester des modèles. Enfin, cette plateforme technologique tend à inclure de nouvelles pathologies suivies par le système de surveillance sentinelle des maladies à potentiel épidémique, telle que les syndromes grippaux (Influenza-Like Illness) et les diarrhées. Une expansion progressive des sites sentinelles pourrait améliorer la capacité prédictive et de réponse existante. Cette approche, s'appuyant uniquement sur des technologies gratuites et open source, devrait profiter à d'autres initiatives visant à améliorer la gestion des données de surveillance et fournit une démonstration opérationnelle pour l'amélioration des systèmes existants en Afrique. Lutter contre les épidémies mais également atteindre l'élimination du paludisme passe par la mise en place de système de surveillance robuste, permettant d'obtenir des données exhaustives en temps opportun et d'excellente qualité. Notre approche aura permis de démontrer que la réussite et le degré d'opérabilité d'un système d'alerte précoce dépend avant tout sur de la qualité des données plutôt que sur la complexité des modèles. Même si les systèmes de prédictions ont pour objectif de fournir aux services de santé publique des informations nécessaires pour une mise en œuvre stratégique des mesures de prévention et de contrôle, en l'absence de modèles de prévision précis, il est suggéré de mettre davantage l'accent sur la détection précoce des épidémies de paludisme, qui doit par ailleurs s'appuyer sur le renforcement des systèmes de surveillance. Des mécanismes d'aide à la décision qui traduisent rapidement les avertissements épidémiques en une série de réponses explicites et prédéfinies sont également essentiels. Au moment de la rédaction de ce mémoire, l'ensemble du système est toujours fonctionnel et utilisé par les acteurs de la lutte contre le paludisme à Madagascar.

Bibliographie

1. Murray CJL, Rosenfeld LC, Lim SS, Andrews KG, Foreman KJ, Haring D, et al. Global malaria mortality between 1980 and 2010: A systematic analysis. *Lancet*. 2012;379:413–31. doi:10.1016/S0140-6736(12)60034-8.
2. Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, Bisanzio D, Mappin B, Dalrymple U, et al. The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature*. 2015.
3. WHO. WHO Scientific Research Advisory Committee on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 2003.
4. Geneva WHO. Prevention and control of malaria epidemics. Third meeting of the Technical Support Network, 10–11 December 2001.
5. WHO. WHO: Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2008.
6. Ratsitorahina M, Harisoa J, Ratovonjato J, Biacabe S, Reynes JM, Zeller H, et al. Outbreak of dengue and chikungunya fevers, Toamasina, Madagascar, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1135–7.
7. Randrianasolo L, Raelina Y, Ratsitorahina M, Ravolomanana L, Andriamandimby S, Heraud J, et al. Sentinel surveillance system for early outbreak detection in Madagascar. *BMC Public Health*. 2010.
8. WHO (2006) Systems for the early detection of malaria epidemics in Africa. An analysis of current practices and future priorities. :1–100. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241594882/en/>.
9. Cox J, Abeku TA. Early warning systems for malaria in Africa : from blueprint to practice. *TRENDS Parasitol* Vol23 No6. 2007;23:243–6.
10. Nerlich AG, Schraut B, Dittrich S, Jelinek T, Zink AR. *Plasmodium falciparum* in ancient Egypt. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14:1317–9.
11. Cox FE. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasit Vectors*. 2010;3:5.
12. Capanna E. Grassi versus Ross: who solved the riddle of malaria? *Int Microbiol*. 2006;9:69–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636993>. Accessed 26 Apr 2017.
13. Ross and the Discovery that Mosquitoes Transmit Malaria Parasites. CDC Malaria website. Archived from the original on 2 June 2007. Retrieved 2016-06-15.
14. Geneva: WHO. Global Malaria Programme WHO: World Malaria Report 2016. 2016.
15. Banque mondiale. 2016.
16. Statistique IN de la. Annuaire Statistique de la Santé 2011 préliminaire. 2011.
17. Howes RE, Mioramalala SA, Ramiranirina B, Franchard T, Rakotorahalahy AJ, Bisanzio D, et al. Contemporary epidemiological overview of malaria in Madagascar: operational utility of reported routine case data for malaria control planning. *Malar J*. 2016;15:502. doi:10.1186/s12936-016-1556-3.
18. Ministère de la Santé Publique de Madagascar. Plan Strategique De Lutte Contre Le Paludisme Madagascar. 2012.
19. Kesteman T, Rafalimanantsoa SA, Razafimandimby H, Rasamimanana HH, Randrianasolo D,

