

# ANALYSE STRATÉGIQUE DU PALUDISME

DÉCEMBRE 2019



# SOMMAIRE EXÉCUTIF

Cette *Analyse stratégique du paludisme* fournit une vue d'ensemble sur l'approche stratégique d'Unitaid pour maximiser l'efficacité de sa contribution à la riposte au paludisme. La portée du rapport est axée sur le paludisme, mais comprend également des approches intégrées pour le diagnostic et le traitement des principales maladies infantiles. Grâce à une analyse systématique comprenant une consultation avec les principales parties prenantes, des opportunités à court et à long terme ont été identifiées pour qu'Unitaid les explore activement afin de soutenir l'accélération des progrès vers la réalisation des objectifs mondiaux en matière de paludisme.

Le paludisme demeure un problème de santé mondial important qui affecte négativement la santé et le développement dans de nombreuses régions du monde, en particulier parmi les groupes vulnérables. Bien qu'il y ait eu une réduction substantielle du nombre de cas et de décès dus au paludisme entre 2000 et 2015, les progrès ont stagné ces dernières années. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a averti que les objectifs d'incidence et de mortalité fixés pour 2020 dans la Stratégie technique mondiale de l'OMS pour le paludisme ne seront pas atteints sur la trajectoire actuelle. Il faut redoubler d'efforts pour catalyser les progrès futurs, en particulier dans les pays où la charge du paludisme reste élevée. Parallèlement, des efforts supplémentaires sont également nécessaires pour continuer à faire progresser les pays à faible charge vers l'élimination. Dans les deux contextes, des outils et des approches novateurs joueront un rôle important.

## **Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour lever les obstacles à l'accès aux outils de lutte contre le paludisme et pour soutenir les innovations.**

Une série de défis menacent la réalisation des objectifs mondiaux de lutte contre le paludisme. Les outils existants de diagnostic, de prévention et de traitement du paludisme n'atteignent pas toutes les personnes qui en ont besoin. Les moustiquaires imprégnées d'insecticide et les pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent restent sous-optimales dans de nombreux milieux, malgré leur efficacité avérée en matière de santé publique. Malgré les progrès réalisés dans la mise en œuvre des stratégies de chimioprévention du paludisme recommandées par l'OMS, de nombreuses personnes à risque et vulnérables à la transmission du paludisme n'y ont toujours pas accès. De multiples facteurs limitent l'accès à une gestion de cas de qualité, notamment l'absence de recherche de soins et les difficultés liées aux canaux de prestation du secteur privé, comme la prolifération de médicaments inférieurs aux normes et falsifiés dans le secteur privé. La lenteur avec laquelle ces recommandations de l'OMS sont appliquées, ainsi que d'autres initiatives telles que la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant et la prise en charge communautaire intégrée des cas, laissent les groupes les plus vulnérables en danger.

Dans le même temps, les outils existants sont souvent inadéquats pour faire face aux défis actuels et émergents qui se posent dans le paysage du paludisme. Des défis tels que la résistance des insecticides aux produits de lutte antivectorielle, l'efficacité limitée des diagnostics dans des contextes spécifiques et la menace croissante de la résistance aux médicaments soulignent la nécessité de nouveaux outils pour la lutte contre le paludisme.

## Unitaid travaille en étroite collaboration avec ses partenaires pour surmonter les défis de la riposte au paludisme

La riposte au paludisme bénéficie d'une riche architecture de partenaires mondiaux, régionaux et nationaux, dont beaucoup jouent de multiples rôles complémentaires. Dans un paysage dynamique de partenaires, Unitaid a un rôle clair à jouer pour soutenir l'utilisation d'outils et d'approches innovants en faisant progresser la R&D et l'innovation, en soutenant l'orientation normative et la qualité des produits, et en catalysant l'introduction de produits et en relevant les défis de livraison. Unitaid travaille en étroite collaboration avec des partenaires à différents stades de la chaîne de valeur pour s'assurer que les outils innovants sont mis sur le marché et mis à l'échelle.

## Unitaid répond aux principaux défis du paludisme grâce à une riche gamme de projets

Unitaid a activement élargi sa gamme de produits contre le paludisme, dont la valeur a triplé au cours des deux dernières années. Les investissements d'Unitaid couvrent la lutte antivectorielle, la chimioprévention, les vaccins et la gestion des cas, ainsi que le traitement, et comprennent également une série de projets transversaux.

Dans le domaine de la lutte antivectorielle, Unitaid travaille avec des partenaires pour assurer un accès rapide aux insecticides et aux moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée de nouvelle génération, ainsi que pour le développement d'outils entièrement nouveaux, tels que les répulsifs spatiaux et les endectocides. S'appuyant sur les efforts récents en matière de chimioprévention saisonnière du paludisme, Unitaid travaille maintenant à catalyser l'accès des femmes enceintes à la chimiothérapie préventive et a prévu des investissements dans des régimes de chimioprévention à action prolongée. Unitaid soutient également la mise en œuvre pilote du RTS,S, le premier vaccin à montrer une protection partielle contre le paludisme à *P. falciparum* chez les jeunes enfants.

En ce qui concerne la gestion des cas, Unitaid s'efforce de s'attaquer aux problèmes liés à l'offre et aux obstacles à l'utilisation des médicaments contre le paludisme grave. Dans le cadre de la lutte contre le paludisme dans le contexte plus large de la prise en charge de la fièvre infantile, de nouveaux investissements visent à accélérer la disponibilité, l'adoption et la mise à l'échelle d'outils améliorés pour identifier les maladies graves, en particulier les oxymètres de pouls et les dispositifs multimodaux adaptés pour une utilisation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI) sur les lieux de soins. Unitaid travaille également sur de meilleurs outils pour le diagnostic et le traitement du paludisme à *P. vivax*, et prévoit des investissements dans ce domaine dans un avenir proche.

Au fur et à mesure que sa gamme de produits antipaludiques se développe, Unitaid suivra les progrès et réévaluera périodiquement la nécessité d'investissements supplémentaires pour obtenir un impact maximum.

## L'étude du paludisme dispose d'une série de nouveaux outils prometteurs

À court terme, de nouveaux outils de prise en charge du paludisme à *P. vivax* ont un potentiel important et seront ciblés dans le cadre des investissements d'Unitaid dans ce domaine. De nouveaux tests de diagnostic rapide permettant de traiter le problème émergent des délétions génétiques chez les parasites du paludisme constituent un autre outil important à surveiller. D'ici 2025, l'étude devrait produire de nouveaux médicaments pour traiter la résistance à l'artémisinine, qui pourrait également être disponible en dose unique. Les nouveaux outils de lutte antivectorielle pourraient inclure des moustiquaires imprégnées d'insecticide et des pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent

avec de nouvelles matières actives, ainsi que de nouvelles classes de produits de lutte antivectorielle telles que les répulsifs spatiaux, les attractifs appâts à sucre toxiques et les endectocides. D'autres méthodes de diagnostic, comme les tests de diagnostic rapide à base d'urine et de salive, sont également à l'étude. Après 2025, les technologies d'auto-propagation pour lutter contre les moustiques transmettant le paludisme et les nouveaux vaccins offrant un haut degré de protection pourraient offrir un potentiel considérable. Unitaïd investit déjà dans la mise au point de plusieurs nouveaux outils de lutte contre le paludisme à un stade avancé et continuera de surveiller les études de recherche et de développement afin de déterminer où des interventions catalytiques pourraient accélérer l'accès à de nouveaux produits qui changent la donne.

### **Unitaid a identifié les possibilités de relever les principaux défis à court terme.**

À court terme, de nouveaux outils et de nouvelles approches sont nécessaires pour réduire les lacunes de couverture des outils existants et surmonter les principaux défis tels que la résistance aux insecticides et aux médicaments. Il faut aussi de meilleures données probantes pour appuyer l'établissement des priorités d'intervention et la prise de décisions. Dans le cadre de la mise à jour de l'analyse stratégique des maladies, Unitaïd a identifié des opportunités à court terme qui sont hautement prioritaires pour une enquête plus approfondie au cours des 6-12 prochains mois.

La chimioprévention du paludisme dans les groupes à haut risque est rentable et produit un impact élevé, et en tant que telle a été identifiée comme une stratégie importante pour accélérer les progrès dans les environnements à forte charge. L'investissement d'Unitaid dans la chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants a joué un rôle crucial dans l'adoption rapide de cette intervention. Une autre subvention est en cours pour catalyser l'accès à la chimiothérapie préventive chez les femmes enceintes. Unitaïd a également joué un rôle important du côté de l'offre, en soutenant la disponibilité de formulations adaptées aux enfants, une base de fournisseurs diversifiée et des emballages adaptés. L'élaboration d'une subvention est en cours pour appuyer les médicaments chimiopréventifs à action prolongée. S'appuyant sur cette empreinte considérable, Unitaïd a commencé à explorer les possibilités d'appuyer l'adoption du Traitement préventif intermittent chez les nourrissons (TPI) à grande échelle. Il pourrait s'agir notamment de créer une preuve de concept pour des approches d'accouchement à l'échelle et/ou de relever les défis du côté de l'offre afin d'assurer la disponibilité de préparations pour nourrissons de qualité assurée.

Vers une approche plus intégrée pour les femmes enceintes et les nouveau-nés, on pourrait également envisager la possibilité de soutenir de nouveaux outils permettant une prise en charge optimale des cas de grossesse, tels que des TDR plus sensibles pour mieux détecter le paludisme chez les femmes enceintes. Unitaïd examinera également les possibilités plus larges d'intégrer la prise en charge du paludisme à d'autres co-infections, telles que les régimes médicamenteux alternatifs pour les femmes enceintes atteintes de paludisme qui vivent également avec le VIH. En s'attaquant au manque d'adoption d'approches de chimioprévention et aux limites des outils actuels qui empêchent une prise en charge optimale des cas de grossesse, Unitaïd peut étendre ses efforts actuels visant à réduire la charge du paludisme dans les groupes à haut risque.

Il est possible qu'Unitaid ait d'autres possibilités d'appuyer la stratégie d'une charge élevée à un fort impact (HBHI), qui met l'accent sur des interventions ciblées dans les pays où les cas de paludisme dans le monde représentent une charge disproportionnée. Bien que bon nombre des subventions actuelles d'Unitaid soient directement pertinentes pour

les pays à forte charge de travail, des efforts supplémentaires pourraient inclure l'essai de combinaisons d'outils pour identifier les ensembles et les approches optimaux dans les pays cibles. Parallèlement, des innovations en matière de surveillance améliorée et de collecte de données pour évaluer la combinaison idéale d'interventions dans différents contextes appuieraient également la mise en œuvre de la stratégie de l'HBHI. Unitaid étudie les possibilités dans ce domaine, ainsi que les possibilités de remédier à la faible qualité et à la disponibilité des produits antipaludiques actuels, et au problème persistant des produits antipaludiques inférieurs aux normes et falsifiés sur le marché.

En plus de ce qui précède, plusieurs autres technologies actuellement en cours de développement ont été identifiées pour une surveillance continue. Il s'agit notamment de nouveaux diagnostics pour le paludisme et la fièvre, de traitements à dose unique non basés sur l'artémisinine et de technologies de lutte contre les insectes stériles et les moustiques autolimitants. Unitaid continuera de suivre ces innovations et d'autres pour évaluer les possibilités futures potentielles de catalyser la disponibilité et l'accès rapide.



# TABLE DES MATIÈRES

Sommaire exécutif	1
Abréviations	7
<b>1 ANALYSE DU CONTEXTE DE LA MALADIE</b>	<b>8</b>
1.1 Introduction de l' <i>Analyse stratégique du paludisme</i>	8
1.2 Présentation de la maladie	8
1.3 Objectifs mondiaux et statut actuel	9
1.4 Action collective et le paysage des partenaires	11
<b>2 COUVERTURE DE L'INTERVENTION, PRINCIPAUX DÉFIS ET ÉTAT D'AVANCEMENT DE L'INTERVENTION</b>	<b>13</b>
2.1 Prévention	15
2.1.1 Lutte antivectorielle	15
2.1.2 Thérapies préventives	19
2.2 Gestion de cas (tests diagnostiques et traitements)	22
2.3 Transversale	29
2.4 Étude de l'innovation en matière de paludisme	30
<b>3 POSSIBILITÉS POTENTIELLES</b>	<b>34</b>
3.1 Possibilités potentielles dans les 12 prochains mois	37
3.2 D'autres domaines innovants à explorer	38
<b>4 ANNEXE</b>	<b>40</b>
Notes de fin de document	54



# ABRÉVIATIONS

DdIs	Domaines d'intervention
IA	Intelligence artificielle
ALMA	Alliance des dirigeants africains contre le paludisme
AMFm	Facilité d'achats de médicaments accessibles contre le paludisme
APLMA	Alliance des dirigeants de l'Asie et du Pacifique pour la lutte contre le paludisme
AQ	amodiaquine
ASEAN	Association des nations de l'Asie du Sud-Est
BMGF	Bill & Melinda Gates Foundation
DFAT	Ministère des Affaires étrangères (Australie)
DHA-PPQ	dihydroartémisinine-pipéraquline
PEV	Programme élargi de vaccination
GM	Génétiquement modifié
GPIRM	Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme
STM	Stratégie technique mondiale
HBHI	D'une charge élevée à un fort impact: une riposte ciblée contre le paludisme
HRP	protéine riche en histidine
PEC-C	Prise en charge intégrée des cas dans la communauté
PCIME	Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant
TPIIn	Traitement préventif intermittent chez les nourrissons
TPI	Traitement préventif intermittent pour les femmes enceintes
GRI	gestion de la résistance aux insecticides
IRS	pulvérisation à effet rémanent à l'intérieur des habitations
MII	moustiquaires imprégnées d'insecticide
PRFM	Pays à faible et moyen revenu
MMV	Medicines for Malaria Venture
MVIP	Programme de mise en œuvre de la vaccination antipaludique
ONG	Organisation non gouvernementale
<i>P. falciparum</i>	Plasmodium falciparum
<i>P. vivax</i>	Plasmodium vivax
PDPs	Partenariats pour le développement de produits
<i>pfhrp2</i>	<i>P. falciparum</i> histidine-rich protein 2
<i>Pfhrp3</i>	<i>P. falciparum</i> histidine-rich protein 3
pLDH	lactate de plasmodium déshydrogénase
PMI	Initiative du président contre le paludisme
AQ	Assurance qualité
R&D	Recherche et développement
SAR	suppositoires d'artésunate rectal
RBM	Roll Back Malaria
TDR	Test de diagnostic rapide
SaME	Sahel Malaria Elimination Initiative
SF	qualité inférieure ou falsifiée
CPS	Chimioprévention du paludisme saisonnier
SP	sulfadoxine-pyriméthamine
UNICEF	Le Fonds International des Nations Unies pour l'Enfance
VCAP	Vector Control Platform for Asia Pacific
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OMS PQP	Programme de préqualification de l'OMS

# ANALYSE DU CONTEXTE DE LA MALADIE

## 1.1 Introduction de l'Analyse stratégique de la maladie

Cette *Analyse stratégique de la maladie pour le paludisme* fournit une vue d'ensemble sur l'approche stratégique d'Unitaid pour maximiser l'efficacité des interventions antipaludiques dans le contexte de la prise en charge intégrée des fièvres infantiles. Ce document se base sur la *Disease Narrative for Malaria and Areas for Intervention* d'Unitaid de 2015 en fournissant des mises à jour sur les progrès mondiaux contre les objectifs définis dans la *Global Technical Strategy for Malaria 2016 - 2030*, il remet en question les obstacles à la lutte contre le paludisme, ainsi que les activités d'Unitaid en matière de paludisme. Le rapport identifie les domaines dans lesquels Unitaid pourrait être en mesure d'exercer une influence et les opportunités à court et à long terme dans lesquelles Unitaid pourrait envisager d'accélérer les progrès vers la réalisation des objectifs mondiaux en matière de paludisme. La portée des défis évalués et des possibilités identifiées est axée sur le paludisme, mais comprend également des approches intégrées qui visent à améliorer les résultats pour la santé des enfants grâce à des efforts holistiques de diagnostic et de traitement des principales maladies infantiles (dont le paludisme).

## 1.2 Présentation de la maladie

Le paludisme est une maladie guérissable, mais potentiellement mortelle, qui provoque une maladie fébrile aiguë. Il est transmis aux humains par les piqûres de moustiques *anophèles*, appelés vecteurs du paludisme, infectés par des parasites *plasmodiques*. Parmi les différentes espèces de parasites responsables du paludisme chez l'homme, le *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) est le plus répandu ; en 2017, il représentait 99,7% des cas de paludisme dans la Région africaine de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).<sup>1</sup> Le *P. falciparum* est également responsable de la plupart des décès dus au paludisme. Le *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), la deuxième espèce de parasite du paludisme la plus répandue, diffère du *P. falciparum* en ce qu'il survit dans le foie pendant de longues périodes, provoquant une rechute plusieurs mois ou années après l'infection. *Le P. vivax a la répartition géographique la plus large de tous les paludéens humains et représente environ la moitié des cas de paludisme en dehors de l'Afrique subsaharienne.*<sup>2</sup> *Le P. vivax est également l'espèce dominante du paludisme dans de nombreux pays en voie d'élimination, représentant plus de 70% des cas totaux dans les pays ayant moins de 5 000 cas de paludisme par an.*<sup>3</sup>

En 2017, on estimait à 219 millions le nombre de cas de paludisme dans le monde, dont 92 % en Afrique subsaharienne. Malgré une réduction substantielle des cas de paludisme et des décès depuis 2000, le paludisme reste un problème de santé mondial important qui affecte négativement la santé et le développement dans de nombreuses régions du monde, notamment parmi les populations vulnérables. L'intensification des outils efficaces de lutte contre le paludisme (par exemple, la prévention à l'aide de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII), le traitement à base d'artémisinine (ACTs)) et l'augmentation des investissements financiers ont été essentiels pour réduire les cas et les décès dus au paludisme, mais des lacunes et des difficultés persistent (voir Section 2).

Dans les zones à forte transmission du paludisme, les populations à haut risque comprennent les femmes enceintes dont l'immunité contre le paludisme est diminuée par la grossesse et les jeunes enfants qui n'ont pas encore développé une immunité partielle.<sup>4</sup> Sur les quelque 435 000 décès dus au paludisme en 2017, 61 % sont survenus chez des enfants de moins de cinq ans. L'infection par le paludisme peut également provoquer ou aggraver une anémie qui peut mettre la vie en danger, en particulier parmi les populations vulnérables comme les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans. Les personnes anémiques courent également un plus grand risque de mortalité, y compris du fait du paludisme.<sup>5</sup>

Les caractéristiques cliniques du paludisme sont variables et non spécifiques : fièvre, frissons, maux de tête, douleurs et faiblesses musculaires, vomissements, toux, diarrhée et douleurs abdominales. Bon nombre de ces caractéristiques sont communes au paludisme, à la pneumonie et à la diarrhée, qui représentent ensemble plus de 50 % de la mortalité postnatale chez les enfants de moins de cinq ans. Le paludisme et la pneumonie sont des maladies fébriles, et les causes courantes de diarrhée chez les enfants (p. ex. rotavirus, *escherichia coli*) peuvent aussi inclure la fièvre. En outre, la malnutrition contribue à près de la moitié des décès d'enfants de moins de cinq ans.<sup>6</sup> L'OMS et l'UNICEF recommandent des approches intégrées qui visent à améliorer les résultats pour la santé des enfants grâce à des efforts holistiques de diagnostic et de traitement des principales maladies infantiles (y compris le paludisme), et elles sont incluses dans le présent exposé des faits.

### 1.3 Objectifs mondiaux et statut actuel

Entre 2000 et 2015, la riposte mondiale a enregistré des progrès sans précédent dans la lutte contre le paludisme. Les cas de paludisme ont diminué de 41 % à l'échelle mondiale, les décès dus au paludisme ont diminué de 62 % et 17 pays ont éliminé le paludisme, huit de ces pays étant certifiés exempts de paludisme par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).<sup>7</sup> Pour atteindre ces résultats, des efforts considérables ont été faits pour élargir l'accès à des interventions à fort impact et rentables, en grande partie grâce à une augmentation des investissements financiers.

En 2015, l'Assemblée mondiale de la santé a adopté une nouvelle Stratégie technique mondiale (STM) pour le paludisme qui vise à tirer parti des gains passés et à accélérer les progrès sur une période de 15 ans. La STM fixe des objectifs mondiaux pour 2030 sur lesquels tous les partenaires du paludisme - les agences internationales, les organisations non-gouvernementales (ONG), le secteur privé, les académies et autres - peuvent travailler conjointement (FIGURE 1). Cela fournit également un cadre technique aux pays et aux partenaires, soulignant l'importance d'intensifier les ripostes au paludisme et de progresser vers l'élimination. Ce cadre technique est basé sur trois piliers : 1) Assurer l'accès universel à la prévention, au diagnostic et au traitement du paludisme ; 2) Accélérer les efforts visant à éliminer le paludisme et à atteindre un statut d'absence de paludisme ; 3) Faire de la surveillance du paludisme une intervention centrale. Ces trois piliers reposent sur deux éléments de soutien, à savoir l'exploitation de l'innovation et le développement de la recherche, ainsi que le renforcement de l'environnement favorable.

**FIGURE 1 :** ÉTAPES de la STM et cibles pour accélérer les progrès

VISION - UN MONDE SANS PALUDISME			
BUTS	ÉTAPES		CIBLES
	2020	2025	2030
1. Réduire les taux de mortalité du paludisme dans le monde par rapport à 2015	Au moins 40%	Au moins 75%	Au moins 90%
2. Réduire l'incidence des cas de paludisme dans le monde par rapport à 2015	Au moins 40%	Au moins 75%	Au moins 90%
3. Éliminer le paludisme des pays dans lesquels il a été transmis en 2015	Au moins 10 pays	Au moins 20 pays	Au moins 35 pays
4. Empêcher la réapparition du paludisme dans les pays exempts de paludisme	Rétablissement empêché	Rétablissement empêché	Rétablissement empêché

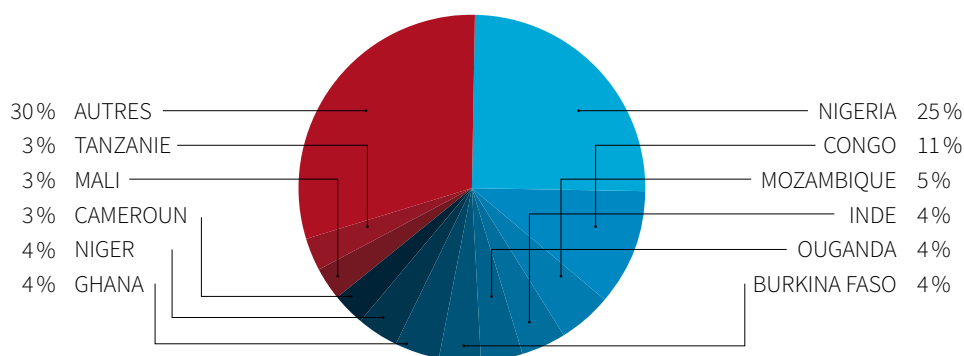
Source : OMS Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme

Le dernier Rapport sur le paludisme dans le monde souligne que la communauté du paludisme est en bonne voie pour atteindre l'objectif d'élimination de la STM<sup>8</sup> de 2020. Depuis 2015, le nombre de pays ayant atteint l'objectif d'élimination est passé à 28 en 2019, et plusieurs autres pays ont récemment demandé la certification OMS.<sup>9</sup> Toutefois, les progrès vers la réduction du nombre de cas et de décès dus au paludisme sont au point mort, et les réductions ciblées de l'incidence des cas et de la mortalité ne seront pas atteintes dans le cadre de la trajectoire actuelle. Les données pour la période 2015-2017 montrent qu'aucun progrès significatif n'a été réalisé dans la réduction des cas de paludisme dans le monde pendant cette période.<sup>10</sup> Les taux de mortalité dus au paludisme continuent de baisser, mais le taux de réduction a également ralenti depuis 2015.

Onze pays - dix pays d'Afrique subsaharienne et l'Inde - représentent ensemble près de 70% du fardeau mondial du paludisme (219 millions de cas dans le monde en 2017) (FIGURE 2). Dans les 10 pays d'Afrique où le fardeau de la maladie est le plus lourd, le nombre de cas signalés a globalement augmenté en 2017 par rapport à 2016. Le Nigéria, Madagascar et la République démocratique du Congo ont enregistré les plus fortes augmentations estimées du nombre de cas en 2017, soit plus d'un demi-million dans chaque cas. En revanche, l'Inde a signalé plus de 3 millions de cas de moins (soit une réduction de 24 %) au cours de la même période.<sup>11</sup>

Il faut redoubler d'efforts pour catalyser les progrès futurs, en particulier dans les pays où le fardeau du paludisme reste élevé. Parallèlement, des efforts supplémentaires sont également nécessaires pour continuer à faire progresser les pays à faible charge vers l'élimination. Dans les deux contextes, des outils et des approches novateurs joueront un rôle important. Deux rapports récents examinant le potentiel d'éradication du paludisme ont souligné le rôle important des outils innovants pour atteindre cet objectif<sup>12,13</sup>.

