



HAL
open science

Modélisation de la dynamique du paludisme à Madagascar

Hanitriniaina Felana Angella Ihantamalala

► **To cite this version:**

Hanitriniaina Felana Angella Ihantamalala. Modélisation de la dynamique du paludisme à Madagascar. Géographie. Université de la Réunion, 2017. Français. NNT : 2017LARE0031 . tel-01911861

HAL Id: tel-01911861

<https://theses.hal.science/tel-01911861>

Submitted on 4 Nov 2018

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.



UNIVERSITE DE LA REUNION

Ecole Doctorale des Sciences Humaines et Sociales

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LA REUNION

Filière : Géographie

Présentée le 3 novembre 2017 par :

IHANTAMALALA Hanitriniaina Felana Angella

Modélisation de la dynamique du paludisme à Madagascar

Sous la direction de :

Gwenaëlle Pennober, Professeur, Université de La Réunion,

UMR ESPACE-DEV (IRD, UA, UG, UM, UR)

Jury :

Jean Gaudart, Professeur, PU-PH, Université Aix-Marseille

Rapporteur

Annelise Tran, Chercheur, CIRAD

Rapporteur

François Taglioni, Professeur, Université de la Réunion

Examineur

Solofo Rakotondraompiana, Professeur, Université d'Antananarivo

Examineur

Vincent Herbreteau, Chercheur, IRD, UMR ESPACE-DEV (IRD, UA, UG, UM, UR)

Invité

Fanjasoa Rakotomanana, Chercheur, Institut Pasteur de Madagascar

Invitée

REMERCIEMENTS

Nombreuses sont les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail et qui méritent mes plus sincères remerciements.

Mes plus grands remerciements reviennent au Pr Gwenaëlle Pennober d'avoir accepté de diriger cette thèse et au Dr Vincent Herbreteau d'avoir encadré scientifiquement ce sujet de thèse. Je vous remercie pour vos conseils dans l'amélioration de ce travail, l'aide que vous avez fournie pour les mobilités que j'ai effectuées à La Réunion.

Je tiens aussi à remercier le Pr Christophe Rogier qui a eu confiance en moi en me proposant de faire une thèse au sein de l'Institut Pasteur de Madagascar.

A Dr Amy Wesolowski d'avoir accepté de travailler avec moi pour l'aboutissement de ce travail. *Thanks for the experience exchange, your availability, your many coming at IPM. Meeting you gave a lot of change in the advanced of this thesis.* A Dr Jessica Metcalf, merci de m'avoir présentée à Amy et pour l'aide que tu as pu me fournir.

A l'équipe de la Cellule Géomatique de l'unité épidémiologie, et en particulier à sa directrice, Dr Fanjasoa Rakotomanana, de m'avoir accueillie dans sa cellule depuis mon master et à Bienvenue pour ses nombreuses aides.

A l'équipe de l'observatoire de population d'avoir accepté que je fasse une enquête à Moramanga: Rila Ratovoson, Reziky Mangahasimbola, les superviseurs et les enquêteurs pour la qualité des données recueillies.

Mes vifs remerciements reviennent aussi aux membres de jury qui ont accepté d'évaluer cette thèse.

A l'AUF et au collège doctoral RAMI pour le financement des différentes mobilités dans le cadre de cette thèse : le Pr Hassan Bencherif et les membres du conseil scientifique du collège doctoral RAMI pour leurs conseils lors des regroupements.

Le Ministère de la Santé Publique et le Service des Statistiques Sanitaires et démographiques pour les données de paludisme.

La direction d'Orange Madagascar, Lory Geran et Messaoud Ferkioui pour les données de téléphone mobile.

Je tiens aussi à remercier l'unité épidémiologie, en particulier mes amis Feno, Marilys, Marius et Andry Herisoa pour leurs conseils, leurs encouragements, leurs prières et les bons moments passés ensemble.

Tous les personnels et les doctorants de l'UMR Espace-Dev basés à la Station SEAS-OI qui m'ont toujours bien accueillie lors de mes passages et, en particulier, à Mamy pour son accompagnement.

A ma famille qui m'a toujours soutenue et m'a poussé à poursuivre les études.

Merci à tous ceux que j'aurais pu oublier mais qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.

RESUME

D'après le rapport de l'OMS en 2015, près de la moitié de la population mondiale est exposée au risque du paludisme et le plus grand nombre des cas recensés se trouve en Afrique subsaharienne. Madagascar fait partie des pays où le paludisme est encore endémique. La géographie et le climat de l'île se traduisent par une répartition assez particulière du paludisme. Les plus fortes incidences sont observées sur les littoraux alors que les plus faibles le sont sur les Hautes Terres Centrales. Cinq zones épidémiologiques et opérationnelles ont été définies par les services de lutte contre le paludisme : Est, Ouest, Sud, Hautes Terres et les Marges. Cette étude vise à apporter une meilleure compréhension de l'épidémiologie du paludisme et de mesurer l'impact des mobilités humaines sur la transmission des zones à forte transmission vers les zones à faible transmission afin de contribuer à mieux cibler les actions de contrôle par les acteurs de la santé publique. Elle offre une nouvelle approche permettant d'évaluer la dynamique spatio-temporelle du paludisme, de quantifier la circulation de l'infection palustre en tenant compte de la mobilité de la population par l'utilisation des données de téléphonie mobile et d'identifier les principales zones exportatrices et importatrices de la maladie. En premier lieu, à travers une analyse rétrospective des données d'incidence, ce travail a montré une hétérogénéité évidente dans chaque stratification épidémiologique et la recrudescence de la maladie sur les Hautes Terres et les Marges. En second lieu, indépendamment de la densité de la population, nous avons montré que les Hautes Terres et surtout la capitale Antananarivo sont une zone à fort risque d'importation de paludisme et que les zones exportatrices sont surtout situées à l'Est et à l'Ouest. Enfin, notre enquête de terrain a souligné l'importance d'une mobilité inter district faible et d'une mobilité intra district voire intra communale importante qui mériterait d'être prises en compte dans la mesure de la circulation de l'infection palustre. Cette étude a permis de mettre en lumière que le paludisme est très dynamique à Madagascar avec un degré d'intensité différent même si les zones appartiennent à la même stratification. Ce constat devrait se traduire par une adaptation des stratégies de lutte. Enfin, la mobilité humaine joue un rôle important dans la transmission. A l'heure où la téléphonie mobile s'est largement diffusée à Madagascar, son utilisation pour estimer le déplacement des populations devient un outil pertinent pour contribuer à orienter le contrôle des maladies.

Mots clés : Paludisme, Madagascar, Analyse spatio-temporelle, Incidence, Mobilité humaine, Téléphone mobile.

ABSTRACT

According to the 2015 WHO report, almost half of the world population is exposed to malaria, with the largest number of reported cases in sub-Saharan Africa. Madagascar is one of the countries where malaria is still endemic because of its geographical location. As a matter of fact, the geography and climate of the island gives a specific epidemiological stratification of malaria. There are five malaria epidemiological zones: East, West, South, Highlands and Fringe. The highest incidence is observed on coastal areas, while the lowest incidence is observed on the Central Highlands. This study aims to provide a better understanding of the epidemiology of malaria and to measure the impact of human mobility on transmission from high transmission areas to low transmission areas in order to help better target control actions by public health actors. This study proposes an alternative approach to assess the spatiotemporal dynamics of malaria, quantify the circulation of malaria infection and take into account the mobility of the population to identify the main source and sink areas of malaria. Firstly, through a retrospective analysis of incidence data, this work showed a clear heterogeneity in each stratum, and an increase the Highlands and the Fringe areas. Secondly, regardless of the population density, we have shown that the Highlands and especially the capital of Madagascar, Antananarivo, was a zone at high risk of the importation of malaria. The source areas were mainly in the eastern and the western part of the country. Finally, our field survey highlighted the importance of low inter-district mobility and high intra-district or even intra-communal mobility which should be taken into consideration when assessing the spreading of malaria infection. This study revealed that malaria is very dynamic in Madagascar with a different degree of intensity even if such areas belong to the same stratum. This observation should translate into an adaptation of control strategies. Finally, human mobility plays a leading part in the transmission. At a time when mobile telephony has spread widely in Madagascar, its use to estimate the mobility of populations is becoming a relevant tool to help guide disease control.

Keywords: Malaria, Madagascar, Spatio-temporal analysis, Incidence, Human mobility, Mobile phone.

SOMMAIRE

RESUME.....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCTION GENERALE ET PROBLEMATIQUE.....	9
CHAPITRE 1 : CONTEXTE GENERAL	13
1.1 Contexte géographique de Madagascar.....	13
1.2 Le fonctionnement du système de santé à Madagascar.....	18
1.3 Généralités sur le paludisme	22
1.4 Le paludisme à Madagascar	28
CHAPITRE 2 : ANALYSE DE LA DYNAMIQUE SPATIO-TEMPORELLE DU PALUDISME	35
Introduction	35
2.1 Rappel des concepts et des méthodes supportant l'étude.....	35
2.2 Analyse spatiale et temporelle du paludisme	38
Conclusion.....	66
CHAPITRE 3 : DIFFUSION SPATIALE DE L'INFECTION PALUSTRE EN RAPPORT AVEC LA MOBILITE HUMAINE.....	67
Introduction	67
3.1 Utilisation des données de téléphones mobiles pour mesurer la mobilité humaine en santé	67
3.2 Les principales zones exportatrices et importatrices d'infections palustres	68
Conclusion.....	87
CHAPITRE 4 : ENQUETE SUR LA MOBILITE DES POPULATIONS ET LA POSSESSION DE TELEPHONE PORTABLE.....	89
4.1 Introduction	89
4.2 Matériels et méthodes.....	90
4.3 Résultats	94
4.4 Discussion	98
CHAPITRE 5 : ELEMENTS DE DISCUSSION	101
5.1. Similarité des approches dynamique spatio-temporelle du paludisme	101
5.2 Retour sur l'approche mobilité humaine et infection palustre à Madagascar	102
5.3 Notion d'importation de l'infection palustre dans la capitale Antananarivo par la mesure de la probabilité d'être infectée par cette voie	103
5.4 Enquête sur la mobilité réelle et possession de téléphones mobiles	104
CONCLUSION GENERALE	105

Introduction générale et problématique

Le paludisme est considéré comme la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde avec 3 200 000 000 d'individus susceptibles d'être infectés, d'après le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2015, le paludisme affecterait 214 millions de personnes dans 95 pays où la maladie causerait 438 000 décès par an (OMS, 2015). L'Afrique subsaharienne reste la zone géographique où le plus grand nombre de cas est recensé dans le monde avec 88% du nombre total de cas. Les femmes enceintes et les enfants seraient les plus touchés. Les efforts de lutte et de contrôle ont abouti à une diminution de 48% du taux de mortalité mondiale avec une forte diminution de 54% en Afrique entre 2000 et 2015. Toutefois, les chiffres ne relatent pas en totalité le nombre de victimes de cette maladie car beaucoup de pays manquent de ressources pour quantifier avec exactitude l'ampleur du phénomène.

Le paludisme figure avec la Tuberculose et le SIDA parmi les trois maladies prioritaires dans les Objectifs du Millénaire (Roll Back Malaria, 2008) . Eliminer cette maladie figure encore parmi les objectifs de développement durable (ODD) (FAO, 2016). En effet, malgré son caractère généralement bénin, les effets de cette la maladie d'origine parasitaire affectent d'autres secteurs que celui de la santé. C'est un véritable frein au développement par ses effets sur la fertilité, la croissance démographique, l'épargne et l'investissement, la productivité des travailleurs, l'absentéisme, la mortalité prématurée et les coûts médicaux (Sachs et al., 2002). Dans les pays africain, et en Afrique subsaharienne en particulier, malgré le manque d'informations quant à l'estimation de son impact économique, le paludisme représente un fardeau majeur.(Chima et al., 2003; Gallup et al., 2001).

Le paludisme est cependant évitable et guérissable. La prévention du paludisme repose surtout sur la lutte contre les moustiques et leurs piqûres et la prise de médicament à titre prophylactique lors des missions et des voyages dans des zones à risques. Cependant, la résistance des moustiques aux insecticides, la résistance du parasite surtout le *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques conventionnels telles la chloroquine et la sulfadoxine-

pyriméthamine (SP) sont devenus des problèmes récurrents et ont freiné les efforts et les avancées en termes de lutte. Actuellement, il n'existe pas de vaccin contre cette maladie. Face à ces contraintes, l'OMS reste optimiste et a fixé des objectifs à atteindre d'ici 2030 dont celui d'éliminer le paludisme au moins dans 10 pays et de réduire de 40% l'incidence et la mortalité d'ici 2017 (OMS, 2016).

A Madagascar, les parasites et les vecteurs du paludisme ont été introduits sur les côtes par différentes vagues de migration du 1^{er} au 14^{ème} siècle. A la découverte de l'île par les Portugais en 1527, le parasite circulait déjà sur toutes les côtes et affectait les marins qui séjournèrent sur la terre ferme (Aubry, 2005). Sur les Hautes Terres l'introduction est signalée plus tardivement vers 1878. Il faut attendre 1957, pour que les moyens de lutte mis en œuvre permettent de proclamer l'élimination du paludisme sur les Hautes Terres avec un seul cas de décès associé à la maladie (Estrade, 1957). Les transmissions persistaient cependant encore sur les Marges et une épidémie a encore affecté les Hautes Terres entre 1986 et 1988 (Randriantsimaniry, 1995).

Actuellement, le paludisme reste un problème majeur pour la santé publique à Madagascar. Les données du système de soins révèlent que la part de la morbidité liée au paludisme est passée de 21,6% en 2003 à 5,0% en 2011 pour les enfants de moins de 5 ans et de 17,6% en 2003 à 2,3% en 2011 pour les personnes de plus de 5 ans. Il représente la huitième cause de morbidité en 2011 au niveau des CSB (SSSD et al., 2011a, 2011b). Pour la mortalité, le taux est passé de 26% à 19% entre 2003 et 2011 pour les enfants de moins de 5 ans (USAID, 2014). Actuellement, les cas sont mieux identifiés par l'utilisation systématique de test de diagnostic rapide (TDR) (Randrianasolo et al., 2007). Avec les moyens de lutte actuelle et l'investissement d'un réseau de partenaires, le paludisme a fortement régressé depuis les années 2000. Cependant, l'apparition d'épidémies imprévisibles et engendrant une mortalité importante reste un enjeu de taille pour tous les acteurs en santé notamment dans les zones en phase de pré-élimination (incidence <1 pour 1 000 individus) ou à transmission modérée ($1‰ \leq \text{incidence} < 10‰$) reste un enjeu de taille pour tous les acteurs concernés (Howes et al., 2016).

Le contrôle de l'expansion du paludisme nécessite des ressources énormes. L'état actuel de connaissances scientifiques ne permet pas d'anticiper efficacement la survenue des épidémies ni d'estimer la progression de la maladie dans l'île. Une étude de la distribution des

infections palustres et la cartographie des facteurs de risque environnementaux et climatiques à l'échelle du pays ainsi que la mise en place d'un système de détection précoce des épidémies ont été déjà effectués à l'Institut Pasteur de Madagascar. Toutefois, les risques de réintroduction et de résurgence demeurent dans les zones actuellement à transmission faible ou modérée. De ce fait, une meilleure estimation de l'épidémiologie du paludisme et de la compréhension des facteurs participant à sa transmission est nécessaire. La mobilité de la population a été récemment avancée par des chercheurs comme un facteur peu considéré, mais participant à la transmission du paludisme dans d'autres pays (Buckee et al., 2013; Le Menach et al., 2011). La situation actuelle du paludisme à Madagascar laisse penser que cette mobilité entrerait aussi en jeu dans la dynamique de la maladie. Peu est connu sur la mobilité des populations à Madagascar et sur l'impact de cette mobilité sur l'évolution du paludisme. En outre, l'importation de nouveaux cas de paludisme dans les zones indemnes se fait plutôt entre régions. Les cas importés provenant des autres pays sont rares voire inexistantes (Mouchet, 1998) .

Ce travail de recherche s'inscrit dans un axe de recherche de la cellule géomatique de l'unité épidémiologie de l'Institut Pasteur de Madagascar et dans l'axe interdisciplinaire ESoR (Environnement Société et Risques sanitaires) de l'UMR 228 Espace-Dev qui travaille sur la géographie appliquée à la santé et l'aide à la décision. Cela se traduit par une approche fortement teintée d'analyse spatiale appliquée en santé publique que l'on peut qualifier d'épidémiologie spatiale. Dans ce travail, afin de modéliser la dynamique du paludisme, nous avons mobilisé des données de santé dites « de routine » provenant du service des statistiques sanitaires et démographiques, des données spatiales de prévalence du *Plasmodium falciparum* (P/PR₂₋₁₀) et des données démographiques sur lesquelles des méthodes d'analyses en épidémiologie et en épidémiologie spatiale ont été réalisées. La pertinence de l'approche de la mobilité de la population par des données de téléphonie mobile est étudiée.

L'objectif principal de cette thèse est d'identifier les zones à risque de réintroduction du paludisme parmi les zones en pré-élimination et/ou à transmission modérée. Afin d'atteindre cet objectif (i) on va décrire la dynamique spatio-temporelle du nombre de cas de paludisme (ii) évaluer la connectivité entre les communes, les districts et les régions (iii) identifier les zones exportatrices (sources) et importatrices (puits) d'infection palustre et (iv) évaluer la mobilité des populations par une enquête de terrain dans un observatoire de population.

Pour ce faire, cette thèse comporte cinq chapitres. Le premier chapitre présentera le contexte géographique et le mode de fonctionnement du système de santé à Madagascar, puis la situation du paludisme dans le monde et à Madagascar. Dans le second chapitre sera abordé la dynamique spatio-temporelle de cette maladie par différentes méthodes. Ensuite, dans le troisième chapitre, on analysera les flux de mobilité pour identifier les principales zones exportatrices (sources) et importatrices (puits) des infections palustres en utilisant, en particulier, des données de téléphonie mobile. On terminera ce chapitre 3 par un zoom sur l'importation du paludisme dans la capitale. Le quatrième chapitre consistera à caractériser et à mesurer la mobilité des populations et leur usage des téléphones mobiles, en réalisant une enquête en population, dans le district de Moramanga (dans un observatoire de population suivi par l'Institut Pasteur de Madagascar). Enfin, dans le dernier chapitre, on proposera une discussion générale sur les différentes méthodes et les résultats obtenus dans les chapitres 2, 3 et 4.

Chapitre 1 : Contexte général

Ce premier chapitre vise à poser le contexte de l'étude. Dans un premier temps seront parcourues brièvement les éléments du contexte géographique pouvant déterminer contraindre la propagation du paludisme à l'échelle du territoire malgache. Dans un second point sera décrit le système de santé malgache. Et enfin nous terminerons ce chapitre par une introduction au paludisme par une présentation des généralités et la situation de Madagascar face à cette maladie vectorielle.

1.1 Contexte géographique de Madagascar

Afin de mieux cerner le contexte géographique de l'étude, les grands traits morphologiques, paysagers et anthropiques de Madagascar sont décrits brièvement dans cette partie.

1.1.1 La localisation géographique

Madagascar est une île située dans la partie sud-ouest de l'Océan Indien, à l'est de l'Afrique (**Figure 1**). Le Canal du Mozambique la sépare de ce dernier d'une distance de 400 km. Elle s'étire sur 1 600 km du nord au sud et sur 500 km d'est en ouest. Sa superficie est de 587 041 km² ce qui la classe parmi les plus grandes îles au monde après le Groenland (2 166 millions km²), la Nouvelle-Guinée (786 000 km²) et l'île de Bornéo (743 330 km²). Elle est entourée de plusieurs îles et archipels : l'île de La Réunion et l'île Maurice à 800 km à l'est, l'archipel des Comores à 300 km au nord-ouest et les Seychelles à 1 000 km au Nord. Outre ces îles, il y a les îles éparses qui regroupent Tromelin, les Glorieuses, Juan de Nova et Europa (Perillo, 2008).

1.1.2 Nouvelles subdivisions administratives

Avant 2004, les six provinces (Antananarivo, Fianarantsoa, Toamasina, Mahajanga, Toliara et Antsiranana) représentaient les plus grandes unités administratives du pays. Mais depuis 2004, de nouvelles délimitations ont été créées : les régions. Les provinces ont alors

été divisées en 22 régions afin de décentraliser le pays et de permettre à chaque région d'acquérir une certaine autonomie (Assemblée Nationale, 2004). Chaque région est découpée en 114 districts, eux-mêmes découpés en 1 579 communes qui comportent 17 485 *fokontany* (USAID, 2014).

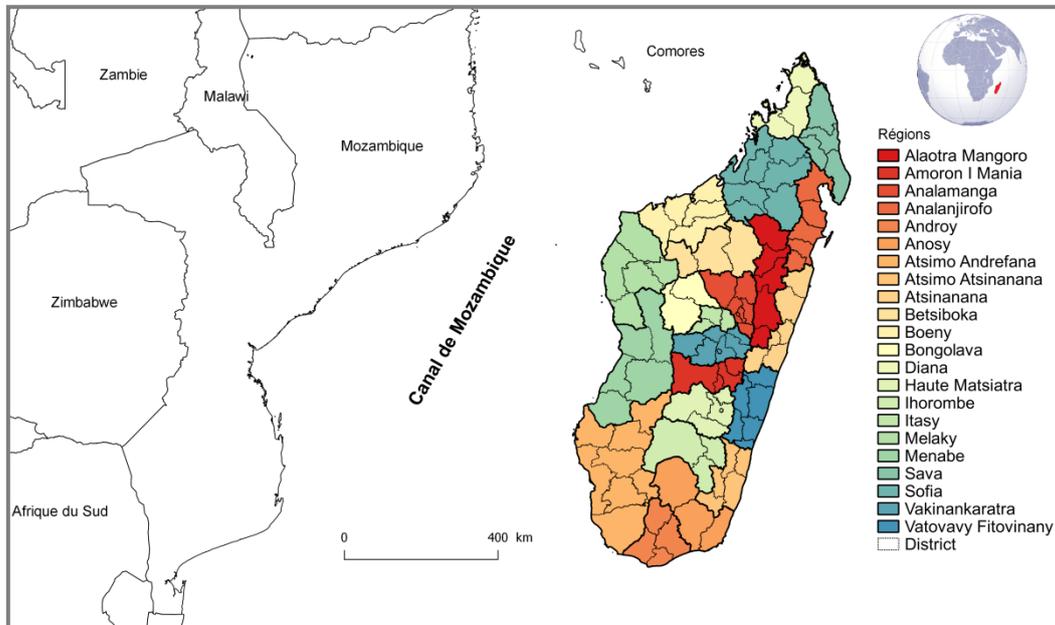


Figure 1 : Localisation géographique de Madagascar et subdivisions administratives par région et par districts
(Source : Map library, 2010)

1.1.3 Relief et grands types d'occupation du sol

Le relief de Madagascar est divisé en trois grandes unités géologiques : (i) à l'est, il est constitué par une bande côtière étroite allant du nord au sud (ii) au centre par de hauts plateaux avec une altitude variant de 800 à 1 500 m et couvrant 60% du pays (iii) à l'ouest s'étend de vastes plaines côtières. Les pentes sont raides de la côte Est vers les hauts plateaux et plus douces vers les vastes plaines de l'ouest (Andriantsoa, 2016) (**Figure 2**).

Madagascar est couvert par 10 millions d'hectares de forêts dont la plupart est localisée sur l'escarpement de l'est, formant un mince corridor de forêts denses humides du nord au sud où se situent six parcs nationaux (Andrianarivo, 2009). A l'ouest, l'île est constituée par des forêts sèches, de brousses et de savanes (Sorg, 1998). Tandis que dans l'extrême sud le couvert végétal est surtout constitué par des fourrés épineux adaptés à la sécheresse (Carret, 2010). Les Hautes Terres sont couvertes par une savane herbeuse pauvre en espèces qui pourraient trouver leur origine dans déforestation intensive et les feux de

brousses. Les forêts existantes sur cette partie de l'île sont des forêts de pin obtenu par des reboisements et quelques sites de forêts denses et humides qui sont devenus des sites protégés (**Figure 2**). Les rizières occupent près de 45% des surfaces cultivées à Madagascar et réparties dans toute l'île à l'exception de l'extrême sud (Cornell University, 2001).

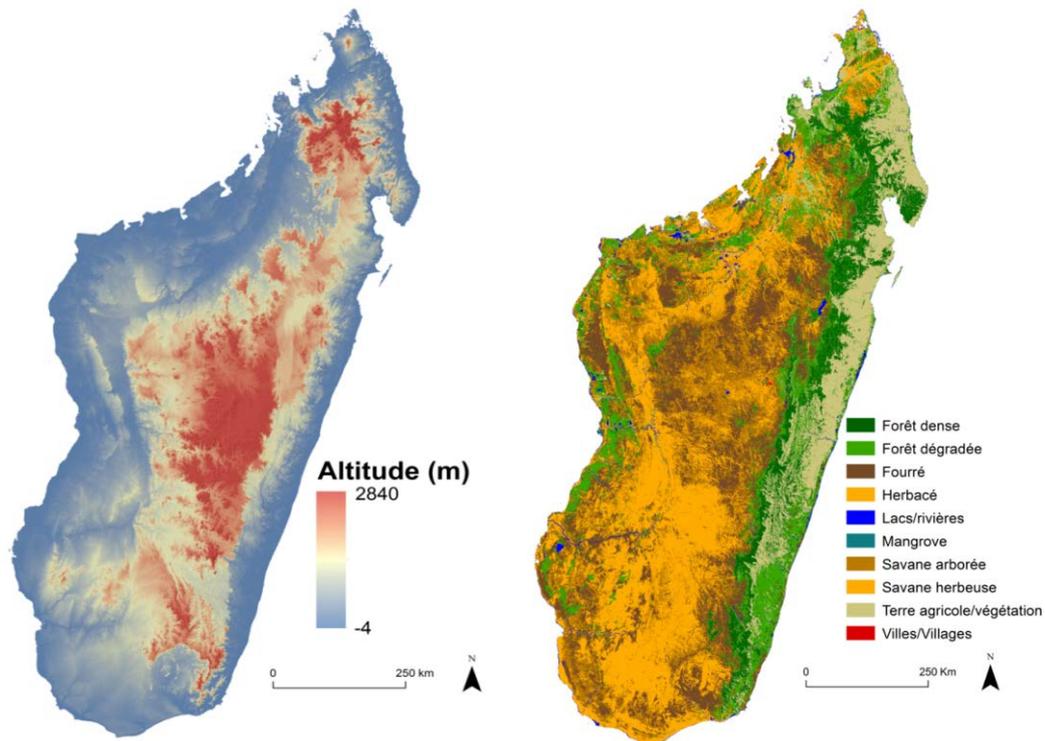


Figure 2 : Relief et occupation du sol
(Source : SRTM 30 et Global Landcover, FAO, 2014)

1.1.4 Saisons climatiques et faciès bioclimatiques

De par sa localisation et sa structure, Madagascar est caractérisé par l'alternance de deux saisons influencées par les reliefs qui les divisent dans le sens nord-sud et par les alizés du sud-est et les moussons venant du nord :

- **la saison sèche et fraîche** correspondant à l'hiver austral s'étale d'avril à octobre. Elle se caractérise par des températures basses jusqu'à moins de 10°C le matin sur les Hautes Terres et jusqu'à 18 à 20°C durant la journée. Les régions côtières conservent une température moyenne d'environ 22°C ;
- **la saison chaude et humide** correspond à l'été austral de novembre à mars. C'est une saison pluvieuse avec une température moyenne qui oscille entre 25°C sur les Hautes Terres et 30°C sur les côtes. La saison cyclonique s'étend officiellement de la mi-décembre à la mi-avril, mais dans les faits, les risques cycloniques véritables

concernent principalement les mois de janvier, février et mars. Les Hauts plateaux sont plus rarement concernés par ces phénomènes que les littoraux. Pour Tananarive, on parle d'une fréquence d'1 cyclone tous les 4 ans.

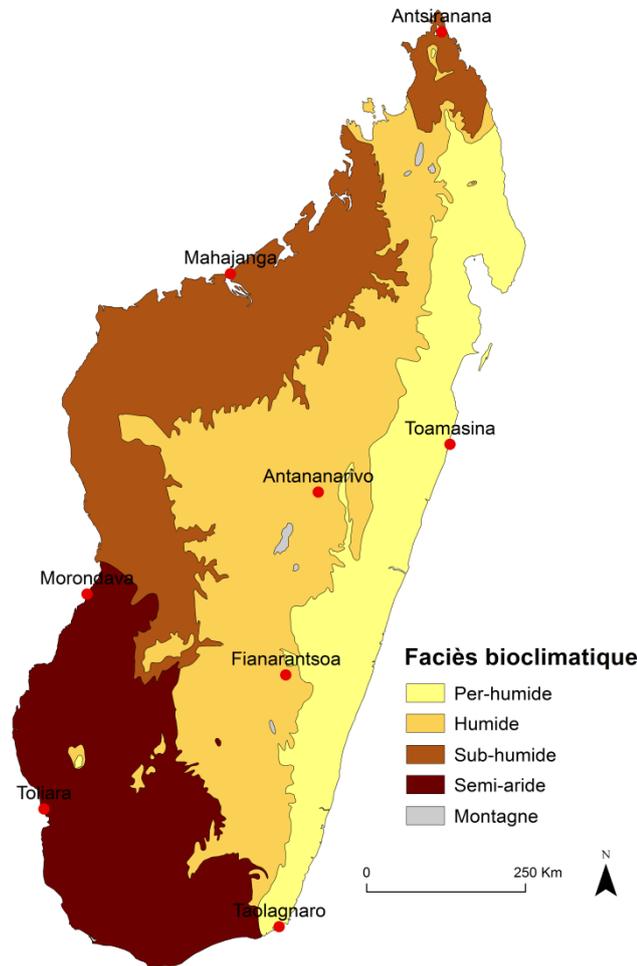


Figure 3 : Les faciès bioclimatiques

(Source : Institut Pasteur de Madagascar adapté à partir de la stratification de Mouchet et Blanchy en 1993)

Madagascar se situe dans la zone intertropicale et présente quatre zones bioclimatiques distinctes (Cornet, 1974) (**Figure 3**) :

- **la Côte Est** présente un climat tropical humide : c'est la région la plus pluvieuse du pays (3 000 mm par an) par l'influence de l'alizé du sud-est. En été, les pluies sont constituées par de violentes averses et la saison hivernale se caractérise par une persistance de pluies fines.
- **l'Ouest** a un climat tropical sec à température plus élevée et moins pluvieux mais très marquée par l'influence de la mousson. La saison des pluies s'étale approximativement de novembre à février.

- **les Hautes Terres Centrales** ont un climat tropical d'altitude avec une température moyenne variant entre 14 et 22°C et une pluviométrie inférieure à 1 200 mm par an. C'est sur cette partie de l'île que la température est la plus faible.
- **le Sud** se caractérise par un climat semi-aride. La pluviométrie est assez faible entre 35 à 40 mm de pluie par an entre novembre et avril. La saison sèche y est longue et caniculaire (Bidou, 2006).

Cette diversité de climats est un facteur important dans la dynamique des maladies vectorielles à Madagascar.

1.1.5 Un contexte démographique de pays en voie de développement essentiellement rural

Aucun recensement national n'a eu lieu depuis 1993. Chaque année, la population est estimée en se basant sur une projection des données de 1993 en fonction du taux d'accroissement pour mettre à jour la base de données nationale (Razafimanjato, 1997). D'après l'indicateur mondial de développement, la population de Madagascar est estimée à 22,3 millions d'habitants en 2012 avec une densité moyenne de 38 habitants/km² (The world bank, 2014). La répartition par sexe ne montre pas de grande différence (49,4% d'hommes et 50,6% de femmes). La population est constituée à 50 % par des jeunes de moins de 20 ans (Razafimanjato, 2001). Les enfants de moins de 15 ans représenteraient 47% de la population totale, les 15 à 24 ans 17% et les plus de 25 ans environ 36% (ENSOMD, 2012-2013).

La ville la plus peuplée d'après les projections jusqu'en 2013 est la capitale Antananarivo (Tananarive) avec 1,6 million d'habitants. Elle est située au centre du pays, sur les Hautes Terres. La seconde plus grande ville est Toamasina (Tamatave) avec 270 000 habitants. C'est la capitale de la région Est et le premier port du pays. La troisième ville la plus peuplée serait Antsirabe (240 000 habitants), au sud d'Antananarivo, et la quatrième Fianarantsoa (190 000), plus au sud d'Antsirabe. Le pays est faiblement peuplé à l'ouest et au sud-ouest et moyennement peuplé au nord et dans l'extrême-Sud (Razafimanjato, 2001).

Le taux de natalité brut est élevé (plus de 33,4 pour 1 000 habitants) et le risque de décès pour les enfants de moins de 5 ans est de 62 pour 1 000 naissances d'après une enquête nationale effectuée entre 2012-2013 (INSTAT, 2014). L'indice de fécondité du pays est considéré comme élevé avec une estimation de 4,28 enfants par femme en 2014 (Lopez-Escartin, 1991). Il en est de même pour le taux de mortalité qui touche plus de 93 pour 1 000

pour les enfants et 77 pour 1 000 pour les adultes (Razafimanjato, 1997). La grande majorité de la population réside en milieu rural avec un pourcentage de 84,8 % (MSANP, 2013) .

1.1.6 Un contexte politique et socio-économique marqué par des crises

Depuis son indépendance en 1960, le pays a été frappé par quatre crises politiques. Ces différentes crises politiques se manifestent à chaque fois par une période de transition qui met le pays dans une instabilité économique au niveau national et une instabilité relationnelle au niveau international. Elles engendrent des crises économiques qui résultent en des baisses de revenus de la population (Razafindrakoto et al. 2013). Malgré les richesses naturelles du pays (terres arables, ressources minières et ligneuses, ...) les successions de crises ont fragilisé le système économique et ont rendu Madagascar parmi les pays les plus pauvres au monde (FMI, 2015). En 2005, 77% de la population a vécu sous le seuil de pauvreté et ce pourcentage avait augmenté de 9% en 2011 (Ministère de la sante du planning familial et de la protection sociale de Madagascar, 2011). D'après le rapport du Fonds Monétaire International (FMI) en 2014, le revenu journalier moyen par habitant sur l'île est de 2\$ (FMI, 2015).