- Rajaobary SH, et al. Investigation of a malaria outbreak in south-eastern Madagascar in 2011-2012: a multidisciplinary approach. 2012;8:1001091.
20. Geneva: WHO. Global Malaria Programme WHO: World Malaria Report 2014. 2014. doi:10.1016/S0140-6736(05)66420-3.
21. Barmania S. Madagascar's health challenges. *Lancet*. 2013;386:729–30.
22. Institut National de la Statistique PN de L contre le P. Enquête sur les Indicateurs du Paludisme. *Projet*. 2011;320:102. doi:10.3917/pro.320.0102.
23. WHO. SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE AUX FINS DE LA LUTTE ANTIPALUDIQUE. 2014;:71.
24. Cao J, Sturrock HJW, Cotter C, Zhou S, Zhou H, Liu Y, et al. Communicating and Monitoring Surveillance and Response Activities for Malaria Elimination: China's "1-3-7" Strategy. *PLoS Med*. 2014;11:1–6.
25. Yang G-J, Tanner M, Utzinger J, Malone JB, Bergquist R, Chan EYY, et al. Malaria surveillance-response strategies in different transmission zones of the People's Republic of China: preparing for climate change. *Malar J*. 2012;11:426. doi:10.1186/1475-2875-11-426.
26. Kelly GC, Hale E, Donald W, Batarii W, Bugoro H, Nausien J, et al. A high-resolution geospatial surveillance-response system for malaria elimination in Solomon Islands and Vanuatu. *Malar J*. 2013;12:108. doi:10.1186/1475-2875-12-108.
27. Cohen JM, Dlamini S, Novotny JM, Kandula D, Kunene S, Tatem AJ. Rapid case-based mapping of seasonal malaria transmission risk for strategic elimination planning in Swaziland. *Malar J*. 2013;12:61. doi:10.1186/1475-2875-12-61.
28. Moonen B, Cohen JM, Snow RW, Slutsker L, Drakeley C, Smith DL, Abeyasinghe RR, Rodrigues MH, Maharaj R, Tanner M TG. Operational strategies to achieve and maintain malaria elimination. *Lancet*. 376:1592–1603.
29. Zhou XN, Bergquist R, Tanner M. Elimination of tropical disease through surveillance and response. *Infect Dis Poverty*. 2013;2:1. doi:10.1186/2049-9957-2-1.
30. Program ZNMC. Malaria Elimination in Zanzibar. 2009.
31. Adibi S. Mobile Health, A Technology Road Map. 2015.
32. Adibi S. mHealth Multidisciplinary Verticals. 2014.
33. mHealth for Development: The Opportunity of Mobile Technology for Healthcare in the Developing World. United Nations Foundation, Vodafone Foundation. 2012.
34. Istepanian, Robert; Laxminarayan, Swamy; Pattichis, Constantinos S., eds. (2005). M-Health: Emerging Mobile Health Systems. Springer. ISBN 978-0-387-26558-2.
35. WHO. THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE. 2008.
36. Cellular-news.com. Global Mobile Phone Subscribers to Reach 4.5 Billion by 2012. 2008.
37. Kathuria, R, Uppal M., Mamta (2009). An econometric analysis of the impact of mobile. Case paper in India: The impact of mobile phones. Vodafone Group Plc. The Policy Paper Series. November 2009.
38. Global Economic Prospects 2007: Managing the Next Wave of Globalization". World Bank report.
39. Jonathan Ablett; Aadarsh Baijal; Eric Beinhocker; Anupam Bose; Diana Farrell; Ulrich Gersch; Ezra Greenberg; Shishir Gupta; Sumit Gupta (May 2007), The "bird of gold" : the rise of

India's consumer market, McKinsey Global Institute.

40. Mechael, P. (2006). Exploring Health-related Uses of Mobile Phones: An Egyptian Case Study, *Public Health & Policy* (p. 264). London: London School of Hygiene and Tropical Medicine.

41. Istepanian R (2004). "Introduction to the Special Section on M-Health: Beyond Seamless Mobility and Global Wireless Health-care Connectivity". *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. 8 (4): 405–413. doi:10.1109/titb.2004.840019.

42. Lukwago L, Nanyunja M, Ndayimirije N, Wamala J, Malimbo M, Mbabazi W, et al. The implementation of Integrated Disease Surveillance and Response in Uganda: A review of progress and challenges between 2001 and 2007. *Health Policy Plan*. 2013;28:30–40.

43. Madagascar D of HS of the M of H of. Manuel d ' utilisation des Logiciels GESIS Madagascar. 2012.

44. President's Malaria Initiative. Madagascar malaria operational plan financial year 2016. 2015;:1–45. http://www.pmi.gov/countries/mops/fy13/liberia_mop_fy13.pdf.

45. Cox J. Cox J: Development of systems for early detection, early warning and control of malaria outbreaks in Iran: assignment report. 2007.

46. Roll Back Malaria. Malaria Strategic Plan- 2010-2015 Towards Malaria Elimination. 2010.

47. PELAT C. Nouveaux outils et nouvelles données pour la surveillance des maladies infectieuses. 2010.

48. Mckelvie WR, Haghdoost AA, Raeisi A. Defining and detecting malaria epidemics in south-east Iran. *Malar J*. 2012;11:81. doi:10.1186/1475-2875-11-81.

49. Najera J a, Kouznetzov RL, Delacollette C. Malaria epidemics, detection and control, forecasting and prevention. *Malar epidemics Detect Control Forecast Prev*. 1998;81:52. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=N&PAGE=fulltext&AN=19980808001&D=cagh2>.

50. Cullen JR, Chitprarop U, Doberstyn EB, Sombatwattanangkul K. An epidemiological early warning system for malaria control in northern Thailand. *Bull World Health Organ*. 1984;62:107–14. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2536271&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

51. Centers for Disease Control and Prevention. Proposed changes in format for the presentation of notifiable disease report data. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1989;38:805–9.

52. Teklehaimanot HD, Schwartz J, Teklehaimanot A, Lipsitch M. Alert Threshold Algorithms and Malaria Epidemic Detection. *Emerg Infect Dis*. 2004;10.

53. Najera J a, Kouznetzov RL, Delacollette C. Malaria epidemics, detection and control, forecasting and prevention. *Malar epidemics Detect Control Forecast Prev*. 1998;81:52.

54. Watkins RE, Eagleson S, Hall RG, Dailey L, Plant AJ. Approaches to the evaluation of outbreak detection methods. *BMC Public Health*. 2006;6:263. doi:10.1186/1471-2458-6-263.

55. Hutwagner L, Thompson W, Groseclose S WG. An evaluation of alternative methods for detecting aberrations in public health surveillance data. *Am Stat Assoc Jt Stat Meet Proc Biometrics Sect Indianap*. 2000;82–5.

56. Terry W, Ostrowsky B HA. Should we be worried? Investigation of signals generated by an electronic syndromic surveillance system-Westchester County, New York. *MMWR Morb Mortal*

Wkly Rep. 2004;:190–5.

57. Lewis R, Nathan N, Diarra L, Belanger F PC. Timely detection of meningococcal meningitis epidemics in Africa. *Lancet*. 2001;358:287–93.