**FIGURE 2 :** Part estimée du nombre total de cas de paludisme dans les 11 pays les plus touchés, 2017



Source : Schéma adapté de : D'une charge élevée à un fort impact : Une riposte ciblée contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé et Partenariat RBM pour en finir avec le paludisme, 2018

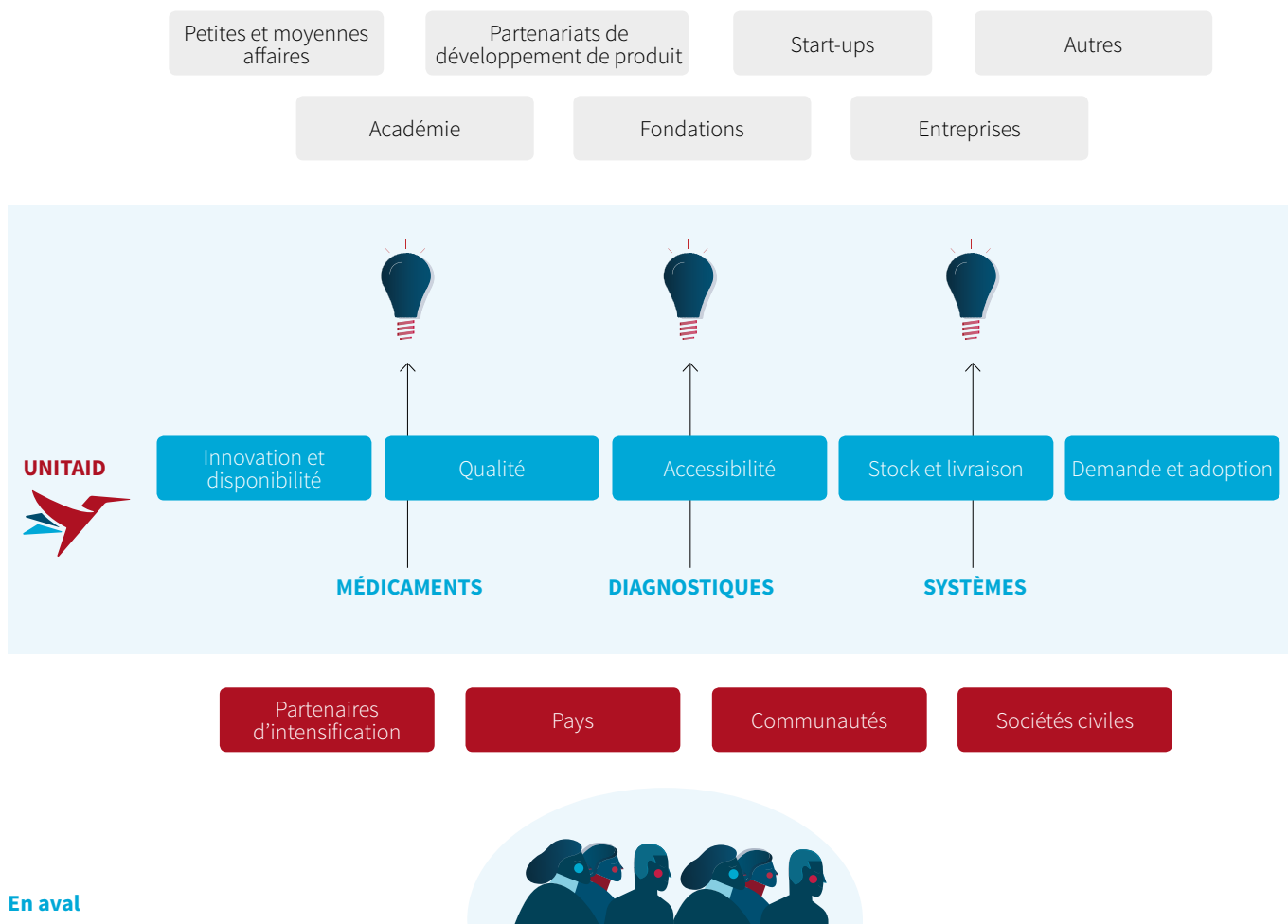
### 1.4 Action collective et le paysage des partenaires

La riposte au paludisme bénéficie d'une riche architecture de partenaires mondiaux, régionaux et nationaux, dont beaucoup jouent de multiples rôles complémentaires. Les partenaires axés sur l'innovation en amont comprennent la Bill & Melinda Gates Foundation (BMGF), d'autres fondations privées telles que l'Institut Pasteur, le gouvernement américain (Center for Disease Control, National Institute of Allergy and Infectious Diseases) et d'autres organismes de financement et bilatéraux. Plusieurs Partenariats pour le développement de produits (PDPs) fonctionnent également pour s'assurer qu'il y a une riche étude d'outils contre le paludisme comme par exemple Medicines for Malaria Venture (MMV), IVCC et FIND. Les ONG, l'industrie et les académies privées ont également un rôle essentiel à jouer dans l'innovation en amont et dans la recherche et le développement (R&D). Plus en aval, de multiples acteurs travaillent sur l'orientation normative (OMS), l'assurance qualité (OMS, FIND) et le plaidoyer (Le Partenariat RBM pour en finir avec le paludisme, l'Alliance des dirigeants africains contre le paludisme (ALMA), l'Alliance des dirigeants de l'Asie et du Pacifique pour la lutte contre le paludisme (APLMA), la société civile). En ce qui concerne l'exécution en aval et l'intensification, les programmes nationaux de lutte contre le paludisme sont au cœur de la riposte, soutenus par une série de partenaires impliqués dans tous les aspects de l'exécution, notamment les achats, la mise en œuvre des programmes et la recherche. Il s'agit non seulement des grands bailleurs de fonds des programmes de lutte contre le paludisme tels que le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme (Fonds mondial), l'Initiative du président contre le paludisme (PMI) et le Department for International Development du Royaume-Uni, mais aussi de certaines activités de partenaires tels que l'OMS et BMGF, et d'un large éventail d'ONG internationales, nationales et locales et de la société civile.

Unitaid travaille avec des partenaires à tous les stades de la chaîne de valeur, reliant les partenaires en amont tels que les universités et les PDPs avec les partenaires en aval de la mise en œuvre tels que les pays et les organismes d'approvisionnement (FIGURE 3). Dans un paysage dynamique de partenaires, Unitaid a un rôle clair à jouer pour soutenir l'utilisation d'outils et d'approches innovants en faisant progresser la R&D et l'innovation, en soutenant l'orientation normative et la qualité des produits, et en catalysant l'introduction de produits et en relevant les défis de livraison.

**FIGURE 3 :** Le rôle d'Unitaid dans la santé mondiale - relier l'amont à l'aval pour débloquer l'accès.

**En amont**



Afin de soutenir l'action collective et d'orienter les activités des partenaires, plusieurs initiatives mondiales ont été élaborées pour accélérer les progrès vers la réalisation des objectifs fixés dans la STM. En 2016, l'OMS a lancé l'initiative E-2020 en identifiant 21 pays couvrant 5 régions qui pourraient vaincre le paludisme d'ici 2020. Par le biais de l'initiative E-2020, ces pays cibles ont intensifié leurs efforts d'élimination, en vue d'atteindre le niveau zéro d'ici à 2020. Des ripostes régionales spécifiques d'élimination ont également été mises en place, y compris le Elimination Eight qui est un effort de huit pays d'Afrique australe pour encourager la collaboration régionale, et la Sahel Malaria Elimination Initiative (SaME), une plate-forme de coordination de l'élimination du paludisme entre huit pays de la région du Sahel.

Pour intensifier les efforts dans les pays à forte charge de morbidité, l'OMS et le partenariat Roll Back Malaria (RBM) ont lancé en novembre 2018 une nouvelle approche dirigée par les pays: D'une charge élevée à un fort impact: une riposte ciblée contre le paludisme pour accélérer les progrès dans les pays à charge élevée.<sup>14</sup> L'approche est ancrée par 4 piliers assurant le succès : 1) la traduction des engagements politiques en ressources et en actions concrètes ; 2) l'utilisation stratégique des données pour déterminer où déployer les outils de lutte antipaludique les plus efficaces pour un impact maximal ; 3) des politiques et stratégies mondiales améliorées et ciblées pour aider les pays à fournir une combinaison optimale d'outils pour son environnement unique ; et 4) des réponses nationales coordonnées qui alignent les partenaires et engagent des secteurs autres que la santé.<sup>15</sup> Les 11 pays qui portent actuellement la plus lourde charge de paludisme sont les premiers à adopter cette approche.

## 2 COUVERTURE DE L'INTERVENTION, PRINCIPAUX DÉFIS ET ÉTAT D'AVANCEMENT DE L'INTERVENTION

Comme point de départ pour identifier les futurs potentiels Domaines d'intervention (DdIs), Unitaïd a compilé un inventaire des défis qui menacent la réalisation des objectifs mondiaux contre le paludisme (FIGURE 4). En commençant par l'inventaire des défis élaboré pour analyse stratégique du paludisme de 2015, les mises à jour ont été examinées sur la base de consultations avec les partenaires et de contributions provenant de sources multiples. De nombreux défis sont interdépendants et il peut y avoir de multiples causes profondes qui contribuent à un même défi. Dans certains cas, des défis similaires ou connexes ont été fusionnés pour en arriver à un inventaire qui peut servir de cadre pratique pour l'examen des possibilités correspondantes.

Cet inventaire des défis a été regroupé en trois grandes catégories :

- **Prévention** : défis liés aux stratégies de lutte antivectorielle et aux thérapies préventives, dont la chimiothérapie préventive et les vaccins
- **Prise en charge des cas** : défis liés spécifiquement au diagnostic ou au traitement du paludisme, ou aux approches intégrées de la prise en charge des cas de fièvre
- **Transversale** : Défis qui affectent la riposte à la maladie dans son ensemble. Il s'agit notamment des problèmes d'infrastructure, tels que la faiblesse des systèmes de santé, ainsi que des problèmes sociaux et environnementaux, tels que les troubles sociaux ou le changement climatique. Étant donné l'accent mis par Unitaïd sur les produits de base, certains problèmes intersectoriels peuvent être traités en partie ou indirectement dans le cadre d'une intervention Unitaïd.

FIGURE 4: Aperçu des principaux défis qui menacent la riposte au paludisme

KEY CHALLENGES TO OPPORTUNITIES

Prévention

<b>LUTTE ANTIVECTORIELLE</b>	Durée de vie modérée et difficultés de mise en œuvre des MII et des IRS	Efficacité modérée des outils pour morsure en intérieur	Complexité de la gestion de la résistance aux insecticides	Adoption lente des nouveaux produits de lutte antivectorielle	Manque d'outils pour répondre aux principaux défis	Systèmes de contrôle de la qualité pré/post commercialisation limités	Manque de données pour cibler les interventions
<b>TRAITEMENT PRÉVENTIF</b>	Faible demande et adoption de la chimioprévention	L'expansion à une plus grande population cible manque de données probantes	SP de piètre qualité et faible stock de SP avec assurance de la qualité	Aucun autre régime pour traiter la résistance	RTS,S/AS01 efficacité partielle et dosage complexe	Pas de vaccin hautement efficace	

Gestion de cas

<b>TRAITEMENT/DIAGNOSTICS</b>	Outils limités pour gérer les menaces biologiques et pour favoriser l'adhésion	Prolifération de produits de qualité inférieure/falsifiés et des mesures de contrôle de qualité limitées	Pauvre adoption de la PCIME/PEC-C	Outils limités pour la gestion intégrée de la fièvre infantile	Les outils actuels limitent la gestion optimale des cas pendant la grossesse	Faible respect des directives sur le paludisme grave		Manque de données opérationnelles sur les stratégies d'élimination	Complexité de la gestion de cas du <i>P. vivax</i> et limitations des outils actuels
<b>DIAGNOSTICS</b>						Limitation des TDR et de la microscopie	Défis de l'approvisionnement en TDR		

Transversale

<b>LIVRAISON/IMPLÉMENTATION</b>	Systèmes de faible surveillance	Manque de données pour la prise de décision pour déployer de nouveaux outils	Faibles systèmes de santé : RH, chaîne logistique, etc.	Manque de financement, d'engagement politique			Défis de la collaboration régionale	Livraison limitée pour la prévention et le traitement de l'anémie palustre
<b>SOCIAL/ENVIRONNEMENT/POLITIQUE</b>	Troubles sociaux & conflits, désastres humanitaires	Sécurité alimentaire	Changements climatiques et environnementaux	Croissance démographique				Paludisme disproportionné dans les groupes vulnérables et difficiles à atteindre

■ Défis à relever pour poursuivre la surveillance      ■ Subventions passées et actives d'Unitaid

Les sections suivantes résument les principaux défis dans chaque catégorie, avec des descriptions plus détaillées dans l'Annexe 1. Comme contexte, les défis en matière de prévention et de gestion de cas sont précédés d'un aperçu des interventions recommandées et de l'état actuel de la couverture. Ces catégories comprennent également un résumé de la réponse mondiale et, en particulier, des interventions pertinentes d'Unitaid.



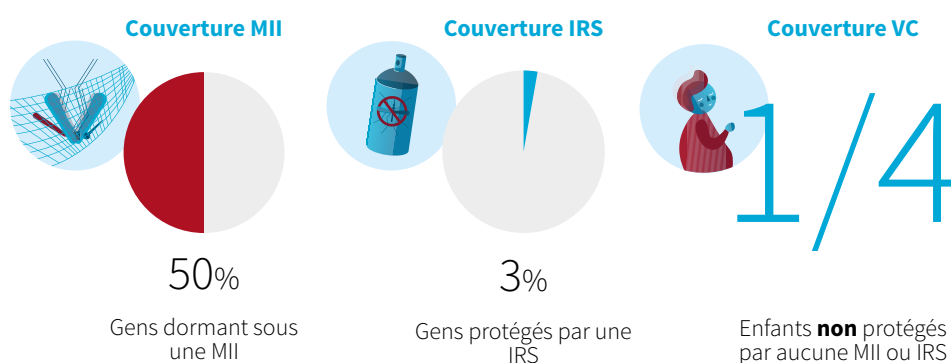
## 2.1 Prévention

### 2.1.1 Lutte antivectorielle

#### Aperçu des outils existants et des lacunes de couverture

La lutte antivectorielle est un outil essentiel pour empêcher le paludisme dans le cadre d'efforts plus larges de lutte et d'élimination. Les deux principales mesures de lutte antivectorielle largement applicables sont les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) et la pulvérisation à effet rémanent à l'intérieur des habitations (IRS). Leur impact sur la santé publique a été prouvé, en particulier pour les MII qui, dans les zones à taux de couverture élevés, peuvent réduire de 40 à 60 % les cas de paludisme.<sup>16</sup> Malgré cela, la couverture des moustiquaires imprégnées d'insecticide varie considérablement d'un pays et d'une zone géographique à l'autre, certains pays/zones ayant une couverture très faible tandis que d'autres atteignant des niveaux élevés de couverture, par exemple en Afrique subsaharienne en 2017, seulement la moitié des personnes à risque (50%) dormaient sous une MII et environ 40% des ménages avaient au moins une MII pour deux personnes.<sup>17</sup> La couverture des pulvérisations à effet rémanent est nettement inférieure à celle des MII et est en baisse : en 2017, seulement 3 % de la population mondiale à risque était protégée par les IRS, contre plus de 5 % en 2010.<sup>18</sup> Dans l'ensemble, environ un enfant sur quatre en Afrique subsaharienne vit toujours dans un ménage sans aucune protection de MII ou d'IRS.<sup>19</sup>

FIGURE 5 : Lacunes en matière de couverture MII et IRS en 2017



Source: Schéma adapté du Rapport sur le paludisme dans le monde 2018, Organisation mondiale de la Santé

#### Principaux défis

Il y a plusieurs défis qui limitent l'accès aux MII et aux IRS et limitent la protection offerte par ces outils. Il s'agit notamment de la **durée de vie moyenne et des difficultés de mise en œuvre des MII et des IRS**. Ces deux outils nécessitent des campagnes de mise en œuvre régulières et répétées en raison de leur durée de vie modérée. Dans le monde réel, l'utilisation appropriée et la durabilité des MII varient et les campagnes d'IRS sont coûteuses et complexes à mettre en œuvre. Même lorsque ces outils sont déployés et utilisés correctement, leur efficacité est modérée, ce qui signifie qu'ils n'offrent qu'une protection partielle aux personnes à risque. Malgré l'**efficacité modérée des outils de morsures en intérieur**, l'impact des MII et des IRS sur la mortalité en Afrique subsaharienne a été marqué. Cependant, ce défi demeure une préoccupation, surtout dans les milieux où la résistance aux insecticides pyréthrinoides est élevée, et de nouvelles stratégies sont nécessaires pour assurer une protection continue contre les piqûres en intérieur.<sup>20</sup> La résistance aux quatre classes d'insecticides utilisés pour la santé publique est répandue. Pour lutter contre la résistance aux insecticides, plusieurs stratégies incluent les insecticides rotatifs utilisés

dans les MII et les IRS, le recours à des combinaisons d'insecticides ou à la pulvérisation en mosaïque. Les besoins de coordination et de gestion de ces stratégies contribuent à la complexité de la gestion de la résistance aux insecticides (GRI). Un autre défi pour la mise en œuvre de la GRI est qu'on ignore si ces stratégies sont plus efficaces que l'utilisation séquentielle d'insecticides.

Les produits innovants qui ont récemment été évalués et recommandés pour la lutte antipaludique (par exemple, les MII associées à des combinaisons d'insecticides) peuvent aider à relever certains des défis des outils existants. Toutefois, **l'adoption de nouveaux produits de lutte antivectorielle est lente** en raison de leur prix plus élevé, du manque de données sur leur impact et de la disponibilité limitée des fonds, qui sont souvent déjà insuffisants pour maintenir/atteindre une couverture élevée des outils existants et moins coûteux. Dans le même temps, **on manque également d'outils pour faire face à des défis clés** tels que la résistance aux insecticides, les morsures en extérieur et la transmission résiduelle, ainsi que la migration géographique de nouveaux vecteurs. Alors que les MII et les IRS ciblent les moustiques qui piquent en intérieur, elles ne protègent pas les gens à l'extérieur, lorsqu'ils sont éloignés de leur maison ou non protégés par des moustiquaires. Les moustiques peuvent donc échapper à ces interventions, ce qui entraîne une transmission résiduelle du paludisme. Un autre défi émergent est la propagation de *An. Stephensi*, un vecteur urbain. En général, le paludisme est répandu dans les zones rurales d'Afrique, mais avec l'expansion rapide du développement urbain, la propagation de *An. Stephensi* dans toute l'Afrique pourrait entraîner des épidémies de paludisme d'une ampleur sans précédent. Certains outils sont en préparation pour surmonter ces défis (voir Section 2.4), mais les principaux obstacles à l'accélération de la R&D sont les suivants : le coût et la complexité de la R&D à un stade avancé ; la nécessité de produire des données sur le rapport coût-efficacité ; la taille relativement petite du marché de la santé publique par rapport au marché agricole ; et l'investissement dans un marché à risque élevé axé sur les prix.

Les pays et les fabricants d'outils de lutte antivectorielle sont également confrontés à plusieurs contraintes de contrôle de la qualité (CQ) en raison du **nombre limité de systèmes de CQ pré/post commercialisation**. Il s'agit notamment de l'absence de points de repère ou de seuils de qualité définis en commun pour guider le développement des produits, de systèmes limités d'assurance de la qualité (AQ) avant ou après expédition et de contrôles post-commercialisation sur le terrain, et d'un manque de clarté sur la façon dont les données informent les changements ou les mises à jour d'une liste de produits. **Le manque de données pour cibler les interventions** à l'appui de la prise de décisions fondées sur des données probantes constitue également un défi plus vaste.<sup>21,22</sup> Au fur et à mesure que de nouveaux outils deviennent disponibles, les pays ne disposent pas des ressources, des systèmes et des travailleurs qualifiés nécessaires pour produire les données probantes nécessaires à l'appui de leurs stratégies de prévention du paludisme et pour orienter des ensembles d'interventions adaptées au contexte.

### L'action mondiale et la riposte d'Unitaid

Pour relever les principaux défis décrits ci-dessus, plusieurs stratégies et ripostes mondiales ont été lancées. Pour soutenir la gestion de la résistance, le *Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme (GPIRM)* de l'OMS est sorti en mai 2012 comme un appel à l'action pour faire face à la menace de la résistance aux insecticides. Depuis son lancement, 40 pays ont achevé leurs plans de surveillance et de gestion de la résistance aux insecticides conformément à la GPIRM.<sup>23</sup> Pour renforcer la GRI, l'OMS a également lancé la Carte des menaces du paludisme en 2018 afin de fournir des

données actualisées sur l'ampleur et la propagation de trois défis biologiques pour la lutte et l'élimination du paludisme. Cette plateforme est une riche base de données dont les pays peuvent se servir et utiliser pour informer de leurs plans de GRI.<sup>24</sup>

En outre, en 2017, l'OMS a lancé une nouvelle stratégie de lutte antivectorielle - la Réponse mondiale à la lutte antivectorielle 2017-2030 - pour renforcer la lutte antivectorielle dans le monde entier par une capacité accrue, une surveillance améliorée, une meilleure coordination et une action intégrée entre secteurs et maladies. La même année, l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté une résolution demandant aux États Membres d'élaborer ou d'adapter des stratégies nationales de lutte antivectorielle et des plans opérationnels pour les aligner sur cette stratégie.

Pour renforcer l'étude de l'innovation, l'initiative ZERO by 40 a été lancée par l'IVCC et la BMGF lors du Sommet sur le paludisme de Londres en 2018. Cette initiative réunit des entreprises agrochimiques et des partenaires mondiaux du secteur de la santé afin de renforcer l'engagement de l'industrie envers la recherche et de mettre au point des outils novateurs de lutte antivectorielle pour aider à mettre fin au paludisme.

Unitaid joue un rôle actif dans la lutte contre les vecteurs. Au cours des quatre dernières années, Unitaid s'est efforcé de catalyser l'adoption de nouveaux outils de lutte antivectorielle. En 2016, Unitaid a lancé le projet NgenIRS, dirigé par l'IVCC (65 millions de dollars), pour catalyser l'adoption et la disponibilité de trois nouveaux produits IRS de nouvelle génération à des prix plus abordables et faciliter le lancement sur le marché de deux nouveaux insecticides IRS. Le NgenIRS a accéléré la disponibilité d'insecticides de remplacement qui sont plus efficaces et qui peuvent soutenir la gestion de la résistance. Le projet a protégé 50 millions de personnes contre le paludisme dans 28 pays et le prix médian/unité d'un produit, Actellic®300CS, est passé de 23,50 dollars en 2016 à 19,11 dollars en 2018. Comme la subvention NgenIRS se termine en 2019, un élément clé du plan de transition du projet est la gestion de la rotation des insecticides en tenant compte des ingrédients actifs dans les IRS ainsi que de l'IA dans les nouvelles MII qui seront mises sur le marché dans les années à venir (voir Section 4 - Annexe pour des informations détaillées des nouvelles innovations).

Plus récemment, Unitaid et le Fonds mondial ont annoncé un projet conjoint, le projet New Nets (66 millions de dollars), pour financer des projets pilotes qui permettront de tester les performances des MII traitées avec de nouvelles combinaisons d'insecticides dans des conditions réelles en Afrique subsaharienne. Les projets pilotes produiront des données pour guider la politique internationale sur leur utilisation, évalueront le rapport coût-efficacité des moustiquaires dans des conditions pilotes et susciteront une demande rendant ces nouvelles moustiquaires plus abordables. De plus, reconnaissant un manque de financement pour la R&D sur la lutte antivectorielle, en particulier pour les essais épidémiologiques nécessaires afin de déterminer la valeur pour la santé publique, Unitaid a investi dans deux projets pour évaluer de nouvelles catégories potentielles de produits et produire les preuves nécessaires pour une recommandation politique de l'OMS : le projet AEGIS est une subvention de 37 millions \$US avec l'Université de Notre Dame pour évaluer les répulsifs à libération prolongée qui peuvent être facilement déployés dans les maisons et abris temporaires. Le projet comprend une réponse intégrée à la lutte antivectorielle en testant également l'impact des répulsifs spatiaux pour d'autres maladies à transmission vectorielle telles que la dengue ; le projet BOHEMIA, dirigé par ISGlobal (25 millions de dollars), évaluera l'impact de la distribution massive de l'ivermectine, un médicament antiparasitaire, pour réduire la transmission du paludisme en tuant les moustiques.

Parallèlement au projet BOHEMIA, Unitaïd développe une subvention sur l'ivermectine à action prolongée. La trajectoire actuelle de R&D suggère que ce produit pourrait être disponible dans les 5 prochaines années.

En juin 2018, Unitaïd, en collaboration avec l'alliance des dirigeants de l'Asie et du Pacifique pour la lutte contre le paludisme (APLMA), a lancé le Vector Control Platform for Asia Pacific (VCAP) pour accélérer l'accès aux innovations en matière de lutte antivectorielle. Le VCAP relie les régulateurs nationaux, les décideurs politiques, l'industrie, les universités et la communauté mondiale de la santé pour stimuler le développement et l'utilisation des outils antipaludiques, tels que les MII et les insecticides.