Cette partie nous a fourni une vue d'ensemble du contexte géographique de Madagascar sur le plan spatiale, climatique et démographique. Par la suite, nous parlerons du mode de fonctionnement du système de santé dans le pays.

1.2 Le fonctionnement du système de santé à Madagascar

Pour avoir plus amples connaissances du système de santé dans le pays, nous parlerons dans un premier temps de son organisation, de l'offre de soins et après du rapport d'activité de chaque formation sanitaire.

1.2.1 L'organisation du système de santé

Le Ministère de la Santé Publique (MSANP) est organisé de manière hiérarchique (**Figure 4**), avec quatre niveaux liés à l'organisation administrative du pays (MSANP, 2013) :

- **le niveau central** est responsable de la mise en œuvre de tous les projets pour l'orientation globale de la politique nationale en santé et de la validation des différentes stratégies nationales.

- **le niveau régional ou niveau intermédiaire** est responsable de l'exécution des stratégies et de la politique nationale de la santé dictées par le niveau central. Ce niveau comprend la Direction Régionale de Santé (DRS) et, pour l'offre de soins, les centres hospitaliers de référence régionale
- **le niveau district ou niveau périphérique** assure les activités au niveau des centres hospitaliers de districts et des Centres de Santé de Base (CSB). Le Service des Districts de Santé Publique (SDSP) représente le Ministère à ce niveau.
- **le niveau communautaire** : à côté des centres publics et privés, il existe un réseau d'agents communautaires encadrés par des comités, des formations sanitaires, des ONG internationaux et nationaux. Ce sont des personnes volontaires issues des villages ou *fokontany* et qui servent de relais dans la promotion des messages de prévention en santé communautaire.

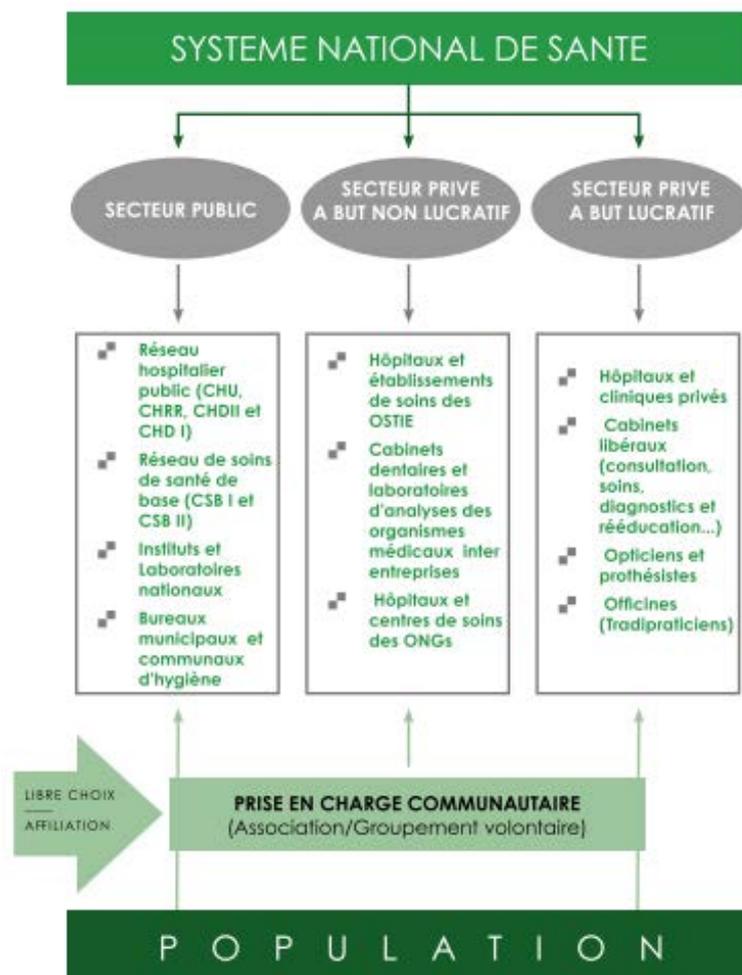


Figure 4 : Organisation du système de santé à Madagascar
(Source : Plan de développement secteur santé 2007-2011)

1.2.2 L'offre de soins

L'offre de soins de proximité à Madagascar est assurée par les Centres de Santé de Base de niveau I et II (CSB I et II). Le CSB I s'occupe des vaccinations et des soins de santé de base. Cet établissement est pris en charge par un personnel paramédical : infirmier, sage-femme ou aide-soignant. Le CSB II est géré par un médecin. Outre les soins de santé de base, le CSBII offre des soins obstétricaux essentiels. Si le cas n'est pas traitable au niveau des CSB, le patient sera envoyé vers les Centres hospitaliers de référence du District de niveau I ou II (CHRD I et II). Le niveau des CHRD dépend de l'équipement (tels que le nombre de lits, l'emploi des salles, la gamme d'équipements), des qualifications du personnel et des prestations. Le personnel des établissements est constitué de chirurgiens, de spécialistes en réanimation, d'assistants-chirurgiens, d'infirmières, d'anesthésistes et d'agents paramédicaux. Le Centre hospitalier de Référence Régionale (CHRR) et le Centre Hospitalier Universitaire ou CHU constituent les centres hospitaliers de deuxième référence. Le CHRR effectue les chirurgies d'urgences et les soins obstétricaux complets. Le personnel médical est constitué de chirurgiens, de spécialistes en réanimation, d'assistant chirurgien, d'un infirmier, d'un anesthésiste et des paramédicaux. Tandis que le CHU effectue des actes médicaux et chirurgicaux. Il prend en charge les cas graves ou compliqués. Ils permettent aussi des consultations externes de référence et des examens complémentaires en vue de confirmer un diagnostic. Récemment, un nouvel établissement hospitalier a été construit dans le pays c'est le *Hopitaly manara-penatra* (HMP) (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Nombre de formations sanitaires à Madagascar en 2015

Type de formations sanitaires	Total	Publics		Privés	
		Fonctionnels	Non fonctionnels	Fonctionnels	Non fonctionnels
CHRR	16	16	0	0	0
CHRD1	56	53	2	1	0
CHRD2	101	32	0	69	0
CHU	20	20	0	0	0
HMP	8	6	2	0	0
CSB1	1 072	890	62	120	0
CSB2	2 134	1 610	24	500	0
Total	3 407	2 627	90	690	0

Source : Service des Statistiques Sanitaires et Démographiques, 2015

La figure représentant la desserte médicale rapportée (**Figure 5**) en ratio de nombre de CSB par population montre qu'en zone urbaine, la population est généralement dense et que le ratio tend à être faible. Cependant, en zone urbaine ce faible ratio est compensé généralement par les offres de soins privés et surtout par la présence des hôpitaux. Tandis qu'en milieu rural les ratios donnent une appréciation plus approximative de la réalité : en effet ils peuvent être moyennement ou vraiment élevés qui indiqueraient un meilleur accès aux soins dans ces zones si l'on ne prenait en compte que le nombre de population. Ceci étant, la surface que couvre aussi un centre de santé en milieu rural est plus importante qu'en milieu urbain.

Souvent dans des cas de fièvre, avec la pluralité thérapeutique existante à Madagascar, la population tend à faire de l'automédication ou vont consulter les offres les plus accessibles géographiquement et financièrement et ne vont au centre de santé que dans des cas assez graves (Andrianasolo, 2017). De ce fait, une proportion de malades n'est pas enregistrée auprès de ces CSB et ceci est d'autant plus que le centre est loin de leur *fokontany*. Dans de rares cas, une faible proportion de la population vient en hospitalisation pour des maladies graves (Andrianasolo, 2017).

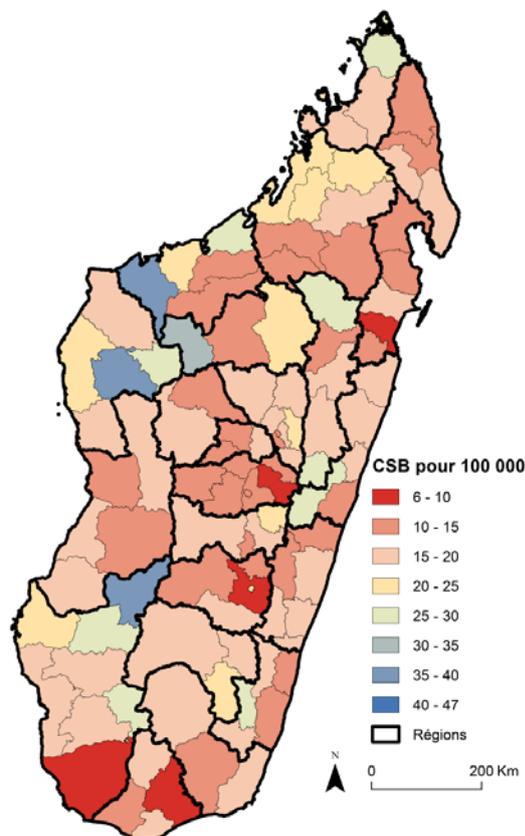


Figure 5 : Desserte médicale pour les Centres de Santé de Base par district
(Source : Service des Statistiques Sanitaires et Démographiques, 2014)

Pour l'activité de chaque formation sanitaire, un rapport est établi chaque mois afin de connaître le fonctionnement et les différentes consultations effectuées au sein des Centres de Santé de Base (CSB) et des hôpitaux. Ce rapport est appelé Rapport Mensuel d'Activité ou RMA.

1.2.3 Le rapport mensuel d'activité

Le RMA, au format papier, est rempli par chaque formation sanitaire afin d'informer sur leurs activités curatives, de prévention, de maternité, la gestion des entrants et la gestion financière pour les CSB. Les hôpitaux renseignent aussi le RMA, qu'ils complètent par des informations sur les hospitalisations, les examens biologiques, la radiographie, les chirurgies. Ces données seront ensuite saisies en format numérique au niveau du district à l'aide du logiciel GESIS (MSANP, 2013). Après numérisation, les informations remontent au niveau régional et sont centralisées au Service des Statistiques Sanitaires et Démographiques (SSSD) à Antananarivo.

Ces informations sont analysées et font l'objet d'un rapport annuel du Ministère de la Santé Publique à Madagascar sur les maladies les plus fréquentes. Ainsi, d'après ce rapport, les principales maladies soignées dans les centres de soins sont les Infections Respiratoires Aiguës (IRA), les maladies diarrhéiques, l'affection diarrhéique, l'affection cutanée, l'affection bucco-dentaire et le paludisme simple (MSANP et al., 2010; SSSD et al., 2010, 2011).

1.3 Généralités sur le paludisme

Le paludisme est une maladie potentiellement mortelle due à des parasites du genre *Plasmodium*. Il se transmet à l'Homme par piqûres de moustiques anophèles femelles infectées. Toutefois, une contamination interhumaine directe est aussi possible par transmission congénitale par voie placentaire entre une femme enceinte et son enfant (Desai et al., 2007). Il se peut aussi qu'il se transmette par transfusion sanguine (Kitchen, 2006; Owusu-Ofori, 2010) ou par greffe d'organe (Fischer et al., 1999).

D'après les écrits, le paludisme existe depuis l'histoire de notre espèce et a affecté l'Homme depuis plus de 50 000 ans. Son émergence chez les humains a été remarquée à partir de la révolution néolithique d'il y a 10 000 ans par une augmentation du nombre de cas et de décès (Mouchet, 1999). Le parasite responsable de la transmission du paludisme a été

découvert par Laveran en Algérie en 1880 (Portraits de médecins, 2014) et le vecteur de transmission par Ronald Ross en 1984 (O'Grady, 2012).

1.3.1 Les parasites responsables de l'infection palustre chez l'Homme

Dans le monde, il existe 140 espèces de *Plasmodium* mais seulement cinq d'entre eux peuvent provoquer le paludisme chez l'Homme. Il s'agit du *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi* récemment découvert chez l'Homme. Les différences entre les cinq espèces reposent sur des critères biologiques, cliniques, leur répartition géographique et leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. Mais l'espèce la plus répandue et qui est la cause des formes cliniques potentiellement mortelles est le *Plasmodium falciparum* (Mohanty, 2003; Snow, 2004).

1.3.2 Le vecteur de transmission

Le vecteur de transmission du paludisme est un moustique du genre anophèle (*Anopheles* sp.). Nombreuses sont les espèces d'anophèles (Tantely, 2016) mais les plus dangereuses sont celles qui transmettent le paludisme à l'Homme. La transmission est assurée uniquement par les femelles au moment de leur repas sanguin par piqûre de personnes ou d'animaux. Elles ne piquent que la nuit entre le coucher et le lever de soleil avec une activité maximale entre 23h et 6h (Aubry, 2015). Ces moustiques ont une espérance de vie de 3 à 12 semaines (Williams, 2012). Ils vivent dans ou hors des maisons (endophile/exophile), mais restent à moins de 300 m aux alentours de leur lieu de naissance (Aubry, 2015). Les endroits où l'eau stagne sont les lieux favorables au développement de leurs larves. Leur longévité dépend de l'altitude, de la température, qui est favorable entre 20 à 25°C (Chastel, 2006).

En Afrique sub-saharienne, l'espèce la plus répandue est *Anopheles gambiae* reconnue par sa longévité et sa préférence à piquer l'Homme. Elle provoque plus de 90% des cas de décès dus au paludisme (Greenwood, 2002).

1.3.3 Le cycle évolutif du *Plasmodium*

Le cycle du *plasmodium* comporte deux phases essentielles : une phase asexuée chez l'Homme et une phase sexuée chez l'anophèle (Robert, 2002; Wiser, 2009).

Chez l'Homme, après injection du parasite sous forme de « sporozoïtes », il migre rapidement vers le foie via la circulation sanguine. Après quelques jours, il pénètre dans les cellules hépatiques et se multiplie en des dizaines de milliers de parasites appelés « mérozoïtes ». Suite à cette multiplication, les cellules du foie éclatent et les parasites se propagent dans le sang et envahissent les globules rouges. À l'intérieur des globules rouges, ils continueront à se multiplier et ceux-ci ne résisteront pas et ils éclateront à leur tour. Les parasites circulent de nouveau dans le sang et affecteront d'autres globules rouges. Les mérozoïtes continuent leur évolution et formeront des parasites mâles et femelles appelés « gamétocytes ». Si à ce stade l'individu se fait piquer par un moustique, le cycle continue à l'intérieur de ce moustique qui deviendra vecteur de la maladie.

Chez l'anophèle femelle, les gamétocytes se transforment en gamètes qui fécondent les zygotes appelés « oocystes ». Ces derniers donneront des sporozoïtes qui vont migrer dans les glandes salivaires de l'anophèle et qu'il injectera à l'Homme ou l'animal lors de son prochain repas sanguin (Figure 6).

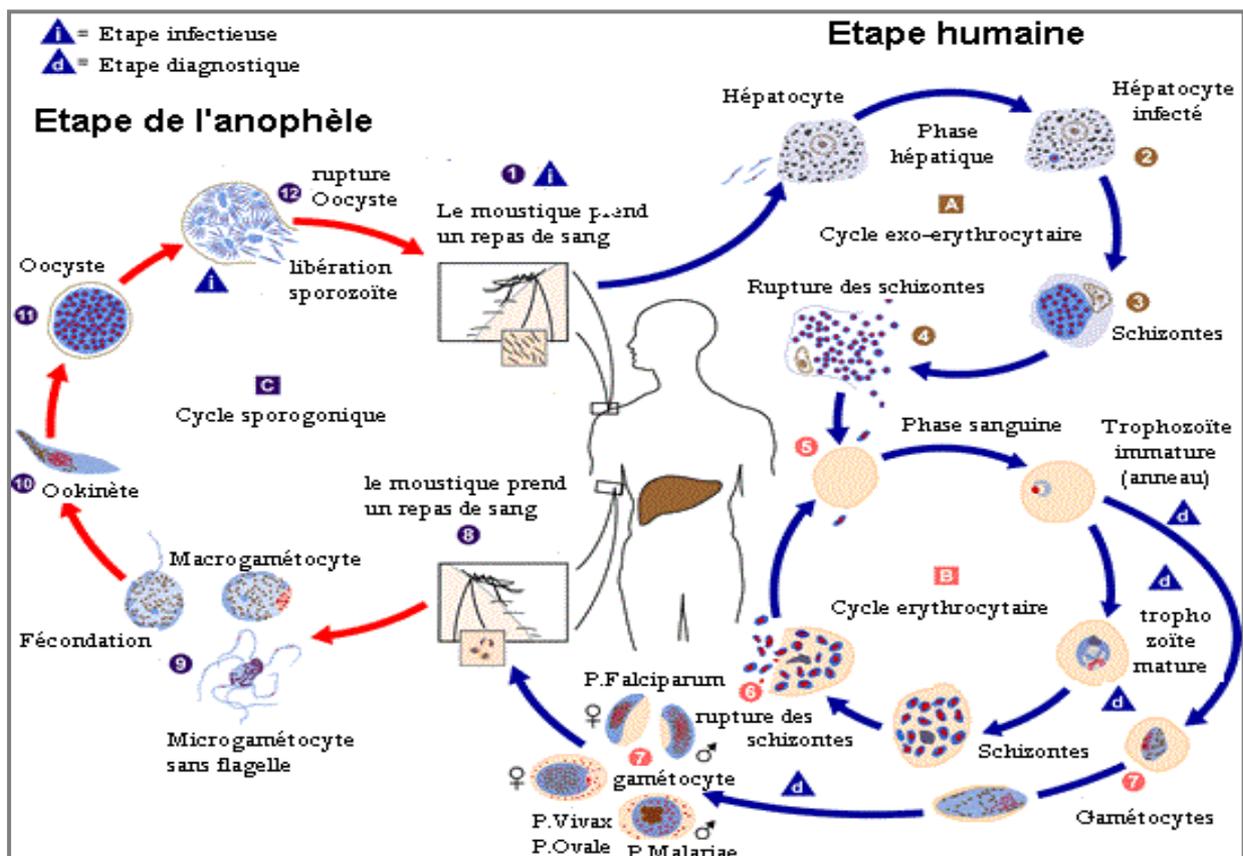


Figure 6 : Cycle de reproduction du *plasmodium*
(Source : CDC, 2002)

1.3.4 Les différentes formes de paludisme

Le paludisme peut se présenter sous deux formes selon les symptômes et les complications qu'il engendre. Il est dit « simple » ou « non compliqué » si le patient a une fièvre très élevée, des maux de tête accompagnés par des douleurs abdominales et musculaires, et parfois des troubles digestifs avec nausées, vomissements et diarrhées. Dans les pays où les cas de paludisme sont peu fréquents, ces symptômes peuvent être attribués à la grippe, au rhume ou à d'autres infections courantes, en particulier si le paludisme n'est pas suspecté (CDC, 2015). La deuxième forme est le paludisme « grave » ou « sévère » lorsque les infections sont compliquées avec d'importantes défaillances de certains organes ou des anomalies dans le sang. Le patient est plongé dans un état de coma, présente des convulsions généralisées, détresse respiratoire et d'anémie grave (Aubry, 2015). Chez les enfants, tout cas de paludisme est considéré comme grave.

1.3.5 La répartition géographique du paludisme dans le monde

La répartition géographique diffère selon les continents, les pays, les régions, les villages et même dans les localités des villages en raison de plusieurs facteurs tels que la distribution des parasites, la capacité des vecteurs à la transmission et du milieu.

En Europe, le paludisme a été éradiqué depuis 1940 par la pulvérisation massive de DDT ou dichlorodiphényltrichloroéthane (INED, 2010). Il en est de même pour l'Amérique du nord (Greenwood, 2002) tandis que la transmission se poursuit en Amérique centrale (Haïti, République dominicaine et Martinique) et en Amérique Latine par l'abondance du *P. falciparum* et du *P. vivax* sauf dans les hautes montagnes d'Amazonie qui est au-dessus de 2 500 m (Arevalo-Herrera et al., 2012). En Afrique, le paludisme sévit surtout dans les pays subsahariens avec abondance des quatre espèces plasmodiales (*falciparum*, *vivax*, *ovale* et *malariae*). Tandis qu'au nord (exemple en Algérie) la transmission est faible (**Figure 7**). En revanche, les îles et les archipels de l'Océan Indien ne sont pas épargnés. La transmission est présente à Madagascar (Mouchet et al., 1993), aux Comores (Rebaudet et al., 2010), à Mayotte (Pocquet et al., 2014). La Réunion et l'île Maurice font figure d'exception, elles sont indemnes (OMS, 2000). En Asie, le Sud et la péninsule indienne sont touchés par une transmission sous forme de foyers disséminés en milieu rural surtout dans les zones de collines boisées (Bhatia, 2013). La transmission des îles de l'Océanie est hétérogène : certaines sont affectées (comme la Nouvelle Guinée et les Iles Salomon) et d'autres indemnes (comme la Nouvelle-Calédonie, Fidji, la Polynésie Française).

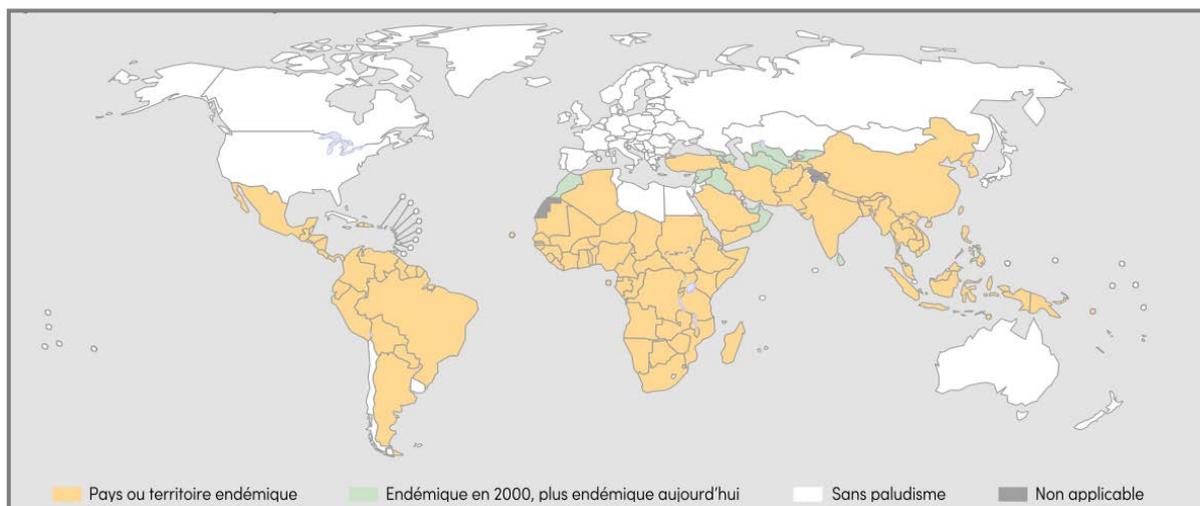


Figure 7 : La répartition géographique du paludisme dans le monde
(Source : OMS, 2015)

1.3.6 Mobilité et paludisme d'importation

La mobilité de la population contribue à l'importation et à la diffusion des maladies infectieuses (Prothero, 1977). La mobilité se comprend dans l'espace et le temps. Elle peut être journalière, périodique, saisonnière, à long terme et/ou une migration (Martens, 2000). Environ 70% des patients qui présentent un paludisme d'importation sont originaires d'un pays d'endémie (Debord, 2008). D'après l'OMS, les voyageurs internationaux peuvent être exposés aux risques d'infection palustre s'ils restent dans une zone où la transmission du paludisme y est endémique. Ce risque touche la majeure partie des pays développés (Steffen et al., 2011) tandis qu'en Afrique subsaharienne les plus vulnérables sont surtout ceux qui résident dans une zone où le paludisme est instable. Un séjour dans une zone endémique sans utiliser des protections contre les moustiques pendant la nuit est un comportement à risque. Une personne ne se protégeant pas peut ainsi être infectée puis déclarer la maladie lors de son retour à son domicile (Mouchet et al., 1993). Cette personne ayant importé l'infection pourra aussi être la source d'infection de moustiques autour de son domicile puis engendrer des cas de paludisme autochtones (Odolini, 2012).

1.3.7 Les différentes approches spatiales appliquées à l'étude de l'épidémiologie du paludisme

L'analyse spatiale d'une maladie doit être expliquée par une analyse synthétique faisant appel à la cartographie des données épidémiologiques de cas d'incidence et de

prévalence à différentes échelles de temps et d'espace, à la cartographie de facteurs de risques et aux différents paramètres ayant une influence supposée sur le phénomène. Pour le paludisme, nombreux sont les approches spatiales utilisées pour étudier cette maladie dans le monde. Le tableau ci-après (**Tableau 2**) nous donne quelques exemples de ces approches selon différent pays.

Tableau 2 : Les approches spatiales pour étudier le paludisme

Pays	Données	Méthodes	Références
Tanzanie	Données démographiques, nombre de cas, distance par rapport aux gîtes larvaires	Cartographie de risque	Oesterholt et al. (2006)
Malawi	Incidence, altitude, précipitation	Modèle de régression spatiale	Kazembe (2007)
Ethiopie	Prévalence	Analyse de cluster	Yeshiwondimet al. (2009)
Mali	Nombre de cas, NDVI	ARIMA analyse de série temporelle	Gaudart et al. (2009)
Zambie	Données socio-économique, LST, NDVI, précipitation, MNT	Géostatistique bayésien et modélisation spatiale	Riedel et al. (2010)
Chine	Nombre de cas, données démographiques, température	Modélisation géostatistique	Zhang et al. (2012)
Malaisie	Données démographiques et de nombre de cas	Cartographie de l'incidence	Yoep et al. (2015)
Brésil	Nombre de cas et données de mortalité dues au paludisme	Analyse de cluster	Melchior et al. (2016)

NDVI : Normalized difference vegetation index

LST : Land surface temperature

MNT : Modèle numérique de terrain

A Madagascar, l'analyse spatiale du paludisme d'une envergure nationale est un champ d'étude qui mérite d'être exploré.

1.4 Le paludisme à Madagascar

Le nombre de cas de paludisme avait diminué ces dernières décennies à Madagascar. Mais depuis 2012, on assiste à une augmentation du nombre de cas rapportés (WHO, 2016). On présentera dans cette partie ce qui se fait en matière de lutte et surveillance dans le pays ainsi que du financement obtenu pour combattre la maladie et terminer par le profil épidémiologique pour chaque région.

1.4.1 Système de lutte et surveillance

Le système de lutte qui a été instauré dans le pays depuis la colonisation reposait sur l'aspersion et la prise en charge des malades par des médicaments anti-palustres (Mouchet et al., 1995). Ces dix dernières années, deux plans stratégiques nationaux ont été établis pour lutter contre le paludisme à Madagascar. Le premier a été appliqué entre 2007 et 2012 pour interrompre la transmission avec une bonne gestion des fournitures d'intervention, de diagnostic et de traitement (MSANP, 2007). Le second a été mis en exécution en 2013 et s'est étendu jusqu'en 2017. Son objectif principal est de réduire à moins de 5% la morbidité du paludisme sur la moitié de tous les districts et à moins de 10% sur l'autre moitié (MSANP, 2012). Sur les Hautes Terres Centrales et le Sud, la lutte se focalise surtout par des campagnes d'aspersion intra-domiciliaire (CAID) tandis que, dans les zones à paludisme stable, la lutte est surtout orientée sur la distribution des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MID).

A Madagascar, il existe trois entités impliquées dans la surveillance et la lutte contre le paludisme :

La direction de lutte contre le paludisme (DLP) (anciennement le Programme National de Lutte contre le Paludisme ou PNLP) est un service sous tutelle de la direction générale de la santé qui œuvre pour la lutte contre le paludisme pour que celui-ci ne soit pas un frein dans le développement du pays. C'est un programme vertical de santé publique qui concerne toutes les instances de santé existantes à Madagascar, allant du niveau central au niveau communautaire. Ce système est totalement intégré avec le système de santé du pays. La DLP fait office de coordinateur national de la lutte contre le paludisme à Madagascar. Elle définit entre autres les objectifs, les politiques et les orientations stratégiques de lutte ainsi que les outils de suivi et de surveillance du paludisme. Elle veille également à la réalisation et au suivi des activités. L'exécution des activités s'opère par la voie des différentes instances du

système de santé. D'ailleurs la lutte contre le paludisme figure parmi le paquet minimum d'activité (PMA) de tous les centres de santé publique.

La Direction de Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique (DVSSE) est rattachée au Ministère de la Santé Publique qui a pour mission de piloter et de coordonner la surveillance passive et active des maladies et des événements d'intérêts en santé publique à Madagascar. Elle évalue les risques en santé publique, met en œuvre le renforcement de la veille sanitaire et épidémiologique et renforce le contrôle de la sécurité sanitaire au niveau des frontières. Cette direction n'a pas pour vocation essentielle la surveillance particulière du paludisme néanmoins, compte tenu de la forte présence et de la potentialité épidémique de la maladie, le paludisme figure parmi leurs priorités. C'est une direction à coordination centrale et dont les activités sont assurées par les différentes instances du système de santé.

La surveillance sentinelle a été mise en place en 2007 par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et le Ministère de la Santé Publique. Elle est constituée par 34 centres de santé de base publics et privés, 18 centres hospitaliers et 108 agents communautaires répartis dans le pays (Randrianasolo et al., 2010). Ce réseau a récemment été complété par 20 nouveaux CSB sur les Hautes Terres Centrales. La surveillance est de type syndromique et elle est couplée avec une surveillance biologique. La collecte des données syndromiques auprès des sites s'effectue par l'envoi d'un SMS (*Short Message Service*) ou *texto* quotidien qui indique le nombre de consultations, de fièvres, de cas de paludisme confirmés par un Test de Diagnostic Rapide (TDR), de syndromes de dengue, de syndromes grippaux et de diarrhées (Rajatonirina et al., 2014). Ces données sont directement stockées dans un serveur et suivies par une analyse en temps réel pour identifier d'éventuelles épidémies. Pour les données biologiques, certains centres envoient chaque jour des prélèvements pour identifier les cas grippaux et les arboviroses. Pour informer les partenaires et les personnes concernées, un rapport hebdomadaire et mensuel sous le nom d'« Epiveille » est publié. Il résume la situation pour chaque site. La surveillance sentinelle est un « auxiliaire » de la DVSSE. Elle a pour objet la détection précoce, la vérification des cas suspects et l'appui technique à la DVSSE et à la DLP dans la surveillance épidémiologique à Madagascar.

1.4.2 Financement de la lutte contre le paludisme

Un plan mondial de lutte contre le paludisme a été élaboré en 2008 afin de réduire de 75% entre 2000 à 2015 le nombre de cas de paludisme dans le monde et d'atteindre un nombre de cas de décès proche de zéro en 2015 (Roll Back Malaria, 2008). De ce fait, nombreux sont les partenaires étrangers qui aident les pays en développement comme Madagascar dans la lutte contre le paludisme. La plus grande part du budget de financement vient de l'USAID (Agence des États-Unis pour le développement international) et du Fonds mondial (Fondation internationale à but non lucratif localisée en Suisse). Le tableau ci-après résume le financement obtenu entre 2000 et 2013 pour lutter contre le paludisme à Madagascar.

Tableau 3 : Coût total du financement du paludisme entre 2000 et 2013

Partenaires	Coût du financement (USD)
Fonds mondial	167 502 022
USAID	159 820 749
Etat malgache	9 914 682
UNICEF	8 933 816
OMS	2 710 815
Banque mondiale	2 710 815
Principauté de Monaco	815 750

Source : PNLP 2013/2014

Fonds des Nations Unies pour l'enfance (Unicef) ;

Organisation mondiale de la santé (OMS) et une institution de l'ONU.