58. Reis BY MK. Time series modeling for syndromic surveillance. *BMC Med Inf Decis Mak*. 2003;3:2. 144

59. SGH P. El Niño, La Niña and the Southern Oscillation. San Diego , Acad Press. 1990;:293.

60. Ropelewski CF HM. Global and regional scale precipitation patterns associated with ENSO. *Mon Weather Rev*. 1987;104:307–315.

61. Goddard L, Mason SJ, Zebiak SE, Ropelewski CF, Basher R CM. Current approaches to seasonal-to-interannual climate predictions. *Int J Climatol*. 2001;:21: 1111-1152. 10.1002/joc.636.

62. M H. The development of seasonal and inter-annual climate forecasting. *Clim Change*. 2005;:2005, 70: 201–220. 10.1007/s10584–005–5947–7.

63. Ford TE, Colwell RR, Rose JB, Morse SS, Rogers DJ, Yates TL et al. Using Satellite Images of Environmental Changes to Predict Infectious Disease Outbreaks. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1341–1346.

64. Estrada-Pena A. Increasing habitat suitability in the United States for the tick that transmits Lyme disease: a remote sensing approach. *Environ Health Perspect*. 2002;110 (7):635–40.

65. Brown, H.E., Diuk-Wasser, M.A., Guan, Y., Caskey, S., Fish D. Comparison of three satellite sensors at three spatial scales to predict larval mosquito presence in Connecticut wetlands. *Remote Sens Env*. 2008;112 (5):2301–8.

66. Chuang, T.W., Henebry, G.M., Kimball, J.S., Vanroekel-Patton, D.L., Hildreth, M.B., Wimberly MC. Satellite microwave remote sensing for environmental modeling of mosquito population dynamics. *Remote Sens Env*. 2012;125:147–56.

67. Baeza, A., Bouma, M.J., Dhiman, R.C., Baskerville, E.B., Ceccato, P., Yadav, R.S., Pascual M. Long-lasting transition toward sustainable elimination of desert malaria under irrigation development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110 (37):15157–62.

68. Kalluri, S., Gilruth, P., Rogers, D., Szczur M. Surveillance of arthropod vectorborne infectious diseases using remote sensing techniques: a review. *PLoS Pathog*. 3 (10):e116.

69. Machault, V., Vignolles, C., Borch, F., Vounatsou, P., Pages, F., Briolant, S., Lacaux, J.- P., Rogier C. The use of remotely sensed environmental data in the study of malaria. *Geospat Heal*. 2011;5 (2):151–68.

70. Teklehaimanot HD, Lipsitch M, Teklehaimanot A, Schwartz J. Weather-based prediction of Plasmodium falciparum malaria in epidemic-prone regions of Ethiopia I. Patterns of lagged weather effects reflect biological mechanisms. *Malar J*. 2004;3:41.

71. Rogers DJ, Randolph SE, Snow RW, Hay SI. Satellite imagery in the study and forecast of malaria. *Nature*. 2002;415:710–5. doi:10.1038/415710a.

72. Midekisa A, Senay G, Henebry GM, Semuniguse P, Wimberly MC. Remote sensing-based time series models for malaria early warning in the highlands of Ethiopia. *Malar J*. 2012;11:165. doi:10.1186/1475-2875-11-165.

73. Nativi, S., Mazzetti, P., Santoro, M., Papeschi, F., Craglia, M., Ochiai O. Big data challenges in building the global earth observation system of systems. *Environ Model Softw*. 2015;68 (0):1–26.

74. Vitolo, C., Elkhatib, Y., Reusser, D., Macleod, C.J.A., Buytaert W. Web technologies for

environmental Big Data. *Environ Model Softw.* 63 (0):185–198.

75. Grover-Kopec E, Kawano M, Klaver RW, Blumenthal B, Ceccato P, Connor SJ. An online operational rainfall-monitoring resource for epidemic malaria early warning systems in Africa. *Malar J.* 2005;4:6. doi:10.1186/1475-2875-4-6.

145

76. Patz JA, Hulme M, Rosenzweig C, Mitchell TD, Goldberg RA, Githeko A. Climate warming and malaria resurgence. *Nature.* 2002;8:420:627.

77. L. M. The epidemiology of human malaria as an explanation of its distribution including some implications for its control. Wernsdorfer WH, McGregor I, Ed *Malar Princ Pract Malariol* vol 2 London Churchill Livingstone; 1988.

78. HM. G. Epidemiology of malaria. Gilles HM, Warrel DA, Ed *Bruce-Chwatt's Essent Malariol* London Edward Arnold; 1993 p 124-63.

79. Beck LR, Lobitz BM, Wood BL. New Sensors and New Opportunities. *Emerg Infect Dis.* 2000;6:217–26.

80. Connor S, Flasse S, Ferryman A TM. The contribution of satellite derived information to malaria stratification, monitoring and early warning. *Bull WHO.* WHO/MAL/97:33.

81. Cresswell MP, Morse AP, Thomson MC CS. Estimating surface air temperatures, from Meteosat land surface temperatures, using an empirical solar zenith angle model. *Int J Remote Sens.* 1125–1132.

82. Colombi A, De Michele C, Pepe M, Rampini A RS. Estimation of daily mean air temperature from MODIS land surface temperature data in Alpine areas. *EARSeL eProceedings.* 6:38–46.

83. Vancutsem C, Ceccato P, Dinku T CS. Evaluation of MODIS land surface temperature data to estimate air temperature in different ecosystems over Africa. *Rem Sens Env.* 114:449–65.

84. Hay SI, Lennon JJ. Deriving meteorological variables across Africa for the study and control of vector-borne disease: a comparison of remote sensing and spatial interpolation of climate. *Trop Med Int Health.* 1999;4:58–71. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3272404&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 23 Jul 2015.