Pour l'avenir, il faudra redoubler d'efforts pour réduire les déficits de couverture des outils existants, surmonter les principaux défis et accélérer les progrès vers la réalisation des objectifs mondiaux. Il faut de nouveaux outils et de meilleures données probantes pour appuyer l'établissement des priorités d'intervention et la prise de décisions. Pour maintenir la dynamique des outils de lutte antivectorielle en cours de développement, les besoins d'investissement anticipés et les obstacles du marché pour les nouvelles innovations devraient être pris en compte (voir Section 2.4). Huit composés de cinq classes chimiques pour les MII et les pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent sont actuellement à l'étude, et certains devraient être disponibles au cours des trois à cinq prochaines années. De nouvelles approches telles que les techniques de stérilisation des insectes sont également à l'étude et pourraient être disponibles au cours des cinq prochaines années. Si les premières données confirment le potentiel de ces outils, il faudra financer des essais sur le terrain à grande échelle pour démontrer leur impact sur la santé publique à l'aide de paramètres épidémiologiques, ainsi que des recherches opérationnelles et des interventions sur le marché pour appuyer une adoption rapide.

Au fur et à mesure que la boîte à outils sur le paludisme s'élargira, les pays auront besoin de données probantes locales pour guider la hiérarchisation des interventions parmi les outils actuels et les nouveaux outils à mesure qu'ils seront disponibles. Avec un plus grand choix d'outils, l'élargissement de l'accès et l'obtention d'une couverture élevée continueront d'être un défi, en particulier dans le contexte des contraintes de ressources. L'établissement des priorités par les pays est un élément clé de l'approche de l'initiative HBHI et des stratégies d'élimination. Un élément important de l'établissement des priorités est la disponibilité de données de surveillance de qualité aux niveaux régional et national. Ces données sont nécessaires pour appuyer les programmes nationaux de lutte contre le paludisme ainsi que les stratégies de GRI fondées sur des données probantes infranationales solides. En outre, la GRI transcende les frontières, d'où la nécessité d'une forte coordination régionale. Plusieurs nouvelles technologies qui peuvent appuyer les efforts de surveillance, y compris les technologies numériques qui utilisent l'intelligence artificielle (IA) et la robotique, ont été mises au point, mais elles sont coûteuses et peu robustes pour une utilisation à long terme dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI). Le financement de ces technologies sera nécessaire pour améliorer la base de données probantes et le processus décisionnel. En outre, dans le cadre de l'établissement des priorités, les pays auront besoin de conseils, tant sur le plan de l'impact que sur le plan opérationnel, pour élaborer et déployer des ensembles d'interventions sur mesure qui sont spécifiques aux divers contextes de transmission. Un financement est nécessaire pour tester des ensembles d'interventions, dans toutes les interventions de lutte contre le paludisme - et pas seulement dans le cadre des outils de lutte antivectorielle - afin de fournir des orientations pratiques, d'obtenir un impact et d'accélérer les progrès vers les objectifs du STM.

## 2.1.2 Thérapies préventives

### Aperçu des outils et des lacunes de couverture

L'OMS recommande de cibler les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants dans les zones de transmission modérée à élevée du paludisme par des stratégies de prévention chimique intermittente, en utilisant la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) seule (femmes enceintes et nourrissons) ou en association avec l'amodiaquine (AQ) (enfants).

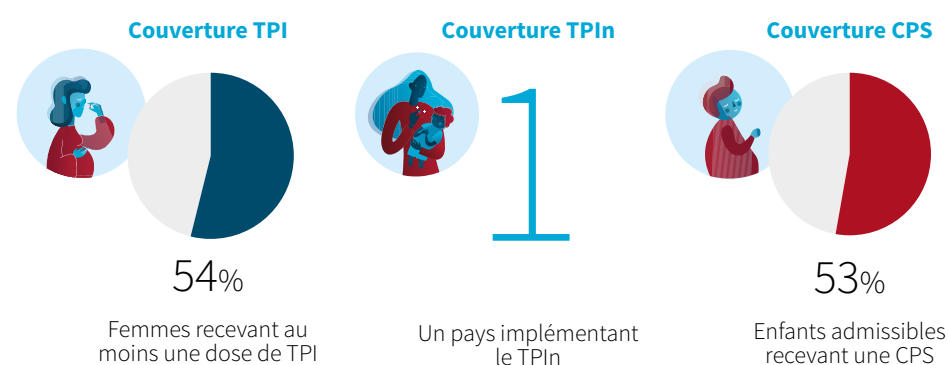
Le traitement préventif intermittent pour les femmes enceintes (TPI) consiste à administrer au moins trois doses de SP, à partir du deuxième trimestre de la grossesse, pour prévenir la transmission du paludisme aux femmes enceintes. La recommandation de l'OMS de fournir le TPI dans les zones de transmission moyenne à élevée du paludisme est appuyée par des données probantes sur son efficacité à réduire les épisodes de paludisme maternel, l'anémie maternelle et foetale, la parasitémie placentaire, le faible poids à la naissance et la mortalité néonatale.<sup>25</sup> Le principal canal de prestation du TPI est les visites prénatales de routine (ANC). Près de 90% des femmes enceintes en Afrique subsaharienne ont assisté à au moins une visite de soins prénatals en 2017. Cependant, sur les 35 millions de femmes enceintes en Afrique subsaharienne, seulement 54 % ont reçu au moins une dose de TPI, et seulement 22 % ont reçu les trois doses recommandées ou plus.<sup>26</sup>

La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) est l'administration mensuelle de SP+QA aux enfants de moins de 5 ans pendant la saison du paludisme (environ 4 mois par an) dans les zones de la sous-région du Sahel en Afrique où le *P. falciparum* est sensible aux deux antipaludiques.<sup>27</sup> La CPS peut protéger à 75 % contre le paludisme dans le groupe cible. Bien que des progrès significatifs aient été réalisés dans son élargissement, seuls 15,7 millions d'enfants sur les 29,3 millions d'enfants éligibles ont bénéficié de la CPS en 2017.<sup>28</sup> Malgré cette lacune, l'adoption de la CPS jusqu'à présent a pu démontrer l'impact que des initiatives efficaces de prévention chimique peuvent avoir sur la transmission du paludisme dans les groupes vulnérables. En conséquence, la riposte mondiale au paludisme réexamine les possibilités d'accroître l'adoption de l'TPI - le troisième pilier de la chimioprévention.

La SP administrée aux nourrissons aux points de soins par TPI à l'âge de 10 semaines, 14 semaines et 9 mois peut réduire le paludisme clinique jusqu'à 59% et l'anémie palustre jusqu'à 50%.<sup>29</sup> L'OMS recommande le TPI pour la prévention du paludisme depuis 2010 mais un seul pays, la Sierra Leone, a adopté cette recommandation.<sup>30</sup> Des études sont actuellement en cours en Sierra Leone pour évaluer l'efficacité du Programme élargi de vaccination (PEV) en tant que voie d'administration du TPI et l'impact de l'ajout de l'azithromycine à l'antibiotique SP pour le TPI sur la mortalité toutes causes confondues des enfants de moins de 18 mois.<sup>31</sup>

Ces stratégies préventives sont sûres et rentables, mais malgré les recommandations de l'OMS de les mettre en œuvre dans le cadre des vaccinations de routine de l'ANC ou des vaccinations infantiles, il existe des difficultés qui empêchent les groupes les plus vulnérables à la transmission du paludisme d'adopter ces stratégies.

FIGURE 6 : Lacunes dans la couverture du traitement préventif en 2017



Source: Schéma adapté du Rapport sur le paludisme dans le monde 2018, Organisation mondiale de la Santé

### Principaux défis

Pour toutes les interventions de chimioprévention du paludisme recommandées par l'OMS, la **demande et l'adoption sont faibles**. Le faible taux d'utilisation du TPI résulte d'une déconnexion entre les programmes de santé maternelle et infantile et les programmes de lutte contre le paludisme, de perceptions négatives de l'utilisation de médicaments pendant la grossesse et de pratiques qui font outre des interventions préventives dans les soins prénatals. Même si la CPS a récemment été mise à l'échelle, il y a des défis comportementaux continus (p. ex. l'observance des quatre doses, les perceptions négatives des soignants à l'égard de la CPS) qui ralentissent le rythme de l'adoption, ainsi que les ressources limitées pour financer les programmes de la CPS. En outre, certaines études montrent que la CPS est bien tolérée chez les enfants en dehors du groupe d'âge de moins de cinq ans actuellement recommandé et pour des périodes plus longues,<sup>32,33</sup> mais **l'expansion à des populations cibles plus importantes manque de preuves**.

Un seul pays (la Sierra Leone) a adopté le TPI*i* depuis que l'OMS l'a recommandé en 2010. Les facteurs contributifs sont à l'étude et sont susceptibles d'inclure l'absence de directives de mise en œuvre du TPI*i* ainsi que l'absence de médicaments de qualité assurée dans des concentrations appropriées pour les nourrissons. La piètre qualité de la SP et la faible offre de SP de qualité assurée est un problème permanent qui découle de la faible demande d'interventions de chimioprévention. Les fabricants hésitent à investir dans la fourniture de SP et de SP+AQ de qualité garantie, ainsi que dans des ingrédients pharmaceutiques actifs, en raison de la petite taille du marché, des faibles prix de vente unitaire et des coûts élevés des processus réglementaires.

L'un des principaux obstacles à l'adoption du TPI, du TPI*i* et de la CPS est la perception continue de la résistance à la SP malgré l'efficacité démontrée de la SP lorsqu'elle est utilisée comme chimioprévention et non comme traitement de première ligne. Bien que la SP soit efficace pour la chimioprévention, sa disponibilité généralisée pour le traitement, associée à des niveaux de qualité variables, exige le recours à d'autres options, mais il n'existe actuellement **aucun autre traitement pour traiter la résistance**.

En plus des stratégies de chimioprévention, la vaccination contre le paludisme pourrait être un moyen peu coûteux et efficace de prévenir la maladie et de sauver des vies. Cependant, les premiers vaccins antipaludiques, les **RTS,S/AS01, l'efficacité partielle**

**et la posologie complexe** peuvent limiter l'absorption. Le RTS,S/AS01 n'offre qu'une protection partielle contre le paludisme au *P. falciparum* chez les jeunes enfants et a un schéma posologique relativement complexe, ce qui signifie qu'il peut être difficile à mettre en œuvre à grande échelle. Un meilleur vaccin est donc nécessaire, mais à ce jour, **aucun vaccin très efficace** ne devrait être disponible au cours des dix prochaines années.

### L'action mondiale et la riposte d'Unitaid

Entre 2015 et 2018, Unitaid a financé le projet ACCESS-CPS. L'ACCESS-CPS s'est déroulé dans sept pays, dans le but de surmonter les défis du côté de l'offre et de la demande qui ont empêché l'adoption de la CPS dans la sous-région du Sahel. Les principaux objectifs du projet étaient de travailler avec les acteurs du marché pour renforcer les cadres politiques et réglementaires, renforcer les capacités des systèmes de santé en vue de l'inclusion de la CPS et accroître la participation dans les domaines ciblés.

L'ACCESS-CPS a montré que l'administration à grande échelle de la CPS est faisable, qu'elle a un fort impact sur la santé publique et qu'elle est rentable. De plus, le coût du traitement des CPS par enfant a chuté de plus de 20 % pendant la durée du projet ACCESS-CPS. Le projet a également travaillé avec les fournisseurs pour soutenir l'entrée sur le marché de médicaments adaptés aux enfants, appétents et faciles à administrer pour la CPS.

En réponse au faible taux d'adoption du TPI en Afrique subsaharienne, le Partenariat RBM a lancé en 2015 un Appel mondial à l'action pour accroître la couverture du TPI, soulignant la nécessité d'élargir l'accès au TPI et d'actualiser les directives et pratiques nationales conformément aux recommandations de l'OMS. Les principales recommandations de l'appel à l'action étaient d'explorer les possibilités novatrices de prestation du TPI dans la communauté, ainsi que d'accroître la recherche opérationnelle pour améliorer la qualité de la prestation des services du TPI.<sup>34</sup> Le projet TIPTOP d'Unitaid vise à résoudre les problèmes d'accès au TPI en démontrant l'efficacité de la prestation du TPI par les agents de santé communautaires dans quatre pays cibles. Sous la direction de Jhpiego, les données probantes fournies par TIPTOP stimuleront la demande du marché pour la SP et accéléreront l'utilisation de l'intervention pendant les visites ANC dans les pays en dehors de l'essai TIPTOP, où l'adoption de la SP pour le TPI est faible.

Pour répondre aux besoins croissants du marché en matière d'assurance qualité et pour compléter les investissements dans les projets ACCESS-CPS et TIPTOP, Unitaid finance les MMV afin de surmonter les obstacles liés à l'offre. Les activités des MMV comprennent : la préqualification d'un deuxième produit dispersible SP+AQ pour la CPS ; la préqualification d'un produit à base de sulfadoxine IA et d'au moins un produit africain SP ; et le développement d'un emballage SP convivial pour le TPI. Unitaid prévoit que la disponibilité d'un plus grand nombre de sources de sulfadoxine et de SP de qualité garantie, parallèlement à la demande croissante, augmentera l'adoption du TPI dans les pays.

Unitaid dispose également d'un Ddl récemment approuvé sur les technologies de médicaments à longue durée d'action dans tous ses gammes de maladies. Dans le cas du paludisme, cela pourrait s'appliquer aux schémas de chimioprévention à action prolongée, ce qui améliorerait l'observance et réduirait les coûts et la complexité de la mise en œuvre.

S'appuyant sur son travail sur la CPS et le TPI, Unitaid a commencé à explorer les possibilités de soutenir l'adoption du TPI à grande échelle. Ces domaines pourraient inclure le financement d'une étude de validation de principe pour intégrer l'administration du TPI au Programme élargi de vaccination, relever les défis de la chaîne d'approvisionnement

et/ou évaluer si l'azithromycine peut être administrée avec la SP pour réduire la mortalité infantile. Unitaid pourrait également explorer les possibilités de tirer parti de son investissement qui a mené à la mise au point de SP dispersables et de mettre au point des formulations de SP dispersables dans des concentrations pour nourrissons, ainsi que des emballages adaptés à l'utilisation des TPI.

Unitaid, avec Gavi et le Fonds mondial, cofinance actuellement le projet du Programme de mise en œuvre de la vaccination antipaludique (MVIP). Dirigé par l'OMS (avec PATH), le MVIP est un projet de six ans qui évaluera les questions clés liées à l'impact, à la sécurité et à la faisabilité opérationnelle du RTS, par le biais de projets pilotes au Ghana, au Kenya et au Malawi. Le but ultime du MVIP est de permettre à l'OMS de formuler une recommandation politique sur l'utilisation du vaccin. Les comités de l'OMS ont récemment approuvé une approche par étapes pour l'examen des politiques, avec une recommandation possible dès 2021 basée sur 1) une résolution satisfaisante des signaux de sécurité observés dans l'essai de phase 3, et 2) des tendances graves du paludisme ou de mortalité compatibles avec un impact bénéfique du vaccin.<sup>35</sup>

## 2.2 Gestion de cas (tests diagnostiques et traitements)

### Aperçu des outils et des lacunes de couverture

Un diagnostic rapide et un traitement efficace sont les pierres angulaires de la prise en charge des cas de paludisme. S'ils sont diagnostiqués et traités précocement, les patients ont de meilleures chances de se rétablir rapidement. Un diagnostic négatif de paludisme, plutôt qu'un traitement présomptif (c'est-à-dire basé uniquement sur les symptômes) peut également aider les agents de santé à rechercher d'autres causes possibles de la maladie fébrile. Un diagnostic précis de la maladie fébrile peut réduire l'utilisation inutile d'antipaludiques et les effets secondaires associés et atténuer l'émergence et la propagation rapides de la résistance aux médicaments.

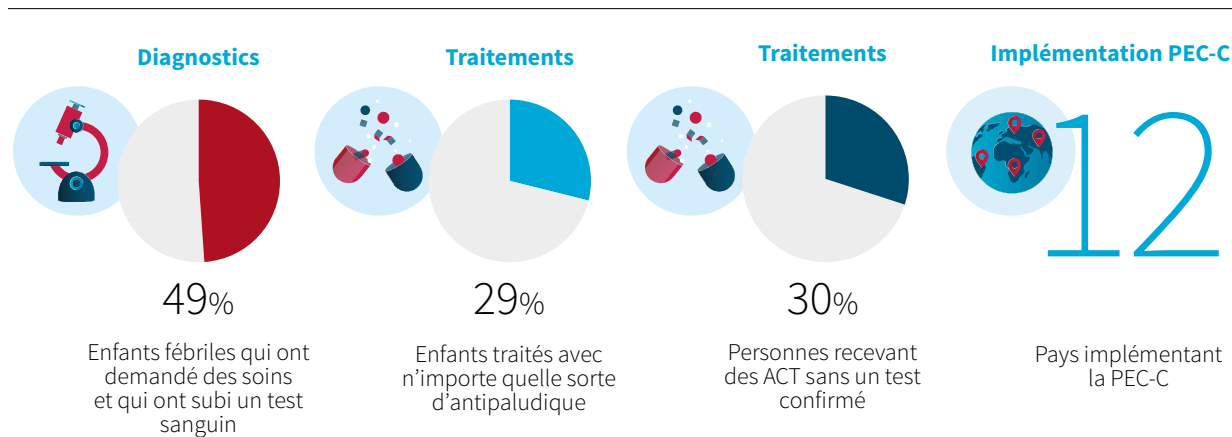
Tous les cas suspects de paludisme doivent être soumis à un test parasitologique (microscopie ou test de diagnostic rapide (TDR)) pour confirmer le diagnostic. L'OMS recommande les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) comme traitement de première intention du paludisme sans complication au *P. falciparum*. Cinq traitements ACT différents sont recommandés.<sup>36</sup> Pour les femmes enceintes avec un *P. falciparum* sans complication, le traitement recommandé au cours du premier trimestre est de sept jours de quinine + clindamycine, et pour les patients coinfectés par le VIH, l'OMS recommande d'éviter l'artésunate + SP si traités par le cotrimoxazole, et d'éviter l'artésunate + AQ si traités par éfavirenz ou zidovudine.

Pour le traitement du paludisme à *P. vivax*, l'OMS recommande deux traitements : l'un pour traiter l'infection aiguë (au stade sanguin) et l'autre pour débarrasser le foie du parasite du paludisme afin d'empêcher les rechutes (« traitement radical »). Pour la guérison radicale, la recommandation actuelle est un traitement quotidien de 14 jours à base de primaquine. Pour la guérison radicale, la recommandation actuelle est un traitement quotidien de 14 jours à base de primaquine. Il est recommandé de vérifier la déficience de l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) avant d'administrer de la primaquine (et d'autres 8-aminoquinoléines), car ces médicaments peuvent causer une anémie hémolytique aiguë chez les patients présentant cette carence.



Ces dernières années, il y a eu des progrès significatifs dans l'intensification des TDR et des ACT pour le paludisme. En 2017, environ 320 millions de cours de traitement par ACT ont été achetés et 276 millions de TDR ont été vendus. Malgré ces progrès, les lacunes de couverture persistent. Les volumes actuels de TDR sont encore largement insuffisants pour faire face aux 656 millions de fièvres paludéennes estimées par an chez les enfants africains de 0 à 4 ans et environ 40% des enfants malades ne sont pas du tout pris en charge.<sup>37,38</sup> Les données de l'enquête sur les ménages en Afrique subsaharienne montrent qu'entre 2015 et 2017, seuls 49 % des enfants fébriles qui ont demandé des soins ont subi un test sanguin (ce qui suggère qu'un test de diagnostic du paludisme a peut-être été effectué). Les taux de dépistage chutent considérablement dans le secteur privé informel, où seulement 10% des enfants de moins de 5 ans subissent un test sanguin pour la fièvre. Au cours de la même période, seuls 29 % des enfants de moins de 5 ans ayant de la fièvre ont reçu un antipaludéen,<sup>39</sup> et environ 30 % des patients recevant des ACT n'ont pas été testés pour le paludisme. La demande actuelle de traitements ACT dans la région africaine serait réduite de plus de moitié si seuls les cas de paludisme confirmés par des tests diagnostiques étaient traités avec des ACT.<sup>40</sup> Cela montre la nécessité de mieux cibler les ACT sur les cas confirmés de paludisme et d'amplifier les efforts d'intensification.

**FIGURE 7:** Lacunes dans la couverture de la gestion de cas en 2017



Source: Schéma adapté du Rapport sur le paludisme dans le monde 2018, Organisation mondiale de la Santé

Depuis 2010, l'OMS recommande l'artésunate injectable comme traitement pour les adultes et les enfants atteints de paludisme grave (y compris les femmes enceintes et les nourrissons). Si l'artésunate n'est pas disponible, ce n'est que dans ce cas que la quinine est recommandée sous certaines conditions pour traiter le paludisme grave.<sup>41</sup> L'OMS recommande également que dans les cas où les injections ne sont pas possibles, les enfants reçoivent des suppositoires d'artésunate rectal (SAR) comme traitement pré-transfert.<sup>42</sup> Un traitement pré-transfert pour le paludisme grave, administré correctement au niveau communautaire, peut empêcher les décès liés au paludisme. Bien que des progrès aient été réalisés, la couverture des traitements recommandés pour le paludisme grave reste faible.

Pour combler les lacunes en matière de diagnostic et de traitement chez les enfants, l'OMS et l'UNICEF ont élaboré deux stratégies intégrées qui s'attaquent aux principales causes de mortalité infantile, notamment la pneumonie, le paludisme et la diarrhée: la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME) et la prise en charge intégrée des cas dans

la communauté (PEC-C). La prise en charge intégrée peut contribuer à réduire la morbidité et la mortalité infantiles et peut atténuer la menace de résistance aux médicaments en améliorant l'utilisation rationnelle des antipaludiques et des antibiotiques, par exemple, une étude récente a montré que 69 % des patients dont le test de dépistage du paludisme était négatif avaient reçu un antibiotique.<sup>43</sup> Toutefois, alors qu'en 2015, plus de 100 pays avaient adopté la PCIME, la mise en œuvre varie considérablement d'un contexte à l'autre. Pour la PEC-C, en 2017, sur 21 pays africains où la charge du paludisme est élevée, 20 avaient mis en place des politiques PEC-C, dont 12 seulement avaient une couverture nationale.<sup>44</sup>

### Principaux défis

Bon nombre des défis de la gestion de cas touchent à la fois les traitements et les diagnostics. Premièrement, il existe **peu d'outils pour gérer les menaces biologiques et favoriser l'observance du traitement**. La résistance aux antipaludéens comprend la résistance partielle à l'artémisinine (l'ingrédient actif clé des ACT) et la résistance des partenaires des ACT – toutes deux identifiées dans la région du Grand Mékong.<sup>45,46</sup> De nouveaux traitements à dose unique sans artémisinine sont nécessaires, mais ne seront pas disponibles à court terme. Une autre menace nécessitant une action urgente est l'émergence de souches de *P. falciparum* qui ne peuvent être détectées avec les TDR les plus couramment utilisées dans les soins primaires en Afrique et au-delà.<sup>47</sup> Les parasites du paludisme évoluent sans que les gènes n'expriment l'antigène de la protéine 2/3 riche en histidine de *P. falciparum* (pfhrp2/pfhrp3), où les TDR les plus fréquemment disponibles fonctionnent en détectant une protéine spécifique exprimée uniquement par *P. falciparum*, appelée HRP2, menant à des résultats des tests faux/négatifs. La disponibilité des TDR non fondés sur le HRP2 est actuellement limitée, et ces TDR sont moins sensibles et moins stables à la chaleur que les TDR fondés sur le HRP2.<sup>48</sup>

L'un des facteurs contribuant à la résistance aux médicaments est la **prolifération de produits inférieurs aux normes et falsifiés (SF) et les mesures limitées de contrôle de la qualité**. Environ 50 % des cas de SF déclarés sont des antimicrobiens, les antipaludéens et les antibiotiques étant les plus fréquemment signalés. Les principaux obstacles à la réduction des produits des SF comprennent : une faible réglementation et une capacité réglementaire limitée ; des mesures de contrôle de la qualité et des systèmes de surveillance post-commercialisation faibles ; de mauvaises chaînes d'approvisionnement avec des conditions de stockage inadéquates ; et une disponibilité limitée de technologies de suivi/vérification à qualité garantie pouvant être utilisées dans les LMICs. Le secteur privé est une source importante de soins antipaludiques dans de nombreux pays à forte charge de morbidité, et les médicaments de mauvaise qualité prolifèrent souvent dans ce secteur. De façon plus générale, la mauvaise qualité de la prise en charge des cas dans le secteur privé est courante et peut être attribuée à la faible disponibilité/demande de tests diagnostiques et d'ACT et à la disponibilité/utilisation d'ACT de mauvaise qualité ou de traitements non recommandés qui sont habituellement moins coûteux mais inefficaces.