Ces financements ont été répartis dans différents types d'interventions à travers le pays selon le degré d'endémicité de chaque zone et les orientations stratégiques de la DLP et de ces partenaires. L'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée (MILD) occupe la première place dans le financement parmi les moyens de lutte suivi des campagnes d'aspersion intra domiciliaire d'insecticide (CAID). (**Tableau 4, Figure 8**)

Tableau 4: Financement par stratégie du programme paludisme à Madagascar de 2000 à 2013

Stratégies	Proportion du financement (%)
MILD	47,09
CAID	20,34
Gestion des cas	15,3
TPI	0,59
Suivi et évaluation	5,54
IEC/CCC	2,07
Diagnostic du paludisme	4,09
Autres	4,98

Source : PNL

MILD: Moustiquaires Imprégnées d'insecticide Longue Durée

CAID: Campagne d'Aspersion d'Insecticides Intra-domiciliaire

TPI: Traitement Préventif Intermittent

IEC/CCC: Information, Education, Communication/Communication pour le Changement de Comportement

La couverture nationale en MILD et en CAID entre novembre 2012 et janvier 2014 selon les financements est représentée dans la figure ci-après :

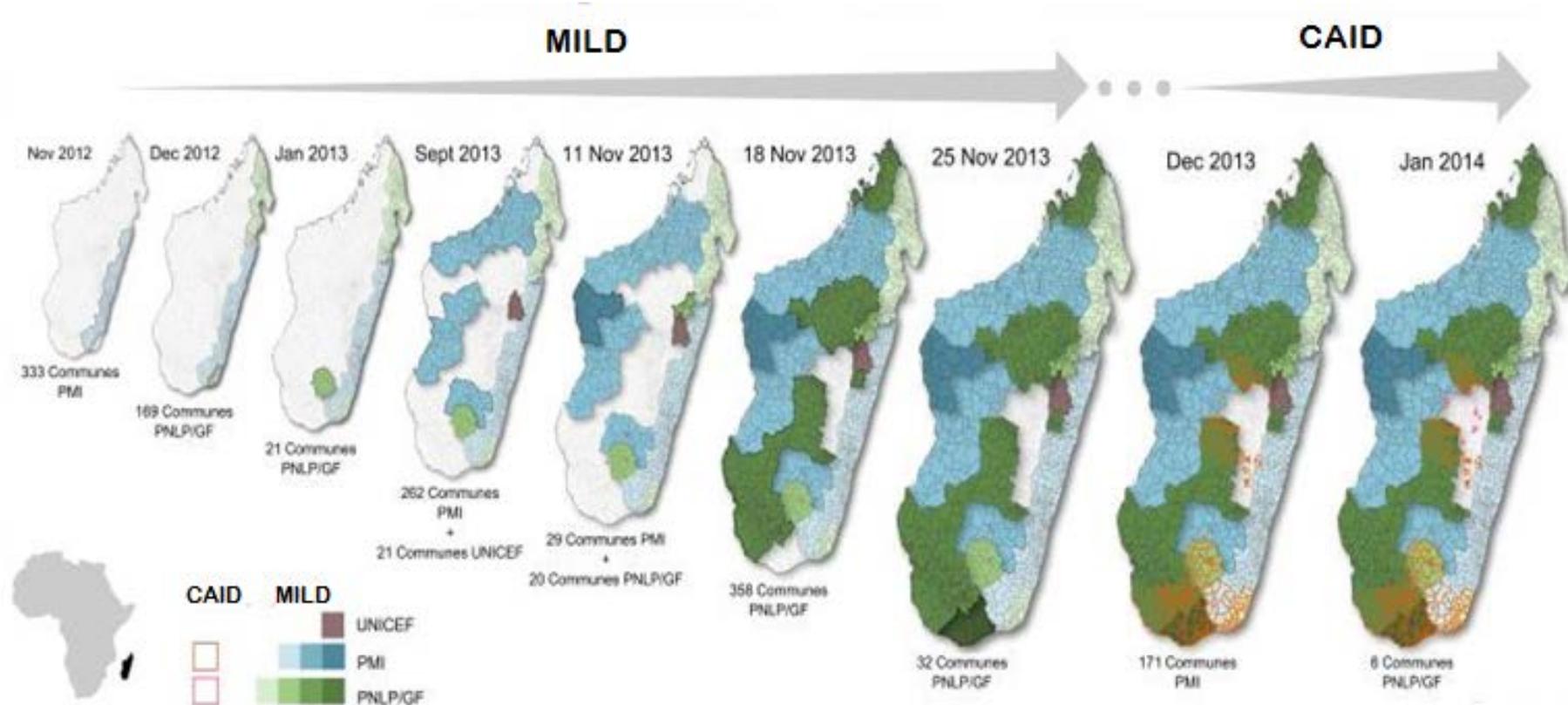


Figure 8 : Couverture en MILD et en CAID entre novembre 2012 et janvier 2014

(Source : Girond, 2016)

1.4.3 Situation de transmission actuelle

Le paludisme est endémique sur 90% du pays (USAID, 2016). Sa distribution est hétérogène selon les régions (Mouchet, 1995). Sur les Hautes Terres Centrales, il existe des zones où le paludisme est en pré-élimination (incidence <1‰) où les conditions de température sont relativement basses. La transmission y est instable dans cette partie de l'île et dans la partie sud avec un grand risque d'épidémie en cas de non-vigilance à la surveillance. A l'opposé, sur la côte Est, la pluviométrie assure la présence de gîtes larvaires produisant des anophèles en grand nombre. La température élevée toute l'année y est favorable à un développement rapide des parasites dans leurs hôtes vecteurs et donc à une transmission élevée du paludisme. Il en est de même pour le nord et l'ouest, où les transmissions sont stables et où la population de ces zones présente une « prémunition » à la maladie. Le risque d'infection y est donc surtout pour les voyageurs.

De gros efforts ont été effectués dans le pays afin de réduire le paludisme avec l'amélioration de la surveillance et du système de lutte. Toutefois, si elle est déclarée en pré élimination dans quelques zones, elle reste très présente sur les côtes. Aussi, il est important de mieux comprendre la dynamique que suit cette maladie à travers l'île afin de pouvoir estimer les risques de changements notamment le risque de recrudescence dans les zones à faible transmission. Une analyse spatiale de cette dynamique serait donc un outil nécessaire aux acteurs de lutte pour mieux orienter et cibler leurs zones d'interventions.

Chapitre 2 : Analyse de la dynamique spatio-temporelle du paludisme

Introduction

Comme nous l'avons rappelé dans le chapitre précédent, le paludisme est une maladie vectorielle pouvant se transmettre à l'Homme par piqûre de moustique infecté par le *Plasmodium*. Pour cette raison, l'apparition de cette maladie dépend de la présence du moustique et de l'environnement qui lui est favorable. Mais des cas sporadiques font quand même surface dans des zones où on s'attend les moins. Dans ce chapitre, A partir des données de routine du nombre des cas nous montrerons la distribution spatiale du paludisme entre 2010 et 2014. La méthode de standardisation d'incidence indirecte sera utilisée ainsi qu'une approche spatiale pour décrire la fréquence et la distribution des cas confirmés pour chaque district sanitaire.

2.1 Rappel des concepts et des méthodes supportant l'étude

Pour mieux comprendre le choix des méthodes entrepris dans ce chapitre, nous parlerons dans un premier temps de la notion d'incidence en épidémiologie et de la standardisation d'incidence.

2.1.1 Notion d'incidence en épidémiologie

L'incidence est définie comme la fréquence des nouveaux cas d'une maladie survenus durant une période dans une population donnée (Crichton, 1995; Picheral, 2001). Elle est donc calculée par le rapport du nombre de nouveaux cas au cours de cette période divisé par la population et elle s'expriment pour 1000, 10000 ou 100000 habitants (multiplication par ce facteur). Elle permet ainsi de comparer des régions entre elles : l'incidence pourrait par exemple être utilisée pour cartographier l'incidence du paludisme en 2014 par district à Madagascar, pour 100 000 habitants. Une incidence élevée est ainsi liée à un rapport du nombre de cas sur la population du district élevé et pas seulement au nombre élevé de cas dans le district.

Le calcul d'incidence fait partie de l'épidémiologie descriptive qui étudie la distribution des maladies et des indicateurs de santé. Les données utilisées pour obtenir sa valeur proviennent des enregistrements systématiques comme les données de registre et les données d'enquête. C'est l'une des mesures de quantification des cas les plus utilisées en épidémiologie avec la prévalence (nombre de cas observés dans une population à un instant donné) et les taux. Trois autres mesures sont associées à l'incidence :

- le nombre de cas incidents qui est le nombre de nouveaux cas
- l'incidence cumulée qui représente le rapport entre le nombre de nouveaux cas sur le nombre de personnes à risque d'être atteints d'une maladie durant une période déterminée
- la densité d'incidence ou taux d'incidence qui est le rapport entre le nombre de cas incidents sur le nombre de personnes en considérant le temps d'exposition de ces personnes d'où la notion de personne-temps.

La mesure de l'incidence n'est donc utilisable que lorsqu'il est possible de distinguer les nouveaux cas des anciens cas ou cas existants durant une période donnée. La précision des données d'incidence dépend de l'exactitude du diagnostic et de la déclaration de la maladie. L'incidence peut être catégorisée en fonction de différents sous-groupes de la population. Le plus souvent, elle est classifiée par sexe ou par groupe d'âge.

2.1.2 Notion de standardisation de l'incidence

En épidémiologie, la standardisation est une méthode permettant de comparer la fréquence d'une maladie en éliminant des effets de structure qui peuvent différencier les populations (âge, sexe, catégories socio-professionnelles, etc.) et dont on suspecte qu'ils influencent les indicateurs de santé (facteur de confusion) (Picheral, 2001). Elle s'applique généralement à deux indicateurs : la morbidité et la mortalité. Par exemple, lorsqu'une maladie touche préférentiellement les moins de 5 ans, un district ayant une part de sa population de moins de 5 ans par rapport à la population totale supérieure à la moyenne nationale, devrait aussi avoir une incidence plus élevée pour cette maladie. Afin de comparer les districts entre eux et de voir l'impact réel de la maladie en enlevant l'effet de cette surreprésentation des moins de 5 ans, l'incidence peut être standardisée par classes d'âge. Il existe deux méthodes de standardisation, empruntées aux démographes : la standardisation directe et la standardisation indirecte.

La standardisation directe de l'incidence

Afin de comparer de grandes populations entre elles (des pays ou des régions par exemple), on utilise la standardisation directe qui consiste à définir une population de référence et à faire en sorte que chacune des populations à comparer ait une structure (âge, sexe, groupe socio-économique,...) identique à celle de cette population de référence (Plagas, 2002).

Ce procédé nécessite la connaissance des différents taux spécifiques de la population à étudier mais ne nécessite que la connaissance de la structure (répartition) dans la population de référence. Les taux sont calculés en multipliant les taux spécifiques des populations à étudier à la structure de la population (par groupe d'âge ou par groupe de sexe ou par autres définitions de groupes définis). Ces taux sont appelés les taux standardisés par âge/sexe/niveau socio-économique (dépendant de la variable prise en compte) ou parfois les taux comparatifs. La comparaison sera alors possible entre des populations différentes entre elles ou par rapport à la population de référence

La standardisation indirecte de l'incidence

A la différence de la méthode directe, la standardisation indirecte se base sur la mesure de la fréquence type. On l'utilise lorsqu'on veut comparer la morbidité ou la mortalité dans une petite population par rapport à celle d'une grande population (Quet, 2010). Elle permet d'éliminer les biais de confusion en raison de la variabilité des indicateurs de santé dans la petite population. Cette méthode nécessite, contrairement à la méthode directe, la connaissance des taux spécifiques dans la population de référence et la répartition de la population à étudier. Une méthode de standardisation indirecte passe par le calcul des cas attendus en appliquant les taux existant dans chaque classe d'âge de la grande population (considérée comme population de référence) à la petite population. Ici, la comparaison consiste à calculer le rapport entre la somme des cas observés (classe d'âge ou sexe ou autres) sur la somme des cas attendus dans la même population. Ce rapport est appelé en anglais *Standardized Incidence Ratio (SIR)* ou rapport comparatif d'incidence. L'indicateur obtenu est un rapport ou ratio exprimant une relation entre la fréquence du phénomène étudié dans les deux populations à comparer (grande/petite population).

Ces indicateurs nous ont permis de travailler sur une analyse spatiale et temporelle du paludisme à Madagascar à l'échelle des districts.

2.2 Analyse spatiale et temporelle du paludisme

La modélisation de la dynamique du paludisme passe en premier lieu par l'acquisition et la compréhension des données historiques existantes. Dans ce travail, nous disposons de données du nombre de cas confirmés de paludisme simple par district fournies par le service des statistiques sanitaires et démographiques. L'analyse rétrospective de ces données permet alors de mieux comprendre l'évolution temporelle et spatiale de l'apparition des nouveaux cas. Elle apporte en effet des éléments essentiels dans le montage de modèle mais surtout elle aide à l'interprétation de la situation épidémiologique. Cette analyse a fait l'objet d'une soumission de publication en septembre 2017 dans *Malaria Journal* sous le titre « *Spatial and temporal dynamics of malaria in Madagascar* ».

Spatial and temporal dynamics of malaria in Madagascar

Felana Angella Ihantamalala^{1,2}, Feno M.J. Rakotoarimanana¹, Tanjona Ramiadantsoa³, Jean Marius Rakotondramanga¹, Gwenaëlle Pennober², Fanjasoa Rakotomanana¹, Simon Cauchemez^{4,5,6}, C.J.E. Metcalf^{7,8}, Vincent Herbreteau², Amy Wesolowski⁹

¹ *Epidemiology unit, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar*

² *UMR 228 ESPACE-DEV (IRD, UM2, UR, UAG), Réunion, France*

³ *Department of Integrative Biology, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA*

⁴ *Mathematical Modeling of Infectious Diseases Unit, Institut Pasteur, Paris 75015, France*

⁵ *Centre National de la Recherche Scientifique, URA3012, Paris 75015, France*

⁶ *Center of Bioinformatics, Biostatistics and Integrative Biology, Institut Pasteur, Paris 75015, France*

⁷ *Department of Ecology and Evolutionary Biology, Princeton University, Princeton, NJ USA*

⁸ *Woodrow Wilson School of Public Affairs, Princeton University, Princeton, NJ, USA*

⁹ *Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA*

Résumé

Le paludisme est l'une des premières causes de morbidité et de mortalité à Madagascar. Opérationnellement, il existe 5 faciès épidémiologiques dépendant de la durée et de l'intensité de transmission. Cette étude décrit spatialement et temporellement pour chaque faciès et pour toute l'île la distribution du paludisme et d'identifier les districts à incidence élevée qui sont à risque de résurgence et potentiellement source de diffusion. Le nombre de cas de paludisme ainsi que de la taille de la population à partir de 2010 à 2014 sont utilisés pour décrire la distribution spatiale de l'incidence.

Deux techniques ont été utilisées pour détecter les zones concentrées en nombre de cas : une analyse d'incidence par méthode de standardisation indirecte qui compare le nombre de cas attendus au nombre de cas observés et une technique de détection d'agrégats spatio-temporels de cas par la méthode de balayage spatial et temporel de Kulldorff à l'aide du logiciel SaTScan.

L'analyse d'incidence brute a montré que les districts à hautes incidences supérieures ou égales à 50 pour 1 000 habitants se localisent surtout au sud-est de l'île durant la fin d'année. La technique de standardisation a mis en évidence une augmentation sur la période d'étude du nombre de districts à SIR (Standardisation d'incidence ratio) supérieur à 1 avec une extension vers les Marges et les Hautes Terres. Les clusters primaires spatiaux, distants les uns des autres en début d'année de l'étude, tendent à se regrouper en 2014 et forme une large bande contiguë allant d'est en ouest et touchant les Hautes Terres et le faciès intermédiaire. Les clusters primaires temporels sont marqués entre janvier et juin par quelques variations selon les faciès épidémiologiques. Le nombre de districts à forte concentration de cas augmente au fil des ans.

Les districts qui ont des SIR élevés et les districts formant surtout les clusters primaires surtout dans les faciès instables devront être pris en compte par le programme national pour une meilleure surveillance afin de mieux contrôler l'expansion géographique du paludisme. Une étude plus poussée devrait être effectuée pour identifier les facteurs influençant l'évolution du paludisme dans chaque stratification.

Mots clés : Paludisme, Madagascar, Stratification, Standardized incidence ratio, SaTScan.

Abstract

Background: Malaria is one of the primary health concerns in Madagascar. Based on the duration and intensity of transmission, Madagascar is divided into five epidemiological strata that range from low to mesoendemic transmission. Here we investigated the spatial and temporal dynamics of malaria within each epidemiological zone.

Methods: We compiled and analyzed the number of reported cases of uncomplicated malaria from 112 health districts between 2010 and 2014. First, we calculated a Standardized Incidence Ratio to detect districts with anomalous incidence compared to the stratum-level incidence. Building on this, we identified spatial and temporal malaria clusters throughout the country and identified how these vary across zones and over time.

Results: The incidence of malaria has increased from 2010 to 2014 within each stratum. A basic analysis shows that districts with more than 50 cases per 1000 inhabitants are mainly located in two strata: East and West. Lower incidence values are found in the Highlands and Fringe zones. The standardization method reveals that the number of districts with higher than expected numbers of cases increased through time and expanded into the Highlands and Fringe zones. The cluster analysis shows that for the endemic coastal region the primary clusters have migrated southward and the incidence of malaria is highest between January and July with some variation among the strata.

Discussion: Our analysis identified critical districts with high and spatio-temporally aggregated incidence. The current study provides a detailed description of changes in malaria epidemiology and can help guide the national malaria program to reduce and prevent the expansion of the disease by targeting the appropriate areas.

Keywords: Malaria, Madagascar, strata, Standardized incidence ratio, SaTScan.

Introduction

Malaria remains a key global health concern and leading cause of mortality and morbidity worldwide. Global control efforts have resulted in a large reduction in the morbidity of the disease down from 13% in 2005 to 9% in 2015 (UNICEF, 2015). Despite this progress, there are still an estimated 214 million cases and 438,000 deaths in 2015 primarily in Sub-Saharan Africa (OMS, 2015). Within Madagascar, malaria remains a serious public health issue and a leading cause for seeking care at health facilities (SSSD, 2011b). Although four different species of malaria in human have been observed within the country, *Plasmodium falciparum* remains the most common cause of illness in children (INSTAT et al., 2013).

The Malagasy government has continued its effort to combat malaria through the Madagascar National Malaria Control Program (NMCP). Throughout the country, malaria control has focused on indoor residual spraying (IRS), distribution of long-lasting insecticide-treated mosquito nets (LLIN), intermittent preventative treatment for pregnant women (IPTp), and improved access to diagnostics (rapid diagnostic tests) and free drug treatment (USAID, 2016). Similar to many other countries, malaria control is provided through the national health system that includes hospitals, local health clinics, and community health workers. In 2007, the community health worker network was launched to manage uncomplicated malaria in children under five (USAID, 2015). As a result of improved access to treatment, malaria incidence decreased from 9.3% in 2000 to 1.5% in 2009 (WHO, 2015).

However, since 2009 the number of cases and local epidemics have continued to increase and this has resulted in unpredictable spatial patterns (Howes, 2016; Kesteman et al., 2016). The political and economic crisis in 2009 resulted in a lack of funds and interruption in supplies to health facilities which caused health facilities to scale back the malaria control programs efforts (USAID, 2016). In conjunction with economic changes natural factors including climate change (Caminade et al., 2014), mosquito vector behavior and resistance to insecticides (Sokhna et al., 2013), and a weakening of natural immunity (Hviid et al., 2004; Langhorne et al., 2008; Rogerson et al., 2007) are also possible causes for the change in incidence.

Although the national trends have been documented, in order to optimally target control efforts an understanding of the local heterogeneity in incidence is necessary (Chen et al., 2015). Currently, malaria control efforts are stratified according to five geographically

continuous zones (East, West, South, Highlands, and Fringe) roughly based on the magnitude of malaria transmission (see Fig. 1). The coasts are divided into two endemic zones that vary in their transmission season: East (perennial transmission) and West (seasonal transmission). The South is characterized by a dry and hot climate prone to episodic outbreaks with little sustained transmission. The central Highlands are geographically divided into two areas both with low, unstable transmission: Highlands and Fringe. The NMCP set new goals in 2013 that include a reduction of mortality to near zero across the country by the end of 2017 (MSANP, 2013). However, these zones represent broad geographic and population areas and an effective control strategy will still require an understanding of the spatiotemporal distribution of the disease within these strata. For example, if locations within a stratum have highly heterogeneous malaria epidemiological characteristics, a single control policy for this area based on the mean transmission may underserve high transmission areas. Moreover, if key transmission hotspot areas can be identified, these locations could be targeted to reduce transmission intensity that may be impacting other low transmission districts through the importation of parasites by human travel (Takken et al., 2013).

Here we analyzed the dynamics of malaria in Madagascar between 2010 and 2014 to derive a spatially refined characterization of malaria spatial distribution in Madagascar with a view to inform control strategies. Using reported cases of uncomplicated malaria from the Health Management Information System (HMIS), we first described the incidence of malaria nationally and then use a Standardized Incidence Ratio (SIR) to identify districts with a higher than expected number of cases based on their stratification zone. Next, we used a clustering method to identify high transmission clusters both spatially and temporally. In particular, we investigated how the current strata definitions may or may not accurately reflect the actual spatio-temporal dynamics of malaria throughout the country. Our approach makes it possible to subdivide the large spatially homogenous malaria control zones into more targeted regions using the spatial and clustering of incidence.

Materials and Methods

Data

The HMIS provided information on uncomplicated malaria from 2010 to 2014 across the country (see Additional File 1). These data are recorded monthly by the HMIS, which aggregates reports from each primary and secondary health facility in the 112 health districts.

Malaria cases are grouped into five age classes: less than 1-year-old, between 1 and 4-year-old, between 5 and 14-year-old, between 15 and 24-year-old, and above 25-year-old.

The National Institute of Statistic (INSTAT) provided population and demographic data from 2010 to 2014. Since the last population census in Madagascar dates from 1993, the INSTAT estimates yearly population with a fixed 2.8% annual growth rate. These data are grouped by 5-year age classes.

We build on recent work on this question by Howes et al., who used modeled prevalence maps of *Plasmodium falciparum* to identify transmission regions (by contrast with the NMCP strata), by directly investigating how the spatial, temporal, and spatio-temporal dynamics independently would identify clusters of districts with similar epidemiological patterns (Howes et al, 2016). Our work extends previous work investigating the heterogeneities of malaria transmission within Madagascar by highlighting how considering either spatial or temporal dimensions of incidence identify different clusters of districts with similar epidemiological characteristics. Unlike previous work, we also investigated how heterogeneities in transmission have changed over time highlighting the changing nature of malaria epidemiology that may help refine the target area for malaria control and potential outbreaks.

Crude incidence analysis

First, we analyzed the national annual incidence of malaria for each health district. For mapping purpose, we grouped the incidence per 1,000 individuals into four categories that correspond to the NMCP elimination phase classifications: less than 1 (pre-elimination), 1 to less than 10 (moderate transmission), 10 to less than 50 and 50 and above (high transmission) (MSANP, 2013).

Standardized incidence analysis

Considering that young people are the most affected by malaria and that the age-structure of the population varies across the country, we also standardized incidence taking into account age structure. We used the indirect Standardized Incidence Ratio (SIR) method which is based on the population size and the distribution in each age class per district (Kazembe et al., 2009; Plagas, 2002; Villeneuve et al., 2007). For this analysis, we grouped both malaria and population data into four overlapping age classes: 0- 4y, 5- 14y, 15-25y, and above 25y. We first calculated a stratification-level incidence for each district i and each age

class j using: $\hat{p}(j) = \sum_i D_i(j) / \sum_i N_i(j)$ where $D_i(j)$ and $N_i(j)$ are the number of malaria cases and population size for district i for age class j , respectively. The expected number of cases for age class j in a district i is $\hat{D}_i(j) = \hat{p}(j)N_i(j)$, and the total number of expected cases is $\hat{D}_i = \sum_{j=1}^4 \hat{D}_i(j)$. Finally, the SIR index for a district i is obtained by the following equation:

$$\text{SIR}_i = \frac{D_i}{\hat{D}_i}$$

We then identified districts with anomalous SIR values relative to the other districts in the same stratification zone. Intuitively, a SIR larger (or smaller) than 1 means that the observed cases are higher (or lower) than what would be expected given its population size and structure. The numerical value of SIR allows us to quantify the magnitude of the difference. We calculated the confidence interval for each district assuming that SIR is a composite of Poisson and chi-squared distribution (Breslow et al., 1987; Sahai et al., 1993; Wilson et al., 1931), and thus approximated the lower (LSIR) and upper (USIR) limit of the 95% confidence interval of that distribution by

$$\text{LSIR}_i = \frac{D_i}{\hat{D}_i} \left(1 - \frac{1}{9D_i} - \frac{1.96}{3\sqrt{D_i}} \right)^3$$

and

$$\text{USIR}_i = \frac{D_i + 1}{\hat{D}_i} \left(1 - \frac{1}{9(D_i + 1)} + \frac{1.96}{3\sqrt{D_i + 1}} \right)^3$$

SIR_i is significantly larger or smaller than 1 if $\text{SIR}_i > \text{USIR}_i$ or $\text{SIR}_i < \text{LSIR}_i$. For ease of interpretation, we classified the value of SIR into six categories. A district has a *high*-incidence, *higher*-incidence, or *highest*-incidence if the number of cases is one to less than two times higher ($1 < \text{SIR} < 2$), two times to less than four times higher ($2 \leq \text{SIR} < 4$), or four times higher ($4 \leq \text{SIR}$) than the number of expected cases, respectively. Conversely, a district has a *low*-incidence, *lower*-incidence, or *lowest*-incidence if the number of observed cases is half to less than one times lower ($0.5 \leq \text{SIR} < 1$), quarter to less than half times if ($0.25 \leq \text{SIR} < 0.5$), or less than a quarter times ($\text{SIR} < 0.25$) the number of expected cases, respectively.

Cluster analyses

Using the previous SIR analyses, we also identified clusters of districts that had a high incidence of malaria. For each strata and year, we identified clusters in both space, time, and space-time using SaTScan version 9.4.4 (Acharya et al., 2016; Xia et al., 2015).

Spatial cluster analysis

A cluster is identified if the observed incidence in a given area exceeds the number of expected cases (Melchior et al., 2016; Yeshiwondim et al., 2009). For each district centroid, increasing radii are chosen that form a circular window centered at the district centroid. The minimum radius is set to zero- this would only include the district centroid. The maximum radius is chosen to include at most 50% of the population at risk within each stratum. Based on the circular window, all districts that intersect the window are included in a cluster. A cluster is defined if the observed number of cases exceeds the expected number. The expected number of cases used as a benchmark to define a cluster assumes that the incidence is the same for all districts with the stratum. The expected versus observed number of cases is compared using a log likelihood ratio test assuming a Poisson distribution. The alternative hypothesis is that the risk is higher inside than outside the window. We refer to primary cluster as the district or grouping of districts with the highest log likelihood ratio, calculated using a Monte Carlo simulation.

Temporal cluster analysis

Next, we identified temporal clusters, by identifying which months districts have similarly high incidence values in. This approach is similar to the spatial analysis, but instead uses time (within the same time window) centered at each month to identify clusters. A cluster is identified if the observed incidence in a given set of months exceeds the number of expected cases within that window of time (with a maximum window size of six months).

Space-time cluster analysis

Space-time clustering consists of scanning across space and time using a cylindrical window where the base is centered at the centroid of each district and the height corresponds to time aggregation of one month. The principle is similar to spatial clustering with at most 50% of the total population allowed in a single cluster. The space-time clusters were detected

if the number of observed cases with a time window (range: 1-6 months) exceeded significantly that of the expected based on the values within the stratification zone.

Results

Crude incidence analysis

Our national analysis confirmed that the incidence of malaria in Madagascar is spatially heterogeneous and with different seasonal patterns (Fig. 1, Table 1). Overall, the highest incidence values are in the East (0.64- 10 per 1,000) which also receives the most rainfall throughout the country, followed by the West (0.67 – 5.63 per 1,000), and the South (0.23 – 3.44 per 1,000). The Fringe (0.12 – 2.71 per 1,000) has intermediate incidence values and the Highlands (0.05 – 0.41 per 1,000) has the lowest values.

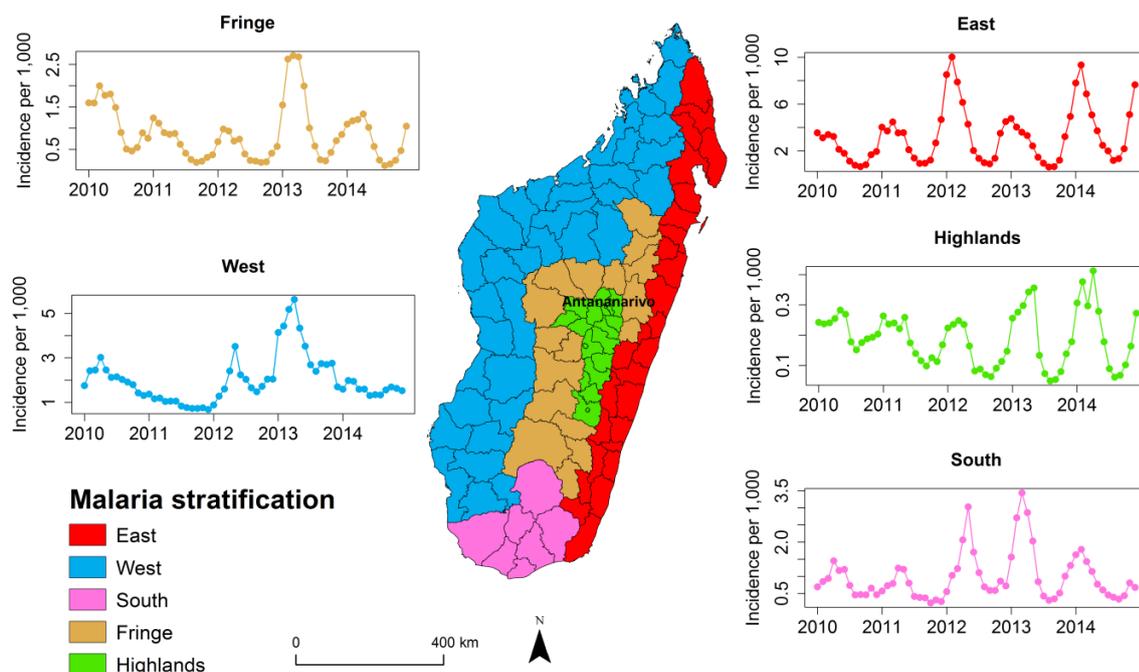


Figure 1: The malaria stratification zones and reported incidence in Madagascar. The health districts (outlined in black) report the number of confirmed (by RDT) cases of malaria per month (see Additional File 1). In each of the five zones (West – blue, East – red, Highlands – green, South – purple, and Fringe – orange), the time series of reported monthly incidence from 2010 – 2014 per strata is shown on this figure. The seasonality was found in the East, Highlands, South and Fringe with highest incidence between January and May and the lowest between July and September. For the West and Fringe, the peak of incidence was in 2013 in May and in April respectively – April 2012 and March 2014 in the East – June 2013 and May 2014 in the Highlands and in May 2012 and April 2013 in the South.

The cumulative incidence per year in the majority of districts ranged from 10 to 50 per 1,000. The highest incidence districts (≥ 50 per 1,000) were found along the coasts (West and East), and the magnitude of incidence remained fairly consistent between years (see Fig. 2). From 2010 to 2014, the number of high incidence (≥ 50 per 1,000) districts increased in the West, whereas it remained stable in the East, although the location of high incidence districts varied. Consistently, the Highlands strata that includes the capital city of Antananarivo (Fig. 1), has the lowest incidence districts with many of the districts (7/20 in 2010 and 10/20 in 2014) considered in pre-elimination.

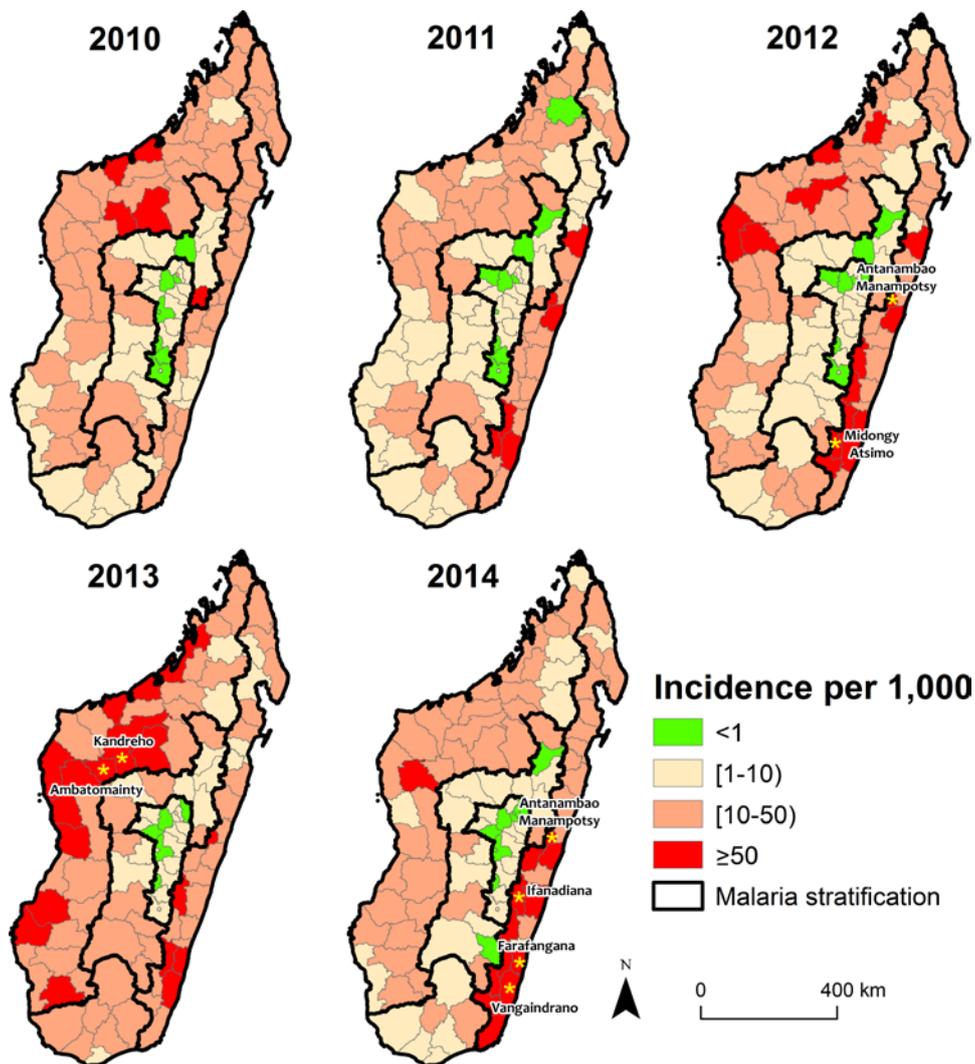


Figure 2: The annual incidence per 1000 of malaria from 2010 to 2014 per district. Malaria incidence was classified into four groups according to the malaria elimination phase: pre-elimination – green, moderate and high transmission – shades of red. There is substantial heterogeneity in incidence per strata (outlined in black) regarding crude incidences over the years. Yellow stars represent district with incidence above 100 per 1,000. Consistently, the lowest incidence of malaria was found in the Fringe and the Highlands. Most of district colored in red are in the coastal zone (East and West).

