



Consultation technique de l'OMS visant à évaluer le rôle des médicaments dans la prévention du paludisme pour les personnes vivant dans des milieux endémiques

Rapport de réunion, 16-17 octobre 2019, Genève, Suisse

Synthèse

Les 16 et 17 octobre 2019, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a organisé une consultation technique visant à évaluer l'utilisation de médicaments pour la prévention du paludisme dans les pays où il est endémique ainsi qu'à identifier des opportunités d'amélioration de leur impact à travers un examen de la flexibilité des recommandations de leur déploiement. Des experts ont évalué les politiques et l'utilisation de la chimioprévention telle qu'elle est actuellement encouragée par l'OMS, à l'image du traitement préventif intermittent durant la grossesse (TPIg), du traitement préventif intermittent chez le nourrisson (TPIn), de la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) et de l'administration de masse de médicaments (MDA), afin de réduire la charge de morbidité dans les situations d'urgence. En étudiant pour la première fois ces stratégies en collaboration, la réunion a été en mesure de réfléchir à des opportunités d'optimisation. De potentielles applications supplémentaires de la chimioprévention ont également été envisagées et des considérations essentielles ont été identifiées dans le but d'élargir le rôle de la chimioprévention du paludisme au sein des populations où il est endémique.

Principales conclusions de la réunion :

- **Des conseils généraux sont nécessaires sur un recours élargi à la chimioprévention.** La chimioprévention constitue une approche importante dans l'ensemble de stratégies que les pays peuvent adopter pour réduire la charge du paludisme et/ou avancer vers son éradication. Le développement de conseils plus larges et plus flexibles reposant sur les recommandations existantes en matière de chimioprévention dans des populations spécifiques devrait encourager une utilisation accrue et plus rationnelle de la chimioprévention et améliorer son impact.
- **Les stratégies de chimioprévention peuvent être adaptées aux besoins spécifiques des pays.** Les conseils doivent être suffisamment flexibles pour permettre l'adaptation des stratégies aux besoins des différents pays et milieux. Ces adaptations doivent tenir compte du profil d'innocuité du traitement, de ses raisons biologiques, du contexte épidémiologique et de la méthode d'exécution. Il doit y avoir une analyse rigoureuse des activités de mise en œuvre allant au-delà des approches déjà évaluées.
- **L'intégration de la chimioprévention à des plateformes existantes** est encouragée dans la mesure du possible (par ex., services de vaccination et de TPIn, ensembles de TPIg et de soins prénatals). Un engagement précoce des partenaires concernés, comme le Programme élargi de vaccination (PEV) et les programmes de santé reproductive, est souhaitable. Il est important de veiller à ce que les rôles soient clairement établis entre les partenaires pour l'exécution, le contrôle et l'évaluation de la stratégie.
- **Des approches supplémentaires visant à élargir la couverture** doivent être envisagées en l'absence de plateformes adaptées et afin d'étendre la couverture aux populations que les plateformes actuelles ne permettent pas d'atteindre. Les méthodes d'exécution des interventions (PEV ou gestion communautaire intégrée des cas) peuvent être adaptées aux divers milieux. L'utilisation d'autres méthodes d'exécution favorise la flexibilité et ne doit pas être considérée comme s'écartant de la

politique. Le système et les implications financières des différents canaux d'exécution doivent être étudiés et documentés.

- **Les pays doivent être accompagnés dans l'adaptation de leurs stratégies et de leurs combinaisons d'interventions en fonction de leurs besoins et de leur contexte en matière de contrôle / d'élimination du paludisme.** Un appui doit être fourni aux pays qui élaborent et évaluent leurs plans stratégiques nationaux.
- **Le contrôle de l'impact des stratégies de chimioprévention est essentiel** dans le but de comprendre leur intérêt et d'orienter l'élaboration de conseils futurs. Des objectifs clairs faciliteront la conception d'évaluations spécifiques. Les conséquences peuvent être étudiées par le biais de la collecte de données de routine de qualité garantie au sein d'hôpitaux et d'établissements de santé ainsi que grâce à la collecte de données non courantes. Les recherches opérationnelles et de mise en œuvre doivent bénéficier d'un appui approprié et impliquer le programme national de contrôle du paludisme autant que les partenaires de recherche locaux. Les résultats doivent être diffusés à grande échelle.
- **La recherche et le développement de nouveaux médicaments contre le paludisme doivent cibler davantage leur utilisation potentielle pour la chimioprévention.** Des facteurs importants pour les différents cas d'utilisation doivent être étudiés au préalable, comme le dosage, la pharmacocinétique et l'innocuité chez les nourrissons et les femmes enceintes, les médicaments retard, la coformulation avec des médicaments de demi-vie similaire (afin d'éviter l'exposition à un unique médicament), les effets de la co-administration avec d'autres interventions (par ex., vaccins) et l'impact sur la transmission.

Contexte

Les rapports 2017 et 2018 de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur le paludisme dans le monde (1,2) montrent que les progrès en matière de contrôle de la maladie stagnent. Les courbes indiquant des baisses encourageantes du nombre de cas et de décès sur la période 2000-2015 ont fléchi et ont même commencé à s'inverser dans certains milieux. Dans un contexte de hausse des populations, de ressources limitées et de manque de nouveaux outils immédiatement disponibles, l'utilisation des outils actuels doit être optimisée afin de revenir sur la voie des objectifs de la *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030* (GTS) (3).

La gestion des cas à l'aide de médicaments antipaludiques hautement efficaces a contribué à la diminution de la morbidité du paludisme et à la mortalité en résultant. L'administration de routine de médicaments antipaludiques est également recommandée au sein de populations à haut risque sélectionnées, indépendamment de leur statut infectieux, à la fois pour traiter toute infection par *Plasmodium* non identifiée et pour en prévenir de nouvelles. Cette réunion a été organisée dans le but de réfléchir à l'optimisation de l'utilisation de médicaments antipaludiques pour prévenir les cas de paludisme et les décès en résultant.

De manière générale, l'utilisation de médicaments antipaludiques à des fins de prévention peut être appelée *chimioprévention*. Plusieurs interventions actuelles sont concernées par ce terme bien qu'elles ciblent des populations différentes, fassent appel à diverses méthodes d'exécution et soient conçues pour obtenir des résultats variés (tableau 1). Dans certains cas, l'administration de masse de médicaments (MDA) peut également être considérée comme une forme de chimioprévention.

Tableau 1. Utilisations de routine actuelles de la chimioprévention

TYPE	POPULATION CIBLE	MILIEU DE TRANSMISSION	MÉDICAMENT	MÉCANISME D'ADMINISTRATION	PÉRIODE
Traitemen préventif intermittent du paludisme durant la grossesse (TPIg)	Femmes enceintes	Zones de transmission modérée à élevée en Afrique	SP	Établissements de soins prénataux	Toute l'année
Traitemen préventif intermittent chez le nourrisson (TPIn).	Nourrissons (âgés de moins de 12 mois)	Zones de transmission modérée à élevée en Afrique	SP	Visites de vaccination de routine	Toute l'année
Chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS)	Enfants âgés de 3 à 59 mois	Zones de transmission hautement saisonnière	SP+AQ	Campagnes d'administration de masse	Durant chaque saison de transmission

SP+ : sulfadoxine-pyriméthamine, AQ : amodiaquine

D'autres approches de chimioprévention sont en cours d'évaluation, comme le TPI après sortie de l'hôpital et le TPI chez les écoliers.

L'adoption et la mise en œuvre de politiques de chimioprévention ont été fragmentées. Selon le *Rapport 2019 sur le paludisme dans le monde* (4), en 2018, seules 31 % des femmes d'Afrique subsaharienne ont reçu trois doses ou plus de TPIg, un seul pays avait adopté le TPIn et en dépit du fait que 31 millions d'enfants aient bénéficié d'une CPS seulement six ans après que l'OMS a recommandé cette stratégie, 12 millions d'enfants supplémentaires auraient pu en profiter.

La GTS (3) encourage les pays où le paludisme est endémique à fixer leurs propres objectifs ainsi qu'à adapter et hiérarchiser le recours à des interventions en fonction de leurs besoins. Leur marge de manœuvre peut toutefois s'avérer limitée par la nature prescriptive des recommandations existantes et/ou des conseils qui les accompagnent. À titre d'exemple, certaines présentations de la recommandation actuelle en matière de CPS se rapportent à la définition de « hautement saisonnier » (60 % des cas de paludisme déclarés lors de quatre mois consécutifs), indiquent la fréquence (mensuelle) et le nombre maximal de doses (quatre) d'une unique association de médicaments recommandée (SP+AQ), déterminent la tranche d'âge du groupe cible (3-59 mois) et définissent la charge de morbidité minimale (incidence ≥ 0,1 épisode par enfant et par saison).

Il a été demandé aux participants à la réunion de réfléchir à la manière dont les conseils pourraient être présentés pour améliorer la capacité d'un pays à définir des politiques dans le cadre d'une approche de contrôle du paludisme articulée autour de la résolution des problèmes. Cela requiert de la clarté et nécessite de déterminer ce que l'on entend par « intervention ». La CPS, le TPIg, le TPIn et la MDA distribuent tous des médicaments antipaludiques à des populations à risque sans connaître leur statut infectieux. L'objectif est de mettre fin aux infections existantes et d'en empêcher de nouvelles. Par conséquent, plusieurs stratégies peuvent être envisagées pour effectuer la même intervention, en dépit du fait qu'elles ciblent des groupes différents, n'utilisent pas les mêmes médicaments et aient recours à des méthodes d'exécution variées. Dans ce contexte, au moment d'élaborer des conseils, il peut être utile de réfléchir au concept de transférabilité, soit le niveau auquel des données probantes générées dans un environnement ou un groupe cible peuvent servir à orienter des décisions dans un autre cadre.

Cette consultation technique avait pour objectif d'identifier : i) des stratégies d'optimisation de l'impact de la chimioprévention du paludisme sur la mortalité, la morbidité (y compris l'anémie) et/ou la transmission ; ii) les lacunes et les recherches prioritaires en matière de mise en œuvre nécessaires à l'actualisation des politiques de l'OMS sur la chimioprévention du paludisme. La réunion a commencé par une réflexion sur les schémas par âge des différentes manifestations du paludisme puis est brièvement revenue sur l'historique et les utilisations actuelles de la chimioprévention. Les discussions ont ensuite été consacrées aux stratégies recommandées de chimioprévention (CPS, TPIg, TPIn et MDA) et aux opportunités de les optimiser, aux potentiels nouveaux cas d'utilisation chez les écoliers et les enfants sortis de l'hôpital puis aux problèmes liés au choix des médicaments pour la chimioprévention.

Schémas par âge du paludisme

Le risque et les conséquences d'une infection par le paludisme sont influencés par de nombreux facteurs, comme l'intensité de la transmission, les comportements de recours aux services de santé, l'accessibilité et la qualité des services de santé, ces éléments étant à leur tour affectés par des facteurs culturels et socioéconomiques, par les conflits et les urgences et par des facteurs génétiques (par ex., hémoglobinopathies). Il est important de comprendre les catégories d'âge les plus gravement touchées par le paludisme dans des situations épidémiologiques données afin de cibler efficacement la chimioprévention de la maladie.

Dans les milieux où la transmission du paludisme est stable, les conséquences les plus graves d'une infection par *P. falciparum* tendent à se produire chez les plus jeunes. Cela peut refléter l'acquisition plus rapide d'une immunité contre les formes graves de paludisme que contre les formes plus légères. En effet, la protection contre les décès dus au paludisme se développe avant la protection contre le paludisme bénin. Cette conclusion découle toutefois de données générées dans les années 1990 et au début des années 2000, soit avant l'intensification du contrôle de la maladie.