Des approches intégrées pour traiter les causes courantes de la fièvre infantile peuvent accroître le recours aux soins et les taux de traitement du paludisme et réduire le gaspillage des ACT.<sup>49</sup> Toutefois, **l'adoption de la PCIME et de la PEC-C est faible, et les outils de prise en charge intégrée de la fièvre infantile sont limités**. L'adoption de la PCIME/PEC-C est limitée par le coût et la complexité de la mise en œuvre à l'échelle, la faiblesse du leadership politique, le manque d'engagement communautaire, le manque de ressources des établissements de santé et des réseaux d'agents de santé communautaires, le manque de fiabilité des chaînes logistiques, les obstacles liés à la demande, les faibles systèmes

de suivi et d'évaluation, les politiques gouvernementales et l'engagement faible.<sup>50,51</sup> La disponibilité limitée d'outils pour appuyer la mise en œuvre de la PCIME/PEC-C contribue également à une mauvaise adoption. Des dispositifs et des diagnostics faciles à utiliser aux points de service pour améliorer l'identification des maladies graves, l'identification des facteurs de risque qui peuvent causer la gravité et les facteurs bactériens et non bactériens sont en cours d'élaboration mais ne sont pas validés pour une utilisation dans les PEC-C, et des traitements ciblés, comme l'amoxicilline dispersible, ne sont souvent pas disponibles lorsque requis.

La gestion efficace des cas des groupes à risque élevé n'a pas été adoptée à grande échelle en raison de multiples défis. Les femmes enceintes ont un risque plus élevé de contracter le paludisme,<sup>52</sup> mais les **outils actuels limitent la prise en charge optimale des cas de grossesse**. Le diagnostic du paludisme clinique chez les femmes enceintes peut être difficile avec les outils actuels en raison de la faible densité parasitaire dans le sang qui est indétectable avec les TDR actuelles du paludisme. Chez les enfants de moins de 5 ans, qui représentent 61 % des décès dus au paludisme, la prise en charge appropriée du paludisme grave est sous-optimale. Au cours des cinq dernières années, la riposte mondiale a été active dans la mise à l'échelle des outils de prise en charge du paludisme grave, mais **le respect des directives sur le paludisme grave reste faible**.

Les défis spécifiques au diagnostic du paludisme comprennent les **limites de la microscopie et des TDR, ainsi que les défis liés à l'approvisionnement en TDR**. La microscopie est le diagnostic de référence pour le paludisme, mais elle est compromise sur le terrain, et bien que les TDR présentent de nombreux avantages et soient largement acceptés (c'est-à-dire qu'ils sont peu coûteux, portables et jetables, et nécessitent une infrastructure limitée), il existe certains défis importants tels que la faible stabilité thermique. De plus, ils ne fournissent qu'une simple interprétation de l'infection. Il existe également des problèmes d'approvisionnement en TDR dus à la consolidation du marché autour de deux fournisseurs et au faible prix des TDR existants, qui menacent la viabilité du marché et découragent les nouveaux arrivants sur le marché. De plus, pour les tests alternatifs qui sont nécessaires pour traiter les délétions de HRP2 ainsi que pour détecter d'autres espèces de paludisme, la sélection de produits est très limitée ou inexistante.

Dans les milieux d'élimination, l'un des principaux défis est le **manque de données opérationnelles sur les stratégies efficaces**. Plus précisément, il y a un manque de recherche opérationnelle sur la faisabilité, la sécurité et la rentabilité des outils/stratégies d'élimination (p. ex. détection active des cas, détection réactive des cas, infections asymptomatiques/détection de faible densité parasitaire, MDA, etc<sup>53</sup>) nécessaires pour appuyer la prise de décisions. *Le P. vivax représente plus de 70% des cas de paludisme dans les pays en voie d'élimination<sup>54</sup>* et la **complexité de la gestion des cas de P. vivax et les limites des outils actuels** constituent un autre défi majeur dans ces contextes ainsi que dans les contextes où la charge de morbidité est plus lourde. Le traitement du *P. vivax* nécessite deux médicaments - l'un pour éliminer les parasites aigus du stade sanguin et l'autre pour les parasites hépatiques dormants qui peuvent causer une rechute. Le traitement du stade hépatique nécessite également des tests diagnostiques pour identifier et exclure les patients présentant un déficit en G6PD qui peuvent souffrir d'effets indésirables dus au traitement au stade hépatique. Parmi les autres défis de la prise en charge des cas de *P. vivax*, mentionnons l'observance du traitement de 14 jours à la primaquine, les faibles concentrations de *P. vivax* dans le sang, ce qui complique la détection des TDR, et l'absence

d'un outil diagnostique pour détecter et traiter les personnes à risque de récurrence.

### L'action mondiale et la riposte d'Unitaid

La riposte mondiale a fait des progrès significatifs pour améliorer l'accès à des diagnostics et des traitements de qualité pour la prise en charge des cas. Au niveau mondial, le Programme OMS de préqualification (OMS PPQ), lancé en 2001, a contribué à accroître la disponibilité de produits antipaludiques de qualité assurée. En 2007, les États Membres de l'OMS ont adopté une résolution demandant le retrait progressif des monothérapies orales à base d'artémisinine des marchés, ce qui s'est révélé très efficace. En 2012, pour accélérer la mise à l'échelle des outils de gestion des cas recommandés, l'OMS a lancé une initiative appelée *T3: Test. Treat. Track*, exhortant les pays où le paludisme est endémique, les donateurs et la communauté mondiale du paludisme à intensifier les tests de diagnostic, le traitement et la surveillance du paludisme. Depuis ce temps, on s'est éloigné du traitement présomptif de la fièvre, mais l'accès à un test de diagnostic du paludisme est toujours inférieur à 50 %. Une autre mesure a été prise pour améliorer la disponibilité des diagnostics, y compris le diagnostic du paludisme, lorsque l'OMS a lancé la première liste des diagnostics essentiels en 2018. La liste sert de guide aux fabricants pour savoir où il y a un besoin de produits et où il y a des lacunes.

Pour faire face plus largement à la disponibilité de produits de mauvaise qualité, l'OMS a lancé en 2013 le Système mondial de surveillance et de contrôle afin d'encourager les pays à signaler les incidents de produits médicaux à base de SF de manière structurée et systématique et d'aider à élaborer une évaluation plus précise et validée du problème. Grâce au leadership du Gouvernement cambodgien et à l'appui solide de ses partenaires, la dynamique régionale en Asie du Sud-Est s'intensifie pour s'attaquer aux produits de SF. En 2018, l'Institut International de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments a organisé, en collaboration avec le Gouvernement cambodgien, la Conférence régionale sur la lutte contre les médicaments falsifiés et de qualité inférieure. En conséquence, le Gouvernement cambodgien a conduit la sous-région du Grand Mékong à s'engager à respecter la Déclaration de Phnom Penh contre les médicaments de qualité inférieure et falsifiés. D'autres initiatives régionales sont en cours d'élaboration ; par exemple, l'Association des nations de l'Asie du Sud-Est (ASEAN) étudie actuellement les possibilités de travailler avec des autorités réglementaires et des ONG rigoureuses pour s'attaquer à ce problème. Les technologies numériques commencent à jouer un rôle important dans la détection et le suivi de la quantité et du mouvement des médicaments de SF. Toutefois, ces outils n'ont pas été testés à grande échelle et leur mise à l'échelle dépendra d'une forte volonté politique et d'une participation multisectorielle.

Unitaid a déjà investi dans de multiples projets pour améliorer la prise en charge des cas de paludisme dans le secteur privé. Les Médicaments accessibles contre le paludisme (AMFm) ont été conçus pour élargir l'accès abordable aux ACT dans le secteur privé grâce à un mécanisme de ticket modérateur et d'autres interventions de soutien. Accueillis par le Fonds mondial, les AMFm ont été lancés comme projet pilote en 2010 dans huit pays où le paludisme est endémique et ont été intégrés au mécanisme de subvention du Fonds mondial à la fin de l'année 2013. La même année, Unitaid a investi 34 millions de dollars pour accroître l'utilisation appropriée des TDR antipaludiques de qualité sur les marchés du secteur privé dans cinq pays où le paludisme est endémique. Sur la base des résultats du projet, le PSI a publié en 2019, en collaboration avec l'OMS et d'autres partenaires,<sup>55</sup> une feuille de route pour optimiser le dépistage rapide du paludisme dans le secteur privé. Par ailleurs, Unitaid a également appuyé la prévision des ACT et des TDR dans les secteurs public et privé, ainsi que le cofinancement du projet ACTwatch qui a permis de recueillir

et de diffuser des informations commerciales sur les antipaludéens et les TDR dans les secteurs public et privé. En 2015, le Conseil d'administration d'Unitaid a examiné un Ddl sur la prise en charge des cas de paludisme dans le secteur privé et a demandé que les travaux futurs dans ce domaine soient examinés dans le contexte plus large de la prise en charge de qualité des cas et de l'accès à celle-ci en général. Récemment, les partenaires ont manifesté un regain d'intérêt pour la prise en charge des cas de paludisme par le secteur privé. En mai 2019, l'OMS a organisé une consultation technique sur la prise en charge des cas de paludisme dans le secteur privé dans les pays les plus touchés. Unitaid continue de suivre l'évolution de la situation dans ce domaine, en concertation avec ses principaux partenaires, afin d'évaluer toute possibilité future.

L'appui d'Unitaid à l'OMS PQP soutient la disponibilité mondiale de médicaments et de diagnostics de qualité assurée. Unitaid a également financé FIND pour effectuer des tests de produits sur les TDR du paludisme et pour développer des puits de contrôle positifs pour tester la qualité des TDR au niveau national.<sup>56</sup> Les tests de produits TDR sont maintenant passés à l'OMS PQP et les tests de lots sont passés aux acheteurs de produits TDR pour le paludisme. Bien que les efforts de contrôle de la qualité aient amélioré la disponibilité des TDR de qualité, des lacunes subsistent, notamment en ce qui concerne la compréhension limitée de la qualité au niveau de la fabrication et l'accès variable aux contrôles de qualité pour vérifier la performance des TDR sur le terrain. Les possibilités futures d'interventions autonomes supplémentaires sur la qualité du TDR seront probablement minimales si l'on considère les investissements antérieurs d'Unitaid pour soutenir la qualité du TDR.<sup>57</sup> Toutefois, toute intervention visant à élargir l'accès aux TDR devrait inclure des efforts pour assurer la qualité des produits.

Par l'intermédiaire de l'Équipe spéciale pour l'approvisionnement en médicaments antipaludiques, Unitaid et d'autres partenaires se sont efforcés de définir des stratégies pour améliorer la santé du marché des médicaments antipaludiques. Les considérations à prendre en compte sont les suivantes : abandonner les achats au comptant au profit d'accords à long terme pour aider à stabiliser les prix et donner aux fournisseurs une visibilité sur la demande ; répartir la demande entre plusieurs fournisseurs, en fonction de facteurs autres que le prix ; et limiter les demandes des pays pour des achats restreints, sauf justification épidémiologique. Le PMI et le Fonds mondial ont récemment apporté des changements à leurs pratiques d'approvisionnement en TDR ; par exemple, le PMI a lancé une nouvelle stratégie d'approvisionnement qui comprend des accords à long terme, répartis entre plusieurs fournisseurs en utilisant des critères autres que le prix et limite l'attribution des TDR à des fournisseurs uniques.<sup>58</sup> Unitaid continuera de suivre les tendances du marché des TDR et continuera de collaborer avec ses principaux partenaires pour déterminer si des mesures supplémentaires sont nécessaires pour assurer la stabilité du marché et la disponibilité des différentes catégories de produits.

Unitaid a également investi dans deux subventions pour améliorer l'accès aux médicaments contre le paludisme grave. Unitaid a ciblé l'adoption lente de l'artésunate injectable en finançant le projet ISMO (Improved Severe Malaria Outcomes). Dirigée par les MMV, l'ISMO a mis en œuvre plusieurs activités de mise en marché de 2013 à 2016 pour passer de la quinine injectable à l'artésunate injectable pour les cas graves de paludisme dans plusieurs pays à forte charge,<sup>59</sup> tout en ouvrant la voie à la présélection des SAR - la mesure recommandée avant référence. Une étude de suivi récente de l'intervention a révélé que l'utilisation de l'artésunate injectable pour le traitement du paludisme grave a augmenté dans au moins deux des pays du projet ISMO trois ans après la clôture de l'étude. Le projet ISMO a soutenu la disponibilité des SAR en accélérant l'accès à deux

produits SAR par le biais de la préqualification de l’OMS, qui est maintenant utilisée dans le projet SAR financé par Unitaïd (CARAMAL). CARAMAL, dirigé par CHAI, vise à introduire de manière responsable l’AQ RAS dans des zones géographiques sélectionnées et à générer des preuves de haute qualité sur la mise en œuvre des SAR. Si l’on parvient à démontrer la faisabilité opérationnelle de l’utilisation des SAR en première ligne, les résultats de l’intervention CARAMAL serviront à élaborer des directives opérationnelles sur la mise à l’échelle rationnelle des SAR dont la qualité est assurée.

Plusieurs efforts mondiaux au cours des deux dernières décennies ont visé à renforcer la PCIME/PEC-C et à accélérer l’adoption d’outils de gestion fébriles, par exemple entre 2014 et 2017, le Fonds mondial a alloué environ 125 millions de dollars à la PCIME dans 38 pays, et l’UNICEF et le Fonds mondial ont conclu un Protocole d’Accord sur l’alignement des interventions en santé maternelle, néonatale et infantile, qui vise à renforcer la PCIME et la PEC-C. L’OMS a également lancé une initiative en 2013 pour planifier la durabilité des programmes intégrés PEC-C soutenus par le Programme d’expansion de l’accès rapide (RAcE) dans cinq pays africains. En 2017, une évaluation finale du programme a été réalisée et a révélé que la PEC-C peut réduire de façon mesurable la mortalité infantile.<sup>60</sup>

En 2017, le Conseil d’administration d’Unitaid a approuvé l’initiative DI « De meilleurs outils pour la prise en charge intégrée de la fièvre infantile ». Dans un premier temps, en 2019, Unitaid a signé deux nouvelles subventions visant à accélérer la disponibilité, l’adoption et l’élargissement des outils améliorés pour identifier les maladies graves, notamment les oxymètres de pouls et les dispositifs bi- ou multimodaux adaptés aux soins aux PRFM. Dans le cadre du projet TIMCI, PATH pilotera l’utilisation d’oxymètres de pouls adaptés aux soins de santé primaires parallèlement à l’utilisation d’un algorithme de soutien numérique et catalysera le développement d’outils au point de service qui ont une fonctionnalité plus large, par exemple des outils permettant de déterminer simultanément la concentration en oxygène, la fréquence respiratoire et l’hémoglobine. Le projet AIRE, dirigé par ALIMA, pilotera également l’introduction d’oxymètres de pouls et l’amélioration de la facilité d’utilisation d’une plateforme numérique de PCIME, leDA.

Les efforts les plus récents d’Unitaid dans la prise en charge des cas de paludisme concernent *P. vivax*. En raison de sa faible mortalité et de l’absence d’outils efficaces, le *P. vivax* n’a pas toujours été la cible principale des efforts internationaux de lutte contre le paludisme. Cependant, la riposte au *P. vivax* s’est accélérée ces dernières années en raison de l’augmentation des preuves de son importante morbidité et mortalité, du rôle important du *P. vivax* dans les pays proches de l’élimination du paludisme, et de la promesse de nouveaux outils à l’horizon. Les pays et partenaires travaillant à l’élimination du paludisme en Asie-Pacifique, tels que l’Asia Pacific Malaria Elimination Network (APMEN) et l’APLMA, ont identifié le *P. vivax* comme un obstacle majeur à cet objectif. Le *P. vivax* est également étroitement lié à l’HBHI, car environ la moitié de tous les cas de *P. vivax* dans le monde surviennent en Inde (un pays cible de l’HBHI).<sup>61</sup> Plusieurs nouveaux outils qui ont un potentiel important pour améliorer la gestion des cas de *P. vivax* deviennent disponibles. En décembre 2018, le Conseil d’administration d’Unitaid a approuvé un domaine d’intervention pour soutenir de meilleurs outils de diagnostic et de traitement du *P. vivax*. Le développement de subventions est actuellement en cours et se concentre sur 1) l’expérimentation de la mise en œuvre d’outils de guérison radicale dans une sélection de pays et 2) l’établissement d’une offre de traitements pédiatriques de qualité assurée.

## 2.3 Transversale

### Principaux défis

Les défis transversaux de la riposte au paludisme peuvent être divisés en deux catégories. La première catégorie est celle des problèmes de prestation et de mise en œuvre, qui englobe les obstacles à divers niveaux des services de santé. L'autre concerne les défis sociaux, environnementaux et politiques, qui sont des mécanismes externes extérieurs au système de santé qui affectent l'épidémie de paludisme et l'accès aux soins. Ces défis externes sont des enjeux sociaux plus vastes, auxquels un système de santé fort peut souvent répondre, mais ils surviennent en dehors de l'architecture de la santé.

Malgré des améliorations substantielles au cours des dernières années, l'absence d'un organe national de surveillance, de taux variables de dépistage et de recherche de traitement au sein de la population, et l'absence de systèmes de surveillance validés ont conduit à des **systèmes de surveillance faibles** qui sont autrement nécessaires pour mener la riposte au paludisme. Ces systèmes de surveillance médiocres, malgré l'existence de nouveaux outils dans la filière d'innovation du paludisme et de nouveaux modes de prestation de services au niveau national, sont souvent incapables de fournir des données fiables pour la **prise de décision de déployer de nouveaux outils**. Plus généralement, la **faiblesse de l'infrastructure du système de santé**, notamment la mauvaise gestion des chaînes d'approvisionnement, l'absence de réglementation dans le secteur privé de la santé et le manque de capacités techniques et humaines créent des obstacles à la mise en œuvre des interventions et des nouveaux outils antipaludiques. Outre les difficultés du système de santé, le manque de **financement international et national prévisible et durable** des interventions contre le paludisme limite les ripostes appropriées aux difficultés auxquelles sont confrontés les systèmes de santé. La lutte contre le paludisme au niveau des pays exige également une forte **collaboration régionale** au-delà des frontières, mais les liens entre les pays dans les efforts d'élimination sont généralement faibles. Enfin, une prise en charge réussie des cas de paludisme devrait inclure la prise en charge de l'anémie liée au paludisme. L'anémie est une conséquence directe et indirecte du paludisme, elle porte son propre fardeau dans les zones de forte transmission du paludisme et, si elle est présente, elle doit être prise en charge en plus de l'infection palustre. Malgré cela, la prise de conscience du fardeau de l'anémie associée au paludisme a diminué ces dernières années, ce qui a **limité la prévention et le traitement de l'anémie liée au paludisme**.

En dehors du système de santé, **les troubles sociaux, les conflits et les catastrophes humanitaires** contribuent à la propagation du paludisme dans les populations déjà à risque. **L'insécurité alimentaire** au niveau individuel, comme la malnutrition, rend les patients vulnérables incapables d'organiser une réponse immunitaire contre une infection palustre, qui influence la transmission du paludisme et la mortalité. Au niveau des populations, les pratiques agricoles liées à la production alimentaire peuvent encourager les sites de reproduction des vecteurs et influencer la reproduction des moustiques vecteurs. De la même manière, le changement climatique et environnemental a sans doute une influence sur la distribution du paludisme, ce qui peut influencer la transmission du paludisme. La **croissance démographique** dans les zones à forte transmission du paludisme exige des ressources accrues pour la couverture des interventions antipaludiques, bien que les financements diminuent dans le monde entier. Au sein des populations endémiques, les **groupes vulnérables et difficiles à atteindre**, tels que les populations mobiles ou migrantes et les autres groupes ayant un accès limité aux services de santé, souffrent de manière disproportionnée du paludisme.

Bien qu'Unitaid n'investisse pas directement dans le renforcement des systèmes de santé, il investit dans des produits qui peuvent avoir un impact sur les systèmes de santé en facilitant leur utilisation au point de service, en promouvant des approches intégrées de la santé ou en libérant des ressources et en améliorant leur efficacité. Là où Unitaid soutient les améliorations du système de santé, elles sont financées dans le cadre de la fourniture de nouveaux outils, tels que la surveillance et la formation des agents de santé pour accompagner l'introduction d'innovations dans la « boîte à outils » de gestion de la PCIME.

Unitaid continuera d'explorer les possibilités novatrices pour améliorer la surveillance du paludisme, ce qui contribuera à remédier au manque actuel de données disponibles, ce qui est essentiel pour donner la priorité à l'utilisation d'outils nouveaux et existants. Il pourrait être possible pour Unitaid de répondre aux principaux défis de mise en œuvre et d'exécution dans le contexte de la récente mise à jour de la stratégie de l'OMS sur le paludisme dans le cadre de l'initiative HBHI. Alors qu'Unitaid explore les possibilités de tester des programmes d'intervention dans les 11 pays où 70 % de la charge mondiale du paludisme est concentrée de manière disproportionnée,<sup>62</sup> Unitaid suivra également les innovations en matière de systèmes de surveillance renforcée et les mécanismes visant à remédier aux faiblesses des systèmes de santé pour soutenir ces programmes.

## 2.4 Étude de l'innovation en matière de paludisme

Les études de R&D pour les médicaments antipaludiques, les outils de diagnostic, les outils de lutte antivectorielle et les vaccins sont porteurs de nouveaux outils prometteurs, en particulier à moyen et à long terme. À court terme, un traitement à dose unique pour le stade hépatique de *P. vivax* (« cure radicale ») offre des avantages significatifs par rapport au traitement actuel de 14 jours. La tafénoquine a été approuvée par deux autorités réglementaires rigoureuses et devrait faire l'objet d'une recommandation politique de l'OMS dans un an ou deux. Des produits pédiatriques pour le traitement radicalaire du *P. vivax* sont également en cours de développement. Un test de diagnostic quantitatif G6PD nécessaire pour l'utilisation de la tafénoquine est récemment devenu conditionnellement disponible grâce au processus du Comité d'examen des preuves du Fonds mondial (EPR),<sup>63</sup> et d'autres produits en phase finale de développement. L'étude à court/moyen terme comprend également un TDR plus sensible pour le paludisme au *P. vivax*, ce qui pourrait améliorer la prise en charge des cas en détectant les infections à faible densité. Des TDR de *P. falciparum* qui ne sont pas basées sur l'antigène le plus couramment détecté dans les TDR actuels (HRP2) sont également en cours de développement pour traiter le problème émergent des délétions du gène HRP2/3 chez les parasites du paludisme. Ces nouveaux TDR devraient entrer sur le marché en 2020/2021.

D'ici 2025, les études de R&D devraient produire de nouveaux médicaments pour traiter la résistance à l'artémisinine, qui pourraient également être disponibles en une seule dose, offrant ainsi des avantages par rapport aux régimes actuels de trois jours. Des formulations médicamenteuses à longue durée d'action pour la lutte antivectorielle contre le paludisme pourraient également devenir disponibles. Les nouveaux outils de lutte antivectorielle pourraient inclure les MII et les IRS avec de nouvelles IA, ainsi que de nouvelles classes de produits de lutte antivectorielle comme les répulsifs spatiaux, les appâts à sucre toxiques attractifs et les endectocides. Des efforts sont en cours pour améliorer à la fois la microscopie ainsi que les TDR et leurs anticorps monoclonaux sous-jacents. D'autres méthodes de diagnostic, comme les TDR à base d'urine et de salive, qui pourraient offrir des solutions de rechange, sont en cours d'élaboration. Unitaid suit l'évolution de la situation dans ce domaine et assure la liaison avec l'OMS pour comprendre les cas d'utilisation potentielle de produits nouveaux ou améliorés.



D'autres innovations prometteuses comme les moustiques génétiquement modifiés (GM) à autolimitation qui utilisent des techniques d'insectes stériles pourraient également devenir disponibles. Cette méthode permet de propager des moustiques qui contiennent un gène « autolimitant ». Lorsque ce gène est transmis à la progéniture, ils ne survivent pas à l'âge adulte, ce qui entraîne une réduction de la population de moustiques. Ces moustiques sont appelés moustiques autolimitants parce que les insectes qui sont libérés, ainsi que leur progéniture, sont conçus pour mourir et disparaître de l'environnement. Comme cette approche est conçue pour disparaître, elles nécessitent une libération massive continue qui peut s'avérer difficile dans de vastes régions géographiques ou dans des régions où les populations de vecteurs et de parasites sont élevées.<sup>64</sup>

Au-delà de 2025, les technologies d'autopropagation (ou d'« autosuffisance ») pour lutter contre les moustiques vecteurs du paludisme pourraient avoir un potentiel important. Les technologies de transmission de gènes autosuffisantes diffèrent des moustiques autolimitants en ce sens que la modification génétique est conçue pour persister et même se propager au sein de la population cible. Ces technologies peuvent potentiellement réduire la transmission du paludisme dans les endroits difficiles d'accès car elles ne nécessitent pas de rejets continus ou massifs, ni d'infrastructures et de ressources lourdes.<sup>65</sup>

De nouveaux vaccins offrant un degré élevé de protection contre le paludisme chez les jeunes enfants et des vaccins capables de bloquer la transmission du parasite du paludisme de l'homme aux moustiques et d'empêcher la propagation du paludisme dans la population pourraient également devenir disponibles à long terme.<sup>66</sup> Unitaid surveille en permanence les pipelines de R&D afin de déterminer où des interventions catalytiques pourraient accélérer l'accès à de nouveaux produits qui changent la donne (voir [FIGURE 8](#)).