Standardized incidence analysis

The Standardized Incidence Ratio (SIR) was used to identify how malaria intensity changed within each stratum since 2010. Overall, the number of high-incidence districts increased from 41 in 2010 to 53 in 2014 (Additional File 2). Within each stratum, the location of high-incidence districts is spatially heterogeneous with an overall concentration in the southern area of each stratum (Fig. 3). In the South and Fringe, there was no clear spatial aggregation of high or higher than expected incidence districts (Fig. 3). In the Highlands, we consistently found many *low*-incidence districts and few *high*-incidence districts. Only the capital district of Antananarivo was classified as *higher*-incidence in 2010 (SIR = 3.82; 95% CI: 3.76 – 3.87) and 2011 (SIR = 3.12; 95% CI: 3.07 – 3.19), three new districts joined that category by 2014. In the West, the number of districts that were *high*-incidence increased from 15 in 2010 (located in the center) to 23 in 2014 (located in the south) suggesting that malaria incidence has consistently increased across the entire region and geographically shifted (see Additional File 2). In the East, the number of *highest-incidence* districts also increased where the north-south gradient of the distribution from *high*-incidence to *low*-incidence districts in 2010 flipped and by 2014 the majority of *high*-incidence districts occur in the southern part of the East stratification (see Additional File 2).

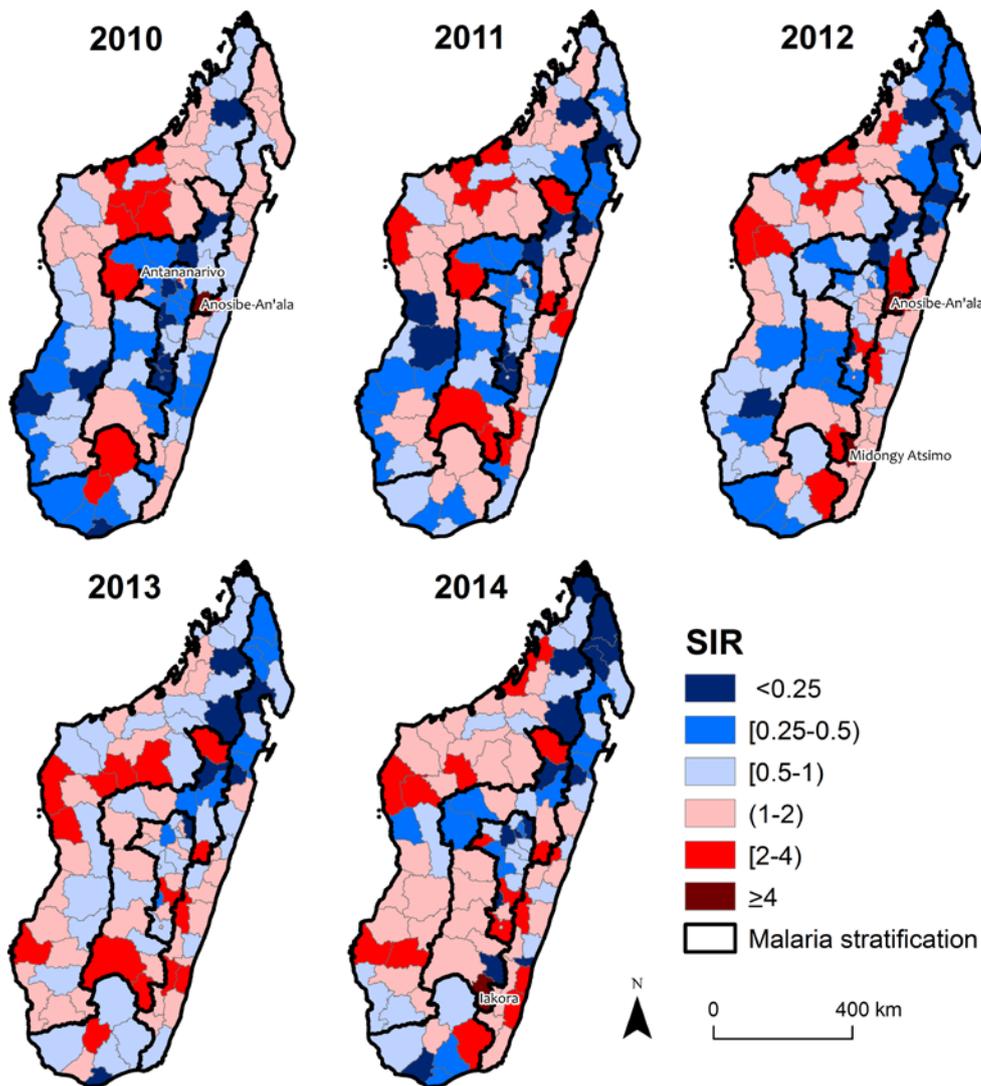


Figure 3: The Standardized Incidence Ratio per year. These figures show the intensity's degree of malaria incidence per district. The value of SIR is the result of the ratio between the number of observed cases and the expected cases on each stratum. District with high and low incidences relative to the background of whole country are shown in shades of red and blue, respectively. Malaria strata are delimited by the thick black line. Some districts in low incidence ($SIR < 1$) shifted to high incidence in the Highlands and Fringe. In the East and West, the high incidence was in the north of each stratum in 2010 and shifted south in 2014.

Spatial clustering

Next, we identified spatial clusters of districts with higher than expected numbers of cases (Fig. 4). In each stratum per year, we detected between one to six spatial clusters, that comprise between 10% to 71% of districts within a stratum across years and across strata (Fig. 4). We designated as primary clusters the groups of districts (shown in orange) with the

highest observed number of cases in each stratum per year, and as secondary clusters the groups of non-contiguous districts that also had a significantly higher than expected incidence. From 2010 to 2014, the number of districts included in the primary cluster increased as a result of increasing patterns of incidence.

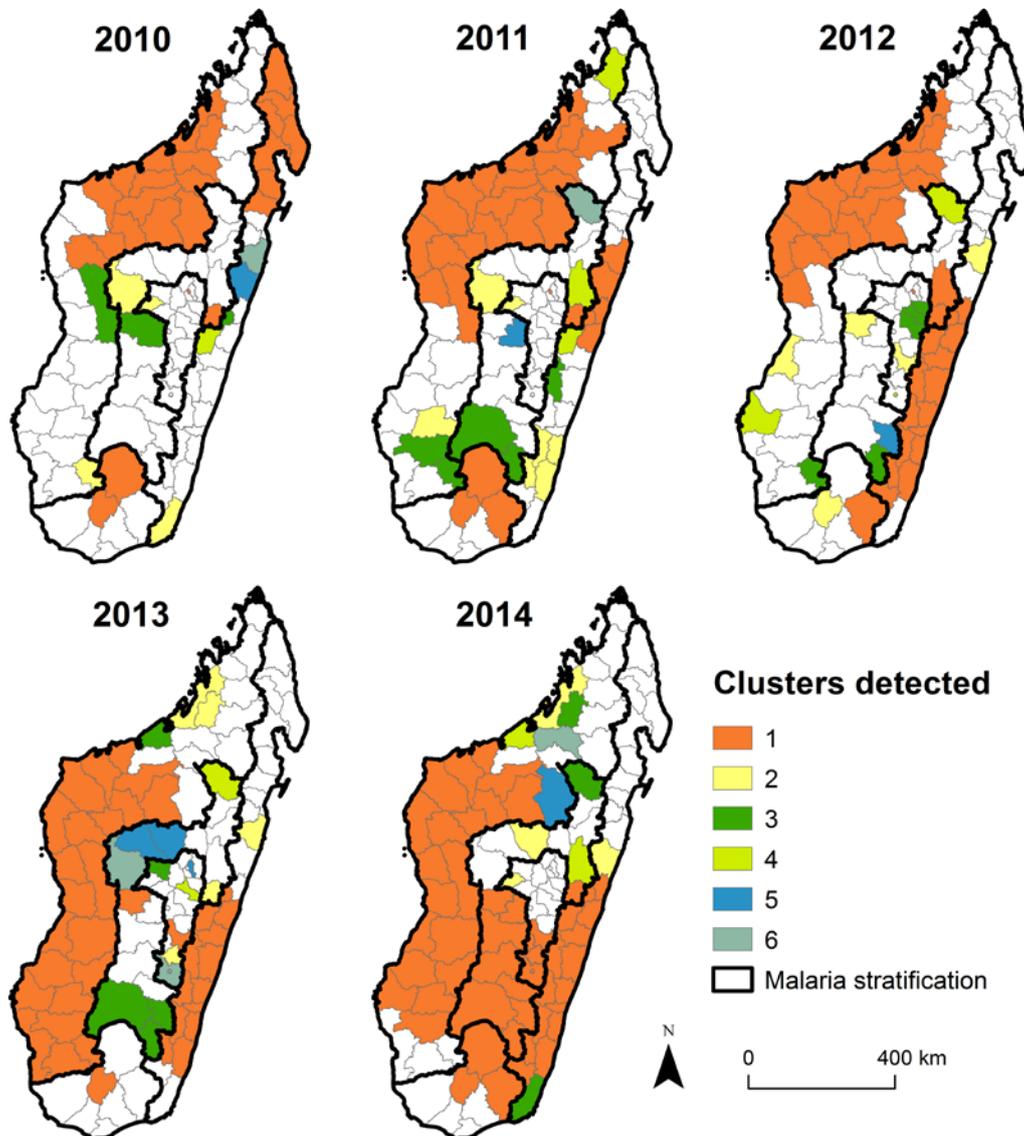


Figure 4: The spatial clustering of malaria per year. The primary clusters (1) are shows in orange, the secondary clusters (2) are show in yellow, the third cluster (3) and the fourth (4) are in shades of green, the fifth (5) and sixth are in shades of blue (6). Clusters ranks is based on the value of likelihood ratio with p-value <0.05, the one or the group of district which have the highest value is consider as the primary cluster.

We saw the largest changes in the West and East stratum: in both stratum, the primary cluster increased in size and shifted in location. Specifically, in both strata, the primary cluster has shifted from the northern area of each stratum to the middle-southern districts. The number of districts included in the primary stratum increased in the East (from 8 districts in 2010 to 15 districts in 2014) and in the West (from 15 districts in 2010 to 19 districts in 2014). Secondary clusters were usually inconsistent varying from two to five; they often consisted of one to two districts. In the South, we identified few clusters that only included a small number of districts (Additional file 3) suggesting that there is little spatial heterogeneity in incidence within this stratum. Spatial clusters in the Fringe and Highlands were scattered across the stratum between 2010 and 2014 with a primary cluster observed in each year whose location shifted reflecting the overall geographic trends. One key exception in the Fringe was a cluster made of a single district (Anosibe-an'Ala) that was identified each year. This district has a higher incidence relative to the other districts in the Fringe, although it neighbors a higher incidence district (Antanambao Manampotsy) located in the East stratum suggesting that the stratum borders may not accurately reflect incidence patterns.

Temporal clustering

Next, we analyzed the temporal clustering of districts per year to identify periods with a higher than expected reported number of cases. For each stratum, a temporal cluster was identified if there was the same seasonal pattern of high malaria incidence between districts in a given year. In the East, the temporal cluster decreased in length (January – June in 2010 to January – March in 2014) (Table 1). In the West, the season between years was more erratic with clusters identified between January – July, although this varied by year. For example, the temporal cluster in 2011 had a long range from January – June, however by the next year the peak season was much shorter (April – June) and only encompassed half the number of months. Overall, the temporal cluster in the South has shifted to earlier in the year (February – June in 2010 to January – April in 2014). In both the Fringe and Highlands stratum, the cluster has remained consistent between years and includes the longest season (January – June).

Table 1: Malaria clustering using the retrospective temporal analysis.

Malaria stratification	Year	Time frame	Observed cases	Expected cases	RR	LLR	p-value
East	2010	January-June	80029	57009.05	2.33	9460.98	0.001
	2011	January-May	89233	65968.38	1.80	6860.41	0.001
	2012	January-April	152613	83303.54	3.11	39813.28	0.001
	2013	January-April	84064	57507.62	1.89	8618.87	0.001
	2014	January-March	128165	75309.53	2.21	21888.52	0.001
West	2010	February-July	62405	50907.61	1.58	2594.22	0.001
	2011	January-June	30105	24281.27	1.62	1396.91	0.001
	2012	April-June	36545	24390.73	1.79	3684.61	0.001
	2013	February-June	97494	73479.45	1.72	6528.77	0.001
	2014	February-March	15949	12562.15	1.34	509.90	0.001
South	2010	February-June	6970	4870.27	2.05	752.07	0.001
	2011	February-June	6097	3883.56	2.61	1050.38	0.001
	2012	April-June	9747	5023.40	2.82	2563.01	0.001
	2013	January-May	17980	10078.53	3.99	5266.30	0.001
	2014	January-April	8746	5041.32	2.71	1878.97	0.001
Fringe	2010	January-June	24482	17763.29	2.19	2577.61	0.001
	2011	January-June	14134	9089.67	3.42	2926.86	0.001
	2012	January-May	9400	6168.46	2.43	1422.14	0.001
	2013	January-May	27258	15265.07	4.01	8011.42	0.001
	2014	January-May	13222	7770.09	3.37	3229.23	0.001
Highlands	2010	January-June	16556	13839.81	1.48	531.55	0.001
	2011	January-June	12161	9779.45	1.64	580.18	0.001
	2012	January-May	7504	4978.21	2.36	1076.06	0.001
	2013	January-May	9092	5479.44	3.10	2004.89	0.001
	2014	January-May	10199	6629.93	2.48	1608.58	0.001

RR: Relative risk; LLR: Log Likelihood ratio

Space-time clustering

Finally, we identified both spatial and temporal clusters of high incidence districts per zone (see Fig. 5, Additional File 4). In the majority of stratum, the timing of the space-time clusters occurs during the same time of the year, suggesting that although the spatial location of the cluster may vary, the season is fairly consistent within a stratum. The notable exception is the West stratum that shows distinct spatial and temporal differences between the identified clusters (see Fig. 5). In this cluster, there is no temporal overlap between the primary (located

in the southern part of the stratum) and secondary cluster (located in the center of the stratum).

In the South, the number of districts composing the space-time clusters, from 2010 to 2013 between January and July, increased from two to six. In 2014, only three districts were left: the primary cluster composed of one district between January and May, and a secondary cluster composed of two districts in January. For the Fringe, we only detected two clusters each year. The largest number of clusters was found in 2013: between January and May with nine districts within the primary cluster, and between February and May with five districts within the secondary cluster. The primary clusters generally lasted between January and May. In 2013 and 2014, the Highlands had the largest number of space-time clusters compared to the other stratifications with one primary cluster spread out between January and May composed of six and five districts. Four secondary clusters were detected with different appearance through the year for these two years.

For the East, the appearance of primary clusters changed considerably with time: between January and May in 2010 and 2011, between January and April in 2012 and 2014, and between November and December in 2013. The number of districts included in those primary clusters varied between 6 and 15 whereas the number of districts in the secondary clusters varied between zero and six. Evidence of space-time clustering is shown by the excess of observed over expected cases per spatial unit and time period. As shown in Figure 5, here we have not only identified the high incidence geographic unit but we have also defined their respective period of occurrence. The accuracy provided by this combined analysis underlines that there is both spatial and timing heterogeneity for a given stratum. These results show that both in endemic and low endemic transmission strata, the number of districts at high risk increased between 2010-2014 and occurred between January to July.

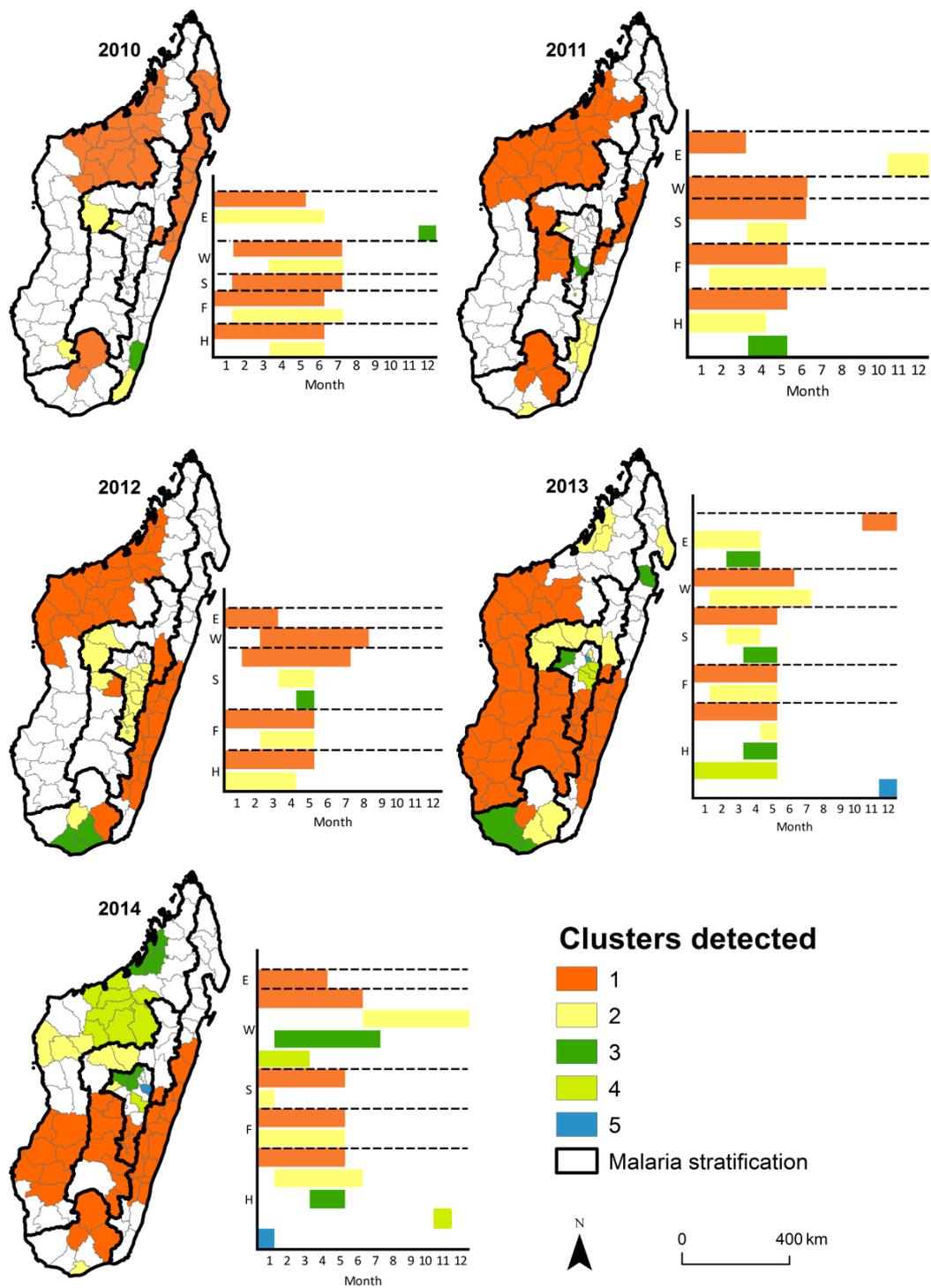


Figure 5: The space-time clustering of malaria per year. The primary clusters (1) are shown in orange, secondary clusters: (2) in yellow, (3) in green, (4) and (5) in shades of blue, as in Figure 4. This figure represents the time of occurrence per month and the spatial distribution of each cluster per year.

Discussion

Here, we investigated the spatio-temporal variability in malaria incidence across epidemiological strata defined by the NMCP. Districts within Madagascar are separated into broad malaria epidemiological stratified zones that inform key decisions on malaria control and policy within the country. However, the level of heterogeneity within these zones is unclear, as is the degree to which the districts included within are spatially and temporally clustered. Characterizing clusters of districts with similar epidemiological patterns could powerfully inform control programs by refining target areas.

We first mapped the spatial distribution of the crude incidence of malaria for each district from 2010 to 2014, and found that the zone wide incidence values reflect the broad endemicity and elimination categories used by the NMCP. We further characterized the districts incidence difference within respective strata. An age standardized incidence ratio was calculated for each district by year (Clements et al., 2009). This simple measure was used to compare districts within a single stratum. Finally, we detected clusters of districts within each stratum using spatial, temporal, and space-time analyses.

Overall, we identified that there is high spatial heterogeneity in incidence between districts within the same stratification zone. This suggests that a more nuanced approach to clustering districts for operational purposes has the potential to powerfully strengthen investments in control. We also found that primary spatial clusters were all contiguous in 2014 when they were spatially noncontiguous in 2010 and the number of encompassed districts rose through years. Temporal aspects of incidence also could contribute in grouping districts together for malaria control. In the East, Highlands and Fringe, temporal cluster began in January corresponding to the rainy season.

Our results show that in the East and West strata, zones of high incidence of malaria were aggregated in the north in 2010, but by 2014 the concentration of high incidence districts was firmly in the southern portion of these strata. The previously high incidence areas have since become low incidence areas. This change may be partially attributable to employment of Community Health Workers (CHW) to recognize and manage uncomplicated malaria in children under five in this part of the country (Ratsimbao et al., 2012; USAID, 2015), but the evidence remains anecdotal.

In contrast, the opposite spatial pattern is observed in the South: previously low incidence areas have since become new high incidence areas, possibly due to decreased usage of insecticide-treated mosquito nets in parts of this zone (Kesteman et al., 2016). The spatial cluster analyses shows that, in the East and the West, primary clusters consisted of a large block of several districts for each year. This indicates that even if these two strata are characterized by endemic transmission, there are districts within the strata where the number of observed cases is higher than expected.

In the Highlands and Fringe, a few districts that were at a pre-elimination stage worsened into moderate transmission, and the number of *high*-incidence districts for these two strata increased. Given the history of incidence in these areas, most individuals may have escaped previous exposure to malaria, and thus have a high susceptibility of being symptomatic when infected (Keegan et al., 2013). Further, in these two strata, the space-time clustering method and purely spatial clustering method identified different clusters. The space-time method identified more clusters that were concentrated in the southern part of the region between January and July. Nevertheless these results may be biased by the reporting nature and the scope or ability for the NMCP to collect high quality data, a common issue in low income countries (Chilundo et al., 2004) .

Similar to a recently published work by Howes et al (Howes et al, 2016), we also identified substantial heterogeneity within the NMCP stratification zones suggesting that a more nuanced approach to defining district groupings for malaria control may be necessary. We built upon this work by using a simple age-adjusted incidence rate and spatial-temporal clustering methods to identify how the overall malaria epidemiology has been changing from 2010 to 2014 and the overall impact this may have on our understanding of transmission hotspots. We identified the spatial expansion of clusters throughout the country and the geographic shift in high incidence areas towards the southern areas of the country. Through this retrospective analysis, we showed that although consistent patterns of transmission are found within each zone, these trends likely reflect a smaller number of districts that could be targeted with additional interventions. This work highlights the utility of routinely collected data and insight to be gained using fairly simple clustering analyses. In particular, the detection of malaria clusters in areas where malaria transmission is supposed be in the pre-elimination phase suggests that overall control measures should be reevaluated and strengthened. This analysis also highlights the success of intervention efforts, as the

decreasing trend of malaria in the northern part of the country is likely partially attributable to increasing NMCP and partner control efforts.

Additional files

Additional file 1: Number of cases per year per districts

Stratum	Districts	2010	2011	2012	2013	2014
East	Andapa	6,396	2,959	2,464	1,796	2,321
	Antalaha	8,952	5,364	6,499	5,663	7,84
	Antanambao Manampontsy	2,847	5,593	7,826	3,506	8,659
	Befotaka	321	450	2,51	1,216	2,669
	Brickaville	4,282	7,258	9,241	5,741	11,771
	Farafangana	2,85	12,333	17,353	18,854	33,363
	Fenerive Est	4,494	872	1,314	1,066	2,551
	Ifanadiana	2,558	9,101	18,97	12,041	21,738
	Ikongo	1,41	4,323	10,842	6,355	12,236
	Mahanoro	4,323	16,705	24,815	13,316	24,387
	Manakara Atsimo	2,844	7,29	15,602	9,623	15,114
	Mananara-Avaratra	4,549	1,425	1,981	2,579	5,194
	Mananjary	2,958	4,346	13,328	12,176	28,797
	Maroantsetra	3,309	903	1,425	1,298	3,466
	Marolambo	3,69	6,801	8,436	4,813	11,154
	Midongy-Atsimo	849	2,546	7,366	1,78	2,539
	Nosy-Varika	3,992	4,28	10,229	9,687	12,312
	Sainte Marie	1,65	741	827	620	580
	Sambava	6,51	2,702	3,378	4,429	2,964
	Soanierana Ivongo	4,358	1,128	1,395	1,78	2,857
	Taolagnaro	11,5	6,71	14,674	8,126	16,598
	Toamasina I	3,926	6,626	6,748	2,752	2,935
	Toamasina II	4,901	11,939	15,047	7,701	11,422
	Vangaindrano	5,96	14,904	21,632	15,92	35,303
	Vatomandry	2,664	6,485	7,931	3,217	9,125
	Vavatenina	2,917	798	715	848	2,326
	Vohemar	6,611	3,819	3,329	2,696	3,068
	Vohipeno	1,011	3,442	5,574	5,06	165
	Vondrozo	2,331	7,617	10,525	10,26	11,968
	West	Ambanja	3,15	1,813	3,162	4,047
Ambato Boeni		7,218	4,099	8,14	11,143	3,992
Ambatomainty		1,195	363	545	3,219	726
Ambilobe		3,221	2,489	1,911	4,42	2,027
Analalava		5,383	2,395	4,477	7,46	5,106
Ankazoabo		897	1,278	292	2,717	3,06
Antsalova		643	566	1,253	3,722	197
Antsiranana I		153	114	141	162	84
Antsiranana II		1,22	811	836	2,307	379
Antsohihy		5,309	2,053	7,641	6,963	2,77
Bealanana		267	122	142	477	357
Befandriana Nord		4,462	2,609	3,735	5,81	2,227
Belo Sur Tsiribihina		1,107	216	2,782	5,259	1,875
Benenitra		1,103	495	1	1,83	743
Beroroha		254	185	592	1,848	1,019
Besalampy		764	402	1,788	1,952	1,056
Betioky Atsimo		2,984	1,694	2,678	1,6103	2,908
Kandreho		916	264	637	1,896	682
Maevatanana		8,746	2,713	6,286	12,972	3,699

Continued

Additional file 1: continued

Stratum	Districts	2010	2011	2012	2013	2014
West	Mahabo	2,013	144	1,005	3,278	2,939
	Mahajanga I	9,998	2,775	2,003	1,91	805
	Mahajanga II	3,884	1,872	4,37	3,636	1,677
	Maintirano	2,278	1,607	4,926	6,728	2,767
	Mampikony	2,846	1,243	3,505	4,027	1,782
	Mandritsara	4,532	1,202	1,877	2,501	1,128
	Manja	751	274	842	5,559	2,608
	Marovoay	3,24	1,533	4,801	5,606	2,117
	Miandrivazo	3,195	1,797	1,258	2,776	1,463
	Mitsinjo	3,748	1,774	3,173	3,851	2,104
	Morafenobe	1,029	339	1,795	1,76	1,56
	Morombe	556	475	2,561	12,014	5,928
	Morondava	739	1,047	3,547	5,41	3,694
	Nosy-Be	891	569	1,169	1,173	367
	Port-Berge (Boriziny-Vaovao)	4,16	1,434	4,769	5,509	3,402
	Sakaraha	1,833	1,307	764	2,308	1,986
	Soalala	1,141	495	735	1,01	1,17
	Toliary-I	1,025	1,171	340	756	229
	Toliary-II	1,604	1,095	4,523	11,355	2,365
Tsaratanana	4,204	2,131	2,098	3,326	2,48	
South	Amboasary-Atsimo	1,081	2,663	8,766	3,059	7,021
	Ambovombe-Androy	999	741	3,395	4,206	1,26
	Ampanihy Ouest	947	1,285	1,703	5,381	1,714
	Bekily	3,421	2,412	4,055	7,769	2,895
	Beloha	221	217	326	1,519	204
	Betroka	4,99	1,645	1,503	2,126	1,824
	Tsihombe	192	487	456	302	416
	Fringe	Ambalavao	1,173	660	538	2,902
Ambatofinandrahana		543	310	243	1,098	1,23
Ambatondrazaka		2,242	1,18	983	1,171	690
Amparafaravola		491	78	68	353	213
Andilamena		814	650	509	1,748	665
Anjozorobe		152	52	120	1,063	756
Ankazobe		567	275	586	2,833	1,446
Anosibe-An'ala		6,359	2,361	2,197	3,1	2,134
Betafo		4,227	2,173	1,201	1,71	770
Fenoarivobe		1,022	628	405	1,935	767
Iakora		579	624	655	1,443	1,366
Ihosy		2,385	1,703	839	3,532	1,258
Ikalamavony		568	240	135	988	886
Ivohibe		250	297	372	932	52
Mandoto		-	734	1,858	4,624	1,854
Moramanga		2,651	2,393	3,014	3,006	2,155
Tsiroanomandidy		11,798	3,972	1,13	4,461	644

Continued

Additional file 2: continued

Stratum	Districts	2010	2011	2012	2013	2014
Highlands	Ambatolampy	421	560	647	713	438
	Ambohidratrimo	649	767	462	507	690
	Ambohimahasoa	82	155	515	735	894
	Ambositra	1,133	734	1,159	2,406	2,881
	Andramasina	232	254	369	334	279
	Antananarivo Atsimondrano	192	160	230	453	229
	Antananarivo Avaradrano	1,238	1,005	417	935	299
	Antananarivo Renivohitra	19,428	11,286	3,929	1,701	1,18
	Antanifotsy	394	747	864	671	642
	Antsirabe I	134	125	207	234	141
	Antsirabe II	402	516	479	456	369
	Arivonimamo	274	323	302	297	138
	Fandriana	698	465	416	642	480
	Faratsiho	295	258	309	227	217
	Fianarantsoa I	223	539	647	438	722
	Fianarantsoa II	230	386	394	1,155	4,452
	Manandriana	62	22	46	83	49
	Manjakandriana	359	300	218	131	146
	Miarinarivo	421	245	157	693	569
	Soavinandriana	1,042	874	220	434	1,211

Total 293,203 255,926 397,119 428,225 433,279

Additional file 2: Number of districts per malaria intensity within stratification. The West has the most number of district within stratification and the South the lowest. The number of district with high incidence increased across the year mainly in 2013 within stratification.

Stratification	Year	N					
		Low	Lower	Lowest	High	Higher	Highest
East	2010	0	5	10	12	2	0
	2011	2	6	8	9	4	0
	2012	4	4	7	11	2	1
	2013	2	6	8	10	3	0
	2014	6	4	6	9	4	0
West	2010	4	4	14	11	6	0
	2011	4	5	9	17	4	0
	2012	4	5	12	12	6	0
	2013	4	1	15	13	6	0
	2014	5	3	8	17	6	0
South	2010	1	3	1	0	2	0
	2011	0	2	2	3	0	0
	2012	0	3	2	1	1	0
	2013	1	0	4	1	1	0
	2014	1	2	2	1	1	0
Fringe	2010	2	5	4	3	1	1
	2011	2	4	2	3	5	0
	2012	2	4	3	4	2	1
	2013	1	2	4	5	4	0
	2014	2	3	1	7	2	1
Highlands	2010	7	8	2	2	1	0
	2011	5	6	6	2	1	0
	2012	1	4	8	6	1	0
	2013	1	2	9	7	1	0
	2014	4	5	6	2	3	0

N : number of district

Additional file 3: Malaria clustering using the retrospective spatial analysis.