Une étude de données, en cours et non publiée, issues d'hôpitaux et comprenant des informations à l'échelle des patients a permis de calculer les taux propres à l'endémicité et à l'âge des différents tableaux cliniques avant et après l'intensification des efforts de contrôle du paludisme. Des données de plus de 50 hôpitaux de huit pays d'Afrique subsaharienne montrent que l'âge moyen d'hospitalisation pour paludisme avant 2006 était plus bas dans les milieux à transmission plus intense. Ce schéma a persisté entre 2006 et 2018, lors de l'intensification des efforts de contrôle, et ce en dépit d'une diminution de l'incidence absolue des admissions pour paludisme. Depuis l'intensification des efforts de contrôle, au sein des milieux de transmission du paludisme en Afrique, les cas graves se présentant à l'hôpital sont restés un problème essentiellement pédiatrique touchant les enfants de moins de cinq ans. Dans les zones où la transmission est moyenne et élevée, les taux d'admission pour des formes graves de paludisme sont particulièrement hauts chez les enfants durant leurs deux ou trois premières années de vie. L'anémie grave liée au paludisme reste la cause de présentation la plus répandue parmi les admissions pour forme grave de paludisme et est courante jusqu'à cinq ans. En comparaison, le paludisme cérébral constitue une cause d'admission relativement rare chez les enfants de moins de 15 ans. Dans la plupart des milieux de transmission, y compris lorsque cette transmission est faible, les cas graves de paludisme chez les enfants âgés de 10 à 15 ans sont rares.

Les risques de contracter des formes graves de la maladie chez les plus de 15 ans en Afrique demeurent mal définis, notamment les risques liés aux morbidités sous-jacentes, comme le VIH sous-traitement (traitement antirétroviral, cotrimoxazole), le diabète, etc. Les conséquences sur les morbidités d'une infection par le paludisme chez les femmes non enceintes et les enfants en âge d'être scolarisés, notamment ses effets indirects (par ex., sur les facultés intellectuelles des écoliers), nécessitent des recherches empiriques approfondies.

Les observations selon lesquelles les formes graves de paludisme en Afrique resteraient essentiellement un problème chez les enfants de moins de cinq ans et affirmant que le paludisme cérébral serait nettement moins répandu que l'anémie sévère ont des conséquences sur le ciblage par âge de la chimioprévention et soulignent le fait que l'anémie constitue un résultat important qui doit être surveillé.

Perspective historique sur la chimioprévention du paludisme

Les médicaments antipaludiques sont utilisés depuis longtemps à des fins de prévention. La chimioprophylaxie des voyageurs, des marchands, des marins et des soldats est utilisée depuis le XVIII^e siècle. Le premier essai d'utilisation d'un antipaludique dans un but de contrôle au niveau de la population a été effectué par Robert Koch, qui a utilisé de la quinine en Papouasie au début du XX^e siècle. La tolérance s'est toutefois avérée mauvaise. Des programmes à base de sel médicamenteux menés dans les années 1950 et 1960 en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud ont produit de meilleurs résultats, mais il est probable qu'ils aient accéléré le développement d'une résistance aux antipaludiques comme la chloroquine et la pyriméthamine lors de leur introduction dans le sel. Dans les années 1960, des programmes de chimioprophylaxie ont été menés chez des écoliers de plusieurs pays d'Afrique orientale, australie et occidentale et la quinine a été utilisée à grande échelle et avec succès pour l'éradication du paludisme en Italie du Sud.

Au début des années 1970, le projet Garki a étudié la capacité d'un contrôle intensif du paludisme (notamment à travers l'association d'un traitement de masse à des médicaments antipaludiques et à une pulvérisation résiduelle en intérieur) à interrompre la transmission de la maladie dans une zone du nord du Nigeria où elle

était particulièrement intensive. Deux années d'intervention ont permis de réduire la prévalence de l'infection de plus de 60 % à moins de 1 % et ont probablement eu un effet prononcé sur la morbidité, même s'il ne s'agissait pas du but de l'évaluation. La transmission n'a toutefois pas été interrompue et elle est réapparue dès l'arrêt des interventions pour revenir rapidement aux niveaux initiaux. Ce résultat a été synonyme de pessimisme quant à la valeur potentielle des outils disponibles pour interrompre la transmission. Marquées par des inquiétudes sur l'accélération du développement de la résistance aux médicaments, sur le coût et la faisabilité de proposer une chimioprophylaxie à des populations entières et sur la possibilité de nuire au développement d'une immunité naturellement acquise, les décennies suivantes ont été placées sous le signe d'un manque d'attention à l'égard des stratégies de chimioprévention pour le contrôle du paludisme.

Un regain d'intérêt a été constaté dans les années 1990 avec la première politique d'utilisation des TPI chez les femmes enceintes pour la prévention du paludisme. La réduction de la fréquence d'administration des médicaments, l'utilisation de doses complètes et le ciblage de groupes spécifiques à haut risque ont permis de répondre aux inquiétudes liées aux coûts de la chimioprévention, à sa faisabilité ainsi qu'à ses effets sur le développement d'une résistance aux médicaments et d'une immunité naturellement acquise.

Les médicaments antipaludiques utilisés à des fins de prévention chez les femmes enceintes, les nourrissons et les jeunes enfants ont désormais prouvé qu'ils contribuaient à réduire la morbidité associée au paludisme. Des essais cliniques et des modélisations ont également montré le potentiel de la MDA dans la diminution de la transmission et de la maladie, en association avec d'autres dispositifs de contrôle. Contrairement à l'époque de Garki, il existe désormais un engagement et un mécanisme de financement visant à soutenir au moins un sous-ensemble d'interventions pour contrôler le paludisme à long terme dans les pays où il est endémique. Davantage de médicaments sont disponibles pour traiter et prévenir la maladie et des outils de contrôle des vecteurs sont déployés à plus grande échelle. Ces interventions, couplées à des améliorations notables des conditions économiques, ont permis d'aboutir à des progrès considérables dans le contrôle du paludisme au cours des dernières décennies. La charge de la maladie n'en demeure pas moins élevée dans de nombreuses régions d'Afrique subsaharienne. Avec plus de 400 000 décès attribués chaque année au paludisme, il est urgent de réfléchir à la manière d'utiliser au mieux les médicaments antipaludiques à des fins de prévention.

Cas d'utilisation actuels de la chimioprévention

CPS

La CPS désigne l'administration intermittente de traitements complets d'un médicament antipaludique pendant la saison du paludisme pour prévenir la maladie et les décès. L'objectif de la CPS est de maintenir des concentrations thérapeutiques de médicaments dans le sang tout au long de la période où le risque de paludisme est le plus élevé. L'OMS recommande la CPS depuis 2012 et présente les recommandations suivantes dans ses *Lignes directrices relatives au traitement du paludisme* (5) de 2015 :

« *Dans les zones de transmission hautement saisonnière du paludisme de la région subsahélienne de l'Afrique, fournir une chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) avec de l'amodiaquine + SP mensuelle pour tous les enfants de moins de 6 ans pendant chaque saison de transmission.* »

Des préconisations associées indiquent un âge minimal de trois mois, la nécessité de commencer au début de la saison de transmission, un maximum de quatre doses par saison de transmission, une incidence minimale de 0,1 épisode par enfant et par saison de transmission ainsi qu'une association SP+AQ pour aboutir à une efficacité supérieure à 90 %.

La CPS a été rapidement intensifiée, 31 millions d'enfants de 12 pays ayant bénéficié de l'intervention en 2018 (4). De nombreux pays mettent en œuvre la CPA au niveau local, dans des régions répondant aux différents critères. Il existe une bonne expérience opérationnelle (par ex., au Mali et dans le nord du Nigeria) en matière d'exécution de la CPS dans les zones connaissant des problèmes de sécurité. Le réapprovisionnement réussi du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme en 2019 devrait permettre d'améliorer substantiellement le financement des programmes de CPS. L'état actuel de la CPS a fait l'objet d'évaluations détaillées lors d'une réunion ayant eu lieu juste avant la réunion actuelle (ses détails figurent dans un rapport distinct).

Le manque de contrôle et d'évaluation constitue un problème important des programmes actuels de CPS, notamment du point de vue de la couverture, de l'adhésion, de l'impact et de la pharmacovigilance. L'approche principale de contrôle de leur impact devrait se faire par le biais de données de routine (système de gestion

sanitaire, ou HMIS). Grâce à une analyse minutieuse des facteurs évoluant dans le temps, on peut attendre de ces données qu'elles documentent la faible morbidité dans la tranche d'âge cible pendant la période d'intervention. Des données issues d'essais cliniques montrent que la CPS peut réduire de 75 % la morbidité et la morbidité sévère dues au paludisme dans la catégorie d'âge cible, notamment avec une réduction de 19 cas d'anémie grave et un décès pour 1 000 bénéficiaires de la CPS par saison (6). Si le taux d'incidence est supérieur à 0,2 cas par enfant et par saison, la CPS devrait être très rentable. Si le taux d'incidence est en revanche inférieur à 0,1 cas par enfant et par saison, la CPS ne devrait pas être considérée comme rentable.

Opportunités d'optimisation

L'impact de la stratégie de CPS pourrait être accru en élargissant sa mise en œuvre dans des endroits où elle est déjà déployée, par exemple en incluant des séries supplémentaires ou en élargissant la catégorie d'âge ciblée. La CPS pourrait également bénéficier d'une introduction dans des milieux où elle n'est actuellement pas utilisée, comme ceux où la saisonnalité est moins marquée. L'optimisation de la portée de la stratégie standard actuellement recommandée doit être priorisée, ses avantages ayant été démontrés parmi les populations vulnérables cibles. L'intervention ne doit pas être élargie dans le but de compenser une mise en œuvre inadéquate de la recommandation actuelle de CPS. Un élargissement peut toutefois être envisagé dans des endroits où la stratégie recommandée a été mise en œuvre à grande échelle mais où un besoin n'est pas satisfait.

Série(s) supplémentaire(s) : La mise en œuvre d'une ou de plusieurs séries supplémentaires de distribution de médicaments constitue une adaptation potentielle de l'intervention recommandée à ce jour. Cette adaptation pourrait se justifier par le fait que, si le critère de transmission saisonnière initial est rempli, i) il existe une variation annuelle du moment exact du début de la saison de transmission (par exemple, la pluie commence parfois en août, parfois en juillet) et la série supplémentaire permettrait d'absorber cette variabilité ; ii) la charge supplémentaire survenant juste à l'extérieur du pic de transmission pourrait être ciblée, réduisant ainsi la morbidité. La modélisation montre que, dans des régions spécifiques se trouvant à proximité de la limite sud des zones actuelles de CPS, une série supplémentaire de distribution de médicaments ferait passer le pourcentage de charge annuelle tombant dans la fenêtre de la CPS d'environ 60 à 80 % (Cairns M, communication personnelle).

Une fois qu'un haut niveau de couverture de l'ensemble de CPS recommandé a été atteint, le comité a encouragé le pilotage et l'évaluation d'une ou de plusieurs séries supplémentaires de distribution de médicaments, reconnaissant que la compréhension découlant de cette évaluation pourrait être relativement transférable entre différents milieux.

Élargissement de la catégorie d'âge : L'élargissement de la catégorie d'âge en vue d'inclure des enfants plus âgés constitue une autre modification potentielle de l'intervention de CPS actuellement recommandée. Si le paludisme est bien contrôlé chez les enfants de moins de cinq ans, un nombre substantiel d'épisodes de la maladie peut toujours survenir chez les enfants de plus de cinq ans. Comme noté lors de la discussion sur les schémas par âge du paludisme, les données de surveillance hospitalière de régions d'Afrique subsaharienne connaissant diverses intensités de transmission permanente suggèrent que, dans les zones où la transmission est la plus intensive (prévalence supérieure à 50 %), les taux les plus élevés de formes graves du paludisme et d'admissions à l'hôpital sont constatés chez les enfants de moins d'un an. Lorsque l'intensité de la transmission diminue, les taux d'hospitalisation et de formes graves du paludisme baissent et sont répartis plus largement. Les taux les plus élevés de cas graves restent toutefois concentrés chez les enfants les plus jeunes (jusqu'à cinq ans). Il n'est pas encore clairement établi si la saisonnalité intense de la transmission modifie ce modèle ou si celui-ci persiste dans des régions qui ont maintenu une transmission faible suffisamment longtemps pour que les enfants plus âgés n'aient connu qu'une transmission de faible intensité.

Dans les milieux où la CPS a été mise en œuvre efficacement, les taux de paludisme chez les jeunes enfants devraient être fortement réduits. Alors que la proportion de charge restante chez les enfants plus âgés devrait augmenter, il n'est pas clairement établi que les taux d'incidence, notamment des cas graves, soient plus élevés chez ceux-ci.