85. Green RM HS. The potential of pathfinder AVHRR data for providing surrogate climatic variables across Africa and Europe for epidemiological applications. *Rem Sens Env.* 2002;79:166–75.

86. Lacaux J-P, Tourre Y-M, Vignolles C, Ndione J-A LM. Classification of ponds from high-spatial resolution remote sensing: application to Rift Valley fever epidemics in Senegal. *Rem Sens Env.* 2006;106:66–74.

87. Vignolles C, Lacaux JP, Tourre YM, Bigeard G, Ndione JA LM. Rift Valley fever in a zone potentially occupied by *Aedes vexans* in Senegal: dynamics and risk mapping. *Geospat Heal.* 2009;3:211–20.

88. Britch SC, Linthicum KJ, Anyamba A, Tucker CJ, Pak EW, Maloney FA, Cobb K, Stanwix E, Humphries J, Spring A, Pagac B MM. Satellite vegetation index data as a tool to forecast population dynamics of medically important mosquitoes at military installations in the continental United States. *Mil Med.* 2008;173:677–83.

89. Justice CO, Dugdale G, Townshend JRG, Narracott AS KM. Synergism between NOAA-AVHRR and Meteosat data for studying vegetation development in semi-arid West Africa. *Int J Remote Sens.* 1991;12:1349–68.

90. Littauer, R., Ram, K., Luda ascher, B., Michener, W., Koskela R. Trends in use of scientific

workflows: insights from a public repository and recommendations for best practice. *Int J Digit Curation*. 2012;7 (2):92–100.

91. Garijo, D., Alper, P., Belhajjame, K., Corcho, O., Gil, Y., Goble C. Common motifs in scientific workflows: an empirical analysis. *Futur Gener Comp Syst*. 2014;36: 146

92. Deelman, E., Gannon, D., Shields, M., Taylor I. Workflows and e-Science. an overview of workflow system features and capabilities. *Futur Gener Comp Sy*. 2009;25 (5):528–540.

93. Gaustad, K., Shippert, T., Ermold, B., Beus, S., Daily, J., Borsholm, A., Fox K. A scientific data processing framework for time series NetCDF data. *Environ Model Softw*. 2014;60:241–9.

94. Blumenthal, M.B., Bell, M., del Corral, J., Cousin, R., Khomyakov I. IRI Data Library: enhancing accessibility of climate knowledge. *Earth Perspect*. 2014;1 (1):1–12.

95. Ceccato, P., Vancutsem, C., Klaver, R., Rowland, J., Connor SJ. A vectorial capacity product to monitor changing malaria transmission potential in epidemic regions of Africa. *J Trop Med*. 595948.

96. Hay SI, Were EC, Renshaw M, Noor AM, Ochola SA, Olusanmi I, et al. Forecasting, warning, and detection of malaria epidemics: A case study. *Lancet*. 2003;361:1705–6.

97. Back R, Groupe M. Guide par pays pour les responsables de la poursuite du programme LLIN. 2011.

98. Who. Indoor residual spraying : Use of indoor residual spraying for scaling up global malaria control and elimination. 2006.

99. WHO. Programme mondial de lutte antipaludique : Recommandation de politique générale de l’OMS : Chimio-prévention du paludisme saisonnier pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* en zone de forte transmission saisonnière dans la sous- région du S. 2012.

100. WHO. Malaria Rapid Diagnostic Test Evaluation Programme. http://www.wpro.who.int/sites/rdt/who_rdt_evaluation/lot_testing.htm.

101. Who. Malaria Rapid Diagnostic Test Performance. 2011;3:106.

102. Kesteman T, Randrianariveolosia M, Mattern C, Raboanary E, Pourette D, Girond F, et al. Nationwide evaluation of malaria infections, morbidity, mortality, and coverage of malaria control interventions in Madagascar. *Malar J*. 2014;13:465. doi:10.1186/1475-2875-13-465.

103. Ministère de la Santé Publique Programme National de Lutte contre le Paludisme. *Revue Du Programme Paludisme À Madagascar*. Antananarivo, Madagascar: Ministère de la Santé Publique; 2011. 2011.

104. Steketee RW, Campbell CC. Impact of national malaria control scale-up programmes in Africa: magnitude and attribution of effects. *Malar J*. 2010;9:299. doi:10.1186/1475-2875-9-299.

105. Kesteman T, Randrianariveolosia M, Raharimanga V, Randrianasolo L, Piola P, Rogier C. Effectiveness of malaria control interventions in Madagascar: a nationwide case-control survey. *Malar J*. 2016;Accepted:1–10.

106. Hay SI, Ox O, Snow RW. Europe PMC Funders Group Urbanization , malaria transmission and disease burden in Africa. 2011;3:81–90.

107. Caminade C, Kovats S, Rocklov J, Tompkins AM, Morse AP, Colon-Gonzalez FJ, et al. Impact of climate change on global malaria distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:3286–91.

108. Tusting LS, Willey B, Lucas H, Thompson J, Kafy HT, Smith R et al. Socioeconomic development as an intervention against malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*.

2013;382:963.

109. D'Acremont V, Kahama-Maró J, Swai N, Mtasiwa D, Genton B, Lengeler C. Reduction of anti-malarial consumption after rapid diagnostic tests implementation in Dar es Salaam: a before-after and cluster randomized controlled study. *Malar J.* 2011;10:107. doi:10.1186/1475-2875-10-107. 147

110. Lengeler C, Snow RW. From efficacy to effectiveness: Insecticide-treated bednets in Africa. *Bull World Health Organ.* 1996;74:325.

111. Rogier C, Henry M-C LC. Méthodes d'évaluation en phase IV de l'efficacité de la lutte antivectorielle: l'exemple d'une étude cas-témoin de l'impact des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action après leur déploiement au Bénin. *Med Trop.* 2009;69:195.