Stratum	Year	Type	N	RR	LLR	p-value	District name
East	2010	1	8	1.65	3,170.10	0.00	
		2	1	2.29	2,860.91	0.00	Taolagnaro
		3	1	3.04	1,238.59	0.00	Antanambao Manampotsy
		4	1	1.27	94.33	0.00	Marolambo
		5	1	1.17	48.27	0.00	Brickaville
		6	1	1.09	15.55	0.00	Toamasina II
	2011	1	5	2.56	12,764.99	0.00	
		2	4	1.82	4,609.89	0.00	
		3	1	2.24	2,229.13	0.00	Ifanadiana
		4	1	1.71	791.74	0.00	Marolambo
	2012	1	15	2.73	28,479.19	0.00	
		2	1	1.55	1,193.71	0.00	Toamasina II
	2013	1	13	2.82	21,633.81	0.00	
		2	1	1.12	47.90	0.00	Toamasina II
	2014	1	15	3.12	42,857.07	0.00	
		2	1	1.18	213.13	0.00	Taolagnaro
West	2010	1	15	2.81	13,515.79	0.00	
		2	1	1.37	49.28	0.00	Benenitra
		3	1	1.18	39.62	0.00	Miandrivazo
	2011	1	20	2.02	2,969.37	0.00	
		2	1	1.99	238.82	0.00	Ankazoabo
		3	2	1.20	27.85	0.00	
	2012	4	1	1.17	27.08	0.00	Ambilobe
		1	17	2.67	11,607.36	0.00	
		2	1	1.50	246.49	0.00	Morondava
		3	1	1.30	31.45	0.00	Benenitra
	2013	4	1	1.10	11.14	0.00	Morombe
		1	23	2.16	12,506.40	0.00	
		2	2	1.42	750.55	0.00	
	2014	3	1	1.30	112.21	0.00	Mahajanga II
		1	19	2.27	6,437.067	0.00	
		2	1	2.26	1,264.24	0.00	Analalava
3		1	1.29	79.43	0.00	Antsohihy	
4		1	1.38	76.99	0.00	Mahajanga II	
5		1	1.30	76.47	0.00	Tsaratana	
South	2010	1	2	7.48	5,620.87	0.00	
		2	1	1.15	29.50	0.00	Port-Berge (Boroziny-Vaovao)
	2011	1	3	3.83	1,982.88	0.00	
		2	1	1.95	628.96	0.00	Bekily
	2012	1	1	4.53	4,901.60	0.00	Amboasary Atsimo
		2	1	1.95	628.96	0.00	Bekily
	2013	1	1	3.64	3,623.23	0.00	Bekily
		2	1	1.95	628.96	0.00	Bekily
	2014	1	3	5.09	4456.20	0.00	
		2	1	1.15	29.50	0.00	Port-Berge (Boroziny-Vaovao)

Continued

Additional file 3: continued

Stratum	Year	Type	N	RR	LLR	p-value	District name
Fringe	2010	1	1	6.64	6,185.41	0.00	Anosibe-An'Ala
		2	1	3.77	5,725.62	0.00	Tsiroanomandidy
		3	1	1.35	159.18	0.00	Betafo
	2011	1	1	4.79	1,729.24	0.00	Anosibe-An'Ala
		2	1	2.25	866.01	0.00	Tsiroanomandidy
		3	2	1.56	181.04	0.00	
		4	1	1.48	143.49	0.00	Moramanga
		5	1	1.44	115.77	0.00	Betafo
		6	1	1.52	48.02	0.00	Andilamena
	2012	1	2	3.88	2,585.47	0.00	
		2	1	2.77	655.42	0.00	Mandoto
		3	1	2.68	229.61	0.00	Iakora
		4	1	1.46	31.84		Andilamena
		5	1	1.28	10.40	0.00	Ivohibe
	2013	1	1	2.78	1,636.62	0.00	Mandoto
		2	1	2.97	1,260.86	0.00	Anosibe-An'ala
		3	3	1.63	527.46	0.00	
		4	1	2.05	349.29	0.00	Andilamena
		5	2	1.42	234.22	0.00	
		6	1	1.12	23.11	0.00	Tsiroanomandidy
2014	1	9	2.46	18.68	0.00		
	2	1	1.56	115.76	0.00	Ankazobe	
	3	1	1.51	48.77	0.00	Andilamena	
	4	1	1.25	43.87	0.00	Moramanga	
Highlands	2010	1	1	9.37	16,337.85	0.00	Antananarivo Renivohitra
		2	1	1.33	37.71	0.00	Soavinandriana
	2011	1	1	5.48	6,751.65	0.00	Antananarivo Renivohitra
		2	1	1.59	78.73	0.00	Soavinandriana
	2012	1	1	2.00	574.11	0.00	Antananarivo Renivohitra
		2	1	2.59	369.97	0.00	Ambositra
		3	3	1.49	114.88	0.00	
	2013	4	1	1.93	108.91	0.00	Fianarantsoa I
		1	1	5.38	1,927.12	0.00	Ambositra
		2	1	1.75	92.77	0.00	Ambohimahasoa
		3	1	1.46	42.41	0.00	Miarinarivo
		4	1	1.41	36.34	0.00	Ambatolampy
		5	1	1.31	29.34	0.00	Antananarivo Avaradrano
	2014	6	2	1.18	18.82	0.00	
		1	5	5.45	5,428.68	0.00	
		2	1	2.81	450.58	0.00	Soavinandriana

Type: 1: the primary cluster; 2, 3, 4, 5, 6, 7: secondary clusters

N: number of district was detected by retrospective space-time analysis

RR: Relative risk; LLR: Log likelihood ratio

Additional file 4: Malaria clustering using the retrospective space-time analysis

Year	Stratum	Time frame	Type	N	RR	LLR	p-value	District name
2010	East	January-May	1	15	2.40	9,423.64	0.00	
	East	January-June	2	1	3.61	4,858.05	0.00	Taolagnaro
	East	December	3	1	2.95	671.75	0.00	Vangaindrano
	West	February-July	1	14	2.91	12,197.14	0.00	
	West	April-July	2	1	2.50	212.21	0.00	Benenitra
	South	February-July	1	2	6.85	4,736.00	0.00	
	Fringe	January-June	1	1	10.87	7,131.47	0.00	Anosibe-An'Ala
	Fringe	February-July	2	1	4.34	4,514.72	0.00	Tsiroanomandidy
	Highlands	January-June	1	1	6.62	9,795.57	0.00	Antananarivo Renivohitra
	Highlands	April-June	2	1	1.21	106.10	0.00	Soavinandriana
2011	East	January-May	1	6	3.34	14,459.87	0.00	
	East	November-December	2	4	3.00	4,557.27	0.00	
	West	January-June	1	18	2.15	3,088.58	0.00	
	South	January-June	1	3	4.44	2,443.35	0.00	
	South	April-May	2	1	2.30	71.23	0.00	Tsihombe
	Fringe	January-May	1	5	3.99	3,521.30	0.00	
	Highlands	February-July	1	1	4.93	4,537.51	0.00	Antananarivo Renivohitra
	Highlands	January-May	2	1	2.81	242.51	0.00	Soavinandriana
	Highlands	January-April	3	1	1.96	89.81	0.00	Ambositra
	Highlands	April-May	4	1	1.71	19.70	0.00	Fianarantsoa I
2012	East	January-April	1	15	4.05	53,727.07	0.00	
	West	March-August	1	17	2.74	10,706.59	0.00	
	South	February-July	1	1	6.24	5,598.45	0.00	Amboasary Atsimo
	South	April-May	2	1	5.74	1,791.54	0.00	Bekily
	South	May	3	3	1.38	41.94	0.00	
	Fringe	January-May	1	2	7.13	4,027.62	0.00	
	Fringe	March-May	2	3	1.77	166.02	0.00	
	Highlands	January-May	1	1	3.04	989.31	0.00	Antananarivo Renivohitra
	Highlands	January-April	2	12	2.01	501.03	0.00	
2013	East	November-December	1	12	3.35	16,855.47	0.00	
	East	January-April	2	1	1.38	146.13	0.00	Antalaha
	East	March-April	3	1	1.28	30.44	0.00	Mananara Avaratra
	West	January-June	1	23	2.35	14,889.50	0.00	
	West	February-July	2	2	1.94	1,664.14	0.00	

Continued

Additional file 4: continued

Year	Stratum	Time frame	Type	N	RR	LLR	p-value	District name	
2013	South	January-May	1	1	6.76	5,823.35	0.00	Bekily	
	South	March-April	2	2	2.22	739.53	0.00		
	South	March-May	3	3	1.67	354.26	0.00		
	Fringe	January-May	1	9	3.23	5,410.33	0.00		
	Fringe	February-May	2	5	2.39	2,167.18	0.00		
	Highlands	January-May	1	6	4.53	2,563.18	0.00	Antananarivo Avaradrano	
	Highlands	May	2	1	9.70	780.69	0.00		
	Highlands	April-May	3	2	5.32	612.28	0.00		
	Highlands	January-May	4	3	1.73	121.85	0.00		
	Highlands	November	5	1	2.99	120.79	0.00	Antananarivo Atsimondrano	
2014	East	January-April	1	14	3.14	40,937.33	0.00		
	West	January-June	1	7	2.38	3,026.48	0.00		
	West	July-December	2	3	2.68	1,161.34	0.00		
	West	February-July	3	2	1.92	696.10	0.00		
	West	January-March	4	6	1.45	491.43	0.00		
	South	January-May	1	3	4.73	4,125.68	0.00		
	South	January	2	1	2.06	41.77	0.00		Tsihombe
	Fringe	January-May	1	9	3.54	3274.93	0.00		
	Fringe	January-May	2	2	2.28	396.49	0.00		
	Highlands	January-May	1	5	8.06	6556.91	0.00		
	Highlands	February-June	2	1	5.44	827.57	0.00		Soavinandriana
	Highlands	April-May	3	3	1.57	51.40	0.00		
	Highlands	December	4	1	2.03	25.50	0.00		Antanifotsy
	Highlands	January	5	1	1.77	8.47	0.044		Andramasina

Type: 1: the primary cluster; 2, 3, 4, 5: the secondary clusters

N: number of district was detected by retrospective space-time analysis

RR: relative risk; LLR: log likelihood ratio

Conclusion

Cette étude a permis d'analyser l'incidence par districts par stratification et d'identifier les clusters spatiaux, temporels et spatio-temporels à Madagascar entre 2010 et 2014. Elle montre que le paludisme gagne du terrain dans toutes les stratifications. Des zones qui étaient en pré-élimination en 2010 sont passées en zones à transmission modérée et ou élevée en 2014. Par la méthode de standardisation, on a pu détecter que quelques districts du faciès épidémiologique de l'Est et des Marges ont une intensité excédant plus de quatre fois le nombre de cas attendus. Les nombres élevés de cas s'observent surtout de janvier à mai, ce qui correspond généralement à la saison de forte de pluie. La mise en évidence de cette hétérogénéité et l'identification de ces districts à cas observés significativement élevés soulèvent le risque de recrudescence. Ces informations pourront être utilisées pour améliorer la surveillance et le contrôle du paludisme dans le pays.

Chapitre 3 : Diffusion spatiale de l'infection palustre en rapport avec la mobilité humaine

Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons montré que la distribution du paludisme n'est pas uniforme dans le pays ni même au sein d'un même faciès opérationnel. L'observation d'un plus grand nombre de cas qu'attendu sur certains districts des Hautes Terres et des Marges en 2014 souligne la notion de diffusion spatiale de la maladie. Or, la distance de vol des moustiques vecteurs du paludisme est généralement limitée (quelques centaines de mètres). Dans ce chapitre, nous nous appuyons sur l'hypothèse que la mobilité humaine intervient dans la transmission du paludisme et nous modélisons la diffusion probable de l'infection à Madagascar.

3.1 Utilisation des données de téléphones mobiles pour mesurer la mobilité humaine en santé

L'utilisation des données de téléphonie mobile dans le domaine de la santé publique est devenue depuis quelques années une méthode innovatrice pour mesurer la mobilité humaine. Cette mobilité humaine qui joue un rôle très important dans la transmission de diverses maladies infectieuses que ce soit une maladie à transmission vectorielle qu'interhumaine. Avec des données épidémiologiques, ces données de téléphonie mobile permettent surtout de :

- estimer l'impact de la mobilité humaine saisonnière sur les maladies infectieuses
- cibler les zones prioritaires d'intervention
- identifier les lieux de voyage à haut risque

Le tableau 5 nous montre quelques exemples d'étude qui ont utilisé des données de téléphones mobiles avec leur méthode respective afin d'étudier la diffusion spatiale d'une maladie.

Tableau 5 : Exemple d'application des données de téléphonie mobile pour mesurer la mobilité humaine en santé

Maladie	Pays	Méthodes	Références
Paludisme	Kenya	Loi exponentielle (résident-visiteur)	Wesolowski et <i>al.</i> (2012)
	Zanzibar	Loi exponentielle (résident-visiteur)	Tatem et <i>al.</i> (2009)
	Namibie	Loi exponentielle (résident-visiteur)	Tatem et <i>al.</i> (2014)
Dengue	Pakistan	Modèle de gravité	Wesolowski et <i>al.</i> (2015)
Choléra	Haïti	Modèle de gravité	Bengtsson et <i>al.</i> (2015)
Rubéole	Kenya	Modèle binomial	Wesolowski et <i>al.</i> (2015)

Pour la suite, on appliquera une de ces méthodes pour connaître les principales zones sources et puits du paludisme à Madagascar.

3.2 Les principales zones exportatrices et importatrices d'infections palustres

Se basant de nos précédents résultats, nous pouvons imaginer que la forte présence et pérennité de la maladie sur les côtes soutient la continuité de la transmission à Madagascar. Or, la population en zone de pré-élimination ou à faible transmission sont de moins en moins en contact avec l'infection palustre car la prévalence de l'infection tend à régresser. Cette baisse représente cependant un effet potentiel de surprise car la diminution du statut immunologique dans ces zones va exposer la population à des épidémies graves. Ces résultats positifs de la lutte contre le paludisme impliquent donc une surveillance continue car le moindre relâchement des efforts peut être à l'origine d'une recrudescence meurtrière de paludisme. Par conséquent, par le biais de la mobilité de la population et l'interconnexion des zones géographiques, nous essayons d'identifier les principales « sources » ou « zones exportatrices » et les principaux « puits » ou « zones importatrices » d'infections palustres à Madagascar. Les analyses effectuées dans ce chapitre feront l'objet d'un article qui sera soumis à l'issue de la thèse. Le texte présenté n'est donc pas la version finale de l'article.

Estimating sources and sinks of malaria parasites in Madagascar

Felana Angella Ihantamalala^{1,2}, Vincent Herbreteau², Feno M.J. Rakotoarimanana¹, Jean Marius Rakotondramanga¹, Simon Cauchemez^{3,4,5}, Bienvenue Rahoilijaona¹, Gwenaëlle Pennober², Caroline O. Buckee^{6,7}, Christophe Rogier^{8,9}, C.J.E. Metcalf^{10,11}, Amy Wesolowski¹²

¹ *Institut Pasteur de Madagascar, Madagascar*

² *UMR ESPACE-DEV (IRD, UM2, UR, UAG), Reunion, France*

³ *Mathematical Modeling of Infectious Diseases Unit, Institut Pasteur, Paris 75015, France*

⁴ *Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health*

⁵ *Center for Communicable Disease Dynamics, Harvard School of Public Health*

⁶ *Centre National de la Recherche Scientifique, URA3012, Paris 75015, France*

⁷ *Center of Bioinformatics, Biostatistics and Integrative Biology, Institut Pasteur, Paris 75015, France*

⁸ *Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes (URMITE), France*

⁹ *Institute of Biomedical Research of the French Armed Forces (IRBA), Brétigny-Sur-Orge, France*

¹⁰ *Ecology and Evolutionary Biology, Princeton University*

¹¹ *Woodrow Wilson School of Public Affairs, Princeton University*

¹² *Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA*

Résumé

Les importations de parasites par l'intermédiaire de l'Homme peuvent entraîner des cas cliniques et des épidémies non acquises localement dans des zones à faible transmission. En utilisant les estimations de la mobilité par des données de téléphone mobile et des données de prévalence du paludisme ($PfPR_{2-10}$), nous avons identifié les itinéraires des principaux voyages pour la transmission du paludisme à Madagascar. Nous avons constaté que les puits primaires des importations de parasites sont des zones spatialement connectées avec les Hautes Terres Centrales. Nous n'avons pas trouvé d'agrégation spatiale pour les zones sources d'infection. On a combiné ensuite ces sources d'exportation avec les cas rapportés de la capitale qui est une zone à faible transmission. Nous avons constaté que la capitale est un puits d'importation majeur dont les principales sources se situaient le long des zones côtières les plus peuplées, bien que ces sources aient une variation saisonnière. Nous discutons des répercussions de nos résultats sur le potentiel de cibler les interventions dans ces zones sources d'exportation pour atteindre les objectifs locaux ou nationaux de lutte contre le paludisme.

Mots clés : Paludisme, Madagascar, Mobilité, Source, Puits.

Abstract

In areas where malaria epidemiology is spatially and temporally heterogeneous, human-mediated parasite importation can result in non-locally acquired clinical cases and outbreaks in low transmission areas. Using mobility estimates derived from mobile phone data and spatial malaria prevalence data, we identified travel routes relevant to malaria transmission in Madagascar. We found the primary hubs of parasite importation were in a spatially connected area of the central highlands. Sources of these imported infections were not spatially clustered, and were in areas with a large amount of travel, not necessarily those with the highest prevalence. We then related these source locations directly to clinical cases in the low transmission area of the capital. We found that in the capital, a major sink, the primary sources were along the more populated coastal areas, although these sources were seasonally variable. We discuss the implications of our results for the potential of targeting interventions at source locations to achieve local or national malaria control goals.

Keywords: Malaria, Madagascar, Mobility, Source, Sink.

Introduction

Identifying sources of malaria parasites, i.e., areas where humans may become infected and then, by travelling, subsequently introduce parasites into new populations, is a key component to the strategic deployment of interventions in environments with heterogeneous prevalence (Le Menach, 2011). The rate of parasite importation is a key metric for assessing outbreak risk, and defines the feasibility of local elimination (Shi et al., 2017). In Madagascar, human mediated parasite importations have affected the landscape of malaria since at least 1902 (Cantlie et al., 1907) when infected rice cultivators imported parasites into the capital, an area with little local transmission but prone to outbreaks of the disease (Jean Mouchet, 1998). Outbreaks in the capital continue to be shaped by importation, with recent outbreaks attributed to residents traveling to endemic areas of the country. There is a growing concern that these importations may reestablish local transmission (Bencimon et al., 2005; J Mouchet et al., 1997; Rabarijaona et al., 2006). Understanding how travel drives the spatial epidemiology of malaria in Madagascar will be key to designing strategic malaria control efforts, by disentangling local and non-local cases to identify local transmission rates, and assess the origin of imported clinical cases in the capital district to ultimately identify hotspots to target (González et al., 2008).

Malaria transmission is spatially heterogeneous throughout the country (Howes, 2016). The central highlands of Madagascar have low or no local transmission whereas high transmission areas along the coasts have prevalence estimates equivalent to mesoendemic areas of West Africa (INSTAT et al., 2016; WHO, 2013). With such substantial heterogeneity in transmission, human travel and the subsequent movement of parasites plays an important role in defining malaria epidemiology, particularly in the low-transmission areas where travel by infected individuals undermines local control by reintroducing, and possibly sustaining, local disease transmission in zones without endemic transmission.

Identifying parasite movement networks has historically been difficult, particularly in settings with sparse data on human travel patterns. Madagascar last conducted a national census in 1993. While such data often provides the most reliable source of travel data (INSTAT et al., 1997), there is no more recent source of information, and the country currently lacks the infrastructure to collect national travel data relevant to disease transmission (International Monetary Fund, 2015). Recently, mobility patterns quantified using mobile phone data has provided researchers with an alternative method to measure

human travel (Buckee, 2013; Tatem et al., 2009; Wesolowski et al., 2012). Here, we combine travel patterns emerging from these data with spatial malaria infection prevalence data to identify routes of human-mediated parasite importations. We identify the relative importance of these routes and identify hotspots of malaria importations, for each delineating where parasites originated (sources) and where they are introduced (sinks). We assess the temporal stability of sources and sinks over the course of the year and identify areas that are temporally stable sources and that may yield the greatest impact from targeted malaria control.

To further ground our analysis, we relate inferred parasite importation networks to clinical cases in the low-transmission capital city, Antananarivo. We identify likely source locations from the reported clinical cases and compare these projected sources to the source locations identified from the parasite importation network. We find that these two methods produce spatially similar results, with primary sources along the Southeast and Northwest coasts. Although limited in geographic scope, these results suggest that parasite importation networks may be directly related to clinical burden in certain low prevalence settings like the capital city, Antananarivo. We conclude by discussing what these patterns suggest for malaria control within Madagascar and across other countries with heterogeneous patterns of transmission.

Materials and Methods

Malaria in Madagascar

Madagascar's population (23 million (Population Reference Bureau, 2016)) is divided into 22 regions that are further subdivided into 114 districts and 1,579 communes (see Figure 1A). Malaria is a common cause of mortality and morbidity with an estimated 350,000 cases per year (WHO, 2016). The National Malaria Control Program (NMCP) divides Madagascar into five malaria strata: Highlands, Fringe, South, East, and West (see Figure S1). These strata are defined by their location and malaria epidemiology: Highlands/Fringe strata- low transmission, sporadic outbreaks; South strata- unstable transmission, unstable seasonality; East strata- high and perennial transmission; and West strata- high and seasonal transmission. We utilized two sources of malaria data: reported cases and spatial parasite rate estimates. We analyzed reported cases of uncomplicated malaria provided by the Health Management Information System (HMIS). Monthly, RDT confirmed cases per reporting district were

analyzed from 2010 – 2014. We also used 1km by 1km gridded parasite rate, $PfPR_{2-10}$, estimates from the Malaria Atlas Project (Gething et al., 2011). $PfPR_{2-10}$ values ranged from 0.56% – 18% (mean: 5.9%) with the lowest values in the central highlands and highest values along the East and West coasts.

Mobility patterns

We quantified mobility estimates using mobile phone data across Madagascar provided by Orange Madagascar (see Figure 1B). From January 1 – June 30, 2015, each subscriber was assigned a commune based on the location of the first mobile phone tower per day. Trips between communes were counted when an individual’s commune location as different on subsequent days. If these two locations were the same, then the subscriber was identified as staying in the same commune. Trips and stays were provided to the authors as percentages and then transformed to an estimated number of trips based on the commune population and mobile phone ownership (set as a fixed value of 30% based on the national average (INSTAT, 2013)). This may bias our results upwards by overestimating the amount of travel in areas with lower coverage; we did not have geographically refined data on ownership rates to more accurately vary this percentage. Varying this value would only change the quantitative, not qualitative results.

In order to protect the anonymity of subscribers, individual travel trajectories were unavailable. As a result, we were only able to assume that a subscriber’s resident commune was the previous day’s location. We were also unable to estimate each trip’s duration and assumed an exponential distribution for the duration of trips.

Quantifying malaria parasite importations

We quantified two types of malaria importations based on either resident or visitor travel patterns. In both instances, a simple transmission model was built upon the previously described travel network between communes. For resident importations, each subscriber was assigned a resident commune based on the previous day’s first used tower location. The amount of importation by residents from location i to location j was calculated per trip:

$$Res_{import}(i, j) = 1 - (1 + \alpha * \beta * dEIR_j * l)^{-\frac{1}{\alpha}}$$

As in previous work we assumed $\alpha=4.2$, an estimate of heterogeneous biting rates of mosquitos during a trip, $\beta = 1/20$ a probability of infection given based on (D. L. Smith et al., 2005; David L Smith et al., 2004). $PfPR_{2-10}$ values were converted to the entomological inoculate rate (EIR), the number of mosquito bites per night times the proportion of those bites positive for sporozites. We used a previously defined relationship between EIR and $PfPR_{2-10}$: $EIR = -1.573 + 7.74 * PfPR_{2-10}$ with $EIR = 0$ when $PfPR_{2-10} = 0$. We converted these to a mean daily measure, $dEIR$, assuming a log-normal distribution (Hay et al., 2009; Penny et al., 2015) and l is the duration of each trip. Since we did not have access to individual movement trajectories and only aggregated trip counts, trip durations were drawn from an exponential distribution with the rate set to $1/\lambda$, with λ equal to 3, 5, 7, and 10 days (see Supplementary Information for results with $\lambda = 3, 7, \text{ and } 10$). The Res_{import} values were summed over the total number of trips between all pairs of communes (or districts, regions) for consecutive days.

We assumed that visitors can reintroduce parasites into areas receptive to transmission (visitor importation). As in (A Wesolowski, 2012), we made the simplifying assumption that visitor importations were equal to the $PfPR_{2-10}$ value of the origin location, scaled by the trip duration divided by 150d to take into account parasite clearance rates (Sama et al., 2006). These values were calculated per trip per day and then aggregated between all pairs of communes (or districts, regions).

$$Visit_{import}(i, j) = PfPR_{2-10_i} \left(\frac{l}{150} \right)$$

We measured the clustering of these networks using the generalization for weighted networks of the clustering coefficient (Opsahl et al., 2009).

Identified sources and sinks of parasites

We ranked each commune based on the amount of importation from both the resident and visitor parasite importation networks. Since these two measures are not necessarily on the same quantitative scale and we ultimately want to understand the focal locations of importations, we combined the ranked resident and visitor importation values per day and averaged these over the course of the data. Sources are locations that emit a large number of parasites – and thus are ranked highly in terms of exportation. Conversely sinks are locations

that import a large number of parasites – and are thus ranked highly in terms of importation. We assessed the temporal variability in a location’s source-sink rank over the course of the year by calculating the coefficient of variation (CV) of their rank. Communes with the highest CV are those that change their rank the most over the course of the year, and do not necessarily correspond to those with the highest rank. We assessed the spatial clustering of source and sink locations using the *ncf* R package. We analyzed the amount of clustering within the parasite networks using (Opsahl, 2009).

We also analyzed the number of sink locations for primary sources (upper quantile average rank value, see Supplementary Information, Figs S4-S5). For example, two locations may be ranked similarly since both locations contribute the same amount to the parasite importation networks. However, these two locations can vary in the number of sink locations that are destinations for their exported sources. We analyzed the number of sink locations for highly ranked sources (upper quantile, see Supplementary Information). We analyzed how many locations a primary source contributed to which was based on the number of destinations (sink locations).

Inferring the source location of cases in Antananarivo

The parasite importation networks provide an understanding of the flow of parasite throughout the entire country. However, this approach is limited in two important ways: 1) it does not directly relate possible parasite importations with clinical cases and 2) it cannot disentangle the burden associated with non-locally acquired cases and locally acquired cases since the importation dynamics are inherently intertwined with the local dynamics.

We determined if cases reported in the capital district, Antananarivo Renivohitra commune (referred to as: Antananarivo), were acquired from 1) a local transmission chain or 2) from transmission outside of Antananarivo using previously developed methods to identify the relationship between individual cases in a low transmission setting (White et al., 2013). We note, however, that the case reporting system in low transmission settings may be unreliable and remains subject to inherent biases in clinical case reporting associated with malaria (Chilundo, 2004).

For each reported case in Antananarivo, we estimated the likely source location based on the clinical cases reported elsewhere in the country, the connectivity, and the generation

time of malaria. We assumed that the reported number of cases was reflective of ongoing transmission in these areas, and that may be untrue if there is a high proportion of asymptomatic individuals, non-local cases in other districts, and differential environmental suitability for transmission. Since the mobile phone data and case data do not completely temporally overlap, we used the average number of trips between districts. The generation time of malaria was estimated using (Huber et al., 2016) that includes the incubation periods of both the mosquito and second host. Since the reported case data was only available on a monthly interval, we aggregated the generation time per month that likely misses many of the temporal heterogeneities in transmission.

Results

We analyzed travel patterns between communes in Madagascar from January 1 – June 30, 2015 (see Materials and Methods). Only 367 out of 1579 communes (23%, and 102 out of 114 districts – 90%) had mobile phone coverage, however, in general the communes with mobile phone coverage were more populated than those without coverage (see Figs 1A, 1B, S1). These data were analyzed in conjunction with two sources of spatial malaria epidemiological data. Reported, RDT confirmed cases of malaria provided by the Health Management Information System (HMIS) (Fig. 1C) and a prevalence map representing a modeled estimate of the proportion of children 2-10 who are positive for *Plasmodium falciparum* ($PfPR_{2-10}$) from 2015 (Fig. 1D) were both used to inform a simple model of resident and visitor importations (see Materials and Methods). Overall, transmission was highest along the East and Southwest coasts and lowest in the Highlands and Fringe areas (see Materials and Methods). Incidence was generally similar to prevalence, with the only exceptions in the more populated, low transmission areas in the Highlands that reported a high number of cases (Pearson's correlation coefficient average monthly incidence and mean $PfPR_{2-10} = 0.62$, $p < 0.001$, see Fig. S2).

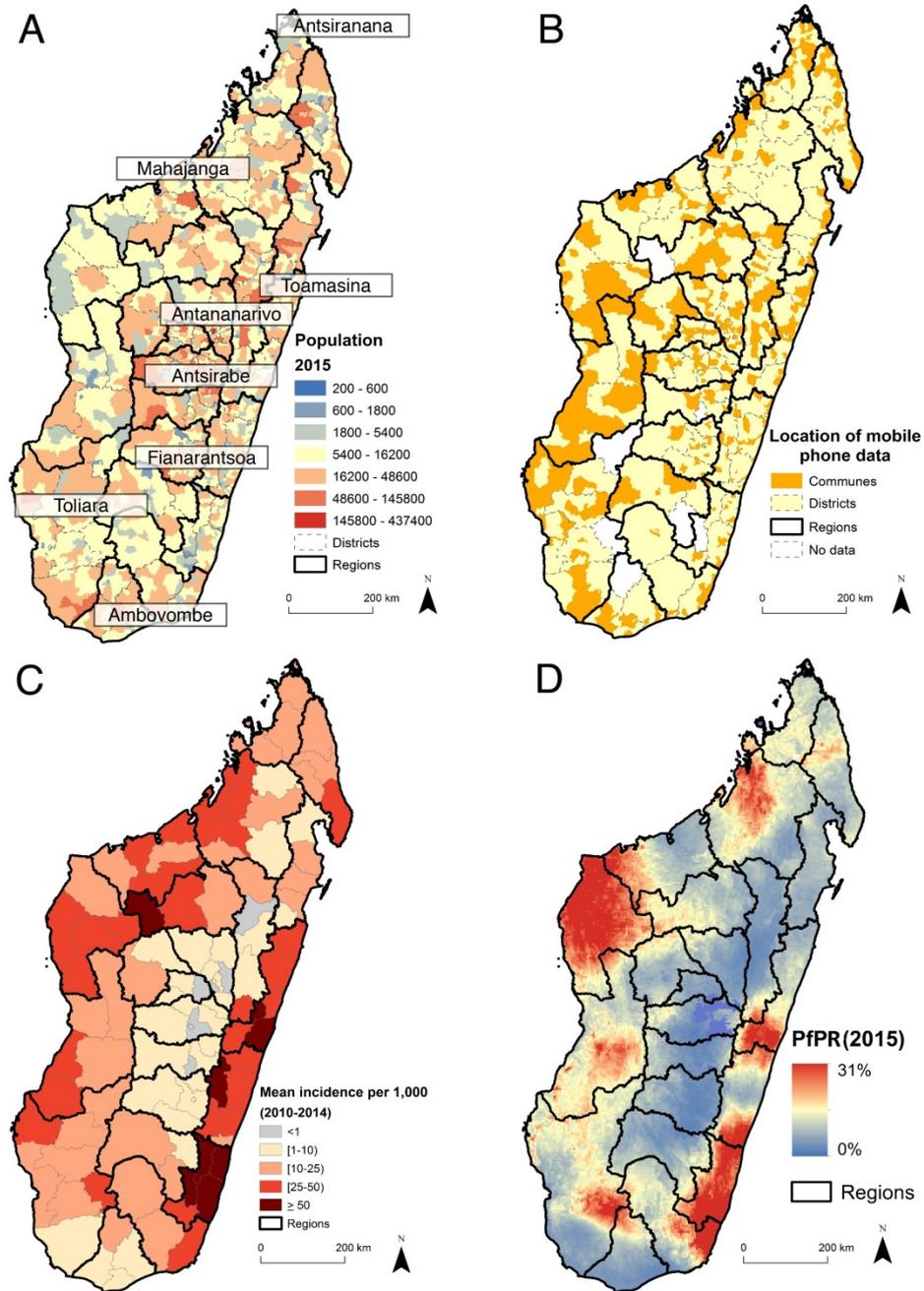
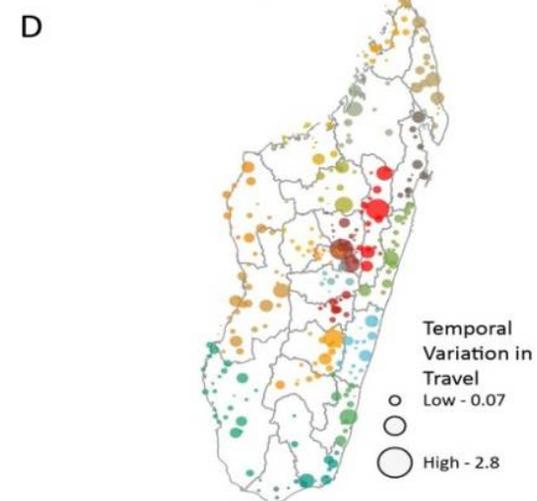
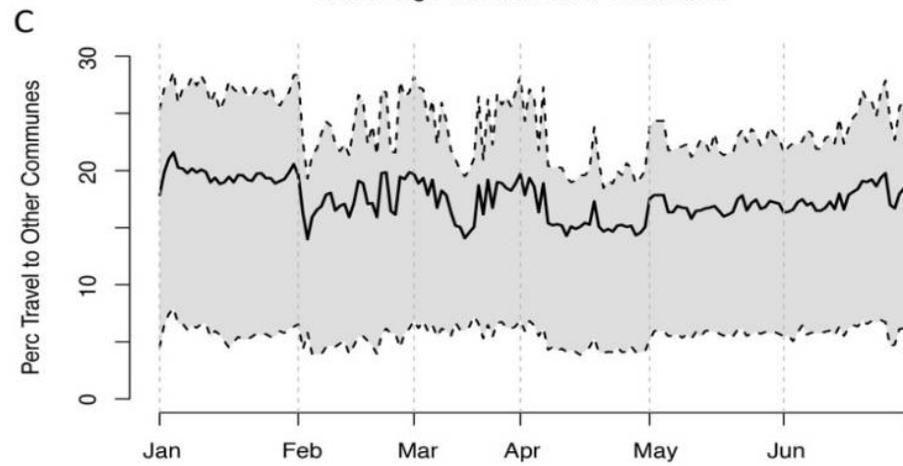
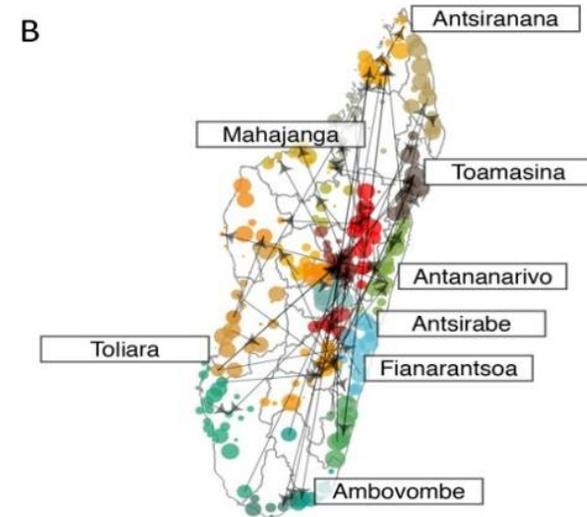
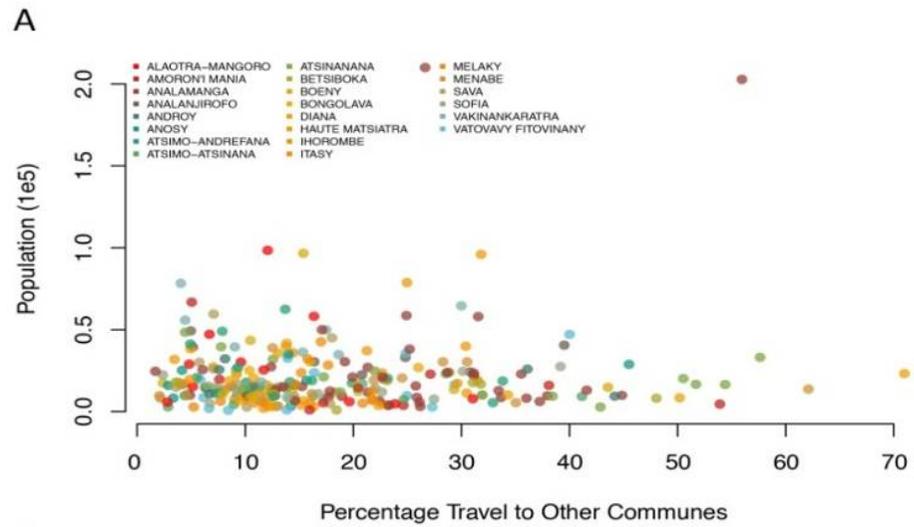


Figure 1: The population, mobile phone coverage, and malaria epidemiology of Madagascar. A) Population estimates were obtained from National Institute of Statistic in Madagascar (INSTAT) and shown per commune with district (grey dashed lines) and region (black solid lines) boundaries shown. Major cities are also highlighted. B) The majority of districts have at least one mobile phone tower (102/114 shown in yellow) with only 10% districts lacking coverage. Fewer communes had mobile phone coverage (367/1579 shown in orange). C) The mean yearly reported incidence per 1,000 is shown. Areas with the highest incidence (dark red) are primarily on the East coast, although both coasts had high incidence (red). Locations with very low incidence (grey) are primarily in the central highlands near Antananarivo. D) The prevalence map (PfPR₂₋₁₀) from the Malaria Atlas Project is shown. The prevalence map generally reflects the mean incidence with the highest PfPR₂₋₁₀ values in the Southeast and North-Central coasts.

