



LIGNES DIRECTRICES DE L'OMS

sur le paludisme

16 février 2021



Organisation
mondiale de la Santé

Ce document PDF a été créé à partir des Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme hébergées sur la plateforme en ligne MAGICapp : <https://app.magicapp.org/#/guideline/5542>. Chaque fois que le contenu de la plateforme est mis à jour, une nouvelle version PDF des Lignes directrices sera téléchargeable sur le site Web du Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS afin d'en faciliter l'accès dans les zones où Internet n'est pas disponible. Il convient de rappeler aux utilisateurs que des fichiers PDF des Lignes directrices précédemment téléchargés peuvent être obsolètes et ne pas contenir les dernières recommandations. Veuillez consulter le site Web du Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS pour obtenir la version la plus récente des Lignes directrices (<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme>).

Contact

Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS
Avenue Appia 20, 1202 Genève, Suisse
gmpfeedback@who.int

<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme>

Promoteurs / financeurs

Les Lignes directrices unifiées sur le paludisme, élaborées par le Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS, ont été financées par divers donateurs, dont la Fondation Bill & Melinda Gates, l'Agence des États-Unis pour le développement international et le Gouvernement espagnol.

Avertissement

WHO/UCN/GMP/2021.01

© Organisation mondiale de la Santé 2021

Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO ; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.fr>).

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'oeuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'oeuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué ci-dessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'oeuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation de l'emblème de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette oeuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle oeuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette oeuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

Citation suggérée. *Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme, 16 février 2021 [WHO Guidelines for malaria, 16 February 2021].* Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2021 (WHO/UCN/GMP/2021.01). Licence : **CC BY-NC-SA 3.0 IGO**.

Catalogage à la source. Disponible à l'adresse <http://apps.who.int/iris>.

Ventes, droits et licences. Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <http://www.who.int/about/licensing>.

Matériel attribué à des tiers. Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente oeuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente oeuvre.

Clause générale de non responsabilité. Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OMS ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Les recommandations qui figurent dans la présente publication sont fondées sur l'avis d'experts indépendants, qui ont examiné les meilleures données factuelles disponibles, une analyse du rapport risques-avantages et d'autres facteurs, selon que de besoin. La présente publication peut contenir des recommandations sur l'utilisation de produits médicaux pour une indication, sous une forme galénique, à une posologie, pour une population ou suivant d'autres paramètres qui ne figure pas dans les indications approuvées. Les parties intéressées doivent se familiariser avec les prescriptions juridiques et éthiques applicables au niveau national. L'OMS n'endosse aucune responsabilité pour l'achat, la distribution et/ou l'administration d'un quelconque produit quelle qu'en soit son utilisation.

Table des matières

Resumé des recommandations	6
1. RÉSUMÉ D'ORIENTATION.....	20
2. INTRODUCTION	22
3. ABRÉVIATIONS.....	26
4. PRÉVENTION	27
4.1. Lutte antivectorielle.....	27
4.1.1. Interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle	33
4.1.2. Association des moustiquaires imprégnées d'insecticide et de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations.....	44
4.1.3. Interventions complémentaires.....	49
4.1.4. Autres aspects à prendre en considération pour la lutte antivectorielle	55
4.1.4.1. Situations particulières.....	55
4.1.4.2. Défis associés à la mise en œuvre	57
4.1.4.3. Suivi et évaluation de la lutte antivectorielle	60
4.1.5. Besoins en matière de recherche.....	61
4.2. Chimiothérapies préventives et administration de masse de médicaments	62
4.2.1. Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (TPIg)	63
4.2.2. Traitement préventif intermittent du paludisme chez le nourrisson (TPIIn).....	65
4.2.3. Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS).....	66
5. PRISE EN CHARGE DES CAS.....	68
5.1. Diagnostic du paludisme (2015).....	68
5.2. Traitement du paludisme non compliqué	71
5.2.1. Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA).....	73
5.2.2. Durée du traitement	76
5.2.3. Posologie des CTA.....	77
5.2.4. Récurrence du paludisme à falciparum.....	81
5.2.5. Réduire la transmissibilité des infections à P. falciparum traitées dans les zones de faible transmission	82
5.3. Traitement de groupes à risque particuliers.....	84
5.3.1. Femmes enceintes ou allaitantes	84
5.3.2. Jeunes enfants et nourrissons	87
5.3.3. Malades co-infectés par le VIH	90
5.3.4. Voyageurs non immunisés	91
5.3.5. Hyperparasitémie sans complications	91
5.4. Traitement du paludisme non compliqué à P. vivax, P. ovale, P. malariae ou P. knowlesi	92
5.5. Traitement du paludisme grave.....	102
5.5.1. Artésunate.....	106
5.5.2. Autres médicaments pouvant être administrés par voie parentérale en l'absence d'artésunate	109

5.5.3. Options thérapeutiques de pré-transfert.....	111
5.6. Chimio-prévention pour les groupes à risque particuliers.....	114
5.7. Autres aspects à prendre en considération dans le traitement du paludisme.....	114
5.7.1. Prise en charge des cas de paludisme dans des situations particulières.....	114
5.7.2. Qualité des antipaludiques.....	115
5.7.3. Suivi de l'efficacité et de l'innocuité des antipaludiques, et de la pharmacorésistance.....	116
5.8. Adaptation et mise en œuvre au niveau national.....	118
6. ÉLIMINATION.....	122
7. SURVEILLANCE.....	123
8. MÉTHODES.....	124
9. GLOSSAIRE.....	128
10. CONTRIBUTEURS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS.....	139
10.1. Lignes directrices pour la lutte contre les vecteurs du paludisme.....	139
10.2. Lignes directrices pour le traitement du paludisme.....	141
Référence.....	144
Annex: All evidence profiles, sorted by sections.....	152

Resumé des recommandations

1. RÉSUMÉ D'ORIENTATION

2. INTRODUCTION

3. ABRÉVIATIONS

4. PRÉVENTION

4.1. Lutte antivectorielle

4.1.1. Interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle

Moustiquaires imprégnées d'insecticide (2019)

Moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde

Le déploiement de moustiquaires à imprégnation durable (MID) traitées uniquement par un pyréthrianoïde et préqualifiées par l'OMS est recommandé dans toutes les zones d'endémie palustre.

Recommandation forte basée sur des preuves faibles

Remark:

Pour protéger les

populations exposées au risque de contracter le paludisme, y compris dans les zones où le paludisme a été éliminé ou la transmission interrompue, mais où le risque de réintroduction persiste, l'OMS recommande d'utiliser des MII qui ont été préqualifiées dans le cadre de son programme de préqualification.

Les MII sont les plus efficaces lorsque le principal ou les principaux vecteur(s) du paludisme pique(nt) principalement la nuit, après que les gens se sont couchés sous leur moustiquaire. Elles peuvent être utilisées tant à l'intérieur qu'à l'extérieur des habitations, dans la mesure où elles peuvent être convenablement suspendues (il convient toutefois de les accrocher à l'abri de la lumière directe du soleil, cette dernière pouvant altérer l'activité insecticide).

Moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO (2019)

Les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO préqualifiées par l'OMS font l'objet d'une recommandation soumise à conditions : elles peuvent être déployées à la place des moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde lorsque le principal ou les principaux vecteur(s) du paludisme présente(nt) une résistance aux pyréthrianoïdes qui est : a) confirmée, b) de niveau intermédiaire et c) due (au moins en partie) à un mécanisme de résistance impliquant les monooxygénases, tel que déterminé par les procédures standard.

Recommandation soumise à conditions basée sur des preuves modérément faibles

Remark:

L'OMS recommande d'utiliser les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO qui ont été préqualifiées dans le cadre de son programme de préqualification pour les zones où la résistance du principal ou des principaux vecteur(s) du paludisme est : a) confirmée, b) de niveau intermédiaire et c) due (au moins en partie) à un mécanisme de résistance impliquant les monooxygénases, tel que déterminé par les procédures standard.

Les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO associent des pyréthrianoïdes et un synergiste. Ce dernier inhibe certaines enzymes métaboliques du moustique qui fourniraient autrement un effet protecteur contre l'insecticide. Par conséquent, contre les vecteurs du paludisme qui présentent ce type de mécanisme de résistance, une moustiquaire imprégnée d'un pyréthrianoïde et de PBO doit avoir un effet létal plus important qu'une moustiquaire imprégnée uniquement d'un pyréthrianoïde.

Atteindre et maintenir une couverture optimale avec les moustiquaires imprégnées d'insecticide pour la prévention et la lutte contre le paludisme (2019)

Pour atteindre et maintenir une couverture optimale avec les MII, les pays doivent distribuer les moustiquaires gratuitement en ayant recours à la fois à des campagnes de distribution de masse et à une distribution régulière au moyen de divers canaux, par exemple les centres de soins prénatals et le Programme élargi de vaccination (PEV).

Les personnes recevant des moustiquaires imprégnées d'insecticide doivent être informées (par des stratégies de communication appropriées) qu'elles doivent continuer à utiliser leur moustiquaire après les 3 ans de durée de vie prévue, quel que soit l'état et l'ancienneté de la moustiquaire, et jusqu'à disposer d'une autre moustiquaire pour remplacer la première.

Énoncé de bonnes pratiques

Gestion des moustiquaires imprégnées d'insecticide usagées (2019)

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) usagées doivent être collectées uniquement si les conditions suivantes sont remplies : i) on ne laisse pas les communautés sans couverture, c'est-à-dire que de nouvelles moustiquaires imprégnées d'insecticide sont distribuées pour remplacer les anciennes ; et ii) un plan adapté et pérenne est en place pour éliminer le matériel collecté en toute sécurité.

Si les MII et leur emballage (sacs et matériel de conditionnement) sont collectés, la meilleure option pour leur élimination est l'incinération à haute température. Ils ne doivent pas être brûlés à l'air libre. En l'absence d'infrastructures appropriées, ils doivent être enterrés loin des points d'eau et, de préférence, dans un sol non perméable.

Les personnes recevant des MII doivent être informées (par des stratégies de communication appropriées) de ne pas jeter leurs moustiquaires dans des collections d'eau car l'insecticide résiduel présent sur les moustiquaires peut être toxique pour les organismes aquatiques (en particulier les poissons).

Énoncé de bonnes pratiques

Pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (2019)

L'utilisation de la pulvérisation d'un insecticide à effet rémanent préqualifié par l'OMS à l'intérieur des habitations est recommandée dans la plupart des zones d'endémie palustre. Le DDT n'a pas été préqualifié ; il peut être utilisé pour la PIH si l'on ne dispose pas d'alternative aussi efficace et efficiente, et s'il est utilisé conformément à la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants.

Recommandation forte basée sur des preuves peu fiables

Remark:

La PIH est considérée comme une

intervention appropriée lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- la majorité de la population de vecteurs s'alimente et se repose à l'intérieur des maisons ;
- les vecteurs sont sensibles à l'insecticide employé ;
- la population dort majoritairement à l'intérieur la nuit ;
- le profil de transmission du paludisme est tel que la population peut être protégée par une ou deux tournée(s) de pulvérisation par an ;
- la plupart des structures se prêtent à la pulvérisation ; et
- les structures ne sont pas éparpillées sur une zone étendue, ce qui entraînerait des coûts de transport et d'autres coûts logistiques importants.

Accès aux moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ou à la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) à des niveaux de couverture optimaux (2019)

L'OMS recommande de permettre l'accès à des mesures de lutte antivectorielle efficaces, à savoir aux MII ou à la PIH, à des niveaux de couverture optimaux pour l'ensemble des populations exposées au risque de paludisme dans la plupart des contextes épidémiologiques et écologiques.

Énoncé de bonnes pratiques

4.1.2. Association des moustiquaires imprégnées d'insecticide et de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Privilégier une couverture optimale avec les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ou la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH), plutôt que la combinaison des deux (2019)

Il convient d'assurer en priorité une couverture optimale et une haute qualité soit à la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide, soit à la mise en œuvre de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations, plutôt que d'introduire la seconde intervention pour compenser d'éventuelles insuffisances dans la mise en œuvre de la première.

Recommandation soumise à conditions contre l'association des interventions de base pour réduire la morbidité et la mortalité, basée sur des preuves modérément fiables

Remark:

Dans les endroits où une couverture optimale par les MII, telle que spécifiée dans le plan stratégique, a été atteinte et où celles-ci restent efficaces, ajouter la PIH pourrait avoir une utilité limitée pour réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme. Étant donné les contraintes en matière de ressources auxquelles font face les pays d'endémie palustre, il est recommandé de privilégier une bonne mise en œuvre soit de la distribution de MII, soit de la PIH plutôt que d'avoir recours aux deux interventions dans la même zone. Toutefois, l'association de ces interventions peut être envisagée pour prévenir, réduire et gérer la résistance aux insecticides dans la mesure où les ressources disponibles sont suffisantes.

Envisager l'association une fois la couverture optimale atteinte (2019)

Lorsqu'une couverture optimale a été atteinte avec les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ou la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH), les programmes peuvent envisager d'avoir recours à l'autre intervention pour permettre de prévenir, gérer et réduire la résistance aux insecticides. Les MII et les produits de PIH qui sont sélectionnés pour un déploiement conjoint ne doivent pas contenir la ou les même(s) classe(s) d'insecticide. Par exemple, la PIH avec un pyréthrianoïde ne doit pas être utilisée dans les mêmes habitations ou zones que les MII. La décision de mettre en place une deuxième intervention de lutte antivectorielle ne doit être prise qu'après avoir effectué une analyse visant à établir des priorités concernant l'ensemble des interventions de lutte contre le paludisme, pas uniquement les interventions de lutte antivectorielle, pour faire en sorte que toute ressource supplémentaire ait un impact maximal.

Énoncé de bonnes pratiques

Envisager des interventions complémentaires une fois la couverture optimale atteinte avec les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ou la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) (2019)

Une fois qu'une couverture optimale a été obtenue avec les moustiquaires imprégnées d'insecticide ou la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations, des interventions complémentaires recommandées, dont l'utilité pour la santé publique a été démontrée, peuvent être déployées dans certains contextes et circonstances.

Énoncé de bonnes pratiques

Remark:

La décision de déployer une intervention de lutte antivectorielle complémentaire ne doit être prise qu'après avoir effectué une analyse visant à établir des priorités concernant l'ensemble des interventions de lutte contre le paludisme, pas uniquement les interventions de lutte antivectorielle, pour faire en sorte que toute ressource supplémentaire ait un impact maximal.

Ne pas réduire les activités de lutte antivectorielle dans les zones où perdure une transmission locale du paludisme (2019)

Dans les zones où perdure une transmission locale du paludisme (indépendamment du niveau de transmission avant intervention et du niveau actuel), les interventions de lutte antivectorielle ne doivent pas être réduites. Dans ces zones, il faut s'efforcer d'atteindre et maintenir un accès à des interventions de lutte antivectorielle efficaces à un niveau optimal pour tous les habitants.

Énoncé de bonnes pratiques

Réduire les activités de lutte antivectorielle dans les zones où la transmission a été interrompue (2019)

Les pays et les partenaires doivent investir dans les systèmes de santé, en particulier dans le renforcement de la surveillance épidémiologique et entomologique, afin de pouvoir repérer les zones pouvant potentiellement faire l'objet d'une réduction des activités de lutte contre les vecteurs du paludisme, et d'avoir la capacité de détecter rapidement toute résurgence potentielle du paludisme et d'y riposter de manière appropriée.

Si des zones où la transmission a été interrompue sont identifiées, la décision de réduire la lutte antivectorielle doit reposer sur une analyse détaillée incluant l'évaluation de la réceptivité et de la vulnérabilité de la zone, ainsi qu'une évaluation du système de surveillance active de la maladie, et des capacités de prise en charge des cas et d'action pour lutter contre les vecteurs.

Énoncé de bonnes pratiques

4.1.3. Interventions complémentaires

Traitements larvicides (2019)

L'application régulière d'insecticides biologiques ou chimiques aux plans d'eau (traitements larvicides) est recommandée en tant qu'intervention complémentaire pour prévenir et lutter contre le paludisme dans les zones où l'on a atteint une couverture optimale par les moustiquaires imprégnées d'insecticide ou la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations, où les habitats aquatiques sont peu nombreux, fixes et repérables, et où cette application est à la fois possible et d'un bon rapport coût-efficacité.

Recommandation soumise à conditions basée sur des preuves peu fiables

Remark:
Puisque

les traitements larvicides ne réduisent que la densité des vecteurs, ils n'ont pas le même potentiel d'impact sur la santé que les MII et la PIH – lesquelles réduisent la longévité du vecteur et confèrent une protection contre les piqûres des vecteurs. De ce fait, on ne doit jamais considérer que les traitements larvicides peuvent se substituer aux MII ou à la PIH dans les zones où le risque de contracter le paludisme est important : ils représentent plutôt une potentielle stratégie complémentaire pour la lutte contre le paludisme en Afrique. Le traitement larvicide sera généralement l'option la plus efficace dans les zones où les habitats aquatiques sont peu nombreux, fixes et repérables, alors qu'il sera probablement moins faisable dans les zones où les habitats aquatiques sont abondants, éparpillés et changeants.

Les milieux suivants sont susceptibles de se prêter le mieux aux traitements larvicides en tant que mesure complémentaire mise en œuvre parallèlement aux MII ou à la PIH :

- Zones urbaines : où les gîtes larvaires sont relativement peu nombreux, fixes et repérables par rapport aux habitations (qui sont la cible des MII ou de la PIH) ;
- Régions arides : où il est possible que les gîtes larvaires soient peu nombreux et fixes pendant une grande partie de l'année.

Poissons larvivores (2019)

Aucune recommandation ne peut être émise car aucun élément de preuve sur l'efficacité (ou les dangers) des poissons larvivores n'a été recensé

Répulsifs topiques (2019)

L'utilisation des répulsifs topiques pour la prévention du paludisme au niveau de la communauté n'est pas recommandée ; toutefois, les répulsifs topiques pourraient s'avérer bénéfiques en tant qu'intervention visant à fournir une protection personnelle contre les piqûres de moustique.

Recommandation soumise à conditions contre le déploiement, basée sur des preuves peu fiables

Remark:

D'autres travaux sont nécessaires pour étudier l'utilité éventuelle des répulsifs topiques pour la santé publique en distinguant les effets qu'ils sont susceptibles d'avoir à l'échelle de l'individu et/ou de la communauté. L'analyse effectuée à ce jour indique qu'il n'y a pas d'effet significatif sur le paludisme lorsque l'intervention est déployée au niveau communautaire en raison du niveau élevé d'observance individuelle qu'il est nécessaire d'atteindre.

Vêtements imprégnés d'insecticide (2019)

L'utilisation des vêtements imprégnés d'insecticide pour la prévention du paludisme au niveau de la communauté n'est pas recommandée ; toutefois, les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient s'avérer bénéfiques en tant qu'intervention visant à fournir une protection contre le paludisme dans des groupes de population particuliers.

Recommandation soumise à conditions contre le déploiement, basée sur des preuves peu fiables

Remark:

En l'absence de moustiquaires imprégnées d'insecticide, certains éléments probants montrent que les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient réduire le risque d'infection palustre dans des populations particulières telles que les réfugiés et les militaires ; pour l'heure, on ignore si les résultats sont applicables à l'ensemble de la population.

Répulsifs aériens (2019)

Aucune recommandation relative à l'utilisation de répulsifs aériens dans la prévention et la lutte contre le paludisme ne peut être émise avant que les études évaluant leur impact épidémiologique sur le paludisme n'aient été terminées.

Pulvérisation spatiale (2019)

La pulvérisation spatiale ne doit pas être entreprise pour la lutte contre le paludisme ; la priorité doit plutôt être donnée à la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations ou aux moustiquaires imprégnées d'insecticide.

Recommandation soumise à conditions contre le déploiement, basée sur des preuves très peu fiables

4.1.4. Autres aspects à prendre en considération pour la lutte antivectorielle

4.1.4.1. Situations particulières

4.1.4.2. Défis associés à la mise en œuvre

4.1.4.3. Suivi et évaluation de la lutte antivectorielle

4.1.5. Besoins en matière de recherche

4.2. Chimiothérapies préventives et administration de masse de médicaments

4.2.1. Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (TPIg)

Traitement préventif intermittent pendant la grossesse (2015)

Dans les régions d'Afrique où le paludisme est endémique, administrer un traitement préventif intermittent par sulfadoxine-pyriméthamine à toutes les femmes au cours de leur première ou deuxième grossesse (TPIg-SP) dans le cadre des soins prénatals. L'objectif est d'administrer au moins trois doses en commençant au cours du deuxième trimestre, les doses devant être administrées à au moins 1 mois d'intervalle.

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

4.2.2. Traitement préventif intermittent du paludisme chez le nourrisson (TPIn)

Traitement préventif intermittent du nourrisson (2015)

Dans les zones de transmission modérée à forte d'Afrique et lorsque l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) est encore efficace, administrer un traitement préventif intermittent par SP aux nourrissons (<12 mois) (TPIIn-SP) au moment de leur deuxième et troisième séance de vaccination antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheuse (DTC) et de la vaccination antirougeoleuse.

*Recommandation forte**

*recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE ; elle devrait être mise à jour en 2021.

4.2.3. Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS)

Chimio-prévention du paludisme saisonnier (2015)

Dans les zones où la transmission du paludisme saisonnier est forte, dans la sous-région du Sahel (Afrique), administrer une chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS) par l'association amodiaquine + SP une fois par mois durant chaque saison de transmission à tous les enfants âgés <6 ans.

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

5. PRISE EN CHARGE DES CAS

5.1. Diagnostic du paludisme (2015)

Tous les cas suspects de paludisme doivent faire l'objet d'un test parasitologique (examen microscopique ou TDR) pour confirmer le diagnostic.

Tant la microscopie que les TDR doivent être accompagnés d'un programme d'assurance de la qualité.

Énoncé de bonnes pratiques

5.2. Traitement du paludisme non compliqué

5.2.1. Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA)

Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* (2015)

Traiter les enfants et les adultes présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (à l'exception des femmes enceintes pendant le premier trimestre de la grossesse) par l'une des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) suivantes :

- artéméther + luméfantrine ;
- artésunate + amodiaquine ;
- artésunate + méfloquine ;
- dihydroartémisinine + pipéraquline ;
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (SP).

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

- artésunate + pyronaridine (recommandation n'ayant pour l'heure pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE)

Remark:

L'artésunate-pyronaridine figure sur la liste des médicaments préqualifiés de l'OMS pour le paludisme, sur la liste modèle des médicaments essentiels et sur la liste modèle des médicaments pour enfants. Le médicament a également reçu un avis scientifique positif de l'Agence européenne des médicaments et a fait l'objet d'un examen positif par le Comité consultatif de l'OMS sur la sécurité des produits médicaux. Les pays peuvent envisager d'inclure ce médicament dans leurs lignes directrices nationales pour le traitement du paludisme en s'appuyant sur la position de l'OMS en attendant la recommandation officielle prévue en 2021. La position de l'OMS a été publiée dans la note d'information intitulée [Utilisation de l'artésunate-pyronaridine pour le traitement du paludisme simple](#) [98] qui précise que l'artésunate-pyronaridine peut être considéré comme une CTA sûre et efficace pour le traitement du paludisme non compliqué chez l'adulte et l'enfant pesant 5 kg et plus dans toutes les zones d'endémie palustre.

5.2.2. Durée du traitement

Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* (2015)

Durée d'un traitement par une CTA : Dans le cadre d'une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA), le traitement avec un dérivé de l'artémisinine doit être de 3 jours.

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

5.2.3. Posologie des CTA

Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* (2015)

Recommandation révisée en ce qui concerne la posologie pour l'association dihydroartémisinine + pipéraquline chez les jeunes enfants : Les enfants pesant <25 kg traités par dihydroartémisinine + pipéraquline doivent recevoir au minimum 2,5 mg de dihydroartémisinine par kilogramme de poids corporel par jour et 20 mg de pipéraquline par kilogramme de poids corporel par jour pendant 3 jours.

*Recommandation forte**

*recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE ; elle devrait être mise à jour en 2021.

5.2.4. Récurrence du paludisme à falciparum

5.2.5. Réduire la transmissibilité des infections à *P. falciparum* traitées dans les zones de faible transmission

Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* (2015)

Réduire la transmissibilité des infections à *P. falciparum* traitées : Dans les zones de faible transmission, administrer une dose unique de 0,25 mg de primaquine par kilogramme de poids corporel en même temps que la CTA aux malades présentant un paludisme à *P. falciparum* (à l'exception des femmes enceintes, des nourrissons de moins de 6 mois et des femmes allaitant des nourrissons de moins de 6 mois) afin de réduire la transmission. Le dépistage du déficit en G6PD n'est pas nécessaire.

Recommandation forte basée sur des preuves peu fiables

5.3. Traitement de groupes à risque particuliers

5.3.1. Femmes enceintes ou allaitantes

Premier trimestre de grossesse (2015)

Traiter les femmes enceintes présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* au cours du premier trimestre par l'association quinine + clindamycine pendant 7 jours.

*Recommandation forte**

*recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE ; elle devrait être mise à jour en 2021.

5.3.2. Jeunes enfants et nourrissons

Nourrissons pesant moins de 5 kg de poids corporel (2015)

Traiter les nourrissons de moins 5 kg présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) à la même dose cible (en mg/kg de p.c.) que les enfants pesant 5 kg.

*Recommandation forte**

*recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE ; elle devrait être mise à jour en 2021.

5.3.3. Malades co-infectés par le VIH

Malades co-infectés par le VIH (2015)

Malades co-infectés par le VIH : Chez les sujets infectés par le VIH/sida qui présentent un paludisme non compliqué à *P. falciparum*, éviter l'association artésunate + SP s'ils sont traités par cotrimoxazole et éviter l'association artésunate + amodiaquine s'ils sont traités par éfavirenz ou zidovudine.

Énoncé de bonnes pratiques

5.3.4. Voyageurs non immunisés

Voyageurs non immunisés (2015)

Traiter les voyageurs présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* qui regagnent une zone exempte d'endémie par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA).

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

5.3.5. Hyperparasitémie sans complications

Hyperparasitémie (2015)

Les sujets avec une hyperparasitémie à *P. falciparum* présentent un risque accru d'échec thérapeutique, de paludisme grave et de décès. Ils doivent recevoir une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) et faire l'objet d'une surveillance étroite.

Énoncé de bonnes pratiques

5.4. Traitement du paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi*

Stade sanguin de l'infection (2015)

Si l'espèce de plasmodie n'est pas connue avec certitude, traiter comme pour un paludisme non compliqué.

Énoncé de bonnes pratiques

Stade sanguin de l'infection (2015)

Dans les zones où les espèces de plasmodie sont sensibles à la chloroquine, traiter les adultes et les enfants présentant un paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) (à l'exception des femmes enceintes pendant le premier trimestre de la grossesse) ou par la chloroquine.

Dans les zones où les espèces de plasmodie sont résistantes à la chloroquine, traiter les adultes et les enfants présentant un paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* par une CTA (à l'exception des femmes enceintes pendant le premier trimestre de la grossesse).

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

Stade sanguin de l'infection (2015)

Traiter les femmes enceintes présentant un paludisme à *P. vivax* résistant à la chloroquine pendant le premier trimestre de la grossesse par la quinine.

Recommandation forte basée sur des preuves très peu fiables

Prévention des rechutes en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* (2015)

Le statut des malades vis-à-vis du déficit en G6PD doit permettre de déterminer s'il est possible d'administrer la primaquine pour prévenir les rechutes.

Énoncé de bonnes pratiques

Prévention des rechutes en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* (2015)

Pour prévenir les rechutes, traiter les enfants et les adultes atteints de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* (à l'exception des femmes enceintes, des nourrissons de moins de 6 mois, des femmes allaitant des nourrissons de moins de 6 mois, des femmes allaitant des nourrissons plus âgés à moins qu'ils ne soient connus comme non déficients en G6PD et des personnes présentant un déficit en G6PD) avec une cure de primaquine de 14 jours quel que soit le contexte de transmission.

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

Prévention des rechutes en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* (2015)

Chez les sujets présentant un déficit en G6PD, envisager de prévenir les rechutes en administrant de la primaquine base à raison de 0,75 mg par kilogramme de poids corporel une fois par semaine pendant 8 semaines, sous supervision médicale étroite pour surveiller l'apparition éventuelle d'une hémolyse induite par le médicament.

Recommandation soumise à conditions basée sur des preuves très peu fiables

Prévention des rechutes en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* (2015)

Lorsque le statut vis-à-vis du déficit en G6PD n'est pas connu et que le dépistage n'est pas disponible, la décision de prescrire la primaquine doit reposer sur une évaluation des risques et des bénéfices que présente l'adjonction de cette molécule.

Énoncé de bonnes pratiques

Prévention des rechutes en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* (2015)

Femmes enceintes et allaitantes : Chez les femmes enceintes ou allaitantes, envisager une chimioprophylaxie hebdomadaire par la chloroquine jusqu'à l'accouchement ou la fin de l'allaitement au sein, puis traiter par la primaquine en fonction du statut vis-à-vis du déficit en G6PD afin de prévenir des rechutes éventuelles.

Recommandation soumise à conditions basée sur des preuves modérément fiables

5.5. Traitement du paludisme grave

5.5.1. Artésunate

Traitement du paludisme grave (2015)

Traiter les adultes et les enfants présentant un paludisme grave (y compris les nourrissons, les femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse et les femmes allaitant au sein) avec de l'artésunate par voie intraveineuse ou intramusculaire pendant au moins 24 h et jusqu'à ce qu'ils puissent tolérer un traitement par voie orale. Une fois que le malade a reçu au moins 24 h de traitement parentéral et qu'il peut absorber un médicament par voie orale, compléter le traitement par 3 jours d'une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA).

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

Recommandation révisée en ce qui concerne la posologie pour l'artésunate administré par voie parentérale chez les jeunes enfants (2015)

Les enfants pesant moins de 20 kg doivent recevoir une dose plus élevée d'artésunate (3 mg/kg de p.c. par dose) que les enfants plus grands et les adultes (2,4 mg/kg de p.c. par dose) afin que l'exposition au médicament soit équivalente.

*Recommandation forte basée sur la modélisation pharmacocinétique**

**recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE ; elle devrait être mise à jour en 2021.

5.5.2. Autres médicaments pouvant être administrés par voie parentérale en l'absence d'artésunate

Autres médicaments pouvant être administrés par voie parentérale en l'absence d'artésunate (2015)

À défaut d'artésunate, utiliser l'artéméther de préférence à la quinine pour traiter les enfants et les adultes présentant un paludisme grave.

Recommandation soumise à conditions basée sur des preuves peu fiables

5.5.3. Options thérapeutiques de pré-transfert

Traitement des cas suspects de paludisme grave en attendant le transfert vers un établissement de plus haut niveau (traitement de pré-transfert) (2015)

Lorsqu'il n'est pas possible de donner le traitement d'un paludisme grave dans son entier, mais que des injections sont envisageables, administrer aux adultes et aux enfants une dose unique d'artésunate par voie intramusculaire et les orienter vers un établissement approprié pour la suite des soins. À défaut d'artésunate par voie intramusculaire, administrer de l'artéméther par voie intramusculaire ou, si ce dernier n'est pas disponible non plus, de la quinine par voie intramusculaire.

Lorsqu'il n'est pas possible de procéder à une injection intramusculaire d'artésunate, traiter les enfants <6 ans par une dose unique d'artésunate par voie rectale (10 mg/kg de p.c.) et les orienter immédiatement vers un établissement approprié pour la suite des soins. Ne pas utiliser d'artésunate par voie rectale chez les enfants plus âgés et les adultes.

Recommandation forte basée sur des preuves modérément fiables

5.6. Chimio-prévention pour les groupes à risque particuliers

5.7. Autres aspects à prendre en considération dans le traitement du paludisme

5.7.1. Prise en charge des cas de paludisme dans des situations particulières

5.7.2. Qualité des antipaludiques

Qualité des antipaludiques (2015)

Les autorités nationales de réglementation pharmaceutique doivent veiller, par la voie réglementaire, par des inspections et par la répression des infractions, à ce que les antipaludiques fournis par le secteur public et le secteur privé soient d'une qualité acceptable.

Énoncé de bonnes pratiques

5.7.3. Suivi de l'efficacité et de l'innocuité des antipaludiques, et de la pharmacorésistance

Suivi de l'efficacité des antipaludiques (2015)

Tous les programmes de lutte contre le paludisme doivent surveiller régulièrement l'efficacité thérapeutique des antipaludiques au moyen des protocoles standards de l'OMS.

Énoncé de bonnes pratiques

5.8. Adaptation et mise en œuvre au niveau national

Adaptation et mise en œuvre au niveau national (2015)

Dans un pays ou une région donné(e), les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) doivent être sélectionnées sur la base d'une efficacité, d'une sécurité et d'une observance optimales.

Énoncé de bonnes pratiques

Adaptation et mise en œuvre au niveau national (2015)

Les médicaments utilisés dans le cadre du TPIg, de la CPS et du TPIIn ne doivent pas faire partie des traitements de première intention du pays ou de la région concerné(e).

Énoncé de bonnes pratiques

Adaptation et mise en œuvre au niveau national (2015)

Dans la mesure du possible, utiliser :

- des associations à dose fixe plutôt que des formes pharmaceutiques contenant des agents uniques, coemballées sous plaquette thermoformée ou présentées en vrac ; et
- pour les jeunes enfants et les nourrissons, des formulations pédiatriques, solides de préférence (des comprimés dispersibles, par exemple) plutôt que liquides.

Énoncé de bonnes pratiques

6. ÉLIMINATION

7. SURVEILLANCE

8. MÉTHODES

9. GLOSSAIRE

10. CONTRIBUTEURS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS

10.1. Lignes directrices pour la lutte contre les vecteurs du paludisme

10.2. Lignes directrices pour le traitement du paludisme

1. RÉSUMÉ D'ORIENTATION

Les *Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme* sont des lignes directrices unifiées qui rassemblent toutes les recommandations actuelles de l'OMS concernant le paludisme. Elles sont le fruit d'une évaluation minutieuse selon des méthodes standardisées qui font partie des [processus normatifs de l'OMS \[1\]](#). L'OMS utilise des processus strictement définis pour évaluer la qualité, la cohérence et l'exhaustivité des éléments de preuve afin de déterminer la force de chaque recommandation.

Les recommandations de l'OMS sur le paludisme sont généralement des énoncés courts fondés sur des bases factuelles. Le plus souvent, elles sont accompagnées d'énoncés complémentaires qui attirent l'attention sur des considérations contextuelles et des considérations liées à la mise en œuvre qui peuvent influencer sur le bien-fondé et les répercussions d'une recommandation selon le contexte. Le fait d'établir une distinction claire entre les recommandations et leurs considérations contextuelles offre aux décideurs nationaux une certaine souplesse pour adopter et adapter les stratégies les plus appropriées dans le contexte qui est le leur.

La plateforme en ligne et le document PDF qui en est issu permettent de distinguer les recommandations formelles des énoncés complémentaires. Le Programme mondial de lutte antipaludique (GMP) se servira de cette plateforme pour proposer des « lignes directrices évolutives » qui pourront être mises à jour plus rapidement que des documents imprimés à mesure que de nouveaux éléments de preuve seront disponibles. Grâce aux onglets présents sous chaque recommandation, les utilisateurs peuvent consulter les données issues de la recherche et la synthèse des éléments probants ayant servi à la prise de décision et éclairé la recommandation. Il existe également un onglet « Discussion » où les utilisateurs sont invités à faire part de leurs observations en lien avec l'intervention concernée. La plateforme en ligne contient des liens vers d'autres ressources, y compris des orientations et informations sur : l'utilisation stratégique de l'information pour obtenir un impact ; la surveillance, le suivi et l'évaluation ; les manuels, guides et cadres opérationnels ; et un glossaire avec la définition des termes.