Liste des figures

FIGURE 1: CYCLE DU PLASMODIUM SPP.	14
FIGURE 2: PAYS ENDEMIQUES DU PALUDISME EN 2000 ET 2016.	15
FIGURE 3: FINANCEMENT DES ACTIVITES DE LUTTE ANTIPALUDIQUE PAR SOURCE DE FINANCEMENT, 2005-2015. : ...	17
FIGURE 4: FINANCEMENT DU PALUDISME, 2013-2015, PAR TYPE DE DEPENSE.....	18
FIGURE 5: PROFIL ENVIRONNEMENTAL DE MADAGASCAR.....	20
FIGURE 6: EVOLUTION DE LA POPULATION A MADAGASCAR ENTRE 1960 ET 2015.	21
FIGURE 7: EVOLUTION DU TAUX DE MORTALITE INFANTILE (POUR 1 000 ENFANTS DE MOINS DE 5 ANS).....	21
FIGURE 8: ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS DE PALUDISME A MADAGASCAR DE 2000 A 2015.	23
FIGURE 9: ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DECES DU PALUDISME A MADAGASCAR DE 2000 A 2015.....	23
FIGURE 10: FACIES BIOCLIMATIQUES ET OPERATIONNELS A MADAGASCAR.	25
FIGURE 11: DISTRIBUTION SPATIALE DE L'ENDEMICITE DU PLASMODIUM FALCIPARUM EN 2010 A MADAGASCAR.	26
FIGURE 12: RESEAU DE SURVEILLANCE SENTINELLE DES MALADIES A POTENTIEL EPIDEMIQUE.	43
FIGURE 13: PROGRAMME DE DISTRIBUTION MASSIVE DES MILDS A MADAGASCAR.	90

Liste des illustrations

ILLUSTRATION 1: REPAS SANGUIN ANOPHELES FREEBORNI	13
ILLUSTRATION 2: LOCALISATION DE MADAGASCAR.....	19
ILLUSTRATION 3 : ROUTE NATIONALE 5, MADAGASCAR.	22
ILLUSTRATION 4: CENTRE DE SANTE DE BASE (CSB) DE MORAFENO, CHEF-LIEU DE COMMUNE RURALE SITUE DANS LE DISTRICT DE SAMBAVA.	22
ILLUSTRATION 5: INSTITUT PASTEUR DE MADAGASCAR, BATIMENT GIRARD 39	
ILLUSTRATION 6: RESEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR (RIIP)	39
ILLUSTRATION 7: MEMBRES DE L'UNITE D'ÉPIDEMIOLOGIE 2016.	40
ILLUSTRATION 8: ILLUSTRATION DES CAPTEURS PASSIFS (A) ET ACTIFS (B).....	61
ILLUSTRATION 9: UTILISATION D'UNE MOUSTIQUAIRE A MADAGASCAR	89
ILLUSTRATION 10: CAMPAGNE CAID A MADAGASCAR. (CREDIT PHOTO : PNLP).....	89
ILLUSTRATION 11: LE PALUDISME (PLASMODIUM FALCIPARUM, PROTOZOAIRES) : PLASMODIUM FALCIPARUM EN CULTURE. MICROSCOPIE OPTIQUE, COLORATION AU MGG (MAY GRÜNDVAL GIEMSA).	92
ILLUSTRATION 12: TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE DU PALUDISME (TDR)	93
ILLUSTRATION 13: INTERPRETATION DU TDR.....	94

Liste des Tableaux

TABLE 1: SURVEILLANCE PAR PHASE DU PROGRAMME : CONTROLE – ELIMINATION.....	31
TABLE 2: ALGORITHMES DE DETERMINATION DES SEUILS DE DETECTION : DESCRIPTION, AVANTAGES ET INCONVENIENTS.	48

Liste des acronymes

ACT	Artemisinin-based Combination Therapy
AIC	Akaike Information Criterion
CAID	Campagnes d'Aspersion Intra-Domiciliaires
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CH	Centre Hospitalier
CHIRPS	Climate Hazards Group InfraRed Precipitation with Station
CNES	Centre National d'Etudes Spatiales
CPC	Climate Prediction Center
CPS	Chimioprévention du Paludisme Saisonnier
CSB	Centre de Santé de Base
C-SUM	Cumulative Sum
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DEM	Digital Elevation Model
DHHS	Department of Health and Human Services
ECR	Essais Contrôlés Randomisés
EDS	Early Detection System
ENACTS	Enhancing National Climate Services
EP	Efficacité Protectrice
EVCi	Espérance de Vie Corrigée de l'Incapacité
EWS	Early Warning System
FETP	Field an Epidemiological Training Program
FMI	Fonds Monétaire International
FNIH	Foundation for the National Institutes of Health
GF	Global Fund
GIMMS	Global Inventory Monitoring and Modeling Studies
GLM	Generalized Linear Model
GPCP	Global Precipitation Climatology Project
GPM	Global Precipitation Measurement
GPS	Global Positioning System
GSM	Global System Mobile for Communication
GTS	Global Technical Strategy
HTC	Hautes-Terres Centrales
IDNS	Immediate Disease Notification System
INSTAT	Institut National de la Statistique
IPM	Institut Pasteur de Madagascar
IRI	International Research Institute for Climate & Society
LLIN	Long Lasting Insecticide treated Nets
LOOCV	Leave-One-Out Cross-Validation
LST	Land Surface Temperature
MAE	Mean Absolute Error
MAPE	Mean Absolute Percentage Error