Travel between Madagascar's communes was highly local with 78% of travel within the same commune (min: 18.0, max: 99.6% range) and 86% within the same district (min: 24%, max: 99%) (see Figs 2A, S3). For non-commune trips, the most traveled routes often included the capital, and more populated communes (Pearson's correlation coefficient between amount of incoming travel and population: 0.749, see Fig. 2B). Communes along the major road network were more likely to have travel between districts than within the same district (see Fig. S4, Supplementary Information). Although the most common routes of travel remained stable over the course of the year, the total amount of travel varied temporally with small decreases during the rainy season (early February, mid-March and April) when roads may be less accessible (see Fig. 2C). We did not see a strong relationship between temporal variability and the origin commune's population size (see Fig. 2D, Pearson's correlation coefficient: 0.017, $p = 0.75$, see Materials and Methods) with the largest variability displaying little spatial clustering (see Fig. S5). However, we did observe a small difference in trips from areas impacted (mean percentage of trips from communes impacted by the cyclone: 17%, 14-21%, median: 16%) by the cyclone in January 2015 versus those that were not (mean percentage of trips from all remaining communes: 20%, 18-21%) affected.

Figure 2: The mobility patterns in Madagascar. We quantified trips between communes in Madagascar using mobile phone data (see Materials and Methods). A) The percentage of trips to other communes versus the population size is shown for communes colored by region. In the majority of districts, few trips were to other communes and the percentage was not biased spatially or by population size. B) The top quantile of trips between communes are shown as directed arrows, with colors for regions as in the previous figure. The majority of trips involved a major population center (labeled) including the central capital (Antananarivo). C) Travel between communes was fairly consistent over the time series with dips in early February, mid-March, and April. D) The coefficient of variation in the amount of travel originating from each commune showing that largest areas also most variable



Using these data, we then estimated parasite importations throughout the country. Importations can occur in two ways: individuals who visit endemic areas may become infected during their trip, and potentially reintroduce parasites back to their resident commune (resident importation). Conversely, individuals from high endemic areas may introduce parasites into low transmission settings when they visit (visitor importation). In both instances, imported infections may generate sporadic outbreaks, which have been observed throughout Madagascar, with travel noted as a possible cause (Howes, 2016; Kesteman, 2016).

Daily estimates of a resident's probability of being infected and a visitor introducing the parasite into non-resident communes were calculated to form parasite importation networks. The top routes of resident importation were by residents from the highlands region (Analamanga) (see Fig. 3B, Table S1, clustering coefficient: 0.948), with returning residents importing parasites from coastal regions in the north (Diana) and east (Atsinanana). Visitors bringing imported parasites originated in many of the key resident importation coastal areas (including Diana (northern most region), Atsinananara (East coast), and Sofia (North coast), see Fig. 3C, clustering coefficient: 0.951, Table S2). Many top routes of visitor importation occurred between communes in coastal regions with communes in the highlands. Importantly, these routes of importation were not the same as the primary routes of travel (see Fig. 3A), where all regions were highly connected (generalized weighted clustering coefficient arithmetic mean: 1).

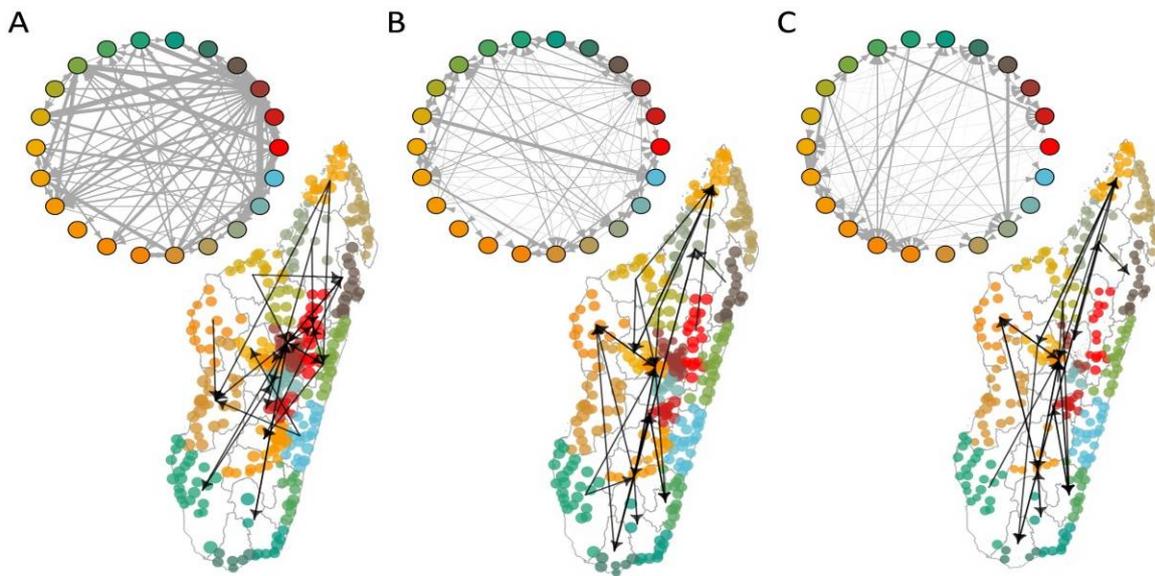


Figure 3: The travel and parasite importation networks. A) The travel network between regions and top routes of travel between communes (colored by region). Parasite network importations with the top quantile of trips shown by B) residents and C) visitors. The top destinations for resident importation included Atsinanana (East coast), Menabe (West coast), and Vatovay Fitovinany (East Coast), all regions located nearby the capital region (Analamanga). However, the most important direct route was by residents from Boeny to Vatovay Fitovinany regions, two regions on opposite coasts in Madagascar.

Next, we identified primary sources and sinks of travel or malaria parasites throughout the country (see Materials and Methods). We found little spatial clustering of sources or sinks for travel alone, with many sources located near sinks, reflecting a large proportion of local travel (see Figs 4A, S6). Key malaria parasite source locations were found along the coast where transmission is higher, but interestingly the amount of travel to/from a location was a more important factor in a location's source rank than the prevalence (see Fig. S6). In contrast to the sources of imported infections, we observed strong spatial clustering of sinks for malaria parasites (see Figs 4B, S6) in the Highlands.

Clear differences between locations were observed with respect to the spatial distribution of import/export; some locations primarily exchanged parasites with a few focal areas, whereas others received or exported infections to a larger, more diffuse geographic area. Even locations that exported the same number of infections, for example, may have exported the majority of infections to particular focal locations, or exported a more evenly distributed number of infections across a large number of places. Similarly, sink locations varied with

respect to the origin of imported infections; some received nearly all their imported parasites from a few locations, whereas others received parasites from across the country. Figure 2D shows an example of this, with two geographically nearby communes that have a similar source rank. However, one commune exports these parasites to a larger number and wider geographic distribution of sink locations where the number of infections exported to each one was quite low. In contrast, the commune's exportations are to a small number of locations with a large amount of parasites spreading to each of these locations. Identifying these differences may be important for control programs because the effect of controlling transmission in source locations would vary spatially. Control in two locations each of these locations – one that may have a small impact on a large number of locations and another that would have a large impact on a small number of effects would change how you view the impact of targeted interventions.

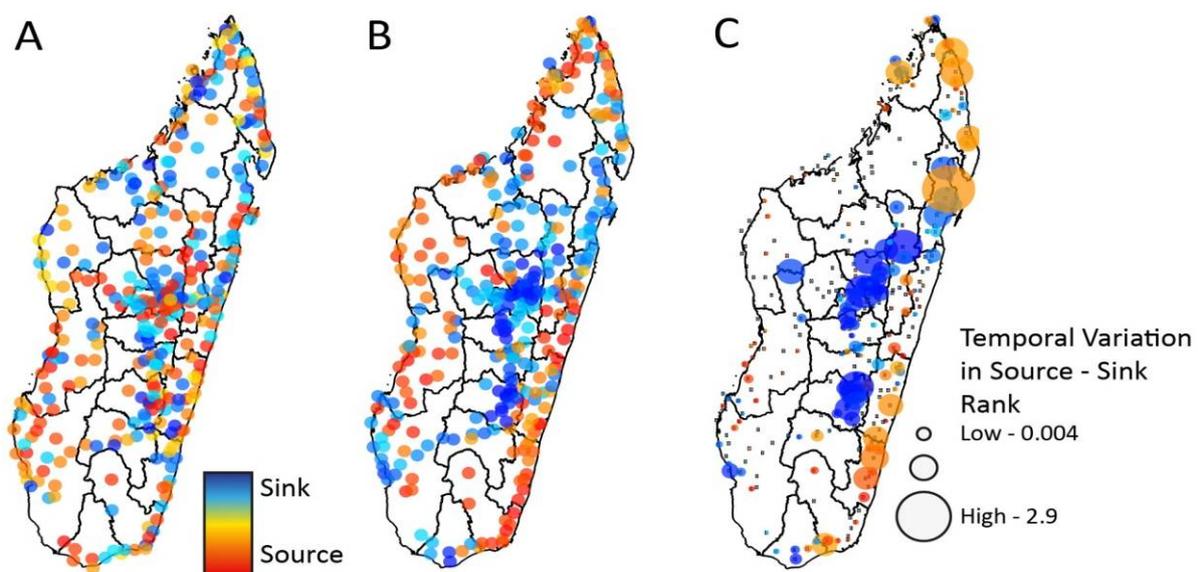


Figure 4: The sources and sinks of travel and parasite movement. We identified locations that were primarily sources versus sinks of A) travel and B) parasite movement. C) The temporal variability (coefficient of variation) in the source versus sink rank over the time series of the data.

Ultimately these results would also directly relate to clinical cases, not simply the movement of parasites. However, the complexities of the life cycle of malaria, including the potential for long lasting infections and asymptomatic carriage, result in a non-linear relationship between prevalence and clinical burden. This means it is difficult to directly assess the impact of imported infections on clinical disease. However, in areas with low or no local transmission, we are able to estimate the likely source of these imported cases with previously developed spatial modeling methods that have been used in other low transmission settings (see Materials and Methods) (Ruktanonchai et al., 2016). This approach relies only on clinical incidence data, and therefore provides a useful comparison to our parasite importation network, where estimates of the origin of reported clinical cases derived from i) the timing and amount of travel between the capital and other districts, ii) the generation time of malaria, and iii) the number of cases reported elsewhere in the country (see Fig. 5A, B, Materials and Methods). We compare the results of these approaches for the capital district, Antananarivo, where local malaria transmission is primarily driven by imported infections (Rakotomanana et al., 2010). Both methods identify a number of key sources (see Fig. 5C) along the East and West coasts. The two methods primarily differ in the North-Central region, districts near Mahajanga, where key sources are identified using the parasite importation network were not identified using the individual spatial modeling method, suggesting that although the overall pattern similar, these two methods may differ in specific locations (see Fig. 5D). Although you may be able to use either method to understand the importation of parasites broadly, fine-scale differences may be more relevant when considering individual clinical cases in low-transmission settings and possible targeted intervention strategies.

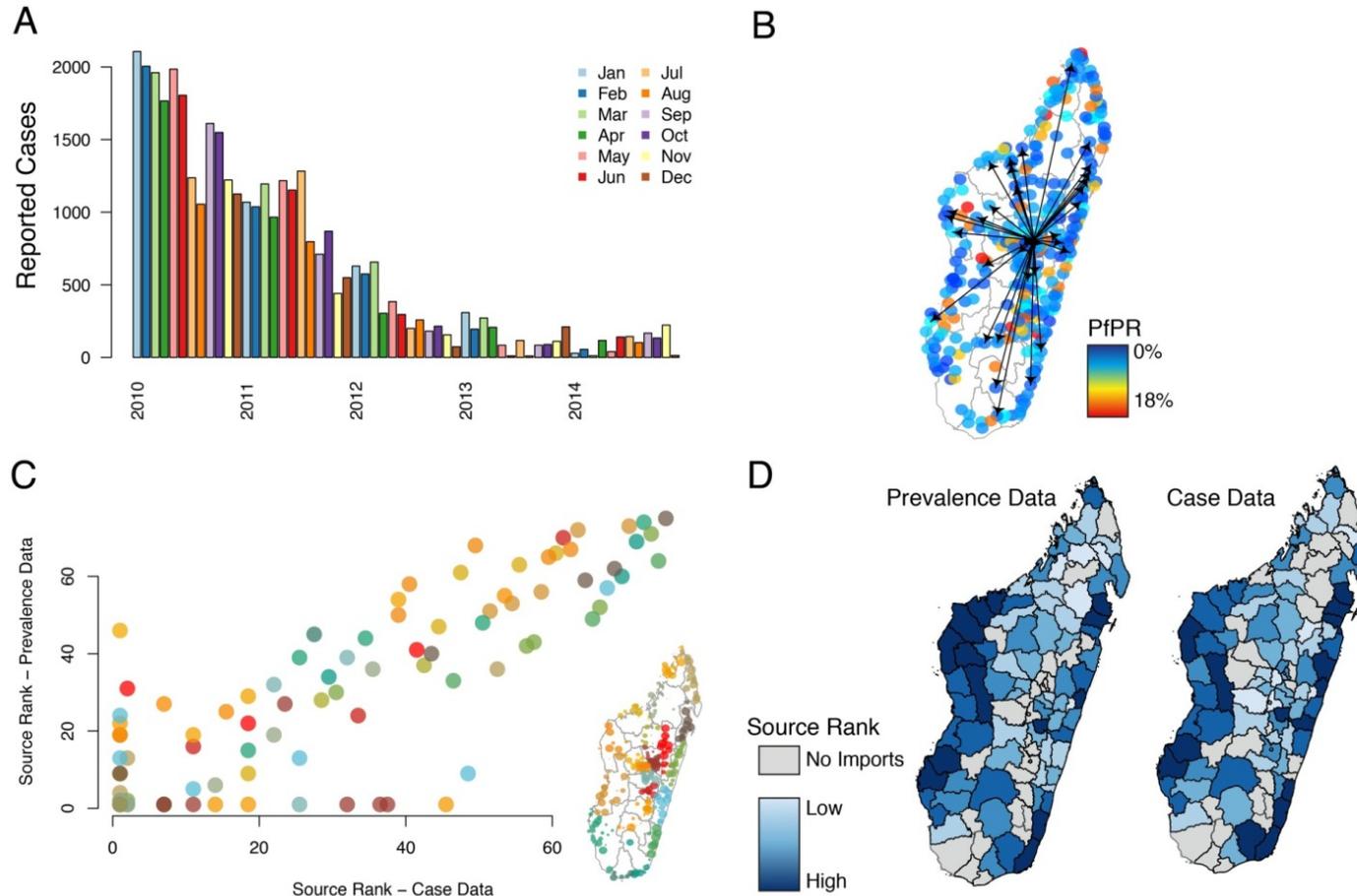


Figure 5: The source locations for cases in Antananarivo. A) The reported cases from 2010-2014 per month to health facilities in Antananarivo. Overall, reported malaria has declined in the capital due to the use of RDT to confirm cases and ACT for the treatment. B) The top routes of travel from the main district (Antananarivo) in Antananarivo to other communes. Communes are colored by PfPR (red = high, blue = low). C) The source rank for communes estimated from either the case data or the prevalence data (parasite network from Figure 3, 4). D) The comparison of top sources (dark blue) versus no importations (grey) to the cases in Antananarivo from the prevalence data versus the case data.

Discussion

Sources and sinks of malaria parasites occur in settings when humans travel between locations with heterogeneous malaria prevalence (Yukich et al., 2013). An understanding of both the spatial epidemiology of malaria and mobility patterns of individuals is then necessary to identify routes of parasite importation. Here, we analyzed travel, malaria prevalence, and clinical cases in Madagascar to identify routes of travel and parasite importations throughout the country. We showed that the majority of trips are local, with few trips between districts in comparison to other countries analyzed using similar methods (Tatem, 2009; A Wesolowski, 2012). We identified a spatially homogenous parasite sink in the highlands of the country, with associated importations reflective of the importance of travel both to and between this region. The majority of source locations only contributed parasite importations to a small number of sink locations suggesting that the spatial targeting of these locations may have a localized, as opposed to country-wide effect. The main exception is areas on the major roadways and mid-sized port cities on both coasts, where targeted control may have more wide-spread secondary effects.

We then related the parasite importation network to inferred source locations based solely on the reported clinical cases in the low-transmission capital. We find that both methods identify similar sources, with the only notable exception the source location on the Northwest coast that was present in the parasite importation network analysis but not the specific analysis using the cases in Antananarivo. These results were based on the reported cases to health facilities that will be biased by accessibility to healthcare and the asymptomatic ratio/likelihood of clinical symptoms. However, we believe that the reported case data are able to provide a broad picture of the general incidence throughout the country. The case data was aggregated per month reducing our ability to accurately match cases based on the generation time. The agreement between both methods does suggest that source importations may be consistent into Antananarivo. However, the capital is highly connected to the rest of the country making targeted control in source locations difficult.

We did not take into account seasonality in transmission since the $PfPR_{2-10}$ values are not traditionally calculated as seasonal measures. The interactions between seasonal variability in travel and the malaria season may affect these results if travel and transmission both seasonally increase above the baseline in particular locations. Moreover, these results are based on the mobility patterns of mobile phone ownership, which may not be representative

of the population. In particular, the age biases in mobile phone ownership likely imply that younger children are missing from the mobile phone data. There is evidence that children are unlikely to travel without adults in Madagascar, which would imply that our results are biased, upwards but still capable of capturing the movement of children (Mikkelsen et al., 2009). We assumed that reported clinical cases were reflective of ongoing transmission, although this may be less reliable in areas with poor access to health facilities and highly endemic areas that may have higher acquired immunity, reducing the probability an infected individual will experience clinical symptoms.

Recently many parts of the country, including low-transmission areas, have experienced larger than expected outbreaks (Howes, 2016). The driver of these outbreaks is unknown, however travel-mediated parasite introduction have been proposed as a possible cause (Lu et al., 2014; Martens, 2000). Understanding how the relationship between parasite and human movements varies across the country and over the course of the year will be key to strategic malaria control. Further accurate studies need to be performed to answer what part the importations of malaria parasite contribute in all reported cases especially in low endemic transmission areas.

Conclusion

Dans ce deuxième article, nous montrons qu'il y a plus de connectivité entre les districts et les communes reliés par les grands axes routiers. Les flux de mobilité tendent à transporter la maladie principalement vers la Haute Terre et principalement en provenance de l'est et du nord. Dans un deuxième temps, nous avons fait un zoom sur la Haute Terre prenant comme exemple la capitale Antananarivo pour mettre en évidence l'origine possible des infections. Différents districts sont cités comme exportateurs à destination de ce district mais aussi à destination d'autres districts. L'extension de cette méthode aux autres districts permettra d'identifier toutes les zones importatrices et exportatrices potentielles pour un district ou un groupe de district donné. Les résultats de nos estimations mettent en évidence l'intérêt de l'utilisation des données de téléphonie mobile pour estimer la mobilité et l'impact sur l'épidémiologie et la diffusion du paludisme à Madagascar.

L'identification des zones importatrices et exportatrices du paludisme permettra de coordonner les efforts de luttés entre les zones de pré-élimination et les zones à transmission modérée ou élevée. En essayant de cibler le contrôle sur ces flux, cela devrait aider à atteindre un niveau zéro de transmission. Cette proposition rentre dans le plan stratégique de lutte contre le paludisme à Madagascar, qui préconise entre autres la mise en place de toutes les mesures de surveillance adéquates au niveau des zones de pré-élimination.

Dans cette approche de la mobilité se basant sur le téléphone mobile, il convient aussi de savoir quel est l'usage des téléphones mobiles par les populations pour qualifier la représentativité des données issues des opérateurs. Nous avons donc réalisé une enquête auprès des populations axée sur la connaissance de leur mobilité et de l'usage des téléphones mobiles.

Chapitre 4 : Enquête sur la mobilité des populations et la possession de téléphone portable

4.1 Introduction

La mesure de la mobilité humaine reste un défi méthodologique dans le domaine de la recherche (González, 2008). Des facteurs intrinsèques tels que les comportements humains ou individuels (Debrand et al., 2005) et socioculturels (Dribe et al., 2012) ainsi que des facteurs extrinsèques contraignants comme les crises politiques, la recherche d'emploi et les maladies (IOM et al., 2012) influenceraient probablement cette mobilité et la rendent difficilement mesurable. Longtemps utilisées dans la documentation de la mobilité de groupes particuliers de populations comme les touristes ou les gens d'affaires, des enquêtes conventionnelles ou de terrain sur le déplacement ont été menées dans divers pays (CETUD, 2015; Plat, 2003). Cette méthode bien que donnant des résultats assez réfléchitifs présente une contrainte majeure : elle nécessite la mobilisation de moyens financiers et logistiques importants (Kieffer et al., 2016).

Nous avons vu et montré dans le chapitre précédent que la mobilité de la population est un élément omniprésent, mais qui a son rôle et un impact potentiel sur la transmission du paludisme à Madagascar. Dans le pays, le déplacement interne (entre régions, districts, communes) est libre. Il ne nécessite pas de procédure particulière. Le peu d'informations enregistrées concernant les déplacements locaux ne fait l'objet d'aucun stockage pérenne et encore moins informatisé. Or, comme nous l'avons souligné précédemment, le déplacement de la population revêt un intérêt de santé publique notamment dans le cas du paludisme. Il est donc d'une importance capitale d'avoir une estimation non biaisée de cet élément. Dans ce travail, nous avons mené une enquête de terrain sur la population de l'observatoire de suivi de santé et de démographie de Moramanga afin d'évaluer la mobilité et l'usage des téléphones mobiles en milieu urbain et rural afin de contextualiser l'utilisation du suivi de la mobilité par téléphonie mobile.

4.2 Matériels et méthodes

4.2.1 Site d'étude

Moramanga est situé à la marge des Hautes Terres Centrales dans la partie Est de Madagascar, il appartient à la région Alaotra Mangoro. C'est un carrefour reliant la capitale Antananarivo et Toamasina qui est un des pôles économiques du pays où se localise le plus grand port de l'île. Il relie aussi deux districts qui sont Anosibe-an'Ala au sud et Ambatondrazaka au nord.



Figure 9: Zone d'habitation des personnes enquêtées



Figure 10 : Structure paysagère de la zone d'étude : bord de rizière pour rejoindre un village

La zone d'étude est constituée par trois communes du district de Moramanga dont Moramanga, Ambohibary et Ampasimpotsy (**Figure 11**). Ces trois communes font l'objet d'un observatoire de population de l'Institut Pasteur de Madagascar depuis 2007. L'IPM y conduit un suivi démographique des naissances, des décès, des départs et des arrivées par ménage. La commune rurale d'Ambohibary s'étalant du nord au sud de la zone d'étude a la plus grande superficie des trois avec 1 002 km² et comporte 17 231 habitants. La commune de Moramanga avec 43 km² de superficie possède la population la plus nombreuse avec 40 050 habitants. La commune d'Ampasimpotsy s'étale sur 253 km² et ne compte que 6 716 habitants.

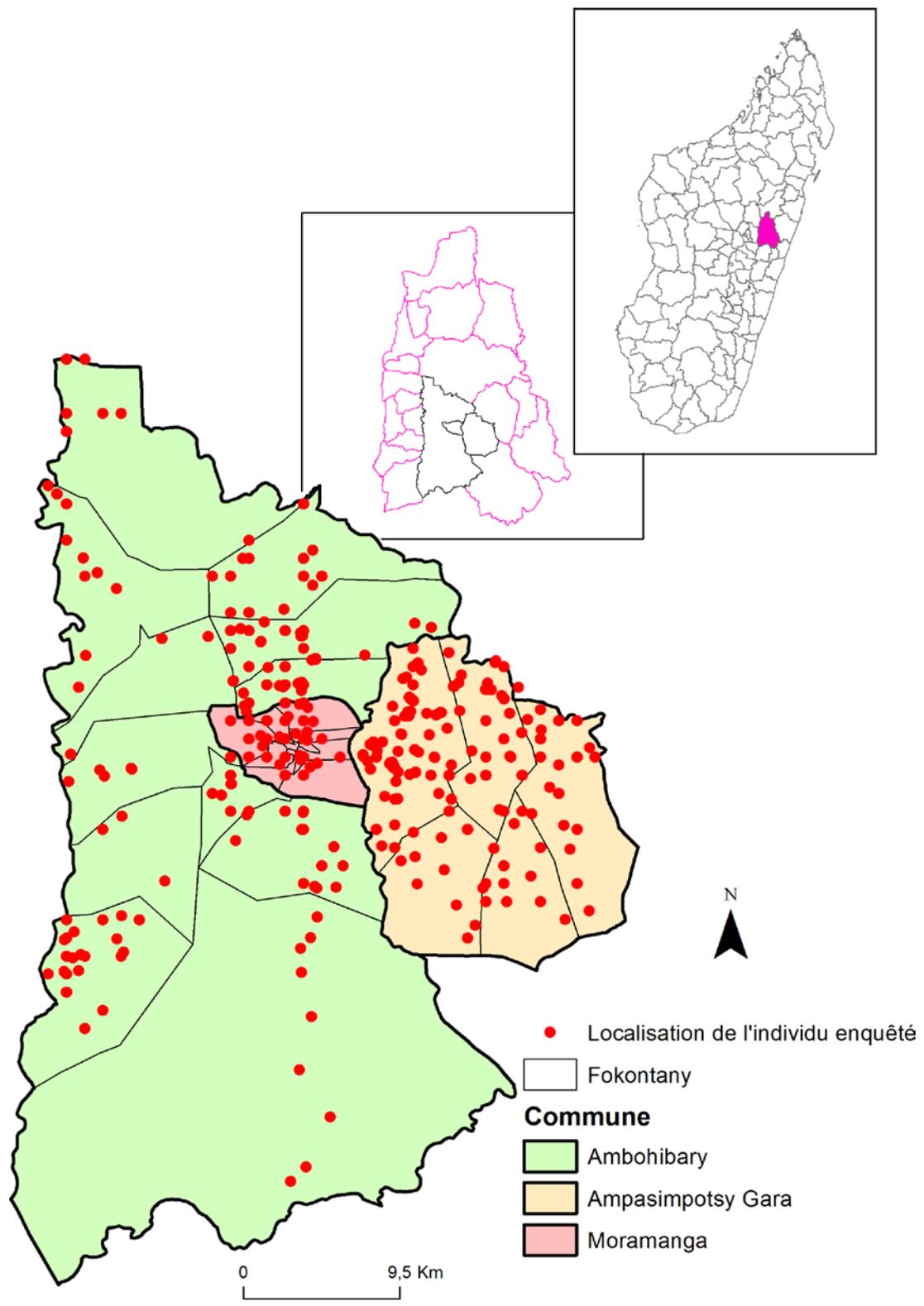


Figure 11 : Localisation de la zone d'étude de l'enquête

4.2.2 Réalisation de l'enquête

L'enquête s'est déroulée entre août 2016 et février 2017 et concerne 1 521 personnes de la population de l'observatoire. La taille d'échantillon a été calculée à partir des résultats antérieurs de l'observatoire sur la mobilité qui était de 20%. Le principe d'échantillonnage pour être représentatif prend en compte la pondération de la taille de la population dans chaque commune. Ainsi selon le nombre de population respective, on a pris 726 personnes à Moramanga, 521 à Ambohibary et 267 à Ampasimpotsy. En se basant sur l'hypothèse que la mobilité est uniforme dans la zone d'étude, pour chaque commune, un tirage au sort aléatoire des populations de l'observatoire a été effectué en tenant compte de ce résultat.

Afin de limiter les effets de l'absence des personnes au moment de l'enquête, si l'individu concerné est absent lors du passage, la mère et/ou le père peuvent répondre à leur place.

Définition de la mobilité : dans cette étude la notion de mobilité est considérée comme le déplacement entre deux communes avec au moins une nuitée passée hors de la commune d'origine ou de départ. Les personnes enquêtées ont été questionnées sur trois types de mobilité: déplacement régulier, déplacement pour le travail/étude et déplacement des trois derniers mois avant le passage de l'enquêteur, la durée des séjours et la raison du voyage. En outre, les questions sur la mobilité ont été couplées avec des questions sur la possession de téléphones mobiles ainsi que de l'opérateur utilisé. Toute personne dans la population d'étude étant susceptible de faire un déplacement, nous n'avons pas jugé nécessaire de poser des critères de sélection concernant l'âge (**Annexe 1**).

L'enquête a été réalisée par quatre enquêteurs de l'observatoire et s'est déroulée parallèlement à leur suivi annuel. Les enquêteurs recueillent les données à l'aide d'une tablette et remplissent un formulaire Access. Les données sont stockées localement puis transférées à l'IPM par internet. L'avancée de l'enquête peut ainsi être suivie via une interface web à l'IPM. Cette interface montre le nombre et le pourcentage des personnes enquêtées par *fokontany* et ce qui reste à faire.

Une description sociodémographique des données obtenues a été effectuée pour connaître le sexe ratio, la classe d'âge (les individus sont répartis en trois groupes : les moins 15 ans, 15-25 ans et les plus de 25 ans) et les activités professionnelles.

4.2.3 Destination des déplacements et possession de téléphone mobile

Les données ont été décrites selon le sexe et l'âge. Dans cette analyse, nous avons identifié les destinations pour les trois types de déplacement via une représentation cartographique, évalué le nombre de voyages pour les districts de destination et le temps de séjour pour chaque de type de déplacement.

Pour l'analyse des données sur la possession de téléphone mobile, nous avons mis en relation le nombre et la proportion des personnes ayant des téléphones qui sont en déplacement ou non. L'opérateur d'abonnement de chaque utilisateur a aussi été évalué pour la population d'étude et ceux qui voyagent. Des tests de Chi2 de Pearson ou de Fisher ont été réalisés pour apprécier la comparaison des différentes proportions selon la distribution. Un niveau de confiance standard à 95% et un seuil de significativité $p=0,05$ ont été retenus pour l'interprétation des résultats.

4.3 Résultats

4.3.1 Description des données d'enquête

En majorité, les personnes enquêtées sont constituées par des femmes (sex ratio=0,96). La classe d'âges prédominante est celle des plus de 25 ans ($p<0,05$) suivie des enfants de moins de 15 ans et en dernier lieu les jeunes entre 15 à 24 ans (**Tableau 6**). Les personnes enquêtées sont en grande partie des étudiants (36,4%) et/ou des individus ayant des activités professionnelles rémunératrices (42,6%). Le sexe n'est pas statistiquement lié à la mobilité ($p=0,40$). Par contre, la mobilité est significativement liée à l'âge des individus ($p<10^{-8}$).

Parmi les 1 521 personnes interrogées, 268 ont effectué des déplacements (18%) dans les trois communes dont 20 des déplacements réguliers pour des raisons familiales, 54 déplacements pour le travail hors de la commune où elles résident, et 194 ont voyagé avant les trois derniers mois de l'enquête. Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les proportions des types de déplacements des populations des trois communes ($p=0,31$).

Parmi le total de déplacement, c'est à Moramanga qu'on a recensé le plus de mobilité avec un pourcentage de 51%, à Ampasimpotsy 34% et Ambohibary 15%. Les personnes ayant une rémunération se déplacent significativement plus souvent que les autres ($p<10^{-10}$).

Tableau 6 : Caractéristiques sociodémographiques des individus enquêtés

		Individus enquêtés n (%)	Individus en déplacement		
			Régulier n (%)	Travail n (%)	3 derniers mois n (%)
Sexe	Homme	746 (49)	9 (45)	28 (52)	101 (52)
	Femme	775 (51)	11 (55)	26 (48)	93 (48)
Age	<15 ans	444 (29,2)	3 (15)	7 (13)	28 (14,4)
	15-24 ans	373 (24,5)	3 (15)	17 (31,5)	51(26,3)
	≥ 25 ans	704 (46,3)	14 (70)	30 (55,5)	115 (59,3)
Activités	Avec rémunération	649 (42,6)	12 (60)	39 (72)	117 (60,3)
	Chômeur	110 (7,2)	1 (5)	0	11 (5,7)
	Femme/homme au foyer	128 (8,4)	5 (25)	0	13 (6,7)
	Etudiant	553 (36,4)	1 (5)	15 (28)	48 (24,7)
	Retraité	29 (1,9)	1 (5)	0	3 (1,5)
	Non apte	52 (3,4)	0	0	2 (1)
	Total	1 521	20	54	194

4.3.2 Lieu de destination

Parmi les 22 régions du pays, huit ont été désignées comme des destinations des personnes enquêtées des trois communes durant la période de l'étude. Toutefois, la plupart des déplacements s'effectue sans sortir de la région d'origine (**Figure 12A**). Quatre régions parmi les régions endémiques au paludisme sont des lieux de destination dont Atsinana avec 21 déplacements, Boeny avec deux déplacements, Atsimo Atsinana et Diana avec un déplacement chacun. A l'échelle des districts, 23 sont identifiés comme districts de destination. Environ un déplacement sur deux (49,6%) a lieu dans le district de Moramanga. La seconde destination est la capitale pour 13,8% des déplacements (**Figure 12B**). A l'échelle des communes, les trois communes de l'étude sont les principales destinations avec un total de 95 déplacements. En dehors de celles-ci, la 4^{ème} meilleure destination se trouve dans le 1^{er} arrondissement d'Antananarivo et Ambatondrazaka avec 12 déplacements respectifs suivi d'Andasibe où on compte 11 déplacements.