Lignes directrices, recommandations et énoncés de bonnes pratiques de l'OMS

Une ligne directrice de l'OMS est un document mis au point par l'OMS qui contient des recommandations pour la pratique clinique ou les politiques de santé publique. Une recommandation indique à l'utilisateur final concerné par une ligne directrice ce qu'il peut ou doit faire dans des situations précises pour obtenir les meilleurs résultats possibles en matière de santé, individuellement ou collectivement. Elle propose un choix entre différentes interventions ou mesures qui doivent avoir un impact positif sur la santé et des incidences sur l'utilisation des ressources.

Dans certaines situations, des énoncés de bonnes pratiques peuvent être indiqués. Ils témoignent d'un consensus au sein du groupe d'élaboration des lignes directrices selon lequel les bénéfices obtenus si l'on respecte l'énoncé sont importants et sans équivoque, et peuvent ne pas être nécessairement étayés par une revue systématique des éléments probants.

Le principal objectif des présentes lignes directrices de l'OMS est d'aider les responsables de l'élaboration des politiques au sein des ministères de la santé et les administrateurs des programmes nationaux de lutte contre le paludisme dans les pays d'endémie à définir des politiques et plans nationaux qui soient adaptés à leur contexte local.

Lien vers le système de préqualification de l'OMS

Lorsqu'une recommandation est liée à l'introduction d'un nouvel outil ou d'un nouveau produit, il existe un processus parallèle géré par l'équipe de préqualification de l'OMS pour s'assurer que les produits de diagnostic, les médicaments, les vaccins et les produits de lutte antivectorielle satisfont aux normes mondiales en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité, afin d'optimiser l'utilisation des ressources sanitaires et d'améliorer les résultats escomptés en matière de santé. Le processus de préqualification consiste en une évaluation transparente et scientifiquement solide qui comprend un examen des dossiers, des tests de reproductibilité ou une évaluation des performances, et des visites sur les sites de fabrication. Ces informations, associées aux autres critères de passation de marchés, sont utilisées par l'ONU et d'autres organismes d'achat pour prendre des décisions d'achat concernant ces produits de santé. Ce processus parallèle vise à ce que les recommandations soient reliées à des produits préqualifiés et que les produits préqualifiés correspondent à une recommandation d'utilisation.

Utilisation stratégique de l'information pour obtenir un impact

Des recommandations claires fondées sur des bases factuelles sont essentielles à l'élaboration des plans stratégiques nationaux de lutte antipaludique : elles ont pour but de communiquer « ce qu'il faut faire ». L'utilisation stratégique des données locales est également déterminante, permettant de tenir compte de la diversité contextuelle présente dans les pays d'endémie palustre. Les données locales permettent de comprendre les différents types de contextes – ou strates – au sein de chaque pays. Il s'agit d'une condition préalable indispensable pour définir la combinaison optimale d'interventions, et les meilleurs moyens de les mettre en œuvre, dans les différentes strates infranationales.

Le Programme mondial de lutte antipaludique coopère avec les pays pour accroître l'utilisation des informations locales aux fins de la stratification, de la détermination des combinaisons optimales d'interventions et de la hiérarchisation rationnelle, sûre et éthique des ressources dans le but d'obtenir un impact maximal. Les données locales sont également essentielles pour évaluer l'impact des stratégies déployées, ce qui permet d'affiner les stratégies infranationales et d'alimenter les connaissances mondiales.

L'OMS élabore également des orientations sur la mise en œuvre – sous forme de manuels opérationnels et de manuels pratiques, par exemple – pour indiquer aux pays comment acheminer et mettre en œuvre les outils et les stratégies recommandés. Les manuels opérationnels et autres orientations donnent des informations pratiques visant à accroître l'accès de la population cible aux interventions et seront reliés aux présentes Lignes directrices dans l'avenir. Le Programme mondial de lutte antipaludique s'efforce

d'aligner ces orientations en matière de mise en œuvre sur les recommandations énoncées dans les *Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme*. Cela étant, en cas d'incohérences, les Lignes directrices doivent être la ressource à privilégier pour prendre les décisions au niveau national. Les pays peuvent utiliser ces orientations sur la mise en œuvre pour déterminer la manière dont une recommandation peut être appliquée de manière efficace – par exemple, une stratégie de traitement préventif intermittent contre le paludisme pendant la grossesse pourrait être déployée à l'occasion des soins prénatals et/ou d'une distribution au sein de la communauté. L'objectif des orientations est de permettre l'exécution, pas de fixer le déroulement dans les détails.

Les éléments de preuve

Les présentes Lignes directrices reposent sur des analyses et la classification des éléments de preuve disponibles. Des revues systématiques et l'approche GRADE (pour *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) permettent de faire la synthèse des éléments probants selon un cadre bien défini afin d'éclairer la prise de décision pour chaque recommandation [2]. La force de chaque recommandation découle de la qualité des preuves, ainsi que d'autres facteurs se rapportant aux avantages et aux inconvénients de l'intervention.

Lorsque l'on ne dispose d'aucun élément de preuve ou que les informations sont peu probantes, l'élaboration des orientations peut reposer sur l'avis d'experts. Par exemple, les recommandations en matière de lutte antivectorielle présentées dans ces Lignes directrices reposent sur l'examen des données issues d'essais contrôlés randomisés et d'autres types d'essais et d'études, ainsi que sur les connaissances techniques et l'expérience des membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices et du Groupe chargé de l'examen externe qui ont été associés au processus standard d'élaboration des lignes directrices. Des précisions sur la manière dont les éléments probants sont examinés sont fournies à la Section 8 – Méthodes ; les personnes ayant contribué aux diverses lignes directrices sont indiquées à la Section 10 – Contributeurs et déclarations d'intérêts.

Mise à jour des lignes directrices fondées sur des bases factuelles

La première version de ces lignes directrices unifiées a été publiée au début de 2021 sous la forme d'une compilation des recommandations existantes. Dans le même temps, un ensemble de processus parallèles d'analyse et, le cas échéant, de mise à jour des synthèses des éléments probants et des recommandations fondées sur ces bases factuelles a été entrepris, de façon que les

lignes directrices demeurent à jour et intègrent les éléments probants les plus récents.

Il revient aux lecteurs de prendre note de la date de chaque recommandation. Les modifications apportées à ces orientations après révision seront communiquées via le site Web du Programme mondial de lutte antipaludique et par les canaux de diffusion habituels de l'OMS. Désormais, les présentes Lignes directrices unifiées constituent la référence la plus récente qui fait autorité sur toutes les orientations de l'OMS sur le paludisme.

Diffusion

Ces Lignes directrices unifiées de l'OMS sur le paludisme sont disponibles sur la plateforme en ligne MAGICapp qui est reliée au [site Web de l'OMS sur le paludisme](#). La version originale est en anglais et sera traduite en trois langues (français, espagnol et arabe). Toutes les données de la recherche et les références bibliographiques sont disponibles sur la plateforme en ligne et pourront être téléchargées, et les orientations de mise en œuvre correspondantes seront liées aux recommandations. Lorsque les recommandations seront mises à jour, elles seront étiquetées comme telles et arboreront toujours la date de la mise à jour la plus récente. Chaque fois qu'il y aura une mise à jour, une version actualisée des Lignes directrices sera téléchargeable au format PDF à partir du site Web du Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS pour en faciliter la consultation dans les endroits où l'accès Internet n'est pas fiable. Il est à noter que les anciens fichiers PDF des Lignes directrices que les utilisateurs auront téléchargés pourront être obsolètes et ne pas contenir les recommandations les plus récentes.

Le Siège de l'OMS travaillera en étroite collaboration avec ses bureaux régionaux et ses bureaux nationaux afin d'assurer une large diffusion des lignes directrices dans tous les pays d'endémie palustre. La diffusion sera également assurée dans le cadre de rencontres régionales, sous-régionales et nationales. Les États Membres seront aidés pour adapter et mettre en œuvre ces lignes directrices.

Commentaires

Le Programme mondial de lutte antipaludique invite les lecteurs à lui faire part de toute observation, soit par l'onglet « Discussion » qui est associé à chaque recommandation en ligne, soit par courriel à l'adresse gmpfeedback@who.int. Cela permettra de recenser les recommandations qu'il faut mettre à jour ou développer.

2. INTRODUCTION

Contexte

Le paludisme n'a de cesse de provoquer des niveaux toujours trop élevés de maladie et de décès, comme le montrent les éditions successives du *Rapport sur le paludisme dans le monde* [3] ; selon le dernier rapport, on estime à 229 millions le nombre de cas et à 409 000 le nombre de décès dans le monde en 2019. Le paludisme est une maladie qui peut être évitée et soignée, et la priorité à l'échelle mondiale est de réduire la charge de morbidité et de mortalité tout en conservant l'objectif à long terme d'éradication du paludisme. Les *Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme* qui ont été élaborées par le Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS et que nous présentons ici représentent une ressource complète et ouverte à tous ceux qui souhaitent obtenir des informations sur le paludisme.

La *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030* [4] fournit un cadre général pour orienter les efforts visant à combattre et éliminer le paludisme. Adoptée en mai 2015 par l'Assemblée mondiale de la Santé, elle définit les buts, les objectifs intermédiaires et les cibles sur la voie menant à un monde sans paludisme (Tableau 1). Les buts attirent l'attention sur la nécessité tant de réduire la morbidité et la mortalité, que d'éliminer progressivement le paludisme dans les pays où il y avait une transmission du paludisme en 2015. La Stratégie présente un cadre permettant d'atteindre les buts fixés (Tableau 1).

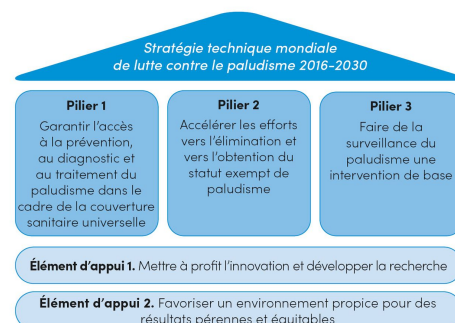
Tableau 1 : Buts, objectifs intermédiaires et cibles de la Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030

BUTS	OBJECTIFS INTERMÉDIAIRES		
	2020	2025	2030
1. Réduire les taux de mortalité liés au paludisme au plan mondial par rapport à 2015	Au moins 40 %	Au moins 75 %	Au moins 90 %
2. Réduire l'incidence du paludisme au plan mondial par rapport à 2015	Au moins 40 %	Au moins 75 %	Au moins 90 %
3. Éliminer le paludisme des pays où il y avait transmission en 2015	Au moins 10 pays	Au moins 20 pays	Au moins 35 pays
4. Empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts	Réapparition évitée	Réapparition évitée	Réapparition évitée

La *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030* [4] stipule qu'il est indispensable que les programmes de lutte contre le paludisme « garantissent l'accès universel à la prévention, au diagnostic et au traitement du paludisme » dans le cadre de la couverture sanitaire universelle (Pilier 1). Par *couverture sanitaire universelle* (CSU), on entend que toutes les personnes et toutes les communautés bénéficient des services de santé dont elles ont besoin sans être confrontées à des difficultés financières. Cela concerne l'ensemble des services de santé essentiels de qualité, depuis la promotion de la santé jusqu'aux soins palliatifs, en passant par la prévention, le traitement et la réadaptation. Pour le paludisme, l'OMS a recommandé un ensemble d'interventions – lutte antivectorielle, chimioprévention, tests de diagnostic et traitement – pour réduire la transmission, et prévenir la morbidité et la mortalité. Une approche de couverture sanitaire universelle implique de veiller à ce que les individus et les communautés soient couverts par la combinaison appropriée de ces interventions, en fonction du contexte local, pour contrôler et, à terme, éliminer le paludisme.

L'objectif principal des programmes nationaux de lutte contre le paludisme est de combiner une sélection d'interventions pour en faire un ensemble adapté dans le but d'obtenir un impact durable et équitable dans un contexte donné. Pour déterminer l'ensemble d'interventions approprié et allouer les ressources qui permettront d'atteindre cet objectif et de contribuer à la réalisation de la CSU, les programmes doivent avoir recours à un processus qui combine l'analyse d'impact et l'optimisation des ressources, avec une mobilisation importante des parties prenantes et des discussions poussées entre tous les acteurs. Le processus doit s'appuyer sur les données passées et actuelles concernant l'intensité de la transmission du paludisme et l'incidence du paludisme ; la vulnérabilité contextuelle qui est liée à l'hôte humain, aux parasites, aux vecteurs et à la couverture passée et actuelle des interventions ; l'acceptabilité ; et l'égalité d'accès et d'utilisation (y compris l'analyse des obstacles financiers et la façon de les surmonter). Lorsque l'objectif est l'élimination, un processus similaire est entrepris, même si les types d'interventions et l'analyse de l'optimisation des ressources ne seront pas les mêmes que dans les milieux à forte charge de morbidité.

Figure 1 : Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 : cadre, piliers et éléments d'appui



Après une réduction progressive de la charge du paludisme entre 2000 et 2015, il n'y a plus eu de progrès. En 2017, le monde n'était plus en mesure d'atteindre les cibles qui avaient été fixées en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité imputables au paludisme. Pour y remédier, une initiative de redynamisation, appelée « *D'une charge élevée à un fort impact* », a été lancée en 2018 [5]. Cette approche met l'accent sur la manière de se remettre sur les rails : susciter la volonté politique de réduire le nombre de victimes du paludisme ; utiliser les informations stratégiques pour obtenir un maximum d'impact ; élaborer de meilleures orientations, politiques et stratégies ; et améliorer la coordination du soutien aux ripostes nationales contre le paludisme. Bien que la nécessité de se remettre sur la bonne voie pour atteindre les cibles de morbidité et de mortalité de la Stratégie mondiale ait été à l'origine de l'élaboration de ces activités clés, celles-ci s'appliquent aussi bien à tous les pays d'endémie palustre qu'à la réalisation des objectifs d'élimination de la Stratégie.

Objectifs

L'objectif des présentes Lignes directrices unifiées de l'OMS sur le paludisme est de regrouper les recommandations fondées sur des bases factuelles les plus récentes dans une seule et unique référence en vue d'aider les pays à réduire et, à terme, éliminer le paludisme. Les Lignes directrices ont pour objectifs :

- de fournir des recommandations fondées sur des bases factuelles concernant la (ou les) stratégie(s) appropriée(s) pour la prévention du paludisme (lutte antivectorielle et chimiothérapie) et la prise en charge des cas (diagnostic et traitement) dans tous les contextes de transmission ;
- d'appuyer l'élaboration, par les États Membres de l'OMS, de politiques nationales de lutte contre le paludisme qui reposent sur des éléments factuels pour la prévention et la prise en charge des cas dans tous les contextes de transmission ;
- d'encourager l'utilisation de données locales pour servir de base à la stratification infranationale afin d'obtenir le plus d'effets possibles à partir des ressources disponibles ; et
- de servir de base au programme de recherche visant à étayer les mises à jour des Lignes directrices en identifiant les lacunes en matière de preuves qui entravent l'élaboration des orientations ou minent les recommandations en vigueur.

Public visé

Ces lignes directrices s'adressent en premier lieu aux responsables de l'élaboration des politiques au sein des ministères de la santé et aux administrateurs des programmes nationaux de lutte contre le paludisme dans les pays d'endémie. Les Lignes directrices peuvent également présenter un intérêt pour les professionnels de la santé, les professionnels des services de santé environnementale, les organismes d'achat, le secteur privé et les groupes de la société civile. Ces Lignes directrices sont également destinées à être utilisées par les partenaires de développement, donateurs et organismes de financement internationaux afin d'étayer la prise de décision concernant l'allocation des ressources venant à l'appui des interventions et de l'achat de produits de lutte contre le paludisme appropriés. Enfin, elles sont destinées à aider les chercheurs, les bailleurs de fonds de la recherche et les personnes intéressées par les résultats des activités de recherche à combler les lacunes en matière de preuves qui entravent l'élaboration des orientations ou minent les recommandations en vigueur.

Champ d'application

Les Lignes directrices unifiées de l'OMS sur le paludisme rassemblent toutes les recommandations relatives au paludisme, notamment les stratégies de prévention (au moyen de la lutte antivectorielle et de la chimioprévention), de diagnostic, de traitement et d'élimination. Les Lignes directrices donnent également des liens vers d'autres ressources, y compris des orientations et informations sur : l'utilisation stratégique de l'information pour obtenir un impact ; la surveillance, le suivi et l'évaluation ; les manuels, guides et cadres opérationnels ; et un glossaire avec la définition des termes.

Les Lignes directrices contiennent :

- des recommandations fondées sur des bases factuelles qui se

rapportent aux outils, technologies et approches de lutte antivectorielle actuellement disponibles pour la prévention et la lutte contre le paludisme, et sur l'efficacité desquels on dispose d'éléments de preuve suffisants pour étayer les revues systématiques. Les Lignes directrices visent à fournir un cadre de fond pour élaborer des stratégies de lutte antivectorielle nationales fondées sur des bases factuelles et les adapter à l'épidémiologie de la maladie et à la bionomie des vecteurs au niveau local ;

- des recommandations fondées sur des bases factuelles concernant l'utilisation des médicaments antipaludiques dans la chimioprévention des personnes vivant dans les zones d'endémie palustre qui sont exposées au risque de contracter la maladie et d'en décéder. Ces approches comprennent le traitement préventif intermittent (TPI) pendant la grossesse (TPIg), le traitement préventif intermittent du nourrisson (TPIIn) et la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) ;
- des recommandations fondées sur des bases factuelles portant sur le traitement du paludisme non compliqué et du paludisme grave dans toutes les tranches d'âge et quelle que soit la situation, notamment chez les jeunes enfants et les femmes enceintes ; et
- des orientations sur les stratégies dans un contexte d'élimination (des recommandations sont en cours d'élaboration).

Aucune orientation n'est donnée concernant l'utilisation des antipaludiques pour prévenir le paludisme chez des personnes provenant d'endroits où la maladie n'est pas endémique et qui se rendent dans des zones de transmission palustre. Cet aspect est abordé dans le document d'orientation de l'OMS [Voyages internationaux et santé](#) (en anglais) [6].

Étiologie

Le paludisme est une maladie potentiellement mortelle due à l'infection des hématies (globules rouges) par des parasites protozoaires du genre *Plasmodium* qui sont transmis aux personnes par des piqûres de moustiques femelles du genre *Anopheles* infectés. Quatre espèces de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*) sont responsables de la plupart des infections chez l'être humain. *P. falciparum* et *P. vivax* sont les espèces les plus répandues et *P. falciparum* est la plus dangereuse. Une cinquième espèce, *P. knowlesi* (qui infecte principalement les primates non humains), est de plus en plus décrite chez des personnes habitant les zones forestières de certains pays des régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental, en particulier sur l'île de Bornéo.

Transmission du paludisme, acquisition de l'immunité et manifestations cliniques de la maladie

L'intensité de la transmission dépend de facteurs liés au parasite, au vecteur, à l'hôte humain et à l'environnement. Le plus souvent, la transmission est plus intense dans les endroits où les moustiques ont une durée de vie plus longue et où les femelles préfèrent piquer les humains plutôt que d'autres animaux. La survie et la longévité des moustiques femelles sont d'une importance déterminante dans la transmission du paludisme en ce sens que les parasites (les plasmodies) ont généralement besoin

d'une période de 7 à 10 jours pour se développer à l'intérieur du moustique en une forme infectante pour l'homme. La longévité des moustiques femelles est fonction de facteurs génétiques intrinsèques et de facteurs environnementaux, notamment la température et l'humidité. Le fort taux d'agressivité vis-à-vis de l'homme observé chez les espèces d'Afrique explique en partie pourquoi environ 90 % des cas de paludisme ont lieu sur ce continent.

L'intensité de la transmission est généralement mesurée par l'incidence des cas ou la prévalence de l'infection. La plupart des pays disposent d'informations sur l'incidence parasitaire annuelle (le nombre de nouveaux cas de paludisme confirmés par examen parasitologique pour 1 000 habitants par an) obtenues à partir de la surveillance de routine, et/ou sur la prévalence parasitaire issue d'enquêtes souvent réalisées pendant ou juste après les pics de transmission [7].

Les différentes catégories d'intensité de transmission, définies ci-après, sont données à titre indicatif et fournissent un cadre adaptable grâce auquel chaque pays peut réaliser un exercice de stratification pour classer les unités géographiques en fonction de la transmission locale du paludisme.

- Les zones de forte transmission sont caractérisées par une incidence parasitaire annuelle d'environ 450 cas ou plus pour 1 000 habitants et une prévalence parasitaire à *P. falciparum* ≥ 35 %.
- Les zones de transmission modérée présentent une incidence parasitaire annuelle de 250 à 450 cas pour 1 000 habitants et une prévalence parasitaire à *P. falciparum*/*P. vivax* comprise entre 10 et 35 %.
- Les zones de faible transmission ont une incidence parasitaire annuelle de 100 à 250 cas pour 1 000 habitants et une prévalence parasitaire à *P. falciparum*/*P. vivax* comprise entre 1 et 10 %. Il convient de noter que l'incidence des cas ou des infections est une mesure plus utile dans les unités géographiques où la prévalence est faible et donc difficile à évaluer avec précision [8].
- Les zones de très faible transmission sont associées à une incidence parasitaire annuelle < 100 cas pour 1 000 habitants et à une prévalence parasitaire à *P. falciparum*/*P. vivax* > 0 , mais < 1 %.

Le lien entre incidence parasitaire, prévalence parasitaire et nombre de cas se présentant dans un établissement de santé par semaine peut être estimé à partir de modèles [9]. Les différences de transmission que l'on observe d'une zone à l'autre peuvent être dues à des caractéristiques géographiques telles que l'altitude, la température et l'humidité, la pluviométrie, la proximité des plans d'eau, l'utilisation des sols, les espèces de vecteurs présentes et leur répartition, les caractéristiques sociodémographiques, l'accès au traitement antipaludique et la couverture par les activités de lutte antivectorielle. Dans la plupart des régions d'endémie, on observe des profils de transmission saisonniers, avec une forte transmission pendant une partie de l'année. L'intensité comme la période de transmission sont des aspects importants à prendre en compte lors de l'élaboration des stratégies d'élimination.

Les manifestations de la maladie clinique dépendent grandement du niveau d'immunité protectrice acquis, lequel est une conséquence du profil et de l'intensité de la transmission du paludisme dans la région où réside le malade. Dans les zones de transmission modérée à forte, une immunité partielle vis-à-vis de la maladie est acquise pendant la petite enfance et le risque de développer un paludisme grave s'en trouve réduit. La distribution de l'immunité acquise est similaire dans toute la sous-région du Sahel, où la transmission du paludisme n'est intense que durant les 3 ou 4 mois de la saison des pluies et faible pendant les autres périodes de l'année. Dans ces deux situations, la forme clinique de la maladie est limitée principalement aux jeunes enfants qui sont susceptibles de développer une forte densité parasitaire pouvant évoluer rapidement vers un paludisme grave. En revanche, dans ces zones, les adolescents et les adultes sont partiellement immunisés et souffrent beaucoup moins fréquemment d'épisodes cliniques bien qu'ils présentent encore souvent une faible densité parasitaire. L'immunité est modifiée pendant la grossesse et disparaît progressivement, du moins en partie, lorsque les personnes quittent la zone d'endémie pendant des périodes prolongées (une année ou plus).

Dans les zones de faible ou très faible transmission, comme on l'observe dans la majeure partie de l'Asie, en Amérique latine et dans les autres zones d'endémie palustre, la transmission fluctue considérablement d'une saison et d'une année à l'autre, sur des distances relativement petites. Dans ces régions, *P. vivax* est une cause importante de paludisme. Ce taux de transmission, faible dans l'ensemble, retarde l'acquisition de l'immunité, de sorte que les adultes et les enfants souffrent d'accès palustres cliniques aigus avec un risque important d'évolution vers un paludisme grave en l'absence de traitement. Des épidémies peuvent éclater dans ces zones de faible ou très faible transmission lorsque le taux d'inoculation augmente rapidement à la suite d'un accroissement soudain de la capacité vectorielle. Ces épidémies peuvent être à l'origine d'une très forte incidence de la maladie dans toutes les tranches d'âge et les services de santé peuvent alors être débordés.

Dans les zones de transmission modérée et forte où l'on maintient une couverture élevée par les activités de lutte antivectorielle et où la population a accès au traitement, la réduction de l'exposition à l'infection palustre peut modifier le degré d'immunité acquise au sein de la population pour correspondre à celui que l'on observe dans les zones de transmission faible ou très faible, ce qui entraîne en parallèle une évolution de l'épidémiologie clinique du paludisme et un risque accru d'épidémies si les mesures de lutte ne s'inscrivent pas dans la durée.

Informations stratégiques servant à adapter les actions programmatiques et la sélection des interventions

À mesure que la lutte contre le paludisme s'améliore, la transmission du paludisme et le risque de contracter la maladie deviennent de plus en plus hétérogènes, aussi bien entre les pays qu'à l'intérieur d'un même pays. Par conséquent, il devient inutile d'axer les décisions programmatiques concernant la sélection des interventions sur une approche unique. La situation nécessite une stratification du pays au niveau infranational en fonction du risque de paludisme passé, présent et futur, de la structure et de la

fonction du système de santé, et d'autres facteurs contextuels. La stratification permet de définir de manière rationnelle des ensembles d'interventions spécifiques au contexte pour cibler des populations particulières dans les différentes strates infranationales. Les données locales sont indispensables pour effectuer la stratification et servir de base à la sélection des combinaisons optimales d'interventions si l'on veut obtenir un impact maximal. Étant donné que les contraintes en matière de ressources limitent habituellement la mise en œuvre de toutes les interventions souhaitables dans l'ensemble des zones à risque de paludisme, un exercice consistant à fixer les priorités doit également être mené pour faire en sorte que les ressources soient réparties de manière à optimiser les combinaisons d'interventions et en tirer le meilleur parti. Des précisions sur ces activités sont disponibles à la Section 7 (Surveillance).

Le choix des interventions dans chaque strate doit s'appuyer sur les recommandations de l'OMS. Toutefois, compte tenu de la complexité du paludisme, de l'hétérogénéité du risque et des contextes uniques que chaque programme doit prendre en considération, les orientations, globales, n'ont pas vocation à fournir des directives sur ce qui doit être fait dans chaque situation, et ne doivent pas être utilisées en ce sens. Ces Lignes directrices marquent une profonde transformation vers une démarche de résolution des problèmes à partir des données locales. Ces dernières doivent être utilisées pour identifier les recommandations qui sont adaptées au pays et qui, d'après le contexte local, définissent des ensembles d'interventions spécifiques aux strates devant permettre d'obtenir le plus de répercussions possible et bénéficier en priorité des ressources disponibles. Cette rupture avec des recommandations trop normatives se fait au profit d'une distinction claire entre les

recommandations fondées sur des bases factuelles et les considérations contextuelles. Les considérations contextuelles aux niveaux national et infranational orienteront la façon dont les recommandations devront être appliquées et serviront de base aux stratégies susceptibles de rendre les interventions plus accessibles à la population cible.

Il s'avère indispensable de stratifier l'intensité de la transmission du paludisme avec précision pour pouvoir cibler les interventions de manière judicieuse. À mesure que les pays progressent vers l'élimination, une cartographie à plus petite échelle est nécessaire et la stratification doit être plus spécifique, idéalement au niveau des localités ou des zones desservies par les établissements de santé [10][11]. Parallèlement à la diminution progressive de l'intensité de la transmission, la stratification doit incorporer la vulnérabilité et la réceptivité vis-à-vis du paludisme, à savoir le risque d'importation de cas de paludisme et la capacité intrinsèque de l'écosystème vecteur-humain à transmettre le paludisme.

Conclusion

Les présentes Lignes directrices fournissent donc un cadre au sein duquel les programmes nationaux de lutte contre le paludisme et leurs partenaires opérationnels peuvent choisir et adapter les recommandations à utiliser. Des données de surveillance de bonne qualité peuvent également alimenter ce processus en fournissant les informations locales détaillées qui sont nécessaires pour guider et évaluer les décisions prises au niveau des programmes nationaux (voir la Section 7 – Surveillance). Plus les connaissances évoluent, plus il s'avère important de prêter attention au suivi et à l'évaluation. La mise à jour des orientations peut ensuite s'appuyer sur les informations générées.

3. ABRÉVIATIONS

CIDG	<i>Cochrane Infectious Diseases Group</i> (groupe Cochrane dédié aux maladies infectieuses)	PCR	amplification en chaîne par polymérase
CPS	chimio-prévention du paludisme saisonnier	PEV	Programme élargi de vaccination
CTA	combinaison thérapeutique à base d'artémisinine	PfHRP2	protéine riche en histidine 2 de <i>Plasmodium falciparum</i>
DTC	(vaccin) antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux	PICO	population, participants ou patients (P) ; intervention ou indicateur (I) ; comparateur ou témoin (C, pour <i>comparator or control</i>) ; critère de jugement ou issue clinique (O pour <i>outcome</i>)
ECR	essai contrôlé randomisé	PIH	pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (anciennement PID, pour Pulvérisation IntraDomiciliaire d'insecticides à effet rémanent)
EIR	taux d'inoculation entomologique (EIR)	pLDH	<i>lactate déshydrogénase parasitaire</i>
GMP	Global Malaria Programme	<i>Pvdhfr</i>	gène codant la dihydrofolate-réductase de <i>Plasmodium vivax</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (classification de l'analyse, de l'élaboration et de l'évaluation des recommandations)	RR	risque relatif ou rapport des risques
G6PD	glucose-6-phosphate déshydrogénase	SP	sulfadoxine-pyriméthamine
HRP2	protéine riche en histidine 2	SP + AQ	sulfadoxine-pyriméthamine + amodiaquine
IC	intervalle de confiance	TAAN	test d'amplification des acides nucléiques
ISO	Organisation internationale de normalisation	TDR	test de diagnostic rapide
MID	moustiquaire à imprégnation durable	TPIg	traitement préventif intermittent pendant la grossesse
MII	moustiquaire imprégnée d'insecticide	TPI _n	traitement préventif intermittent du nourrisson
MPAG	Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (anciennement MPAC, Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique)	VCAG	Groupe consultatif pour la lutte antivectorielle
OMS	Organisation mondiale de la Santé	VCTEG	Groupe d'experts techniques spécialisé dans la lutte contre les vecteurs du paludisme
p.c.	poids corporel		
PBO	pipéronyle butoxyde		

4. PRÉVENTION

Près de la moitié de la population mondiale est exposée au risque de contracter le paludisme. Dans les zones caractérisées par une forte transmission palustre, les jeunes enfants et les femmes enceintes sont particulièrement vulnérables aux infections et à la mortalité liées au paludisme. Depuis 2000, l'élargissement de l'accès aux outils et stratégies de prévention du paludisme

recommandés par l'OMS – notamment à des mesures de lutte antivectorielle efficaces et aux chimiothérapies préventives – a grandement contribué à réduire la charge mondiale de cette maladie.

4.1. Lutte antivectorielle

Contexte

Les Lignes directrices commencent par donner des recommandations générales sur la lutte contre les vecteurs du paludisme, lesquelles sont suivies par des recommandations plus spécifiques sur des interventions précises et des énoncés de bonnes pratiques sur leur déploiement. Les interventions sont divisées en plusieurs catégories : les interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle et les interventions complémentaires.

Les interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle sont celles dont l'utilité pour la santé publique a été démontrée, c'est-à-dire dont l'efficacité pour réduire ou prévenir les infections et/ou les maladies chez l'être humain a été démontrée au niveau communautaire et - dans le cas des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) - au niveau individuel, et qui sont applicables à grande échelle pour les populations exposées au paludisme dans la plupart des contextes épidémiologiques et écologiques. Les interventions complémentaires sont associées à des recommandations soumises à conditions et peuvent s'employer pour des populations, situations ou environnements spécifiques. Il s'agit notamment de mesures de protection personnelle qui servent principalement à protéger les utilisateurs de manière individuelle, même si elles peuvent avoir des effets encore non démontrés lorsqu'elles sont déployées au niveau communautaire.

Comportement et répartition des vecteurs

Le paludisme est transmis par la piqûre d'anophèles femelles infectants. On recense plus de 400 espèces différentes de moustiques du genre *Anopheles*, parmi lesquelles environ 40 sont des vecteurs du paludisme d'importance majeure. Les moustiques anophèles pondent leurs œufs dans l'eau. Les œufs éclosent pour produire des larves qui subissent plusieurs mues avant que les moustiques adultes n'émergent à partir du stade nymphal. Les différentes espèces d'anophèles ont leurs propres préférences concernant les habitats aquatiques ; par exemple, certaines privilégient les collections d'eau douce peu profondes et de petite taille telles que les flaques d'eau et les empreintes laissées par les sabots d'animaux, tandis que d'autres préfèrent les grandes étendues d'eau libre, comme les lacs, les marécages et les rizières.

Juste après l'émergence du stade nymphal, les moustiques se reposent à la surface de l'eau jusqu'à ce que leurs ailes se soient entièrement déployées et durcies. Après un premier repas de

nectar, les moustiques femelles partent à la recherche d'un repas de sang car elles ont besoin de protéines pour le développement de leurs œufs. Chez la majorité des espèces d'anophèles, les femelles se nourrissent sur des animaux à sang chaud, des mammifères habituellement. Chaque espèce a une préférence pour se nourrir soit sur des animaux (zoophilie), soit sur les humains (anthropophilie) ; toutefois, ces préférences ne sont pas figées et les femelles peuvent prendre un repas de sang sur un hôte qui est présent dans la zone même s'il ne s'agit pas de leur hôte privilégié. L'alimentation peut avoir lieu à l'intérieur des habitations humaines (endophagie) ou à l'extérieur (exophagie), selon les espèces de moustiques. Il a été observé que plusieurs facteurs jouent un rôle dans l'attraction des moustiques femelles pour un hôte, notamment le dioxyde de carbone exhalé, l'acide lactique libéré et les odeurs émises par l'hôte, la chaleur et l'humidité. Au sein d'une même espèce, les individus peuvent être plus ou moins attirants pour les moustiques.

Les moustiques anophèles femelles se nourrissent principalement la nuit, même si certaines espèces peuvent piquer dans la journée dans des conditions fortement ombragées et si d'autres présentent un pic d'activité en début de soirée ou au petit matin. La relation entre les heures d'activité du vecteur *Anopheles* et les phases d'activités et de repos de l'hôte humain a des conséquences importantes pour la transmission du paludisme et donc le choix des interventions de lutte antivectorielle.

Après s'être alimentés, les moustiques femelles se reposent pour digérer le repas et assurer le développement de leurs œufs. Les moustiques femelles peuvent se reposer à l'intérieur des habitations (endophilie) ou à l'extérieur (exophilie), et cette propriété est fonction des préférences innées de l'espèce, ainsi que de la disponibilité de sites de repos convenables dans l'environnement immédiat. Le choix des moustiques pour le site de repos après le repas a des conséquences majeures sur la sélection des interventions de lutte.

Il est important de noter que même si une espèce *Anopheles* donnée aura certains comportements de piqûre et de repos caractéristiques, ce n'est pas immuable ; des sous-populations et des individus peuvent avoir des comportements différents, déterminés d'après une combinaison de facteurs génétiques intrinsèques, de la présence ou non des hôtes privilégiés et de la disponibilité ou non des sites de repos appropriés. Les facteurs environnementaux et climatiques, parmi lesquels les précipitations, le clair de lune, la vitesse du vent, entre autres, ainsi que le déploiement des interventions de lutte

antivectorielle peuvent tous avoir une influence sur les comportements de piqûre et de repos. Par exemple, le vecteur du paludisme *Anopheles gambiae* s.s., qui sévit durement en Afrique, est généralement considéré comme anthropophile, endophage et endophile, mais il peut également montrer des tendances plus zoophiles et exophages. *Anopheles arabiensis* est une espèce qui, généralement, est active et se repose à l'extérieur, mais elle peut montrer des tendances à piquer et à se reposer à l'intérieur, selon la présence d'hôtes potentiels.