Des informations détaillées sur ces innovations émergentes figurent à la Section 4 - Annexe.

FIGURE 8: Outils sélectionnés dans l'étude d'innovation (non exhaustif)

PIPELINE OF MALARIA INNOVATIONS 2020 - 2030

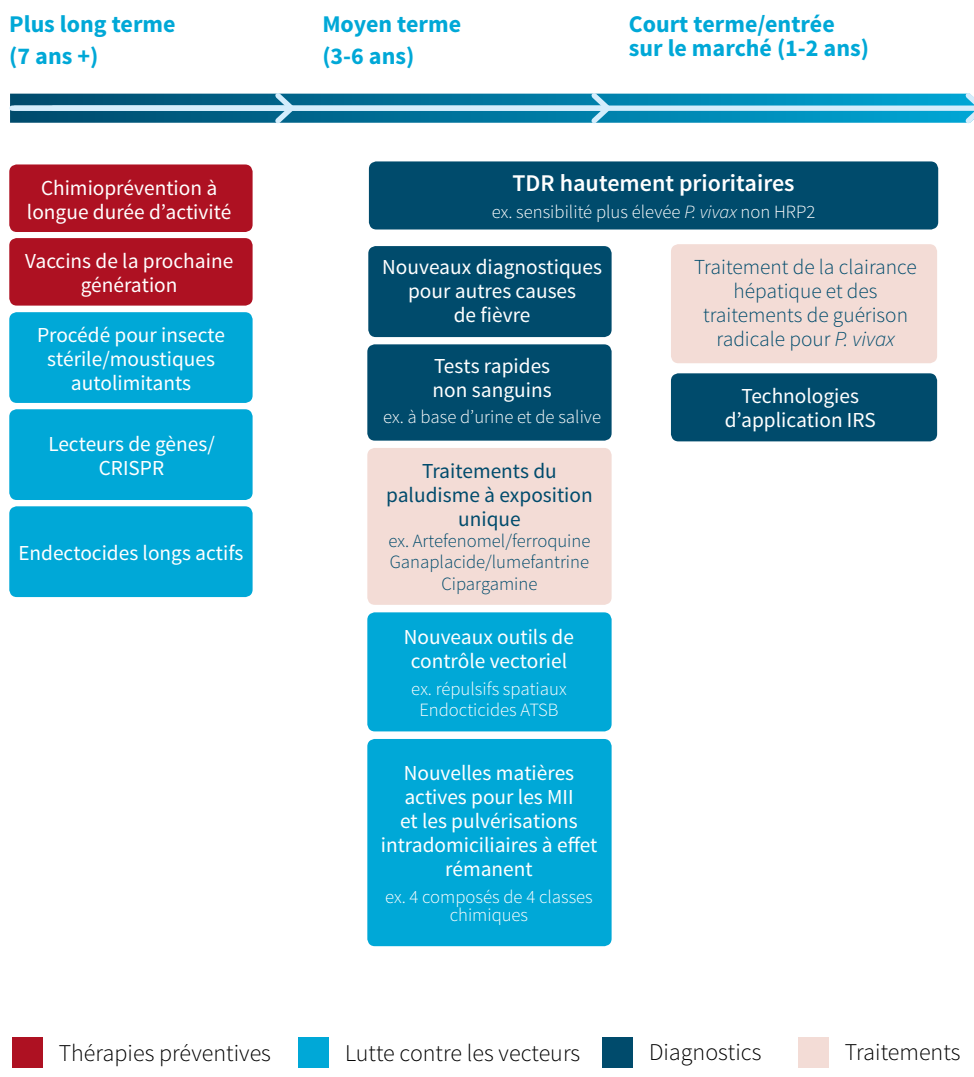
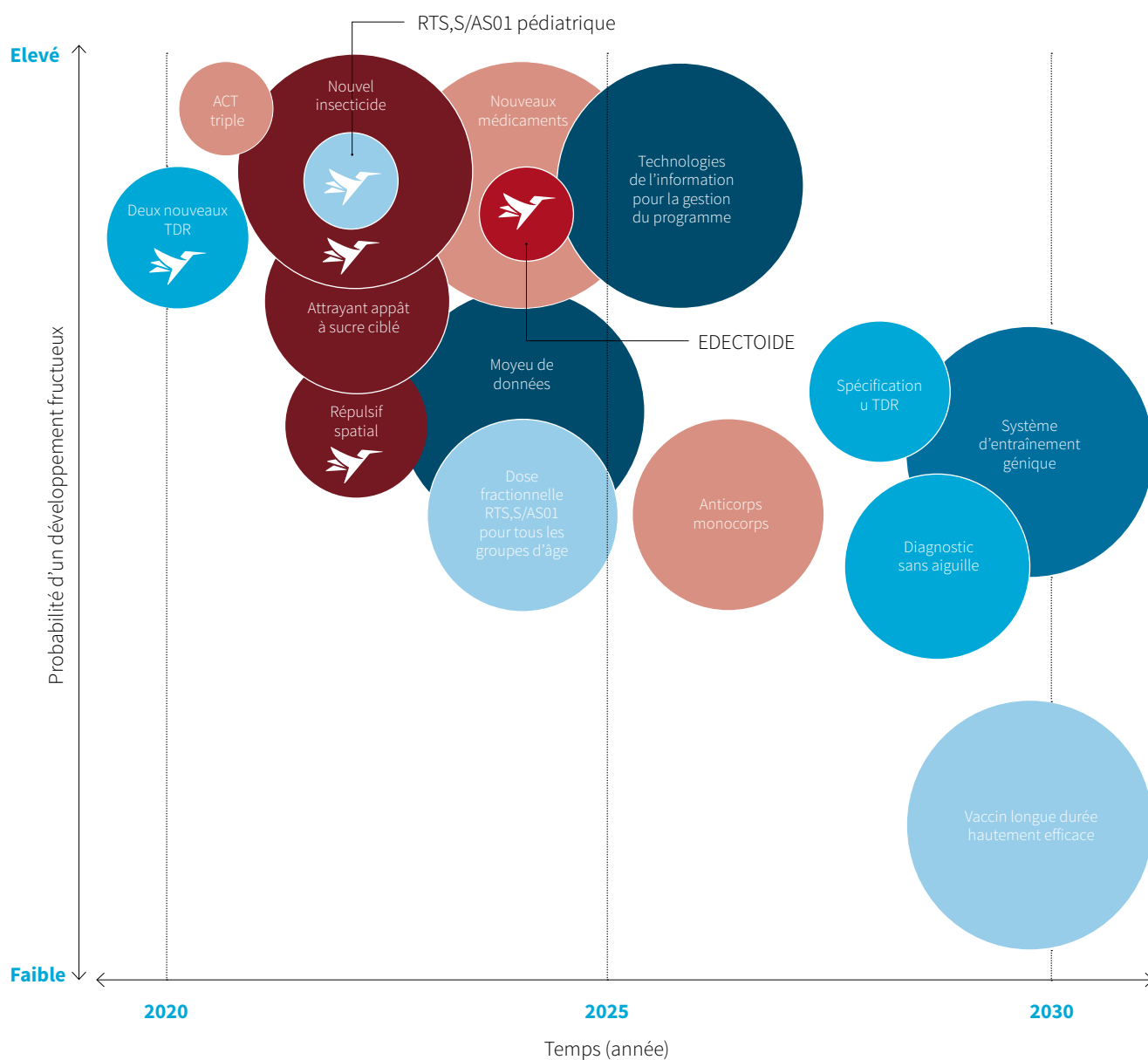


FIGURE 9 : Cadre de recherche et de développement sur le paludisme<sup>67</sup>



Investissements actuels et prévus d'Unitaid

Technologie de données et d'informations

Vaccins

Diagnostics

Insecticides

Médicaments

Lecteur de gènes

La FIGURE 9, adapté de la publication de The Lancet « L'éradication du paludisme en une génération : ambitieux, réalisable et nécessaire », montre les innovations en fonction de la probabilité de succès du développement (axe vertical), du calendrier de disponibilité (axe horizontal) et de leur effet relatif sur l'accélération des efforts d'éradication (taille du cercle en couleur). Les innovations mises en lumière montrent les domaines dans lesquels Unitaid a des investissements en cours ou prévus. Ce graphique démontre l'engagement d'Unitaid en faveur d'investissements diversifiés et à fort impact dans la lutte contre le paludisme.

## 3 POSSIBILITÉS POTENTIELLES

Suite à l'élaboration de l'inventaire des défis affectant la riposte au paludisme et à l'examen de la réserve d'innovations, les critères d'Unitaid ont été appliqués pour évaluer l'adéquation potentielle d'Unitaid :

- a. L'expertise d'Unitaid : se concentrer sur les défis inhérents à l'accès aux produits de base
- b. Impact potentiel sur la santé publique : se concentrer sur les défis pour lesquels il existe des preuves solides d'un impact potentiel élevé sur la santé publique
- c. Faisabilité : se concentrer sur les défis pour lesquels la technologie nécessaire peut être disponible dans les délais impartis
- d. Optimisation de l'utilisation des ressources : se concentrer sur les défis pour lesquels il existe des lacunes critiques dans la riposte mondiale et où une intensification est possible

Ces critères ont été utilisés comme filtres pour identifier une liste restreinte de défis qui représentent le plus grand potentiel d'intervention d'Unitaid (FIGURE 10). Sur la base de l'exercice de filtrage entrepris par le Secrétariat et validé avec des partenaires clés, un petit nombre d'opportunités à court terme ont été identifiées, qui sont hautement prioritaires pour une investigation plus approfondie au cours des 6-12 prochains mois. En outre, plusieurs autres possibilités d'exploration active ou de surveillance continue ont été identifiées. Celles-ci sont décrites plus en détail dans la section suivante. Il convient de noter que ces possibilités sont susceptibles d'évoluer en fonction de la nature dynamique des marchés des produits de base, de l'évolution des activités des partenaires ou d'autres facteurs. En outre, Unitaid a plusieurs nouvelles subventions dans la gamme du paludisme qui en sont aux premiers stades de la mise en œuvre (FIGURE 11). Au fur et à mesure que ces investissements arriveront à maturité, ils éclaireront les possibilités futures dans des domaines connexes.

**FIGURE 10** : Aperçu des résultats du processus de filtrage d'Unitaid

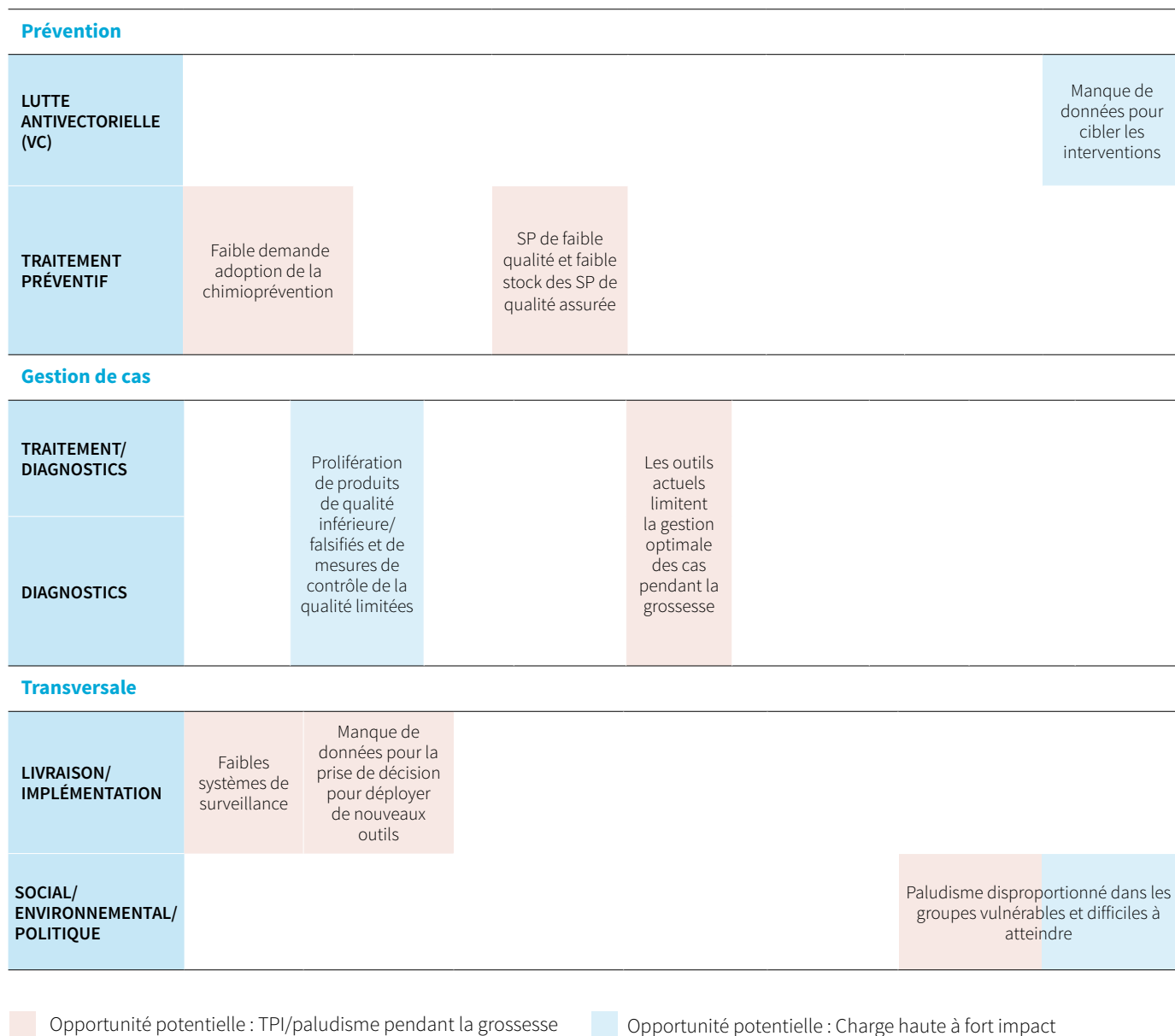
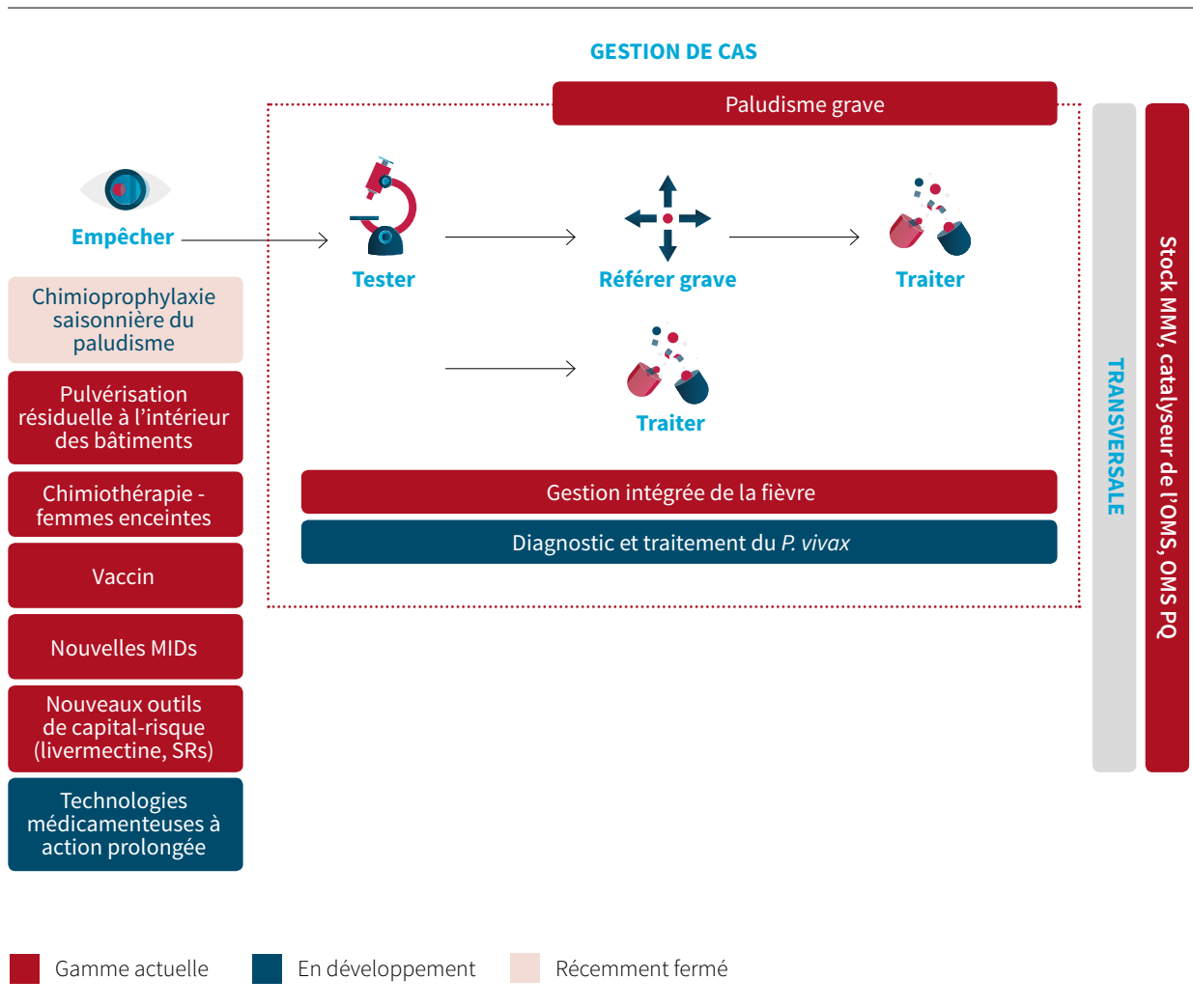


FIGURE II : Vue d'ensemble du portefeuille d'Unitaid sur le paludisme (≈US\$ 350 millions)



### 3.1 Possibilités potentielles dans les 12 prochains mois

Les opportunités à court terme comprennent des approches ciblées pour catalyser l'adoption du TPI. Tester l'intégration de l'administration du TPI avec le Programme élargi de vaccination et/ou les visites de pesée fournirait une preuve de concept pour une administration efficace du TPI à grande échelle. D'autres interventions pourraient inclure des concentrations adaptées aux nourrissons et le conditionnement de la SP, des médicaments chimiopréventifs à action prolongée pour le TPI, le TPI et la CPS, ou l'essai d'une combinaison du TPI avec d'autres interventions comme la distribution massive d'azithromycine à dose unique, dont il a été démontré qu'elle réduit la mortalité infantile.<sup>68</sup>

Vers une approche plus intégrée pour les femmes enceintes et les nouveau-nés, et en s'appuyant sur le DdI existant d'Unitaid en matière de TPI, des opportunités de TPI pourraient être envisagées parallèlement à de nouveaux outils permettant une gestion optimale des cas pendant la grossesse, tels que l'évaluation et l'adoption précoce de TDR plus sensibles pour mieux détecter la malaria chez les femmes enceintes, et/ou une utilisation précoce des ACT au premier trimestre de la grossesse si cela devient une recommandation politique de l'OMS. Unitaid examinera également les possibilités plus larges d'intégrer la prise en charge du paludisme à d'autres coinfections, telles que les régimes médicamenteux alternatifs pour les femmes enceintes atteintes de paludisme qui vivent également avec le VIH.

Parallèlement, Unitaid étudie les moyens de contribuer à la stratégie de l'initiative HBHI pour les pays qui connaissent une charge disproportionnée de cas de paludisme dans le monde. Bien qu'un grand nombre des subventions actuelles d'Unitaid soient directement pertinentes pour les milieux à forte charge de morbidité, des efforts supplémentaires pourraient inclure l'essai de combinaisons d'interventions (outils nouveaux et existants) pour identifier les ensembles d'interventions optimaux dans les pays de l'initiative HBHI. Les ensembles d'interventions pour ces milieux pourraient comprendre la combinaison du TPI ou de la CPS avec différents outils de lutte antivectorielle, ainsi qu'une gestion de cas de qualité. Unitaid pourrait également envisager de tester des ensembles d'interventions pour d'autres situations hautement prioritaires, telles que les situations d'élimination, les épidémies ou les urgences humanitaires.

Les nouvelles technologies de surveillance pourraient appuyer la priorisation de différents outils pour les pays de l'initiative HBHI. Il pourrait s'agir, par exemple, d'innovations permettant de recueillir des données pour prévenir les épidémies, d'analyser l'impact sur la santé publique et les données opérationnelles, et de permettre des boucles de rétroaction en temps réel. Des outils de surveillance innovants tels que les robots Microsoft Premonition, ZZAPP ou d'autres technologies numériques et d'intelligence artificielle visent à prédire les épidémies et à améliorer la planification des interventions. Certaines technologies en cours de développement permettent de trouver et de collecter efficacement des spécimens vivants dans l'environnement, de générer des données infranationales en temps réel et de prévenir les maladies. Ils peuvent contribuer à améliorer l'efficacité des programmes nationaux de lutte contre le paludisme en soutenant des interventions plus ciblées et en réduisant le niveau de main-d'œuvre actuellement nécessaire. Des technologies de surveillance améliorées pourraient également être utilisées pour répondre à l'utilisation des produits antipaludiques SF, développer des antibiogrammes pour la résistance aux antimicrobiens,<sup>69</sup> et pour guider les approches dans d'autres domaines prioritaires, tels que les zones d'épidémie, les urgences humanitaires ou environnementales, ou dans les régions transfrontalières.

**FIGURE 12** : Possibilités potentielles à court terme

**Catalyser la mise à l'échelle du TPIIn (extension potentielle du TPI Dd)**

- Preuve de concept pour une mise en œuvre à l'échelle, par exemple par le biais d'une mise en œuvre intégrée avec le Programme élargi de vaccination/visites de pesée
- Emballage adapté de SP pour TPIIn pour bébés
- Technologies à action prolongée pour TPI/TPIIn (et CPS)
- Évaluation/adoption précoce de l'association TPIIn avec l'azithromycine à dose unique

**POTENTIELLEMENT COMBINÉ AVEC**



**De nouveaux outils pour une prise en charge optimale de la grossesse**

- Évaluation/adoption précoce de TDR plus sensibles pour mieux détecter le paludisme chez les femmes enceintes
- Prise en charge intégrée et médicaments alternatifs pour les femmes enceintes coinfectedes par le paludisme et le VIH
- Adoption précoce des ACT utilisés au cours du premier trimestre de la grossesse (modification de la politique de l'OMS requise).



**Identifier les ensembles optimaux d'interventions dans les milieux à charge élevée (et d'autres milieux prioritaires)**

**Mettre à l'essai des ensembles d'interventions qui peuvent maximiser l'impact dans des contextes spécifiques, y compris dans des populations cibles prioritaires**

- Plage d'essai des ensembles d'intervention, p. ex :
  - Test range of intervention packages e.g:
    - TPIIn or SMC with vector control tools and case management in HBHI countries
- Tester des ensembles d'interventions dans un cadre spécifique - épidémie, situations
- Recueillir des preuves opérationnelles pour guider les stratégies d'élimination (détection active des cas, MDA, etc.).

**POTENTIELLEMENT COMBINÉ AVEC**



**Technologies de surveillance, en particulier pour les produits à charge élevée à un fort impact et SF.**

- Tester les technologies numériques et d'intelligence artificielle qui prennent en charge la surveillance en temps réel et les boucles de rétroaction
- Mécanismes de collecte et d'analyse des données qui permettraient d'établir des priorités entre les outils
- Mettre à l'essai de nouvelles méthodes de collecte de données sur les répercussions sur la santé publique

### 3.2 D'autres domaines innovants à explorer

De nouvelles innovations apparaissent également à moyen et à long terme, qu'Unitaid continuera de suivre de près. De nouveaux outils de lutte antivectorielle qui tiennent compte de la résistance aux insecticides, des comportements de piqûre en intérieur et en extérieur et de la transmission résiduelle pourraient être intégrés aux trousseaux d'essai pour les pays concernés par l'HBHI et d'autres paramètres hautement prioritaires. Tout en continuant à soutenir le développement et l'introduction rapide de nouveaux outils, Unitaid explorera également les possibilités de soutenir des approches intégrées de lutte antivectorielle qui s'attaquent à d'autres maladies à transmission vectorielle.

À mesure qu'elles approchent du stade de développement avancé, les innovations en matière de moustiques GM ont le potentiel de cibler les populations de vecteurs. Les technologies de lutte contre les insectes stériles et les moustiques autolimitants ont permis de supprimer les populations de moustiques dans les laboratoires et pourraient être utilisées dans le monde réel.

Pour faire face aux menaces biologiques qui pèsent sur les outils actuels de gestion des cas, Unitaid cherchera des moyens d'appuyer le développement de produits, la présélection et l'introduction de nouveaux diagnostics, tels que les TDR non-HRP2.