La durée des séjours varie selon le type de déplacement (**Figure 12C**). Les déplacements réguliers durent en moyenne 3 jours (min : 1 jour, max : 7 jours). La mobilité pour le travail se traduit par des durées plus longues avec 10 jours en moyenne (min : 0, max : 31 jours). Les déplacements pendant les trois derniers mois ont des durées intermédiaires avec

une moyenne de 8 jours (min : 0, max : 15 jours). La mobilité dans une zone endémique varie entre 1 à 15 jours avec une moyenne de 9 jours pour le déplacement pendant les trois derniers mois et 1 jour pour le déplacement pour le travail.

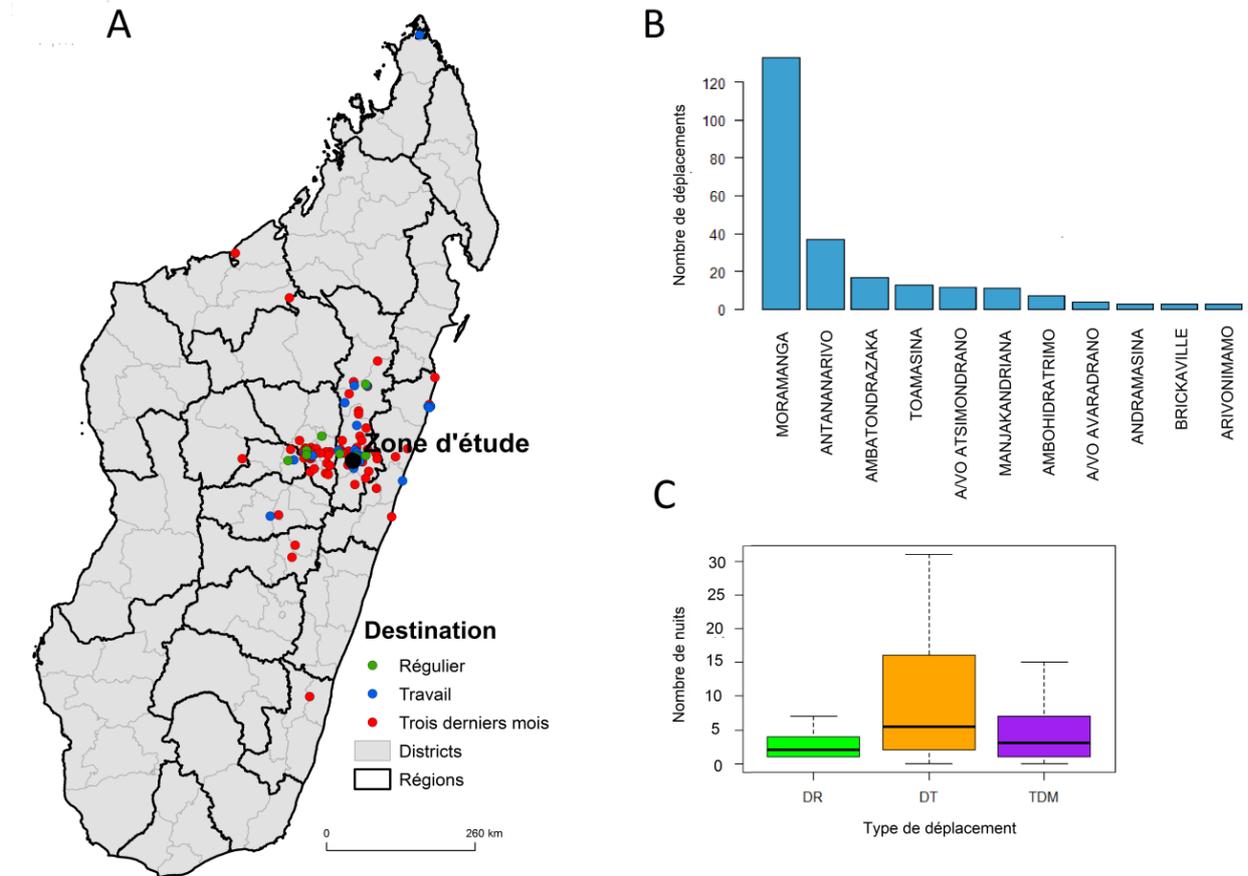


Figure 12 : Lieu de destination et temps de séjoursA) Lieu de destination des personnes enquêtées B) les districts les plus visités avec le nombre de déplacements C). Le nombre de nuits effectuées pour chaque type de déplacement, DR : déplacement régulier, DT= déplacement pour le travail et TDM= déplacement des 3 derniers mois.

4.3.3 Le niveau de possession de téléphone mobile

L'enquête sur la possession de téléphone mobile révèle que sur les 1 521 personnes enquêtées, 453 en possèdent un sans différence significative entre les sexes. Par contre, ceci est lié à l'âge avec une proportion de 73,3% pour les plus de 25 ans (**Tableau 7**). C'est dans la commune urbaine de Moramanga que la proportion de personnes ayant un téléphone est la plus élevée (77%), puis à Ampasimpotsy (15%) et Ambohibary (8%).

Le pourcentage d'utilisation de deux à trois cartes SIM est de 32,6% parmi les possesseurs de téléphone mobile. Telma est l'opérateur qui a le plus d'abonnés parmi les personnes enquêtées dans les trois communes avec 330 utilisateurs, suivi d'Airtel (252) et d'Orange (25). Plus de la moitié des utilisateurs (53,9%) partage leur téléphone avec d'autres personnes (min : 1 personne, max : 6 personnes).

Tableau 7 : Comparaison de la proportion de possession de téléphone mobile selon le sexe, l'âge et l'opérateur mobile

		Possession de téléphone mobile		
		Oui n=453 (%)	Non n=1 068(%)	p-value
Sexe	Homme	221 (48,8)	525 (49,1)	p=0,93
	Femme	232 (51,2)	543 (50,9)	
Age	< 15 ans	7 (1,5)	437 (40,9)	p<10 ⁻¹⁵
	15-24 ans	114 (25,2)	259 (24,2)	
	≥ 25 ans	332 (73, 3)	372 (34,9)	
Opérateur	Orange	4 (0,9)	-	
	Telma	187 (41,3)	-	
	Airtel	115 (25,4)	-	
	Orange- Telma	10 (2,2)	-	
	Orange- Airtel	4 (0,9)	-	
	Telma- Airtel	126 (27,8)	-	
	Orange- Telma- Airtel	7 (1,5)	-	

Les proportions des personnes se déplaçant avec ou sans téléphone sont proches (**Tableau 8**) : 45,9% voyagent avec un téléphone. La plupart d'entre elles est abonnée à Airtel avec 90 personnes contre 82 personnes qui utilisent Telma et 3 qui sont abonnées à Orange.

Tableau 8 : Comparaison des individus en déplacement en possession de téléphone mobile selon le sexe, l'âge et l'opérateur mobile

		Individus en déplacement		
		Avec téléphone n=123(%)	Sans téléphone n=145(%)	p-value
Sexe	Homme	67 (54,5)	71 (49)	p=0,44
	Femme	56 (45,5)	74 (51)	
Age	< 15 ans	5 (4,1)	33 (22,8)	p<10 ⁻⁴
	15-24 ans	33 (26,8)	38 (26,2)	
	≥ 25 ans	85 (69,1)	74 (51)	
Opérateur	Orange	-	-	
	Telma	31 (25,2)	-	
	Airtel	39 (31,7)	-	
	Orange- Telma	2 (1,6)	-	
	Orange- Airtel	-	-	
	Telma- Airtel	50 (40,7)	-	
	Orange- Telma- Airtel	1 (0,8)	-	

4.4 Discussion

Notre enquête a permis de caractériser la mobilité de la population dans une commune urbaine et deux communes rurales du district de Moramanga. Nos résultats montrent en premier lieu que 17,6% des personnes enquêtées ont effectué un déplacement quelconque. Cette estimation est proche de l'indicateur démographique de l'observatoire selon lequel 20% de leur population suivie serait mobile. Nous n'avons pas trouvé de différence statistique selon le sexe alors que nous pensions que les déplacements concernaient plutôt les hommes.

Les données de recensement de l'observatoire nous ont permis de faciliter la constitution de la liste de randomisation et de permettre un tirage aléatoire directement des individus. Comme nous avons effectué un tirage au sort simple de l'échantillon, nous n'avons pas pris en compte la structure de la population ce qui aurait pour effet une mauvaise (sur ou sous) représentation de certains groupes d'individus. L'adoption de cette méthode expliquerait certains de nos résultats : le sexe ratio et la différence selon le groupe d'âge et la

proportion de possession de téléphonie mobile. La durée du déplacement est variable selon le type ou le motif de déplacement. En effet, pour un déplacement régulier, cette durée est constante contrairement aux autres. Nos résultats soulignent par ailleurs que les effectifs de déplacements trouvés dans les trois communes sont à peu près les mêmes dans la commune urbaine de Moramanga et dans les communes rurales d'Ambohibary et d'Ampasimpotsy.

Concernant la possession de téléphone mobile et l'abonnement à un opérateur, Telma Madagascar est le plus utilisé par les personnes enquêtées. Cette situation serait liée aux différences de la couverture réseau des trois principaux opérateurs dans ces communes et du choix des réseaux qui sont les mieux captés selon le lieu de résidence. Le choix peut aussi être lié à celui du premier opérateur arrivé sur le lieu de résidence. Toutefois, plusieurs personnes (32%) ont deux ou trois puces pour pallier à cette difficulté d'accès au réseau dans différents endroits.

Plus de 54% de ceux qui ont effectué un déplacement récent affirment ne pas avoir de téléphone durant leur déplacement. Cette situation serait liée à la limite d'accès au réseau téléphonique dans les destinations ou bien à la faible utilisation de téléphone mobile. La possession de téléphone mobile est par ailleurs plus importante dans la commune de Moramanga probablement lié au fait que la population y soit plus dense et que l'électricité pour la charge de l'appareil est plus facile d'accès comparé à la situation en milieu rural.

Nous n'avons pas demandé les informations concernant les moyens de locomotion dans la mesure où la mobilité était définie comme tout déplacement avec au moins une nuitée en dehors de la commune de départ. Ceci étant, cette information aurait permis de mieux caractériser les types de déplacements. Nos résultats montrent que la majorité des déplacements se faisaient entre les communes au sein même du district de Moramanga. La proximité géographique entre les communes soulève l'hypothèse que les déplacements se font surtout à pieds (résultats préliminaires enquête de l'observatoire).

La majorité des déplacements en zones endémiques se font dans la région d'Atsinanana située sur le faciès Est. Ceci s'explique par le fait que la région Alaotra Mangoro où se situe la zone d'étude est une région voisine de la région Atsinanana et que le chef-lieu (ville de Tamatave) de cette dernière est l'un des pôles économiques et une destination touristique de choix pour la population.

En cas d'absence des personnes choisies pour l'enquête, nous avons fait le choix d'interroger d'autres membres du ménage pour répondre à leur place. En effet, faute d'un budget suffisant, nous ne pouvions retourner chez ces personnes absentes, ce qui aurait permis d'avoir l'occasion de collecter les informations exactes venant de la personne concernée. Ces contraintes ont pu provoquer des biais d'information (mensonge, informations non connues par les proches) ou des biais de mémorisation dans nos données. Malgré un échantillonnage probabiliste, nos résultats ne permettent pas de caractériser les déplacements à Madagascar ni même dans tout le district de Moramanga étant donné que seules trois communes ont été concernées dans notre enquête. Nous avons aussi trouvé que l'utilisation du réseau téléphonique Orange Madagascar était le plus faible parmi notre population d'enquête et les deux autres réseaux sont utilisés dans des proportions non négligeables. Pour de futurs travaux des données de téléphonie mobile, il serait donc important que les trois réseaux soient pris en compte. Cela permettrait une meilleure mesure de la mobilité non seulement à l'échelle des districts mais surtout à l'échelle nationale sachant aussi que le taux de possession de téléphonie mobile ne dépasse pas encore les 50%.

Ce travail de terrain souligne donc l'intérêt crucial d'interpréter avec prudence les résultats de notre modèle dans le 3^{ème} chapitre.

Chapitre 5 : Éléments de discussion

Ce dernier chapitre est construit autour des éléments de discussions soulevées par les différents thèmes de l'étude. Les principaux résultats et les méthodes sont discutés. La chronique est calquée sur l'ordre des chapitres.

5.1. Similarité des approches dynamique spatio-temporelle du paludisme

Dans le premier article et second chapitre de cette thèse, on s'est attachée à décrire la distribution spatio-temporelle du paludisme, en utilisant deux techniques :

- une étude locale à partir des points sources qui a cherché à mettre en évidence les différences entre l'incidence du paludisme d'un district donné par rapport aux districts avoisinant. J'ai utilisé pour cela une méthode de standardisation qui permet de contrôler les biais potentiels liés à l'âge dans la répartition des cas.
- la détection de cluster ou d'agrégats par balayage spatial et temporel. Cette technique est l'une des plus populaires parmi les techniques de détection de balayage spatial existantes (Coleman et al., 2009; Guttmann, 2014; Melchior, 2016; Quet, 2010; Wang et al., 2012). Elle vise à identifier les zones ayant une incidence anormalement élevée avec leur temps d'apparition.

En utilisant ces deux approches, l'hétérogénéité à l'intérieur de chaque faciès épidémiologique a été mise en évidence. Notamment nous avons identifié les districts à incidence élevée et les districts à risque avec la période (mois) de risque concomitante. Les deux approches adoptées ont en commun la prise en compte du nombre de cas attendus ce qui a pour effet une interprétation plus aisée des résultats même en présence des particularités spécifiques de chaque méthode. D'autres auteurs ont utilisé le balayage de Kulldorff pour étudier la dynamique spatio-temporelle d'autres maladies telles que la dengue (Acharya, 2016), la lèpre (Alencar et al., 2012) ou le cancer (Sheehan et al., 2005). D'autres le couplent avec des méthodes d'analyse de l'autocorrélation spatiale (Xia et al., 2015).

5.2 Retour sur l'approche mobilité humaine et infection palustre à Madagascar

Dans cette étude, on s'est intéressée à l'impact des mobilités humaines sur la transmission du paludisme sur de longue distance afin de mieux comprendre la dynamique de la distribution spatiale du paludisme à Madagascar. L'hypothèse de ce travail de recherche repose sur le fait que les zones endémiques en paludisme du pays pourraient être source de réintroduction de cette maladie vers les zones à faible transmission via la mobilité humaine. Ce travail ne prend pas en compte les facteurs de transmission des maladies à des échelles plus fines. Certaines études antérieures ont en effet montré que la capacité/compétence vectorielle dans la transmission du paludisme serait probablement liée à des facteurs environnementaux tels que la température, la végétation ou l'humidité relative (Adlaoui et al., 2011; Murdock et al., 2016). Des facteurs humains individuels sont aussi connus et évoqués comme ou favorisant la propagation du paludisme (Chirebvu et al., 2014; Coosemans et al., 1992; Endo et al., 2016).

La quantification de la mobilité humaine reste très difficile même dans des pays développés étant donné qu'on ne peut pas suivre les personnes. En santé publique, la connaissance du mouvement des populations est d'un grand intérêt car de nombreux phénomènes de santé y sont liés. C'est très important pour le suivi des épidémies de maladies à transmission interhumaine : telle que la grippe (Charu et al., 2017), le choléra en Haïti en 2010 (Bengtsson et al., 2015), le choléra à Madagascar 1999 (Duval et al., 1999).

Madagascar est une île administrativement divisée en 22 régions et subdivisée en 114 districts. Les déplacements de la population entre régions et districts sont libres et se font surtout par voitures. Afin de documenter cette mobilité humaine, nous avons utilisé des données de localisation journalière de téléphones mobiles via l'opérateur mobile Orange Madagascar entre janvier et juin 2015 afin d'estimer la mobilité humaine. Ces données ont été couplées avec les données nationales de prévalence du *Plasmodium falciparum* P_fPR et les nombres de cas des données de routine. Nous avons essayé d'estimer la probabilité ou la part de la mobilité dans la transmission du paludisme à Madagascar liée à ce déplacement. Les principales sources et puits de l'infection palustre ont été identifiés dans cette étude. Cette approche a été déjà utilisée dans plusieurs pays africains comme le Kenya (Wesolowski et al., 2012), Zanzibar (Tatem et al., 2009) et la Namibie (Tatem et al., 2014) pour le paludisme et

pour d'autres maladies à transmission vectorielle comme la dengue au Pakistan (Wesolowski et al., 2015).

Avec tous les déplacements possibles entre les communes, les districts et les régions, il nous a semblé judicieux de réduire et de nous focaliser sur une zone géographique d'intérêt, la capitale Antananarivo, pour mieux interpréter les résultats de cette analyse.

5.3 Notion d'importation de l'infection palustre dans la capitale Antananarivo par la mesure de la probabilité d'être infectée par cette voie

La capitale Antananarivo est le centre économique mais aussi géographique du pays. Il s'agit d'un carrefour réunissant les routes allant d'est en ouest, du nord au sud. Elle abrite au environ de 2 millions d'habitants (UPDR, 2003). Le paludisme a été depuis longtemps identifié dans cette zone mais toujours avec un assez faible nombre de cas (Domarle et al., 2006; Rabarijaona, 2006). En dehors de la taille de la population, et du fait que ce district constitue un véritable carrefour géographique reliant les différentes régions, cette zone est aussi classée parmi les zones en pré-élimination du paludisme. Enfin, le choix a été argumenté par la forte possession de téléphones mobiles de la population citadine (INSTAT, 2013). En nous focalisant sur la capitale, nous avons estimé l'importation probable des infections palustres sur cette ville. Comme l'information sur la notion de voyage n'est pas connue pour le nombre de cas confirmé, nous ne pouvons dire avec exactitude s'il y a eu importation de l'infection ou non. Nous n'avons pu calculer que la probabilité pour une personne donnée d'être infectée et nous avons pu estimer la proportion de personnes ayant pu être infectées parmi celles qui se sont déplacées. Nous avons ainsi pu calculer la proportion de cas importés probables pour la ville. La distinction entre un cas de paludisme importée ou autochtone ne peut se faire que dans les formations sanitaires appartenant au réseau sentinelle de surveillance du paludisme autochtone mis en place depuis 2007 (Randrianasolo et al., 2010). Ce réseau inclut trois districts de la capitale à savoir Antananarivo, Antananarivo Avaradrano, Antananarivo Atsimondrano. Il permet d'apporter des informations sur les cas vus en consultation uniquement même s'il ne concerne qu'une partie des centres de santé existants dans ces districts. Malheureusement, ces données qui n'ont pas été disponibles durant la réalisation de cette thèse m'ont restreint dans l'analyse.

Nous avons constaté que les districts sources et puits sont souvent proches l'un de l'autre. Ceci s'expliquerait par le fait qu'il y a une hétérogénéité dont nous avons mis en avant l'évidence, entre les districts dans un même faciès ou dans la même condition bioclimatique. Ces résultats concordent avec l'affirmation de Wangdi et al. sur le fait que la situation épidémiologique du paludisme des deux côtés d'une frontière s'interfère quand ladite frontière permet un libre passage des populations (Wangdi, 2011).

Ce modèle est applicable à tous les districts voire même toutes les communes de Madagascar d'autant plus que la couverture en réseau de téléphonie mobile ne cesse de croître dans le pays. D'autres méthodes sont à explorer pour estimer la mobilité de la population (Isaacman et al., 2012; Wesolowski, 2015). Néanmoins avec notre approche nous avons pu estimer l'importation potentielle du paludisme vers la capitale en identifiant en même temps les sources probables.

5.4 Enquête sur la mobilité réelle et possession de téléphones mobiles

L'enquête qui s'est déroulée à Moramanga d'août 2016 à février 2017 a permis de montrer que la population est peu mobile que ce soit dans une zone urbaine ou rurale. Les déplacements concernent surtout les adultes âgés de plus de 25 ans. La mobilité s'effectue surtout entre les communes du district de Moramanga, ce qui signifie que le mouvement est surtout local comme le résultat obtenu dans le chapitre 3. Cette tendance locale serait liée au motif ou type de déplacement de la population du district. Le motif de déplacement prédominant est surtout d'ordre familial.

Le nombre d'utilisateurs de téléphone mobile était de 29,7% parmi les personnes enquêtées ce qui n'est pas loin des 30,2% de la moyenne nationale (INSTAT, 2013). Ce résultat indique qu'il y a une grande part de la population qui ne possédait pas encore de téléphone au moment de notre passage. Néanmoins, notre enquête se voulait représentative du district de Moramanga en passant par le biais de l'observatoire de santé et de population suivi par l'IPM. Bien qu'ayant un budget limité, cette enquête a permis d'évaluer les usages de la téléphonie mobile, en lien avec les déplacements des personnes ce qui complète les informations sur la mobilité mesurée avec les données de téléphonie mobile fournies par les opérateurs. Ce dernier volet de notre travail reflète les contraintes et les reculs à prendre en compte dans l'estimation de la mesure de la mobilité à partir des données de téléphonie mobile.

Conclusion générale

Le Paludisme reste un problème majeur de santé publique à Madagascar, malgré une lutte déjà longue. Cette lutte est fortement soutenue par des financements internationaux et elle nécessite des ressources importantes. Comprendre les facteurs de propagation sur de plus longues distances et les risques d'introduction dans les zones en pré-élimination est un élément clé pour limiter l'impact du paludisme et aider son contrôle. Toutefois, l'identification de la circulation d'une maladie à travers Madagascar s'annonçait très difficile étant donné du peu de données existantes sur les déplacements humains. De telles données peuvent généralement être obtenues soit d'un système d'enregistrement systématique, tels que le font les compagnies de transport (par exemple, via les billets d'avion), soit d'une investigation ou d'une enquête spécifique à cette question. Cette mobilité n'avait jamais été évaluée à Madagascar. Par ailleurs des paramètres environnementaux tels que le climat, l'altitude, les précipitations contribuent de manière concomitante avec la mobilité à expliquer la présence et la propagation spatiale du paludisme. Pour le paludisme, des travaux antérieurs ont permis l'identification de différents faciès épidémiologiques avec une variation de transmission d'un faciès à l'autre. Une analyse de la dynamique du paludisme dans le pays s'est avérée nécessaire afin de contribuer à identifier les zones les plus à risque. De ce fait, une analyse spatio-temporelle du nombre de cas rapportés pendant cinq ans a été réalisée dans cette étude ainsi qu'une identification des principales zones exportatrices et importatrices d'infection palustre en tenant compte de la mobilité humaine.

Nos analyses concernant la dynamique spatio-temporelle du paludisme à Madagascar ont montré que le paludisme gagne du terrain sur les Hautes Terres et les Marges qui sont pourtant historiquement des zones à faible transmission. Les données de nombre de cas de paludisme utilisées dans ce travail sont des données issues des rapports de routine à l'échelle nationale en provenance du service statistique du Ministère de la santé publique. En dehors du caractère officiel, ces données présentent un avantage majeur qui est l'exhaustivité et la

pérennité. Cependant, en dehors des supervisions de la direction de lutte contre le paludisme, la vérification du respect de critères de définition des cas n'a pas pu se faire dans le cadre de ce travail. Ce sont des données antérieures et nous n'avons pas pu les comparer à celles d'autres projets opérationnels menés par d'autres acteurs de lutte. Cette comparaison aurait permis de mieux comprendre les données et les résultats obtenus. Par ailleurs, un complément de données récentes 2015-2016 aurait apporté plus de valeur et de visibilité à l'interprétation de la dynamique du paludisme à Madagascar. Nombreuses sont les zones enclavées, difficilement accessibles par la route ce qui constituerait potentiellement une limite à la couverture en santé et à la connaissance de la situation réelle du paludisme dans ces zones.

La confrontation des données de téléphones mobiles avec des données de prévalence pour quantifier la mobilité et la circulation de l'infection palustre a permis d'identifier les principales sources d'exportations ainsi que les zones importatrices des infections à travers Madagascar. Les zones exportatrices d'infections identifiées dans cette analyse sont spatialement corrélées avec la distribution des cas décrite dans le résultat du chapitre 2. Ce sont des zones à incidence élevée de la côte est et ouest. Par contre, les zones importatrices sont sur les Hautes Terres Centrales. Les données de téléphonie mobile fournies étant exprimées en pourcentage, elles engendrent un biais dans les résultats puisqu'elles n'indiquent pas le nombre d'utilisateurs pour chaque commune pour pouvoir calculer le nombre exact de ceux qui étaient en déplacement. La possession de téléphone portable ne cesse d'augmenter, parallèlement à l'extension de la couverture réseau, mais elle est actuellement loin d'être une réalité dans chaque ménage. Il y a donc une importante partie des déplacements de la population qui échappe à cette méthode d'estimation. Les données de téléphonie mobile ont été difficiles à obtenir pour cette étude et un seul opérateur a accepté de fournir des données agrégées alors que le pays était couvert par trois grands opérateurs téléphoniques au moment de la réalisation de l'étude. Il y a donc une limite à l'interprétation des résultats obtenus. La participation des autres opérateurs aurait pu donner une meilleure estimation et potentiellement un résultat plus représentatif.

L'enquête effectuée dans l'observatoire de Moramanga a permis d'avoir des données réelles sur la mobilité et sur l'usage des téléphones mobiles dans une commune urbaine et une commune rurale. La commune de Moramanga est loin d'être représentative de Madagascar

mais ce terrain d'étude trouve son intérêt par la présence de l'observatoire de population qui a facilité notre étude en donnant des données de populations relativement fiables. En effet, il y a un passage annuel effectué pour prendre différents indicateurs démographiques et de santé alors qu'au niveau national, le dernier recensement national remonte à 1993 . Ces données d'enquête auraient pu être complétées par la réalisation de tests de diagnostic rapide et des frottis sanguins pour ceux qui ont déclaré avoir fait un voyage dans des zones endémiques afin de mesurer effectivement s'il y a eu infection ou non durant le voyage. L'ajout de ce volet sur la transmission du paludisme aurait permis de tester les résultats obtenus dans le chapitre 3 et de comparer l'importation de l'infection palustre selon deux méthodes différentes. En plus de ces tests, la réalisation d'enquêtes sur la mobilité dans une commune source (exportatrice) et une commune « puits » (importatrice) aurait aussi validé l'estimation de la diffusion spatiale de l'infection palustre. Mais par manque de moyens financiers et par la durée limitée du travail de thèse, nous nous sommes focalisés sur les questionnaires sur la mobilité à Moramanga. Cependant, par cette étude d'envergure nationale, nous avons identifié ici un outil, avec différentes composantes, potentiellement utile à l'investigation de la dynamique d'une maladie à transmission vectorielle. L'originalité de notre approche repose essentiellement sur la prise en compte du facteur mobilité humaine qui est un élément peu connu et peu étudié en épidémiologie à Madagascar.

Ce travail répond en premier lieu à un intérêt en santé publique par sa contribution à la description et la compréhension de l'épidémiologie du paludisme à Madagascar. Il montre l'intérêt des approches interdisciplinaires pour comprendre l'épidémiologie des maladies avec en particulier des approches géographiques pour réaliser des analyses spatiales et des analyses de flux. Il montre également comment les données de téléphonie mobile omniprésentes, peuvent être utilisées pour estimer ou mesurer la mobilité humaine. Il contribuera à apporter des arguments pour de futures demandes d'accès aux informations et aux données des opérateurs de réseau téléphonique par la Direction de Lutte contre le Paludisme à Madagascar afin de mieux contrôler la distribution de l'infection. Cette thèse sur Madagascar offre une nouvelle voie de recherche intégrée dans la lutte contre les maladies à transmission vectorielle. Elle devrait permettre d'éclairer les décideurs en charge des programmes de lutte sur les zones à cibler en fonctions des objectifs à atteindre et ainsi de contribuer à réorganiser la lutte pour un meilleur contrôle.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Acharya B. K., Cao C., Lakes T., Chen W., Naeem S. 2016. Spatiotemporal analysis of dengue fever in Nepal from 2010 to 2014. *BMC Public Health*, 1–10.
- Adlaoui E., Faraj C., El Bouhmi M., El Aboudi A., Ouahabi S., Tran A., Fontenille D., El Aouad R. 2011. Mapping malaria transmission risk in Northern Morocco using entomological and environmental data. *Malaria Research and Treatment*, 2011, 391–463.
- Alencar C. H., Ramos A. N., dos Santos E. S., Richter J., Heukelbach J. 2012. Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: Focus on different spatial analysis approaches. *Tropical Medicine and International Health*, 17(4), 518–525.
- Andrianarivo A., Razanaka S., Batti A. 2009. Suivi de l'occupation du sol par imagerie satellitale pour la mise en place des aires protégées .
- Andrianasolo A. H. 2017. Comportements en cas de fièvre ou de toux dans quatre districts de Madagascar. Déterminants et implications pour l' accès à la santé. Université de Bourgogne Franche-Comté.
- Andriantsoa R. 2016. Géographie de Madagascar.
<http://gasikar-histo.eonsite.com/pages/geographie/>
- Arevalo-Herrera M., Quinones M. L., Guerra C., Céspedes N., Giron S., Ahumada M., Pinos J. G., Padilla N., Terrientes Z., Rosas A., Padilla J. C., Escalante A. A., Beier J. C., Herrera S. 2012. Malaria in selected non-Amazonian countries of Latin America. *Acta Tropica*, 121(3), 303–314.
- Assemblée Nationale. 2014. Loi Organique n ° 2014-018.
- Aubry P. 2005. Histoire du paludisme. Le paludisme à Madagascar.
<http://medecinetropicale.free.fr/cours/histoirepalu.htm>
- Aubry P. 2015. Paludisme. *Médecine Tropicale*, pp. 1–24.

- Bencimon C., Belmonte O., Randrianarivejosia M., Grosjean P., Pfister P., Combe P. 2005. Diagnostic du paludisme dans le ville d'Antananarivo: réflexion à partir des résultats obtenus à l'Institut Pasteur de Madagascar de 2001 à 2004. *Santé publique*, (1), 198–199.
- Bengtsson L., Gaudart J., Lu X., Moore S., Wetter E., Sallah K., Rebaudet S., Piarroux R. 2015. Using mobile phone data to predict the spatial spread of cholera. *Scientific Reports*, 5, 1-5.
- Bhatia R., Rastogi R. M., Ortega L. 2013. Malaria successes and challenges in Asia. *Journal of Vector Borne Diseases*, 50(4), 239–247.
- Bidou J.-E., Droy I., Rasolofo P. 2006. Risque climatique et vulnérabilité alimentaire dans le Sud de Madagascar : question d ' échelle , questions de méthode. *Interactions Nature-Société, Analyse et Modèles*, 1–6.
- Breslow, Day. 1987. Rates and rate standardization. *Statistical methods in cancer research. Volume II-The design and analysis of cohort studies* (pp. 49–79). IARC Scientific Publication No 82. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Choi.
- Buckee C. O., Wesolowski A., Eagle N. N., Hansen E., Snow R. W. 2013. Mobile phones and malaria: Modeling human and parasite travel. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 11(1), 15–22.
- Caminade C., Kovats S., Rocklov J., Tompkins A. M., Morse A. P., Colon-Gonzalez F. J., Stenlund H., Martens P., Lloyd S. J. 2014. Impact of climate change on global malaria distribution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(9), 3286–3291.
- Cantlie J., Simpson W. J., Giles G. M. 1907. Malaria in Madagascar. *The journal of tropical medicine and hygiene* (Vol. X).
- Carret J-C., Rajaonson B., Feno P. J., Brand J. 2010. L'environnement à Madagascar : un atout à préserver, des enjeux à maîtriser. *Madagascar Policy Notes*.
- CDC. 2015. Malaria. <https://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html>
- CETUD. 2015. Mobilité urbaine: Une enquête pour comprendre les déplacements des dakarois. <http://www.cetud.sn/index.php/actualites/61-une-enquete-pour-comprendre-les-deplacements-des-dakarois.html>

- Charu V., Zeger S., Gog J., Bjørnstad O. N., Kissler S., Simonsen L., Grenfell B. T., Viboud C. 2017. Human mobility and the spatial transmission of influenza in the United States. *PLoS Computational Biology*, 13(2), 1–23.
- Chastel C. 2006. Changements climatiques et maladies infectieuses- Climate change and infectious diseases. *La Lettre de l'Infectiologie*, (3), 258–261.
- Chen D., Moulin B., Wu J. 2015. Analyzing and modeling spatial and temporal dynamics of infectious diseases (Wiley). Canada: John Wiley Sons.
- Chilundo B., Sundby J., Aanestad M. 2004. Analysing the quality of routine malaria data in Mozambique. *Malaria Journal*, 3(1), 3.
- Chima R. I., Goodman C. A., Mills A. 2003. The economic impact of malaria in Africa: A critical review of the evidence. *Health Policy*, 63(1), 17–36.
- Chirebvu E., Chimbari M. J., Ngwenya B. N. 2014. Assessment of risk factors associated with malaria transmission in tubu village, northern Botswana. *Malaria Research and Treatment*, 2014, 403069.
- Clements A. C., Barnett A. G., Cheng Z., Snow R. W., Zhou H. 2009. Space-time variation of malaria incidence in Yunnan province, China. *Malaria Journal*, 8(1), 180.
- Coleman M., Coleman M., Mabuza A. M., Kok G., Coetzee M., Durrheim D. N. 2009. Using the SaTScan method to detect local malaria clusters for guiding malaria control programmes. *Malaria Journal*, 8, 68.
- Coosemans M., Wery M., Mouchet J., Carnevale P. 1992. Transmission factors in malaria epidemiology and control in Africa. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*.
- Cornell University, FOFIFA, INSTAT. 2001. Analyse spatiale de la production rizicole malgache.
- Cornet A. 1974. Essai cartographique bioclimatique à Madagascar. Laboratoire de botanique, ORSTOM. Office de la recherche scientifique et technique Outre-Mer.
- Crichton N. 1995. Prevalence and incidence. *Journal of Clinical Nursing*, 9, 178–188.