Pour toutes les études et les activités de surveillance menées sur les populations de vecteurs sur le terrain, il est primordial d'identifier de manière précise les espèces. Bon nombre des vecteurs appartiennent à des complexes d'espèces et nécessitent des analyses moléculaires poussées pour les identifier, ce qui requiert des moyens de laboratoire appropriés. Sans une identification précise des espèces, les données collectées sur le comportement, la répartition et les taux d'infection seront d'une utilité limitée pour la prise de décision dans le cadre des programmes de lutte.

Lutte antivectorielle : contexte et fondement

Le rôle des arthropodes dans la transmission de maladies à l'être humain a été déterminé pour la première fois vers la fin du 19^e siècle, début du 20^e siècle. Dans la mesure où des vaccins ou des médicaments efficaces n'ont pas toujours été disponibles pour la prévention ou le traitement de ces maladies, le contrôle de la transmission a souvent dû avoir principalement recours à la lutte antivectorielle. Les premières activités de lutte comprenaient la pose d'écrans aux maisons, l'utilisation de moustiquaires, le drainage ou le remplissage des marécages et autres collections d'eau utilisés par les insectes pour la reproduction, et l'application d'huile ou de vert de Paris au niveau des gîtes larvaires. À la suite de la découverte des propriétés insecticides du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) dans les années 1940 et de la découverte ultérieure d'autres insecticides, la lutte contre les vecteurs du paludisme a privilégié l'utilisation généralisée d'insecticides pour cibler les stades à la fois larvaires et adultes des moustiques vecteurs.

De nos jours, il est bien établi que des programmes de lutte antivectorielle efficaces peuvent contribuer de façon déterminante à faire progresser le développement humain et économique. Outre les bénéfices directs pour la santé, la réduction des maladies à transmission vectorielle améliore la productivité et la croissance, réduit la pauvreté des ménages, accroît l'équité et l'émancipation des femmes, et consolide les systèmes de santé [12]. Même si les efforts de lutte antivectorielle bénéficient manifestement d'un large soutien, les principales maladies à transmission vectorielle sont, combinées, encore responsables d'environ 17 % de la charge mondiale estimée des maladies transmissibles, coûtant la vie à plus de 700 000 personnes chaque année [13]. Reconnaisant l'importance de renforcer les efforts dans ce domaine, l'OMS a supervisé l'élaboration de l'[Action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017-2030](#) [13] qui est décrite ci-après.

La lutte contre le paludisme, contrairement à la lutte contre la

plupart des autres maladies à transmission vectorielle, a vu ses ressources financières augmenter considérablement entre 2000 et 2010 environ, ce qui a permis de réduire significativement la charge de morbidité mondiale. Toutefois, depuis 2010, le financement global de la lutte contre le paludisme n'a pratiquement pas évolué. En outre, le déficit de financement entre le montant investi et les ressources nécessaires a continué de se creuser considérablement au cours des dernières années, en grande partie en raison de la croissance démographique et de la nécessité de recourir à des outils plus coûteux : de 1,3 milliard de dollars des États-Unis en 2017, il est passé à 2,3 milliards de dollars É.-U en 2018, puis à 2,6 milliards de dollars É.-U en 2019 [3].

Entre 2000 et 2015, la prévalence de l'infection à *P. falciparum* a été diminuée de moitié dans les pays d'endémie en Afrique et l'incidence de la maladie clinique a chuté de 40 % [14]. On estime que les interventions de lutte contre le paludisme ont permis d'éviter 663 millions de cas cliniques en Afrique (intervalle de crédibilité [IC] : 542-753), les MII ayant contribué le plus largement (68 % des cas évités). La PIH a contribué à hauteur de quelque 13 % (11-16 %), l'effet relatif ayant été plus important lorsque la couverture de l'intervention était élevée [13].

Action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017-2030

La vision que poursuivent l'OMS et la communauté élargie de la lutte contre les maladies infectieuses est celle d'un monde délivré des souffrances dues aux maladies à transmission vectorielle. En 2017, l'Assemblée mondiale de la Santé a accueilli avec satisfaction l'[Action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017-2030](#) [13] et a adopté une résolution visant à promouvoir une approche intégrée pour la lutte contre les maladies à transmission vectorielle. L'approche s'appuie sur le concept de gestion intégrée des vecteurs mais avec une attention renouvelée portée à l'amélioration des capacités humaines, au renforcement des infrastructures et des systèmes, à l'amélioration de la surveillance et de la coordination, et à l'action intégrée multisectorielle ciblant plusieurs maladies.

Le but ultime de l'Action mondiale pour lutter contre les vecteurs est de réduire la charge de morbidité et la menace que constituent les maladies à transmission vectorielle au travers de mesures de lutte antivectorielle efficaces, durables et adaptées aux besoins locaux, en parfaite conformité avec la cible 3.3 de l'objectif 3 de développement durable : mettre fin à l'épidémie de paludisme d'ici à 2030. Les cibles pour 2030 sont : réduire la mortalité due aux maladies à transmission vectorielle d'au moins 75 % (par rapport à 2016) dans l'ensemble du monde ; réduire l'incidence des cas dus aux maladies à transmission vectorielle d'au moins 60 % (par rapport à 2016) dans l'ensemble du monde ; et prévenir les épidémies de maladies à transmission vectorielle dans tous les pays. Des activités prioritaires nationales et régionales associées à des cibles intermédiaires pour 2017-2022 ont également été définies de manière détaillée.

Les activités prioritaires qui sont définies dans l'Action mondiale

pour lutter contre les vecteurs relèvent de 4 piliers qui reposent sur 2 éléments fondamentaux.

Piliers d'action

- Renforcer l'action et la collaboration intersectorielles et intrasectorielles
- Impliquer et mobiliser les communautés
- Renforcer la surveillance entomologique, et le suivi et l'évaluation des interventions
- Déployer à grande échelle et intégrer les outils et les approches

Base

- Renforcer les capacités et les compétences dans le domaine de la lutte antivectorielle
- Renforcer la recherche fondamentale et appliquée, et l'innovation

Il n'est possible d'obtenir une lutte antivectorielle efficace et durable que si l'on dispose de ressources humaines en nombre suffisant, d'infrastructures appropriées et d'un système de santé fonctionnel. Les programmes nationaux doivent mener une évaluation des besoins en matière de lutte antivectorielle dans tous les secteurs concernés [15] afin de déterminer les capacités dont ils disposent, de définir celles dont ils ont besoin pour réaliser les activités proposées, de déterminer les possibilités d'amélioration dans la mise en œuvre de la lutte antivectorielle et d'orienter la mobilisation des ressources pour appliquer le plan stratégique national.

Dans certains endroits, les interventions de lutte antivectorielle sont de nature à réduire la transmission et la charge de morbidité de plusieurs maladies en même temps. Citons par exemple la distribution de MII contre le paludisme et la filariose lymphatique (lorsque les moustiques anophèles sont le vecteur principal), la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) contre le paludisme et la leishmaniose en Inde, ainsi que la lutte antilarvaire contre les vecteurs du paludisme et de la dengue dans les villes où l'on trouve des habitats favorables. Avec l'invasion de la Corne de l'Afrique par *Anopheles stephensi* qui a été récemment constatée, les activités intégrées de surveillance et de contrôle de ce vecteur en parallèle d'*Aedes* sont manifestement l'occasion de mettre en œuvre l'Action mondiale pour lutter contre les vecteurs. Dans l'ensemble, plusieurs approches efficaces contre les moustiques *Aedes* spp. peuvent avoir des répercussions sur la dengue, l'infection à virus Chikungunya, la maladie à virus Zika et peut-être la fièvre jaune lorsqu'il y a une superposition des vecteurs de transmission et de leur répartition.

Prévention, réduction et gestion de la résistance aux insecticides

La résistance aux insecticides est largement répandue et prend de plus en plus d'importance : cela constitue une menace pour

l'efficacité de la lutte contre les vecteurs du paludisme. Si l'on ne parvient ni à réduire ni à gérer la résistance aux insecticides, il est probable que cela finisse par entraîner une augmentation de la charge de morbidité, ce qui pourrait anéantir certains des progrès considérables qui ont été accomplis dans la lutte contre le paludisme au cours des dix dernières années.

L'OMS tient à jour une base de données mondiale sur la résistance aux insecticides et un outil de cartographie en ligne qui rassemblent les informations sur le statut des moustiques anophèles en matière de sensibilité aux insecticides dans les pays d'endémie palustre [16]. Les dernières données ont mis en évidence que près de 90 % des pays d'endémie palustre qui signalent une résistance à des insecticides ont détecté une résistance des vecteurs concernés à une ou plusieurs classe(s) d'insecticide. À l'échelle mondiale, la résistance aux pyréthriinoïdes est très répandue : elle a été détectée chez au moins un vecteur du paludisme dans 70 % des sites pour lesquels des données étaient disponibles. Une résistance aux organochlorés a été rapportée dans 63 % des sites. La résistance aux carbamates et aux organophosphorés s'est avérée moins répandue puisqu'elle a été détectée dans 32 % et 35 % des sites ayant rapporté des données de surveillance, respectivement [3].

À ce jour, rien ne permet d'affirmer que l'augmentation de la résistance aux pyréthriinoïdes est directement responsable d'un échec opérationnel de programmes de lutte antivectorielle [17][18]. Cela étant, il est probable que, sur la base des expériences passées, un échec opérationnel finira par se produire si des stratégies de gestion de la résistance aux insecticides ne sont pas élaborées et mises en œuvre. Le mieux serait de mettre en œuvre ce type de stratégies précocement pour prévenir la propagation de la résistance et l'augmentation de son intensité. Les concepts généraux des stratégies de gestion de la résistance ont été décrits dans le [Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme](#) (ci-après GPIRM) en 2012 [19].

Les principes techniques essentiels pour lutter contre la résistance aux insecticides sont les suivants :

- les insecticides doivent être utilisés avec précaution et après réflexion afin de réduire toute pression de sélection inutile. Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme doivent déterminer s'ils utilisent les insecticides de manière judicieuse, et avec prudence et discernement, et s'il y a un bénéfice manifeste sur le plan épidémiologique ;
- les programmes de lutte antivectorielle doivent éviter d'utiliser une seule classe d'insecticides partout et pendant plusieurs années consécutives. Dans la mesure du possible, ils doivent trouver des alternatives aux pyréthriinoïdes afin de préserver leur efficacité. Même si les pyréthriinoïdes continueront à être utilisés pour les MII à court terme, ils ne doivent pas être employés de manière généralisée pour la PIH dans les zones où sont utilisées des MII ;
- les principes et méthodes de la gestion de la résistance aux insecticides doivent être inclus dans tous les programmes de lutte antivectorielle, pas en tant qu'option, mais en tant que composante fondamentale de la conception du

programme ;

- le secteur agricole doit essayer d'éviter d'utiliser des classes d'insecticides qui sont couramment utilisées pour la santé publique et doit travailler de concert avec les autorités en charge de la lutte antivectorielle dans une approche intersectorielle ;
- le suivi systématique de la résistance aux insecticides est déterminant si l'on veut que la sélection et l'utilisation des insecticides reposent sur des bases solides ;
- les dépenses supplémentaires à court terme qui sont liées à la gestion de la résistance aux insecticides devraient être mises en balance avec l'impact potentiel sur la santé publique et les coûts pouvant être engendrés par la résistance aux insecticides à long terme.

Approches

Auparavant, les insecticides utilisés dans la lutte contre les vecteurs du paludisme étaient le plus communément employés selon une « utilisation séquentielle ». En substance, il s'agit de l'utilisation d'une seule classe d'insecticides en continu ou de manière répétée jusqu'à ce qu'elle soit moins efficace, voire inefficace, en raison de l'apparition d'une résistance, après quoi on passe à un insecticide de mode d'action différent contre lequel il n'y a pas (ou moins) de résistance. En théorie, cela pourrait permettre de revenir à la classe d'insecticides initiale si la résistance diminue jusqu'à ne plus être détectable dans les bio-essais.

Dans l'agro-industrie, l'utilisation de différents insecticides dans le temps pour un endroit donné a permis de gérer la résistance de manière satisfaisante et des approches similaires ont été proposées dans l'objectif d'éviter ou de retarder la propagation et l'augmentation de la résistance en supprimant la pression de sélection ou en éliminant les moustiques résistants. Cela étant, il n'existe aucun élément empirique attestant que ces stratégies donnent des résultats dans la lutte contre les vecteurs du paludisme et il y a de fortes chances pour que leur réussite dépende du patrimoine génétique des moustiques, de leur comportement et de leur dynamique de population, ainsi que de la nature chimique des insecticides et de leur formulation. Ces stratégies comprennent le mélange d'insecticides, la pulvérisation en mosaïque, la rotation des insecticides et l'utilisation de plusieurs interventions en association.

- Les mélanges sont des coformulations qui associent au moins deux insecticides de mode d'action différent. Les mélanges sont couramment utilisés pour les traitements pharmaceutiques lorsque l'on associe plusieurs substances actives dans un seul médicament. Pour que l'utilisation d'un mélange soit efficace, il faut que la résistance aux insecticides présents dans le mélange soit rare : il est ainsi fort probable qu'un individu qui survit à l'exposition à l'un des insecticides soit tué par l'autre (ou les autres) insecticide(s). Théoriquement, tous les insecticides présents dans un mélange devraient avoir une rémanence similaire et rester biodisponibles dans le temps ; en pratique, ces propriétés sont difficiles à obtenir, en particulier pour les

produits de lutte antivectorielle qui sont censés durer un certain nombre d'années, comme les MID. Une MID contenant un pyréthrianoïde et un pyrrole et une autre traitée par un pyréthrianoïde et un analogue de l'hormone juvénile ont été développées et préqualifiées par l'OMS [20]. L'OMS demandera des données sur l'impact épidémiologique de ces produits afin de pouvoir évaluer leur utilité pour la santé publique et élaborer une recommandation. Un mélange à base d'un pyréthrianoïde et d'un insecticide néonicotinoïde a récemment été préqualifié par l'OMS pour la PIH.

- Les rotations consistent à alterner des insecticides dont le mode d'action est différent à des intervalles de temps prédéfinis, indépendamment de la fréquence des résistances. En principe, la fréquence de la résistance diminuera (ou, du moins, elle n'augmentera pas) pendant la période où les insecticides avec un mode d'action spécifique ne seront pas utilisés.
- L'application en mosaïque passe par l'utilisation d'insecticides de modes d'action différents dans des zones géographiques voisines. L'échelle optimale (la superficie des zones) pour l'application en mosaïque reste à déterminer et les rotations sont en général considérées comme plus pratiques et réalisables.
- Les associations exposent la population de vecteurs à deux classes d'insecticides de modes d'action différents grâce à la mise en œuvre simultanée de plusieurs interventions au même endroit. Par exemple, les MID imprégnées d'un pyréthrianoïde uniquement combinées à la pulvérisation d'un insecticide non pyréthrianoïde à l'intérieur des habitations (en assurant une couverture élevée pour les deux) constituent une approche potentielle de la gestion de la résistance aux insecticides, même s'il existe peu d'éléments indiquant qu'une telle association d'interventions aura un impact épidémiologique supplémentaire par rapport à une seule intervention déployée avec une couverture élevée (voir la recommandation correspondante dans la section 4.1.2).

Pour la lutte antivectorielle, les éléments probants sont encore peu nombreux et il n'y a pas de consensus sur la ou les meilleure(s) approche(s) de gestion de la résistance aux insecticides qu'il conviendrait d'appliquer dans une situation donnée. En 2013, une revue des études expérimentales et des études de modélisation portant sur les insecticides, les pesticides et la pharmacorésistance a conclu que les mélanges conduisent en règle générale à l'évolution la moins rapide de la résistance [21]. Néanmoins, plus récemment, un examen des éléments communs entre l'agriculture et la santé publique a permis de conclure que – en raison des réserves émises et de la spécificité de la situation – il n'y a que des éléments limités attestant qu'une approche de gestion de la résistance aux insecticides est meilleure qu'une autre et que l'approche classique consistant à utiliser des insecticides jusqu'à ce qu'une résistance apparaisse avant de passer à un autre (c'est-à-dire procéder à une utilisation séquentielle) peut s'avérer tout aussi efficace dans certaines circonstances. Il faut poursuivre les

recherches pour comparer les approches de gestion de la résistance sur le terrain [22] et mieux cerner les mécanismes biologiques susceptibles de permettre de retenir certaines approches en fonction des situations [23][24].

Planification fondée sur des bases factuelles

En raison du recours fréquent aux interventions à base d'insecticides – principalement les MII et la PIH –, la résistance aux insecticides des vecteurs locaux est un élément essentiel à prendre en considération lors de la planification et de la mise en œuvre de la lutte antivectorielle.

Le mieux serait de mettre en œuvre les pratiques de gestion de la résistance aux insecticides dans le cadre des activités de routine plutôt que d'attendre que la résistance ne se propage ou n'augmente, et qu'un échec de la lutte antivectorielle ne soit suspecté ou confirmé. Il faut suivre une approche pragmatique cherchant à sélectionner les interventions de lutte antivectorielle appropriées d'après les profils de résistance aux insecticides des principaux vecteurs du paludisme dans la zone ciblée. Pour définir la manière dont la résistance sera suivie et gérée, les programmes nationaux de lutte contre le paludisme doivent élaborer et mettre en œuvre des plans nationaux conformément au document de l'OMS *Cadre conceptuel d'un plan national de suivi et de gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme* [25]. Les Procédures révisées de l'OMS pour tester la résistance aux insecticides chez les moustiques vecteurs du paludisme, qui devraient être publiées en 2021, contiendront des informations détaillées sur les méthodes de suivi de la résistance aux insecticides et sur la manière d'utiliser les données pour éclairer la sélection des interventions appropriées.

Les plans de gestion de la résistance aux insecticides doivent être réexaminés régulièrement pour tenir compte des nouvelles informations et intégrer les nouvelles interventions, une fois que ces dernières sont cautionnées par des recommandations de l'OMS et ont été préqualifiées. Le manuel de référence de l'OMS relatif à la surveillance, au suivi et à l'évaluation du paludisme qui décrit les données les plus importantes en fonction des différents contextes de transmission contient de plus amples informations sur le suivi de la résistance aux insecticides et, plus largement, sur la surveillance entomologique [26].

La lutte antivectorielle dans les différents contextes de transmission du paludisme

Déterminer le degré de risque de transmission du paludisme dans une zone géographique donnée est à la base de la conception de programmes d'intervention cherchant à diminuer la charge du paludisme, éliminer la transmission et prévenir la réapparition du paludisme qui soient d'un bon rapport coût-efficacité. Le risque de transmission du paludisme correspond au produit de la réceptivité, du risque d'importation et de l'infectivité des parasites importés, et est désigné sous l'appellation de potentiel paludogène. La réceptivité d'un écosystème vis-à-vis de la transmission du paludisme est déterminée par la présence de vecteurs compétents, d'un climat propice et d'une population humaine sensible. Le risque d'importation, que l'on appelle parfois vulnérabilité, correspond à

la probabilité que des personnes infectées et/ou des anophèles infectants arrivent dans une zone donnée. L'infectivité est fonction de la capacité d'une souche plasmodiale donnée à provoquer une infection chez une espèce d'anophèle et à se développer jusqu'à ce que les glandes salivaires du moustique soient envahies de sporozoïtes.

Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme doivent entreprendre une stratification en fonction du potentiel paludogène afin de : déterminer les zones réceptives et les zones non réceptives ; identifier les zones réceptives où la transmission du paludisme a déjà été réduite grâce aux interventions actuelles ; déterminer les zones où la transmission est largement étendue et les zones où elle n'est active que dans des foyers isolés ; et définir les particularités géographiques et caractéristiques démographiques qui sont associées au risque d'importation [7].

Des ensembles spécifiques d'interventions peuvent être conçus pour être mis en œuvre dans les diverses strates repérées. Il peut s'agir de :

- l'amélioration et l'optimisation de la lutte antivectorielle ;
- l'amélioration de la rapidité de détection, de la qualité du diagnostic (confirmation), et de la prise en charge et du suivi des cas ;
- stratégies visant à accélérer l'élimination des parasites ou des vecteurs afin de réduire la transmission rapidement lorsque cela est possible ;
- systèmes d'information, de détection et de réponse permettant d'identifier, d'investiguer et de traiter les derniers foyers de paludisme.

L'accès à des interventions de lutte antivectorielle efficaces devra être maintenu dans la majorité des pays et des localités où la lutte contre le paludisme s'est avérée efficace. Cela comprend les lieux de transmission active du paludisme, ainsi que les endroits dans lesquels la transmission a été interrompue mais où persiste un certain niveau de réceptivité et de vulnérabilité. L'élimination du paludisme se définit par l'interruption de la transmission locale (réduction à zéro de l'incidence des cas de paludisme indigène) d'une espèce de parasite du paludisme donnée dans une zone géographique déterminée, à la suite d'activités d'intervention délibérées. Après l'élimination, des mesures soutenues visant à empêcher une reprise de la transmission sont généralement nécessaires [26]. Les interventions ne sont plus nécessaires une fois que l'éradication a été obtenue. Par éradication du paludisme, on entend la réduction permanente à zéro de l'incidence mondiale de l'infection causée par l'ensemble des parasites du paludisme humain à la suite d'activités délibérées.

D'après un examen exhaustif des données historiques et une modélisation mathématique de simulation qui ont été entrepris par l'OMS en 2015, la réduction de la lutte contre les vecteurs du paludisme est associée à une forte probabilité de résurgence du paludisme, y compris dans la plupart des scénarios élaborés pour les zones où la transmission du paludisme est très faible ou

a été interrompue. L'analyse historique et l'établissement de modèles de simulation ont l'un et l'autre clairement indiqué que le risque de résurgence était significativement plus important lorsque les taux d'inoculation entomologique et les taux d'importation des cas étaient plus élevés, et lorsque la couverture de la détection active des cas et de la prise en charge des cas était plus faible [27].

Au cours des phases de pré-élimination et d'élimination, garantir l'accès à la lutte antivectorielle aux populations à risque reste une priorité, même si l'effectif et la nature de ces populations peuvent évoluer au fur et à mesure que la transmission du paludisme diminue.

À mesure que l'incidence du paludisme diminue et que l'on avance vers l'élimination, une transmission de plus en plus hétérogène va donner lieu à des foyers de transmission active où la lutte antivectorielle devra être renforcée. Ces foyers peuvent être dus à une capacité vectorielle particulièrement intense, à l'interruption des services préventifs et thérapeutiques, à une évolution des vecteurs ou des parasites qui rend les stratégies en usage moins efficaces, ou à la réintroduction des parasites liée au déplacement de personnes infectées ou, plus rarement, de moustiques infectés. Des orientations relatives à la surveillance entomologique tout au long du processus, allant de la lutte contre le paludisme à son élimination, sont indiquées dans une autre publication [28].

Lorsque le paludisme a été éliminé, il peut s'avérer nécessaire de poursuivre la lutte antivectorielle en ciblant des populations à risque définies pour prévenir une reprise de la transmission locale.

Il est établi que la transmission du paludisme peut persister après la mise en œuvre d'un programme de lutte contre le paludisme largement efficace. Les sources et les risques de « transmission résiduelle » peuvent varier suivant le site, la période et les interventions du « programme de lutte contre le paludisme efficace » en cours. Cette variation pourrait bien être due à une combinaison tant du comportement des moustiques que du comportement humain, comme lorsque les gens vivent ou se rendent dans des zones forestières, ou dorment dans des habitations qui ne sont pas protégées, ou qu'une espèce locale de moustique vecteur pique et/ou se repose à l'extérieur des habitations, ce qui lui permet d'éviter d'entrer en contact avec la PIH et les MII.

Des interventions complémentaires peuvent être utilisées en plus des MII et de la PIH dans certains contextes et circonstances. Des recommandations sur les traitements larvicides avec des insecticides chimiques ou biologiques sont présentées dans un autre chapitre. La mise en œuvre d'interventions complémentaires doit être conforme aux principes décrits dans *[l'Action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017-2030](#)* [13].

Après l'élimination du paludisme, la couverture des activités de lutte antivectorielle doit être maintenue dans les zones réceptives où il existe un risque notable de réintroduction.

Il est indispensable que tous les pays avec transmission active du paludisme, et en particulier ceux qui approchent de l'élimination, développent et maintiennent de solides capacités en matière de surveillance épidémiologique et entomologique, et des systèmes de santé robustes. La capacité à détecter et répondre aux éventuelles résurgences avec des mesures de lutte antivectorielle appropriées implique de disposer des informations entomologiques nécessaires (c'est-à-dire du statut de sensibilité des vecteurs aux insecticides et des préférences en matière d'activité et de repos). Une telle capacité est également nécessaire pour évaluer en détail le potentiel paludogène, une condition préalable pour déterminer si la lutte antivectorielle peut être réduite (ou focalisée).

Résumé des recommandations

La lutte antivectorielle est une composante essentielle des stratégies visant à prévenir, combattre et éliminer le paludisme. Les Lignes directrices unifiées comprennent : i) des recommandations élaborées d'après les revues systématiques des éléments probants disponibles sur l'efficacité des interventions de lutte antivectorielle ; et ii) des recommandations existantes de l'OMS qui ont été élaborées précédemment. D'autres interventions de lutte antivectorielle sont en cours d'évaluation et d'analyse, et des recommandations fondées sur ces éléments probants seront ajoutées aux Lignes directrices. Si jamais les lecteurs constatent des divergences avec des publications antérieures de l'OMS, ils devront considérer que les présentes Lignes directrices remplacent les orientations précédentes.

Les Lignes directrices portent sur les interventions qui sont recommandées pour un déploiement à grande échelle et sur celles qui sont recommandées comme des interventions complémentaires. Les interventions de lutte contre les vecteurs du paludisme qui sont recommandées pour un déploiement à grande échelle peuvent être appliquées pour l'ensemble des populations exposées au risque de paludisme dans la plupart des contextes épidémiologiques et écologiques. Il s'agit : i) de la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) qui sont préqualifiées par l'OMS et qui, dans de nombreux endroits, restent des moustiquaires à imprégnation durable (MID) ; et ii) de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) avec un produit préqualifié par l'OMS. Il est possible d'envisager d'avoir recours à des interventions complémentaires en plus des MII et de la PIH, selon les caractéristiques de l'endroit.

Les cibles du programme de lutte contre le paludisme, telles que détaillées dans les plans stratégiques nationaux, doivent être utilisées pour orienter le processus décisionnel visant à définir des ensembles d'interventions adaptés au contexte. La détermination de la combinaison des interventions à utiliser et du niveau de couverture de chaque intervention doit tenir compte : des données locales qui permettent de guider la hiérarchisation des interventions ; des fonds disponibles ; du rapport coût-efficacité relatif des options d'intervention dont on dispose ; des ressources qui seraient nécessaires pour fournir un accès dans le contexte plus large de la couverture sanitaire

universelle ; de la faisabilité du déploiement de l'intervention (ou des interventions) au niveau de couverture souhaité ; et de l'objectif stratégique du pays. La couverture « optimale » des composantes d'un ensemble d'interventions pour une zone géographique donnée qui en résultera dépendra également d'autres facteurs propres au site tels que l'intensité passée et actuelle de la transmission, la couverture passée et actuelle des interventions, l'acceptabilité, et l'équité d'accès et d'utilisation.

L'OMS encourage les administrateurs des programmes à entreprendre un exercice de hiérarchisation des ressources afin d'élaborer des combinaisons d'interventions qui soient spécifiques au contexte, puis de chercher à atteindre les niveaux de couverture optimaux que l'on considère comme étant réalisables sur les plans financier et programmatique.

En ce qui concerne les mesures de lutte contre les vecteurs du paludisme recommandées pour un déploiement à grande échelle – à savoir la distribution de MII et la PIH –, une couverture

optimale consiste à fournir aux populations exposées au risque de paludisme un accès aux MII conjugué à des activités de promotion de la santé afin que leur utilisation soit aussi élevée que possible, et d'assurer un remplacement rapide ; ou à fournir à ces populations une mise en œuvre régulière de la PIH. Il convient de déployer l'une ou l'autre des interventions à un niveau qui offre le meilleur rapport qualité-prix tout en tenant compte des réalités programmatiques. Concrètement, cela implique souvent de quantifier les produits pour faire en sorte que la population à risque ait un accès complet à l'intervention tout en admettant que ni la couverture ni l'accès ne seront de 100 % en raison des insuffisances du système. En ayant conscience de ces contraintes, c'est au moment de décider des interventions à mettre en œuvre qu'il convient alors d'envisager d'autres options, allant de la chimioprévention à des mesures de lutte antivectorielle complémentaires, au lieu d'essayer d'atteindre l'objectif utopique d'une couverture complète de la population.

4.1.1. Interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle

Les interventions qui sont recommandées pour un déploiement à grande échelle dans la lutte contre les vecteurs du paludisme sont celles dont l'efficacité pour réduire ou prévenir les infections et/ou les maladies chez les humains a été démontrée et qui sont largement applicables pour les populations exposées au paludisme dans la plupart des contextes épidémiologiques et écologiques. De ce point de vue, l'OMS recommande : i) la distribution de MII préqualifiées par l'OMS, et ii) la PIH avec un produit préqualifié par l'OMS. La seule exception est le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) qui n'a pas été préqualifié. Cet insecticide peut être utilisé pour la PIH si l'on ne dispose pas d'alternative aussi efficace et efficiente, et s'il est utilisé conformément à la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants [29].

Moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII)

L'OMS recommande les MII – qui restent des moustiquaires à imprégnation durable (MID) dans de nombreux contextes – pour protéger les populations exposées au risque de contracter le paludisme, y compris dans les zones où le paludisme a été éliminé ou la transmission interrompue, mais où le risque de réintroduction persiste. Une MII repousse, neutralise ou tue les moustiques entrant en contact avec l'insecticide sur le tissu constituant la moustiquaire, ce qui apporte une protection à l'utilisateur. Les MII peuvent être associées à un « effet de communauté » grâce auquel même les membres de la communauté qui ne dorment pas sous une moustiquaire bénéficient d'une certaine protection en raison de l'effet des moustiquaires traitées sur la longévité des moustiques (et, par conséquent, la capacité vectorielle). D'après des études à grande échelle sur le terrain [30][31] et des modèles de transmission [32][33], une couverture absolue $\geq 50\%$ par des moustiquaires bien imprégnées devrait entraîner une protection à l'échelle de la communauté pour les

non-utilisateurs dans la plupart des contextes et les bénéfices obtenus devraient s'accroître à mesure que la couverture augmente. Cela étant, un effet de communauté des MII n'a pas été observé dans toutes les situations [34][35]. Le Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS a entrepris une revue systématique des éléments factuels sur « l'effet de communauté » des MII afin de mieux étudier tant la présence/l'absence de cet effet en fonction des facteurs contextuels et des types d'étude, que la relation entre la couverture et l'impact au niveau communautaire dans les différents contextes de transmission où cet effet a été observé.

L'OMS distingue les trois principales catégories de MII ci-après. Ces catégories sont créées de manière officielle dès lors que l'utilité en matière de santé publique a été démontrée pour un premier produit.

- Les MII conçues pour tuer les populations de moustiques sensibles à l'insecticide qui cherchent à piquer, pour lesquelles (i) l'utilité en matière de santé publique par rapport aux moustiquaires non traitées a été démontrée et (ii) les effets entomologiques consistent à tuer les moustiques vecteurs sensibles à l'insecticide et à réduire les repas de sang. Cette catégorie comprend les moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde qui sont préqualifiées par l'OMS et les moustiquaires traitées de manière conventionnelle qui nécessitent un traitement périodique avec un kit spécifique préqualifié par l'OMS. L'utilité en matière de santé publique a été démontrée pour les produits faisant partie de cette catégorie et l'OMS recommande d'utiliser les moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde qui ont été préqualifiées dans le cadre de son programme de préqualification pour un déploiement à grande échelle.
- Les MII conçues pour tuer les moustiques résistants à l'insecticide qui cherchent à piquer, pour lesquelles l'utilité

en matière de santé publique par rapport à l'impact épidémiologique des moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde a été démontrée pour un premier produit. Cette catégorie comprend les moustiquaires traitées avec un insecticide pyréthrianoïde et un synergiste tel que le pipéronyle butoxyde (PBO), et devrait également inclure les moustiquaires traitées avec des insecticides autres que les formulations à base de pyréthrianoïde. L'utilité en matière de santé publique a été démontrée pour cette catégorie et l'OMS a formulé une recommandation en faveur de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO. L'utilité en matière de santé publique n'a pas été démontrée pour ce qui d'une première moustiquaire traitée par un insecticide autre qu'un pyréthrianoïde et il n'existe pour l'heure aucune recommandation concernant ce type de moustiquaires.

- Les MII conçues pour stériliser et/ou réduire la fécondité des moustiques résistants qui cherchent à piquer, pour lesquelles un premier produit doit faire la preuve de son utilité en matière de santé publique par rapport à l'impact épidémiologique des moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde. L'utilité en matière de santé publique des produits appartenant à cette catégorie reste encore à démontrer. Cette catégorie comprend les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de pyriproxifène (un régulateur de croissance des insectes) et elle sera créée lorsque l'utilité en matière de santé publique d'une première MII contenant un régulateur de croissance des insectes aura été démontrée. Il n'existe

pour l'heure aucune recommandation concernant l'utilisation de ce type de moustiquaires.

Les MII sont les plus efficaces lorsque le principal ou les principaux moustique(s) vecteur(s) pique(nt) principalement la nuit, après que les gens se sont couchés sous leur moustiquaire. Elles peuvent être utilisées tant à l'intérieur qu'à l'extérieur des habitations, dans la mesure où elles peuvent être convenablement suspendues (il convient toutefois de les accrocher à l'abri de la lumière directe du soleil, cette dernière pouvant altérer l'activité insecticide).

Pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH)

La PIH correspond à l'application d'un insecticide à effet rémanent sur les surfaces de repos potentielles des vecteurs du paludisme – tels que les murs intérieurs, les avant-toits et les plafonds des habitations ou des structures (y compris les abris des animaux domestiques) – où les vecteurs sont susceptibles d'entrer en contact avec l'insecticide. La PIH avec un produit qui a été préqualifié par l'OMS est recommandée pour un déploiement à grande échelle dans la plupart des zones d'endémie palustre. Le DDT, un insecticide qui n'a pas fait l'objet d'une préqualification, peut être utilisé pour la PIH si l'on ne dispose pas d'alternative aussi efficace et efficiente, et s'il est utilisé conformément à la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants.

Moustiquaires imprégnées d'insecticide (2019)

Moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde

Le déploiement de moustiquaires à imprégnation durable (MID) traitées uniquement par un pyréthrianoïde et préqualifiées par l'OMS est recommandé dans toutes les zones d'endémie palustre.

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

Pour protéger les populations exposées au risque de contracter le paludisme, y compris dans les zones où le paludisme a été éliminé ou la transmission interrompue, mais où le risque de réintroduction persiste, l'OMS recommande d'utiliser des MII qui ont été préqualifiées dans le cadre de son programme de préqualification.