Si des pays décident de prioriser le ciblage de la maladie dans les catégories les plus âgées, l'élargissement de la CPS devrait alors être une approche efficace. En s'appuyant sur des données de surveillance mettant en évidence la charge du paludisme au sein de cette tranche plus âgée et après avoir mené une étude pilote montrant l'avantage de cette stratégie dans son contexte, le Sénégal a mis en œuvre cet élargissement. Le comité a soutenu cette approche en tant que composante de la mise en œuvre si l'impact d'une telle adaptation est surveillé attentivement et se révèle rentable.

Mise en œuvre dans des milieux moins saisonniers : La mise en œuvre de la CPS dans des régions qui ne remplissent pas le critère de 60 % de morbidité liée au paludisme sur une période de quatre mois a été reconnue comme un autre élargissement possible. Les membres du comité ont encouragé la priorisation de la mise en œuvre de la CPS dans des régions remplissant le critère de saisonnalité avant les autres milieux. Voir également la discussion ci-dessous relative aux conseils plus généraux sur la chimioprévention.

Besoins de recherche / d'évaluation pour la CPS

Les opportunités suivantes ont été identifiées lors de la discussion relative à la CPS. Plusieurs de ces aspects peuvent être traités comme de la recherche en matière de mise en œuvre, les modifications apportées à l'approche opérationnelle étant évaluées à l'aide de bonnes données de surveillance de routine.

Recherche en matière de mise en œuvre visant à élargir les lignes directrices actuelles

- Couverture : Quelles approches (en matière d'engagement communautaire, par exemple) peuvent améliorer la couverture et encourager la participation lors des séries 2 à 4 ?
- Adhésion : Quelles approches peuvent améliorer l'observance du traitement lors des jours 2 et 3 ?
- Meilleur moment : Au vu des variations des saisons de pic de transmission d'une année sur l'autre, quelles approches peuvent optimiser le moment des programmes de CPS ?
- Comment la CPS pourrait-elle être déployée en dehors du Sahel ? Certains milieux en dehors du Sahel constatent une saisonnalité marquée et sont affectés par une charge de morbidité considérable, mais la résistance aux médicaments est un motif d'inquiétude. Les preuves empiriques manquent pour en savoir plus sur les seuils de résistance au-delà desquels la CPS perd en efficacité. La documentation de l'impact de la CPS dans le contexte des divers niveaux de résistance à la SP et à l'AQ est encouragée.
- Quelles sont les méthodes les plus appropriées pour surveiller l'efficacité de la protection offerte par la CPS ?
- La CPS chez les enfants de plus de cinq ans peut avoir un impact relativement modeste sur la charge des cas graves de la maladie par rapport à la CPS chez les jeunes enfants mais il est probable qu'elle réduise les cas de paludisme sans complication. En outre, une évaluation menée au Sénégal suggère que la CPS administrée aux enfants âgés de dix ans au maximum est associée à une diminution d'environ 30 % du risque de paludisme dans les catégories d'âge non ciblées (7). Dans quelle mesure la CPS peut-elle réduire la transmission ? Quels sont les facteurs de cet effet ? Quel est l'intérêt d'élargir la catégorie d'âge ciblée par la CPS ? Quels résultats doivent être évalués ?
- Comment l'efficacité relative, le coût, la faisabilité et l'acceptabilité de la CPS et des autres interventions contre le paludisme doivent-ils être utilisés pour orienter l'affectation des ressources ?
- Quand les programmes de CPS doivent-ils s'arrêter ? Les lignes directrices actuelles indiquent qu'avec un taux d'attaque inférieur à 0,1 épisode par enfant et par saison, la CPS a peu de chances d'être considérée comme rentable. Un programme de CPS efficace peut permettre de faire passer le taux d'attaque en dessous de ce niveau mais la fin du programme devrait déboucher sur des cas repartant à la hausse. Quelles mesures liées à l'intensité de la transmission (par ex., prévalence des parasites chez les enfants, écoliers compris) peuvent constituer une base solide sur laquelle s'appuyer pour décider du moment auquel démarrer ou arrêter un programme de CPS ?

Étudier le système d'exécution

- Compte tenu du fait que les milieux de transmission permanente connaissent des variations saisonnières dans l'intensité de la transmission, comment les enfants de moins de cinq ans vivant dans ces milieux peuvent-ils bénéficier de la chimioprévention ?
- Le TPIn est proposé par le biais de la plateforme de vaccination de routine et la CPS est « gérée » par le programme de lutte contre le paludisme. Est-il possible de recourir davantage à une CPS dispensée en établissement de santé ou par le biais d'acteurs de proximité ? La CPS pourrait-elle être liée à d'autres consultations de santé (par ex., vaccination, nutrition, visites pour les enfants en bonne santé, santé scolaire) ?

- Comment assurer la durabilité à long terme de la CPS ? Elle dépend actuellement d'un cadre d'exécution au sein des communautés. La CPS peut-elle être intégrée au système de santé officiel ?

Recherche sur les médicaments

- L'utilisation de primaquine à faible dose associée à des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) et/ou à la CPS affecte-t-elle l'intensité de la transmission ?
 - Quel est la période optimale (saison de transmission faible ou élevée) ?
 - Quel est l'impact sur la transmission par rapport à celui de l'élargissement de la CPS aux enfants plus âgés ?
- Médicaments pour la CPS : Est-il possible d'identifier ou de développer un traitement plus simple, qui ne nécessiterait par exemple pas d'administration sur trois jours ou chaque mois ?

TPIg

En 1998, le TPIg est devenu la première stratégie de chimioprévention intermittente recommandée par l'OMS. Bien que la politique ait été actualisée afin d'intégrer de nouveaux éléments (par ex., données probantes sur la fréquence de dosage), l'objectif du TPIg reste la réduction de la contribution du paludisme aux conditions de grossesse indésirables, comme l'anémie maternelle et un faible poids de naissance dû à un accouchement prématuré et/ou à un retard de croissance intra-utérin. Le TPIg par SP a été intégré aux services de soins prénatals de routine mais sa mise en œuvre s'est généralement révélée insuffisante : seulement 31 % des femmes enceintes éligibles en Afrique ont reçu le minimum de trois doses de TPIg recommandées en 2018 (4).

En 2004, la fréquence de dosage recommandée a été augmentée de manière à ce que ces femmes doivent désormais recevoir au moins deux doses de TPI après accélération, d'après des données de quatre essais cliniques et d'une étude d'efficacité. En 2007, un groupe d'examen technique de l'OMS a reconnu l'efficacité continue du TPIg par SP en Afrique orientale et occidentale, en dépit du manque d'efficacité de la SP pour le paludisme clinique. En 2013, à partir d'une méta-analyse, un groupe d'étude des données probantes (ERG) a conclu que le TPIg par SP pouvait offrir des avantages même dans les régions où la fréquence de quintuple mutation (parasites *P. falciparum* porteurs des triples mutations *pfdhfr* et doubles mutations *pfdhps*) atteint 95 %. Ce même ERG n'a pas été en mesure d'établir un seuil de transmission du paludisme en dessous duquel le TPIg par SP n'était plus rentable mais a considéré que les données étaient insuffisantes pour formuler une recommandation générale quant à l'utilisation du TPIg par SP en dehors de l'Afrique.

La recommandation actuelle relative au TPIg a été formulée en 2012 avant d'être réitérée dans les *Lignes directrices relatives au traitement du paludisme* (5) de 2015 :

« Dans les régions où le paludisme est endémique, donner de la sulfadoxine-pyriméthamine à toutes les femmes enceintes vivant leur première ou deuxième grossesse tous les mois dès le début du deuxième trimestre. »

Cette recommandation était fondée sur une étude systématique de sept essais randomisés de TPIg en Afrique, qui comparaient directement deux doses de SP à trois doses ou plus. La fréquence accrue des doses a réduit le risque de faible poids de naissance (RR 0,80 (IC 95 % : 0,69-0,94)), d'infection placentaire (RR 0,51 (0,38-0,68)) et d'infection du sang périphérique maternel (RR 0,68 (0,52-0,89)), sans preuve statistique de variation dans ces effets entre les études. Aucune différence en matière d'effets indésirables graves n'a été documentée entre les groupes.

Une étude de 2019 (8) sur l'association entre des marqueurs de résistance à la SP et l'efficacité du TPIg a montré que, bien que le TPIg par SP puisse réduire les cas d'anémie et de faible poids de naissance dans les zones avec une fréquence de quintuple mutation supérieure à 90 %, l'ampleur de l'effet était moindre que dans les régions où la fréquence des ces marqueurs est moins élevée. Par exemple, la réduction des cas de faible poids de naissance liés au TPIg par SP dans les milieux à résistance élevée (fréquence de quintuple mutation supérieure à 90 %) était de 7 %, contre 27 % dans les milieux à faible résistance (fréquence de quintuple mutation inférieure à 30 %) et 21 % dans les régions à résistance intermédiaire (fréquence de quintuple mutation comprise entre 30 et 90 %). Le TPIg par SP n'offrait aucune protection contre le faible poids de naissance dans les milieux avec une fréquence de sextuple mutation (*pfdhps-A581G*) de 37 %.

L'OMS encourage le recours au TPIg dans les régions africaines de transmission modérée à élevée du paludisme ainsi que son utilisation chez les femmes enceintes lors de chaque visite planifiée de soins prénatals, en démarrant dès que possible au deuxième trimestre et à condition que les doses de SP soient administrées à intervalle minimal d'un mois. L'objectif est de faire en sorte qu'au moins trois doses soient reçues.

Des conseils ont été fournis quant à la manière d'adapter la mise en œuvre des recommandations en réponse au planning élargi de huit visites de soins prénatals adopté en 2016. Ils sont présentés dans le kit d'adaptation (9) élaboré en vue de soutenir les recommandations de 2016 de l'OMS en matière de soins prénatals (10).

Opportunités d'optimisation

Les éléments suivants constituent les principaux problèmes auxquels le TPIg est confronté :

- La couverture reste faible, seules 31 % des femmes éligibles ayant bénéficié des trois doses recommandées en 2018 (4). Cela est décevant compte tenu des preuves solides selon lesquelles cette stratégie simple et peu onéreuse réduit l'anémie maternelle, diminue l'incidence des cas de faible poids de naissance et peut améliorer les taux de survie des nourrissons.
- Il existe des doutes quant à l'impact de la résistance aux médicaments sur l'efficacité de la SP.

Il est également nécessaire d'optimiser le contrôle du paludisme chez les femmes positives pour le VIH, plus exposées au paludisme que les femmes séronégatives. Cela s'avère particulièrement urgent chez les femmes pour lesquelles l'utilisation de SP est contre-indiquée en raison d'une prise quotidienne de cotrimoxazole.

Six études publiées à ce jour sur les obstacles et les facilitateurs du déploiement du TPIg par le biais des soins prénatals soulignent que de nombreux facteurs ont été identifiés et qu'ils diffèrent d'un pays à l'autre, ce qui met en lumière l'importance de la recherche opérationnelle et en matière de mise en œuvre à l'échelle nationale.

L'éventualité de médicaments de substitution figure dans des études de données probantes sur le TPIg depuis 2007 et demeure une opportunité dans l'optique de l'amélioration de l'impact du TPIg. Toutefois, en dépit de l'accroissement de la prévalence de marqueurs moléculaires de résistance à la SP et de la diminution de son efficacité curative, aucun médicament ne s'est montré supérieur à la SP dans la réduction de l'incidence du faible poids de naissance. Il a été suggéré que cela soit en partie dû aux effets hors paludisme de la SP, par exemple sur les infections de l'appareil génital. Une évaluation continue des traitements de substitution (par ex., SP + azithromycine ou dihydroartémisinine-pipéraquine (DHA-PPQ)) est en cours. Il est essentiel que les résultats soient clairement définis. Une attention particulière doit être accordée aux résultats composites (maternels et néonatals) qui pourront orienter les décisions et augmenter la robustesse des études pour détecter les différences.