MCI	Malaria Control Initiative
MCP	Malaria Control Program
MEWS	Malaria Early Warning System
mhealth	Mobile Health
MILD	Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide à effet Longue Durée
MODIS	Moderate-Resolution Imaging Spectroradiometer
MSANP	Ministère de la Santé Publique
NASA	National Aeronautics and Space Administration
NDVI	Normalized Difference Vegetation Index
NOAA	National Oceanographic and Atmospheric Administration
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non Gouvernementale
OPID	Opération de Pulvérisation Intradomiciliaire d'Insecticides
OR	Odd Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDA	Personal Digital Assistant
PIB	Produit Intérieur Brut
PIR	Proche Infra Rouge
PMI	Preseident's Malaria Initiative
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
PPA	Produit Intérieur Brut par Personne par Habitant
RBM	Roll Back Malaria
RIIP	Réseau International des Instituts Pasteur
RMSE	Root Mean Square Error
SARIMA	Seasonal Auto-Regressive Intregrated Moving Average
SD	Standard Deviation
SDSS	Système d'aide à la décision spatiale
SEIRS	Susceptible, Exposé, Infecté, Retiré, Susceptible
SI	Susceptible, Infecté
SIG	Systèmes d'Information Géographique
SIR	Susceptible, Infecté, Retiré
SIS	Susceptible, Infecté, Susceptible
SMAPE	Symmetric Mean Absolute Percentage Error
SMS	Short Message Service
SRAS	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
SRTM	Shuttle Radar Topography Mission
TDR	Test de Diagnostic Rapide
TIC	Technologie de l'Information et de la Communication
TPI	Traitement Préventif Intermittent
TPIe	Traitement préventif intermittent des enfants
TPIIn	Traitements Préventifs Intermittents des Nourrissons
TRAC	Tracking Resistance to Artemisinin
TRMM	Tropical Rainfall Measuring Mission
USAID	United States Agency for International Development

Annexes

A) Communications scientifiques

Articles dans des revues avec comité de lecture indexée

- Girond F., Randrianasolo L., Randriamampionona L., Rakotomanana F., Randrianarivojosia M., Ratsitorahina M., Brou T., Herbreteau V., Mangeas M., Zigiumugabe S., Hedje J., Rogier C., Piola P. Analysing trends and forecasting malaria epidemics in Madagascar using a sentinel surveillance network: a Web-based application. Girond et al. *Malar J* (2017) 16:72 DOI 10.1186/s12936-017-1728-9.
- Girond F., Madec Y., Kesteman T., Randrianarivojosia M., Randremanana R., Randriamampionona L., Randrianasolo L., Hedje J., Cotte A., Rogier C., Piola P. Evaluating long-lasting insecticidal net (LLIN) effectiveness over time using sentinel surveillance network: evidence from Madagascar. Soumission prévue dans : *Nature Communication* au 01 Avril 2017.
- Kesteman T., Randrianarivojosia M., Mattern C., Raboanary E., Pourette D., Girond F., Raharimanga V., Randrianasolo L., Piola P., Rogier C. Nationwide evaluation of malaria infections, morbidity, mortality, and coverage of control interventions in Madagascar. *Malaria J.* 2014, 13:465.

Conférences internationales

- Mangeas M., Barcellos C., Desconnets JC., Dessay N., Durieux L., Faure JF., Girond F., Herbreteau V., Libourel T., Menkes C., Mougnot I., Piola P., Revillion C., Roux E., and Teurlai M. Controlling environmentally-related diseases outbreaks: support of remote sensing, modeling and knowledge integration. *Our Common Future Under Climate Change*, France: Paris, 09 Sept 2015.
- Girond F., Randrianasolo L., Randriamampionona L., Rakotomanana F., Randrianarivojosia M., Ratsitorahina M., Brou T., Herbreteau V., Mangeas M., Zigiumugabe S., Hedje J., Rogier C., Piola P. African Malaria Research Conference à Pretoria du 29 au 30 Juin 2015, University of Pretoria Centre for Sustainable Malaria Control. Titre de la présentation: Development of a web based Malaria Early Warning System using mobile health". \

- Girond F., Randrianasolo L., Randriamampionona L., Rakotomanana F., Randrianariveolosia M., Ratsitorahina M., Brou T., Herbreteau V., Mangeas M., Zigiumugabe S., Hedje J., Rogier C., Piola P. Congrès de la Fédération hospitalière de France de l’Océan Indien, Transitions épidémiologiques et sanitaires, 12 et 13 Novembre 2014. Ile de la Réunion. Development of a web based Malaria Early Warning System using mobile health”.

Conférences nationales

- Congrès de la Faculté de Médecine, 01 Octobre 2014. Centre de conférence international d’Antananarivo, Madagascar. Development of a web based Malaria Early Warning System using mobile health”. Girond F., Randrianasolo L., Randriamampionona L., Rakotomanana F., Randrianariveolosia M., Ratsitorahina M., Brou T., Herbreteau V., Mangeas M., Zigiumugabe S., Hedje J., Rogier C., Piola P.
- IPM- Centre ValBio Joint Health Workshop, 6 Juin 2014. Antananarivo, Madagascar. Girond F., Randrianasolo L., Randriamampionona L., Rakotomanana F., Randrianariveolosia M., Ratsitorahina M., Brou T., Herbreteau V., Mangeas M., Zigiumugabe S., Hedje J., Rogier C., Piola P.

Communications affichées

- Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network, 10 au 13 Septembre 2014. Utilisation des nouvelles technologies de communication pour le développement d’un système d’alerte précoce de paludisme. Girond F., Randrianasolo L., Randriamampionona L., Rakotomanana F., Rogier C., Piola P.
- American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 13 au 17 Novembre 2016. Evaluating long-lasting insecticidal net effectiveness over time using sentinel surveillance network: evidence from Madagascar. Girond F., Madec Y., Kesteman T., Randrianariveolosia M., Rendremanana R., Randriamampionona L., Randrianasolo L., Hedje J., Cotte A., Rogier C., Piola P.