Les MII sont les plus efficaces lorsque le principal ou les principaux vecteur(s) du paludisme pique(nt) principalement la nuit, après que les gens se sont couchés sous leur moustiquaire. Elles peuvent être utilisées tant à l'intérieur qu'à l'extérieur des habitations, dans la mesure où elles peuvent être convenablement suspendues (il convient toutefois de les accrocher à l'abri de la lumière directe du soleil, cette dernière pouvant altérer l'activité insecticide).

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

- Les MII réduisent significativement la mortalité juvénile toutes causes confondues, la mortalité liée au

paludisme, l'incidence du paludisme à *P. falciparum* et la prévalence de *P. falciparum*, ainsi que l'incidence des maladies graves par rapport à l'absence de moustiquaires.

- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet non souhaitable. Toutefois, il est possible que les MII jouent un rôle encore indéterminé dans l'apparition d'une résistance aux insecticides chez les vecteurs anophèles ; certains utilisateurs se plaignent qu'elles sont trop chaudes pour dormir dessous ; les moustiquaires neuves qui ont été déballées depuis peu sont susceptibles de provoquer une légère irritation passagère au niveau de la peau, des yeux, du nez, etc.

Qualité de l'évidence

D'après la revue systématique, les preuves sont FIABLES et indiquent que les effets souhaitables des MII en ce qui concerne la réduction des décès imputables au paludisme, des cas de maladie clinique et des infections sont significatifs par rapport à l'absence de moustiquaires et par rapport à l'utilisation de moustiquaires non traitées.

Ressources

- Une couverture optimale doit être atteinte et maintenue dans les zones d'endémie.
- Il est nécessaire d'assurer un meilleur suivi des moustiquaires après la distribution : durabilité, utilisation, couverture.

Justification

La revue systématique [36] a reproduit l'analyse initiale de 2003 qui portait à la fois sur des rideaux et des moustiquaires imprégnés d'insecticide. Elle comprend deux études évaluant uniquement des rideaux imprégnés d'insecticide et une étude évaluant à la fois des MII et des rideaux imprégnés d'insecticide. Aucune hétérogénéité manifeste n'a justifié une analyse de sous-groupe pour déterminer si les effets étaient différents et les résultats des études évaluant les rideaux imprégnés d'insecticide concordent avec ceux des études évaluant les MII. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices s'est appuyé sur l'analyse pour formuler des recommandations relatives aux MII uniquement.

La revue systématique [36] a généré des preuves fiables indiquant que, par rapport à l'absence de moustiquaires, les MII sont efficaces pour réduire le taux de mortalité juvénile toutes causes confondues, le taux d'accès palustres simples dus à *P. falciparum*, le taux d'incidence des accès palustres graves et la prévalence de *P. falciparum*. Les MII pourraient également réduire la prévalence de *P. vivax*, mais là, la preuve d'un effet est moins certaine.

Des preuves fiables indiquent que, par rapport à des moustiquaires non traitées, les MII réduisent le taux d'accès palustres simples dus à *P. falciparum* et la prévalence de *P. falciparum*. Des preuves modérément fiables indiquent que les MII réduisent également la mortalité juvénile toutes causes confondues par rapport à des moustiquaires non traitées. Les effets sur l'incidence des accès palustres simples à *P. vivax* et sur la prévalence de *P. vivax* sont moins clairs.

La revue systématique n'a pas mis en évidence d'effets non souhaitables des MII traitées par un pyréthrianoïde.

La recommandation actuelle de l'OMS relative aux MII concerne uniquement les moustiquaires qui ont été préqualifiées par l'OMS et qui ne contiennent qu'un insecticide de la classe des pyréthrianoïdes (classées « MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde ») [1]. Pour les MII qui ne font pour le moment pas l'objet d'une recommandation, notamment les moustiquaires traitées par une autre classe d'insecticides soit seule, soit en association avec un insecticide pyréthrianoïde, l'OMS définira les données requises pour évaluer leur utilité pour la santé publique en se basant sur les conseils techniques du VCAG. En 2017, une autre recommandation applicable aux moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde traitées par un synergiste (« moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO ») a été formulée d'après les derniers éléments probants disponibles [37].

Priorités pour la recherche :

- Déterminer l'efficacité des moustiquaires et insecticides de nouvelle génération dans les zones où la résistance aux pyréthrianoïdes est élevée.
- Produire des données factuelles pour évaluer les répercussions de la résistance aux insecticides sur les principaux paramètres étudiés (mortalité liée au paludisme, maladie clinique et prévalence de l'infection).
- Comparer l'efficacité des différents types de moustiquaires.

- Déterminer l'efficacité des moustiquaires dans les situations de transmission résiduelle/à l'extérieur des habitations.
- Déterminer le rôle que peut jouer le déploiement des MII dans les « points chauds » de transmission et les contextes d'élimination.

Moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO (2019)

Les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO préqualifiées par l'OMS font l'objet d'une recommandation soumise à conditions : elles peuvent être déployées à la place des moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde lorsque le principal ou les principaux vecteur(s) du paludisme présente(nt) une résistance aux pyréthrianoïdes qui est : a) confirmée, b) de niveau intermédiaire et c) due (au moins en partie) à un mécanisme de résistance impliquant les monooxygénases, tel que déterminé par les procédures standard.

Recommandation soumise à conditions basée sur des preuves modérément fiables

L'OMS

recommande d'utiliser les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO qui ont été préqualifiées dans le cadre de son programme de préqualification pour les zones où la résistance du principal ou des principaux vecteur(s) du paludisme est : a) confirmée, b) de niveau intermédiaire et c) due (au moins en partie) à un mécanisme de résistance impliquant les monooxygénases, tel que déterminé par les procédures standard.

Les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO associent des pyréthrianoïdes et un synergiste. Ce dernier inhibe certaines enzymes métaboliques du moustique qui fourniraient autrement un effet protecteur contre l'insecticide. Par conséquent, contre les vecteurs du paludisme qui présentent ce type de mécanisme de résistance, une moustiquaire imprégnée d'un pyréthrianoïde et de PBO doit avoir un effet létal plus important qu'une moustiquaire imprégnée uniquement d'un pyréthrianoïde.

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

- Par rapport aux MID standard, les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO peuvent diminuer la prévalence du paludisme dans les zones où l'on observe un niveau de résistance élevé à l'insecticide.
- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet non souhaitables. Toutefois, il est possible que, à l'instar des MII imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde, les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO jouent un rôle encore indéterminé dans l'apparition d'une résistance aux insecticides chez les vecteurs anophèles ; certains utilisateurs se plaignent qu'elles sont trop chaudes pour dormir dessous ; les moustiquaires neuves qui ont été déballées depuis peu sont susceptibles de provoquer une légère irritation passagère au niveau de la peau, des yeux, du nez, etc.

Qualité de l'évidence

D'après la revue systématique, les preuves de l'effet des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO sur la prévalence de l'infection palustre dans une zone où les moustiques présentent une forte résistance aux pyréthrianoïdes étaient MODÉRÉES.

Ressources

- Il est nécessaire de déterminer le statut en matière de résistance aux insecticides des principaux vecteurs et les mécanismes de résistance.
- Il est nécessaire d'assurer un meilleur suivi des moustiquaires après la distribution : durabilité, utilisation, couverture.

Justification

Des moustiquaires imprégnées à la fois d'un insecticide pyréthrianoïde et du synergiste PBO ont été mises au point.

Le PBO agit en inhibant certaines enzymes métaboliques du moustique (par exemple, les oxydases à fonction mixte) qui

exercer une action détoxifiante ou ont un pouvoir séquestrant sur les insecticides avant qu'ils ne puissent avoir un effet toxique sur le moustique. Par conséquent, contre les vecteurs du paludisme qui présentent ce type de mécanisme de résistance, une moustiquaire imprégnée d'un pyréthrianoïde et de PBO doit en théorie avoir un effet létal plus important qu'une moustiquaire imprégnée uniquement d'un pyréthrianoïde. Néanmoins, l'impact entomologique et épidémiologique des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO pourrait varier selon la biodisponibilité et la rétention du PBO dans la moustiquaire, et selon la conception de cette dernière (c'est-à-dire si elle est traitée par le PBO sur tous les pans ou sur seulement quelques-uns). Pour l'heure, on ne sait pas dans quelle mesure ces différences concernant leur conception/composition affectent l'efficacité relative des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO. Afin de clarifier cet aspect, l'OMS mène des études de non-infériorité avec des critères d'évaluation entomologiques en utilisant des cases expérimentales.

Les données épidémiologiques issues d'une étude contrôlée randomisée en cluster ont indiqué qu'une moustiquaire imprégnée d'un pyréthrianoïde et de PBO présentait un intérêt supplémentaire en matière de santé publique par rapport à une MID traitée uniquement par un pyréthrianoïde dans une zone où le principal ou les principaux vecteur(s) du paludisme présente(nt) une résistance confirmée aux pyréthrianoïdes d'intensité modérée et due (au moins en partie) à un mécanisme de résistance impliquant les monooxygénases, tel que déterminé par les procédures standard. Sur la base des preuves actuellement disponibles, l'OMS a conclu et recommandé ce qui suit :

- d'après les observations épidémiologiques et la nécessité de déployer des produits qui soient efficaces contre les moustiques résistants aux pyréthrianoïdes, les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO se voient octroyer une approbation soumise à conditions en tant que nouvelle catégorie OMS de produits de lutte antivectorielle ;
- les programmes nationaux de lutte contre le paludisme

et leurs partenaires doivent envisager d'utiliser des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO dans les zones où le principal ou les principaux vecteur(s) du paludisme présente(nt) une résistance aux pyréthrianoïdes qui est : a) confirmée, b) de niveau intermédiaire (comme défini ci-avant) et c) due (au moins en partie) à un mécanisme de résistance impliquant les monooxygénases, tel que déterminé par les procédures standard. Le déploiement des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO ne doit être envisagé que dans des situations où la couverture par des mesures de lutte antivectorielle efficaces (principalement MID ou PIH) ne sera pas réduite ; le principal objectif doit rester l'obtention et le maintien de la couverture optimale pour l'ensemble des personnes exposées au risque de contracter le paludisme ;

- d'autres éléments probants sur les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO sont encore nécessaires si l'on veut affiner l'orientation de l'OMS concernant l'utilisation de produits de cette catégorie ;
- les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO ne doivent pas être considérées comme un outil pouvant, à lui seul, permettre de gérer efficacement la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme. Il est urgent de mettre au point et d'évaluer des MID traitées par des insecticides non-pyréthrianoïdes et d'autres interventions de lutte antivectorielle innovantes pouvant être mises en œuvre dans tous les contextes afin de disposer d'alternatives à employer dans le cadre d'une stratégie globale de gestion de la résistance aux insecticides.

De plus amples informations sont disponibles dans le document intégral en ligne [35]. La recommandation soumise à conditions sera mise à jour à partir d'une revue systématique qui a été publiée fin 2018 [38] une fois que les résultats épidémiologiques d'une deuxième étude en cours auront été évalués par le VCAG.

Atteindre et maintenir une couverture optimale avec les moustiquaires imprégnées d'insecticide pour la prévention et la lutte contre le paludisme (2019)

Pour atteindre et maintenir une couverture optimale avec les MID, les pays doivent distribuer les moustiquaires gratuitement en ayant recours à la fois à des campagnes de distribution de masse et à une distribution régulière au moyen de divers canaux, par exemple les centres de soins prénatals et le Programme élargi de vaccination (PEV).

Les personnes recevant des moustiquaires imprégnées d'insecticide doivent être informées (par des stratégies de communication appropriées) qu'elles doivent continuer à utiliser leur moustiquaire après les 3 ans de durée de vie prévue, quel que soit l'état et l'ancienneté de la moustiquaire, et jusqu'à disposer d'une autre moustiquaire pour remplacer la première.

Énoncé de bonnes pratiques

Justification

Atteindre et maintenir une couverture optimale avec les moustiquaires imprégnées d'insecticide pour la prévention et la lutte contre le paludisme

En décembre 2017, l'OMS a publié une mise à jour des recommandations sur [l'obtention et le maintien de la couverture universelle avec les MID \[39\]](#). Ces recommandations ont été élaborées et révisées d'après l'avis d'experts dans le cadre d'une vaste consultation comprenant plusieurs phases d'examen par le MPAG. Ces recommandations ont été synthétisées ci-après et légèrement révisées pour mettre en exergue le fait qu'elles ne sont pas spécifiques aux MID mais concernent les MII en général.

Pour atteindre et maintenir une couverture optimale avec les MII, les pays doivent distribuer les moustiquaires gratuitement en ayant recours à la fois à des campagnes de distribution de masse et à une distribution régulière au moyen de divers canaux, notamment les centres de soins prénatals et le Programme élargi de vaccination (PEV). Les campagnes de masse se sont avérées être la seule manière économiquement avantageuse d'obtenir rapidement une couverture élevée et équitable. Il est également nécessaire de disposer de canaux de distribution régulière complémentaires car des déficits dans la couverture peuvent commencer à apparaître presque immédiatement après une campagne de distribution en raison de la détérioration ou de la perte de moustiquaires, ou encore de la croissance démographique.

Durant les campagnes de masse, il convient de distribuer 1 MII pour 2 personnes exposées au risque de paludisme. Toutefois, aux fins d'approvisionnement, le calcul pour déterminer le nombre de MII nécessaires doit être ajusté au niveau de la population étant donné que le nombre de membres au sein des ménages est souvent impair. Il faut par conséquent compter 1 MII pour 1,8 personne au sein de la population cible pour estimer les besoins en MII, à moins que l'on ne dispose de données en faveur d'un autre ratio. Dans les endroits où le recensement de la population le plus récent date de plus de 5 ans, les pays peuvent envisager d'inclure un excédent pour compenser les variations démographiques (par exemple, en ajoutant 10 % après avoir appliqué le rapport de 1,8) ou d'utiliser les données issues de précédentes campagnes de distribution de MII pour justifier une autre quantité tampon. En principe, les campagnes devraient être renouvelées tous les 3 ans, à moins que des éléments empiriques ne viennent justifier un intervalle plus long ou plus court. En plus de ces décisions fondées sur des données, un intervalle de distribution plus court peut également se justifier en cas de situations d'urgence humanitaire en ce sens que les personnes risquent de ne plus être couvertes par les mesures de lutte antivectorielle en raison de l'augmentation des mouvements de population, ce qui pourrait accroître le risque d'infection et le risque

d'épidémie.

La distribution régulière par les services de soins prénatals et le PEV doit être fonctionnelle avant, pendant et après les campagnes de distribution de masse. La distribution en milieu scolaire doit être arrêtée les années où ont lieu les campagnes afin d'éviter qu'il y ait un excédent de MII. Dans les zones où les distributions dans les écoles sont mises en œuvre à grande échelle et atteignent une couverture optimale, ces distributions peuvent même suffire et tenir lieu de campagnes de distribution de masse.

Il n'est pas recommandé de procéder à des campagnes complémentaires « de dépannage » (c'est-à-dire à la distribution de MII qui prend en compte les moustiquaires présentes dans les ménages pour fournir à chaque ménage le nombre exact de moustiquaires dont il a besoin de manière à atteindre la quantité cible). L'ample expérience acquise a montré qu'il n'est généralement pas possible de procéder à une quantification précise pour ce genre de campagnes et que le coût inhérent à la comptabilisation des moustiquaires déjà en place est supérieur aux bénéfices apportés.

Il devrait y avoir un seul plan national relatif aux MII qui englobe à la fois les stratégies de distribution régulière et de campagne de masse. Cet aspect doit être élaboré et mis en œuvre sous l'égide du programme national de lutte contre le paludisme, et reposer sur l'analyse des opportunités et contraintes locales, et sur la sélection d'une combinaison de canaux de distribution grâce auxquels il devra être possible d'atteindre la couverture optimale et de réduire au minimum les besoins non satisfaits. Ce plan unifié doit inclure une quantification exhaustive des moustiquaires et une analyse des lacunes pour tous les canaux de distribution des MII dans le secteur public. Dans la mesure du possible, le plan doit également intégrer une contribution importante de la part du secteur privé.

Par voie de conséquence, en plus des campagnes de masse, la stratégie de distribution pourrait comporter les éléments suivants.

- Services de soins prénatals, PEV et autres services de consultation pour la santé de l'enfant : ils doivent être considérés comme des canaux de distribution régulière des MII de priorité élevée dans les pays où ces services sont utilisés par une grande proportion de la population exposée au risque de paludisme, comme c'est le cas dans une grande partie de l'Afrique subsaharienne.
- Écoles, réseaux communautaires et confessionnels, et dispositifs d'accompagnement concernant l'agriculture et la sécurité alimentaire : ils peuvent également être envisagés comme canaux de distribution des MII dans les pays où ce type d'approche est réalisable et équitable. Il est particulièrement important d'étudier l'éventuel recours à ces canaux de distribution dans les situations d'urgence complexes.

- Canaux de distribution en lien avec l'activité professionnelle : dans certains endroits, en particulier en Asie, le risque de paludisme peut être fortement associé à certaines professions (par exemple, chez les ouvriers des plantations et les travailleurs agricoles et leurs familles, les mineurs, les soldats et les ouvriers forestiers). Dans ce contexte, on peut étudier les possibilités de distribution par des canaux tels que les employeurs du secteur privé, les organisations d'agriculteurs et des programmes organisés sur le lieu de travail.
- Canaux du secteur privé ou commercial : ces canaux peuvent compléter de manière non négligeable la distribution gratuite de MII entreprise par le biais des canaux du secteur public. L'accès aux MII peut également être accru en permettant l'échange de bons ou de coupons distribués par les canaux du secteur public contre une MII gratuite ou subventionnée dans des points de retrait ou de vente participants. Les MII distribuées par le secteur privé doivent faire l'objet d'une régulation selon le registre national des pesticides afin de faire en sorte que la qualité de ces produits soit conforme aux recommandations de l'OMS.

Il n'est pas recommandé d'acquérir des MII avec des caractéristiques plus onéreuses (par exemple, des moustiquaires en forme de cône) pour les pays d'Afrique subsaharienne, sauf si des données représentatives de la situation nationale montrent clairement que l'utilisation des MII augmente significativement parmi les populations exposées au risque de paludisme lorsque les moustiquaires sont dotées de caractéristiques particulières. Afin de documenter la base d'informations visant à étayer l'achat de moustiquaires plus onéreuses, une enquête sur les préférences des différents groupes de population exposés au risque de paludisme pourrait également se justifier s'il est peu probable que les moustiquaires standard soient adaptées au mode de vie de ces groupes, comme cela pourrait être le cas pour les populations nomades.

La durée de vie des MII peut varier grandement entre les différentes moustiquaires utilisées au sein d'un même ménage ou d'une même communauté, et également entre les

moustiquaires utilisées dans différents endroits. C'est la raison pour laquelle il est difficile de planifier le taux ou la fréquence de remplacement des moustiquaires, c'est-à-dire de prévoir les quantités à acheter et les intervalles de distribution. Tous les programmes de lutte contre le paludisme qui ont entrepris des distributions de MII à grande ou moyenne échelle doivent réaliser un suivi de la durabilité des MII conformément aux orientations disponibles afin de déterminer des intervalles de remplacement appropriés. Lorsque des éléments indiquent que les bénéficiaires ne prennent pas bien soin des MII ou ne les utilisent pas correctement, les programmes doivent concevoir et mettre en place des activités de communication visant à changer les comportements afin d'améliorer ces aspects.

Dans les pays où il est facile de se procurer des moustiquaires non traitées, les programmes nationaux de lutte contre le paludisme doivent favoriser l'accès aux MII. Des stratégies pour traiter les moustiquaires non traitées peuvent également être envisagées, par exemple, en facilitant l'accès à des kits de traitement insecticide.

À mesure que les programmes nationaux de lutte contre le paludisme mettent en œuvre différentes combinaisons de méthodes de distribution, il faudra suivre avec précision la couverture par les MII au niveau des districts. Des mesures correctives devront être enclenchées au niveau infranational si la couverture tombe en-dessous des cibles du programme. Le suivi devra préciser dans quelle mesure les divers canaux de distribution contribuent à la couverture globale des MII.

Les pays doivent générer des données sur des indicateurs standard définis concernant les taux de couverture et d'accès afin de déterminer si la couverture optimale a été atteinte et maintenue. Ces données doivent également servir de base à tout changement effectué dans la mise en œuvre afin d'améliorer les résultats et les progrès vers la réalisation des cibles programmatiques. Actuellement, les trois indicateurs de base déterminés dans le cadre d'enquêtes sont : i) la proportion de ménages équipés d'au moins une MII ; ii) la proportion de la population ayant accès à une MII au sein de leur ménage ; et iii) la proportion de la population déclarant avoir dormi sous une MII la nuit précédente (en fonction de l'âge [<5 ans ; 5-14 ans ; 15+ ans], du sexe et de l'accès aux MII).

Gestion des moustiquaires imprégnées d'insecticide usagées (2019)

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) usagées doivent être collectées uniquement si les conditions suivantes sont remplies : i) on ne laisse pas les communautés sans couverture, c'est-à-dire que de nouvelles moustiquaires imprégnées d'insecticide sont distribuées pour remplacer les anciennes ; et ii) un plan adapté et pérenne est en place pour éliminer le matériel collecté en toute sécurité.

Si les MII et leur emballage (sacs et matériel de conditionnement) sont collectés, la meilleure option pour leur élimination est l'incinération à haute température. Ils ne doivent pas être brûlés à l'air libre. En l'absence d'infrastructures appropriées, ils doivent être enterrés loin des points d'eau et, de préférence, dans un sol non perméable.

Les personnes recevant des MII doivent être informées (par des stratégies de communication appropriées) de ne pas jeter leurs moustiquaires dans des collections d'eau car l'insecticide résiduel présent sur les moustiquaires peut être toxique pour les organismes aquatiques (en particulier les poissons).

Énoncé de bonnes pratiques

Justification

Actuellement, les MID et la grande majorité de leur emballage (sacs et matériel de conditionnement) sont fabriqués à partir de matières plastiques non biodégradables [40]. Le déploiement à grande échelle des MID a soulevé des questions concernant la manière la plus appropriée et la plus économique de gérer les déchets plastiques générés, notamment du fait que, pour l'heure, la plupart des pays d'endémie ne disposent pas des ressources nécessaires pour gérer des programmes de collecte des MID et d'élimination des déchets.

Une étude pilote a été menée pour examiner les pratiques concernant l'usage et l'élimination des MID dans trois pays d'Afrique (Kenya, Madagascar et République-Unie de Tanzanie). Les résultats de cette étude conjugués à d'autres informations ont été utilisés pour élaborer des recommandations, par l'intermédiaire du VCTEG et du MPAG de l'OMS, sur les meilleures pratiques en matière de gestion des déchets générés par les MID.

Les points suivants représentent les principales conclusions de l'étude pilote et des autres éléments d'appréciation :

- Les MID entrant dans l'usage domestique chaque année en Afrique comptent pour approximativement 100 000 tonnes de plastique et représentent un taux de consommation de plastique de 200 grammes par habitant par an. En valeur absolue, ce chiffre est considérable mais il ne représente que 1 à 5 % environ de la consommation totale de plastique en Afrique, ce qui est donc modeste par rapport à d'autres sources de plastique et à d'autres formes de consommation de matières plastiques.
- Le plastique des MID est traité par une petite quantité d'insecticide pyréthrianoïde (moins de 1 % par unité de masse pour la plupart des produits) et l'emballage en plastique est par conséquent considéré comme un produit pesticide/contenant de pesticide.
- Les MID et autres moustiquaires usagées peuvent être utilisées à de nombreuses autres fins, généralement en

raison de l'inefficacité apparente de la moustiquaire, de l'altération de l'intégrité physique de la moustiquaire ou de la présence d'une autre moustiquaire.

- Les MID qui ne servent plus sont généralement éliminés au niveau de la communauté avec d'autres déchets ménagers : elles sont abandonnées dans la nature, brûlées à l'air libre ou bien déposées dans des fosses.
- Dans aucun des pays de l'étude pilote, une collecte des MID n'a été mise en œuvre sur une grande échelle, ni poursuivie sur la durée. Il pourrait être possible de recycler les MID, mais ce n'est ni pratique, ni économique pour l'heure, en ce sens qu'il faudrait adapter spécifiquement et moderniser les installations de recyclage avant que les matériaux contaminés par des insecticides ne puissent être incorporés à ce processus.
- Deux pratiques répandues et potentiellement dangereuses consistent à : i) sortir d'office les MID de leur sac au point de distribution et brûler les sacs que l'on jette avec les MID usagées, ce qui peut produire des fumées extrêmement toxiques contenant des dioxines et ii) jeter les MID usagées et leur emballage dans l'eau alors qu'il peut y avoir des concentrations élevées d'insecticide résiduel qui sont toxiques pour les organismes aquatiques, notamment les poissons.
- Les matières plastiques traitées par des insecticides peuvent être incinérées en toute sécurité dans des fours à haute température, mais la plupart des pays ne disposent pas des installations appropriées. L'enfouissement à distance des points d'eau et, de préférence, dans des sols non perméables est une méthode satisfaisante pour éliminer les sacs des moustiquaires et les MID usagées en l'absence d'incinérateur à haute température.
- Dans la majeure partie des pays, la mise en place et le renforcement des lois/réglementations relatives à la gestion des déchets plastiques au sens large incombent au ministère de l'environnement (autorité nationale en

charge de la gestion de l'environnement). Même si certains pays ont des procédures en place pour gérer les plastiques contaminés par des pesticides, il est peu réaliste d'attendre des programmes nationaux de lutte antipaludique et d'élimination du paludisme qu'ils résolvent à eux seuls le problème de la gestion des déchets issus des MID. Il faut des réglementations en matière de protection de l'environnement, un encadrement et des orientations de la part des autorités nationales en charge de l'environnement, et une surveillance exercée par des organismes internationaux, tels que le Programme des Nations Unies pour l'environnement.

Il est important de déterminer si les bénéfices pour l'environnement sont supérieurs aux coûts lorsque l'on choisit la meilleure solution pour éliminer les MID usagées et leur emballage. Pour les programmes de lutte contre le paludisme de la plupart des pays d'endémie, les options visant à organiser la collecte sont limitées. Dans la majeure partie des pays d'endémie palustre, le recyclage n'est, pour l'heure, pas une option envisageable en pratique (à quelques exceptions près pour les pays dans lesquels l'industrie du plastique est bien développée). L'incinération à haute température risque d'être onéreuse et difficile à organiser sur le plan logistique dans la plupart des contextes. En pratique,

lorsque les programmes de lutte contre le paludisme ont conservé ou collecté des matériaux d'emballage au cours de la distribution de MID, ils ont le plus souvent été brûlés à l'air libre. Cette méthode d'élimination peut entraîner l'émission de dioxines qui sont dangereuses pour la santé humaine.

Si ces matières plastiques (l'emballage, qui concerne le point de distribution, et les MID usagées, qui sont un problème épisodique au niveau des ménages lorsque la moustiquaire n'est plus utilisée) sont laissées dans la communauté, il est probable qu'elles seront réutilisées d'une manière ou d'une autre. L'exposition aux insecticides occasionnée par ce genre de réutilisation n'a pas encore été totalement étudiée, mais on estime que les impacts sanitaires et environnementaux négatifs attendus si on les laisse dans la communauté seront moins importants que si les déchets sont accumulés à un endroit et/ou s'ils sont brûlés à l'air libre.

Étant donné que les matériaux des moustiquaires ne représentent qu'une petite proportion de la consommation totale de plastique, il sera souvent plus efficace de traiter les MID usagées dans le cadre de programmes de gestion des déchets solides plus vastes et plus généraux. Les autorités nationales en charge de la gestion de l'environnement ont l'obligation, en collaboration avec d'autres partenaires concernés, d'étudier et de prévoir ce qu'il adviendra des MID usagées et du matériel d'emballage dans l'environnement.

Pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (2019)

L'utilisation de la pulvérisation d'un insecticide à effet rémanent préqualifié par l'OMS à l'intérieur des habitations est recommandée dans la plupart des zones d'endémie palustre. Le DDT n'a pas été préqualifié ; il peut être utilisé pour la PIH si l'on ne dispose pas d'alternative aussi efficace et efficiente, et s'il est utilisé conformément à la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants.

Recommandation forte basée sur des preuves peu fiables

La PIH est considérée comme une intervention appropriée lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- la majorité de la population de vecteurs s'alimente et se repose à l'intérieur des maisons ;
- les vecteurs sont sensibles à l'insecticide employé ;
- la population dort majoritairement à l'intérieur la nuit ;
- le profil de transmission du paludisme est tel que la population peut être protégée par une ou deux tournée(s) de pulvérisation par an ;
- la plupart des structures se prêtent à la pulvérisation ; et
- les structures ne sont pas éparpillées sur une zone étendue, ce qui entraînerait des coûts de transport et d'autres coûts logistiques importants.

La PIH est considérée comme une intervention

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

- La PIH réduit significativement la mortalité juvénile toutes causes confondues, la mortalité liée au paludisme, l'incidence du paludisme à *P. falciparum* et la prévalence de *P. falciparum*, ainsi que l'incidence des maladies graves par rapport à l'absence de PIH.

- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet non souhaitable. Toutefois, il est possible que la PIH joue un rôle encore indéterminé dans l'apparition d'une résistance aux insecticides chez les vecteurs anophèles ; la PIH nécessite que les occupants autorisent l'équipe de pulvérisation à pénétrer dans les habitations ; les occupants doivent enlever leurs objets personnels des maisons avant de procéder à la pulvérisation (les denrées alimentaires, par exemple) ; certaines formulations d'insecticide laissent des résidus inesthétiques sur les surfaces pulvérisées.

Qualité de l'évidence

Les éléments probants recensés dans la revue systématique ont été évalués comme étant PEU FIABLES. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices estime que même si les preuves qui ont été incluses dans la revue systématique sont PEU FIABLES, une forte recommandation en faveur de l'intervention se justifie par le fait qu'il existe un nombre considérable d'éléments probants – des données issues d'essais de mise en œuvre et des données programmatiques – qui remontent à plusieurs décennies. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices estime que ces éléments, lorsqu'ils sont considérés dans leur ensemble, fournissent des preuves solides de l'efficacité de la PIH en tant qu'intervention de prévention et de lutte contre le paludisme. Les MII sont considérées comme une intervention alternative tout aussi efficace.

Ressources

- Les décisions concernant la sélection de l'insecticide à utiliser dépendront du profil de résistance de la population locale de vecteurs.
- Une couverture optimale doit être maintenue dans les zones d'endémie.
- Le principal vecteur doit être endophile.
- La mise en œuvre de l'intervention doit avoir lieu avant le début du pic saisonnier de transmission.
- Il est important de contrôler l'activité résiduelle de l'insecticide ou des insecticides.

Justification

Dans le passé, lorsqu'elle était effectuée correctement, la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations s'est avérée être une intervention puissante pour réduire la densité et la longévité du moustique vecteur adulte et, par conséquent, pour réduire la transmission du paludisme. Il n'en reste pas moins que peu d'études contrôlées randomisées ont été menées sur la PIH, ce qui implique que le nombre de données disponibles pour une méta-analyse de type Cochrane est limité. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que les données issues de ces études randomisées, associées aux nombreux éléments probants générés à partir d'autres études, justifiaient la poursuite de la recommandation de la PIH pour la prévention et la lutte contre le paludisme. Une revue systématique des éléments probants issus d'études non randomisées sera entreprise pour étayer davantage cette recommandation ou la modifier, selon qu'il conviendra.

Les formulations d'insecticide pour la pulvérisation à l'intérieur des habitations [20] appartiennent à cinq grandes classes d'insecticides qui se répartissent trois modes d'action différents, selon le site qu'elles ciblent préférentiellement dans le vecteur :

Modulateurs des canaux sodiques

- Pyréthriinoïdes : alphacyperméthrine, deltaméthrine, lambda-cyhalothrine, étoufenprox, bifenthrine, cyfluthrine
- Organochlorés : DDT

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

- Organophosphorés : malathion, fénitrothion, pirimiphos-méthyl
- Carbamates : bendiocarbe, propoxur

Modulateurs compétitifs du récepteur nicotinique de l'acétylcholine

- Néonicotinoïdes : clothianidine

Des produits pour la PIH utilisant quatre de ces classes d'insecticides ont été préqualifiés par l'OMS ; en février 2019, aucune formulation contenant du DDT n'était préqualifiée pour la pulvérisation d'insecticide à effet

rémanant à l'intérieur des habitations. Les produits référencés ont été préqualifiés sur la base de leur sécurité, de leur qualité et de leur efficacité entomologique, ce qui inclut l'évaluation de leur effet sur la mortalité des moustiques lorsqu'ils sont appliqués sur diverses surfaces intérieures des habitations situées dans des zones d'endémie palustre. L'efficacité résiduelle doit être conservée pendant au moins trois mois après l'application de l'insecticide sur le substrat (du ciment, de la boue ou du bois en général) [41]. Les insecticides sont disponibles sous diverses formulations visant à accroître leur longévité selon les surfaces.

La PIH est considérée comme une intervention appropriée lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- la majorité de la population de vecteurs s'alimente et se repose à l'intérieur des maisons ;
- les vecteurs sont sensibles à l'insecticide employé ;
- la population dort majoritairement à l'intérieur la nuit ;
- le profil de transmission du paludisme est tel que la population peut être protégée par une ou deux tournée(s) de pulvérisation par an ;
- la plupart des structures se prêtent à la pulvérisation ; et
- les structures ne sont pas éparpillées sur une zone étendue, ce qui entraînerait des coûts de transport et d'autres coûts logistiques importants.

Pulvérisation d'insecticide à effet rémanant à l'intérieur des

habitations : un manuel opérationnel sur la PIH pour contrer la transmission du paludisme, et combattre et éliminer la maladie

La pulvérisation d'insecticide à effet rémanant à l'intérieur des habitations est une intervention de lutte antivectorielle permettant de réduire rapidement la transmission du paludisme. Il s'agit de l'application d'un insecticide à effet rémanant sur les murs intérieurs et les plafonds des bâtiments d'habitation où les vecteurs du paludisme sont susceptibles d'entrer en contact avec l'insecticide. Le [manuel opérationnel](#) [42] vise à aider les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme, les entomologistes et les agents de santé publique à concevoir, mettre en œuvre et maintenir des programmes de PIH de grande qualité.

Priorités pour la recherche :

- Répercussions de la PIH dans les zones urbanisées avec une conception des logements en constante évolution
- Effets de la PIH sur les populations de vecteurs résistantes aux insecticides
- Production d'éléments probants de grande qualité sur les répercussions de la rotation des insecticides en tant qu'instrument de gestion de la résistance aux insecticides
- Effets de la PIH selon le comportement des moustiques/les milieux (transmission à l'extérieur des habitations)

Accès aux moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ou à la pulvérisation d'insecticide à effet rémanant à l'intérieur des habitations (PIH) à des niveaux de couverture optimaux (2019)

L'OMS recommande de permettre l'accès à des mesures de lutte antivectorielle efficaces, à savoir aux MII ou à la PIH, à des niveaux de couverture optimaux pour l'ensemble des populations exposées au risque de paludisme dans la plupart des contextes épidémiologiques et écologiques.