L'amélioration de la prise du TPIg est essentielle en vue d'optimiser l'impact. Un examen des obstacles et des facilitateurs de la prise de TPIg a mis en lumière des problèmes tant au niveau des systèmes de santé que des bénéficiaires. Au moment d'aborder les problèmes liés à la couverture des soins prénatals et à la participation à ces soins, il est important d'identifier les facteurs socioculturels et individuels. Il a toutefois été rapporté à plusieurs reprises que la prise de TPIg par SP restait faible, y compris dans des endroits fortement couverts par les soins prénatals, ce qui indique un écart entre la couverture en soins prénatals et en TPIg. Il peut être nécessaire de sensibiliser au TPIg par SP chez les femmes et au sein de leurs communautés ainsi que de cultiver la confiance à l'égard de ce traitement. Parallèlement, les établissements de santé doivent posséder des stocks appropriés et employer des professionnels compétents et motivés, capables d'établir l'âge gestationnel ainsi que de commencer le TPIg au deuxième trimestre. Les *Recommandations de l'OMS concernant les soins prénatals pour que la grossesse soit une expérience positive* de 2016 visent à répondre à certains de ces problèmes (10).

L'administration de TPIg au sein des communautés est en cours d'évaluation. Le but est que des agents de santé communautaires administrent le TPIg sans réduire la participation aux soins prénatals. L'intégration du TPIg au système de santé officiel grâce à l'utilisation de la plateforme de soins prénatals pour l'exécution est généralement considérée comme un atout pour la durabilité à long terme de la stratégie. Toutefois, même lorsque la participation aux soins prénatals est élevée, la première visite a souvent lieu alors que le deuxième trimestre est déjà bien avancé et la couverture est inférieure pour les visites de soins prénatals suivantes. Ces problèmes contribuent à la couverture moindre du TPIg et ont incité à envisager l'exécution communautaire comme un moyen de compléter les soins prénatals. L'implication de plusieurs groupes d'acteurs pour mettre en

œuvre et contrôler les interventions peut s'avérer difficile. Le TPIg est en grande partie appliqué par des équipes chargées de la santé reproductive mais son exécution est suivie comme un indicateur des programmes de contrôle du paludisme. Alors que des conseils d'ordre général sur la chimioprévention sont élaborés, les stratégies d'engagement d'autres acteurs et d'autres secteurs doivent être étudiées dès le début des phases de conception et de mise en œuvre.

Prévention du paludisme pendant la grossesse chez les femmes non éligibles au TPIg-SP : Le TPIg par SP n'est pas recommandé au cours du premier trimestre de grossesse et l'intervention est contre-indiquée chez les femmes séropositives prenant quotidiennement de la cotrimoxazole. Bien que la cotrimoxazole possède une certaine efficacité contre le paludisme, la protection qu'elle offre n'est pas optimale. Ces groupes à haut risque sont par conséquent mal protégés contre le paludisme.

Dépistage et traitement intermittents (DTI) : Le DTI pendant la grossesse n'est pas aussi rentable que le TPIg du point de vue de la prévention du paludisme et du faible poids de naissance. Le potentiel de réduction de la fréquence des faux négatifs grâce à des tests de diagnostic rapides hautement sensibles est en cours d'évaluation. Au moment d'étudier la rentabilité des approches de DTI, l'intérêt des informations produites par les tests de dépistage doit être examiné. Par exemple, dans les milieux à faible transmission, les femmes participant aux soins prénatals peuvent constituer un groupe sentinelle, attirant l'attention sur des régions qui connaissent une transmission au sein de foyers et permettant le ciblage des ressources.

Méthodes de suivi du faible poids de naissance : Il est nécessaire d'améliorer les méthodes de contrôle des cas de faible poids de naissance, idéalement en identifiant des données appropriées dans les systèmes de gestion sanitaire de routine.

TPIn

Le TPIn correspond à l'administration, à des moments prédéfinis, d'un traitement antipaludique complet et efficace à des nourrissons exposés à la maladie, qu'ils soient infectés ou non. L'objectif consiste à réduire la charge de morbidité du paludisme et le nombre de décès chez les nourrissons. En 2010, l'OMS a formulé la recommandation de politique suivante (11) :

« Dans les régions où la transmission du paludisme est modérée à élevée et où la SP est encore efficace, administrer un traitement préventif intermittent par SP aux nourrissons (< 12 mois) (TPIn-SP) au moment des deuxième et troisième séries de vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC) et de la vaccination contre la rougeole. »

Les *Lignes directrices relatives au traitement du paludisme* (5) de 2015 reconnaissent le potentiel des services de vaccination de routine dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV) en vue d'exécuter le TPIn au sein du système de santé classique et qualifient la résistance de « non élevée » lorsque la prévalence de la mutation *pfdhps540* est ≤50 %.

Préalablement à la recommandation de politique, une mise en œuvre pilote assurée par l'UNICEF dans des districts de six pays a conclu que le TPIn pouvait être facilement intensifié pour atteindre une couverture quasiment universelle, qu'il avait un profil d'innocuité acceptable et qu'il était particulièrement rentable (2,50 USD / année de vie corrigée de l'incapacité [AVCI] évitée). Toutefois, à ce jour, seule la Sierra Leone a mis en œuvre le TPIn à l'échelle nationale. Le pays a adopté l'intervention en 2016 pour la piloter dans deux puis quatre districts, avant un déploiement national en 2018. Un groupe de travail technique transversal a réuni des membres du ministère de la Santé issus des services en charge de la vaccination, du paludisme, de l'éducation sanitaire et de la planification. Les données relatives à la mise en œuvre sont désormais régulièrement saisies dans le système de gestion sanitaire des districts. Une diminution de la couverture entre les deuxième et troisième doses de TPIn a été constatée.

Une mise en œuvre a été envisagée en République démocratique du Congo en 2016 mais ces projets ont été interrompus lorsqu'il a été confirmé que les sites ciblés pour l'intervention affichaient une fréquence de mutation du gène *pfdhps540* supérieure à 50 %. La prévalence élevée de marqueurs moléculaires de résistance à la SP en Afrique australe et orientale a probablement limité l'éventualité de la mise en œuvre du TPIn dans ces régions. De grandes régions d'Afrique de l'Ouest, où les profils de résistance à la SP sont plus favorables, se caractérisent par une transmission saisonnière et ont adopté la CPS afin de réduire la charge de morbidité chez les nourrissons et les jeunes enfants. Le TPIn doit cependant toujours être envisagé comme une stratégie dans les régions d'Afrique de l'Ouest où la CPS n'est pas appliquée. L'absence de formulation adaptée aux nourrissons

de la SP et le problème de coordination des parties prenantes du paludisme et de la santé infantile au sens large constituent d'autres obstacles à la mise en œuvre du TPIn.

Opportunités d'optimisation

Intensifier la mise en œuvre : La principale opportunité d'intensification de l'impact du TPIn réside dans l'augmentation de sa mise en œuvre. La recommandation visant à ne pas utiliser le TPIn dans des régions à forte prévalence de marqueurs moléculaires de résistance à la SP était considérée comme le principal obstacle à sa mise en œuvre pour deux raisons. Tout d'abord, la nécessité pour les pays de mesurer les marqueurs moléculaires afin de déterminer l'applicabilité du TPIn en leur sein peut constituer un obstacle, les marqueurs de la résistance à la SP ne faisant plus l'objet d'un suivi régulier. Ensuite, comme le TPIg a permis de le constater, la prévalence des marqueurs moléculaires de résistance aux médicaments n'est pas nécessairement liée à l'efficacité de la chimioprévention. Il convient toutefois de faire preuve de prudence dans l'extrapolation de données relatives à des femmes enceintes semi-immunisées sur des nourrissons non immunisés.

Les participants à la réunion ont admis que la prévention de l'infection nécessitait probablement moins d'activité médicamenteuse que l'élimination d'une infection établie et que la durée de prévention à la suite du traitement devrait diminuer en même temps que l'accroissement de la résistance. La limite de 50 % de prévalence de mutants *pfdhps540* était initialement recommandée, étant donné qu'il s'agissait de la prévalence la plus élevée à laquelle le TPIn-SP avait montré un effet protecteur (12). Une étude réalisée dans un milieu où environ 90 % des parasites étaient porteurs de la mutation *pfdhps540* a mis en évidence l'absence d'efficacité du TPIn (13). Cependant, la relation entre l'efficacité du TPIn et les fréquences de mutation de *pfdhps540* entre 50 % et 90 % reste inconnue.

La relation entre efficacité thérapeutique et préventive n'est pas clairement établie : la SP n'étant plus recommandée pour soigner le paludisme, son efficacité thérapeutique ne fait l'objet d'aucun contrôle régulier. L'évaluation de l'efficacité de la SP afin d'éliminer les infections chez des enfants parasitaires mais asymptomatiques pourrait être envisagée dans certains milieux. L'élaboration d'approches visant à évaluer l'efficacité préventive de la SP, en surveillant par exemple la période de survenue des épisodes de paludisme après des doses de TPIn, peut être étudiée dans des cadres de routine et s'avérer utile pour orienter les pays quant à l'efficacité probable du TPIn.

Les conclusions d'une étude de marché évaluant les facteurs et les obstacles à la mise en œuvre du TPIn rejoignent les expériences de la mise en œuvre du pilote du TPIn et de son application dans l'ensemble de la Sierra Leone. Au niveau central, il existe un soutien visant à réduire la charge de morbidité du paludisme chez les nourrissons et la mise en œuvre grâce à une vaccination de routine devrait permettre aux populations cibles d'y accéder. L'intégration du TPIn aux services de vaccination, notamment avec des sessions de proximité, ajoute une intervention préventive et pourrait accroître la couverture de chaque intervention dans les communautés. Une coordination rigoureuse est toutefois nécessaire pour la gestion du temps, des formations et des approvisionnements. Comme avec le TPIg, une coordination est nécessaire entre la plateforme d'exécution installée (les services de vaccination de routine) et le programme national de lutte contre le paludisme. Le succès d'un programme de TPIn dépendra de la présence d'un leadership solide parmi les équipes nationales et locales de PEV.

Élargissement à des catégories plus âgées : Une seconde opportunité d'accroître l'impact du TPIn consiste à envisager un élargissement de l'intervention à des catégories plus âgées. Par définition, une utilisation au-delà de la première année de vie ne cible plus les nourrissons. Toutefois, comme évoqué précédemment, la morbidité du paludisme se prolonge après la première année et le PEV est une plateforme évolutive. Depuis les premiers essais de TPIn, plusieurs visites ont été ajoutées au planning du PEV, comme l'administration de la seconde dose du vaccin contre la rougeole au cours de la deuxième année de vie ou ultérieurement (14) ainsi que des rappels des vaccins contre la diphtérie et le tétonas à 12-23 mois, 4-7 ans et 9-15 ans (15,16). Dans le même temps, les progrès du contrôle du paludisme dans de nombreux contextes ont été associés à une évolution du schéma par âge de la maladie, bien que les changements dans les âges de pic des décès et des cas graves soient susceptibles d'être moins marqués que ceux des âges de formes bénignes. Les pilotes actuels de vaccin contre le paludisme RTS,S/AS01 ont apporté la preuve du potentiel d'un partenariat solide entre le PEV et les programmes de contrôle du paludisme et d'une intégration d'outils de contrôle du paludisme à travers de nouvelles visites. De manière générale, il pourrait être intéressant d'analyser l'éventualité de doses supplémentaires et de réétudier l'organisation de la chimioprévention.

L'Agenda de vaccination 2030 est développé en tant que stratégie mondiale d'appui à l'évolution continue du programme de vaccination. L'objectif est d'étendre la portée (au cours de la deuxième année de vie et au-delà) ainsi que l'impact des vaccins et des plateformes de vaccination. Certains pays proposent déjà des consultations supplémentaires destinées aux enfants, avec l'appui d'une plateforme de PEV, pour l'exécution des interventions non vaccinales. Un apport en vitamine A est par exemple recommandé pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 59 mois et un traitement vermifuge est préconisé pour tous les jeunes enfants (12 à 23 mois) ainsi que pour les enfants de 24 à 59 mois et les écoliers vivant dans des régions où la prévalence de référence de toute infection transmise par le sol est d'au moins 20 %. Plusieurs pays disposent de programmes de pesée permettant aux aidants d'amener leurs enfants pour un contrôle mensuel de leur poids. En Sierra Leone, le vermifuge et la vitamine A sont administrés à l'âge de 12 mois. Il peut s'agir d'opportunités supplémentaires pour effectuer une chimioprévention.