De nouvelles innovations en matière de diagnostic de la fièvre permettront d'améliorer l'observance de la PCIME et de la PEC-C, comme l'anémie au point de service et les tests d'hémoglobine, les biomarqueurs de la réponse de l'hôte pour les infections bactériennes



et les TDR pour les combinaisons de conditions. D'autres approches novatrices, comme l'administration massive d'une dose unique d'azithromycine pour traiter les causes sous-jacentes de la maladie, l'amoxicilline dispersible et un meilleur accès aux traitements contre l'anémie et la malnutrition, pourraient également soutenir la réponse à la fièvre.

D'autres travaux sur la mise à l'essai et l'adoption rapide de nouveaux outils et de nouvelles approches pour le *P. vivax* pourraient comprendre l'évaluation de marqueurs sérologiques pour détecter les porteurs d'hypnozoïtes, l'administration massive de médicaments pour éliminer les hypnozoïtes chez les porteurs de vivax latents, le dépistage des nouveau-nés et la tenue des registres G6PD, et des travaux exploratoires pour examiner les possibilités de codrogue des 8-aminoquinolones qui font baisser le risque de l'anémie hémolytique aigue chez les patients déficients en G6PD.

Certains outils de détection des produits SF existent, comme Minilab, et de nouvelles solutions numériques sont en cours de développement. Ces innovations pourraient offrir des mesures de contrôle de la qualité pour améliorer l'accès aux médicaments d'AQ en réponse à la prolifération des produits antipaludiques SF.

Compte tenu du potentiel de nouvelles innovations à plus long terme, Unitaid continuera à suivre les opportunités, même si les possibilités d'implication de l'organisation à court terme sont limitées. Unitaid surveillera les possibilités d'appuyer l'adoption rapide de schémas thérapeutiques à dose unique non fondés sur l'artémisinine afin d'encourager l'observance du traitement et de traiter la résistance aux médicaments. De plus, à plus long terme, les innovations qui font appel à la technologie Gene Drive/CRISPR\* pour modifier génétiquement les moustiques autogènes qui peuvent augmenter la fréquence des caractères de non-transmission dans une population de vecteurs sont prometteuses.

---

\* La méthode CRISPR (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats) est une méthode d'édition du génome englobant la suppression, l'insertion ou la modification de séquences d'ADN spécifiques dans le génome.

---

**Veillez noter que : Une analyse plus approfondie et la consultation des partenaires sont nécessaires avant que ces domaines exploratoires puissent être présentés au Conseil d'administration d'Unitaid pour décision de financement.**

## 4 ANNEXE

La présente annexe fournit une description détaillée des défis de la riposte au paludisme, qui sont brièvement présentés dans la Section 2 de l'*Analyse stratégique du paludisme*. Les défis ont été identifiés grâce à une évaluation approfondie du paysage actuel du paludisme, y compris l'engagement des principales parties prenantes. En utilisant les filtres décrits à la Section 3, Unitaïd a identifié les défis qui correspondent le mieux à la portée de l'organisation, et qui seront activement explorés à court et à long terme. Bien qu'Unitaid se concentrera sur ces défis prioritaires (FIGURE 10), l'organisation continuera également de surveiller l'état de tous les défis ci-dessous et d'évaluer les possibilités de participation future.

### Les principaux défis de la lutte antivectorielle

#### *Problèmes de durée de vie et de mise en œuvre modérés avec les MII et les IRS*

Les MII ont une durée de vie d'environ trois ans, et les produits IRS de nouvelle génération offrent une protection pour une saison de transmission de pointe du paludisme (3 à 6 mois), ce qui nécessite des campagnes de mise en œuvre régulières et répétées. Les campagnes IRS sont coûteuses et complexes à mettre en œuvre car elles demandent beaucoup de main-d'œuvre et exigent une planification, une formation, des opérations et une coopération importantes de la part des ménages. Le succès de la mise en œuvre de l'IRS varie également en fonction de la surface pulvérisée. De nouvelles technologies IRS sont à l'étude et pourraient être disponibles au cours des deux ou trois prochaines années (voir Section 2.4).

La fourniture des MII est moins complexe que celle des IRS. Cependant, dans des conditions opérationnelles, la durabilité et l'utilisation appropriée des outils de lutte antivectorielle varient. Bien qu'il existe des lignes directrices pour la surveillance de l'utilisation dans des conditions opérationnelles, l'opérationnalisation des programmes de surveillance exige beaucoup de ressources et les pays ne disposent pas des ressources, des systèmes et des travailleurs qualifiés nécessaires pour les mettre en œuvre. D'autres défis comprennent le coût élevé des produits et le manque de clarté de la demande, ce qui limite les incitations des fournisseurs à développer des outils plus durables. Les fournisseurs ne sont pas non plus tenus de surveiller les outils une fois qu'ils sont déployés.

#### *Efficacité modérée des outils pour les morsures en intérieur*

Les MII ont eu un impact marqué sur la mortalité due au paludisme en Afrique subsaharienne.<sup>70</sup> Cependant, la couverture des MII est faible dans certains contextes et, lorsqu'elles sont utilisées, elles sont efficaces à environ 45 % pour réduire les cas de paludisme non compliqué. La résistance aux pyréthrinoïdes est également préoccupante.

Les données disponibles à l'appui des nouveaux outils et des nouvelles approches sont insuffisantes, les données de surveillance et de rentabilité des combinaisons de produits font défaut, et la coordination des programmes est complexe. Davantage d'indications sont également nécessaires sur les outils les mieux adaptés à un contexte spécifique et sur la meilleure façon de faire pivoter les produits pour ralentir la propagation de la résistance et protéger l'efficacité des outils existants. Des combinaisons d'interventions et l'introduction rapide de nouveaux outils efficaces sont également nécessaires pour accroître l'impact, par exemple des MII avec une nouvelle forme d'IA.

### *Complexité de la gestion de la résistance aux insecticides*

Les stratégies actuelles de gestion de la résistance aux insecticides (GRI) comprennent la rotation des insecticides utilisés dans les IRS, le recours à des interventions combinées (p. ex. l'utilisation d'une MII à base de pyréthroïde en combinaison avec un insecticide non-pyréthroïde) et la pulvérisation mosaïque (utilisant différents produits chimiques dans différentes zones géographiques). En 2017, l'OMS a également recommandé que les MII qui comprennent à la fois un insecticide pyréthroïde et le butoxyde de pipéronyle synergiste soient envisagées dans les zones où la résistance aux pyréthroïdes d'intensité modérée a été confirmée (au moins en partie) par un mécanisme de résistance fondé sur la monooxygénase.<sup>71</sup>

Ces stratégies sont plus complexes à mettre en œuvre que les MII traditionnelles ou les programmes d'IRS, et leur efficacité par rapport à l'utilisation séquentielle d'insecticides est inconnue. La base de données probantes pour la gestion de la résistance dans la lutte antivectorielle est faible et la surveillance et la gestion de la résistance aux insecticides sont actuellement insuffisantes et incohérentes dans la plupart des contextes. Ainsi, la prise de décisions éclairées sur la gestion de la résistance aux insecticides est souvent remise en question par l'absence de données de surveillance de routine fiables.<sup>72</sup>

### *Adoption lente des nouveaux produits vecteurs*

Les produits innovants récemment évalués et recommandés pour la lutte antipaludique ont connu une très faible pénétration du marché en raison de leur prix plus élevé, d'un manque de données d'impact et d'un financement qui est souvent déjà insuffisant pour atteindre ou maintenir une couverture élevée des outils existants et moins coûteux.

Les innovateurs et les obstacles à l'entrée sur le marché de l'approvisionnement comprennent également la nécessité d'établir le rapport coût-efficacité des nouveaux produits, d'articuler l'argument de vente unique des nouvelles interventions, d'atteindre des niveaux de prix durables pour que les produits soient rentables mais aussi abordables, de garantir l'acceptation des acheteurs et des consommateurs et de déployer de nouveaux outils dans les programmes de lutte contre le paludisme qui nécessitent des ressources considérables et complexes. Par exemple, les nouvelles versions de MII qui contiennent des combinaisons d'insecticides qui s'attaquent à la résistance aux pyréthrinoïdes coûtent plus cher que les moustiquaires seulement à base de pyréthroïdes, et il n'existe pas de données réelles sur le déploiement et la rentabilité de ces nouveaux outils. En conséquence, les pays ne sont pas disposés à acheter ces outils plus coûteux, car ils devraient généralement se faire au prix d'une réduction des niveaux actuels de couverture nette.

### *Manque d'outils pour relever les principaux défis tels que la résistance aux insecticides et les morsures en extérieur*

Malgré les progrès réalisés grâce à des interventions rentables de lutte antivectorielle, de multiples défis continuent de menacer les progrès futurs. La résistance aux insecticides, la piqûre en extérieur et la transmission résiduelle, où la transmission de la maladie persiste malgré une bonne couverture grâce à des interventions de lutte antivectorielle de qualité supérieure, sont des éléments essentiels.

La résistance aux insecticides est une menace clé pour l'efficacité des outils actuels de lutte antivectorielle. La résistance aux quatre classes d'insecticides utilisés pour la santé publique est répandue dans tous les principaux vecteurs du paludisme, et 68 des 80 pays d'endémie palustre ont signalé une résistance à au moins une des quatre classes d'insecticides.<sup>73</sup>

Les MII combattent les moustiques qui piquent tard dans la nuit et à l'intérieur et les IRS ciblent les moustiques qui restent à l'intérieur. Les moustiques qui piquent en début de soirée, ou qui piquent ou restent à l'extérieur, peuvent donc échapper à ces interventions et entraîner une transmission résiduelle du paludisme. La transmission peut également se poursuivre lorsque les personnes sont éloignées des maisons ou ne sont pas sous les moustiquaires au moment et à l'endroit où les vecteurs du paludisme préfèrent mordre.<sup>74</sup>

La propagation et la migration géographique de nouveaux vecteurs est un autre défi émergent. En Afrique, le paludisme est généralement répandu dans les zones rurales à forte variation saisonnière et un vecteur du paludisme n'est pas adapté aux centres urbains. Cependant, en 2016, des moustiques *An. stephensi* originaires d'Asie du Sud et de l'Ouest ont été détectés pour la première fois en Éthiopie suite à des signalements antérieurs de l'espèce à Djibouti. Le *An. stephensi* est un vecteur efficace du paludisme qui peut transmettre *P. falciparum* et *P. vivax*. On le trouve dans les zones rurales et il est bien adapté aux villes et aux infrastructures urbaines où il se reproduit dans des récipients d'eau fabriqués par l'homme.<sup>75</sup> Avec l'expansion rapide du développement urbain, la diffusion de ce vecteur sur le continent africain pourrait déclencher des épidémies d'une ampleur sans précédent.

À l'heure actuelle, il existe peu d'outils pour relever ces défis, bien que de nombreux produits soient en cours d'élaboration (voir la Section 2.4). Les défis qui menacent l'étude de la lutte antivectorielle comprennent : le coût et la complexité de la R&D à un stade avancé, en particulier les essais sur le terrain à grande échelle pour démontrer l'impact sur la réduction des infections et/ou des maladies, et les longs et coûteux processus d'enregistrement nationaux nécessaires pour que les pays commencent à utiliser de nouveaux outils. Ces défis peuvent retarder la disponibilité de nouvelles innovations et décourager les investissements dans la R&D. L'entrée sur le marché de la santé publique est relativement récente pour certains fabricants de produits de lutte antivectorielle et, ce faisant, ils peuvent également être confrontés à des défis opérationnels d'adaptation aux différentes conditions du marché. Parmi les autres facteurs de dissuasion, mentionnons la taille relativement petite du marché de la santé publique par rapport au marché agricole et la nature à risque élevé et axée sur les prix du marché de la santé publique où les enveloppes de financement et la volonté de payer sont incertaines.<sup>76</sup>

### **Systèmes de contrôle de la qualité pré/post commercialisation limités**

En 2017, l'OMS PQP s'est élargi pour inclure des outils de lutte antivectorielle permettant des inspections systématiques et indépendantes avant et après la mise en marché des produits de lutte antivectorielle sur les lieux de fabrication. Bien que l'harmonisation d'un mécanisme mondial de contrôle de la qualité ait accéléré la disponibilité des produits de qualité, les systèmes actuels d'assurance de la qualité (AQ) pour la lutte antivectorielle comportent plusieurs limites, notamment l'absence de points de repère et de seuils de qualité définis en commun que les fabricants doivent respecter, la limitation des systèmes AQ avant ou après expédition (certains organismes, comme le PMI, effectuent leur propre AQ avant et après expédition), les contrôles limités sur le terrain, le manque de clarté sur le mode de communication des changements ou mises à jour des données pour une fiche produit.

### **Manque de données pour cibler les interventions**

Les stratégies de prévention du paludisme devraient être élaborées au moyen d'une prise de décision fondée sur des données probantes et guidée par la recherche opérationnelle, les données sur le rapport coût-efficacité, les preuves d'impact épidémiologique et la surveillance.<sup>77</sup> Certains outils nécessitent également des données entomologiques, par

exemple les produits de lutte antivectorielle. Au fur et à mesure que les innovations se multiplient, les pays manquent souvent de ressources, de systèmes et de travailleurs qualifiés nécessaires pour entreprendre ces activités. Dans la plupart des pays d'endémie palustre, quatre interventions - gestion de cas (diagnostic et traitement), lutte antivectorielle (MII et IRS) et chimioprévention - constituent l'ensemble essentiel des interventions contre le paludisme. Mais à mesure que les pays s'efforcent d'élaborer des stratégies de contrôle et d'élimination plus adaptées au contexte, ils ont besoin de données solides pour orienter l'établissement des priorités, les gammes de produits et les décisions concernant le moment et l'endroit où déployer les outils les plus efficaces pour un impact maximal.

### Thérapies préventives : les principaux défis à relever

#### *Faible demande et adoption de la chimioprévention*

Depuis 2012, l'OMS recommande la fourniture de SP pour le TPI en tant que composante de l'ANC de routine dans les zones de transmission moyenne à élevée du paludisme. Malgré la recommandation de l'OMS, la demande de TPI reste faible dans les milieux de soins communautaires et primaires.<sup>78</sup> La faible participation résulte d'une combinaison de facteurs, y compris le fait de « passer entre les mailles du filet » entre les programmes de santé maternelle et infantile et de lutte contre le paludisme, les perceptions négatives de l'utilisation de médicaments pendant la grossesse et de l'efficacité de la SP, et l'absence de priorité accordée aux interventions préventives dans les soins prénatals.

Bien que l'adoption de la CPS ait progressé, plusieurs facteurs entravent les décisions des soignants de la fournir aux enfants, notamment l'accès physique aux médicaments, la charge du traitement médicamenteux, les problèmes de confiance avec les prestataires de soins et les normes perçues concernant les stratégies de prévention du paludisme.<sup>79</sup>

Seule la Sierra Leone a adopté le TPI depuis que l'OMS l'a recommandé en 2010. Une préoccupation de longue date concernant l'augmentation de la résistance aux médicaments contre la SP a été suggérée comme une des raisons possibles de la faible utilisation du TPI.<sup>80</sup> Une préoccupation de longue date concernant l'augmentation de la résistance aux médicaments contre la SP a été suggérée comme une des raisons possibles de la faible utilisation du TPI.

#### *L'expansion à de plus grandes populations cibles manque de données probantes*

Actuellement, la CPS n'est recommandée que chez les enfants de moins de cinq ans au Sahel, où le *P. falciparum* est sensible aux deux antimalariques.<sup>81</sup> Des études récentes menées auprès d'enfants de moins de dix ans au Sénégal ont montré que la CPS est bien tolérée chez les enfants en dehors du groupe d'âge de moins de cinq ans actuellement recommandé,<sup>82</sup> et pour des périodes plus longues que les quatre mois recommandés.<sup>83</sup> L'utilisation de la CPS en dehors du groupe d'âge recommandé pourrait aider à réduire la transmission du paludisme dans les régions d'Afrique où la charge du paludisme est élevée pour les enfants de plus de cinq ans, mais les preuves à l'appui de cette approche font actuellement défaut. L'expansion de la CPS au-delà du Sahel vers d'autres régions à transmission saisonnière pourrait avoir un impact significatif. Toutefois, cela nécessiterait d'autres régimes médicamenteux. Des schémas de chimioprévention du paludisme à action prolongée non basés sur la SP sont en cours d'élaboration mais ne seront pas disponibles dans les années à venir.

#### *SP de mauvaise qualité et faible approvisionnement en SP de qualité assurée*

Il existe un nombre limité de fournisseurs de services d'assurance qualité sur le marché mondial. Les raisons de la faible offre de produits d'AQ comprennent la réticence des

fabricants à investir en raison du faible prix de vente, la petite taille du marché en raison de la faible couverture PTI et PTIn, ainsi que les exigences et les coûts pour atteindre une AQ internationale.

### *Il n'existe pas d'autre régime pour traiter la résistance*

Bien que les données probantes montrent que la SP demeure très efficace pour le TPI, les préoccupations au sujet de la résistance incitent au développement et à l'évaluation d'autres schémas thérapeutiques pour la chimioprévention. L'azithromycine-chloroquine et la méfloquine ont récemment été considérées comme des alternatives à la SP pour le TPI, mais elles ont maintenant été exclues.<sup>84</sup>

Les données les plus récentes sur l'efficacité et l'innocuité de la dihydroartémisinine-piperaquine (DHA-PPQ) comme solution de rechange sont prometteuses,<sup>85</sup> mais les données actuelles sont insuffisantes pour permettre une évaluation complète. L'utilisation de la DHA-PPQ pour le traitement du TPI nécessitera un coût plus élevé ainsi qu'une posologie de trois jours, ce qui constitue un autre facteur à prendre en considération.

### *RTS,S/AS01 efficacité partielle et dosage complexe*

Le RTS,S est le premier vaccin à montrer une protection partielle contre le paludisme au *P. falciparum* chez les jeunes enfants. Au cours des essais cliniques, l'efficacité du RTS,S/AS01 contre le paludisme clinique était de 36 % chez les jeunes enfants et de 26 % chez les nourrissons lorsqu'une dose de rappel était administrée.<sup>86</sup> Le RTS,S/AS01 a un schéma posologique relativement complexe (3 doses plus une dose de rappel), qui n'est pas entièrement conforme au schéma du PEV et qui peut être difficile à mettre en œuvre à couverture élevée. Alors que le RTS,S a déjà reçu un avis scientifique positif de l'Agence européenne des médicaments, les comités d'experts de l'OMS ont recommandé une mise en œuvre pilote pour évaluer plus précisément son utilisation en santé publique comme outil complémentaire de lutte contre le paludisme.<sup>87</sup>

### *Aucun vaccin très efficace*

La vaccination contre le paludisme pourrait être un moyen peu coûteux et efficace d'empêcher la maladie et de sauver des vies. Bien que le RTS,S fasse déjà l'objet d'une mise en œuvre pilote et puisse être recommandé par l'OMS dans les années à venir, des vaccins antipaludiques de nouvelle génération capables d'offrir un niveau de protection plus élevé et de réduire la transmission seront nécessaires. Les vaccins candidats de la prochaine génération sont en cours de développement, mais ne devraient pas être disponibles au cours des 10 prochaines années.

## **Principaux défis en matière de gestion de cas**

### *Outils limités pour gérer les menaces biologiques et favoriser l'adhésion*

La résistance aux médicaments antipaludiques constitue une menace biologique majeure pour la lutte contre le paludisme. La résistance du *P. falciparum* aux générations précédentes de médicaments - tels que la chloroquine et la SP - s'est répandue dans les années 70 et 80, sapant les efforts de lutte contre le paludisme et réduisant à néant les progrès réalisés dans la survie des enfants. La résistance aux médicaments des partenaires ACT a été identifiée et une résistance partielle à l'artémisinine (l'ingrédient actif clé des ACT), définie comme une clairance parasitaire retardée, a été confirmée dans cinq pays de la région du Grand Mékong.<sup>88,89,90</sup>

Un diagnostic et un traitement rapides avec des médicaments de bonne qualité retarderont la propagation de la résistance et la perte des ACT. Il s'agit notamment d'une

meilleure observance du traitement de trois jours par ACT et du retrait du marché des monothérapies orales à base d'artémisinine et des médicaments inférieurs aux normes ou falsifiés (SF). Une surveillance et un contrôle accrus sont également essentiels pour déceler les changements dans l'efficacité des médicaments thérapeutiques et pour mettre à jour la politique en temps opportun.<sup>91</sup>

De nouveaux traitements à dose unique sans artémisinine sont en cours de développement. Ces nouveaux produits pourraient être efficaces contre les souches résistantes du paludisme, mais ils ne seront pas disponibles à court terme. Des thérapies combinées à base de triple artémisinine, qui utilisent des combinaisons de médicaments antipaludiques existants, sont également à l'étude.<sup>92</sup>

Une autre menace biologique émergente est l'augmentation des niveaux de délétions des gènes *phfrp2/pfhrp3* dans certains pays. Les parasites du paludisme évoluent sans que le gène n'exprime l'antigène HRP2 ciblé par les TDR les plus couramment disponibles, ce qui entraîne des résultats faussement négatifs aux tests. Par conséquent, dans certaines régions, les TDR couramment utilisés ont perdu leur capacité à détecter le paludisme de manière fiable. Dans les zones où les délétions *phfrp2/pfhrp3* ont été bien documentées, par exemple dans la région amazonienne d'Amérique du Sud, les tests basés sur HRP-2 ne sont pas recommandés. Récemment, il y a eu des suppressions documentées et des rapports de suppressions potentielles de *phfrp2* dans plusieurs pays africains et en Inde. L'OMS recommande d'utiliser d'autres TDR dans les pays où la prévalence de la délétion de *phfrp2* dépasse 5 % chez les patients symptomatiques. Par conséquent, on s'attend à ce que la demande de TDR qui ne s'appuient pas exclusivement sur le HRP2 pour la détection de *P. falciparum* augmente au cours des prochaines années. Cependant, il existe peu d'options pour détecter le *P. falciparum* à l'aide de TDR basées sur d'autres antigènes cibles (ex. lactate déshydrogénase plasmodique (pLDH), aldolase), et les solutions de rechange sont moins sensibles et moins stables à la chaleur que les tests basés sur le HRP2.<sup>93</sup> Des efforts limités sont en cours pour mettre au point des TDR de *P. falciparum* très performants qui ne sont pas basés sur le HRP2 et qui devraient être disponibles d'ici un à deux ans.

### ***La prolifération des produits SF et les mesures limitées de contrôle de la qualité***

Les médicaments de mauvaise qualité sont souvent classés comme étant soit falsifiés, délibérément et frauduleusement mal étiquetés en ce qui concerne l'identité et/ou la source, soit inférieurs aux normes et qui sont des produits médicaux autorisés qui ne respectent pas leurs normes ou spécifications de qualité, ou les deux.<sup>94</sup> Les médicaments distribués sur les marchés publics et privés peuvent également ne pas être enregistrés/non autorisés ou détournés. Les médicaments non homologués, qui peuvent être de bonne qualité, sont ceux qui ne bénéficient pas d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays. Environ 50 % des cas de SF signalés sont des antimicrobiens, les antipaludéens et les antibiotiques étant les plus répandus.<sup>95</sup>

Les principaux défis à relever pour réduire les produits des SF comprennent la faiblesse des systèmes de réglementation et de surveillance, les chaînes d'approvisionnement médiocres avec des conditions de stockage inadéquates et la disponibilité limitée de technologies de suivi/vérification de qualité convenant à une utilisation dans les LMIC. Comme de plus en plus de technologies émergent, comme les technologies numériques qui utilisent l'intelligence artificielle et la chaîne de blocage, leur coût élevé les rendra prohibitives dans les LMIC. Ces technologies nécessiteront une maintenance et une surveillance à long terme et leur interopérabilité avec les systèmes nationaux existants sera limitée.

L'abondance des produits SF, tant pour les traitements que pour les diagnostics, est liée à une capacité réglementaire limitée, ainsi qu'à la faiblesse des mesures de contrôle de la qualité et des systèmes de surveillance post-commercialisation. Par exemple, le contrôle de la qualité des TDR du paludisme est une préoccupation constante et aucun mécanisme n'est en place pour vérifier de manière fiable que les TDR sont efficaces sur le terrain.

### *Mauvaise qualité de la gestion des cas dans le secteur privé*

Le secteur privé joue un rôle important dans la prestation des soins antipaludiques dans les zones urbaines et dans les zones rurales reculées de nombreux pays à forte charge de morbidité. Dans les pays d'endémie palustre, une grande proportion (~40%)<sup>96</sup> des patients atteints de fièvre se font d'abord soigner par des prestataires de soins privés, en particulier des pharmacies, des pharmacies de rue agréées et informelles et d'autres vendeurs de médicaments. La qualité de la prise en charge des cas dans ces structures, notamment en termes d'accès à des ACT de qualité et de dépistage du paludisme avant le traitement, varie considérablement et est souvent médiocre.

Plusieurs facteurs peuvent affecter la qualité de la prise en charge des cas de paludisme dans le secteur privé, notamment la faible disponibilité/demande de tests de diagnostic, la faible disponibilité/demande d'ACT et la disponibilité/utilisation d'ACT de mauvaise qualité ou de traitements non recommandés. Le coût plus élevé des ACT, combiné à la disponibilité généralisée de médicaments antipaludiques moins chers mais inefficaces, dont certains sont de qualité inférieure aux normes, est un problème majeur.