Énoncé de bonnes pratiques

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

- Dans les zones de transmission stable, l'incidence du paludisme s'est avérée plus faible parmi les personnes ayant bénéficié de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanant à l'intérieur des habitations que parmi les personnes ayant reçu les moustiquaires imprégnées d'insecticide. Il pourrait y avoir une légère différence ou pas de différence entre la PIH et les MII pour ce qui est de la prévalence du parasite.
- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet non souhaitable. Toutefois, comme cela est indiqué dans le tableau « Des éléments probants à la prise de décision » pour les MII, il est possible que les moustiquaires imprégnées d'insecticide jouent un rôle encore indéterminé dans l'apparition d'une résistance aux insecticides chez les vecteurs anophèles ; certains utilisateurs se plaignent qu'elles sont trop chaudes pour dormir dessous ; les moustiquaires neuves qui ont été déballées depuis peu sont susceptibles de provoquer une légère irritation passagère au niveau de la peau, des yeux, du nez, etc. De la même manière, la PIH est susceptible de jouer un rôle encore indéterminé dans l'apparition d'une résistance aux insecticides chez les vecteurs anophèles ; elle

nécessite que les occupants autorisent l'équipe de pulvérisation à pénétrer dans les habitations ; les occupants doivent enlever leurs objets personnels des maisons avant de procéder à la pulvérisation (les denrées alimentaires, par exemple) ; certaines formulations d'insecticide laissent des résidus inesthétiques sur les surfaces pulvérisées.

Qualité de l'évidence

Les éléments probants ayant fait l'objet de la revue systématique ont été évalués comme étant PEU FIABLES ou TRÈS PEU FIABLES. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices estime que même si les preuves qui ont été incluses dans la revue systématique sont PEU FIABLES, une forte recommandation en faveur de l'une ou l'autre des interventions se justifie par le fait qu'il existe un nombre considérable d'éléments probants – des données issues d'essais de mise en œuvre et des données programmatiques relatives à la PIH – qui remontent à plusieurs décennies. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices estime que ces éléments, lorsqu'ils sont considérés dans leur ensemble, fournissent des preuves solides de l'efficacité de la PIH en tant qu'intervention de prévention et de lutte contre le paludisme, et que les moustiquaires imprégnées d'insecticide sont considérées comme une intervention alternative tout aussi efficace.

Resources

Les ressources et autres considérations qui s'appliquent sont similaires à celles relatives à la PIH et aux MII.

Justification

Pour ce qui est de l'efficacité relative de la PIH par rapport aux MII, nous ne disposons que de preuves peu fiables pour les zones de forte transmission et pour les zones de transmission instable. Il n'a par conséquent pas été possible de parvenir à une conclusion définitive quant à la comparaison de leur efficacité. Pour l'heure, l'OMS considère donc que ces deux interventions ont une efficacité comparable et il n'y a pas de recommandation générale visant à orienter le choix vers l'une plutôt que l'autre. En règle générale, les préférences des programmes nationaux de lutte contre le paludisme, des bénéficiaires ou des donateurs reposent sur des facteurs opérationnels, tels que des problèmes, supposés ou réels, de mise en œuvre (voir la

Section 4.1.4.2) et la nécessité d'éviter, de réduire et de gérer la résistance aux insecticides (voir la Section 4.1). Les considérations financières, telles que le coût et le rapport coût-efficacité, sont également des facteurs majeurs de la prise de décision et le choix des mesures de lutte contre les vecteurs du paludisme doit, de ce fait, être intégré dans un processus de hiérarchisation qui tient compte du coût et de l'efficacité de toutes les interventions antipaludiques disponibles, et qui vise à obtenir un impact maximum à partir des ressources à disposition. Des évaluations du coût et du rapport coût-efficacité relatifs des MII et de la PIH sont en cours et seront intégrées dans la révision des Lignes directrices.

4.1.2. Association des moustiquaires imprégnées d'insecticide et de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Privilégier une couverture optimale avec les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ou la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH), plutôt que la combinaison des deux (2019)

Il convient d'assurer en priorité une couverture optimale et une haute qualité soit à la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide, soit à la mise en œuvre de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations, plutôt que d'introduire la seconde intervention pour compenser d'éventuelles insuffisances dans la mise en œuvre de la première.

Recommandation soumise à conditions contre l'association des interventions de base pour réduire la morbidité et la mortalité, basée sur des preuves modérément fiables

Dans les endroits

où une couverture optimale par les MII, telle que spécifiée dans le plan stratégique, a été atteinte et où celles-ci restent efficaces, ajouter la PIH pourrait avoir une utilité limitée pour réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme. Étant donné les contraintes en matière de ressources auxquelles font face les pays d'endémie palustre, il est recommandé de privilégier une bonne mise en œuvre soit de la distribution de MII, soit de la PIH plutôt que d'avoir recours aux deux interventions dans la même zone. Toutefois, l'association de ces interventions peut être envisagée pour prévenir, réduire et gérer la résistance aux insecticides dans la mesure où les ressources disponibles sont suffisantes.

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

- La revue systématique n'a mis en évidence aucun avantage à ajouter la PIH dans les zones où les MII sont utilisées.
- Dans les zones où une résistance aux pyréthrinoïdes a été confirmée, avoir recours à la PIH avec un insecticide non pyréthrinoïde est susceptible d'augmenter l'efficacité des mesures de lutte contre le paludisme.
- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet non souhaitable. Toutefois, l'association de deux interventions augmentera considérablement les coûts liés à l'achat des fournitures et les coûts opérationnels.

Qualité de l'évidence

Les éléments probants recensés dans le cadre des revues systématiques qui ne montrent aucun avantage à ajouter la PIH dans les situations où les MII sont déjà utilisées ont été évalués comme étant MODÉRÉMENT FIABLES.

Ressources

- L'ampleur de la résistance aux pyréthrinoïdes et ses répercussions sur l'efficacité des MII doivent être prises en considération.
- Le statut de résistance des vecteurs vis-à-vis du principe actif contenu dans la PIH proposée doit être connu.
- Dans les situations où les ressources sont limitées, il est peu probable qu'il soit financièrement possible de procéder à la fois à la distribution de MII et à la mise en œuvre de la PIH.
- Il est important de suivre :
 - la densité, les taux d'inoculation entomologique et les comportements des populations de vecteurs ;
 - le statut en matière de résistance aux insecticides et les études de résistance croisée ;
 - le contrôle de la qualité de la PIH et des MII ;
 - la couverture (accès et utilisation) des MII ;
 - la couverture de la PIH.

Justification

La revue systématique réalisée en 2014 sur la mise en place de la PIH en association avec la distribution de MII (en

particulier de MID imprégnées uniquement d'un pyréthrinoïde) a démontré que, dans les endroits où la

couverture par les MII est optimale et où celles-ci restent efficaces, l'utilité de la PIH pour réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme pourrait être limitée. Des orientations de l'OMS ont été élaborées en conséquence pour souligner la nécessité de mettre en œuvre correctement soit la distribution de MII, soit la PIH plutôt que d'avoir recours aux deux interventions dans la même zone [43]. Toutefois, l'association de ces interventions peut être envisagée pour prévenir, réduire et gérer la résistance aux insecticides dans la mesure où les ressources disponibles sont suffisantes (voir ci-après et la Section 4.1.6.2). Étant donné les contraintes en matière de ressources auxquelles font face les pays d'endémie palustre, le déploiement d'une deuxième intervention de lutte antivectorielle en plus d'une couverture optimale par une intervention déjà en place ne doit être envisagé que dans le cadre d'une analyse plus large pour l'établissement des priorités visant à obtenir un impact maximal à partir des ressources disponibles. Il y a des chances que, dans bien des cas, passer des MII à la PIH, ou inversement, plutôt que de les associer, soit la seule option

réalisable sur le plan financier.

Priorités pour la recherche :

- La base de connaissances concernant l'association de la PIH sans pyréthrianoïde et des MII dans le cadre de la gestion de la résistance aux insecticides doit être enrichie.
- L'acceptabilité des interventions combinées par les ménages et les communautés doit être déterminée.
- Les éléments probants attestant d'un effet de l'association PIH + MII par rapport à la PIH utilisée seule doivent être étudiés et synthétisés.
- Il est nécessaire de déterminer la corrélation entre les résultats entomologiques (issus des essais menés avec des cases expérimentales et des bio-essais en cône) et les résultats épidémiologiques.
- De nouveaux outils sont nécessaires pour suivre la qualité des interventions (PIH et MII).

Envisager l'association une fois la couverture optimale atteinte (2019)

Lorsqu'une couverture optimale a été atteinte avec les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ou la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH), les programmes peuvent envisager d'avoir recours à l'autre intervention pour permettre de prévenir, gérer et réduire la résistance aux insecticides. Les MII et les produits de PIH qui sont sélectionnés pour un déploiement conjoint ne doivent pas contenir la ou les même(s) classe(s) d'insecticide. Par exemple, la PIH avec un pyréthrianoïde ne doit pas être utilisée dans les mêmes habitations ou zones que les MII. La décision de mettre en place une deuxième intervention de lutte antivectorielle ne doit être prise qu'après avoir effectué une analyse visant à établir des priorités concernant l'ensemble des interventions de lutte contre le paludisme, pas uniquement les interventions de lutte antivectorielle, pour faire en sorte que toute ressource supplémentaire ait un impact maximal.

Énoncé de bonnes pratiques

Justification

La résistance aux insecticides compromet l'efficacité des interventions à base d'insecticides et constitue donc un élément essentiel à prendre en considération lorsqu'il s'agit de sélectionner les interventions de lutte antivectorielle si l'on veut que leur effet soit porté à un niveau aussi élevé que possible. Une approche pour prévenir, réduire et gérer la résistance des vecteurs aux insecticides consiste à déployer conjointement (c'est-à-dire à associer) des interventions faisant intervenir différents insecticides (voir la Section 4.1.6.2). En conséquence, les orientations de l'OMS qui ont été élaborées d'après la revue de 2014 font la distinction entre l'effet de l'association des interventions sur la morbidité et la mortalité associées au paludisme, et l'utilité de cette approche dans une stratégie de gestion de la résistance [15].

Résumé des conclusions (avec de légères mises à jour pour plus de clarté) ayant servi à l'élaboration des recommandations ci-dessus :

- dans les endroits où la couverture par les MII est élevée et où celles-ci restent efficaces, la PIH pourrait avoir une

utilité limitée pour réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme. Toutefois, la PIH pourrait être mise en œuvre dans le cadre d'une stratégie de gestion de la résistance aux insecticides dans les zones où il y a des MII [19] ;

- si les MII et la PIH doivent être associées sur le même lieu géographique, la pulvérisation devra être réalisée avec un insecticide non pyréthrianoïde ;
- les programmes de lutte antipaludique et d'élimination du paludisme doivent donner la priorité à une couverture optimale et à une haute qualité pour la distribution de MII ou la mise en œuvre de la PIH, plutôt que d'introduire la seconde intervention pour compenser d'éventuelles insuffisances dans la mise en œuvre de la première ;
- des éléments probants sont nécessaires pour déterminer dans quelle mesure l'association de la PIH et des MII est efficace dans les foyers de transmission du paludisme, y compris dans les zones de faible transmission. Des éléments en provenance de différents contextes éco-épidémiologiques en dehors de l'Afrique

sont également nécessaires ;

- tous les programmes, quel que soit le contexte de transmission, décidant de faire du déploiement conjoint des MII et de la PIH une priorité à défaut d'utiliser autrement leurs ressources financières devraient incorporer un programme rigoureux de suivi et d'évaluation (par exemple, avec une introduction par étapes de l'association) afin de déterminer si les moyens supplémentaires qui sont mis en œuvre ont l'effet escompté. De même, les pays qui utilisent déjà les deux interventions devraient procéder à une évaluation de l'efficacité de l'association par rapport aux MII ou à la PIH utilisée(s) seule(s).

Ces observations et ces conclusions ont été corroborées par une revue systématique des éléments probants (actuellement examinée par les pairs) qui a été réalisée à

l'occasion de la préparation des Lignes directrices [44].

Toutefois, les résultats d'une étude menée dans un district du Soudan qui ont été publiés par la suite ont montré que les moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde plus la pulvérisation d'un insecticide à effet rémanent non pyréthrianoïde à l'intérieur des habitations réduisaient l'incidence du paludisme de manière plus importante que les MII seules dans une zone où l'on observe une résistance aux pyréthrianoïdes [17]. Une mise à jour de la revue systématique sera nécessaire car d'autres éléments probants sont actuellement générés.

En outre, l'approche consistant à combiner des interventions pour gérer la résistance a été élaborée en grande partie en s'inspirant de la lutte contre les ravageurs dans l'agriculture et l'on dispose de peu d'éléments probants concernant la santé publique.

Envisager des interventions complémentaires une fois la couverture optimale atteinte avec les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ou la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) (2019)

Une fois qu'une couverture optimale a été obtenue avec les moustiquaires imprégnées d'insecticide ou la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations, des interventions complémentaires recommandées, dont l'utilité pour la santé publique a été démontrée, peuvent être déployées dans certains contextes et circonstances.

Énoncé de bonnes pratiques

La décision de déployer une intervention de lutte antivectorielle complémentaire ne doit être prise qu'après avoir effectué une analyse visant à établir des priorités concernant l'ensemble des interventions de lutte contre le paludisme, pas uniquement les interventions de lutte antivectorielle, pour faire en sorte que toute ressource supplémentaire ait un impact maximal.

Justification

Des interventions complémentaires, telles que la gestion des gîtes larvaires, peuvent être utilisées en plus des MII et de la PIH dans certains contextes et circonstances. Des recommandations sur les traitements larvicides avec des insecticides chimiques ou biologiques sont présentées dans un autre chapitre. Le VCAG, qui est spécialisé dans les questions portant sur les nouveaux outils, technologies et

approches, évalue actuellement un certain nombre de nouvelles interventions qui pourraient permettre d'agir sur la transmission résiduelle. La mise en œuvre d'interventions complémentaires doit être conforme aux principes décrits dans [l'Action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017-2030 \[12\]\[13\]](#).

Ne pas réduire les activités de lutte antivectorielle dans les zones où perdure une transmission locale du paludisme (2019)

Dans les zones où perdure une transmission locale du paludisme (indépendamment du niveau de transmission avant intervention et du niveau actuel), les interventions de lutte antivectorielle ne doivent pas être réduites. Dans ces zones, il faut s'efforcer d'atteindre et maintenir un accès à des interventions de lutte antivectorielle efficaces à un niveau optimal pour tous les habitants.

Énoncé de bonnes pratiques

Justification

L'accès à des interventions de lutte antivectorielle efficaces devra être maintenu dans la majorité des pays et des localités où la lutte contre le paludisme s'est avérée efficace. Cela comprend les lieux de transmission active du paludisme, ainsi que les endroits dans lesquels la transmission a été interrompue mais où persiste un certain niveau de réceptivité et de vulnérabilité. L'élimination du paludisme se définit par l'interruption de la transmission locale (réduction à zéro de l'incidence des cas de paludisme indigène) d'une espèce de parasite du paludisme donnée dans une zone géographique déterminée, à la suite d'activités d'intervention délibérées. Après l'élimination, des mesures soutenues visant à empêcher une reprise de la transmission sont généralement nécessaires [26]. Les interventions ne sont plus nécessaires une fois que l'éradication a été obtenue. Par éradication du paludisme, on entend la réduction permanente à zéro de l'incidence mondiale de l'infection

causée par l'ensemble des parasites du paludisme humain à la suite d'activités délibérées.

D'après un examen exhaustif des données historiques et une modélisation mathématique de simulation qui ont été entrepris par l'OMS en 2015, la réduction de la lutte contre les vecteurs du paludisme est associée à une forte probabilité de résurgence du paludisme, y compris dans la plupart des scénarios élaborés pour les zones où la transmission du paludisme est très faible ou a été interrompue. L'analyse historique et l'établissement de modèles de simulation ont l'un et l'autre clairement indiqué que le risque de résurgence était significativement plus important lorsque les taux d'inoculation entomologique et les taux d'importation des cas étaient plus élevés, et lorsque la couverture de la détection active des cas et de la prise en charge des cas était plus faible [27].

Réduire les activités de lutte antivectorielle dans les zones où la transmission a été interrompue (2019)

Les pays et les partenaires doivent investir dans les systèmes de santé, en particulier dans le renforcement de la surveillance épidémiologique et entomologique, afin de pouvoir repérer les zones pouvant potentiellement faire l'objet d'une réduction des activités de lutte contre les vecteurs du paludisme, et d'avoir la capacité de détecter rapidement toute résurgence potentielle du paludisme et d'y riposter de manière appropriée.

Si des zones où la transmission a été interrompue sont identifiées, la décision de réduire la lutte antivectorielle doit reposer sur une analyse détaillée incluant l'évaluation de la réceptivité et de la vulnérabilité de la zone, ainsi qu'une évaluation du système de surveillance active de la maladie, et des capacités de prise en charge des cas et d'action pour lutter contre les vecteurs.

Énoncé de bonnes pratiques

Justification

Au cours des phases de pré-élimination et d'élimination, garantir un accès optimal à la lutte antivectorielle aux populations à risque reste une priorité, même si l'effectif et la nature de ces populations peuvent évoluer au fur et à mesure que la transmission du paludisme diminue.

À mesure que l'incidence du paludisme diminue et que l'on avance vers l'élimination, une transmission de plus en plus hétérogène va donner lieu à des foyers de transmission active où la lutte antivectorielle devra être renforcée. Ces foyers peuvent être dus à une capacité vectorielle particulièrement intense, à l'interruption des services préventifs et thérapeutiques, à une évolution des vecteurs ou des parasites qui rend les stratégies en usage moins efficaces, ou à la réintroduction des parasites liée au déplacement de personnes infectées ou, plus rarement, de moustiques infectés. Des orientations relatives à la surveillance entomologique tout au long du processus, allant de la lutte contre le paludisme à son élimination, sont indiquées dans une autre publication [28].

Lorsque le paludisme a été éliminé, il peut s'avérer nécessaire

de poursuivre la lutte antivectorielle en ciblant des populations à risque définies pour prévenir une reprise de la transmission locale.

Il est établi que la transmission du paludisme peut persister après la mise en œuvre d'un programme de lutte contre le paludisme largement efficace. Les sources et les risques de « transmission résiduelle » peuvent varier suivant le site, la période et les interventions du « programme de lutte contre le paludisme efficace » qui est en cours. Cette variation pourrait bien être due à une combinaison tant du comportement des moustiques que du comportement humain, comme lorsque les gens vivent ou se rendent dans des zones forestières, ou dorment dans des habitations qui ne sont pas protégées, ou qu'une espèce locale de moustique vecteur pique et/ou se repose à l'extérieur des habitations, ce qui lui permet d'éviter d'entrer en contact avec la PIH et les MII/MID.

Après l'élimination du paludisme, la couverture des activités de lutte antivectorielle doit être maintenue dans les zones réceptives où il existe un risque notable de réintroduction

(c'est-à-dire les zones vulnérables).

Il est indispensable que tous les pays avec transmission active du paludisme, et en particulier ceux qui approchent de l'élimination, développent et maintiennent de solides capacités en matière de surveillance épidémiologique et entomologique, et des systèmes de santé robustes. La capacité à détecter et répondre aux éventuelles résurgences avec des mesures de lutte antivectorielle appropriées

implique de disposer des informations entomologiques nécessaires (c'est-à-dire du statut de sensibilité des vecteurs aux insecticides et des préférences en matière d'activité et de repos). Une telle capacité est également nécessaire pour évaluer en détail le potentiel paludogène, une condition préalable pour déterminer si la lutte antivectorielle peut être réduite (ou focalisée).

4.1.3. Interventions complémentaires

Gestion des gîtes larvaires

La gestion des gîtes larvaires correspond à la gestion des habitats aquatiques (plans d'eau) qui sont de potentiels gîtes pour les larves de moustiques afin d'empêcher les stades immatures (œufs, larves et nymphes) de se développer et de parvenir à maturité, et ainsi empêcher la formation de moustiques adultes. Il existe quatre types de gestion des gîtes larvaires :

- la modification de l'habitat, qui correspond à une altération permanente de l'environnement, par exemple une remise en valeur des sols ;
- la manipulation de l'habitat, qui est une activité récurrente, par exemple le rinçage à haut débit des courants d'eau ;
- les traitements larvicides, qui correspondent à l'application régulière d'insecticides biologiques ou chimiques aux plans d'eau ;
- la lutte biologique, qui consiste à introduire des prédateurs naturels dans les plans d'eau.

Généralement parlant, l'aménagement de l'environnement (modification et manipulation de l'habitat) doit, lorsque cela est possible, être la stratégie à privilégier pour réduire le nombre de gîtes larvaires. Cela étant, aucune revue systématique n'a été réalisée jusqu'ici pour étayer l'élaboration d'orientations par l'OMS dans ce domaine. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices n'a donc pas abordé la modification et la manipulation de l'habitat lors de la rédaction de cette 1^{re} édition des Lignes directrices. Des revues systématiques indépendantes des éléments probants disponibles sur ces interventions seront menées afin de servir de base aux orientations qui seront incluses dans le cadre d'une révision des Lignes directrices.

Répulsifs topiques, vêtements imprégnés d'insecticide et répulsifs aériens

Les répulsifs topiques, les vêtements imprégnés d'insecticide et les répulsifs aériens ont tous été proposés comme méthodes à envisager pour la prévention du paludisme dans les zones où les moustiques vecteurs piquent ou se reposent à l'extérieur,

ou bien piquent en début de soirée ou tôt le matin lorsque les gens ne sont pas dans les logements. Ils ont également été proposés pour des groupes de population spécifiques, comme les personnes qui n'habitent ou ne travaillent pas dans des structures en dur permanentes (par exemple, les migrants, les réfugiés, les personnes déplacées à l'intérieur du pays, le personnel militaire) ou les personnes qui travaillent à l'extérieur la nuit. Dans ces situations, l'efficacité des MII ou de la PIH peut être réduite. L'utilisation des répulsifs a également été proposée pour les groupes à haut risque, comme les femmes enceintes. Malgré la perspective de pouvoir fournir une protection individuelle contre les piqûres des vecteurs du paludisme, le déploiement de ces méthodes de protection personnelle dans le cadre de campagnes de santé publique menées à grande échelle s'est avéré limité, ce qui peut s'expliquer au moins en partie par le manque de preuve de leur utilité pour la santé publique. L'observance au quotidien et la bonne utilisation des répulsifs semblent être les principaux obstacles à l'obtention de l'impact qu'ils pourraient avoir en matière de santé publique [46]. L'utilisation de l'intervention à l'échelle de l'individu pour obtenir une protection personnelle est confrontée aux mêmes obstacles.

Pulvérisation spatiale

La pulvérisation spatiale correspond à la vaporisation d'insecticides à action rapide dans l'air sous forme de brume ou de fines gouttelettes afin de réduire le nombre de moustiques adultes dans les habitations et à l'extérieur. Les méthodes d'application comprennent : la brumisation thermique ; la distribution d'aérosols froids avec des pulvérisateurs à main ou à dos, des véhicules terrestres ou des dispositifs aériens ; et des pulvérisations répétitives par au moins deux passages très rapprochés. Elle est le plus souvent déployée en riposte à des épidémies et des flambées de maladies transmises par les moustiques telles que la dengue.

Amélioration de l'habitat

Les éléments probants dont on dispose indiquent que la mauvaise qualité des logements et un environnement péri-domestique dont on ne prend pas soin sont des facteurs de risque de transmission du paludisme, des arboviroses (par exemple, la dengue, la fièvre jaune, le chikungunya, la maladie

à virus Zika), de la maladie de Chagas et de la leishmaniose [47]. La fermeture des avant-toits ouverts, l'installation d'écrans moustiquaires ou de tulle moustiquaires sur les portes et les fenêtres, et le rebouchage des fissures et des trous présents au niveau des murs et des toits réduisent les points d'entrée des moustiques dans les habitations. Conjuguées à des toits et des plafonds métalliques, et à des murs intérieurs finis, ces modifications pourraient réduire la transmission du paludisme et d'autres maladies à transmission vectorielle.

Une revue récente a établi que la qualité des logements est un facteur de risque important pour l'infection palustre en Afrique subsaharienne pour tous les niveaux d'endémicité [49]. Toutefois, il reste nécessaire d'élaborer des recommandations

fondées sur des bases factuelles qui soient spécifiques aux logements et aux maladies à transmission vectorielle. À cette fin, le Département OMS Santé publique, déterminants sociaux et environnementaux de la santé développe actuellement des lignes directrices concernant le logement et la santé. Afin d'étayer l'élaboration de ces lignes directrices, l'OMS a chargé le CIDG d'entreprendre une revue systématique sur le logement et les maladies à transmission vectorielle. Dès qu'elles seront disponibles, les conclusions de cette analyse seront transmises au Groupe d'élaboration des lignes directrices en vue de formuler des recommandations reposant sur des bases factuelles et de les inclure dans les lignes directrices portant à la fois sur le logement et sur la lutte contre les vecteurs du paludisme.

Traitements larvicides (2019)

L'application régulière d'insecticides biologiques ou chimiques aux plans d'eau (traitements larvicides) est recommandée en tant qu'intervention complémentaire pour prévenir et lutter contre le paludisme dans les zones où l'on a atteint une couverture optimale par les moustiquaires imprégnées d'insecticide ou la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations, où les habitats aquatiques sont peu nombreux, fixes et repérables, et où cette application est à la fois possible et d'un bon rapport coût-efficacité.

Recommandation soumise à conditions basée sur des preuves peu fiables

Puisque les traitements larvicides ne réduisent que la densité des vecteurs, ils n'ont pas le même potentiel d'impact sur la santé que les MII et la PIH – lesquelles réduisent la longévité du vecteur et confèrent une protection contre les piqûres des vecteurs. De ce fait, on ne doit jamais considérer que les traitements larvicides peuvent se substituer aux MII ou à la PIH dans les zones où le risque de contracter le paludisme est important : ils représentent plutôt une potentielle stratégie complémentaire pour la lutte contre le paludisme en Afrique. Le traitement larvicide sera généralement l'option la plus efficace dans les zones où les habitats aquatiques sont peu nombreux, fixes et repérables, alors qu'il sera probablement moins faisable dans les zones où les habitats aquatiques sont abondants, éparpillés et changeants.

Les milieux suivants sont susceptibles de se prêter le mieux aux traitements larvicides en tant que mesure complémentaire mise en œuvre parallèlement aux MII ou à la PIH :

- *Zones urbaines : où les gîtes larvaires sont relativement peu nombreux, fixes et repérables par rapport aux habitations (qui sont la cible des MII ou de la PIH) ;*
- *Régions arides : où il est possible que les gîtes larvaires soient peu nombreux et fixes pendant une grande partie de l'année.*

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

- Les traitements larvicides pour les gîtes larvaires non étendus de moins de 1 km² sont susceptibles de contribuer à la réduction de l'incidence du paludisme et de la prévalence du parasite par rapport à l'absence de traitements. Cependant, on ne sait pas s'ils ont un effet dans les habitats aquatiques de grande envergure.
- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet non souhaitable. Toutefois, les traitements larvicides pourraient avoir une incidence sur la faune non ciblée ; il est possible que les communautés refusent leur application dans les sources d'eau potable ou dans l'eau utilisée à d'autres fins domestiques.

Qualité de l'évidence

Dans le cas des gîtes larvaires de moins de 1 km², les éléments probants qui ont été recensés dans le cadre de la revue systématique montrant que les traitements larvicides réduisent l'incidence du paludisme ont été évalués comme étant MODÉRÉMENT FIABLES. Les éléments probants indiquant que les traitements larvicides appliqués aux habitats de petite superficie réduisent la prévalence du parasite ont été évalués comme étant PEU FIABLES. Pour les habitats plus grands, les preuves d'un effet sur l'incidence ou la prévalence sont classées comme étant TRÈS PEU FIABLES.

Ressources

Il est essentiel de déterminer si, d'après l'avis d'experts techniques, des habitats donnés se prêtent, ou non, aux traitements larvicides.

Justification

Les traitements larvicides sont utilisés pour lutter contre le paludisme dans plusieurs pays, notamment la Somalie et le Soudan, mais d'après la revue systématique qui a été effectuée en 2019 sur les larvicides [50], les éléments probants indiquant un effet sur l'incidence du paludisme ou la prévalence parasitaire étaient modérément ou peu fiables pour les habitats non étendus. Puisque les traitements larvicides ne réduisent que la densité des vecteurs, ils n'ont pas le même potentiel d'impact sur la santé que les MII et la PIH – lesquelles réduisent la longévité du vecteur (un élément déterminant de l'intensité de la transmission) et confèrent une protection contre les piqûres des vecteurs. Il s'ensuit que l'on ne doit jamais considérer que les traitements larvicides peuvent se substituer aux MII ou à la PIH dans les zones où le risque de contracter le paludisme est important. Les traitements larvicides sont très souvent d'un bon rapport coût-efficacité dans les zones urbaines où l'on a le plus de chances de rencontrer les conditions appropriées. Ils ne sont généralement pas recommandés en milieu rural, hormis si des circonstances particulières limitent le nombre de gîtes larvaires et si des éléments spécifiques confirment que ce type de mesure peut réduire l'incidence du paludisme au niveau local.

Dans le [manuel opérationnel sur la gestion des gîtes larvaires](#) qui a été publié en 2013 [48], l'OMS conclut que les MID et

la PIH restent les piliers de la lutte contre les vecteurs du paludisme, mais que la gestion des gîtes larvaires représente une autre stratégie (complémentaire) pour la lutte contre le paludisme en Afrique. Le traitement larvicide sera généralement l'option la plus efficace dans les zones où les habitats aquatiques sont peu nombreux, fixes et repérables, alors qu'il sera probablement moins faisable dans les zones où les habitats aquatiques sont abondants, éparpillés et changeants. C'est à un(e) entomologiste qu'il doit revenir de déterminer si des habitats donnés se prêtent, ou non, aux traitements larvicides. Le manuel opérationnel de l'OMS porte sur l'Afrique subsaharienne, mais il y a tout lieu de penser que les principes préconisés peuvent s'appliquer à d'autres régions géographiques répondant aux mêmes critères. Les milieux suivants sont susceptibles de se prêter le mieux aux traitements larvicides en tant que mesure complémentaire mise en œuvre parallèlement aux MII ou à la PIH :

- Zones urbaines : où les gîtes larvaires sont relativement peu nombreux, fixes et repérables par rapport aux habitations (qui sont la cible des MII ou de la PIH) ;
- Régions arides : où il est possible que les gîtes larvaires soient peu nombreux et fixes pendant une grande partie de l'année.

Poissons larvivores (2019)

Aucune recommandation ne peut être émise car aucun élément de preuve sur l'efficacité (ou les dangers) des poissons larvivores n'a été recensé

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet souhaitable. Cela étant, les poissons peuvent servir de source de nourriture supplémentaire.

- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet non souhaitable.

Le Groupe d'élaboration des Lignes directrices constate qu'il existe des contextes spécifiques dans lesquels l'intervention est actuellement mise en œuvre et, dans ces contextes spécifiques, les membres du personnel des programmes estiment qu'elle est efficace.

Qualité de l'évidence

Le processus de revue systématique n'a pas identifié d'études remplissant les conditions requises qui démontrent l'effet des poissons larvivoires sur la transmission du paludisme ou l'issue de la maladie.

Ressources

- Selon les éléments disponibles, cette intervention nécessiterait que les habitats aquatiques des moustiques soient de grande taille, permanents et peu nombreux.
- Il serait nécessaire de disposer de capacités locales en matière d'élevage et de préservation des poissons, et de surveillance des habitats aquatiques.
- Il serait nécessaire de caractériser les milieux dans lesquels cette intervention pourrait être applicable.

Justification

La revue systématique menée en 2017 sur l'utilisation de poissons larvivoires [51] n'a pas identifié d'études portant sur les répercussions de cette intervention sur le paludisme et les éléments permettant d'étayer une recommandation ne sont donc pas suffisants. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices constate qu'il existe des contextes spécifiques dans lesquels l'intervention est actuellement mise en œuvre et, dans ces contextes spécifiques, les membres du personnel des programmes estiment qu'elle est efficace. Dans certains des endroits où les poissons larvivoires sont utilisés, les programmes ont généré des éléments probants ; toutefois, ils n'ont pas été inclus dans la revue systématique en raison de la structure inappropriée des études ou d'autres aspects. Le

Groupe d'élaboration des lignes directrices reconnaît qu'il peut y exister des données au niveau des pays et des programmes dont il n'a pas connaissance.

Priorités pour la recherche :

- Des études épidémiologiques bien conçues (et non des estimations de densité larvaire) devraient être menées dans les zones où les programmes incluent des poissons larvivoires afin de générer des éléments probants sur lesquels s'appuyer.

Répulsifs topiques (2019)

L'utilisation des répulsifs topiques pour la prévention du paludisme au niveau de la communauté n'est pas recommandée ; toutefois, les répulsifs topiques pourraient s'avérer bénéfiques en tant qu'intervention visant à fournir une protection personnelle contre les piqûres de moustique.

Recommandation soumise à conditions contre le déploiement, basée sur des preuves peu fiables

D'autres travaux sont nécessaires pour étudier l'utilité éventuelle des répulsifs topiques pour la santé publique en distinguant les effets qu'ils sont susceptibles d'avoir à l'échelle de l'individu et/ou de la communauté. L'analyse effectuée à ce jour indique qu'il n'y a pas d'effet significatif sur le paludisme lorsque l'intervention est déployée au niveau communautaire en raison du niveau élevé d'observance individuelle qu'il est nécessaire d'atteindre.

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet souhaitable. D'après l'avis d'experts et conformément aux recommandations actuelles de l'OMS, les répulsifs topiques peuvent néanmoins être utiles pour fournir une protection personnelle contre le paludisme.
- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet non souhaitable.

Qualité de l'évidence

D'après la revue systématique, les éléments probants montrant que le déploiement de répulsifs topiques en tant qu'outil de prévention du paludisme présente un avantage d'un point de vue de la santé publique ont été évalués comme étant PEU FIABLES.

Ressources

Le respect de l'application quotidienne des répulsifs demeure l'une des principales limites.

Justification

Les éléments probants issus des essais contrôlés randomisés qui ont été inclus dans la revue systématique effectuée en 2018 [52] ont apporté la preuve peu fiable d'un effet possible des répulsifs topiques sur la parasitémie palustre (à *P. falciparum* et à *P. vivax*). Les éléments probants ne sont pas suffisamment robustes pour déterminer si les répulsifs topiques ont un effet sur le paludisme clinique ou non.

Priorités pour la recherche :

- Étudier l'utilité éventuelle des répulsifs topiques pour la santé publique dans des contextes et populations cibles spécifiques

Vêtements imprégnés d'insecticide (2019)

L'utilisation des vêtements imprégnés d'insecticide pour la prévention du paludisme au niveau de la communauté n'est pas recommandée ; toutefois, les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient s'avérer bénéfiques en tant qu'intervention visant à fournir une protection contre le paludisme dans des groupes de population particuliers.

Recommandation soumise à conditions contre le déploiement, basée sur des preuves peu fiables

En

l'absence de moustiquaires imprégnées d'insecticide, certains éléments probants montrent que les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient réduire le risque d'infection palustre dans des populations particulières telles que les réfugiés et les militaires ; pour l'heure, on ignore si les résultats sont applicables à l'ensemble de la population.

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

- Il existe des preuves d'un effet de l'utilisation de vêtements imprégnés d'insecticide sur le paludisme clinique à *P. falciparum* et à *P. vivax* dans les camps de réfugiés ou dans d'autres situations de catastrophe en l'absence de MID.
- Aucun élément de preuve n'était disponible sur les effets épidémiologiques dans le reste de la population à risque.
- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet non souhaitable.

Qualité de l'évidence

Dans le cadre de la revue systématique, les éléments de preuve attestant d'un avantage apporté par l'utilisation de vêtements imprégnés d'insecticide comme outil de prévention du paludisme dans des populations particulières ont été évalués comme étant PEU FIABLES.

Ressources

Des vêtements de ce type pourraient être bénéfiques en tant qu'outil visant à fournir une protection personnelle contre le paludisme dans des groupes de population particuliers (réfugiés, militaires).