B) Enseignements

- Introduction aux Systèmes d'Information Géographiques : Quantum GIS. Institut Pasteur de Madagascar, du 08 au 11 juin 2015 (35 heures) : Girond F, Rakotomanana F.
- Introduction aux Systèmes d'Information Géographique : Quantum GIS. Institut Pasteur de Madagascar, du 25 au 29 mai 2015 (35 heures) : Girond F, Rakotomanana F.
- Atelier « Géographie de la santé - Introduction à QGIS », dans le cadre du 1er Congrès de Recherche en Santé Publique de l'Océan Indien – La Réunion : Saint-Pierre, 11/11/2014 (7 heures) : Herbreteau V., Girond F.
- Introduction aux Systèmes d'Information Géographique : Quantum GIS. Institut Pasteur de Madagascar, du 04 au 08 mars 2013 (35 heures): Girond F, Rakotomanana F.

Un chercheur réunionnais au service de la lutte contre le paludisme

PUBLIÉ LE 14 MARCH 201502H30



RECHERCHE

Depuis trois ans, Florian Girond, un chercheur Réunionnais prépare une thèse de doctorat concernant la "Mise en place d'un système d'information géographique (SIG) dynamique et prédictif du risque épidémiologique du Paludisme à Madagascar" : un travail synonyme de première mondiale concernant la prévision de cette maladie infectieuse transmise par certaines espèces de moustiques anophèles. Ancien volontaire international au Centre de recherches médicale et sanitaire membre du réseau international de l'Institut Pasteur au Niger, Florian Girond y avait collaboré à la modélisation spatio-temporelle de la méningite. Suite à cette expérience concluante, le chercheur s'est rapproché des institutions malgaches en 2012 en partenariat avec France Volontaires. Evoluant à l'Institut Pasteur de Madagascar à Tananarive, ce dernier souhaitait apporter son expertise dans le cadre de la lutte contre le paludisme (Malaria). Véritable problème de santé publique malgache avec 10 cas pour 1000 habitants en 2010 sur près de 23 millions d'habitants, ce fléau a mené les autorités à en faire leur objectif prioritaire en matière de santé publique.

Guidé par deux professeurs de l'Institut Pasteur de Madagascar et de l'UMR SEAS-OI de l'université de La Réunion, Florian Girond a donc présenté ses travaux préliminaires sur la détection précoce et la prédiction, dans la grande île, de ces épidémies. "Ces méthodes sont connues mais travailler en temps réels avec des systèmes dynamiques sur le Paludisme est nouveau" explique le Réunionnais. Avec 2 mois d'avance, son système prédictif a notamment permis en 2012 et en 2014 d'annoncer les prémices des épidémies qui sont respectivement apparues dans le Sud-Est et sur la côte Est malgache ou, en tous cas, de mieux les combattre. "Ce système - qui croise aussi bien des données satellitaires sur l'environnement, la météo avec le nombre de cas de fièvres, de paludisme recensés au quotidien dans 30 centres de santé nationaux du réseau Sentinelle - dans une base de données, elles font l'objet d'un traitement automatisé par algorithme de calcul qui débouchent alors sur des délais d'apparition d'une épidémie dans une des 30 zones bien déterminées du pays. Ces prévisions et prédictions, qui sont également liés à des statistiques, sont alors communiquées aux autorités et acteurs de la lutte contre le paludisme. Lesquels doivent alors agir en conséquence pour limiter au maximum l'évolution de ces épidémies qui causent chaque année de très nombreux décès.

Ludovic Robert

C) Collaborations hors thèse

- Responsable du volet Malaria Early Warning System à l'Institut Pasteur de Madagascar dans le cadre du projet ASIDE du réseau international des Instituts Pasteur sous financement du Department of Health and Human services.
- Appui technique et scientifique en Système d'information géographique aux différentes unités de l'Institut Pasteur de Madagascar.
 - Surveillance and control of rabies in La Reunion, Mayotte, and Madagascar (Andriamandimby et al. *Veterinary Research*, 2013, **44**:77)
 - Campylobacter infection in a cohort of rural children in Moramanga, Madagascar (Randremanana et al. *BMC Infectious Diseases* 2014, **14**:372)
 - Multiple causes of an unexpected malaria outbreak in a high-transmission area in Madagascar (Kesteman et al. *Malaria J* (2016) **15**:57)
 - Post-deployment effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infections in Madagascar: a comprehensive phase IV assessment (Kesteman et al. *Malaria J* (2016) **15**:322)
 - Understanding the persistence of Plague Foci in Madagascar (Andrianaivoarimanana et al. *Plos NTD* 2013)
 - Autochthonous Melioidosis in Humans, Madagascar 21012 and 2013 (Garin et al. *Emerging Infectious diseases*, 2014)

Résumé

L'intensification et la mise à l'échelle des interventions de lutte contre le paludisme au cours des 15 dernières années a permis une réduction importante du fardeau du paludisme à Madagascar. Néanmoins, une recrudescence des épidémies de paludisme depuis 2012 a accentué la nécessité de mise en place d'un système d'alerte précoce contre le paludisme. Un système de surveillance sentinelle avec des données de haute qualité et des mécanismes de notification en quasi temps réel constitue une alternative aux seules données collectées par les systèmes d'information et de gestion sanitaire du pays. L'intégration des nouvelles technologies de communication appliquées à la santé (mHealth) constitue une étape clé pour une détection et une réponse rapide et efficace aux épidémies de paludisme. Cependant, les premières étapes du développement et de la mise en œuvre d'un système d'alerte précoce sont marquées par des défis scientifiques et techniques, premièrement en raison du manque de consensus sur la définition des épidémies de paludisme mais également face aux difficultés d'intégration des données de surveillance de l'environnement assistée par satellite aux systèmes de surveillance du paludisme.