Dans le cas des TDR, la faible participation résulte de plusieurs facteurs, notamment des règlements qui ne permettent pas ou n'encouragent pas la vente ou l'utilisation dans le secteur privé, des prix inabordables (en particulier le prix combiné des TDR et des ACT), une faible sensibilisation et/ou acceptation des tests de diagnostic et le manque d'incitatifs pour les détaillants à stocker et vendre les TDR (possibilité de perdre des médicaments, manque de clarté sur la façon de gérer les tests négatifs). Dans l'ensemble, il peut y avoir une faible demande de TDR et d'ACT de la part des patients cherchant un traitement dans le secteur privé, ce qui limite le stockage et la vente de ces produits et entraîne un manque de disponibilité. Un autre défi majeur à la gestion appropriée des cas dans le secteur privé est l'importance du secteur informel non réglementé, où prolifèrent les médicaments non recommandés et souvent de mauvaise qualité.

### *Faible adoption de la PCIME/PEC-C ; outils limités pour la prise en charge intégrée de la fièvre infantile*

Plus des trois quarts des enfants qui se font soigner dans les centres de santé et dans la communauté dans les LMIC présentent de la fièvre.<sup>97</sup> De nombreuses fièvres sont présumées être traitées avec des antipaludéens et des antibiotiques, en particulier dans le secteur privé où les monothérapies et les médicaments des SF sont largement disponibles. Certaines études montrent également que les enfants séropositifs pour le paludisme souffrent souvent simultanément d'autres infections, comme la pneumonie.<sup>98</sup> Les occasions manquées de traiter efficacement les enfants malades peuvent entraîner des maladies graves (y compris le paludisme grave), qui sont souvent négligées et contribuent à accroître la mortalité infantile.

L'intensification récente des TDR du paludisme et la diminution de l'incidence du paludisme ont entraîné une augmentation du nombre de fièvres diagnostiquées comme étant séronégatives. Un récent exercice de modélisation suggère qu'à mesure que le paludisme diminue en Afrique subsaharienne, sur une période de deux semaines, 25 %



des enfants auront une fièvre non palustre alors que 3 % des enfants auront une fièvre causée par le paludisme.<sup>99</sup> Une mauvaise prise en charge de la fièvre peut conduire à un traitement inapproprié entraînant une surutilisation et un gaspillage d'antipaludiques et d'antibiotiques, une pression accrue des médicaments entraînant une résistance et des coûts élevés liés à la prise en charge des patients résistants aux médicaments.

Les données probantes suggèrent que de nombreuses fièvres non palustres ne sont pas gérées de manière appropriée en raison d'une mauvaise adoption d'approches intégrées telles que la PCIME/PEC-C et d'un manque d'outils appropriés. Une fois pleinement mise en œuvre, la PCIME peut réduire la mortalité infantile de 15 % et les algorithmes PEC-C pour les agents de santé communautaires visent à étendre les soins aux zones qui n'ont pas un accès adéquat aux installations sanitaires.<sup>100</sup> Toutefois, le degré de mise en œuvre de ces plateformes est variable. Les défis pour la PCIME comprennent un manque de leadership et de financement en matière de santé infantile, des problèmes systémiques (p. ex. roulement du personnel, motivation, rétention), un manque de responsabilisation et d'objectifs, ainsi qu'un manque d'engagement à fournir des ressources appropriées aux agents de santé communautaires qui sont essentiels à la mise en œuvre de la PCIME/PEC-C. Parmi les autres lacunes, mentionnons la nécessité de produire, d'examiner et d'intégrer de façon systématique et continue des données probantes, ainsi qu'une plus grande souplesse pour l'adaptation locale (p. ex. ajouter ou supprimer des maladies selon l'épidémiologie locale).<sup>101,102</sup> Le principal défi de la PEC-C est la nécessité d'une gérance gouvernementale et d'investissements dans les systèmes des relais, qui sont chroniquement sous-financés.

L'absence d'outils appropriés a contribué à la mauvaise adoption de la PCIME/PEC-C. Faciles à utiliser, les diagnostics sur le lieu de soins, tels que les outils pour identifier les maladies graves ou distinguer les infections bactériennes des infections non bactériennes, sont nécessaires pour mieux orienter les pratiques thérapeutiques. Certains outils de diagnostic sont en cours de développement, mais ils sont encore en cours de validation pour une utilisation dans les LMIC, et les traitements ciblés ne sont souvent pas disponibles lorsque nécessaires. L'amoxicilline dispersible conditionnée en doses pour enfants a été mise au point, mais la couverture est faible en dépit des efforts déployés pour l'étendre au traitement de première intention de la pneumonie et éliminer progressivement le cotrimoxazole. Les solutions de réhydratation orale en co-emballage et le zinc ont récemment été inscrits sur les listes des médicaments essentiels, car seulement 7 % environ des cas de diarrhée sont traités avec les deux.<sup>103</sup>

### *Les outils actuels limitent la prise en charge optimale des cas de grossesse*

Les femmes enceintes ont un risque plus élevé de contracter le paludisme.<sup>104</sup> L'infection palustre pendant la grossesse est associée à des maladies graves, y compris l'anémie, et peut contribuer à l'insuffisance pondérale à la naissance chez les nouveau-nés, qui est l'un des principaux facteurs de risque de croissance et de développement sous-optimaux, et de mortalité infantile.<sup>105</sup>

L'OMS recommande actuellement de traiter les femmes atteintes de paludisme non compliqué au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse par des ACT.<sup>106</sup> Au cours du premier trimestre, un traitement à la quinine et à la clindamycine est recommandé, car il a été difficile d'établir l'innocuité de l'utilisation des ACT au cours du premier trimestre. Toutefois, des études récentes n'ont trouvé aucune preuve que le traitement à l'artémisinine augmente les effets indésirables au cours du premier trimestre de la grossesse comparativement au traitement à la quinine.<sup>107,108</sup> La disponibilité et la

tolérabilité des ACT, ainsi que la réduction probable de la disponibilité future de la quinine, ont conduit à des recommandations pour la mise à jour des directives thérapeutiques sur l'utilisation des ACT au cours du premier trimestre.<sup>109</sup>

De plus, en raison du comportement complexe du parasite du paludisme, les femmes enceintes atteintes de paludisme peuvent ne pas porter le parasite dans leur sang à une densité qui peut être détectée avec les TDR actuels. Cela ajoute à la difficulté de la prise en charge des cas de paludisme pendant la grossesse, car les infections palustres peuvent ne pas être diagnostiquées comme paludisme clinique, ou même être asymptomatiques, et donc ne pas être soignées.

### *Faible respect des directives sur le paludisme grave*

Seize pays d'Afrique incluent l'utilisation des SAR dans leurs directives thérapeutiques,<sup>110</sup> mais ces directives varient considérablement d'un pays à l'autre, et aucune ne correspond entièrement aux recommandations de l'OMS. L'absence de directives opérationnelles de la part de l'OMS, en plus de l'absence de SAR d'AQ disponibles sur le marché, soulève des préoccupations quant à la mise en œuvre pour les pays qui ont adopté la recommandation de l'OMS.

Une étude commandée par Unitaïd a révélé que l'adoption des recommandations de l'OMS sur la prise en charge des cas de paludisme grave a été lente.<sup>111</sup> En juin 2019, seuls sept des 60 pays qui ont des lignes directrices sur le traitement du paludisme grave recommandaient l'artésunate injectable comme traitement de première intention (ou option de traitement), précisaient la posologie pour les enfants de moins de 20 kg et recommandaient l'utilisation d'artéméther plutôt que de quinine lorsque l'artésunate ne serait pas disponible, comme l'OMS le recommande. L'étude a également mis en évidence des problèmes persistants liés à l'utilisation d'artésunate injectable dans les pays étudiés, notamment un manque de supervision et de formation du personnel de santé, une mauvaise utilisation aux points de soins et une utilisation non autorisée à des niveaux inférieurs du système de santé. Dans certains pays, la quinine reste le traitement de prédilection pour le paludisme grave en raison de son prix abordable, de son offre abondante et de la préférence des professionnels de la santé.

### *Limites de la microscopie et des TDR*

Dans des conditions idéales, la microscopie est très sensible et spécifique. Cependant, dans des conditions de terrain typiques, la performance peut être compromise par des microscopes, des taches et des lames de mauvaise qualité, une formation et une supervision insuffisantes, des interruptions électriques, un temps insuffisant pour tacher et examiner les lames et l'absence de systèmes d'assurance qualité. La coloration et l'interprétation demandent beaucoup de travail (30 minutes par lame) et requièrent une expertise considérable, en particulier pour l'identification des espèces et en cas de faible densité parasitaire.

Les TDR du paludisme présentent plusieurs avantages. Ils sont peu coûteux, portables et jetables, et ne nécessitent ni infrastructure de laboratoire, ni électricité, ni instruments. Sur le plan opérationnel, les agents de santé peu qualifiés et peu formés peuvent utiliser les TDR. Cependant, les TDR du paludisme ont aussi plusieurs limites. Il s'agit notamment d'une faible stabilité à la chaleur, avec un risque de détérioration et une sensibilité réduite lorsqu'ils sont exposés à la chaleur et à l'humidité pendant de longues périodes, de l'incapacité à distinguer les infections actuelles des infections passées et de l'incapacité à quantifier la densité parasitaire pour surveiller la réponse d'un patient au traitement.

### **Défis liés à l'approvisionnement en TDR**

Le marché du TDR a évolué au cours des dernières années, mais plusieurs défis clés demeurent en grande partie inchangés. Des données récentes sur les marchés publics montrent que le marché des TDR reste consolidé autour de deux fournisseurs qui ont conquis 85% du marché depuis 2013. Cela a créé un risque pour la sécurité d'approvisionnement. Les prix restent également à des niveaux bas et insoutenables (aussi bas que 0,15 \$US/test), ce qui, conjugué aux avantages concurrentiels liés à une production à volume élevé (capacité de remplir des commandes importantes dans des délais courts), crée des barrières à l'entrée pour les autres fournisseurs. Il en est résulté que les fabricants de TDR antipaludiques qui dominaient auparavant ont quitté le marché du secteur public et ont découragé l'arrivée de nouveaux venus potentiels.

Les TDR de *P. falciparum* à base de HRP2 restent les principaux TDR du paludisme, représentant environ 60 à 80 % du marché des donneurs. Cependant, il y a eu récemment des changements dans la demande de TDR HRP2 *P. falciparum*-uniquement vers des tests HRP2/pLDH *P. falciparum* pour traiter les délétions de *pfhrp2/pfhrp3*, et des tests *P. falciparum*/*P. vivax* et pan (multi-espèces) qui peuvent détecter différentes espèces de paludisme. Bien qu'il existe des TDR préqualifiés de HRP2 *P. falciparum*-uniquement, la sélection de produits est très limitée ou inexistante pour ces autres catégories de produits.

### **Manque de données opérationnelles sur les stratégies d'élimination**

L'élimination du paludisme est définie comme l'interruption de la transmission locale (réduction à zéro de l'incidence des cas indigènes) d'une espèce parasitaire spécifique du paludisme dans une zone géographique définie en raison d'activités délibérées.<sup>112</sup> Les principales interventions de lutte contre le paludisme, telles que la lutte antivectorielle et la prise en charge des cas, doivent être maintenues dans des contextes où la transmission est faible ou très faible. Toutefois, d'autres interventions peuvent également être envisagées dans ces contextes pour accélérer l'élimination. Celles-ci comprennent :

- Détection active des cas - tests diagnostiques dans les groupes de population considérés à haut risque, pour détecter les cas de paludisme chez les personnes qui ne se présentent pas dans les centres de santé
- Détection réactive des cas - réponse active à un cas confirmé ou à un groupe de cas, dans lequel une population potentiellement liée à de tels cas est dépistée et testée
- Détecter les infections asymptomatiques à très faible densité parasitaire à l'aide de méthodes diagnostiques plus sensibles, telles que les techniques moléculaires ou un nouveau TDR plus sensible, récemment disponible
- Dégagement du parasite à l'échelle de la population par l'administration massive de médicaments afin d'accélérer la réduction de la transmission<sup>113</sup>

En outre, dans les milieux à faible transmission, l'OMS recommande que le traitement du paludisme au *P. falciparum* comprenne une seule faible dose de primaquine en plus des ACT pour réduire la transmission.<sup>114</sup>

La recherche opérationnelle sur la faisabilité, la sécurité et le rapport coût-efficacité des outils/stratégies susmentionnés est limitée. Des données probantes sont nécessaires pour évaluer leur utilisation potentielle à grande échelle et pour appuyer la prise de décisions nationales et les recommandations/directives de l'OMS en matière de politiques.<sup>115</sup>

### ***Complexité de la gestion des cas de *P. vivax* et limites des outils actuels***

Le paludisme au *P. vivax* diffère de celui au *P. falciparum* car les formes dormantes du parasite, appelées hypnozoïtes, peuvent rester dans le foie après le traitement, ce qui peut entraîner des poussées. Le traitement est donc plus complexe puisqu'il nécessite deux médicaments : le premier pour traiter une maladie aiguë (stade sanguin) et le second pour éliminer les parasites hépatiques dormants. De plus, le traitement du stade hépatique nécessite des tests diagnostiques pour identifier et exclure les patients présentant un déficit en G6PD, car les traitements disponibles peuvent causer des effets indésirables (hémolyse) dans les cas présentant ce déficit génétique. Un autre défi est le traitement de 14 jours à la primaquine, qui peut limiter l'adhérence.

Une autre complexité de la prise en charge des cas de *P. vivax* tient au fait que les cas cliniques peuvent survenir à des concentrations de parasites sanguins plus faibles que pour le *P. falciparum*. Il est donc plus difficile de détecter tous les cas symptomatiques avec les TDR actuellement disponibles ou la microscopie de qualité sur le terrain. De plus, il n'existe actuellement aucun outil diagnostique capable de détecter les hynozoïtes pour identifier (et traiter) les personnes qui sont à risque de rechute.

### **Principaux défis transversaux**

#### ***Faibles systèmes de surveillance***

La lutte contre le paludisme nécessite des systèmes de surveillance solides pour fournir des données fiables qui peuvent éclairer la prise de décision pour des interventions ciblées. Malgré des améliorations significatives depuis 2010, les systèmes de surveillance pour le suivi du paludisme restent faibles, en raison d'un manque de surveillance des établissements de soins de santé par les organismes nationaux de surveillance, de taux variables de dépistage et de recherche de traitement au niveau de la population et d'un manque de processus fiables pour mesurer les systèmes de surveillance eux-mêmes.<sup>116</sup> Actuellement, l'OMS travaille avec le Partenariat RBM pour développer des outils nationaux d'évaluation de la surveillance afin de mieux définir les taux de tests et de rapports, tout en développant des outils et des normes améliorés pour la surveillance.<sup>117</sup>

#### ***Manque de données pour décider de déployer de nouveaux outils***

En l'absence de systèmes de surveillance solides, nous ne disposons pas des données nécessaires pour guider l'utilisation la plus appropriée des nouveaux outils de lutte contre le paludisme. Il est particulièrement important de disposer de données fiables pour prendre des décisions sur l'utilisation des nouvelles technologies à mesure que de nouveaux outils deviennent disponibles. Les donateurs, les pays et les partenaires d'exécution s'appuient sur des informations fiables pour l'orientation des programmes, mais manquent souvent des ressources, des systèmes et des travailleurs qualifiés nécessaires pour produire les données probantes nécessaires.<sup>118</sup> Il sera important de disposer à l'avenir de données complètes et en temps réel pour planifier, mettre en œuvre et évaluer des ensembles d'interventions adaptées au contexte en réponse à la stratégie de l'HBHI.<sup>119</sup>

#### ***Systèmes de santé faibles : RH, chaîne d'approvisionnement, etc.***

La faiblesse de l'infrastructure du système de santé comprend des problèmes tels que la gestion des chaînes d'approvisionnement, l'absence de réglementation dans le secteur privé de la santé, la faiblesse des systèmes de surveillance, de suivi et d'évaluation, et le manque de capacités techniques et humaines adéquates.<sup>120</sup> Ces facteurs font obstacle à la planification, à la fourniture et à l'évaluation des outils de lutte contre le paludisme.

### *Manque de financement, d'engagement politique*

Le manque de financement prévisible et durable de la part des pays et des donateurs internationaux est un obstacle majeur aux progrès dans la lutte contre le paludisme. Ces menaces financières sont aggravées par la difficulté de maintenir l'engagement politique au plus haut niveau, comme l'engagement des leaders d'opinion des sphères politiques et privées.<sup>121</sup> Le maintien de cet engagement est particulièrement difficile et constitue une menace importante dans les pays qui progressent vers l'élimination.<sup>122</sup>

Dans les pays à forte charge, les interventions antipaludiques reposent principalement sur un financement extérieur. Les investissements internationaux dans les programmes de lutte contre le paludisme en 2017 ont été inférieurs de 1,3 milliard USD à l'objectif de financement de 4,4 milliards USD fixé par la STM.<sup>123</sup>

### *Les défis de la collaboration régionale*

La lutte contre le paludisme au niveau national exige également une collaboration régionale au-delà des frontières nationales. Cependant, il peut être difficile d'établir et de coordonner ces activités. Les questions spécifiques qui nécessitent une collaboration régionale comprennent les mouvements de populations, tels que les travailleurs ou les réfugiés d'un pays à l'autre, et les transmissions du paludisme qui traversent ou se produisent le long des frontières terrestres internationales. La collaboration régionale est particulièrement importante dans le contexte de la résistance à l'artémisinine dans la sous-région du Grand Mékong.

Les pays qui approchent de l'élimination constatent souvent que les cas de paludisme surviennent le long des frontières internationales partagées avec des pays qui n'ont pas de programmes de lutte efficaces et qui n'ont pas atteint le stade de l'élimination du paludisme. Pour relever ce défi, les pays voisins devraient explorer les possibilités d'intensifier la coordination transfrontalière et de renforcer la collaboration pour optimiser les efforts communs d'élimination du paludisme.<sup>124</sup>

### *Prestation limitée pour la prévention et le traitement de l'anémie liée au paludisme*

Dans les zones d'endémie palustre d'Afrique, l'anémie palustre est plus fréquente chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. Les estimations suggèrent que l'anémie sévère est liée à plus de 50 % de tous les décès d'enfants liés au paludisme en Afrique,<sup>125</sup> et à environ 30-40 % de décès dus au paludisme chez les adultes.<sup>126</sup> Compte tenu de cette tendance, il y a un chevauchement important avec les défis posés par le paludisme dans les populations les plus à risque.

La prévention de l'anémie palustre passe avant tout par la prévention du paludisme. La prévention des infections palustres répétées ou récurrentes est importante pour prévenir l'anémie palustre, car les épisodes répétés de paludisme peuvent avoir un impact cumulatif.<sup>127</sup> Le TPI peut réduire l'anémie palustre jusqu'à 50 % chez les enfants,<sup>128,129</sup> et il a été démontré que le TPI réduit l'anémie maternelle chez les femmes enceintes.<sup>130</sup>

Le diagnostic et le traitement de l'anémie palustre ont également leurs propres défis. Si un patient reçoit un diagnostic d'infection palustre active, son anémie ne peut être traitée avec la supplémentation en fer recommandée par l'OMS que si l'infection palustre est gérée efficacement,<sup>131</sup> car le fer ne sera pas absorbé efficacement par le patient, et le fer peut agir comme facteur de croissance des parasites, bactéries et virus. Les diagnostics actuels d'anémie ne permettent pas d'indiquer si le patient est prêt à prendre du fer.

Des transfusions sanguines peuvent être nécessaires en cas d'anémie palustre grave. C'est souvent difficile dans des environnements aux ressources limitées, car une grande partie de la population d'Afrique subsaharienne n'a toujours pas accès à la transfusion sanguine.<sup>132</sup>

### *Agitation sociale et conflits, catastrophes humanitaires*

Les conflits militaires et les catastrophes humanitaires contribuent à la propagation du paludisme en forçant les gens à s'exposer dans de nouvelles zones et en limitant l'accès à la prévention et au traitement. Par exemple, au cours de l'épidémie de paludisme en Afrique de l'Ouest en 2014-2016, on a observé une augmentation du nombre de cas et de décès dus au paludisme, les personnes atteintes de fièvre hésitant à se rendre dans les établissements de santé par crainte d'être mises en quarantaine, par crainte d'être traitées comme suspectes de contracter le virus Ebola ou par crainte d'en être atteintes.

### *Sécurité alimentaire*

Un manque de sécurité alimentaire peut avoir un impact négatif sur le paludisme et d'autres problèmes de santé. Les enfants mal nourris sont moins capables d'organiser une réponse immunitaire et de résister à l'infection palustre, et les enfants qui sont infectés courent un risque accru de mortalité.<sup>133</sup> La malnutrition peut entraîner une carence en fer qui, avec le paludisme, est l'une des causes les plus fréquentes d'anémie chez les enfants. L'OMS recommande l'utilisation intermittente de suppléments de fer pour améliorer le taux de fer et réduire le risque d'anémie chez les enfants, y compris en association avec les outils de prévention et de traitement du paludisme dans les zones d'endémie.<sup>134</sup>

En outre, les pratiques agricoles visant à améliorer la sécurité alimentaire, telles que l'agriculture intensive, l'irrigation et le drainage, doivent être bien gérées, faute de quoi elles peuvent entraîner une augmentation des sites de reproduction des vecteurs.<sup>135</sup>

### *Changements climatiques et environnementaux*

Certaines analyses suggèrent que le temps et le climat peuvent avoir une influence sur la distribution du paludisme, la saisonnalité et les tendances à long terme. Par exemple, des périodes de fortes pluies ou des températures plus chaudes peuvent entraîner une augmentation de la transmission du paludisme.<sup>136</sup> Le Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat a conclu que « les changements de température et de précipitations affecteront les habitats naturels des moustiques, modifiant la prévalence du vecteur ou prolongeant les saisons de transmission (ou les deux) dans certaines régions, et exposant potentiellement de nouvelles régions et populations au paludisme et autres maladies à vecteur ». <sup>137</sup>

D'autres modèles suggèrent que le changement climatique n'exacerbera pas systématiquement l'incidence du paludisme, mais aura plutôt un effet disproportionné, rendant différents environnements géographiques plus ou moins hospitaliers aux moustiques porteurs du paludisme. Ce changement devra être pris en compte lors de la planification des stratégies d'adaptation au changement climatique dans les régions où la charge du paludisme est élevée.<sup>138</sup>

Les changements environnementaux peuvent également avoir un impact sur la transmission du paludisme. Par exemple, la déforestation,<sup>139</sup> l'irrigation à grande échelle, l'urbanisation,<sup>140,141</sup> l'établissement de plantations d'hévéas,<sup>142,143</sup> la salinification des sols<sup>144</sup> et les activités extractives peuvent tous influencer la transmission du paludisme.<sup>145,146</sup>

### *Croissance démographique*

De nombreux pays d'endémie palustre sont également des pays à forte croissance démographique.<sup>147</sup> Les pays d'Afrique ont le taux de croissance démographique le plus élevé, et c'est là que se trouve la charge la plus lourde du paludisme. Les populations croissantes ont besoin de ressources accrues pour parvenir à une couverture universelle des interventions antipaludiques, mais le financement moyen disponible par personne à risque de paludisme dans le monde a diminué entre 2015 et 2017, par rapport à 2012 et 2014.<sup>148</sup>

### *Paludisme disproportionné dans les groupes vulnérables et difficiles à atteindre*

Les groupes difficiles à atteindre qui sont exposés au paludisme comprennent les pauvres, qui ont tendance à vivre dans les zones rurales où le risque de paludisme est élevé, dans des logements mal construits qui n'ont que peu, voire pas du tout, de barrières contre les moustiques.<sup>149</sup> Parmi les autres groupes difficiles à atteindre figurent les groupes professionnels à haut risque, les populations mobiles ou migrantes, les groupes de population stigmatisés et les personnes vivant dans des zones de conflit.<sup>150</sup>