Les études originales sur le TPI ont largement évalué le potentiel d'interférence du TPI-SP avec la réponse sérologique aux vaccins de routine. Au cours de la dernière décennie, plusieurs nouveaux vaccins (vaccins antipneumococcique et contre le rotavirus, notamment) ont été introduits dans de nombreux milieux où le paludisme est endémique. L'innocuité et l'immunogénicité des vaccins co-administrés avec le TPI-SP doivent être examinées.

Formulation de médicaments pédiatriques : Les études de mise en œuvre pilotes ont montré qu'il était possible de casser puis d'écraser des comprimés de SP en vue de les administrer à des nourrissons, mais qu'il s'agissait d'un processus fastidieux. Une formulation pédiatrique qui faciliterait grandement l'administration a été élaborée pour la CPS. L'importance d'assurer un dosage adéquat et de comprendre la pharmacocinétique de la catégorie d'âge cible a été reconnue.

Le groupe a salué les investissements prévus par Unitaid dans le TPI et le potentiel d'action à partir de ces opportunités.

MDA

La MDA consiste à administrer un traitement contre le paludisme à chaque membre d'une population définie ou à chaque personne vivant dans une zone géographique donnée (à l'exception des personnes pour lesquelles le médicament est contre-indiqué), approximativement au même moment et souvent à intervalles répétés. Les recommandations de l'OMS en 2015 encourageaient l'utilisation de la MDA afin d'accélérer les progrès vers l'interruption de la transmission dans les milieux pré-élimination et d'atténuer les effets les plus néfastes du paludisme en cas d'épidémie ou d'urgence complexe. Les conclusions d'un groupe d'étude des données probantes de 2018 seront prises en considération dans le cadre du processus d'élaboration des lignes directrices de l'OMS et pourront déboucher sur une actualisation des recommandations en vigueur (voir le rapport de réunion de l'ERG (17)). En quelques mots, la MDA a mis en évidence une réduction de la transmission pendant un à trois mois dans tous les milieux de transmission, même si les données probantes provenant de régions où la prévalence de *P. falciparum* est supérieure à 35 % s'avèrent moins parlantes que pour les zones de moindre transmission. Les effets de la MDA sont plus marqués lorsqu'elle s'accompagne d'une gestion des cas, d'une surveillance et d'un contrôle des vecteurs accrus. Le niveau de couverture atteint constitue également un facteur d'impact clé.

La MDA à l'échelle de la population a été utilisée en Sierra Leone dans le cadre de l'épidémie d'Ebola de 2014-2015. Elle avait pour but de réduire les taux de fièvre due à des maladies autres qu'Ebola, d'alléger la charge sur le système de santé et de diminuer l'exposition potentielle de cas de paludisme à Ebola pendant l'évaluation de la fièvre. La MDA a été effectuée en utilisant de l'artésunate-amodiaquine chez des patients de plus de six mois vivant dans des zones fortement touchées par Ebola. Deux séries de MDA ont été exécutées pendant la saison de transmission du paludisme au moyen de distributions en porte-à-porte. L'artésunate-amodiaquine (traitement de première intention) a été employée pour la MDA étant donné le fait que cette combinaison était rapidement disponible, connue des professionnels de santé et acceptée par la communauté. L'intervention a atteint 2,6 millions de personnes, avec une couverture de 95 % de la population estimée lors de la deuxième série. Une semaine après la première série de MDA, une diminution de 43 % des cas suspects de paludisme était constatée ainsi qu'une baisse de 47 % des cas de paludisme positifs au TDR et de 30 % du nombre d'alertes Ebola. Aucun changement significatif n'a été constaté dans le nombre de patients en consultation externe hors paludisme.

Une MDA ciblée par âge a été déployée dans des zones de conflit de l'État de Borno, dans le nord-est du Nigeria. Un système d'alerte et de réaction rapide a montré que le paludisme était à l'origine de 50 % de la morbidité et de la mortalité signalées. Une cartographie a été utilisée afin de cibler les régions fortement peuplées et abritant un nombre élevé de personnes déplacées. Grâce à la modélisation, il a été décidé de réduire la charge du paludisme en ciblant les enfants de moins de cinq ans avec la MDA et de distribuer des moustiquaires à imprégnation durable (MID). Les équipes ont été formées et approvisionnées à l'aide du Programme pour l'élargissement de l'accès rapide (RAcE) pour la prise en charge intégrée des maladies de l'enfance dans la communauté (PCIME). Les activités ont été intégrées aux équipes chargées de la polio pour l'exécution en porte-à-porte, la gestion des données et le contrôle. Dans l'État de Borno, quatre distributions d'artésunate-amodiaquine aux enfants de 3 à 59 mois ont été effectuées entre 2017 et 2019. Au cours de la première année, la campagne a permis d'atteindre 1,1 million d'enfants avec une couverture de 96 % dans les zones ciblées. Une évaluation réalisée à partir de données de routine disponibles depuis août 2016 a mis en évidence une hausse de 70 % des cas de paludisme confirmés avant et après la MDA au sein de la population cible (enfants âgés de moins de cinq ans) dans les zones sans intervention alors que cette augmentation n'était que de 6 % dans les zones ayant bénéficié de l'intervention. Des comparaisons réalisées à la même période chez des individus de plus de cinq ans ont apporté des informations contextuelles : dans les zones n'ayant pas connu d'intervention, les cas de paludisme ont augmenté de 54 %, contre 45 % dans les milieux où une intervention a eu lieu. Bien que planifiée, la distribution de MID n'a pas été pleinement mise en œuvre. La mobilité des populations dans la région s'est avérée élevée, ce qui a eu des répercussions particulières sur l'efficacité de la distribution de MID.

Dans l'ensemble, ces exemples illustrent l'impact potentiel considérable de la MDA ciblée selon l'âge dans les situations complexes. La coordination comptait parmi les défis transversaux, tant dans la recherche d'un consensus initial entre les parties prenantes que dans l'achat et la distribution de marchandises.

Opportunités d'optimisation

Compte tenu du soutien limité de l'OMS à la MDA en tant qu'approche de réduction de la charge de morbidité, les opportunités spécifiques d'optimisation de la MDA n'ont pas été abordées en détail. Toutefois, une discussion appropriée sur les conseils généraux relatifs à l'utilisation de la chimioprévention (ci-dessous) s'applique à la MDA.

Des manuels mis à jour sur l'utilisation de la chimioprévention dans le cadre d'urgences humanitaires sont prévus et sont réalisés à partir des expériences décrites ci-dessus.

Il convient de faire preuve de vigilance si une utilisation de médicaments potentiellement cardiotoxiques est envisagée dans des zones où la maladie de Chagas est endémique parallèlement au paludisme. La maladie de Chagas engendre des anomalies de la repolarisation myocardique, ce qui prédispose les individus à des arythmies cardiaques.

Autres cas d'utilisation potentiels de la chimioprévention

Deux autres cas d'utilisation de la chimioprévention ne faisant pas partie des catégories ci-dessus ont été évoqués. Bien que le rôle potentiel de la chimioprévention du paludisme n'ait pas été abordé pour les enfants atteints d'autres pathologies (par ex., drépanocytose, malnutrition), il a été admis que l'intervention devait être envisagée dans des situations spécifiques.

TPI chez les écoliers

Il s'agit d'une approche visant à réduire la charge du paludisme chez les enfants en âge d'être scolarisés. Alors que les taux de mortalité et de cas graves sont faibles dans cette catégorie d'âge, la prévalence de l'infection peut s'avérer élevée, notamment en Afrique. Le paludisme est à l'origine d'effets indésirables sur la santé des élèves et leurs résultats scolaires. Les enfants en âge d'être scolarisés ne sont pas spécifiquement visés par d'autres interventions contre le paludisme et sont moins susceptibles que d'autres de bénéficier d'interventions de contrôle des vecteurs. Ils constituent ainsi la catégorie d'âge ayant le moins de probabilités d'utiliser des MILD. Pour autant, ils sont considérés comme contribuant significativement à la transmission de *P. falciparum*. Dans certains milieux, les écoliers bénéficient d'un dépistage des troubles de la vue et de l'audition, de vaccinations, de traitements vermifuges et d'autres activités de promotion de la santé qui se déroulent dans les écoles et peuvent offrir des opportunités de chimioprévention du paludisme.

Le TPI chez les écoliers a réduit les infections, les anémies et le paludisme clinique des élèves, a contribué à l'amélioration de leurs résultats scolaires et a probablement réduit la transmission dans les communautés environnantes. Le choix du médicament revêt une importance notable. La DHA-PPQ mensuelle a empêché 96 % des épisodes de paludisme clinique et a été bien tolérée dans le cadre d'une étude (18). En revanche, la SP+AQ a été mal tolérée et a occasionné une hausse de l'absentéisme due à des vomissements et des douleurs abdominales.

Les écoles constituent une plateforme intéressante pour l'exécution de la chimioprévention, celle-ci pouvant être intégrée à d'autres interventions. Si cette stratégie est prometteuse, des doutes sont apparus quant à la mesure dans laquelle les pays doivent prioriser les interventions dans ce groupe cible, compte tenu des fonds limités disponibles pour le contrôle du paludisme et de la nécessité d'équilibrer la valeur de la santé et de la survie de l'enfant, la réussite scolaire et les résultats en matière de diminution de la transmission.

TPI après sortie de l'hôpital

Les enfants de moins de cinq ans admis à l'hôpital pour une anémie sévère, incluant notamment l'anémie sévère associée au paludisme, peuvent connaître des taux de mortalité élevés (par ex., multipliés par cinq) dans les six mois suivant leur sortie (19).

Un essai clinique randomisé du TPI après sortie de l'hôpital a évalué l'effet de l'artéméthyl-luméfantrine administré un et deux mois après la sortie à des enfants de moins de cinq ans ayant été admis pour une anémie paludéenne sévère (hémoglobine <5 g/dl et parasitose). L'intervention, parfois appelée chimioprévention du paludisme après sortie (PMC), a diminué le critère composite de décès, d'anémie sévère ou de paludisme sévère de 31 % (IC 95 % : 5-50) au Malawi. Une étude menée au Kenya et en Ouganda a montré que l'administration de DHA-PPQ à des enfants admis pour une anémie sévère toutes causes confondues deux, six et dix semaines après la sortie réduisait les réadmissions et les décès toutes causes de 35 % (IC 95 % : 22-46 %).

Ces études ont attiré l'attention sur un groupe d'enfants vulnérable mais accessible qui pourrait bénéficier d'une intervention pragmatique. Des études complémentaires seront nécessaires pour évaluer le rôle des suppléments de fer et/ou des antibiotiques après la sortie ainsi que le risque de dépression médullaire osseuse associé à certains médicaments antipaludiques. La mesure de l'hémoglobine et d'autres biomarqueurs cliniques appropriés lors de la période d'intervention suivant immédiatement la sortie peut contribuer à éclaircir le mécanisme des effets, l'étiologie de l'anémie et le risque perçu d'effets indésirables lors de la période post-intervention.

Choix du médicament pour la chimioprévention

À ce jour, la chimioprévention s'appuie principalement sur la SP (TPIg, TPIn) ainsi que sur la SP et l'AQ (CPS). Ces deux méthodes bénéficient d'une grande disponibilité, sont maîtrisées et généralement abordables, elles sont sûres et ne sont pas utilisées dans le cadre de traitements de première intention. Il existe un intérêt et une certaine expérience dans le recours à la DHA-PPQ et à l'artésunate pyronaridine pour la chimioprévention, mais il convient de faire preuve de prudence avec ces médicaments. Il serait contreproductif d'accélérer le développement et la diffusion de la résistance à des interventions thérapeutiques potentiellement importantes.