Justification

La revue systématique effectuée en 2018 a rassemblé des preuves peu fiables indiquant que les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient avoir une efficacité protectrice vis-à-vis des cas à *P. falciparum* et à *P. vivax*, au moins dans certaines populations particulières (réfugiés, personnel militaire et autres personnes exerçant des professions les exposant à un risque élevé) et lorsque les MII n'étaient pas utilisées [52]. Aucun élément de preuve n'était disponible sur les effets épidémiologiques dans le reste de la population à

risque.

Priorités pour la recherche :

- Étudier l'éventuel impact épidémiologique sur le paludisme dans l'ensemble de la population.
- Définir des approches visant à accroître l'observance.
- Développer des formulations qui améliorent la durabilité de l'efficacité insecticide.

Répulsifs aériens (2019)

Aucune recommandation relative à l'utilisation de répulsifs aériens dans la prévention et la lutte contre le paludisme ne peut être émise avant que les études évaluant leur impact épidémiologique sur le paludisme n'aient été terminées.

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet souhaitable. La méta-analyse n'a pas montré que les répulsifs aériens avaient un effet sur la parasitémie associée aux espèces de *Plasmodium*.
- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet non souhaitable.

Qualité de l'évidence

Dans le cadre de la revue systématique, les éléments probants montrant que les répulsifs aériens ont un effet sur le paludisme ont été évalués comme étant TRÈS PEU FIABLES.

Justification

Les preuves que les répulsifs aériens pourraient avoir une efficacité protectrice vis-à-vis de la parasitémie palustre sont très peu fiables. En conséquence, aucune recommandation relative à l'utilisation de répulsifs aériens dans la prévention et la lutte contre le paludisme ne peut être émise avant que davantage d'études évaluant leur impact épidémiologique sur le paludisme n'aient été menées.

Priorités pour la recherche :

- Étudier la possibilité que les répulsifs aériens aient un

effet de « répulsion-attraction » par lequel les moustiques vecteurs pourraient simplement se déplacer d'une zone traitée à une zone voisine non traitée.

- Mener des essais bien conçus et de bonne qualité générant des preuves épidémiologiques sur les effets des répulsifs aériens en tant qu'outil de prévention et de lutte contre le paludisme.
- Développer des formulations d'insecticides dont l'effet durerait plus longtemps.

Pulvérisation spatiale (2019)

La pulvérisation spatiale ne doit pas être entreprise pour la lutte contre le paludisme ; la priorité doit plutôt être donnée à la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations ou aux moustiquaires imprégnées d'insecticide.

Recommandation soumise à conditions contre le déploiement, basée sur des preuves très peu fiables

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet souhaitable. Les effets bénéfiques que l'on serait susceptible d'attendre de la pulvérisation spatiale risquent d'être faibles car les formulations d'insecticide utilisées ont un effet de courte durée. On considère généralement que les moustiques anophèles sont moins sensibles à la pulvérisation spatiale que les moustiques *Culex* ou *Aedes*.
- La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet non souhaitable.

Qualité de l'évidence

Le processus de revue systématique n'a recensé que des études d'observation faisant état du nombre de cas de paludisme par mois. Les preuves associées ont été évaluées comme étant TRÈS PEU FIABLES.

Ressources

- Les coûts devraient être élevés, pour un rapport coût-efficacité limité de l'intervention.
- Nécessité de disposer de matériel technique spécialisé.

Justification

Seules des études d'observation ont été recensées dans le cadre de la revue systématique et les preuves ont été classées comme étant très peu fiables [53]. Le manque de données issues d'études contrôlées randomisées, d'autres types d'essais ou d'études quasi-expérimentales n'a par conséquent pas permis d'évaluer de manière circonstanciée cette intervention et d'après les conclusions de la revue, on ne sait pas si la pulvérisation spatiale entraîne une réduction de l'incidence du paludisme. Les effets bénéfiques que l'on serait susceptible d'attendre de la pulvérisation spatiale risquent d'être faibles car les formulations d'insecticide utilisées ont un effet de courte durée. On considère généralement que les moustiques anophèles sont moins sensibles à la pulvérisation spatiale que les moustiques *Culex* ou *Aedes*. Souvent, la pulvérisation spatiale est utilisée lorsque le nombre de cas est à son maximum, ce qui est suivi d'une diminution du nombre de cas, que des mesures de lutte soient appliquées ou non. Il n'en reste pas moins que la

pulvérisation spatiale est souvent déployée en riposte à des flambées de maladies transmises par les moustiques. En raison de la grande visibilité de cette intervention, on décide d'utiliser cette approche généralement pour montrer que les autorités agissent en réponse à la flambée. Cette pratique doit être fortement déconseillée étant donnée les preuves limitées de l'efficacité de l'intervention, son coût élevé et le risque de gaspiller des ressources. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a par conséquent considéré qu'il était nécessaire d'élaborer une recommandation claire contre la pulvérisation spatiale dans la lutte contre le paludisme.

Priorités pour la recherche :

- Démontrer l'effet de l'intervention, en particulier dans les situations d'urgence, en concevant des essais de bonne qualité.

4.1.4. Autres aspects à prendre en considération pour la lutte antivectorielle

4.1.4.1. Situations particulières

Transmission résiduelle

L'OMS a conscience que même la mise en œuvre intégrale de la distribution des MII ou de la PIH ne suffira pas pour interrompre totalement la transmission du paludisme dans toutes les régions du monde [54]. Une transmission résiduelle persistera, même avec un accès optimal aux MII et leur utilisation effective, ou dans les zones où la couverture par la PIH est élevée. La transmission résiduelle résulte d'une combinaison de comportements humains et vectoriels. Par exemple, lorsque les gens habitent ou se rendent dans des zones forestières, ou dorment dans des habitations qui ne sont pas protégées, ou lorsque les espèces de moustiques vecteurs locales ont un ou plusieurs comportement(s) leur permettant d'esquiver les MII ou la PIH, comme piquer à l'extérieur en début de soirée avant que les gens ne soient rentrés et/ou se reposer à l'extérieur.

Il est grand temps d'accroître nos connaissances sur la bionomie des différentes espèces jumelles au sein des complexes d'espèces de vecteurs du paludisme, et de développer des nouvelles interventions et stratégies pour remédier à la transmission résiduelle. Pendant que ce travail est effectué, les programmes nationaux de lutte contre le paludisme doivent faire de la mise en œuvre effective des interventions actuelles une priorité afin de réduire la transmission au niveau le plus bas possible. Et parallèlement, ils devront collaborer avec des établissements universitaires ou des instituts de recherche pour produire des informations locales sur l'ampleur de la transmission résiduelle du paludisme, dont des informations sur les comportements humains et vectoriels, et sur l'efficacité des interventions existantes et celle des nouvelles interventions.

La transmission résiduelle est difficile à mesurer, tout comme l'impact spécifique d'outils supplémentaires sur cet aspect de la transmission active. Des méthodes standardisées visant à quantifier et à caractériser cette facette de la transmission sont nécessaires si l'on veut évaluer l'efficacité des interventions utilisées seules ou en association pour s'attaquer à ce défi biologique de la prévention, de la lutte et de l'élimination du paludisme.

Épidémies et situations d'urgence humanitaire

Pendant la phase aiguë d'une situation d'urgence humanitaire, les premiers objectifs de la lutte contre le paludisme sont d'assurer un diagnostic et un traitement rapides et efficaces. La lutte antivectorielle peut également jouer un rôle important dans la réduction de la transmission. Cela étant, on dispose de peu d'éléments probants sur l'efficacité des interventions de lutte antivectorielle déployées dans ces situations [55].

Pendant la phase aiguë, les décisions qui seront prises quant à la prévention et à la lutte contre les vecteurs dépendront

des éléments suivants :

- le risque d'infection palustre ;
- le comportement de la population humaine (par exemple, la mobilité, les endroits où les personnes dorment ou sont exposées aux moustiques vecteurs) ;
- le comportement de la population de vecteurs locale (par exemple, endophilie, endophagie, activité en début de soirée ou durant la nuit) ;
- le type d'abri disponible (par exemple, du matériel de récupération afin de parer au plus pressé, des bâches en plastique, des tentes, des logements plus permanents).

La prise en charge efficace des cas peut être complétée par la distribution de MII, en ciblant en premier lieu les groupes de population les plus susceptibles de développer un paludisme grave, mais avec l'objectif ultime d'atteindre et de maintenir une couverture optimale. La PIH peut également être appliquée dans des lieux bien organisés, comme les camps de transit, mais elle n'est généralement pas adaptée lorsque les habitations sont très dispersées, temporaires (moins de trois mois) ou construites avec des surfaces qui ne se prêtent pas à la pulvérisation. Elle convient le mieux pour protéger des populations plus grandes et plus regroupées, lorsque les abris sont plus permanents et solides.

Certaines interventions de lutte antivectorielle et mesures de protection personnelle ont été spécifiquement conçues pour être déployées dans les situations d'urgence extrême. Des bâches en plastique sont parfois fournies dans les premiers stades des situations d'urgence humanitaire pour permettre aux communautés touchées de construire des abris temporaires. Dans ces nouveaux regroupements, où l'abri est très basique, l'utilisation de bâches en plastique imprégnées d'insecticide pour construire des abris peut être une approche pratique, acceptable et faisable. Des bâches en polyéthylène tissé qui sont imprégnées d'un pyréthrianoïde pendant la fabrication se prêtent bien à la construction de ce type d'abri. De même que pour la PIH, les bâches en plastique imprégnées d'insecticide sont efficaces uniquement contre les moustiques endophiles, mais la mesure dans laquelle elles ont un effet sur la transmission reste à déterminer. Qui plus est, les bâches en plastique imprégnées de pyréthrianoïde ne doivent pas être déployées dans les zones où les vecteurs du paludisme locaux sont résistants aux pyréthrianoïdes.

Dans les situations d'urgence, il est également possible d'avoir recours à des couvertures ou des draps à imprégnation durable d'insecticide. Des couvertures ou Des draps légers sont souvent inclus dans les trousse de secours d'urgence. L'un des avantages des couvertures et des draps réside dans le fait qu'ils peuvent être utilisés partout où les gens dorment (à l'intérieur, à l'extérieur, dans tout type

d'abri). Néanmoins, de même que pour les bâches en plastique imprégnées d'insecticide, les éléments probants concernant l'efficacité de cette approche sont actuellement limités. Pour déterminer leur utilité pour la santé publique et élaborer des recommandations spécifiques sur ce type d'interventions, il faudrait des données issues d'études contrôlées randomisées menées au niveau des communautés sur des couvertures et des draps traités par un pyréthrianoïde longue durée et résistants au lavage.

En phase de post-urgence, il est peut-être possible d'atteindre une couverture optimale par les MII ou la PIH. La distribution de bâches en plastique imprégnées d'insecticide pour la construction d'abris pourrait s'avérer plus pratique dans les situations où l'utilisation des MII ou la mise en œuvre de la PIH ne sont pas possibles, même s'il n'existe actuellement aucune recommandation de l'OMS en faveur de cette intervention.

4.1.4.2. Défis associés à la mise en œuvre

La lutte antivectorielle joue un rôle essentiel dans la réduction de la transmission et de la charge des maladies à transmission vectorielle, et vient compléter les bénéfices obtenus en termes de santé publique grâce à la prise en charge des maladies. Malheureusement, pour l'heure, on est loin de tirer pleinement avantage de la lutte antivectorielle. L'OMS définit les raisons de ce manquement comme étant les suivantes [56] :

- les compétences nécessaires pour mettre en œuvre les programmes de lutte antivectorielle restent difficiles à trouver, en particulier dans les pays disposant de peu de ressources qui ont pourtant le plus besoin d'une lutte efficace contre les maladies à transmission vectorielle. Dans certains cas, cela a conduit à la mise en œuvre de mesures de lutte non adaptées, mal ciblées ou déployées avec une couverture insuffisante. Par voie de conséquence, cela a entraîné une utilisation non optimale des ressources et, parfois, une contamination évitable de l'environnement par les insecticides ;
- l'utilisation d'insecticides dans l'agriculture et la mauvaise gestion des insecticides dans les programmes de santé publique ont contribué à l'émergence de résistances chez les vecteurs de maladie ; et
- les programmes de développement, concernant notamment l'agriculture irriguée, la construction de barrages hydroélectriques, la construction de routes, la déforestation, le développement du logement et l'expansion industrielle, ont tous un effet sur les maladies à transmission vectorielle, mais les opportunités de collaboration intersectorielle et d'adoption de stratégies autres que celles reposant sur les insecticides sont rarement concrétisées.

Migrants et populations exerçant des activités à haut risque

Comme indiqué précédemment, les répulsifs topiques et les vêtements imprégnés d'insecticide peuvent être des interventions pratiques pour apporter une protection personnelle à des populations qui présentent un risque spécifique de contracter le paludisme en raison d'une exposition liée à leur activité professionnelle, comme le personnel militaire, les travailleurs de nuit et les ouvriers forestiers. Cela étant, les éléments probants dont on dispose ne viennent pas étayer un déploiement à grande échelle de ces interventions pour réduire ou prévenir l'infection et/ou la maladie chez les humains lorsqu'elles sont évaluées au niveau de la population et peu d'études ont rapporté des effets sur l'issue de la maladie au niveau individuel. Des données démontrant leur impact épidémiologique seraient nécessaires pour établir leur utilité pour la santé publique dans ces populations.

Acceptabilité, participation et considérations éthiques

On a tenu compte de l'acceptabilité et de la pertinence pour les utilisateurs finals des interventions de lutte antivectorielle présentées dans ces Lignes directrices lorsque les tableaux de synthèse des éléments probants ayant éclairé la prise de décision ont été élaborés dans le cadre du processus GRADE.

Les MII sont généralement acceptables pour la majorité des communautés. Dans nombre de pays d'endémie palustre, on a utilisé des moustiquaires non traitées pendant de nombreuses années avant de passer aux MII et même si cela ne fait pas très longtemps qu'elles sont utilisées, ce sont maintenant des outils familiers pour prévenir les piqûres de moustique. Les gens apprécient souvent la grande tranquillité apportée par une moustiquaire, ainsi que son efficacité pour lutter contre d'autres insectes indésirables. Lorsque le climat est très chaud, les MII peuvent s'avérer moins acceptables en ce sens qu'elles sont perçues comme réduisant la circulation de l'air, ce qui les rend trop chaudes pour bien dormir. Dans les zones de faible densité de moustiques ou de faible transmission du paludisme, les personnes et les communautés peuvent ressentir moins de bénéfices à utiliser des moustiquaires.

L'acceptation de la PIH par la communauté est déterminante pour la réussite du programme, en particulier parce que cela implique un bouleversement : les habitants doivent enlever certains objets et autoriser les équipes de pulvérisation à pénétrer dans toutes les pièces du logement. Des

pulvérisations fréquemment répétées sur de grandes périodes peuvent conduire à un refus de la part des habitants. Une diminution de l'acceptation a été un obstacle à une mise en œuvre efficace de la PIH dans diverses régions du monde [57].

Les traitements larvicides pour la lutte contre les vecteurs du paludisme ne sont actuellement pas employés à la même échelle que les MID ou la PIH. Cela implique qu'ils sont méconnus de nombreuses communautés. Les traitements larvicides devraient être plus acceptables dans les communautés qui ont une bonne connaissance du cycle biologique des moustiques et du lien avec la transmission du paludisme ou d'autres maladies. Les membres de la communauté peuvent avoir des inquiétudes quant à l'utilisation de larvicides dans l'eau potable ou d'autres sources d'eau domestique. Un programme de sensibilisation des communautés bien conçu est nécessaire pour faire en sorte que les communautés comprennent pleinement l'intervention et que l'on réponde à toute préoccupation concernant la santé et la sécurité.

La participation des communautés à la mise en œuvre des interventions de lutte antivectorielle prend souvent la forme d'éducation et d'information, les décisions relatives à la nécessité d'entreprendre les interventions étant prises aux niveaux international et national. Tenir compte du point de vue des communautés sur les interventions recommandées peut en favoriser l'acceptation et l'observance. À l'avenir, si l'on souhaite améliorer les interventions de lutte antivectorielle ou en élaborer de nouvelles, le mieux serait de renforcer la participation (par exemple, par des consultations, une inclusion au processus et une prise de décision conjointe) dès le début et en passant par les stades de planification et de mise en œuvre.

L'OMS a conscience qu'un bon processus d'élaboration des politiques nécessite souvent de prendre expressément en considération les questions éthiques en plus des éléments scientifiques. Néanmoins, les questions éthiques relatives à la lutte contre les maladies à transmission vectorielle et à la recherche dédiée n'ont pas, par le passé, bénéficié de l'analyse nécessaire pour améliorer encore les programmes de santé publique. En outre, les États Membres de l'OMS ne disposent pas d'orientations spécifiques dans ce domaine. Au cours de la Soixante-Dixième Assemblée mondiale de la Santé [58], le Directeur général a été prié « de continuer à élaborer et à diffuser des orientations normatives, des recommandations de politique générale et des orientations pour la mise en œuvre qui apportent aux États Membres un appui pour réduire la charge de morbidité et la menace des maladies à transmission vectorielle, et pour renforcer les capacités et les compétences en matière de ressources humaines en vue de garantir une lutte antivectorielle efficace, adaptée aux besoins locaux, durable et prenant en

compte les considérations d'éthique ; de passer en revue les aspects éthiques et les problèmes associés à la mise en œuvre de nouvelles approches de lutte antivectorielle et de fournir des orientations techniques sur ceux-ci afin de mettre au point des stratégies d'atténuation et de trouver des solutions ; et d'entreprendre un examen des aspects éthiques et des problèmes associés à la mise en œuvre de la lutte antivectorielle, en y incluant les déterminants sociaux de la santé, afin de mettre au point des stratégies d'atténuation et de trouver des solutions pour remédier aux inégalités en santé. » Une réunion a été organisée par l'OMS pour recenser les questions éthiques associées aux maladies à transmission vectorielle : cela a constitué la première étape vers la préparation de lignes directrices appropriées d'ici les deux années suivantes [59]. D'autres travaux ont été entrepris pour élaborer des orientations. Une fois disponibles, elles seront répercutées sur les présentes Lignes directrices.

Parmi les questions éthiques spécifiquement associées à la lutte antivectorielle qui ont été recensées lors de la réunion de février 2017, citons l'éthique relative à : la lutte antivectorielle coercitive ou dont l'exécution a été demandée par les organes délibérant, l'usage des insecticides (et la résistance croissante des vecteurs aux insecticides), et la recherche sur de nouvelles technologies de lutte antivectorielle et/ou leur déploiement. Les moustiques génétiquement modifiés font partie de ces innovations pouvant présenter de vraies difficultés, la question étant notamment de savoir comment empêcher leur propagation au delà des zones géographiques initialement ciblées et limiter les effets éventuels sur la faune locale. L'OMS a mis en place un processus solide pour évaluer les nouvelles interventions de lutte antivectorielle [60] afin de faire en sorte que celles-ci soient totalement et correctement examinées avant de recommander leur utilisation.

Équité, genre et droits humains

L'objectif de tout le travail de l'OMS est d'améliorer la santé de la population et de réduire les inégalités en santé. Des améliorations durables apportées au bien-être physique, mental et social nécessitent des actions dans lesquelles une attention particulière est portée à l'équité, aux principes des droits humains, au genre et aux autres déterminants sociaux de la santé. Mettre davantage l'accent sur l'équité, les droits humains, le genre et les déterminants sociaux est l'une des idées présentes dans le treizième programme général de travail de l'OMS.

Dans cette optique, l'OMS s'est engagée à fournir des orientations sur l'intégration d'approches durables qui favorisent l'équité en santé, promeuvent et protègent les droits humains, soient respectueuses des différences entre hommes et femmes, et agissent sur les déterminants sociaux dans les programmes et mécanismes institutionnels de

l'OMS ; à promouvoir l'analyse de données ventilées et le suivi des inégalités en santé ; et à fournir des orientations sur l'intégration d'approches durables qui favorisent l'équité en santé, promeuvent et protègent les droits humains, soient respectueuses des différences entre hommes et femmes, et agissent sur les déterminants sociaux dans le soutien apporté par l'OMS au niveau des pays [61].

L'OMS préconise une couverture optimale avec les interventions de lutte antivectorielle recommandées. Ainsi, la lutte contre les vecteurs du paludisme devrait être mise en œuvre sans discrimination fondée sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la religion ou d'autres caractéristiques. Dans certains cas, des moyens particuliers sont nécessaires pour atteindre les populations qui sont isolées géographiquement ou qui adoptent un mode de vie nomade.

Contrairement à la situation que l'on observe avec le VIH et la tuberculose, le paludisme n'a pas été associé à une discrimination systématique vis-à-vis de personnes ou de groupes que l'on pense être à risque élevé de contracter l'infection. Cela étant, le paludisme touche de manière disproportionnée les populations les plus vulnérables, à savoir les personnes défavorisées en milieu rural, les femmes enceintes, les enfants, les migrants, les réfugiés, les prisonniers et les populations autochtones. Pour ces populations, les inégalités sociales et la marginalisation politique peuvent entraver l'accès aux services de santé et des obstacles supplémentaires peuvent même être créés par la langue, la culture, un assainissement insuffisant, le manque d'accès à l'information sanitaire, l'absence de consentement éclairé concernant le dépistage et le traitement, et l'incapacité à payer les frais qui restent à la charge des usagers pour les services médicaux. Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme sont de plus en plus incités à repérer les groupes vulnérables et les situations où l'accès aux services est inéquitable, et à concevoir des approches, stratégies et activités spécifiques dans le respect des droits humains pour s'affranchir des inégalités, notamment entre hommes et femmes.

Implications en termes de ressources et hiérarchisation des ressources

Dans cette 1^{re} édition des Lignes directrices, les implications en termes de ressources et le rapport coût-efficacité des interventions de lutte antivectorielle ne pouvaient être abordés, pour l'essentiel, qu'en s'appuyant sur l'avis d'experts. Même s'il est reconnu que, théoriquement, ces aspects devraient reposer sur des éléments probants, on ne disposait pas d'éléments suffisamment clairs sur la manière de compiler et présenter les données pour ce volet au moment de la rédaction des Lignes directrices. Des recommandations fondées sur des bases factuelles élargies aux implications en termes de ressources seront élaborées,

puis incluses dans le cadre d'une révision des Lignes directrices.

Pour l'heure, la revue systématique la plus récente des coûts et du rapport coût-efficacité des interventions de lutte antivectorielle est parue en 2011, d'après des études publiées entre 1990 et 2010 [62]. Les éléments probants compilés étaient issus de l'utilisation des MII/MID et de la PIH dans quelques sites d'Afrique subsaharienne. Les auteurs avaient constaté une grande disparité dans les coûts inhérents à la mise en œuvre des interventions : ces variations étaient la conséquence aussi bien des différents contextes que des diverses méthodes de calcul des coûts employées ; ces études avaient rarement été entreprises en parallèle d'évaluations cliniques et épidémiologiques. D'après la revue, les MII/MID et la PIH se montraient invariablement efficaces par rapport à leur coût dans toutes les études, mais les éléments probants visant à comparer leur rapport coût-efficacité n'étaient pas suffisants. Le Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS coopère avec des partenaires pour mettre à jour l'analyse des éléments probants relatifs au coût et au rapport coût-efficacité des interventions de lutte antivectorielle abordées dans les Lignes directrices.

L'analyse du rapport coût-efficacité – la comparaison des coûts et des résultats des différentes interventions possibles – peut être un outil utile pour mesurer l'importance des avantages supplémentaires pour la santé par unité supplémentaire de ressources dépensée. L'OMS propose une série d'outils pour faciliter l'analyse coût-efficacité à l'échelle du pays, notamment dans le cadre du projet CHOICE [63]. L'utilisation du rapport coût-efficacité associé à des seuils de rentabilité, tel que cela a été appliqué dans la revue susmentionnée, donne une indication de l'optimisation des ressources pour une intervention. Cela étant, l'optimisation des ressources ne doit pas être utilisée comme un critère indépendant pour la prise de décision. Elle doit plutôt être utilisée parallèlement à d'autres considérations, parmi lesquelles l'accessibilité économique et l'impact budgétaire [64]. L'élaboration d'orientations supplémentaires visant à éclairer l'utilisation des ressources sera au cœur des préoccupations en incorporant des recommandations claires sur l'utilisation des ressources au cours de la préparation des tableaux GRADE, à l'image du travail effectué par d'autres départements de l'OMS [65]. Étant donné que les aspects à prendre en considération concernant les ressources dépendent fortement du contexte et ne se prêtent donc pas à une description suffisamment détaillée pour guider la hiérarchisation des ressources pour la lutte antivectorielle au niveau des pays, il est également prévu de mener un travail pour éclairer la prise de décision au niveau du pays, mais il sortira du cadre de ce document d'orientation global.

Ressources humaines et capacité entomologique

D'après l'*Action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017-2030* [13], il n'est possible d'obtenir une lutte antivectorielle efficace et durable que si l'on dispose de ressources humaines en nombre suffisant, d'infrastructures appropriées et d'un système de santé fonctionnel. Une évaluation des besoins en matière de lutte antivectorielle [15] aidera à déterminer les capacités du moment, à définir les besoins pour réaliser les activités proposées, à cerner les possibilités d'amélioration de la lutte antivectorielle et à orienter la mobilisation des ressources.

Les premières mesures essentielles consistent à faire l'inventaire des ressources humaines, institutionnelles et financières, et des infrastructures (insectarium et laboratoire d'entomologie opérationnels pour l'identification des espèces et les tests de résistance, véhicules, matériel de pulvérisation, etc.) disponibles, et à évaluer les structures organisationnelles existantes de lutte antivectorielle. L'inventaire doit porter sur l'ensemble des ressources disponibles aux niveaux national et infranational, y compris au niveau des districts. Une évaluation plus large des

ressources utiles dont on dispose en dehors du programme de lutte contre les maladies à transmission vectorielle, à savoir dans les administrations municipales, dans les ministères ne relevant pas de la santé, dans les instituts de recherche et chez les partenaires opérationnels, doit être réalisée. Une évaluation des structures de carrière dans les programmes nationaux et sous-nationaux est également importante. Un plan détaillé pour renforcer les capacités humaines et institutionnelles, ainsi que les infrastructures nécessaires au sein des programmes devra alors être défini. Le plan devra établir les ressources supplémentaires nécessaires pour atteindre les objectifs souhaités, ainsi que les coûts associés, et définir des attributions claires pour chaque poste à pourvoir.

Des priorités en matière de renforcement des capacités du personnel déjà en place doivent être définies sur la base d'une évaluation approfondie des besoins en formation conduite par le ministère de la santé conformément aux orientations de l'OMS disponibles [66].

4.1.4.3. Suivi et évaluation de la lutte antivectorielle

Le suivi fait intervenir la collecte et la notification systématiques de données afin de déterminer les progrès qui ont été accomplis dans la mise en œuvre d'un programme ou d'une stratégie. L'évaluation se traduit par une analyse rigoureuse et l'attribution des effets à un programme ou une stratégie. L'association du suivi et de l'évaluation permet de mieux comprendre la relation de cause à effet entre mise en œuvre et impact, et elle sert à guider la planification et la mise en œuvre, à évaluer l'efficacité, à repérer les aspects pouvant être améliorés et à rendre compte des ressources utilisées.

Le suivi et l'évaluation des interventions de lutte antivectorielle sont abordés en détail dans le manuel de référence de l'OMS sur la surveillance, le suivi et l'évaluation du paludisme [26]. À cela s'ajoute une brève description de l'assurance de la qualité ci-après.

Assurance de la qualité des interventions de lutte antivectorielle

L'assurance de la qualité correspond à la mise en œuvre d'activités systématiques bien planifiées afin d'éviter que les services ou les produits soient de qualité inférieure.

Une efficacité moins élevée que prévu peut être due à divers facteurs ayant trait à la mise en œuvre, notamment à une application inadéquate de l'intervention, à une mauvaise planification des achats, à la mauvaise qualité des produits utilisés et à l'incapacité d'obtenir une couverture optimale.

Les activités d'assurance de la qualité doivent être continues, systématiques et indépendantes. Il est nécessaire d'exercer un suivi et une supervision de manière continue pour faire en sorte que le personnel soit convenablement formé et respecte les directives techniques concernant l'application des pesticides et la sécurité individuelle. Les programmes de lutte antivectorielle doivent comprendre un programme d'assurance de la qualité pour suivre l'efficacité de leurs activités. Un tel programme d'assurance doit suivre les performances des opérateurs et les résultats des activités de lutte.

La publication relative au système-type d'assurance-qualité de l'OMS pour les organismes d'achat [67] décrit en détail les étapes et les procédures de l'assurance qualité dans le cadre de l'achat de produits pharmaceutiques et d'outils diagnostiques, mais les principes s'appliquent de la même manière aux produits de lutte antivectorielle.

Pour les produits de lutte antivectorielle, les principes généraux de l'assurance de la qualité sont les suivants :

- se procurer uniquement des produits figurant sur la liste de préqualification de l'OMS dédiée à la lutte contre les vecteurs du paludisme ;
- demander au fournisseur/fabricant de fournir un certificat d'analyse pour chaque lot de produit livré ;
- faire réaliser, par un(e) agent(e) indépendant(e), une inspection et un échantillonnage avant expédition conformément aux orientations de l'OMS et/ou aux

normes de l'Organisation internationale de normalisation (ISO) ;

- faire réaliser un contrôle avant expédition par un laboratoire de contrôle de la qualité indépendant (préqualifié par l'OMS, certifié ISO 17025 ou accrédité selon les bonnes pratiques de laboratoire) conformément aux méthodes de test de l'OMS/la CIPAC pour vérifier que le produit est conforme aux spécifications pour lesquelles il a été approuvé ;
- réaliser un contrôle à réception dans le pays (contrôle de qualité après expédition) uniquement si des risques spécifiques en lien avec le transport ont été identifiés ou si des préoccupations particulières concernant les performances potentielles du produit justifient cette dépense supplémentaire ;
- faire figurer dans les conditions de l'appel d'offres des clauses stipulant le remplacement gratuit des expéditions échouant aux contrôles de la qualité, ainsi que l'élimination de ces lots défectueux ;
- mener une surveillance après la mise sur le marché, selon le produit et le contexte, pour suivre les performances dans le temps et s'assurer que les produits restent conformes à leurs spécifications et/ou aux performances recommandées qui ont été fixées par l'OMS. Dans le cas des MII, cela peut signifier tester aussi bien la durabilité physique que l'efficacité de l'insecticide. Pour les produits utilisés dans le cadre de la PIH, leur bioefficacité sur les surfaces pulvérisées de différentes natures (par exemple terre, brique), selon qu'il conviendra, doit être régulièrement testée lorsqu'un insecticide est introduit pour la première fois dans un pays, en se conformant aux procédures de l'OMS. L'évaluation ultérieure de la perte d'efficacité de l'insecticide sur les surfaces pulvérisées doit être effectuée uniquement si cela est nécessaire, étant donné qu'elle entraîne un coût supplémentaire. Les pays peuvent faire de la surveillance après la mise sur le marché l'une de leurs priorités lorsqu'ils ne disposent pas de données nationales sur certaines MID ou certains produits de PIH, ou lorsqu'ils possèdent des

données isolées sur les mauvaises performances de certains produits. Toutes les parties prenantes du pays, dont l'autorité nationale de réglementation, doivent s'accorder sur la nécessité et l'ampleur des activités proposées. Toutes les évaluations doivent être effectuées dans le respect des orientations de l'OMS.

L'assurance de la qualité de l'application sur le terrain des interventions de lutte antivectorielle doit faire partie intégrante de la stratégie du programme national et inclure :

- une formation de grande qualité pour tous les membres du personnel prenant part à la mise en œuvre des interventions de lutte antivectorielle sur le terrain ;
- une supervision, une surveillance et un suivi réguliers des opérations de terrain ;
- un contrôle régulier de la qualité des opérations de PIH au moyen du bio-essai en cône de l'OMS sur les surfaces pulvérisées ;
- un contrôle régulier de la concentration d'insecticide sur les MII à l'aide du bio-essai en cône de l'OMS et/ou d'analyses chimiques.

Le bio-essai en cône de l'OMS (de préférence avec des anophèles entièrement sensibles en provenance d'un insectarium) est actuellement le seul outil qui soit disponible pour évaluer la bioefficacité des MII et la qualité de l'application des insecticides par pulvérisation sur les murs et autres surfaces intérieures. Des tests colorimétriques sont en cours de développement et permettront de quantifier rapidement la quantité d'insecticide présente sur une surface qui a été pulvérisée en situation réelle, sans avoir besoin de recourir à un bio-essai sur des moustiques vivants. Lorsqu'ils seront disponibles, ces tests colorimétriques devraient faciliter et accélérer les contrôles d'assurance de la qualité des applications d'insecticide par pulvérisation.

4.1.5. Besoins en matière de recherche

Pendant l'élaboration des Lignes directrices, un certain nombre de domaines nécessitant un travail supplémentaire pour étoffer les orientations fournies ont été identifiés. Dans le cadre de la révision des Lignes directrices, il conviendra :

- de réaliser une revue systématique des données relatives aux interventions de PIH issues d'études autres que des essais contrôlés randomisés en cluster. Bien que cette intervention soit utilisée depuis longtemps et que l'on dispose donc d'une expérience opérationnelle abondante,

peu d'études contrôlées randomisées ont été menées sur la PIH. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices estime que la force des recommandations actuelles sur cette intervention, et leurs points de détail, pourraient être améliorés grâce à une revue systématique de données supplémentaires issues d'études non randomisées ;

- de réaliser des revues systématiques supplémentaires sur le logement et deux interventions de gestion des gîtes larvaires, à savoir la modification et la manipulation de

- l'habitat ;
- d'examiner les éléments probants actuels relatifs à l'utilisation des ressources et d'élaborer des tableaux GRADE plus étoffés contenant cette information en vue d'éclairer la hiérarchisation des interventions. Ce processus devra suivre l'exemple d'autres orientations de l'OMS, telles que celles sur l'utilisation du délamanide dans le traitement de la tuberculose multirésistante [65] ;
- de rédiger un chapitre visant à fournir des informations utiles pour collecter des données sur les coûts en même temps que l'on mène des travaux de recherche afin d'inclure ces informations dans le manuel dédié à la méthodologie des essais qui a été récemment publié par l'OMS pour le compte du VCAG [68]. La collecte de données sur les coûts dès le début du processus d'évaluation des nouvelles interventions s'avérera utile pour réunir des éléments factuels sur l'utilisation des ressources, sur lesquels les éditions ultérieures des Lignes directrices pourront s'appuyer ;
- de réaliser une revue systématique des données sur les coûts et sur le rapport coût-efficacité pour toutes les interventions de lutte antivectorielle afin de compléter les éléments probants à partir desquels les recommandations sont construites et d'identifier les lacunes en matière de connaissances dans ces domaines ;
- d'identifier les ressources de bases qui sont associées aux recommandations, y compris les ressources du système de santé (formation, supervision, etc.), afin d'aider les pays à évaluer leurs propres besoins en ressources et l'impact budgétaire ;
- d'élaborer de nouvelles orientations sur le déploiement d'interventions mieux adaptées aux situations particulières, avec par exemple l'objectif de lutter contre la transmission résiduelle et de protéger des populations spécifiques qui sont fortement exposées au paludisme en raison de leur activité professionnelle.

4.2. Chimiothérapies préventives et administration de masse de médicaments

La chimioprévention consiste à utiliser des antipaludiques en prophylaxie. L'utilisation des médicaments pour la chimioprophylaxie n'est pas abordé en détail dans les présentes lignes directrices en dehors de la brève description des conditions générales d'utilisation ci-après.