# NOTES DE FIN DE DOCUMENT

- 1 Organisation mondiale de la Santé, *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018.
- 2 Organisation mondiale de la Santé, *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018.
- 3 Organisation mondiale de la Santé. *Control and elimination of Plasmodium vivax: a technical brief*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015.
- 4 Centres pour le contrôle et la prévention des maladies *Impact of Malaria* (site web). Disponible sur : [http://www.cdc.gov/malaria/malaria\\_worldwide/impact.html](http://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/impact.html) (accédé le 19 juillet 2019)
- 5 Organisation mondiale de la Santé, *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018.
- 6 Organisation mondiale de la Santé, *Children: reducing mortality* (mis à jour le 19 septembre 2018) (site web). Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/en> (accédé le 19 juillet 2019)
- 7 Un pays doit déclarer zéro cas autochtone de paludisme pendant trois années consécutives avant d'être considéré comme ayant éliminé la maladie. La certification de l'élimination par l'OMS est la reconnaissance officielle de l'absence de cas autochtones de paludisme dans un pays, sur la base d'une évaluation indépendante vérifiant l'interruption de la transmission et la capacité du pays à prévenir le rétablissement de la transmission.
- 8 Organisation mondiale de la Santé, *Control and elimination of Plasmodium vivax: a technical brief*. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2015.
- 9 Organisation mondiale de la Santé, *L'Algérie et l'Argentine certifiées exemptes de paludisme par l'OMS* (22 mai 2019). Disponible sur : <https://www.who.int/news-room/detail/22-05-2019-algeria-and-argentina-certified-malaria-free-by-who>
- 10 Organisation mondiale de la Santé, *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018.
- 11 Organisation mondiale de la Santé, *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018.
- 12 Le Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS, *Malaria eradication: benefits, future scenarios and feasibility*. Sommaire exécutif. Disponible sur : <https://www.who.int/publications-detail/strategic-advisory-group-malaria-eradication-executive-summary> (accédé le 11/09/2019)
- 13 Feachem, RGA 'Malaria eradication within a generation: ambitious, achievable, and necessary', de *The Lancet*, S0140-6736(19)31139-02019
- 14 Organisation mondiale de la Santé et Partenariat RBM pour mettre fin au paludisme, *D'une charge élevée à un fort impact : Une riposte ciblée contre le paludisme*, Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 15 Organisation mondiale de la Santé, *New momentum in the malaria fight : La riposte « D'une charge élevée à un fort impact »* lancée au Mozambique (22 novembre 2018). Disponible sur : <https://www.who.int/malaria/news/2018/world-malaria-report-launch-event/en/>
- 16 Partenariat RBM pour en finir avec le paludisme. *Global malaria action plan for a malaria-free world*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2008
- 17 Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018.
- 18 Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018.
- 19 Alonso, P. *Recent changes in malaria epidemiology à la Consultation sur la recherche et le développement d'un vaccin antipaludique de l'Organisation mondiale de la Santé*. Présentation à MALVAC, 15 - 16 juillet 2019
- 20 Pryce et al, Moustiquaires imprégnées d'insecticide pour la prévention du paludisme (critique), *Cochrane Database of Systematic Reviews 2018*, Numéro 11
- 21 Organisation mondiale de la Santé. *Gestion intégrée de la lutte antivectorielle (IVM)* (site web). Disponible sur : [http://www.who.int/neglected\\_diseases/vector\\_ecology/ivm\\_concept/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/vector_ecology/ivm_concept/en/) (accédé le 17 oct. 2015).
- 22 Les besoins en données probantes comprennent : la recherche opérationnelle, les données sur le rapport coût-efficacité, les données probantes sur l'impact épidémiologique, la surveillance et, dans certains cas, les données entomologiques.
- 23 Organisation mondiale de la Santé, *World Malaria Report 2018*, Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 24 Organisation mondiale de la Santé, Carte des menaces du paludisme (site web) disponible sur : <http://apps.who.int/malaria/maps/threats/> (accédé le 19 juillet 2019)
- 25 Organisation mondiale de la Santé. *Traitement préventif intermittent pour les femmes enceintes* (TPI) (mis à jour le 21 juin 2018) (site web). Disponible sur : ([http://www.who.int/malaria/areas/preventive\\_therapies/pregnancy/en/](http://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/pregnancy/en/)) (accédé le 15 juillet 2019)
- 26 Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 27 Organisation mondiale de la Santé. *Chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS)* (site web). Disponible sur : [https://www.who.int/malaria/areas/preventive\\_therapies/children/en/](https://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/children/en/) (accédé le 25 juin 2019)
- 28 Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 29 Organisation mondiale de la Santé. *Traitement préventif intermittent chez les nourrissons* (TPI) (site web). Disponible sur : [https://www.who.int/malaria/areas/preventive\\_therapies/infants/en/](https://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/infants/en/) (accédé le 17 avril 2019)



- 30 Organisation mondiale de la Santé. *Journée mondiale du paludisme 2017*. Malaria prevention works. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017
- 31 IS Global. *IPTi-plus: An efficacy trial of the incremental mortality benefit of IPTi plus azithromycin* (site web). Disponible sur : (<https://www.isglobal.org/en/-/ipti-plus>) (accédé le 23 août 2019)
- 32 Cissé, B. Efficacité de la chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants de moins de dix ans au Sénégal : Un essai aléatoire en grappes intensifié. *PLoS Medicine*. 2016
- 33 Ndiaye, JLA. La chimioprévention du paludisme saisonnier associée à la prise en charge communautaire du paludisme chez les enfants de moins de 10 ans, plus de 5 mois, dans le sud-est du Sénégal : Un essai aléatoire en grappes. *PLoS Medicine*. 2019
- 34 Partenariat RBM pour en finir avec le paludisme. *Appel mondial à l'action pour accroître la couverture nationale du traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse pour un impact immédiat*. 2015
- 35 Réunion du Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique de l'OMS (MPAC). Rapport de réunion. Avril 2019. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312198/WHO-CDS-GMP-2019.04-eng.pdf?ua=1>
- 36 artéméther + luméfántrine ; artesunate + amodiaquone ; artésunate + méfloquine ; dihydroartémisinine + pipéraquline ; et artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (SP)
- 37 Gething PW et al. Estimation du nombre de fièvres pédiatriques associées à l'infection palustre présentées au secteur de la santé publique en Afrique en 2007, *PLOS Medicine*, Juillet 2010 ;7(7)
- 38 Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 39 Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 40 Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 41 Organisation mondiale de la Santé. *Directives pour le traitement du paludisme, Troisième édition*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015
- 42 Organisation mondiale de la Santé. *Directives pour le traitement du paludisme, Troisième édition*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015
- 43 Hopkins H et al. Impact de l'introduction de tests de diagnostic rapide du paludisme sur la prescription d'antibiotiques : analyse d'études observationnelles et randomisées dans des établissements de santé publics et privés. *BMJ* 2017;356:j1054.
- 44 Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 45 Organisation mondiale de la Santé. *Stratégie technique mondiale pour le paludisme 2016-2030* Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015.
- 46 Organisation mondiale de la Santé. *Questions et réponses sur la résistance à l'artémisinine (mai 2019)*. Disponible sur : [https://www.who.int/malaria/media/artemisinin\\_resistance\\_qa/en/](https://www.who.int/malaria/media/artemisinin_resistance_qa/en/)
- 47 Organisation mondiale de la Santé. Plan d'intervention en cas de délétions du gène pfrp2. Genève : Organisation mondiale de la Santé 2018. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325528/WHO-CDS-GMP-2019.02-eng.pdf?ua=1>
- 48 Organisation mondiale de la Santé. Résultats faussement négatifs du TDR et implications des nouveaux rapports de délétions du gène 2/3 de la protéine riche en histidine de *P. falciparum*, *Global Malaria Programme*. Mai 2016 (révisé septembre 2017).
- 49 Unicef (2015). Avantages de l'intégration de la prise en charge des cas de paludisme et de la PEC-C. Disponible sur <http://www.healthenvoy.org/wp-content/uploads/2014/05/Benefits-of-Integrating-Malaria-Case-Management-and-iCCM.pdf> (Accédé le 02/09/2019).
- 50 Yourkavitch, J et al, Gestion de cas communautaire intégrée : planification de la durabilité dans cinq pays africains, *JOGH* 2019 ; 9 : 010802.
- 51 Organisation mondiale de la Santé. *Vers une grande convergence pour la survie et la santé de l'enfant : examen stratégique des options pour l'avenir sur la base des enseignements tirés de l'IMNCl* ; 2016
- 52 Organisation mondiale de la Santé. *Vies en danger : le paludisme dans la grossesse (site web)*. Disponible sur : <https://www.who.int/features/2003/04b/en/> (accédé le 20 juin 2019)
- 53 Organisation mondiale de la Santé. Le rôle de l'administration massive de médicaments, du dépistage et du traitement de masse, et du dépistage et du traitement focaux du paludisme (Recommandations) (novembre 2015). Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015
- 54 Organisation mondiale de la Santé. Control and elimination of *Plasmodium vivax*: a technical brief. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015.
- 55 PSI (2019). *Une feuille de route pour l'optimisation du dépistage rapide du paludisme dans le secteur privé*. Disponible sur : <http://www.psi.org/publication/psi-private-sector-rdt-roadmap/> (Accédé le 2 septembre 2019).
- 56 Unitaïd. *Mise à jour du paysage du diagnostic du paludisme*. Genève : Unitaïd ; 2015
- 57 *Le programme de préqualification des produits diagnostiques de l'OMS et les programmes d'analyse des produits et des lots de l'OMS/FIND*.
- 58 Unitaïd. L'État du Marché du paludisme TDR 2018. Disponible sur : <https://unitaid.org/assets/The-state-of-the-malaria-RDT-market-2018.pdf> Genève : Unitaïd ; 2018
- 59 Cambridge Economic Policy Associates Ltd. *Évaluation de fin de projet du projet « Amélioration des résultats du paludisme grave » (ISMO)*. 1 mars 2017
- 60 Prosnitz D, et al. Preuve de l'impact : la PEC-C comme stratégie pour sauver la vie d'enfants de moins de cinq ans. *J Glob Health*. 2019;9(1):010801.
- 61 Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2017*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017.
- 62 Organisation mondiale de la Santé et Partenariat RBM pour en finir avec le paludisme. *D'une charge élevée à un fort impact : Une riposte ciblée contre le paludisme*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019
- 63 Le Fonds mondial de lutte contre la tuberculose, le sida et le paludisme, *Approvisionnement et gestion des produits de santé (Groupe d'experts)*; Accédé le 16 octobre 2019 sur : <https://www.theglobalfund.org/en/sourcing-management/quality-assurance/expert-review-panel/>

- 64 Hammonda, A et Galizia, R. Gene mène la lutte contre le paludisme : état actuel et orientations futures. *Pathog Glob Health*. 2017 Dec; 111(8): 412–423. Publié en ligne le 19 février 2018 ;
- 65 Hammonda, A et Galizia, R. Gene mène la lutte contre le paludisme : état actuel et orientations futures. *Pathog Glob Health*. 2017 Dec; 111(8): 412–423. Publié en ligne le 19 février 2018.
- 66 PATH. *Réinventer la santé mondiale. 30 innovations à fort impact pour sauver des vies*. Disponible sur : <http://ic2030.org/wp-content/uploads/2015/07/ic2030-report-2015.pdf>
- 67 Feachem, RGA 'L'éradication du paludisme en une génération: ambitieux, réalisable et nécessaire', de *The Lancet*, S0140-6736(19)31139-02019
- 68 Keenan JD, et al. Unezithromycine pour réduire la mortalité infantile en Afrique subsaharienne, *N Engl J Med* 2018; 378:1583-1592
- 69 Les antibiogrammes pour la résistance aux antimicrobiens tirent parti des données locales sur la sensibilité des médicaments de laboratoire pour améliorer le choix empirique des antibiotiques. Les antibiogrammes peuvent être reliés aux outils d'aide à la décision utilisés dans la PCIME/PEC-C.
- 70 Pryce et al, Moustiquaires imprégnées d'insecticide pour la prévention du paludisme (critique), *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Numéro 11
- 71 Organisation mondiale de la Santé, Conditions de déploiement des moustiquaires imprégnées de pyréthroïde et de butoxyde de pipéronyle, *Global Malaria Programme*, Septembre 2017 (Révisé en décembre 2017)
- 72 Organisation mondiale de la Santé. Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2012.
- 73 Présentation. *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 74 Organisation mondiale de la Santé, Stratégie technique mondiale pour le paludisme 2016-2030, Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015
- 75 Takken W, Lindsay S. Menace accrue de paludisme en milieu urbain par les moustiques *Anopheles stephensi*, Afrique. *Maladies Infectieuses Émergentes*. 2019;25(7):1431-1433
- 76 Unitaïd. *Malaria Vector Control Commodities Landscape*. 2E Édition. Genève : Unitaïd; 2014
- 77 Organisation mondiale de la Santé. *Gestion intégrée de la lutte antivectorielle (IVM)* (site web). Disponible sur : [http://www.who.int/neglected\\_diseases/vector\\_ecology/ivm\\_concept/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/vector_ecology/ivm_concept/en/) (accédé le 17 oct. 2015).
- 78 Organisation mondiale de la Santé. Traitement préventif intermittent pour les femmes enceintes (TPIFE) (site web). Disponible sur : [https://www.who.int/malaria/areas/preventive\\_therapies/pregnancy/en/](https://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/pregnancy/en/) (accédé le 24 juin 2019)
- 79 Antwi et al. Facilitateurs et obstacles à l'adoption d'un programme étendu de prévention du paludisme saisonnier au Ghana : Une étude qualitative sur les soignants et les travailleurs de la Santé communautaire. *PLoS One*. 2016; 11(11)
- 80 Teboh-Ewungkem MI et al. L'effet du traitement préventif intermittent sur la résistance aux antipaludéens se propage dans les zones de mouvements de population. *Malaria Journal*. 2014; 13:428
- 81 Organisation mondiale de la Santé. Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS) (site web). Disponible sur : [https://www.who.int/malaria/areas/preventive\\_therapies/children/en/](https://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/children/en/) (accédé le 25 juin 2019)
- 82 Cissé, B. Efficacité de la chimio-prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de moins de dix ans au Sénégal : Un essai aléatoire en grappes intensifié. *PLoS Medicine*. 2016
- 83 Ndiaye, JLA. La chimio-prévention du paludisme saisonnier associée à la prise en charge communautaire du paludisme chez les enfants de moins de 10 ans, plus de 5 mois, dans le sud-est du Sénégal : Un essai aléatoire en grappes. *PLoS Medicine*. 2019
- 84 Unitaïd. *Technologie des médicaments antipaludiques et paysage du marché - 2ème édition*. Genève : Unitaïd; 2015
- 85 Chan, XHS et al. Risque de mort subite inexpliquée après utilisation de la dihydroartémisinine-piperaquine pour le paludisme : revue systématique et méta-analyse bayésienne. *Lancet Infect Dis*. 2018; 913-923
- 86 RTS,S Clinical Trial Partnership. Efficacité et innocuité du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 avec ou sans dose de rappel chez les nourrissons et les enfants en Afrique : résultats finaux d'une étude de phase 3, randomisée individuellement et contrôlée. *Lancet* 2015;386(9988):31–45.
- 87 Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique (MPAC) et le Groupe Stratégique Consultatif d'Experts (SAGE) sur l'immunisation.
- 88 Cambodge, Myanmar, Laos, Thaïlande et Vietnam
- 89 Organisation mondiale de la Santé. *Stratégie technique mondiale pour le paludisme 2016-2030* Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015.
- 90 Organisation mondiale de la Santé. *Questions et réponses sur la résistance à l'artémisinine (mai 2019)*. Disponible sur : [https://www.who.int/malaria/media/artemisinin\\_resistance\\_qa/en/](https://www.who.int/malaria/media/artemisinin_resistance_qa/en/)
- 91 Organisation mondiale de la Santé. Plan mondial pour le confinement de la résistance à l'artémisinine. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2011.
- 92 WWARN. Lutter contre la résistance avec les triples ACT ? Des résultats encourageants en Asie du Sud-Est (22 mars 2019) Disponible sur : <https://www.wwarn.org/news/news-articles/tackling-resistance-triple-acts-encouraging-results-southeast-asia>
- 93 Organisation mondiale de la Santé. Résultats faussement négatifs du TDR et implications des nouveaux rapports de délétions du gène 2/3 de la protéine riche en histidine de *P. falciparum*, *Global Malaria Programme*. Mai 2016 (révisé septembre 2017).
- 94 Organisation mondiale de la Santé, *Médicaments de qualité inférieure et produits médicaux falsifiés* (fiche d'information) (31 janvier 2018). Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en>
- 95 OMS/FAO/OIE (2017), *Cadre mondial pour le développement et la gérance de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens (ébauche)*. Genève : Organisation mondiale de la santé ; 2015
- 96 Organisation mondiale de la santé. *Stratégie technique mondiale pour le paludisme 2016-2030* Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015
- 97 Prasad N, Sharples K, Murdoch D, Crump J. Prévalence communautaire de la fièvre et relation avec le paludisme chez les nourrissons et les enfants des zones à faibles ressources. *Am J Trop Med Hyg*. Juillet 2015 ; 93
- 98 Hildenwall, H et al. Faible validité des rapports des soignants sur l'utilisation d'antipaludiques et d'antibiotiques sélectionnés chez des enfants atteints de pneumonie grave dans un hôpital urbain en Ouganda, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 103, (2009), 95-101.

- 99 Dalrymple U, Cameron E, Bhatt S, Weiss DJ, Gupta S, Gething PW. Quantifier la contribution du paludisme au Plasmodium falciparum à la maladie fébrile chez les enfants africains. *Elife*. Octobre 2017 16;6. pii: e29198. doi: 10.7554/eLife.29198.
- 100 Gera T, Shah D, Garner P, Richardson M, Sachdev H. Stratégie de prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME) pour les enfants de moins de cinq ans. *Cochrane Database Syst. Rev.* Juin 2016 22;6.
- 101 Vers une grande convergence pour la survie et la santé de l'enfant : examen stratégique des options pour l'avenir sur la base des enseignements tirés de l'IMNCI. Genève : Organisation mondiale de la santé ; 2016. [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/strategic-review-child-health-imnci/en/](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/strategic-review-child-health-imnci/en/)
- 102 Yourkavitch, J et al, Gestion de cas communautaire intégrée : planification de la durabilité dans cinq pays africains, *JOGH* 2019 ; 9 : 010802
- 103 Compte à rebours jusqu'à la Collaboration de 2030. Compte à rebours jusqu'en 2030 : suivi des progrès vers une couverture universelle pour la santé reproductive, maternelle, néonatale et infantile. *Lancet*. 2018;391(10129):1538- 1548
- 104 Organisation mondiale de la Santé. *Vies en danger : le paludisme dans la grossesse (site web)*. Disponible sur : <https://www.who.int/features/2003/04b/en/> (accédé le 20 juin 2019)
- 105 UNICEF. *Paludisme (site web)*. Disponible sur : [http://www.unicef.org/health/index\\_malaria.html](http://www.unicef.org/health/index_malaria.html) (accédé le 20 juin 2019)
- 106 Organisation mondiale de la Santé. *Directives pour le traitement du paludisme, Troisième édition*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015
- 107 Moore KA et al. Innocuité des artémisinines au cours du premier trimestre de la grossesse : une étude observationnelle, *Lancet Infect Dis*, 2016
- 108 Dellicour S, Dérivés de l'artémisinine au premier trimestre et traitements à la quinine et risque d'issues de grossesse défavorables en Afrique et en Asie : Une méta-analyse des études observationnelles, *PloS Medicine*, 2017
- 109 Comité consultatif de l'OMS sur les politiques de lutte contre le paludisme et Secrétariat, Comité consultatif de l'OMS sur les politiques de lutte contre le paludisme : conclusions et recommandations de la huitième réunion biennale (septembre 2015), *Malaria Journal*, 15; 117 (2016)
- 110 Programme spécial de recherche et de formation en matière de maladies tropicales (MTR). Lancement de suppositoires rectaux d'artésunate contre le paludisme grave chez les jeunes enfants. (27 juillet 2017). Disponible sur : <https://www.who.int/tdr/news/2017/malaria-rectal-artesunate-suppositories/en/>
- 111 CHAI. Rapport d'évaluation de l'artésunate injectable. 2019. Non publié.
- 112 Organisation mondiale de la Santé. Terminologie OMS du paludisme. *Programme Mondial du Paludisme* (Mars 2018). Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2016
- 113 Organisation mondiale de la Santé. *Le rôle de l'administration massive de médicaments, du dépistage et du traitement de masse, et du dépistage et du traitement focaux du paludisme (Recommandations)* (novembre 2015). Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015
- 114 Organisation mondiale de la Santé. *Directives pour le traitement du paludisme, Troisième édition*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015
- 115 Organisation mondiale de la Santé. *Un cadre pour l'élimination du paludisme*. Programme Mondial du Paludisme. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017
- 116 Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 117 Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 118 Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 119 Organisation mondiale de la Santé et Partenariat RBM pour mettre fin au paludisme, *D'une charge élevée à un fort impact : Une riposte ciblée contre le paludisme*, Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 120 Organisation mondiale de la Santé. *Stratégie technique mondiale pour le paludisme 2016-2030* Organisation mondiale de la Santé ; 2015
- 121 Organisation mondiale de la Santé. *Stratégie technique mondiale pour le paludisme 2016-2030* Organisation mondiale de la Santé ; 2015
- 122 Organisation mondiale de la Santé, *L'éradication du paludisme : avantages, scénarios futurs et faisabilité : Résumé analytique du rapport du Groupe consultatif stratégique de l'OMS sur l'éradication du paludisme*. Programme Mondial du Paludisme, Genève : Organisation mondiale de la Santé. 2019
- 123 Organisation mondiale de la Santé et Partenariat RBM pour en finir avec le paludisme. *D'une charge élevée à un fort impact : Une riposte ciblée contre le paludisme*. Organisation mondiale de la Santé ; 2019
- 124 Organisation mondiale de la Santé. Rapport de réunion du Comité consultatif sur les politiques de lutte contre le paludisme. 10-11 mai 2018. Genève, Suisse
- 125 Organisation mondiale de la Santé, (2018), Rapport mondial du paludisme, rapport OMS
- 126 Mawondo & Mzingwane, (2018), Pathophysiologie de l'anémie palustre grave et utilisation des traitements phytothérapeutiques comme options thérapeutiques
- 127 White, (2018), Anémie et Paludisme, *Journal du Paludisme*
- 128 Chandramohan et al., (2005), Essai randomisé en grappe de traitement préventif intermittent du paludisme chez les nourrissons dans une zone de forte transmission saisonnière au Ghana, *BMJ*
- 129 Schellenberg et al., (2001), Traitement intermittent du paludisme et de l'anémie au moment des vaccinations de routine chez les nourrissons tanzaniens : un essai randomisé et contrôlé par placebo, *Lancet*
- 130 Organisation mondiale de la Santé, (2018), Rapport mondial du paludisme, rapport OMS
- 131 Roberts, D. J., (2018), Anémie dans le Paludisme, *UpToDate*
- 132 Gallagher et al., (2017), Conséquences des politiques centralisées des banques de sang en Afrique subsaharienne, *The Lancet*
- 133 UNICEF. *Paludisme (site web)*. Disponible sur : [http://www.unicef.org/health/index\\_malaria.html](http://www.unicef.org/health/index_malaria.html) (accédé le 17 oct. 2015).
- 134 Organisation mondiale de la Santé. Supplémentation intermittente en fer chez les enfants d'âge préscolaire et scolaire dans les zones d'endémie palustre. e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA). (Site web) Accessible sur <https://www.who.int/elena/titles/iron-intermittent-children-malaria/en/>. Dernier accès 26/08/2019
- 135 Partenariat RBM pour en finir avec le paludisme. *Action et Investissement pour vaincre le Paludisme 2016-2030*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015

- 136 Partenariat RBM pour en finir avec le paludisme. *Changement climatique et paludisme - Fiche d'information sur le paludisme et les SDG*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015
- 137 Van Lieshout M et al. Changement climatique et paludisme : analyse des scénarios climatiques et socio-économiques du SRES. *Changements Environnementaux Mondiaux*. 2004; 14:87-99
- 138 Nedo, N et al. Impact du changement climatique sur le paludisme en Afrique : une étude combinée de modélisation et d'observation. *Lancet*. 2017; Vol 389, Numéro Spécial S7
- 139 mai N. et al. Transmission et contrôle de Plasmodium knowlesi : une étude de modélisation mathématique. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8:e2978
- 140 Hay SI et al. Opinion - Maladies infectieuses tropicales : urbanisation, transmission du paludisme et fardeau des maladies en Afrique. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3:81-90.
- 141 Tatem AJ et al. L'urbanisation et la récession mondiale du paludisme. *Journal du Paludisme* 2013; 12:133.
- 142 Yasuoka J & Levins R. Impact de la déforestation et du développement agricole sur l'écologie anophélienne et l'épidémiologie du paludisme. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76:450-460
- 143 Bhumiratana A. et al. Plantations d'hévéas associées au paludisme en Thaïlande. *Travel Med Infect Dis*. 2013; 11:37-50.
- 144 Temel, T. Le paludisme face à l'écart : nécessité d'une coopération intersectorielle en Azerbaïdjan. *Acta Trop* 2004; 89:249-259.
- 145 Patz JA et al. Effets des changements environnementaux sur les maladies parasitaires émergentes. *Int J Parasitol* 2000; 30:1395-1405.
- 146 Ali H et al. Changement climatique et santé au Soudan. *Renforcement des capacités d'adaptation aux changements climatiques (CLACC) dans les pays les moins avancés (PMA)*. 2008
- 147 La Banque Mondiale. Croissance démographique (par an %) (site web). Disponible sur : <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.GROW> (accédé le 17 octobre 2015)
- 148 Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2018*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018
- 149 Organisation mondiale de la Santé. *Stratégie technique mondiale pour le paludisme 2016-2030* Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015
- 150 Organisation mondiale de la Santé. Les pays du Grand Mékong s'intensifient pour mettre fin au paludisme. *The Mekong Malaria Elimination Programme, Bulletin*. Genève : Organisation mondiale de la Santé 2018:7





L'innovation pour la Santé mondiale