Cette thèse, réalisée à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), a permis la mise en place d'un système d'alerte précoce basé sur le système de surveillance sentinelle des maladies à potentiel épidémique proposant différents seuils épidémiques et un modèle de prédiction. Les données liées au paludisme de 34 sites sentinelles collectées quotidiennement par SMS (appareils Android) sont automatiquement stockées dans une base de données PostgreSQL hébergée sur un serveur dédié. Ce système d'alerte précoce utilise de manière opérationnelle une méthode de détection basée sur la méthode des percentiles, où une alerte est définie comme un nombre de cas hebdomadaire de paludisme dépassant le 90^{ème} percentile calculé sur l'ensemble de la série chronologique d'un site, pendant trois semaines consécutives. Parallèlement, le système acquiert systématiquement et de manière automatique des données satellitaires météorologiques sur chaque site sentinelle en lien avec les changements de prévalence du paludisme, tels que la température, les précipitations et l'indice de végétation par différence normalisée (eng. NDVI). Une base de données des interventions contre le paludisme a également été créée et stockée sur le serveur virtuel PostgreSQL. Ce système a déjà démontré sa capacité à détecter une poussée de paludisme dans la partie sud-est de Madagascar en 2014 (article 1).

Deuxièmement, nous avons réalisé une étude basée sur ce même système de surveillance sentinelle pour évaluer la relation entre la durée de l'efficacité de la campagne de masse des moustiquaires imprégnées d'insecticide à effet longue durée et les épidémies de paludisme identifiées à Madagascar de 2009 à 2015 par le système de surveillance sentinelle. L'association a été évaluée en utilisant un modèle de régression linéaire généralisée (GLM) et une analyse de survie (Kaplan Meier). Cette étude a montré que la différence entre l'efficacité théorique et l'efficacité réelle peut entraîner des lacunes dans la couverture des services pendant les années suivantes, contribuant au rebond du paludisme bien avant le remplacement des moustiquaires imprégnées d'insecticide à effet longue durée (MILD) et souligne la nécessité de mise en place de mécanisme de distribution continue de moustiquaires (article 2) Grâce à l'interface Web, une analyse automatisée, ce système permet une surveillance en temps réel de la transmission du paludisme. Il contribue à faciliter la communication avec les partenaires de Roll

Back Malaria. Ce travail vise à maximiser l'utilité d'un système de surveillance sentinelle pour prédire et détecter les épidémies dans des milieux à ressources limitées, pour guider les changements dans l'orientation des programmes de lutte contre le paludisme et pour fournir des exemples pratiques et des suggestions pour son utilisation dans d'autres systèmes ou contextes.

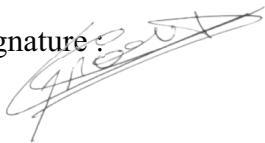
Mots clés : Paludisme, Madagascar, système de surveillance sentinelle, système d'alerte précoce, plate-forme WEB, télédétection.

LETTRE D'ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné(e) **Girond Florian Serge**,
en ma qualité de doctorant(e) de l'Université de La Réunion, déclare être conscient(e) que le plagiat est un acte délictueux passible de sanctions disciplinaires. Aussi, dans le respect de la propriété intellectuelle et du droit d'auteur, je m'engage à systématiquement citer mes sources, quelle qu'en soit la forme (textes, images, audiovisuel, internet), dans le cadre de la rédaction de ma thèse et de toute autre production scientifique, sachant que l'établissement est susceptible de soumettre le texte de ma thèse à un logiciel anti-plagiat.

Fait à **Windhoek, Namibia** le : **15/05/2017**

Signature :



Extrait du Règlement intérieur de l'Université de La Réunion
(validé par le Conseil d'Administration en date du 11 décembre 2014)

Article 9. Protection de la propriété intellectuelle – Faux et usage de faux, contrefaçon, plagiat

L'utilisation des ressources informatiques de l'Université implique le respect de ses droits de propriété intellectuelle ainsi que ceux de ses partenaires et plus généralement, de tous tiers titulaires de tels droits.

En conséquence, chaque utilisateur doit :

- utiliser les logiciels dans les conditions de licences souscrites ;
- ne pas reproduire, copier, diffuser, modifier ou utiliser des logiciels, bases de données, pages Web, textes, images, photographies ou autres créations protégées par le droit d'auteur ou un droit privatif, sans avoir obtenu préalablement l'autorisation des titulaires de ces droits.

La contrefaçon et le faux

Conformément aux dispositions du code de la propriété intellectuelle, toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle d'une œuvre de l'esprit faite sans le consentement de son auteur est illicite et constitue un délit pénal.

L'article 444-1 du code pénal dispose : « Constitue un faux toute altération frauduleuse de la vérité, de nature à causer un préjudice et accomplie par quelque moyen que ce soit, dans un écrit ou tout autre support d'expression de la pensée qui a pour objet ou qui peut avoir pour effet d'établir la preuve d'un droit ou d'un fait ayant des conséquences juridiques ».

L'article L335_3 du code de la propriété intellectuelle précise que : « Est également un délit de contrefaçon toute reproduction, représentation ou diffusion, par quelque moyen que ce soit, d'une œuvre de l'esprit en violation des droits de l'auteur, tels qu'ils sont définis et réglementés par la loi. Est également un délit de contrefaçon la violation de l'un des droits de l'auteur d'un logiciel (...) ».

Le plagiat est constitué par la copie, totale ou partielle d'un travail réalisé par autrui, lorsque la source empruntée n'est pas citée, quel que soit le moyen utilisé. Le plagiat constitue une violation du droit d'auteur (au sens des articles L 335-2 et L 335-3 du code de la propriété intellectuelle). Il peut être assimilé à un délit de contrefaçon. C'est aussi une faute disciplinaire, susceptible d'entraîner une sanction.

Les sources et les références utilisées dans le cadre des travaux (préparations, devoirs, mémoires, thèses, rapports de stage...) doivent être clairement citées. Des citations intégrales peuvent figurer dans les documents rendus, si elles sont assorties de leur référence (nom d'auteur, publication, date, éditeur...) et identifiées comme telles par des guillemets ou des italiques.

Les délits de contrefaçon, de plagiat et d'usage de faux peuvent donner lieu à une sanction disciplinaire indépendante de la mise en œuvre de poursuites pénales.