Le développement et la diffusion de la résistance aux médicaments est probablement une conséquence inévitable de leur utilisation à grande échelle. L'impact de la chimioprévention sur l'émergence et la diffusion de la résistance n'est pas bien documenté, mais des études de modélisation et des observations empiriques suggèrent que l'effet du TPIn sur la résistance aux médicaments est probablement modeste (20). Bien que le niveau d'activité médicamenteuse nécessaire à la prévention d'une infection soit inférieur au niveau requis pour l'élimination d'une infection existante, la durée de la prophylaxie post-traitement diminue alors que la résistance augmente.

La SP est largement utilisée dans la chimioprévention et reste efficace dans les milieux où une proportion élevée de parasites sont porteurs de marqueurs moléculaires de résistance à la SP. La fréquence des parasites résistant à la SP demeure élevée, y compris dans des régions où ce médicament ne fait plus l'objet d'une utilisation à grande échelle depuis plusieurs années. À l'inverse, la sensibilité à la chloroquine est de retour environ dix ans après son remplacement en tant que traitement de première intention dans certains pays (Malawi, Zambie, etc.) mais pas dans d'autres (Kenya). L'utilisation potentielle de la chloroquine pour la chimioprévention du paludisme mérite d'être étudiée de manière approfondie.

L'utilisation de médicaments antipaludiques avec des demi-vies similaires peut retarder le développement et la diffusion de la résistance. Il est possible que les médicaments ayant de longues demi-vies offrent des avantages optimaux s'ils sont utilisés pour la chimioprévention alors que les médicaments à demi-vie courte sont généralement adaptés au traitement.

L'ajout de primaquine à faible dose pourrait potentiellement réduire la période de transmissibilité des parasites résistants chez les individus bénéficiant d'une chimioprévention alors que l'ivermectine pourrait potentiellement réduire le risque de transmission ultérieure en affectant la longévité des moustiques du genre *Anopheles* qui piquent. Ces approches pourraient contribuer à réduire la transmission des parasites résistant aux médicaments.

Des données probantes apparaissent quant au fait que certains médicaments aient des effets opposés sur la sélection des parasites possédant des marqueurs de résistance à des médicaments en particulier. Par exemple, la luméfantrine dans l'artéméthér-luméfantrine et l'amodiaquine (par ex., dans la SP+AQ ou l'ASAQ) exercent des effets sélectifs opposés sur les polymorphismes mononucléotidiques des gènes *pfCRT* et *pfMDR*. La luméfantrine et la chloroquine exercent également des pressions sélectives opposées sur ces gènes. Ce phénomène accroît la possibilité que des associations (ou l'utilisation séquentielle) de certaines paires de médicaments améliorent la diffusion de la résistance, qui pourrait également être liée à leur utilisation à grande échelle pour la chimioprévention.

Le choix entre des médicaments dont l'activité est essentiellement pré-érythrocytaire plutôt qu'au niveau du sang peut affecter le niveau d'efficacité, le risque de rebond¹ et l'impact sur la résistance des stratégies de chimioprévention. Les préoccupations sont moindres quant à de possibles effets de rebond pour les médicaments ciblant les parasites à l'étape du sang, ceux-ci permettant une certaine exposition à l'infection ainsi que le développement d'une immunité naturellement acquise. Cela serait le cas de la DHA-PPQ. Toutefois, bien que la longue demi-vie de la PPQ permette une prise quotidienne, plus pratique, les demi-vies différentes de la DHA et de la PPQ peuvent contribuer à l'émergence d'une résistance, notamment si la combinaison sert à la fois au traitement et à la prévention.

Une surveillance de routine des marqueurs moléculaires de résistance est encouragée afin d'alerter rapidement sur la diffusion de la résistance et de permettre un contrôle des tendances. Ces tests peuvent être effectués sur des échantillons collectés à titre de référence dans le cadre d'études d'efficacité thérapeutique *in vivo* de routine d'autres médicaments antipaludiques.

Medicines for Malaria Venture travaille au développement de médicaments de chimioprévention destinés aux populations vulnérables. Historiquement, les médicaments contre le paludisme sont utilisés pour le traitement plutôt que pour la prévention. Les profils de candidat cible (TCP) servent à décrire les caractéristiques de molécules ou de composés subissant des essais pré-cliniques officiels ou des essais cliniques préliminaires alors que les profils de produit cible (TPP) sont utilisés pour orienter le développement de produits de santé contenant des TCP. Le développement de médicaments pour la chimioprévention s'appuie sur les TCP ciblant les stades sanguins asexués et les schizontes hépatiques. Les principales considérations sont liées à la simplicité d'utilisation (par ex., dose unique) et à la durée d'action. Un médicament assurant une protection de plusieurs mois pourrait probablement être administré par voie intramusculaire.

Les anticorps monoclonaux (mAbs) pourraient offrir une autre approche de protection des populations contre le paludisme. Les premières études chez l'homme de mAbs conçus pour protéger contre l'infection pendant six mois devraient débuter en 2020.

Conseils généraux sur la chimioprévention

Le groupe s'accorde sur le fait que des conseils globaux sur la chimioprévention devraient être élaborés en tant que recommandation d'ensemble pour les politiques actuelles. Ils devraient prendre la forme d'une large déclaration préconisant la chimioprévention en tant qu'approche de premier plan pour réduire la charge du paludisme dans l'optique de son éradication.

¹ En matière de paludisme, le rebond est une période de risque accru de contracter la maladie à la suite d'une intervention protégeant efficacement contre celle-ci. On estime que cela est dû à un dysfonctionnement de l'acquisition ou de la conservation d'une immunité naturellement acquise contre le paludisme.

Ces conseils généraux doivent permettre une certaine flexibilité dans leur adaptation aux contextes nationaux selon i) l'objectif de la chimioprévention en matière de réduction de la morbidité et de la mortalité ou de la transmission ; ii) le groupe cible prévu, défini à l'aide de paramètres décrivant ses facteurs de risque (par ex., âge, condition physiologique ou pathologique, contexte épidémiologique, situation géographique ou institutionnelle).

Des conseils spécifiques sur le TPIg, le TPIn, la CPS et la MDA doivent donner aux pays la flexibilité d'adapter ces stratégies en fonction de l'épidémiologie de paludisme qui leur est propre, de la disponibilité des plateformes d'exécution appropriées et d'autres éléments indispensables comme les facteurs écologiques, les vulnérabilités, la faisabilité opérationnelle et l'acceptation par les communautés.

Les conseils relatifs aux politiques mondiales doivent attirer l'attention sur des problèmes spécifiques (par ex., paramètres de sécurité de médicaments spécifiques, avantages et inconvénients des différentes approches d'exécution dans divers milieux) mais doivent laisser le choix aux pays en matière de plateformes d'exécution. En cas de recommandation d'une approche ou d'une plateforme d'exécution en particulier, fondée sur les données probantes disponibles à cette période, les conseils en matière de politiques doivent être ouverts à d'autres approches réalisables et acceptables qui maintiennent ou améliorent l'efficacité et la sécurité de l'intervention.

Les opportunités doivent être étudiées et saisies afin de garantir aux personnes des groupes cibles qu'elles bénéficient de la chimioprévention qui leur convient. Le personnel de santé devra notamment s'assurer que les femmes enceintes participant au PEV avec leurs enfants soient à jour dans leurs soins prénatals, notamment le TPIg. De la même manière, les enfants accompagnant leur mère lors des soins prénatals offrent une possibilité d'accroître la couverture en TPIn et en CPS. Les opportunités manquées de vaccination, de chimioprévention et d'autres interventions pourraient également être réduites en dépistant les enfants avant leur sortie ainsi qu'en optimisant la couverture des interventions essentielles au sein de cette population particulièrement vulnérable.

Les adaptations des recommandations existantes doivent être guidées par les données et mises en place avec l'ambition d'optimiser leur efficacité tout en garantissant la sécurité des bénéficiaires. Un appui doit être proposé aux pays lors de l'adoption des différentes interventions et de leur adaptation à leurs contextes nationaux. Cela prend notamment la forme d'une certaine flexibilité ainsi que d'un soutien des donateurs en vue d'adapter les interventions à partir des politiques en vigueur, plus prescriptives. Une évaluation formelle de toutes les adaptations est fortement encouragée.

Les besoins en données probantes varieront en fonction de l'adaptation proposée. Par exemple, d'un point de vue biologique, il est probable qu'une cinquième série de CPS ait un impact prévisible, en fonction de la charge de morbidité au moment de la série supplémentaire et de la couverture atteinte. Il serait important de comprendre les facteurs ayant une influence sur la faisabilité et l'acceptabilité de l'exécution. Dans ce cas, un essai contrôlé randomisé ne serait probablement pas nécessaire, ces questions pouvant être abordées à travers une évaluation programmatique. En outre, ce type d'essai ne serait pas forcément utile au vu des défis que constitue l'alimentation statistique d'une étude afin de démontrer un impact incrémentiel de cinq séries de CPS au lieu de quatre. Dans ces situations, il est important de se demander s'il existe une raison de penser que des problèmes de sécurité découleraient de l'adaptation (dans ce cas précis, si cinq séries de CPS seraient moins sûres que quatre). Il a été noté que, dans le cadre de cet exemple, un essai randomisé en cluster avait été réalisé (21). Il a également été noté qu'il y avait des précédents (comme l'introduction du vaccin contre la méningite A) de mise en œuvre en l'absence de données sur l'efficacité qui, dans le cas du MenAfriVac, pouvaient être obtenues après l'introduction.

Il est important de veiller à l'élaboration d'examens solides afin de permettre la surveillance, l'apprentissage et l'évaluation. Les pays pourront avoir besoin d'aide pour le développement de cadres d'étude d'impact s'appuyant idéalement sur un modèle d'impact. Cela s'avère d'une importance majeure si des départs substantiels par rapport à l'expérience précédente sont prévus. Ces évaluations peuvent être effectuées grâce à une utilisation efficace d'une surveillance de routine compétente ou, selon les situations, peuvent nécessiter une collecte systématique de données non courantes (poids de naissance, anémie, statut infectieux, etc.) afin de générer des données probantes en vue d'une décision ultérieure. Le Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS a été encouragé à garantir la clarté des types d'informations et des conceptions d'évaluations requis pour accompagner les différentes décisions. Des liens entre des programmes nationaux de contrôle du paludisme ainsi que des chercheurs locaux et la disponibilité d'une expertise appropriée en matière d'évaluation ont été identifiés comme étant des facteurs facilitants essentiels. Il sera important de discuter avec

l'OMS et les autres pays et de partager avec eux des conclusions et des conceptions d'évaluations afin de favoriser l'apprentissage là où le paludisme est endémique.

Il est nécessaire d'accompagner le développement de capacités dans la conduite des études d'impact ainsi que dans la recherche opérationnelle et en matière de mise en œuvre. Ce travail devra alimenter les évaluations des programmes de lutte contre le paludisme qui orienteront ensuite l'élaboration de programmes de recherche prioritaires en matière de mise en œuvre.

Conclusions

Un consensus général s'est dégagé quant au fait que des conseils plus larges et moins restrictifs sur la chimioprévention seraient utiles pour faciliter la mise en œuvre d'un contrôle efficace du paludisme dans le but de son éradication. Dans le cadre de l'élaboration de ces conseils, il est important que la considération nécessaire soit apportée aux résultats souhaités : cela orientera la conception de la stratégie d'intervention, notamment au niveau de la population cible, du choix du médicament, de la période et des méthodes d'administration à utiliser. Ces éléments ne doivent pas nécessairement être précisés dans les conseils généraux mais devront être adaptés par les pays lorsqu'ils emploieront différentes approches pour atteindre leurs propres objectifs de contrôle du paludisme. Dans le cadre de l'adaptation des stratégies de chimioprévention, les aspects suivants doivent être pris en compte : L'intervention s'applique-t-elle à l'épidémiologie locale ? Existe-t-il des raisons de penser que d'autres préoccupations en matière de sécurité (comme un phénomène de rebond) puissent apparaître ? La biologie des médicaments et des parasites est-elle en adéquation avec la conception de l'intervention ? Quelles sont les approches d'exécution optimales ? Comment l'intervention sera-t-elle évaluée afin d'orienter le développement des stratégies futures et de documenter son impact ?