Le paludisme peut être évité en prenant des médicaments qui inhibent le développement du stade hépatique (pré-érythrocytaire) ou des médicaments qui éliminent les stades sanguins asexués, aussi appelés prophylaxie suppressive. Les agents utilisés sur le stade hépatique (atovaquone + proguanil, primaquine) peuvent être arrêtés peu après que la personne a quitté la zone d'endémie, tandis que les agents utilisés sur les stades sanguins asexués doivent être pris pendant au moins 4 semaines après être sorti de la zone afin d'éliminer les parasites asexués qui sont libérés à partir du foie quelques semaines après l'exposition. Pour les voyageurs, la chimioprophylaxie commence avant de pénétrer dans la zone d'endémie afin d'en évaluer la tolérabilité, et pour que les médicaments qui sont éliminés lentement puissent atteindre les concentrations thérapeutiques.

Les traitements préventifs permettent d'éviter la maladie en procurant des concentrations thérapeutiques de médicaments dans le sang pendant la période où le risque de contracter le paludisme est le plus élevé. Les chimiothérapies préventives contre le paludisme actuellement recommandées par l'OMS comprennent le traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (TPIg), le traitement préventif intermittent du nourrisson (TPIIn) et la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS).

L'administration de masse de médicaments pour réduire la morbidité et la mortalité

On a eu beaucoup recours à l'administration de masse de médicaments antipaludiques sous diverses formes au cours des 80 dernières années. L'objectif est d'apporter des concentrations thérapeutiques d'antipaludiques à une proportion de la population cible aussi importante que possible afin de guérir toutes les infections asymptomatiques et également de prévenir les réinfections pendant la période de prophylaxie post-traitement [69]. L'administration de masse de médicaments réduit rapidement la prévalence et l'incidence du paludisme à court terme, mais son impact à plus long terme, les obstacles à son acceptation par la communauté et sa contribution éventuelle au développement de la pharmacorésistance doivent encore être évalués par davantage d'études [70].

De façon générale, l'objectif de l'administration de masse de médicaments est de réduire la transmission du paludisme (voir la Section 6) mais, ces dernières années, elle a également été utilisée sur une durée limitée pour réduire la morbidité et la mortalité imputables au paludisme dans le cadre de la riposte initiale en cas d'épidémie, parallèlement à la mise en place rapide d'autres interventions. En outre, le recours à une administration de masse de médicaments de durée limitée permet de réduire la morbidité et la mortalité imputables au paludisme dans des situations d'urgence complexes, dans les circonstances exceptionnelles où le système de santé est débordé et dans l'incapacité de répondre aux besoins des communautés touchées.

Lors des campagnes de masse, chaque habitant d'une population ou d'un secteur géographique donné(e) est invité, de manière coordonnée, à prendre un traitement antipaludique à peu près au même moment et à des intervalles réguliers. Cela nécessite une mobilisation importante de la communauté afin d'atteindre un niveau élevé d'acceptation et de participation. Il est

nécessaire que la communauté soit bien informée et participe de manière enthousiaste. En outre, l'intervention doit bénéficier de structures d'appui très complètes.

Le choix optimal du calendrier d'intervention dépend de la cinétique d'élimination de l'antipaludique (par exemple, lorsque l'association dihydroartémisinine + pipéraquline est utilisée, le médicament est administré une fois par mois pendant 3 mois aux doses thérapeutiques car les taux résiduels de pipéraquline permettent d'empêcher les réinfections pendant 1 mois). En fonction des contre-indications des médicaments utilisés, il est possible que les femmes enceintes, les jeunes nourrissons et certains autres groupes de la population doivent être tenus à l'écart de la campagne. En conséquence, les médicaments utilisés, le nombre de cycles de traitement, l'intervalle optimal entre les administrations et les structures d'appui nécessaires sont tous des éléments spécifiques au contexte et font l'objet de recherches actives.

Les médicaments utilisés pour l'administration de masse de médicaments doivent avoir une efficacité attestée dans la zone de mise en œuvre et, de préférence, présenter une longue demi-vie. L'OMS recommande que le médicament utilisé pour l'administration de masse de médicaments soit différent de celui utilisé pour le traitement de première intention. Les programmes doivent inclure un suivi de l'efficacité et de l'innocuité des

antipaludiques déployés pour l'administration de masse de médicaments, ainsi que de l'apparition éventuelle de résistances [71].

L'OMS reconnaît qu'il est nécessaire de faire davantage de recherches afin d'optimiser les méthodes de mise en œuvre des programmes d'administration de masse de médicaments, l'objectif devant être de stimuler la participation communautaire, d'accroître l'observance du traitement et d'évaluer leur efficacité. La modélisation peut aider à choisir la méthode la plus adaptée pour organiser l'administration de masse de médicaments en fonction de la situation épidémiologique et à estimer son impact probable.

Les éléments probants concernant l'utilisation de l'administration de masse de médicaments pour réduire la charge de morbidité palustre seront examinés en 2021 et des orientations seront élaborées en conséquence. En l'absence de preuves suffisantes, l'OMS ne recommande pas l'utilisation de l'administration de masse de médicaments dans des situations autres que pour les zones proches de l'élimination, les épidémies et les situations d'urgence complexes [72].

Voir la publication de l'OMS [Administration de masse de médicaments contre le paludisme à falciparum – Manuel pratique](#) [73].

4.2.1. Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (TPIg)

Traitement préventif intermittent pendant la grossesse (2015)

Dans les régions d'Afrique où le paludisme est endémique, administrer un traitement préventif intermittent par sulfadoxine-pyriméthamine à toutes les femmes au cours de leur première ou deuxième grossesse (TPIg-SP) dans le cadre des soins prénatals. L'objectif est d'administrer au moins trois doses en commençant au cours du deuxième trimestre, les doses devant être administrées à au moins 1 mois d'intervalle.

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

Conseils Pratiques

L'infection palustre au cours de la grossesse est un problème majeur de santé publique qui comporte des risques notables pour la mère, le fœtus qu'elle porte et le nouveau-né. L'OMS recommande un ensemble d'interventions pour prévenir et lutter contre le paludisme durant la grossesse, incluant la promotion et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations, la prise en charge appropriée des cas avec la mise en place rapide d'un traitement efficace et, dans les zones de transmission modérée à forte de *P. falciparum*, l'administration d'un TPIg-SP.

Dans la revue systématique [74], la réduction du risque de faible poids de naissance était constante pour un grand nombre de niveaux de résistance à la SP. Le groupe ayant reçu trois doses ou plus a également présenté moins de paludisme placentaire. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne les événements

indésirables graves. D'après ces résultats, l'OMS incite dorénavant à ce que, dans les zones d'Afrique où la transmission du paludisme est modérée à forte, un TPIg-SP soit administré à toutes les femmes enceintes lors de chaque consultation prénatale programmée, en commençant dès que possible au cours du deuxième trimestre, si tant est que les doses de SP soient administrées à au moins 1 mois d'intervalle. L'objectif est d'administrer au moins trois doses.

Dans plusieurs pays d'Afrique, certaines souches de *P. falciparum* sont porteuses de cinq mutations (trois dans *Pfdhfr* et deux dans *Pfdhps*), lesquelles sont associées à un échec du traitement par SP. Le TPIg-SP reste efficace pour prévenir les conséquences néfastes du paludisme sur la mère et le fœtus dans les zones où une proportion élevée (>90 %) de souches de *P. falciparum* porte ces cinq mutations. En conséquence, le TPIg-SP doit malgré tout être administré aux femmes dans ces régions. Dans les zones où le parasite

P. falciparum porteur de six mutations (les cinq mutations évoquées ci-avant, plus une mutation au codon 164 de *Pfdhfr* ou au codon 581 de *Pfdhps*) est prévalent, l'efficacité du TPIg-SP peut être altérée. Toutefois, on ignore dans quelle mesure.

À l'heure actuelle, les données dont on dispose ne permettent pas de définir le niveau de transmission de *P. falciparum* pour lequel le TPIg-SP pourrait ne plus présenter un bon rapport coût-efficacité du point de vue de la santé publique. En outre, en raison des variations

naturelles de l'incidence du paludisme d'une année à l'autre, du faible coût de l'intervention et des problèmes que pose la réintroduction du TPIg après son retrait, il faut faire preuve de prudence avant d'arrêter le TPIg-SP à la suite d'une baisse récente de la transmission. L'élaboration de lignes directrices plus spécifiques nécessitera davantage de données.

Voir le [Document d'orientation en matière de politiques de l'OMS : Traitement préventif intermittent pour le paludisme lors de la grossesse à la sulfadoxine-pyriméthamine – TPIp-SP \[75\]](#).

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

Effets souhaitables

- L'administration de trois doses ou plus de sulfadoxine-pyriméthamine au cours de la grossesse augmente le poids de naissance moyen et réduit le nombre de nourrissons de faible poids de naissance de manière plus importante que l'administration de deux doses (preuves de grande qualité).

Effets non souhaitables

- Aucun effet indésirable n'a été signalé.

Qualité de l'évidence

Fiabilité globale des preuves pour tous les critères déterminants : élevée (preuves fiables).

Justification

GRADE

Sept essais comparant directement l'administration de deux doses de SP par mois à l'administration d'au moins trois doses par mois ont été évaluées dans une revue systématique sur le TPIg [74]. Les essais ont été menés au Burkina Faso, au Kenya, au Malawi, au Mali et en Zambie entre 1996 et 2008.

Par rapport à deux doses de SP, l'administration de trois doses ou plus :

- a augmenté le poids de naissance moyen d'environ 56 g (IC à 95 % : 29-83 ; sept essais, 2 190 participantes, preuves de grande qualité) ;
- a réduit le nombre de nourrissons de faible poids de naissance d'environ 20 % (RR : 0,80 ; IC à 95 % : 0,69-0,94 ; sept essais, 2 190 participantes, preuves de grande qualité) ;
- a réduit la parasitémie placentaire d'environ 50 % (RR : 0,51 ; IC à 95 % : 0,38-0,68 ; six essais, 1 436 participantes, preuves de grande qualité) ; et
- a réduit la parasitémie maternelle d'environ 33 % (RR : 0,68 ; IC à 95 % : 0,52-0,89 ; sept essais, 2 096 participantes, preuves de grande qualité).

Les essais qui ont été menés jusqu'à présent n'ont pas été d'une ampleur suffisante pour permettre de détecter ou d'exclure des effets sur les taux d'avortement spontané, de mortinaissance ou de mortalité néonatale (preuves de très faible qualité).

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a constaté que les effets bénéfiques étaient évidents chez les femmes au cours de leur première et de leur deuxième grossesse. Il y avait moins d'éléments pour les femmes enceintes pour la troisième fois ou plus, mais les informations disponibles allaient dans le sens d'un bénéfice.

Justification de la recommandation

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a constaté que les effets étaient observés chez les femmes au cours de leur première et de leur deuxième grossesse. On disposait de moins d'informations pour les femmes enceintes pour la troisième fois ou plus, mais elles allaient dans le sens d'un bénéfice.

4.2.2. Traitement préventif intermittent du paludisme chez le nourrisson (TPIIn) Traitement préventif intermittent du nourrisson (2015)

Dans les zones de transmission modérée à forte d'Afrique et lorsque l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) est encore efficace, administrer un traitement préventif intermittent par SP aux nourrissons (<12 mois) (TPIIn-SP) au moment de leur deuxième et troisième séance de vaccination antidiptérique, antitétanique et anticoquelucheuse (DTC) et de la vaccination antirougeoleuse.

Recommandation forte*

*recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE ; elle devrait être mise à jour en 2021.

Conseils Pratiques

En Afrique, la grande majorité des cas de paludisme et des décès imputables à cette maladie concernent les jeunes enfants. Les principales interventions recommandées pour prévenir et lutter contre le paludisme dans ce groupe vulnérable comprennent l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide ou la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations, l'accès rapide au diagnostic et au traitement et, dans les zones d'Afrique où la transmission de *P. falciparum* est modérée à forte, l'administration du TPIIn. Ce dernier consiste à administrer aux nourrissons exposés au risque de paludisme un schéma thérapeutique complet de SP à l'occasion des deuxième et troisième séances de vaccination par le DTC et de la vaccination antirougeoleuse qui sont effectuées de manière systématique dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV) – généralement à l'âge de 10 semaines, 14 semaines et environ 9 mois [77].

L'OMS encourage l'administration concomitante du TPIIn-SP dans les zones d'Afrique où la transmission palustre est modérée à forte (>250 cas pour 1000 habitants et une prévalence de *P. falciparum*/*P. vivax* ≥10 %). Le TPIIn s'est montré efficace lorsque la résistance des parasites à la SP, telle que définie par la prévalence de la mutation au codon 540 du gène *Pfdhps*, est ≤50 %.

Justification

Éléments probants étayant la recommandation

La recommandation repose sur l'analyse groupée de 6 essais randomisés contrôlés contre placebo ayant été menés sur le TPIIn-SP dans des zones de transmission palustre modérée à forte [76] :

- le TPIIn-SP administré par le biais du PEV confère une protection générale au cours de la première année de vie contre le paludisme clinique (30,3 % [IC à 95 % : 19,8 %-39,4 %]), contre l'anémie (21,3 % [IC à 95 % : 8,3 %-32,5 %]), contre les admissions hospitalières

Les études n'ont mis en évidence aucun signe d'effet indésirable du TPIIn-SP sur la réponse sérologique des nourrissons aux vaccins (DTC, poliomyélite, hépatite B, *Haemophilus influenzae* type B, fièvre jaune ou rougeole). L'analyse groupée n'a pas non plus mis en évidence d'effet de rebond se traduisant par une plus grande sensibilité au paludisme après la fin du TPIIn-SP, même si cela a été rapporté dans certaines études.

Le TPIIn-SP ne doit pas être administré aux nourrissons qui reçoivent un traitement ou une prophylaxie à base de sulfamide, notamment par le cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) qui est couramment utilisé en prophylaxie contre les infections opportunistes chez les nourrissons infectés par le VIH.

Le TPIIn-SP doit être assorti d'une surveillance des marqueurs moléculaires de la résistance à la SP, en particulier de la distribution et de la prévalence des mutations au codon 540 du gène *Pfdhps*, un critère de substitution pour évaluer l'efficacité de la SP.

Voir la publication [Traitement préventif intermittent du nourrisson à la sulfadoxine-pyriméthamine \(TPIIn-SP\) pour lutter contre le paludisme en Afrique : Guide de la mise en œuvre sur le terrain](#) [77].

associées à une parasitémie palustre (38,1 % [IC à 95 % : 12,5 %-56,2 %]) et contre les admissions hospitalières toutes causes confondues (22,9 % [IC à 95 % : 10,0 %-34,0 %]). Le TPIIn-SP confère une protection individuelle contre le paludisme clinique pendant une période de 35 jours environ après l'administration de chaque dose.

Autres considérations

La recommandation a été formulée lors de la quatrième réunion consultative du Groupe d'experts techniques spécialisé dans la chimioprévention du Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS, en avril 2009, lequel avait examiné l'ensemble des éléments probants disponibles à cette date. La qualité des éléments probants n'a pas été évaluée de manière formelle.

Remarques

La recommandation repose sur l'analyse groupée de 6 essais randomisés contrôlés contre placebo ayant été menés sur le TPIIn-SP dans des zones de transmission palustre modérée à forte : le TPIIn-SP administré par le biais du PEV confère une protection générale au cours de la première année de vie contre le paludisme clinique (30,3 % [IC à 95 % : 19,8 %-39,4 %]), contre l'anémie (21,3 % [IC à 95 % : 8,3 %-32,5 %]), contre les admissions hospitalières associées

à une parasitémie palustre (38,1 % [IC à 95 % : 12,5 %-56,2 %]) et contre les admissions hospitalières toutes causes confondues (22,9 % [IC à 95 % : 10,0 %-34,0 %]). Le TPIIn-SP confère une protection individuelle contre le paludisme clinique pendant une période de 35 jours environ après l'administration de chaque dose.

Justification de la recommandation

La recommandation a été formulée lors de la quatrième réunion consultative du Groupe d'experts techniques spécialisé dans la chimioprévention du Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS, en avril 2009, lequel avait examiné l'ensemble des éléments probants disponibles à cette date. Ces derniers n'ont pas été réévalués au cours du processus d'élaboration des présentes lignes directrices. Par conséquent, la qualité des éléments probants n'a pas été évaluée de manière formelle.

4.2.3. Chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS)

Chimioprévention du paludisme saisonnier (2015)

Dans les zones où la transmission du paludisme saisonnier est forte, dans la sous-région du Sahel (Afrique), administrer une chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) par l'association amodiaquine + SP une fois par mois durant chaque saison de transmission à tous les enfants âgés <6 ans.

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

Dans toute la sous-région du Sahel, la mortalité et la morbidité associées au paludisme touchent le plus souvent les enfants pendant la saison des pluies qui est généralement de courte durée. Les interventions actuellement recommandées par l'OMS pour lutter contre le paludisme sont les moustiquaires imprégnées d'insecticide ou la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations pour la lutte antivectorielle, et l'accès rapide aux tests de diagnostic pour les cas suspects de paludisme et au traitement pour les cas confirmés. La CPS correspond à l'administration intermittente de traitements complets par des médicaments antipaludiques pendant la saison du paludisme afin de prévenir l'infection palustre, l'objectif étant de maintenir les concentrations sanguines des antipaludiques à un niveau thérapeutique tout au long de la période où le risque de transmission est le plus élevé.

La CPS est par conséquent recommandée dans les zones où la transmission du paludisme a un caractère fortement saisonnier dans toute la sous-région du Sahel. Un traitement complet par amodiaquine + SP doit être administré aux enfants âgés de 3 à 59 mois à des intervalles d'un mois, en commençant au début de la saison de la transmission et jusqu'à la fin (généralement trois ou quatre mois), sous réserve que les médicaments antipaludiques restent suffisamment efficaces dans ce cadre.

Conseils Pratiques

Les résultats des essais cliniques indiquent qu'un niveau de protection élevé contre le paludisme clinique simple est probablement maintenu pendant 4 semaines après l'administration de chaque traitement par amodiaquine + SP ; ensuite, la protection semble décliner rapidement.

Le traitement des infections à *P. falciparum* qui surviendraient malgré tout au cours de la CPS ne doit pas comporter l'amodiaquine ni la SP, et, dans les zones où la CPS est mise en œuvre, des associations antipaludiques de remplacement ne contenant ni l'amodiaquine, ni la SP doivent être mises à disposition pour le traitement des épisodes de paludisme dans la classe d'âge cible.

Le TPIIn et la CPS ne doivent pas être administrés concomitamment ; par voie de conséquence, le TPIIn ne doit pas être utilisé dans les zones ciblées pour la CPS. La CPS ne doit pas être administrée aux enfants présentant une maladie aiguë grave ou qui sont dans l'incapacité de prendre des médicaments par voie orale, aux enfants séropositifs pour le VIH recevant du cotrimoxazole, aux enfants ayant reçu une dose d'amodiaquine ou de SP au cours du mois précédent, ni aux enfants allergiques à l'un ou l'autre des médicaments.

Voir la publication [Chimioprévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et](#)

d'amodiaquine aux enfants : guide de terrain [79].

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

Effets souhaitables

- La CPS prévient jusqu'à 75 % des accès palustres (preuves de grande qualité).
- La CPS prévient jusqu'à 75 % des accès palustres graves (preuves de grande qualité).
- La CPS pourrait entraîner une légère réduction de la mortalité (preuves de qualité modérée).

Effets non souhaitables

- Le schéma thérapeutique actuel d'amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine a provoqué des vomissements chez certains enfants (preuves de grande qualité).

Qualité de l'évidence

Fiabilité globale des preuves pour tous les critères déterminants : élevée (preuves fiables).

Justification

GRADE

Dans une revue systématique [78], la CPS a été comparée directement à l'absence de prophylaxie dans sept essais portant sur un total de 12 589 enfants. Tous les essais ont été menés en Afrique de l'Ouest et six des sept essais ont été réservés aux enfants de moins de 5 ans.

Par rapport à l'absence de chimioprophylaxie, la CPS :

- a évité jusqu'à 75 % des accès palustres (rapport des taux : 0,26 ; IC à 95 % : 0,17-0,38 ; six essais, 9 321 participants, preuves de grande qualité) ;
- a évité jusqu'à 75 % des accès palustres graves (rapport des taux : 0,27 ; IC à 95 % : 0,10-0,76 ; deux essais, 5 964 participants, preuves de grande qualité) ; et
- pourrait être associée à une réduction de la mortalité (rapport des risques : 0,66 ; IC à 95 % : 0,31-1,39 ; six essais, 9 533 participants, preuves de qualité modérée).

Ces effets ont subsisté même lorsque l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide était élevée (deux essais, 5 964 participants, preuves de grande qualité).

Le schéma thérapeutique actuel (amodiaquine + SP) a provoqué des vomissements après la première dose chez certains enfants (preuves de grande qualité)

Remarques

Les zones cibles pour la mise en œuvre sont celles où :

- la transmission du paludisme et la plupart des cas cliniques de paludisme s'observent sur une période courte d'environ 4 mois ;
- le taux d'attaque clinique du paludisme est >0,1 épisode par enfant pendant la saison de transmission ; et
- l'amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine reste efficace (>90 % d'efficacité).

La CPS ne doit pas être administrée aux enfants atteints d'une maladie grave, qui prennent déjà du cotrimoxazole ou qui présentent une allergie connue à l'amodiaquine ou à la sulfadoxine-pyriméthamine.

Justification de la recommandation

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a approuvé la précédente recommandation relative à la CPS que le Groupe d'experts techniques de l'OMS sur la chimioprévention avait émise en mai 2011, et qui avait ensuite été examinée et approuvée par le Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique en janvier 2012.

5. PRISE EN CHARGE DES CAS

Contexte

La prise en charge des cas de paludisme, qui comprend un diagnostic précoce et la mise en place d'un traitement efficace sans délai, demeure une composante essentielle des stratégies visant à combattre et éliminer le paludisme. Les premières Lignes directrices pour le traitement du paludisme ont été élaborées sous la supervision de l'OMS en 2006, puis elles ont été révisées périodiquement, l'édition la plus récente ayant été publiée en 2015. Les lignes directrices de l'OMS contiennent des recommandations sur la pratique clinique ou les politiques de santé publique qui sont destinées à aider les utilisateurs finals concernant les mesures individuelles ou collectives qui peuvent ou doivent être prises dans des situations spécifiques afin d'obtenir les meilleurs résultats que l'on puisse attendre en matière de santé. Ces recommandations sont également conçues pour aider les utilisateurs à choisir les interventions à partir de diverses solutions possibles, et à établir un ordre de priorité. Cette troisième édition des Lignes directrices de l'OMS pour le traitement du paludisme, qui ont été transposées ici, comprend une mise à jour des recommandations précédentes à la lumière des éléments probants les plus récents, notamment en ce qui concerne la posologie chez les enfants, ainsi que des recommandations relatives à l'utilisation des médicaments pour prévenir le paludisme dans les groupes à haut risque.

Depuis la publication de la première édition anglaise des lignes directrices pour le traitement du paludisme en 2006 et la publication de la deuxième édition en 2010, tous les pays où le paludisme à *P. falciparum* est endémique ont progressivement actualisé leur politique de traitement, passant de la monothérapie, par des médicaments tels que la chloroquine, l'amodiaquine et la sulfadoxine-pyriméthamine (SP), aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) qui sont actuellement recommandées. Le plus souvent, les CTA sont extrêmement efficaces et bien tolérées. Cela a largement contribué à réduire la morbidité et la mortalité dues au paludisme dans le monde. Malheureusement, une résistance aux artémisinines est apparue récemment en Asie du Sud-Est chez *P. falciparum* et menace ces acquis.

Principes fondamentaux

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices pour le traitement du paludisme s'est appuyé sur les principes fondamentaux suivants.

1. Un diagnostic précoce du paludisme et la mise en place d'un traitement efficace sans délai

Le paludisme non compliqué à *falciparum* peut évoluer rapidement

vers des formes graves de la maladie, en particulier chez les personnes dont l'immunité est faible voire inexistante, et le paludisme grave à *falciparum* est presque toujours fatal en l'absence de traitement. En conséquence, les programmes doivent garantir l'accès au diagnostic précoce et à la mise en place d'un traitement efficace sans délai, dans les 24 à 48 heures qui suivent l'apparition des symptômes.

2. Un usage rationnel des médicaments antipaludiques

Afin de faire reculer la propagation de la pharmacorésistance, de limiter l'utilisation inutile des antipaludiques et d'améliorer le diagnostic des autres affections fébriles dans le contexte d'une épidémiologie du paludisme qui évolue, les médicaments antipaludiques doivent être administrés uniquement aux patients réellement atteints de paludisme. Il convient d'encourager l'observance d'un traitement complet. L'accès universel au diagnostic parasitologique du paludisme est désormais possible grâce à l'utilisation de tests de diagnostic rapide (TDR) de qualité garantie qui peuvent également être utilisés dans les centres de soins de santé primaires et les structures communautaires.

3. L'utilisation de combinaisons thérapeutiques

Empêcher ou retarder la résistance est primordial pour que les stratégies aussi bien nationales que mondiales en ce qui concerne la lutte contre le paludisme et, en définitive, l'élimination de la maladie soient couronnées de succès. Afin d'aider à préserver les antipaludiques actuels et futurs, tous les accès palustres doivent être traités par, au minimum, deux antipaludiques efficaces dont le mode d'action est différent (combinaison thérapeutique, ou polythérapie).

4. Une posologie adaptée au poids

Afin de prolonger leur durée de vie thérapeutique et de faire en sorte que tous les malades disposent des mêmes possibilités de guérison, la qualité des antipaludiques doit être garantie. En outre, les médicaments doivent être administrés aux posologies optimales. Le traitement doit augmenter autant que possible la probabilité d'obtenir une guérison clinique et parasitologique rapide, et limiter le risque de transmission de l'infection traitée. À cette fin, les schémas thérapeutiques doivent être établis sur la base du poids du malade et apporter les concentrations efficaces d'antipaludiques pendant une durée suffisante pour éliminer l'infection dans l'ensemble des populations cibles.

Voir la publication [Malaria case management: operations manual](#) (en anglais) [80].

5.1. Diagnostic du paludisme (2015)

Suspicion de paludisme

Les manifestations cliniques du paludisme ne sont pas spécifiques. Ce sont principalement la présence de fièvre ou des antécédents de fièvre qui entraînent une suspicion clinique de

paludisme. Aucune association de signes ou symptômes ne permet de faire la différence de manière fiable entre le paludisme et les autres causes possibles de fièvre ; un diagnostic posé uniquement sur la base du tableau clinique n'est pas très spécifique et conduit à un surtraitement. Il faut toujours

envisager la possibilité d'une autre étiologie en présence de fièvre et bien réfléchir à la nécessité éventuelle d'un autre traitement ou d'un traitement complémentaire. Afin de favoriser un usage rationnel des antipaludiques, le diagnostic doit permettre d'identifier les malades qui présentent réellement un paludisme.

Dans les zones d'endémie palustre, le paludisme doit être suspecté chez tout patient présentant des antécédents de fièvre ou une température $\geq 37,5$ °C, et aucune autre cause évidente de fièvre. Dans les zones où la transmission du paludisme est stable (ou durant la période de forte transmission dans le cas du paludisme saisonnier), il convient également de suspecter un paludisme chez les enfants qui présentent une pâleur palmaire ou une concentration d'hémoglobine < 8 g/dL. Les zones de forte transmission incluent de nombreuses régions de l'Afrique subsaharienne et certaines régions d'Océanie.

Dans les zones où l'incidence du paludisme est très faible, le diagnostic parasitologique de tous les cas fébriles pourrait entraîner des dépenses très élevées pour ne dépister qu'un petit nombre de sujets atteints de paludisme. Dans ces zones, les agents de santé doivent être formés pour identifier les sujets qui ont pu être exposés au paludisme (par exemple des personnes qui se sont récemment rendues dans une zone d'endémie palustre sans avoir pris de mesures de protection) et qui présentent de la fièvre ou des antécédents de fièvre sans qu'aucune autre cause ne soit évidente, avant d'effectuer un test parasitologique.

Dans toutes les situations, tout cas suspect de paludisme doit être confirmé par un test parasitologique. Les résultats du diagnostic parasitologique doivent être disponibles peu de temps après que le malade est venu consulter (<2 h). Lorsqu'il n'est pas possible de procéder à un diagnostic parasitologique, la décision d'administrer un traitement antipaludique doit reposer sur la probabilité qu'il s'agisse du paludisme.

Pour les enfants < 5 ans, il faut utiliser les algorithmes pratiques élaborés pour la prise en charge des enfants malades dans le cadre de la stratégie OMS – Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) de prise en charge intégrée des maladies de l'enfant [81] afin de procéder à un bilan complet et d'assurer une prise en charge appropriée dans les services de santé du premier niveau et au niveau communautaire.

Diagnostic parasitologique

Pour que le diagnostic parasitologique soit vraiment utile, il faut absolument que les prestataires de soins prennent ensuite le malade en charge de manière adaptée. Les deux méthodes habituellement utilisées pour le diagnostic parasitologique du paludisme sont l'examen au microscope optique et les TDR immunochromatographiques. Ces derniers détectent les antigènes ou les enzymes parasitaires qui sont spécifiques d'un genre ou d'une espèce.

Tant la microscopie que les TDR doivent être accompagnés d'un programme d'assurance de la qualité. Le traitement antipaludique doit être réservé aux cas dont les tests sont

positifs, les malades dont les résultats sont négatifs devant faire l'objet d'un nouveau bilan à la recherche d'autres causes courantes de fièvre et être traités en conséquence.

Dans pour ainsi dire tous les cas de paludisme symptomatique, l'examen de gouttes de sang épaisses ou de frottis sanguins par un microscopiste compétent montrera la présence de plasmodies. Les TDR du paludisme doivent être utilisés si l'examen microscopique de qualité garantie n'est pas disponible immédiatement. Les TDR permettant de détecter la présence de PfHRP2 peuvent s'avérer utiles pour les malades ayant reçu un traitement antipaludique incomplet chez lesquels l'examen des étalements de sang peut être négatif. Cette éventualité est d'autant plus probable si le malade a été récemment traité par un dérivé de l'artémisinine. Si l'examen initial de l'étalement sanguin est négatif chez des personnes dont les manifestations cliniques sont compatibles avec un paludisme grave, il faut examiner plusieurs étalements à des intervalles compris entre 6 et 12 h ou bien procéder à un TDR (pouvant détecter la protéine PfHRP2, de préférence). Si les résultats tant de l'examen microscopique que du TDR sont négatifs, il est fort peu probable qu'il s'agisse de paludisme et il faut alors rechercher d'autres causes pouvant être à l'origine de la maladie afin d'instaurer le traitement adéquat.

Le présent document ne comprend pas de recommandations relatives à l'utilisation de TDR spécifiques ou à l'interprétation des résultats. Pour des conseils pratiques, consulter le manuel de l'OMS [Accès universel aux tests diagnostiques du paludisme](#) [82].

Diagnostic du paludisme

Chez les malades présentant une suspicion de paludisme grave et les autres groupes à haut risque, tels que les personnes vivant avec le VIH/sida, le fait qu'il n'y ait pas eu de diagnostic parasitologique ou que son résultat tarde à être communiqué ne doit pas empêcher de commencer le traitement antipaludique immédiatement.

À l'heure actuelle, la prise en charge clinique du paludisme ne fait pas intervenir d'outils de diagnostic moléculaire basé sur les techniques d'amplification des acides nucléiques (par exemple, l'amplification isotherme induite par boucle ou la PCR).

Dans les endroits où le paludisme à *P. vivax* est courant et où l'examen microscopique n'est pas disponible, il est recommandé d'utiliser un TDR combiné permettant de mettre en évidence la présence de *P. vivax* (détection de l'antigène pLDH de *P. vivax*) ou des antigènes pan-spécifiques (Pan-pLDH ou aldolase).

Microscopie optique

Outre qu'il permet de poser le diagnostic de paludisme avec un degré élevé de sensibilité et de spécificité lorsqu'il est pratiqué correctement, l'examen microscopique offre la possibilité de dénombrer les plasmodies et d'identifier l'espèce infectante. Les coûts de formation et de supervision sont relativement élevés, et l'exactitude du diagnostic dépend fortement de la compétence du microscopiste. Les microscopistes peuvent également

intervenir dans le diagnostic d'autres maladies.

Même si les tests basés sur l'amplification des acides nucléiques sont plus sensibles, on estime qu'en pratique, la microscopie optique reste la référence par rapport à laquelle il faut évaluer la sensibilité et la spécificité des autres méthodes. Un microscopiste compétent peut déceler les formes asexuées à des densités <10 par μL de sang, mais dans la pratique, la limite de sensibilité est d'environ 100 parasites par μL [83]. Cette limite de détection correspond approximativement à la limite inférieure de l'intervalle de densité parasitaire pyrogène. La microscopie présente donc une bonne spécificité pour confirmer que le paludisme est bien responsable de l'état fébrile d'une personne malade. Des méthodes plus sensibles permettent de détecter une proportion de plus en plus importante de cas de parasitémie secondaire (n'étant pas la cause de la maladie) dans les zones d'endémie, ce qui réduit la spécificité d'un test positif. La microscopie optique a d'autres avantages importants :

- elle présente des coûts directs faibles, si l'on dispose des infrastructures de laboratoire nécessaires à la maintenance du service ;
- elle offre une sensibilité élevée, lorsqu'elle est bien réalisée ;
- elle permet de faire la distinction entre les différentes espèces de *Plasmodium* ;
- elle permet de déterminer la densité parasitaire – notamment de mettre en évidence une hyperparasitémie ;
- elle permet de détecter la gamétocytémie ;
- elle permet de suivre la réponse au traitement ; et
- elle peut être utilisée pour le diagnostic de nombreuses autres affections.

Les bonnes performances associées au diagnostic microscopique peuvent être difficiles à conserver. La microscopie nécessite en effet une formation et une supervision adéquates du personnel de laboratoire afin de maintenir les compétences en matière de diagnostic du paludisme, une alimentation électrique, des lames et des colorants de bonne qualité, la mise à disposition et l'entretien de microscopes de bonne facture, ainsi que le maintien de l'assurance de la qualité [84] et du contrôle de la qualité des services de laboratoire.

De nombreuses tentatives ont été faites pour améliorer le diagnostic microscopique du paludisme mais aucune ne s'est révélée supérieure à la méthode classique de coloration au Giemsa et à la microscopie à immersion dans les structures de soins de santé courantes [85].

Tests de diagnostic rapide

Les tests de diagnostic rapide (TDR) sont des épreuves immunochromatographiques qui détectent la présence d'antigènes spécifiques du parasite dans un échantillon de sang prélevé par piqûre au bout du doigt. Certains d'entre eux ne permettent de mettre en évidence qu'une seule espèce (*P. falciparum*) ; d'autres une ou plusieurs des autres espèces qui parasitent les humains (*P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*) [86][87][88]. Ils existent dans le commerce sous

différentes formes : bandelettes réactives, cassettes et cartes, par exemple. Les cassettes et les cartes sont d'une utilisation plus commode dans les conditions difficiles que l'on peut rencontrer en dehors des établissements de santé. Les TDR sont relativement simples à utiliser et à interpréter, et ils ne nécessitent ni électricité, ni matériel particulier [89].

Depuis 2012, l'OMS recommande de sélectionner les TDR sur la base des critères suivants, qui reposent sur les résultats des évaluations effectuées dans le cadre du [programme OMS d'évaluation des TDR du paludisme](#) [90] :

- pour la détection de *P. falciparum* dans tous les contextes de transmission, le score de détection sur le panel d'évaluation constitué d'échantillons contenant *P. falciparum* doit être au minimum de 75 % à 200 parasites/ μL ;
- pour la détection de *P. vivax* dans tous les contextes de transmission, le score de détection sur le panel d'évaluation constitué d'échantillons contenant *P. vivax* doit être au minimum de 75 % à 200 parasites/ μL ;
- le taux de faux positifs doit être inférieur à 10 % ;
- le taux de tests non valides doit être inférieur à 5 %.