- Debord T., Danis M. 2008. Prise en charge et prévention du paludisme d ' importation à Plasmodium falciparum: recommandations pour la pratique clinique 2007 (Vol. 2). <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2008.03.003>
- Debrand T., Taffin C. 2005. Les facteurs structurels et conjoncturels de la mobilité résidentielle depuis 20 ans. *Economie et Statistique*, 381(1), 125–146.
- Desai M., Kuile F. O. ter, Nosten F., McGready R., Asamoah K., Brabin B., Newman R. D. 2007. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis*, 7(2), 93–104.
- Domarle O., Razakandrainibe R., Rakotomalala E., Jolivet L., Randremanana R. V., Rakotomanana F., Ramarokoto C. E., Soares J.-L., Ariey F. 2006. Seroprevalence of malaria in inhabitants of the urban zone of Antananarivo, Madagascar. *Malaria Journal*, 5, 106.
- Dribe M., Van Bavel J., Campbell C. 2012. Social mobility and demographic behavior: Long term perspectives. *Demographic Research*, 26, 173–190.
- Duval P., Ribes G. C. De, Ranjalahy J., Quilici M. L., Fournier J. M. 1999. Cholera in Madagascar. *Lancet (British Edition)*, 353(9169), 2068.
- Endo N., Eltahir E. A. B. 2016. Environmental determinants of malaria transmission in African villages. *Malaria Journal*, 1–11.
- Estrade F. 1957. Bilan de dix années de lutte anti-palustre. *Problèmes actuels. 3è congrès de la PIOSA* (pp. 75–76).
- FAO. 2016. La FAO et les 17 Objectifs de développement durable. Bureau de la Représentation de la FAO au Maroc: Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.
- Fischer L., Sterneck M., Claus M., Costard-Jäckle a, Fleischer B., Herbst H., Rogiers X., Broelsch C. E. 1999. Transmission of malaria tertiana by multi-organ donation. *Clinical Transplantation*, 13(6), 491–495.

- FMI. 2015a. République De Madagascar : Document sur les questions générales. Rapport du FMI N° 15/25, 1–4.
http://www.who.int/entity/countryfocus/cooperation_strategy/countries/ccs_gin_final_fr.pdf
- FMI. 2015b. République de Madagascar: consultations de 2014 au titre de l'article IV- Rapport des services du FMI.
- Gallup J. L., Sachs J. D. 2001. The economic burden of malaria. *American Society of Tropical Medecine Hygiene*, 64, 85–96.
- Gething P. W., Patil A. P., Smith D. L., Guerra C. a., Elyazar I. R. F., Johnston G. L., Tatem A. J., Hay S. I. 2011. A new world malaria map: Plasmodium falciparum endemicity in 2010. *Malaria Journal*, 10(1), 378.
- González M. C., Hidalgo C. A., Barabási A.-L. 2008. Understanding individual human mobility patterns. *Nature*, 453(7196), 779–82.
- Greenwood B., Mutabingwa T. 2002. Malaria in 2002. *Nature*, 415(6872), 670–672.
- Guttman A. 2014. Evaluation des méthodes statistiques en épidémiologie spatiale : cas des méthodes locales de détection d'agrégats. Université d'Auvergne.
- Hay S. I., Guerra C. A., Gething P. W., Patil A. P., Tatem A. J., Noor A. M., Kabaria C. W., Manh B. H., Elyazar I. R. F., Brooker S., Smith D. L., Moyeed R. A., Snow R. W. 2009. A World Malaria Map: Plasmodium falciparum Endemicity in 2007. *PLoS Medicine*, 6(3), 48.
- Howes R. E., Mioramalala S. A., Ramiranirina B., Franchard T., Rakotorahalahy A. J., Bisanzio D., Gething P. W., Zimmerman P. A., Ratsimbaoa A. 2016. Contemporary epidemiological overview of malaria in Madagascar: operational utility of reported routine case data for malaria control planning. *Malaria Journal*, 15(1), 502.
- Huber J. H., Johnston G. L., Greenhouse B., Smith D. L., Perkins T. A. 2016. Quantitative, model-based estimates of variability in the generation and serial intervals of Plasmodium falciparum malaria. *Malaria Journal*, 15(1), 490.
- Hviid L., Staalsoe T. 2004. Malaria immunity in infants: A special case of a general phenomenon? *Trends in Parasitology*, 20(2), 66–72.

- INED. 2010. Le paludisme: des succès récents et des efforts à ne pas relâcher. Les mémos de la démo. Institut national d'études démographiques.
- INSTAT. 2012. Enquête nationale sur le suivi des objectifs du millénaire pour le développement à Madagascar : Caractéristiques sociodémographiques de la population. Antananarivo.
- INSTAT. 2013. Enquête nationale sur le suivi des Objectifs du Millénaire pour le Développement à Madagascar: OBJECTIF 01. INSTAT.
- INSTAT. 2014. Enquête nationale sur le suivi des objectifs du millénaire pour le développement à Madagascar. 2012-2013 Étude Nationale. Synthèse des différents thèmes. INSTAT.
http://instat.mg/essai/wp-content/uploads/2014/12/ensomd-2012-2013_resume.pdf
- INSTAT, PNLP, Institut Pasteur de Madagascar, ICF International. 2013. Malaria Indicator Survey 2013. <http://dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS17/MIS17.pdf>
- INSTAT, PNLP, Institut Pasteur de Madagascar, ICF International. 2016. Malaria indicator survey 2016.
- International Monetary Fund. 2015. Republic of Madagascar. Asian Perspectives (Vol. 15).
- IOM, UNDESA. 2012. Migration and human mobility. UN system task team on the post-2015. UN development agenda.
- Isaacman S., Becker R., Cáceres R., Martonosi M., Rowland J., Varshavsky A., Willinger W. 2012. Human Mobility Modeling at Metropolitan Scales. *Acm*, 239–251.
- Kazembe L., Mpeketula P. 2009. Detecting geographical variability in risk of malaria-attributable morbidity using spatial models. *Biomedical Statistics and Clinical Epidemiology*, 3(1), 43–49.
- Keegan L. T., Dushoff J. 2013. Population-level effects of clinical immunity to malaria. *BMC Infectious Diseases*, 13, 428.

- Kesteman T., Rafalimanantsoa S. A., Razafimandimby H., Rasamimanana H. H., Raharimanga V., Ramarosandratana B., Ratsimbao A., Ratovonjato J., Elissa N., Randrianasolo L., Finlay A., Rogier C., Randrianariveojosia M. 2016. Multiple causes of an unexpected malaria outbreak in a high-transmission area in Madagascar. *Malaria Journal*, 15(1), 57.
- Kieffer L., Masse F., Doignon Y. 2016. L'analyse de la mobilité quotidienne : Quand les Big Data veulent remplacer les enquêtes mobilité (p. 3). Conference proceedings.
- Kitchen A. D., Chiodini P. L. 2006. Malaria and blood transfusion. *Vox Sanguinis*, 90(2), 77–84.
- Langhorne J., Ndungu F. M. M., Sponaas A.-M., Marsh K. 2008. Immunity to malaria: more questions than answers. *Nature Immunology*, 9(7), 725–732.
- Le Menach A., Tatem A. J., Cohen J. M., Hay S. I., Randell H., Patil A. P., Smith D. L. 2011. Travel risk, malaria importation and malaria transmission in Zanzibar. *Scientific Reports*, 1, 93.
- Lopez-Escartin N. 1991. Données de base sur la population: Madagascar. In SPIT (Ed.) (p. 14). CEPED.
- Lu G., Zhou S., Horstick O., Wang X., Liu Y., Müller O. 2014. Malaria outbreaks in China (1990-2013): a systematic review. *Malaria Journal*, 13(1), 269.
- Martens P., Hall L. 2000. Malaria on the move: Human population movement and malaria transmission. *Emerging Infectious Diseases*, 6(2), 103–109.
- Melchior L. A. K., Neto F. C. 2016. Spatial and spatio-temporal analysis of malaria in the state of Acre, western Amazon, Brazil. *Geospatial Health*, 11(3).
- Mikkelsen M. R., Christensen P. 2009. Is Children's Independent Mobility Really Independent? A Study of Children's Mobility Combining Ethnography and GPS/Mobile Phone Technologies. *Mobilities*, 4(1), 37–58.
- Ministère de la sante du planning familial et de la protection sociale de Madagascar. 2011. Plan de développement secteur santé 2007-2011.

- Mohanty S., Mishra S. K., Pati S. S., Pattnaik J., Das B. S. 2003. Complications and mortality patterns due to Plasmodium falciparum malaria in hospitalized adults and children, Rourkela, Orissa, India. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene, 97(1), 69–70.
- Mouchet J. 1998. L'origine des épidémies de paludisme sur les Plateaux de Madagascar et les montagnes d'Afrique de L'est et du Sud. Bulletin de la Societe de pathologie exotique, 91(1), 64–66.
- Mouchet J. 1999. Vecteurs et facteurs d'environnement du paludisme. Transfusion Clinique et Biologique, 6(1), 35–43.
- Mouchet J., Blanchy S. 1995. Particularités et stratification du paludisme à Madagascar. Cahiers Santé, 5(6), 386–388.
- Mouchet J., Carnevale P., Coosemans M., Fontenille D., Ravaonjanahary C., Richard A., Robert V. 1993. Typologie du paludisme en Afrique. In Cahiers Santé (Vol. 3, pp. 220–238).
- Mouchet J., Laventure S., Blanchy S., Fiararamonti R., Rakotonjanabelo A., Rabarison P., Sircoulon J., Roux J. 1997. The reconquest of Madagascar Highlands by malaria. Parasitologie, (2).
- MSANP. 2007. Plan Stratégique de Lutte contre le Paludisme 2007-2012. Ministère de Santé publique de Madagascar
- MSANP. 2012. Plan strategique de Lutte contre le paludisme 2013-2017. Ministère de Santé publique de Madagascar
- MSANP. 2013a. Annuaire des statistiques du secteur santé de Madagascar année 2013. Ministère de Santé publique de Madagascar
- MSANP. 2013b. Plan Strategique de lutte contre le paludisme Madagascar 2013- 2017. Ministère de Santé publique de Madagascar
- MSANP, SSSD. 2010. Annuaire des statistiques du secteur santé 2009 (Vol. 32). Ministère de Santé publique de Madagascar

- Murdock C. C., Sternberg E. D., Thomas M. B. 2016. Malaria transmission potential could be reduced with current and future climate change. *Scientific Reports*, 6(November 2015), 27771.
- O'Grady T. 2012. Histoire du paludisme – Sir Ronald Ross.
<https://thoracotomie.com/2012/08/04/histoire-du-paludisme-sir-ronald-ross/>
- Odolini S., Gautret P., Parola P. 2012. Epidemiology of imported malaria in the Mediterranean region. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 4(1).
- OMS. 2000. Série de rapports techniques- Comité OMS d'experts du paludisme. Organisation Mondiale de la Santé
- OMS. 2014. Rapport sur le paludisme dans le monde 2014. Organisation Mondiale de la Santé
- OMS. 2015. Rapport sur le paludisme dans le monde 2015. Organisation Mondiale de la Santé
- OMS. 2016. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176720/1/9789242564990_fre.pdf?ua=1&ua=1
- Opsahl T., Panzarasa P. 2009. Clustering in weighted networks. *Social Networks*, 31(2), 155–163.
- Owusu-Ofori A. K., Parry C., Bates I. 2010. Transfusion-transmitted malaria in countries where malaria is endemic: a review of the literature from Sub-Saharan Africa. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 51(10), 1192–1198.
- Penny M. a, Maire N., Bever C. a, Pemberton-Ross P., Briët O. J. T., Smith D. L., Gething P. W., Smith T. a. 2015. Distribution of malaria exposure in endemic countries in Africa considering country levels of effective treatment. *Malaria Journal*, 14(1), 384.
- Perillo T. 2008. Les îles éparses. *Revue d'Ecologie : La terre et la vie*, 63(1–2), 115–116.
- Picheral H. 2001. Dictionnaire raisonné de géographie de la santé. Université Montpellier III- Paul Valéry

- Plagas M. I. De, Pesticide G., Rica C., Final I. 2002. Standardization : A Classic Epidemiological Method for the Comparison of Rates. *Epidemiological bulletin/PAHO*, 23(3), 2000–2003.
- Plat D. 2003. *Mobilites quotidiennes en afrique subsaharienne*. Lumiere Lyon 2.
- Pocquet N., Darriet F., Zumbo B., Milesi P., Thiria J., Bernard V., Toty C., Labbé P., Chandre F. 2014. Insecticide resistance in disease vectors from Mayotte: an opportunity for integrated vector management. *Parasites Vectors*, 7, 299.
- Population Reference Bureau. 2016. 2016 World Population Data Sheet. 2015 World Population Data Sheet, 23.
- Portraits de médecins. 2014.
http://medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/laveran_charles_louis-alphonse.html
- Prothero R. M. 1977. Disease and mobility: a neglected factor in epidemiology. *International Journal of Epidemiology*, 6(3), 259–267.
- Quet F. 2010. *Outils épidémiologiques pour l'étude de l'épilepsie en zone tropicale, intérêts et applications*. Université de Limoges.
- Rabarijaona L. P., Ariey F., Matra R., Cot S., Raharimalala A. L., Ranaivo L. H., Le Bras J., Robert V., Randrianariveolosia M. 2006. Low autochthonous urban malaria in Antananarivo (Madagascar). *Malaria Journal*, 5(27), 1–9.
- Rajatonirina S., Rakotomanana F., Randrianasolo L., Razanajatovo N. H., Andriamandimby S. F., Ravolomanana L., Randrianarivo-Solofoniaina A. E., Reynes J.-M., Piola P., Finlay-Vickers A., Heraud J.-M., Richard V. 2014. Early-warning health and process indicators for sentinel surveillance in Madagascar 2007-2011. *Online Journal of Public Health Informatics*, 6(3), e197.
- Rakotomanana F., Ratovonjato J., Rendremanana R. V., Randrianasolo L., Raherinjafy R., Rudant J.-P., Richard V. 2010. Geographical and environmental approaches to urban malaria in Antananarivo (Madagascar). *BMC Infectious Diseases*, 10, 173.

- Randrianasolo L., Raelina Y., Ratsitorahina M., Ravolomanana L., Andriamandimby S., Heraud J.-M., Rakotomanana F., Ramanjato R., Randrianarivo-Solofoniaina A. E., Richard V. 2010. Sentinel surveillance system for early outbreak detection in Madagascar. *BMC Public Health*, 10, 31.
- Randrianasolo L., Tafangy P., Raharimalala L., Ratsimbasoa A., Randriamanantena A., Randrianarivojosia M. 2007. à Madagascar : étude préliminaire en 2003. *Cahiers Santé*, 17, 69–73.
- Randriantsimaniry D. 1995. Lutte antivectorielle dans l'épidémie des plateaux de Madagascar. In *Cahiers Santé* (pp. 392–396).
- Ratsimbasoa A., Ravony H., Vonimpaisomihanta J.-A., Raherinjafy R., Jahevitra M., Rapelanoro R., Rakotomanga J. D. D. M., Malvy D., Millet P., Ménard D. 2012. Management of uncomplicated malaria in febrile under five-year-old children by community health workers in Madagascar: reliability of malaria rapid diagnostic tests. *Malaria Journal*, 11(1), 85.
- Razafimanjato J. Y. 1997. Recensement general de la population et de l'habitat (Vol. 2).
- Razafimanjato J. Y., Randriamanjakaso J. H., Rabeza V. R., Rakotondrajaona N. H., Allman J. 2001. La situation démographique de Madagascar. http://www.persee.fr/doc/pop_0032-4663_2001_num_56_4_7297
- Razafindrakoto M., Roubaud F., Washsberger J.-M. 2013. Institution, gouvernance et croissance de long terme à Madagascar: l'enigme et le paradoxe.
- Rebaudet S., Bogreau H., Silai R., Lepère J. F., Bertaux L., Pradines B., Delmont J., Gautret P., Parola P., Rogier C. 2010. Genetic structure of *Plasmodium falciparum* and elimination of Malaria, comoros archipelago. *Emerging Infectious Diseases*, 16(11), 1686–1694.
- Robert V., Boudin C. 2002. Biologie de la transmission homme-moustique du *Plasmodium*, (1), 6–20.
- Rogerson S. J., Mwapasa V., Meshnick S. R. 2007. Malaria in pregnancy: Linking immunity and pathogenesis to prevention. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 77(SUPPL. 6), 14–22.

- Roll Back Malaria. 2008. Données, chiffres et stratégies clés; Plan d'action mondial contre le paludisme.
- Ruktanonchai N. W., DeLeenheer P., Tatem A. J., Alegana V. A., Caughlin T. T., zu Erbach-Schoenberg E., Lourenço C., Ruktanonchai C. W., Smith D. L. 2016. Identifying Malaria Transmission Foci for Elimination Using Human Mobility Data. *PLoS Computational Biology*, 12(4), 1–19.
- Sachs J., Malaney P. 2002. The economic and social burden of malaria. *Nature*, 415(6872), 680–685.
- Sahai H., Khurshid A. 1993. Confidence Intervals for the Mean of a Poisson Distribution: A Review. *Biometrical Journal*, 35(7), 857–867.
- Sama W., Dietz K., Smith T. 2006. Distribution of survival times of deliberate *Plasmodium falciparum* infections in tertiary syphilis patients. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(9), 811–816.
- Sheehan T. J., DeChello L. M. 2005. A space-time analysis of the proportion of late stage breast cancer in Massachusetts, 1988 to 1997. *International Journal of Health Geographics*, 4, 15.
- Shi B., Zheng J., Qiu H., Yang G.-J., Xia S., Zhou X.-N. 2017. Risk assessment of malaria transmission at the border area of China and Myanmar. *Infectious Diseases of Poverty*, 6(1), 108.
- Smith D. L., Dushoff J., Snow R. W., Hay S. I. 2005. The entomological inoculation rate and *Plasmodium falciparum* infection in African children. *Nature*, 438(7067), 492–495.
- Smith D. L., McKenzie F. E. 2004. Statics and dynamics of malaria infection in *Anopheles* mosquitoes. *Malaria Journal*, 3, 13.
- Snow R. W., Korenromp E. L., Gouws E. 2004. Pediatric Mortality in Africa : *Plasmodium Falciparum* Malaria As a Cause or Risk ?, 71(Suppl 2), 16–24.
- Sokhna C., Ndiath M. O., Rogier C. 2013. The changes in mosquito vector behaviour and the emerging resistance to insecticides will challenge the decline of malaria. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(10), 902–907.

- Sorg J.-P. 1998. Organisation de la recherche forestière dans les zones sèches : un cas concret dans l'ouest de Madagascar. *Ecological Studies*, 17–20.
- SSSD, MSANP. 2011a. Annuaire des statistiques du secteur santé de Madagascar 2010.
- SSSD, MSANP. 2011b. Annuaire des statistiques du secteur santé de Madagascar 2011.
- Steffen R., Rickenbach M., Wilhelm U., Helminger A., Steffen R., Rickenbach M., Wilhelm U. 2011. Health Problems after Travel to Developing Countries *Health Problems After Travel to Developing Countries*, 156(1), 84–91.
- Takken W., Koenraadt C. J. M. 2013. Ecology of parasite-vector interactions (Vol. 3). Wageningen Academic.
- Tantely M. L., Goff G. Le, Boyer S., Fontenille D. 2016. An updated checklist of mosquito species (Diptera : Culicidae) from Madagascar, 23, 20.
- Tatem A. J., Huang Z., Narib C., Kumar U., Kandula D., Pindolia D. K., Smith D. L., Cohen J. M., Graupe B., Uusiku P., Lourenço C. 2014. Integrating rapid risk mapping and mobile phone call record data for strategic malaria elimination planning. *Malaria Journal*, 13(1), 52.
- Tatem A. J., Qiu Y., Smith D. L., Sabot O., Ali A. S., Moonen B. 2009. The use of mobile phone data for the estimation of the travel patterns and imported *Plasmodium falciparum* rates among Zanzibar residents. *Malaria Journal*, 8, 287.
- The world bank. 2014. World Development Indicators 2014. International Bank for Reconstruction and Development.
- UNICEF, WHO. 2015. Reversing the Incidence of Malaria 2000–2015. Library cataloguing-in-Publication data.
- UPDR. 2003. Monographie de la région d'Antananarivo.
- USAID. 2014. President's malaria initiative.
- USAID. 2015. Community health worker incentives in Madagascar: Learned lessons.

- USAID. 2016. President 's malaria initiative 2016. <https://www.pmi.gov/docs/default-source/default-document-library/malaria-operational-plans/fy16/fy-2016-madagascar-malaria-operational-plan.pdf?sfvrsn=5>
- Villeneuve P. J., Schaubel D. E., Fenton S. S., Shepherd F. A., Jiang Y., Mao Y. 2007. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 7(4), 941–948.
- Wang T., Xue F., Chen Y., Ma Y., Liu Y. 2012. The Spatial Epidemiology of Tuberculosis in Linyi, China, 2005- 2010. *BMC Publi Health*, 12(885), 0–7.
- Wangdi K., Kaewkungwal J., Singhasivanon P., Silawan T., Lawpoolsri S., White N. J. 2011. Spatio-temporal patterns of malaria infection in Bhutan: a country embarking on malaria elimination. *Malaria Journal*, 10(April), 89.
- Wesolowski A., Eagle N., Tatem A. J., Smith D. L., Noor A. M., Snow R. W., Buckee C. O. 2012. Quantifying the impact of human mobility on malaria. *Science*, 338(6104), 267–270.
- Wesolowski A., Qureshi T., Boni M. F., Sundsøy P. R., Johansson M. a., Rasheed S. B., Engø-Monsen K., Buckee C. O. 2015. Impact of human mobility on the emergence of dengue epidemics in Pakistan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(38), 201504964.
- White L. F., Archer B., Pagano M. 2013. Estimating the reproductive number in the presence of spatial heterogeneity of transmission patterns. *Int J Health Geogr*, 12(1), 35.
- WHO. 2013. Roll Back Malaria: Focus on Madagascar.
<http://www.rollbackmalaria.org/ProgressImpactSeries/report14.html>
- WHO. 2015. Health situation. WHO Country Cooperation Strategy (Vol. 570).
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- WHO. 2016. World Malaria Report. World Health Organization.
- Williams J. 2012. Manuel de formation à l'entomologie du paludisme.
- Wilson E. B., Hilferty M. M. 1931. The Distribution of Chi-Square. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.

Wiser M. 2009. Plasmodium Life Cycle. Tulane University.

<http://www.tulane.edu/~wiser/protozoology/notes/malaria.html>
http://www.tulane.edu/~wiser/malaria/mal_lc.PDF

Xia J., Cai S., Zhang H., Lin W., Fan Y., Qiu J., Sun L., Chang B., Zhang Z., Nie S. 2015. Spatial, temporal, and spatiotemporal analysis of malaria in Hubei Province, China from 2004–2011. *Malaria Journal*, 14(1), 145.

Yeshiwondim A. K., Gopal S., Hailemariam A. T., Dengela D. O., Patel H. P. 2009. Spatial analysis of malaria incidence at the village level in areas with unstable transmission in Ethiopia. *International Journal of Health Geographics*, 8, 5.

Yukich J. O., Taylor C., Eisele T. P., Reithinger R., Nauhassenay H., Berhane Y., Keating J. 2013. Travel history and malaria infection risk in a low-transmission setting in Ethiopia: a case control study. *Malaria Journal*, 12(1), 33.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
RESUME	5
ABSTRACT	6
SOMMAIRE	7
INTRODUCTION GENERALE ET PROBLEMATIQUE	9
CHAPITRE 1 : CONTEXTE GENERAL	13
1.1 Contexte géographique de Madagascar.....	13
1.1.1 La localisation géographique.....	13
1.1.2 Nouvelles subdivisions administratives.....	13
1.1.3 Relief et grands types d'occupation du sol.....	14
1.1.4 Saisons climatiques et faciès bioclimatiques.....	15
1.1.5 Un contexte démographique de pays en voie de développement essentiellement rural	17
1.1.6 Un contexte politique et socio-économique marqué par des crises.....	18
1.2 Le fonctionnement du système de santé à Madagascar.....	18
1.2.1 L'organisation du système de santé.....	18
1.2.2 L'offre de soins.....	20
1.2.3 Le rapport mensuel d'activité.....	22
1.3 Généralités sur le paludisme	22
1.3.1 Les parasites responsables de l'infection palustre chez l'Homme	23
1.3.2 Le vecteur de transmission	23
1.3.3 Le cycle évolutif du <i>Plasmodium</i>	23
1.3.4 Les différentes formes de paludisme	25
1.3.5 La répartition géographique du paludisme dans le monde	25
1.3.6 Mobilité et paludisme d'importation	26
1.3.7 Les différentes approches spatiales appliquées à l'étude de l'épidémiologie du paludisme.....	26
1.4 Le paludisme à Madagascar	28
1.4.1 Système de lutte et surveillance.....	28
1.4.2 Financement de la lutte contre le paludisme	30
1.4.3 Situation de transmission actuelle	33
CHAPITRE 2 : ANALYSE DE LA DYNAMIQUE SPATIO-TEMPORELLE DU PALUDISME.....	35
Introduction	35
2.1 Rappel des concepts et des méthodes supportant l'étude.....	35
2.1.1 Notion d'incidence en épidémiologie.....	35
2.1.2 Notion de standardisation de l'incidence.....	36
2.2 Analyse spatiale et temporelle du paludisme	38
Conclusion.....	66

CHAPITRE 3 : DIFFUSION SPATIALE DE L'INFECTION PALUSTRE EN RAPPORT AVEC LA MOBILITE HUMAINE	67
Introduction	67
3.1 Utilisation des données de téléphones mobiles pour mesurer la mobilité humaine en santé	67
3.2 Les principales zones exportatrices et importatrices d'infections palustres	68
Conclusion.....	87
CHAPITRE 4 : ENQUETE SUR LA MOBILITE DES POPULATIONS ET LA POSSESSION DE TELEPHONE PORTABLE.....	89
4.1 Introduction	89
4.2 Matériels et méthodes.....	90
4.2.1 Site d'étude	90
4.2.2 Réalisation de l'enquête.....	93
4.2.3 Destination des déplacements et possession de téléphone mobile	94
4.3 Résultats	94
4.3.1 Description des données d'enquête	94
4.3.2 Lieu de destination.....	95
4.3.3 Le niveau de possession de téléphone mobile	97
4.4 Discussion	98
CHAPITRE 5 : ELEMENTS DE DISCUSSION	101
5.1. Similarité des approches dynamique spatio-temporelle du paludisme	101
5.2 Retour sur l'approche mobilité humaine et infection palustre à Madagascar	102
5.3 Notion d'importation de l'infection palustre dans la capitale Antananarivo par la mesure de la probabilité d'être infectée par cette voie	103
5.4 Enquête sur la mobilité réelle et possession de téléphones mobiles	104
CONCLUSION GENERALE.....	105
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	108
TABLE DES MATIERES.....	123
LISTE DES FIGURES	125
LISTE DES TABLES	125
LISTE DES ANNEXES	125
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES.....	126
LISTE DES PUBLICATIONS ET DES COMMUNICATIONS	127
ANNEXE.....	129

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Localisation géographique de Madagascar et subdivisions administratives par région et par districts	14
Figure 2 : Relief et occupation du sol.....	15
Figure 3 : Les faciès bioclimatiques.....	16
Figure 4 : Organisation du système de santé à Madagascar	19
Figure 5 : Desserte médicale pour les Centres de Santé de Base par district	21
Figure 6 : Cycle de reproduction du plasmodium	24
Figure 7 : La répartition géographique du paludisme dans le monde	26
Figure 8 : Couverture en MILD et en CAID entre novembre 2012 et janvier 2014	32
Figure 9 : Structure paysagère de la zone d'étude : bord de rizière pour rejoindre un village.....	91
Figure 10: Structure paysagère de la zone d'étude : zone d'habitation des personnes enquêtées.....	90
Figure 11 : Localisation de la zone d'étude de l'enquête	92
Figure 12 : Lieu de destination et temps de séjours	96

LISTE DES TABLES

Tableau 1 : Nombre de formations sanitaires à Madagascar en 2015	20
Tableau 2 : Les approches spatiales pour étudier le paludisme.....	27
Tableau 3 : Coût total du financement du paludisme entre 2000 et 2013	30
Tableau 4: Financement par stratégie du programme paludisme à Madagascar de 2000 à 2013.....	31
Tableau 5 : Exemple d'application des données de téléphonie mobile pour mesurer la mobilité humaine en santé	68
Tableau 6 : Caractéristiques sociodémographiques des individus enquêtés	95
Tableau 7 : Comparaison de la proportion de possession de téléphone mobile selon le sexe, l'âge et l'opérateur mobile	97
Tableau 8 : Comparaison des individus en déplacement en possession de téléphone mobile selon le sexe, l'âge et l'opérateur mobile	98

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Questionnaire d'enquête	129
---	-----

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

CAID : Campagne d'Aspersion Intra-Domiciliaire

CHRD I/II : Centre Hospitalier de Référence du district de niveau I ou II

CHRR : Centre Hospitalier de Référence Régionale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CSB I/II : Centre de Santé de Base de niveau I ou II

CSB : Centre de Santé de Base

DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane

DLP : Direction de Lutte contre le Paludisme

DRS : Direction Régionale de Santé

DSP : Districts de Santé Publique

DVSSE : Direction de Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique

FMI : Fonds Monétaire International

HMP : *Hopitaly Manara-penitra*

HTC : Haute Terre Centrale

IPM : Institut Pasteur de Madagascar

MID : Moustiquaire imprégnée d'insecticide

MILD : moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée

MSANP : Ministère de la Santé Publique

ODD : Objectif de Développement Durable

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RMA : Rapport Mensuel d'Activité

SP : Sulfadoxine-pyriméthamine

SSSD : Service des Statistiques Sanitaires et Démographiques

TDR : Test de Diagnostic Rapide

LISTE DES PUBLICATIONS ET DES COMMUNICATIONS

Publications :

Felana Angella Ihantamalala, Feno Manitra Jacob Rakotoarimanana, Tanjona Ramiadantsoa, Jean Marius Rakotondramanga, Gwenaëlle Pennober, Fanjasoa Rakotomanana, Simon Cauchemez, C.J.E. Metcalf, Vincent Herbreteau, Amy Wesolowski. *Spatial and temporal dynamics of malaria in Madagascar (soumis)*

Felana Angella Ihantamalala, C.J.E. Metcalf, Vincent Herbreteau, Jean Marius Rakotondramanga, Feno M.J. Rakotoarimanana, Simon Cauchemez, Bienvenue Rahoilijaona, Gwenaëlle Pennober, Caroline O. Buckee, Christophe Rogier, Amy Wesolowski. *Estimating sources and sinks of malaria parasites in Madagascar (en préparation)*

Communications orales :

Felana Angella Ihantamalala, Rila Ratovon, Reziky Mangahasimbola, Fanjasoa Rakotomanana. Modélisation de l'accessibilité aux soins des Centres de Santé de Base publique, Moramanga, Madagascar. VIe Congrès ADELFF-EPITER, 10-12 septembre 2014, Nice, France.

Revue d'épidémiologie et santé publique, Volume 62, Supplement 5, Septembre 2014, pages S189-190. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2014.06.060>.

Felana Angella Ihantamalala, Vincent Herbreteau, Jean Marius Rakotondramanga, Bienvenue Rahoilijaona, C.J.E. Metcalf, Caroline O. Buckee, Christophe Rogier, Amy Wesolowski. Spatiotemporal epidemiology of malaria in Madagascar between 2006 and 2015. ICID, Volume 45, Supplement 1, Avril 2016, Pages 58–59. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.173>.

Communications affichées :

Felana Angella Ihantamalala, Fanjasoa Rakotomanana, Glenn Edosoa, Christophe Rogier. Choix d'implantation de nouveaux centres de traitement antirabiques à Madagascar. 1^{er} congrès en santé publique de l'Océan Indien, 12-13 novembre 2014, Saint-Paul, La Réunion.

Felana Angella Ihantamalala, Vincent Herbreteau, Jean Marius Rakotondramanga, Feno Jacob Rakotoarimanana, Caroline O. Buckee, C.J.E. Metcalf, Amy Wesolowski. Epidemiology of malaria in Madagascar: spatiotemporal distribution of complicated and uncomplicated malaria. 2nd malaria research conference, 31 juillet-2 août 2016, Pretoria, Afrique du Sud.

<i>Où se situe ce lieu?</i>	
<i>Quel fokontany</i>	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
<i>Quelle commune</i>	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
<i>Quel district</i>	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
<i>Quelle région</i>	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
<i>Quand avez-vous effectué ce déplacement?</i>	mois de _____
<i>Combien de nuits vous avez passé dans ce lieu?</i>	_ nuits
UTILISATION DU TELEPHONE MOBILE	
8. Utilisation et possession	
<i>Utilisez-vous un (des) téléphone(s) mobile(s)?</i>	1. Oui 2. Non ==> fin du questionnaire
<i>Possédez-vous un (des) téléphone(s) mobile(s)?</i>	1. Oui 2. Non ==> fin du questionnaire
9. Nombre de carte SIM utilisé	
<i>Combien de carte SIM utilisez-vous?</i>	_
10. Opérateur mobile	
<i>Quels opérateurs?</i>	1. Orange 2. Telma 3. Airtel
11. Partage du téléphone mobile	
<i>Avec combien de personne partagez-vous votre téléphone?</i>	_ personnes