Les pays, les donateurs, les partenaires de mise en œuvre et l'OMS doivent travailler de concert afin d'évaluer l'ensemble des effets de stratégies de chimioprévention plus flexibles et plus ciblées dans le but de réduire la charge du paludisme et sa transmission.

Références

1. World malaria report 2017 (Rapport sur le paludisme dans le monde 2017). Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017 (<https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/en/>).
2. World malaria report 2018 (Rapport sur le paludisme dans le monde 2018). Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018 (<https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>).
3. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015 (<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/fr/>).
4. World malaria report 2019 (Rapport sur le paludisme dans le monde 2019). Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019 (<https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>).
5. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition (Lignes directrices relatives au traitement du paludisme. Troisième édition). Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015 (<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>).
6. Meremikwu MM, Donegan S, Sinclair D, Esu E, Oringanje C. Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. Cochrane Database Syst Rev. 2012 ;2:CD003756. doi:10.1002/14651858.CD003756.pub4.
7. Cissé B, Ba EH, Sokhna C, Ndiaye JL, Gomis JF, Dial Y, et al. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention in children under ten years of age in Senegal: a stepped-wedge cluster-randomised trial. PLoS Med. 2016 ;13:e1002175. doi:10.1371/journal.pmed.1002175.
8. Van Eijk AM, Larsen DA, Kayentao K, Koshy G, Slaughter DEC, Roper C, et al. Effect of Plasmodium falciparum sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the effectiveness of intermittent preventive therapy for malaria in pregnancy in Africa: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2019 ;19:546–56. doi:10.1016/S1473-3099(18)30732-1.
9. Barreix M, Lawrie TA, Kidula N, Tall F, Bucagu M, Chahar R, et al. Development of the WHO Antenatal Care Recommendations Adaptation Toolkit: A standardized approach for countries. Development of the

WHO antenatal care recommendations adaptation toolkit: a standardized approach for countries (manuscrit en cours de vérification). Veuillez contacter le Dr Ö. Tuncalp pour obtenir davantage d'informations : tuncalpo@who.int.

10. Recommandations de l'OMS concernant les soins prénatals pour que la grossesse soit une expérience positive. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2016 (https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/fr/).
11. Recommandation générale de l'OMS sur le traitement préventif intermittent du nourrisson à la sulfadoxine-pyriméthamine pour lutter contre le paludisme à Plasmodium falciparum en Afrique. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2010 (https://www.who.int/malaria/publications/atoz/policy_recommendation_IPTi_032010/fr/).
12. Griffin JT, Cairns M, Ghani AC, Roper C, Schellenberg D, Carneiro I, et al. Protective efficacy of intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) using sulfadoxine-pyrimethamine and parasite resistance. PLoS One. 2010 ;5(9):e12618. doi:10.1371/journal.pone.0012618.
13. Gosling RD, Gesase S, Mosha JF, Careiro I, Hashim R, Lemnge M, et al. Protective efficacy and safety of three antimalarial regimens for intermittent preventive treatment for malaria in infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009 ;374(9700):1521–32. doi:10.1016/S0140-6736(09)60997-1.
14. WHO position paper on measles (Document de position de l'OMS concernant la rougeole) (avril 2017). Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017 (https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/measles/en/).
15. WHO position paper on tetanus (Position de l'OMS concernant le tétanos) (février 2017). Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017 (https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/).
16. Protéger toutes les personnes contre le tétanos : comment maintenir l'élimination du tétanos maternel et néonatal (TMN) et étendre la protection contre le tétanos à toutes les populations. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019 (<https://www.who.int/immunization/documents/9789241515610/fr/>).
17. Meeting report of the WHO Evidence Review Group on mass drug administration for malaria (Rapport de la réunion du Groupe d'examen des données probantes de l'OMS sur l'administration de masse de médicaments pour le paludisme), 11-13 septembre 2018, Genève, Suisse. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018 (<https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-april2019-session7-erg-mass-administration-drug-report.pdf>).
18. Nankabirwa JI, Wandera B, Amuge P, Kiwanuka N, Dorsey G, Rosenthal PJ, et al. Impact of intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperaquine on malaria in Ugandan schoolchildren: a randomized, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis. 2014 ;58(10):1404–12. doi:10.1093/cid/ciu150.
19. Phiri KS, Calis JCJ, Faragher B, Nkhoma E, Ng’oma K, Mangochi B, et al. Long term outcome of severe anaemia in Malawian children. PLoS One. 2008 ;3(8):e2903. doi:10.1371/journal.pone.0002903.
20. Pearce RJ, Ord R, Kaur H, Lupala C, Schellenberg J, Shirima K, et al. A community-randomized evaluation of the effect of intermittent preventive treatment in infants on antimalarial drug resistance in southern Tanzania. J Infect Dis. 2012 ;207(5):848–59. doi:10.1093/infdis/jis742.
21. Ndiaye JLA, Ndiaye Y, Ba MS, Faye B, Ndiaye M, Seck A, et al. Seasonal malaria chemoprevention combined with community case management of malaria in children under 10 years of age, over 5 months, in south-east Senegal: a cluster-randomised trial. PLoS Med. 2019 ;16(3):e1002762. doi:10.1371/journal.pmed.1002762.

Annexe 1 : Discussions des groupes de travail

Des groupes de travail ont discuté des problèmes suivants : i) innovations potentielles en matière de mise en œuvre ; ii) recommandations méritant d'être développées ou examinées ; iii) besoins en matière de recherche ; iv) synthèse des principaux problèmes.

Innovations en matière de mise en œuvre

Avant tout éloignement de la pratique établie, tout doit être fait pour optimiser la mise en œuvre des politiques existantes, notamment grâce à une meilleure promotion de la santé, à des activités de mobilisation sociale et à d'autres interventions. Si la couverture de la troisième série de CPS est faible, il est peu pertinent d'essayer de mettre en place une quatrième ou une cinquième série.

Les innovations doivent être pilotées dans une zone restreinte où l'innocuité et l'impact de l'approche modifiée pourront être évalués avant toute décision d'élargissement. Les questions liées au contexte et à la transférabilité de l'apprentissage du pilote à un programme plus vaste doivent être examinées lors de la phase de planification. L'OMS a été encouragée à conseiller les pays sur la conception d'évaluations afin d'optimiser l'utilité des activités pilotes.

Les participants à la réunion ont soutenu une augmentation du nombre de séries de CPS dans les milieux où des motifs épidémiologiques pouvaient le justifier et ont priorisé cet élargissement à de nouvelles zones.

Le groupe a encouragé la mise en œuvre et l'évaluation du TPIn dans des milieux où la fréquence de mutation du gène *pfdhps540* était de plus de 50 % par rapport à la valeur de référence. Cela devrait contribuer à la base de données probantes et favoriser un examen de la référence à cette fréquence de mutation dans les conseils existants.

Le groupe a également encouragé l'évaluation de la sécurité et de l'impact d'une augmentation du nombre de doses de TPIn SP ainsi que des autres visites de routine auprès des services de PEV / santé infantile au-delà de la première année de vie.

Recommandations à développer ou à examiner

Les recommandations suivantes ont été identifiées comme devant être examinées ou développées en priorité :

- Une recommandation générique d'ensemble relative à l'utilisation de la chimioprévention doit être élaborée. Elle doit être formulée de manière à optimiser l'impact et à favoriser la flexibilité dans sa mise en œuvre. Par exemple :
 - Préciser la nécessité de cibler les groupes les plus exposés d'un milieu donné, quels qu'ils soient.
 - Encourager l'utilisation de données épidémiologiques locales, notamment des données hospitalières de qualité garantie, afin d'orienter les principales décisions sur le nombre de traitements, l'âge cible et la période.
 - Dissocier l'intervention (par ex., TPIn) de la stratégie d'exécution (par ex., PEV) et encourager l'identification puis l'utilisation du canal d'exécution le plus approprié ou une exécution sur plusieurs plateformes.

Ces conseils génériques sur la chimioprévention doivent ouvrir la voie à un contrôle et une évaluation solides de son innocuité et de son impact. Ils peuvent également permettre à des communautés marginalisées ayant peu accès aux services de routine (par ex., bergers nomades) ou à d'autres groupes à risque de bénéficier du potentiel de la chimioprévention.

- TPIg : Soutenir les programmes nationaux de contrôle du paludisme afin de déterminer où et comment cette stratégie sera mise en œuvre. Assurer une évaluation adéquate (à l'aide de données hospitalières de qualité garantie, par exemple) en cas de changement dans une politique nationale.
- Élaborer des conseils génériques sur l'utilisation en urgence de la chimioprévention dans une optique de recours plus flexible aux interventions de chimioprévention dans les situations urgentes.
- Élaborer des conseils sur les enseignements tirés des évaluations.

Besoins en matière de recherche

Le groupe a reconnu l'intérêt de la précocité de la mise en œuvre et de la recherche opérationnelle dans le développement d'une stratégie innovante. Cette recherche a été volontairement incluse dès les premières étapes de développement de la CPS, peut-être parce que la stratégie n'a pas été facilement ajoutée aux plateformes existantes, alors que son assimilation et sa mise en œuvre ont été relativement rapides. L'importance de la recherche sur la mise en œuvre à propos du TPIg a été soulignée, admettant ainsi les problèmes rencontrés lors de la maximisation de sa couverture.

Plusieurs besoins en matière de recherche ont été identifiés, en plus de ceux qui ont été déterminés lors des discussions plénières :

- Des formulations appropriées des médicaments contre le paludisme pour la chimioprévention doivent être développées (par ex., adaptées aux enfants, dispersibles, à action durable).
- Médicaments pour la chimioprévention pendant la grossesse : Il s'agit d'un cas de figure qui sera toujours délicat, notamment pour les indications préventives plutôt que curatives. Il sera bien plus rapide d'évaluer des médicaments existants que d'en développer de nouveaux à utiliser spécifiquement pendant la grossesse.
- Résistance aux médicaments : Il est nécessaire de comprendre le lien entre la chimioprévention et la résistance aux médicaments, mesurée à l'aide de marqueurs moléculaires et/ou d'études d'efficacité *in vivo* (par ex., dans les infections asymptomatiques ou dans des études de réinfection post-traitement au sein de groupes cibles exposés à la transmission du paludisme).
- Quand la chimioprévention (par ex., TPIg) doit-elle être arrêtée ?
- D'autres canaux doivent être étudiés pour l'administration de la chimioprévention aux groupes cibles.
- Il est important de comprendre les groupes à risque au sein des groupes à risque ainsi que la manière optimale d'atteindre les plus exposés. Par exemple, chez les femmes enceintes, celles qui vivent leur première grossesse, celles qui sont touchées par le VIH, les adolescentes et celles qui vivent dans des zones de transmission intensive sont les plus à risque. Des approches spécifiques pourront s'avérer nécessaires pour leur offrir une chimioprévention. Il sera essentiel de veiller à ce que les inégalités et les obstacles potentiels soient compris et traités.

L'outil MESA-TRACK synthétise des informations sur les projets de recherche pertinents en cours sur le TPIg,² le TPIn,³ la CPS⁴ et la MDA.⁵

Synthèse des principaux problèmes dans la chimioprévention du paludisme

Terminologie

Proposer des définitions claires des différents termes : chimioprévention, traitement préventif, chimioprotection, chimio prophylaxie, etc., ainsi que TPI, TPIg, TPIn, TPI après sortie de l'hôpital, TPI chez les écoliers, CPS, MDA, etc. Cela est important car la dose mensuelle actuellement recommandée de TPIg et l'intention affirmée de la CPS de fournir continuellement des concentrations protectrices de médicaments antipaludiques dans le sang signifient que ces deux méthodes pourraient être considérées comme de la chimio prophylaxie. De la même manière, la CPS pourrait être vue comme une forme de MDA ciblée par âge.

Transférabilité

Proposer des conseils sur la transférabilité, qui désigne la mesure dans laquelle des données probantes générées dans une situation peuvent s'appliquer à une autre situation, et encourager l'utilisation des critères suivants :

² <https://mesamalaria.org/index.php/mesa-track/deep-dives/intermittent-preventive-treatment-pregnancy-iptp>

³ <https://mesamalaria.org/index.php/mesa-track/deep-dives/intermittent-preventive-treatment-infants-ipti>

⁴ <https://mesamalaria.org/index.php/mesa-track/deep-dives/seasonal-malaria-chemoprevention-smc>

⁵ <https://mesamalaria.org/index.php/mesa-track/deep-dives/mass-drug-administration-mdm>

- Sécurité : Existe-t-il une raison pour laquelle le profil de sécurité d'une adaptation pourrait différer de celui de la stratégie sur laquelle il est fondé ?
- Biologie (par ex., médicaments et parasites) : L'adaptation est-elle biologiquement justifiée ?
- Épidémiologie : L'adaptation cible-t-elle les groupes à risque maximal dans les endroits à risque maximal aux périodes les plus risquées ?
- Plateformes d'exécution : Quelle est la meilleure solution pour proposer l'intervention au groupe cible ? L'exécution peut avoir lieu au sein d'établissements (par ex., cliniques pré-natales, centres de vaccination, hôpitaux, écoles) ou par le biais d'une approche communautaire (par ex., le TPIg dans les communautés est évalué comme complément à une exécution en établissement).
- Évaluation du programme / enseignements : Quelles sont la meilleure conception et la meilleure méthode de collecte de données en vue de garantir que des enseignements solides sont tirés de l'adaptation ?

Cas d'utilisation

Faire preuve de clarté sur les points suivants :

- L'intention (réduire la morbidité et la mortalité ou réduire la transmission)
- Les populations à cibler, en tenant compte des éléments ci-dessous :
 - âge : <1 an, <2 ans, <5 ans, 5-15 ans, adultes
 - grossesse
 - enfants hospitalisés avec anémie sévère
 - urgences
 - écoliers
 - groupes à risque spéciaux
 - tout le monde
- Les implications de la variation saisonnière dans l'intensité de la transmission
- Les plateformes d'exécution potentielles :
 - établissements (cliniques, hôpitaux, écoles)
 - communautés, par ex. :
 - transfert de la gestion des cas des cliniques aux communautés
 - transfert du TPIg des cliniques de soins pré-nataux aux communautés
 - transfert de la CPS des communautés aux cliniques de PEV (TPIn)
 - MDA dans les communautés

Évaluation et enseignements

- Quelles sont les meilleures approches pour documenter les impacts et éclairer les futurs conseils ?
- Assurer le suivi des coûts et évaluer la rentabilité afin d'aboutir à une affectation des ressources rationnelle et hiérarchisée pour le contrôle du paludisme.

Choix du médicament

- Quelles sont les propriétés des médicaments nécessaires aux divers cas d'utilisation ?
- Éviter d'utiliser le même médicament pour la gestion des cas et la prévention.

Annexe 2 : Programme de la réunion

Mercredi 16 octobre 2019

9 h 00 - 9 h 15 Accueil et remarques introductives

Dr Pedro Alonso

9 h 15 - 9 h 30	Objectifs de la réunion	Dr David Schellenberg
9 h 30 - 10 h 00	Schéma par âge du paludisme clinique, des cas graves et des décès pour paludisme	Professeur Robert Snow
10 h 00 - 10 h 30	Chimioprévention : historique et vue d'ensemble	Professeur Brian Greenwood
Session 2 - Chimioprévention du paludisme saisonnier		
11 h 00 - 12 h 00	Résumé de la consultation technique de l'OMS / du TDR sur la prévention du paludisme saisonnier : examen des données probantes et exigences en matière de données pour une mise à jour de la politique	Dr Peter Olumese
12 h 00 - 12 h 30	Discussion	Présidence
Session 3 - Traitement préventif intermittent du paludisme durant la grossesse (TPIg)		
13 h 30 - 14 h 00	TPIg : évolution de la base de données probantes et politiques de l'OMS	Dr Larry Slutsker
14 h 00 - 14 h 20	Mise en œuvre du TPIg : vue d'ensemble des obstacles et des facilitateurs	Dr Paula Ruiz-Castillo
14 h 20 - 14 h 40	Modifications des lignes directrices en matière de prénatalité de l'OMS depuis 2010	Dr Özge Tuncalp
14 h 40 - 15 h 00	Étude de l'exécution communautaire du TPIg	Dr Franco Pagnoni
Session 4 - Traitement préventif intermittent chez le nourrisson (TPIn)		
15 h 30 - 15 h 50	Des données probantes à la politique de l'OMS	Dr Peter Olumese
15 h 50 - 16 h 10	Première expérience de mise en œuvre du TPIn	Dr V. Buj De Lauwerier
16 h 10 - 16 h 20	Expérience avec le TPIn - Sierra Leone	Dr Samuel Smith
16 h 20 - 16 h 30	Expérience avec le TPIn - RDC	Dr Martin de Smet
16 h 30 - 16 h 45	Pourquoi le TPIn n'a-t-il pas été mis en œuvre ?	Dr Céline Audibert
16 h 45 - 17 h 00	Services de vaccination de routine : une plateforme en évolution	Dr Laura Nic Lochlann
17 h 00 - 17 h 30	Discussion : Modifications dans l'épidémiologie, la compréhension biomédicale et les programmes de santé infantile : conséquences pour la politique de TPIn ?	Présidence

Jeudi 17 octobre 2019

Session 5 - Stratégies d'administration de masse de médicaments (MDA) et de chimioprévention du paludisme en cours d'évaluation

9 h 00 - 9 h 30	Évolution des politiques de l'OMS sur la MDA et base de données probantes : cas d'utilisation de la réduction de la transmission et de la diminution de la mortalité	Dr Andrea Bosman
9 h 30 - 9 h 45	Expérience de mise en œuvre de la MDA dans un but de réduction de la maladie : MDA ciblée par âge dans des situations de fragilité : nord du Nigeria	Dr Lynda Ozor
9 h 45 - 10 h 00	MDA dans des contextes d'urgence : Sierra Leone	Dr Sam Smith
10 h 00 - 10 h 15	TPI chez les écoliers	Dr J. Nankanbirwa
10 h 15 - 10 h 30	TPI après sortie de l'hôpital	Professeur Kamija Phiri

Session 6 - Chimioprévention : les outils

11 h 00 - 11 h 20	Résistance aux médicaments et conséquences sur le choix du médicament	Professeure Miriam Laufer
11 h 20 - 11 h 40	Profils de produit candidat de MMV pour le TPIg, la CPS, le TPIn et la MDA : des modifications sont-elles nécessaires ?	Dr André-Marie Tchouatieu

Session 7 - Perspectives de pays où le paludisme est endémique

11 h 40 - 12 h 30	Perspectives de pays où le paludisme est endémique et discussion générale	Tous
-------------------	---	------

Session 8 - Groupe de travail

13 h 30 - 15 h 00	Groupe de travail : 1. Cadre d'amélioration de l'impact de la chimioprévention du paludisme à court (5 ans), moyen (5-10 ans) et long terme 2. Amélioration des conseils de l'OMS sur la chimioprévention : politiques et principes à envisager	Groupes de travail
15 h 30 - 16 h 15	Présentation et discussion des conclusions des groupes de travail	Groupes de travail
16 h 15 - 16 h 40	Recherche de consensus	Présidence
16 h 40 - 16 h 45	Récapitulatif des points d'accord	Rapporteur
16 h 45 - 16 h 55	Étapes suivantes suggérées	Présidence
16 h 55 - 17 h 00	Remarques de conclusion	Dr Pedro Alonso

Annexe 3 : Liste des participants

Dr Céline AUDIBERT Directrice Études de marché Medicines for Malaria Venture (MMV) Genève, Suisse	Dr Joaniter NANKABIRWA Assistante conférencière, département de médecine Faculté de sciences de la santé de l'université de Makerere Kampala, Ouganda
Dr Valentina BUJ DE LAUWERIER Conseillère mondiale paludisme et partenariats de santé UNICEF New York, États-Unis	Professeur Jean-Louis NDIAYE Université Cheikh-Anta-Diop Dakar, Sénégal
Dr Mathew CAIRNS London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) Londres, Royaume-Uni	Dr Jean Bosco OUEDRAOGO Institut de recherche en sciences de la santé Ouagadougou, Burkina Faso
Dr Lauren COHEE Instructrice Service des maladies infectieuses et de pédiatrie tropicale Centre de développement des vaccins et de santé mondiale Université du Maryland, École de médecine, Maryland, États-Unis	Dr Franco PAGNONI Directeur de projet, Initiative pour la santé maternelle, infantile et reproductive (ISGlobal) Barcelone, Espagne
Professeur Alassane DICKO Centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC) Bamako, Mali	Professeur Kamija PHIRI Professeur en épidémiologie clinique Département de santé publique Faculté de médecine, université du Malawi Chichiri, Blantyre, Malawi
Dr Martin DE SMET Coordinateur paludisme Médecins sans frontières (MSF) Bruxelles, Belgique	Dr Regina RABINOVICH Directrice de l'initiative pour l'élimination du paludisme Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal) Barcelone, Espagne
Professeur Sir Brian GREENWOOD « Manson Professor » London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) Londres, Royaume-Uni	Dr Paula RUIZ-CASTILLO Chercheuse postdoctorale Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal) Barcelone, Espagne
Professeure Miriam LAUFER Service des maladies infectieuses et de pédiatrie tropicale Directrice associée de la recherche sur le paludisme Centre de développement des vaccins et de santé mondiale Université du Maryland, École de médecine, Maryland, États-Unis	Dr Larry SLUTSKER Directeur, Paludisme et maladies tropicales négligées, Center for Malaria Control and Elimination PATH Seattle, États-Unis
Dr Bernard NAHLEN Eck Institute for Global Health Université de Notre Dame Indiana, États-Unis	Professeur Robert SNOW Scientifique en chef KEMRI-Wellcome Trust Nairobi, Kenya
	Dr Richard STEKETEE Coordinateur adjoint USAID President's Malaria Initiative Washington D.C., États-Unis
	Dr James TIBENDERANA Directeur technique mondial Malaria Consortium Londres, Royaume-Uni

Dr André-Marie TCHOUATIEU
Directeur associé
Medicines for Malaria Venture (MMV)
Genève, Suisse

Programmes nationaux de contrôle du paludisme

Dr Samuel SMITH
Chef d'équipe
Programme national de contrôle du paludisme
Ministère de la Santé
Freetown, Sierra Leone

Observateurs

Dr Jean-Luc BODMER
Responsable de programme senior
Bill & Melinda Gates Foundation
Seattle, États-Unis

Dr Alexandra CAMERON
Responsable technique senior
UNITAID
Genève, Suisse

Dr Brie FALKARD
Associée de santé mondiale
Bill & Melinda Gates Foundation
Seattle, États-Unis

Dr Scott FILLER
Chef d'équipe paludisme
Comité de la stratégie, des investissements et de l'impact
Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme
Genève, Suisse

Dr Wiweka KASZUBSKA
Vice-présidente
Responsable du développement de produits
Medicines for Malaria Venture (MMV)
Genève, Suisse

Dr Meera VENKATESAN
Branche Gestion de cas, surveillance et évaluation
USAID President's Malaria Initiative

Secrétariat de l'OMS

Dr Pedro ALONSO
Directeur
Programme mondial de lutte antipaludique

Dr Andrea BOSMAN
Coordinateur
Prévention, diagnostic et traitement
Programme mondial de lutte antipaludique

Dr Akpaka KALU
Conseiller régional pour le paludisme
Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique

Dr Kim LINDBLADE
Cheffe d'équipe
Élimination
Programme mondial de lutte antipaludique

Dr Laura NIC LOCHLAINN
Responsable technique
Programme élargi de vaccination Plus

Dr Abdisalan NOOR
Chef d'équipe
Surveillance
Programme mondial de lutte antipaludique

Dr Peter OLUMESE
Responsable médical
Programme mondial de lutte antipaludique

Dr Lynda OZOR
Responsable de programme national
Nigeria

Dr Alastair ROBB
Conseiller
Programme mondial de lutte antipaludique
Dr David SCHELLENBERG
Conseiller scientifique
Programme mondial de lutte antipaludique

Erin SHUTES
Responsable de programme
Programme mondial de lutte antipaludique

Dr Özge TUNCALP
Scientifique
Département Santé et recherche génétiques

Dr Maru WELDEDAWIT
Scientifique
Surveillance
Programme mondial de lutte antipaludique