Les tests actuels reposent sur la détection de la protéine riche en histidine 2 (HRP2) – qui est spécifique de *P. falciparum* –, de la lactate déshydrogénase de *Plasmodium* (pLDH) mono- ou pan-spécifique, ou de l'aldolase pan-spécifique. Les différentes caractéristiques de ces antigènes peuvent rendre leur utilisation plus ou moins appropriée aux diverses situations et il faut en tenir compte lorsque l'on élabore des programmes de mise en œuvre des TDR. Ces tests présentent de nombreux avantages, au nombre desquels :

- la rapidité d'obtention des résultats et le déploiement des services de diagnostic jusqu'aux établissements de santé de premier niveau et aux communautés ;
- des exigences moindres en matière de formation et de compétences du personnel (on peut par exemple former des agents de santé généraux en 1 jour) ; et
- le fait qu'ils renforcent la confiance que le malade a dans le diagnostic et les services de santé en général.

Cela étant, ils peuvent également avoir des inconvénients :

- dans le cas des TDR basés sur la détection de PfHRP2, l'incapacité de faire la différence entre les nouvelles infections et les infections récemment traitées avec succès (car PfHRP2 persiste dans le sang pendant 1 à 5 semaines après un traitement efficace) ;
- la présence, à des fréquences variables, de souches de *P. falciparum* présentant des délétions du gène *HRP2* dans les pays de la région amazonienne, ce qui rend les tests basés sur la détection de HRP2 inutilisables dans cette région [91] ;
- une faible sensibilité pour la détection de *P. malariae* et *P. ovale* ; et
- la qualité hétérogène des produits disponibles dans le

commerce et l'existence de variations d'un lot à l'autre.

Dans une revue systématique [92], la sensibilité et la spécificité des TDR pour détecter la présence de *P. falciparum* dans des échantillons de sang prélevés chez des malades en provenance de zones d'endémie s'étant rendus dans des structures de soins ambulatoires avec des symptômes évocateurs du paludisme ont été comparées à celles de la microscopie optique ou de l'amplification en chaîne par polymérase. La sensibilité moyenne des TDR détectant PfHRP2 était de 95,0 % (IC à 95 % : 93,5-96,2 %) et la spécificité était de 95,2 % (93,4-99,4 %). Les TDR détectant la pLDH de *P. falciparum* sont généralement moins sensibles et plus spécifiques que ceux détectant HRP2, avec une sensibilité moyenne (IC à 95 %) de 93,2 % (88,0-96,2 %) et une spécificité de 98,5 % (96,7-99,4 %). Selon plusieurs études, les agents de santé, les bénévoles et les prestataires de soins du secteur privé sont capables, moyennant une formation et une supervision appropriées, d'utiliser correctement les TDR et de poser un diagnostic fiable du paludisme. Les critères pour sélectionner les TDR ou la microscopie sont décrits dans les [Critères de choix recommandés par l'OMS pour l'achat de tests de diagnostic rapide du paludisme](#) [93].

Établir le diagnostic de paludisme soit par un examen microscopique, soit par un TDR devrait réduire la surutilisation qui est faite des antipaludiques en permettant de ne traiter que les sujets dont l'infection palustre a été confirmée et non pas tous les malades fébriles [94]. Même si les prestataires de soins sont disposés à pratiquer des tests de diagnostic, il n'en reste pas moins qu'ils ne tiennent pas toujours compte des résultats, surtout s'ils sont négatifs. Il est donc important de faire en sorte que le diagnostic basé sur la détection du parasite soit fiable et d'en faire la démonstration aux utilisateurs tout en leur donnant

les moyens de prendre en charge les sujets dont les résultats sont positifs comme ceux pour qui ils sont négatifs [82].

Immunodiagnostic et tests d'amplification des acides nucléiques

La détection des anticorps dirigés contre les plasmodies, qui peut être utile aux études épidémiologiques, n'est pas suffisamment sensible, ni spécifique pour avoir sa place dans la prise en charge des sujets suspectés de présenter un paludisme [95].

Les techniques de détection des acides nucléiques des plasmodies, telles que l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) et l'amplification isotherme induite par boucle (LAMP), sont très sensibles et d'une grande utilité pour mettre en évidence des infections mixtes, en particulier lorsque la densité parasitaire est trop faible pour être détectée par l'examen microscopique classique ou les TDR. Elles sont également intéressantes pour les études sur la pharmacorésistance et autres enquêtes épidémiologiques spécialisées [96] ; cela étant, elles ne sont généralement pas disponibles pour une utilisation à grande échelle sur le terrain dans les zones d'endémie palustre et elles ne sont pas adaptées non plus pour les activités quotidiennes de diagnostic dans les zones d'endémie où une grande proportion de la population est susceptible de présenter une faible densité parasitaire.

Ces techniques peuvent être des plus utiles pour les enquêtes en population et les recherches plus poussées réalisées dans le cadre des programmes d'élimination du paludisme.

Pour l'heure, les techniques d'amplification des acides nucléiques n'interviennent pas dans la prise en charge clinique du paludisme, ni dans les systèmes de surveillance systématique [97].

Tous les cas suspects de paludisme doivent faire l'objet d'un test parasitologique (examen microscopique ou TDR) pour confirmer le diagnostic.

Tant la microscopie que les TDR doivent être accompagnés d'un programme d'assurance de la qualité.

Énoncé de bonnes pratiques

Justification

Une prise en charge efficace de la maladie requiert que le bon diagnostic soit posé sans délai. Tous les cas suspects de paludisme doivent être traités après confirmation du diagnostic par examen microscopique ou TDR effectué à partir d'un échantillon de sang. Dans les zones d'endémie palustre, il est particulièrement important de poser le bon diagnostic pour les groupes de population les plus vulnérables, tels que les jeunes enfants et les sujets non immunisés, chez lesquels le

paludisme à *P. falciparum* peut rapidement s'avérer fatal. Une spécificité élevée réduira les traitements inutiles par les antipaludiques et améliorera le diagnostic des autres affections fébriles dans toutes les situations.

L'OMS préconise une politique « *test, treat and track* » (tester, traiter et surveiller) afin d'améliorer la qualité des soins et la surveillance.

5.2. Traitement du paludisme non compliqué

Définition du paludisme non compliqué

Un malade qui présente les symptômes du paludisme, mais pas

les caractéristiques du paludisme grave, et dont le test parasitologique (microscopie ou TDR) est positif est considéré comme étant atteint de paludisme non compliqué (voir la Section 5.5 pour la définition du paludisme grave).

Objectifs thérapeutiques

Le traitement du paludisme non compliqué a pour objectifs cliniques de guérir l'infection le plus rapidement possible et de prévenir l'évolution vers une forme grave de la maladie. « Guérir l'infection » signifie éliminer tous les parasites de l'organisme. En matière de santé publique, le traitement a pour objectifs de prévenir la transmission ultérieure de l'infection à d'autres personnes, et d'éviter l'apparition et la propagation d'une résistance aux antipaludiques.

Approches thérapeutiques inappropriées

Recours à la monothérapie

L'usage continu des artémisinines ou des médicaments qui leur sont associés en monothérapie favorisera la pharmacorésistance et remettra en cause l'intérêt des CTA.

Étant donné que certains groupes de malades, comme les femmes enceintes, peuvent avoir besoin d'associations particulières spécifiquement adaptées à leur cas, certains établissements spécialisés du secteur public utiliseront encore les dérivés de l'artémisinine en monothérapie, mais ces produits doivent être retirés des secteurs privé et informel, ainsi que des établissements de santé publics périphériques.

De la même manière, l'amodiaquine, la méfloquine et la SP restent disponibles en monothérapie dans bien des pays, ce qui devrait en principe raccourcir leur durée de vie thérapeutique en tant que médicaments associés dans le cadre des CTA. Cet usage devrait donc être arrêté dans la mesure du possible.

Schéma posologique incomplet

Dans les zones d'endémie, certains malades impaludés semi-immunisés guérissent après avoir reçu un traitement antipaludique incomplet ou un schéma thérapeutique qui aurait été inefficace chez des malades non immunisés. Dans le passé, cela a conduit à des recommandations différentes pour les patients considérés comme semi-immunisés et pour ceux considérés comme non immunisés. Étant donné que l'immunité peut varier considérablement d'une personne à l'autre, même dans les zones de transmission modérée à forte, cette pratique n'est plus recommandée. Que le malade soit ou non considéré comme semi-immunisé, il doit recevoir un traitement complet au moyen d'une CTA de grande efficacité.

Une autre pratique potentiellement dangereuse consiste à ne donner que la première dose d'un traitement aux malades présentant une suspicion de paludisme qui n'a pas encore été confirmée, dans l'intention d'administrer le traitement complet si le diagnostic est confirmé. Cette pratique, qui n'est pas sans risque et peut être à l'origine de résistances, n'est pas recommandée.

Autres aspects de la prise en charge clinique

Le malade peut-il prendre des médicaments par voie orale ?

Certains malades ne peuvent pas tolérer un traitement par voie orale et il faudra donc les traiter par voie parentérale ou rectale pendant 1 jour ou 2 jusqu'à ce qu'ils soient en mesure d'avaler et de garder de façon certaine des médicaments pris oralement. Même si ces malades ne présentent pas d'autres signes de gravité, ils doivent recevoir le même traitement antipaludique initial que celui recommandé pour un paludisme grave. Un traitement initial par voie rectale ou parentérale doit toujours être suivi d'un traitement complet de 3 jours au moyen d'une CTA.

Recours aux antipyrétiques

Chez les jeunes enfants, les fortes fièvres sont souvent accompagnées de vomissements, de régurgitation des médicaments et de convulsions. Ils sont donc traités avec des antipyrétiques et, s'il y a lieu, éventés et épongés avec des compresses tièdes. Les antipyrétiques doivent être administrés si la température centrale est $>38,5$ °C. Le paracétamol (acétaminophène) à la dose de 15 mg/kg de poids corporel toute les 4 heures est largement employé ; sans danger et bien toléré, il peut être administré par voie orale ou en suppositoires. L'ibuprofène (5 mg/kg de poids corporel) lui a été substitué avec succès dans le traitement des accès palustres et autres maladies fébriles de l'enfance, mais, comme l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, il n'est plus recommandé à cause des risques d'hémorragie gastro-intestinale, d'insuffisance rénale et de syndrome de Reye.

Recours aux antiémétiques

Les vomissements sont courants dans les accès palustres aigus et peuvent être sévères. Un traitement antipaludique par voie parentérale peut par conséquent s'avérer nécessaire jusqu'à ce que l'administration par voie orale soit tolérée. Un traitement complet de 3 jours au moyen d'une CTA devra alors être administré. Les antiémétiques peuvent avoir des effets sédatifs, mais également des effets indésirables neuropsychiatriques qui peuvent retarder le diagnostic de paludisme grave. Ils doivent par conséquent être utilisés avec précaution.

Prise en charge des convulsions

Les convulsions généralisées sont plus fréquentes chez les enfants présentant un paludisme à *P. falciparum* que chez ceux dont le paludisme est dû aux autres espèces. Cela donne à penser qu'il y a un chevauchement entre la pathologie cérébrale résultant du paludisme à *falciparum* et les convulsions fébriles. Comme les convulsions pourraient être le prodrome d'un neuropaludisme, les malades qui font plus de deux crises convulsives par période de 24 heures doivent être traités comme pour un paludisme grave. Si les crises convulsives ne cessent pas, les voies aériennes doivent être maintenues dégagées et des anticonvulsivants doivent être administrés (benzodiazépines par voie parentérale ou rectale, ou paralaldéhyde en intramusculaire). Lorsque la crise a cessé, l'enfant doit être traité comme indiqué à

la Section 5.5 si sa température centrale est de >38,5 °C. Rien ne permet de penser que les anticonvulsivants employés à titre prophylactique présentent un intérêt dans un accès palustre par ailleurs sans complications, aussi ils sont déconseillés dans ce cas.

5.2.1. Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA)

Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* (2015)

Traiter les enfants et les adultes présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (à l'exception des femmes enceintes pendant le premier trimestre de la grossesse) par l'une des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) suivantes :

- artéméther + luméfantrine ;
- artésunate + amodiaquine ;
- artésunate + méfloquine ;
- dihydroartémisinine + pipéraquline ;
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (SP).

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

- artésunate + pyronaridine (recommandation n'ayant pour l'heure pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE)

L'artésunate-pyronaridine figure sur la liste des médicaments préqualifiés de l'OMS pour le paludisme, sur la liste modèle des médicaments essentiels et sur la liste modèle des médicaments pour enfants. Le médicament a également reçu un avis scientifique positif de l'Agence européenne des médicaments et a fait l'objet d'un examen positif par le Comité consultatif de l'OMS sur la sécurité des produits médicaux. Les pays peuvent envisager d'inclure ce médicament dans leurs lignes directrices nationales pour le traitement du paludisme en s'appuyant sur la position de l'OMS en attendant la recommandation officielle prévue en 2021. La position de l'OMS a été publiée dans la note d'information intitulée [Utilisation de l'artésunate-pyronaridine pour le traitement du paludisme simple](#) [98] qui précise que l'artésunate-pyronaridine peut être considéré comme une CTA sûre et efficace pour le traitement du paludisme non compliqué chez l'adulte et l'enfant pesant 5 kg et plus dans toutes les zones d'endémie palustre.

Conseils Pratiques

La filière de développement des antipaludiques ne s'est jamais aussi bien portée qu'aujourd'hui et plusieurs nouveaux composés en sont à divers stades de développement. Certains nouveaux antipaludiques sont déjà homologués dans quelques pays. La décision de recommander des antipaludiques pour un usage général dépend de la force des preuves relatives à leur sécurité et à leur efficacité, et du contexte dans lequel ils seront utilisés. Généralement parlant, lorsqu'il n'existe pas d'autres solutions satisfaisantes, les médicaments nouvellement homologués peuvent être recommandés ; toutefois, pour des recommandations mondiales ou sans restriction, il est d'ordinaire demandé de fournir beaucoup plus de preuves que celles ayant été soumises pour l'homologation afin d'étayer suffisamment leur sécurité, leur efficacité et leur intérêt par rapport aux traitements qui sont déjà recommandés.

Un certain nombre de nouveaux antipaludiques et de nouvelles associations ont été adoptés ces derniers temps.

Certains sont encore en phase de préhomologation et ne seront pas abordés ici. Les associations artérolane + pipéraquline, artémisinine + pipéraquline base et artémisinine + naphthoquine sont de nouvelles CTA qui sont homologuées et utilisées dans certains pays. En outre, il existe un certain nombre de nouvelles formulations génériques de médicaments en usage. Pour ces nouveaux médicaments, on ne dispose pas encore de suffisamment d'éléments probants pour appuyer une recommandation générale (c'est-à-dire une utilisation sans restriction).

Artésunate + pyronaridine

Une revue systématique de l'association artésunate + pyronaridine a été effectuée à partir de six essais comprenant 3 718 malades au total. L'association artésunate + pyronaridine s'est montrée efficace par rapport aux associations artéméther + luméfantrine et artésunate + méfloquine chez les adultes et les grands enfants souffrant d'un paludisme à *P. falciparum*, mais les preuves dont on

dispose actuellement pour les jeunes enfants ne sont pas suffisantes pour établir avec certitude que le médicament est aussi efficace que les options recommandées à l'heure qu'il est. En outre, les autorités de réglementation ont remarqué que les concentrations en transaminases hépatiques étaient légèrement supérieures chez les sujets ayant reçu l'association artésunate + pyronaridine par rapport aux groupes de comparaison et ont recommandé d'effectuer d'autres études afin de caractériser le risque d'hépatotoxicité. Les données préliminaires issues des études en administration répétée sont rassurantes.

En 2012, l'artésunate-pyronaridine a obtenu un avis scientifique positif dans le cadre de la procédure de l'article 58 de l'Agence européenne des médicaments (EMA), mais avec une indication restreinte, principalement en raison de préoccupations concernant l'hépatotoxicité potentielle du composant pyronaridine, son efficacité chez l'enfant de moins de 5 ans et sa sécurité, en particulier en cas de doses répétées [102]. En 2015, un groupe consultatif scientifique de l'EMA a conclu que les données de sécurité cumulées relatives aux manifestations hépatiques avaient fourni suffisamment de preuves pour apaiser les inquiétudes concernant l'hépatotoxicité et permettre ainsi de recommander l'artésunate-pyronaridine pour le traitement et le traitement répété du paludisme non compliqué chez les patients ne présentant pas de signes de lésion hépatique (notamment les enfants pesant 5 kg ou plus).

L'EMA a donc modifié l'étiquetage du produit pour supprimer toutes les restrictions relatives aux doses répétées, à l'utilisation limitée aux zones de forte résistance aux antipaludiques et de faible transmission du paludisme, et aux exigences relatives à la surveillance de la fonction hépatique. En outre, elle a rendu un avis scientifique positif sur les granulés d'artésunate-pyronaridine destinés au traitement de l'enfant de 5 à 20 kg [101]. L'artésunate-pyronaridine a été inclus dans la liste des médicaments préqualifiés de l'OMS pour le paludisme en avril 2012, sur la base de l'avis scientifique positif de l'EMA sur ce produit émis conformément à l'article 58. Étant donné que les dispositions présentées sur l'étiquetage sont fondées sur les conclusions de l'EMA, elles ont été mises à jour à la suite de la revue 2015 de l'EMA. Les produits figurant dans la liste de préqualification de l'OMS sont ceux qui ont été évalués par le biais de divers mécanismes et qui se révèlent conformes aux normes et exigences réglementaires recommandées par l'OMS en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité.

En juin 2017, l'artésunate-pyronaridine a également été ajouté à la liste modèle des médicaments essentiels et à la liste modèle des médicaments essentiels pour les enfants publiées par l'OMS. En raison des préoccupations liées à

l'hépatotoxicité identifiées en 2012, les lignes directrices de l'OMS pour le traitement du paludisme (2015) ne recommandaient pas l'usage général de l'artésunate-pyronaridine. À l'issue d'une autre réunion qui s'est tenue en décembre 2017, le Programme mondial de lutte antipaludique a dû demander, en 2018, l'appui du Comité consultatif de l'OMS sur la sécurité des produits médicaux pour la réalisation d'une revue de toutes les données et informations disponibles par des experts indépendants. Le comité d'experts qui a mené à bien cette revue a estimé que les restrictions actuelles relatives à la sécurité de l'utilisation de l'artésunate-pyronaridine (Pyramax®) pour le traitement du paludisme non compliqué, telles que présentées dans les lignes directrices pour le traitement du paludisme, n'étaient plus justifiées [102]. Le Programme mondial de lutte antipaludique révisera les Lignes directrices en 2021 en fonction des nouvelles informations disponibles.

L'association **artérolane + pipéraquline**, qui est homologuée en Inde, combine un ozonide de synthèse et du phosphate de pipéraquline. Les données actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour formuler des recommandations générales.

L'association **artémisinine + pipéraquline base** allie deux composés bien connus et bien tolérés. Elle est différente des précédents traitements en ce sens que la pipéraquline est sous forme de base, que la dose d'artémisinine est relativement faible et que la recommandation actuelle n'est que pour un traitement de 2 jours. Les données issues des essais cliniques sont insuffisantes pour émettre une recommandation générale et on craint que la posologie de l'artémisinine ne confère pas une protection suffisante vis-à-vis de la résistance à la pipéraquline.

L'association **artémisinine + naphthoquine** est également constituée de deux composés relativement anciens. Elle est actuellement recommandée pour être utilisée sous la forme d'un schéma thérapeutique à dose unique, en dépit des conseils de l'OMS préconisant un traitement de 3 jours pour le dérivé de l'artémisinine. Les données issues d'études contrôlées randomisées ayant été menées de manière rigoureuse sont actuellement insuffisantes pour émettre des recommandations générales.

Nombre de CTA sont des génériques. La biodisponibilité des génériques correspondant aux médicaments qui sont actuellement recommandés doit être comparable à celle du médicament princeps et la qualité pharmaceutique du produit doit être tout aussi satisfaisante.

Voir les [Bonnes pratiques d'achat pour les antipaludéens à base d'artémisinine](#) [103].

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

Recommandation : Traiter les adultes et les enfants présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (y compris les nourrissons, les femmes enceintes au deuxième et au troisième trimestre de la grossesse, et les femmes allaitantes) avec une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine.

Effets souhaitables

- Les études ont systématiquement démontré que les cinq CTA recommandées par l'OMS entraînent <5 % d'échecs thérapeutiques, après correction par PCR, dans les endroits où il n'y a pas de résistance au médicament associé (preuves de grande qualité).

Effets non souhaitables

- Augmentation des coûts.

Recommandation : L'association dihydroartémisinine + pipéraquline est recommandée pour un usage général.

Effets souhaitables :

- Le taux d'échec thérapeutique après correction par PCR était systématiquement <5 % dans les essais portant sur l'association dihydroartémisinine + pipéraquline (preuves de grande qualité).
- La demi-vie de la dihydroartémisinine + pipéraquline est plus longue que celle de l'artéméther + luméfántrine, et on observe moins de nouvelles infections dans les 9 semaines qui suivent le traitement par dihydroartémisinine + pipéraquline (preuves de grande qualité).
- La demi-vie de la dihydroartémisinine + pipéraquline est similaire à celle de l'artésunate + méfloquine, et la fréquence des nouvelles infections observées dans les 9 semaines qui suivent le traitement est similaire pour les deux associations (preuves de qualité modérée).

Effets indésirables :

- Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez un nombre un peu plus important de patients ayant reçu la dihydroartémisinine + pipéraquline que de patients ayant reçu l'artésunate + méfloquine (preuves de faible qualité).
- Un allongement « limite » de l'intervalle QT a été observé chez un nombre un peu plus important de patients ayant reçu la dihydroartémisinine + pipéraquline que de patients ayant reçu l'artésunate + méfloquine ou l'artéméther + luméfántrine.

Qualité de l'évidence

Elevée

Pour l'ensemble des critères déterminants : élevée (preuves fiables).

Justification

GRADE

Il a été montré dans de nombreuses essais réalisés dans différents contextes qu'en l'absence de résistance au médicament associé, les cinq CTA recommandées permettent toutes d'obtenir un taux d'échec thérapeutique de 5 % après correction par PCR, tant chez l'adulte que chez l'enfant (preuves de grande qualité) [99][100].

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a décidé de recommander une série d'associations approuvées à partir desquelles les pays peuvent sélectionner le traitement de première intention et celui de deuxième intention.

Remarques

Recommandation: Traiter les adultes et les enfants

présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (y compris les nourrissons, les femmes enceintes au deuxième et au troisième trimestre de la grossesse, et les femmes allaitantes) avec une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine.

- Les CTA de première intention approuvées par l'OMS sont : artéméther + luméfántrine, artésunate + amodiaquine, artésunate + méfloquine, dihydroartémisinine + pipéraquline et artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine.
- Ces options sont recommandées pour les adultes et les enfants, y compris les nourrissons, les femmes allaitantes et les femmes enceintes au deuxième et troisième trimestre de la grossesse.
- Au moment de choisir les CTA à adopter dans les

politiques nationales de traitement, les décideurs nationaux doivent tenir compte des éléments suivants : le profil de résistance aux médicaments antipaludiques dans le pays, l'efficacité et la sécurité relatives des associations, leur coût, et la possibilité de disposer de formulations pédiatriques et de produits coformulés.

- Les associations à dose fixe sont préférables aux comprimés en vrac (individuels) ou aux produits coemballés sous plaquette thermoformée.

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a décidé de recommander une série d'associations approuvées à partir desquelles les pays peuvent sélectionner les traitements de première intention et ceux de deuxième intention. D'après des études de modélisation, le fait de disposer de plusieurs CTA de première intention pourrait aider à prévenir ou retarder l'émergence d'une résistance.

Recommandation : L'association dihydroartémisinine + pipéraquline est recommandée pour un usage général.

- Une revue systématique a montré que le schéma thérapeutique de la dihydroartémisinine + pipéraquline qui est actuellement recommandé par les fabricants conduit à une posologie insuffisante chez les jeunes enfants. Le groupe prévoit de recommander un schéma posologique révisé élaboré d'après des modèles de pharmacocinétique.
- D'autres études sur le risque d'allongement de

l'intervalle QT ont été demandées par l'Agence européenne des médicaments.

Une CTA est l'association d'un dérivé de l'artémisinine à action rapide avec un autre médicament dont la durée d'action est plus longue (élimination plus lente de l'organisme). La composante artémisinine élimine rapidement les parasites du sang (réduisant le nombre de plasmodies d'un facteur 10 000 environ par cycle asexué de 48 h). Il est également actif contre les stades sexués – les gamétocytes – qui sont à l'origine de la transmission ultérieure aux moustiques. Le médicament associé à durée d'action plus longue élimine les derniers parasites et apporte une protection contre l'apparition d'une résistance vis-à-vis du dérivé de l'artémisinine. Avec leur demi-vie d'élimination plus longue, les médicaments associés confèrent également une période de prophylaxie post-traitement.

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a recommandé l'utilisation de l'association dihydroartémisinine + pipéraquline en 2009, mais a réévalué les éléments probants en 2013 car des données supplémentaires sur sa sécurité étaient disponibles. Le groupe a pris note du petit allongement, en valeur absolue, de l'intervalle QT avec la dihydroartémisinine + pipéraquline mais a estimé que l'augmentation était d'ampleur comparable à celle observée avec la chloroquine et n'était pas importante sur le plan clinique.

5.2.2. Durée du traitement

Un traitement de 3 jours avec la composante artémisinine des CTA couvre deux cycles asexués, de façon que le médicament associé n'ait plus à éliminer qu'une petite partie des parasites, ce qui contribue à réduire le risque d'apparition d'une résistance vis-à-vis de ce dernier. En conséquence, des

traitements d'une durée plus courte (de 1 à 2 jours) sont déconseillés : ils sont moins efficaces, ont un effet moindre sur les gamétocytes et confèrent une moins bonne protection pour le médicament associé qui est éliminé lentement.

Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* (2015)

Durée d'un traitement par une CTA : Dans le cadre d'une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA), le traitement avec un dérivé de l'artémisinine doit être de 3 jours.

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

Effets souhaitables

- Les patients prenant des CTA contenant un dérivé de l'artémisinine administré sur 3 jours sont moins nombreux à présenter un échec thérapeutique dans les 28 premiers jours (preuves de grande qualité).

- Les patients prenant des CTA contenant un dérivé de l'artémisinine administré sur 3 jours sont moins nombreux à présenter une gamétoctémie au jour 7 (preuves de grande qualité).

Qualité de l'évidence

Pour l'ensemble des critères déterminants : élevée (preuves fiables).

Justification

GRADE

Dans quatre essais contrôlés randomisés dans lesquelles l'ajout de 3 jours d'artésunate au schéma thérapeutique par SP a été comparé directement à 1 jour d'artésunate avec l'association SP :

- Trois jours d'artésunate ont réduit le taux d'échec thérapeutique après correction par PCR dans les 28 premiers jours par rapport à 1 jour d'artésunate (RR : 0,45 ; IC à 95 % : 0,36-0,55 ; quatre essais, 1 202 participants, preuves de grande qualité).
- Trois jours d'artésunate ont réduit le nombre de participants ayant présenté une gamétoctémie au jour 7 par rapport à 1 jour d'artésunate (RR : 0,74 ; IC à 95 % : 0,58-0,93 ; quatre essais, 1 260 participants, preuves de grande qualité).

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que l'administration du dérivé de l'artémisinine sur 3 jours est nécessaire pour apporter une efficacité suffisante, favoriser une bonne observance et minimiser le risque de pharmacorésistance résultant d'un traitement incomplet.

Remarques

Un traitement par CTA d'une durée plus longue pourrait s'avérer nécessaire pour atteindre un taux de guérison >90 % dans les zones où *P. falciparum* est résistant à l'artémisinine, mais les essais n'ont pas été menés en nombre suffisant pour permettre de formuler des recommandations définitives. Un traitement de 3 jours avec la composante artémisinine des CTA couvre deux cycles asexués, de façon que le médicament associé n'ait plus à éliminer qu'une petite partie des parasites, ce qui contribue à réduire le risque d'apparition d'une résistance vis-à-vis de ce dernier. En conséquence, des traitements d'une durée plus courte (de 1 à 2 jours) sont déconseillés : ils sont moins efficaces, ont un effet moindre sur les gamétoctes et confèrent une moins bonne protection pour le médicament associé qui est éliminé lentement.

Justification de la recommandation :

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices estime que l'administration d'un dérivé de l'artémisinine sur 3 jours est nécessaire pour apporter une efficacité suffisante, favoriser une bonne observance et minimiser le risque de pharmacorésistance résultant d'un traitement incomplet.

5.2.3. Posologie des CTA

Les posologies des schémas thérapeutiques des CTA doivent être optimales afin de prolonger la durée de vie thérapeutique des traitements, c'est-à-dire augmenter autant que possible la probabilité d'obtenir rapidement une guérison clinique et parasitologique, limiter la transmission et retarder l'apparition d'une pharmacorésistance.

Il est indispensable que les concentrations efficaces des antipaludiques soient obtenues pendant une période suffisante (exposition) dans l'ensemble des populations cibles afin d'obtenir des taux de guérison élevés. Les posologies recommandées ci-après découlent de la relation connue entre la dose et les profils d'exposition au médicament (pharmacocinétique), et l'efficacité thérapeutique (pharmacodynamique) et la sécurité qui y sont associées. Certains groupes de patients, en particulier les jeunes enfants,

ne reçoivent pas des doses optimales avec les schémas thérapeutiques qui sont recommandés par les fabricants, ce qui compromet l'efficacité du traitement et favorise l'apparition de résistances. Lors de l'élaboration des présentes lignes directrices, lorsque des données pharmacologiques indiquaient que certains groupes de patients ne reçoivent pas des doses optimales, les schémas thérapeutiques ont été adaptés pour faire en sorte que l'exposition soit similaire dans tous les groupes de malades.

Les posologies recommandées en fonction du poids corporel (p.c.) sont résumées ci-après. S'il est vrai qu'avoir recours à des posologies en fonction de l'âge peut s'avérer plus pratique chez les enfants, la relation entre l'âge et le poids est variable selon les populations. La posologie en fonction de l'âge peut donc entraîner un sous-dosage ou un surdosage de certains

malades, à moins que d'importantes bases de données régionales répertorient le poids par rapport à l'âge soient disponibles pour aider à établir la posologie dans ladite région.

En dehors du schéma thérapeutique, d'autres facteurs peuvent également avoir une incidence sur l'exposition à un médicament et donc l'efficacité du traitement. Ainsi, l'exposition au médicament d'un malade donné dépend notamment de facteurs tels que la qualité du médicament, la forme pharmaceutique, l'observance et, pour certains médicaments, la coadministration avec des matières grasses. Une mauvaise observance est une cause majeure d'échec thérapeutique, et favorise l'émergence et la propagation d'une résistance aux médicaments. L'observance est favorisée par l'utilisation d'associations à dose fixe, qui sont préférables aux comprimés en vrac (individuels). Les prescripteurs doivent prendre le temps d'expliquer aux malades pourquoi ils doivent suivre leur traitement antipaludique dans son entier.

Artéméther + luméfantrine

Formes pharmaceutiques actuellement disponibles : comprimés dispersibles ou classiques contenant 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantrine, et comprimés classiques contenant 40 mg d'artéméther et 240 mg de luméfantrine sous forme d'association à dose fixe. La formulation pédiatrique constituée de comprimés dispersibles aromatisés facilite l'administration chez le jeune enfant.

Intervalle posologique cible : une dose totale de 5-24 mg/kg de p.c. d'artéméther et de 29-144 mg/kg de p.c. de luméfantrine.

Schéma thérapeutique recommandé : administration de l'association artéméther + luméfantrine deux fois par jour pendant 3 jours (six doses au total). Les deux premières doses doivent théoriquement être administrées à 8 h d'intervalle.

Poids corporel (kg)	Dose (mg) d'artéméther + luméfantrine administrée deux fois par jour pendant 3 jours
5 à <15	20 + 120
15 à <25	40 + 240
25 à <35	60 + 360
≥35	80 + 480

Facteurs associés à une modification de l'exposition aux médicaments et de la réponse au traitement :

- une diminution de l'exposition à la luméfantrine a été mise en évidence chez les jeunes enfants (<3 ans), ainsi que chez les femmes enceintes, les adultes corpulents, les

malades sous méfloquine, rifampicine ou éfavirenz, et les fumeurs. Dans la mesure où ces populations cibles peuvent présenter un risque accru d'échec thérapeutique, leur observance du traitement doit être complète et leur réponse au traitement doit être surveillée plus étroitement ;

- une augmentation de l'exposition à la luméfantrine a été observée chez les malades prenant simultanément des traitements antirétroviraux contenant le lopinavir ou l'association lopinavir/ritonavir, mais sans augmentation de la toxicité. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est préconisé dans ce contexte.

Remarques supplémentaires :

- l'un des avantages de cette CTA réside dans le fait que la luméfantrine n'est pas disponible en monothérapie et n'a jamais été utilisée seule pour le traitement du paludisme ;
- l'absorption de la luméfantrine est renforcée par l'administration concomitante de matières grasses. Les malades et les aidants doivent être informés que cette CTA doit être prise immédiatement après avoir pris un repas ou bu une boisson contenant des matières grasses (par exemple du lait), notamment les deuxième et troisième jours du traitement.

Artésunate + amodiaquine

Formes pharmaceutiques actuellement disponibles : association à dose fixe sous forme de comprimés contenant 25 + 67,5 mg, 50 + 135 mg ou 100 + 270 mg d'artésunate et d'amodiaquine, respectivement.

Dose cible et intervalle posologique : les doses cibles (et les intervalles) sont de 4 (2-10) mg/kg de p.c. par jour d'artésunate et de 10 (7,5-15) mg/kg de p.c. par jour d'amodiaquine, une fois par jour pendant 3 jours. L'intervalle posologique thérapeutique total recommandé est le suivant : 6-30 mg/kg de p.c. pour l'artésunate et 22,5-45 mg/kg de p.c. pour l'amodiaquine.

Poids corporel (kg)	Dose d'artésunate + amodiaquine (mg) administrée par jour pendant 3 jours
4,5 à <9	25 + 67,5
9 à <18	50 + 135
18 à <36	100 + 270
≥36	200 + 540

Facteurs associés à une modification de l'exposition aux médicaments et de la réponse au traitement :

- un échec thérapeutique après l'amodiaquine administrée en monothérapie a été observé plus fréquemment chez les enfants présentant une insuffisance pondérale par rapport à leur âge. Par conséquent, leur réponse au traitement par artésunate + amodiaquine doit être étroitement surveillée ;
- le traitement par artésunate + amodiaquine est associé à une neutropénie sévère, notamment chez les malades co-infectés par le VIH, et d'autant plus s'ils prennent de la zidovudine et/ou du cotrimoxazole. L'utilisation concomitante d'éfavirenz augmente l'exposition à l'amodiaquine et l'hépatotoxicité. Par conséquent, les patients prenant de la zidovudine, de l'éfavirenz ou du cotrimoxazole doivent éviter d'utiliser en même temps l'association artésunate + amodiaquine, à moins que ce soit la seule CTA disponible rapidement.

Remarques supplémentaires :

- aucune variation significative n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'amodiaquine ou de son métabolite, la déséthylamodiaquine, au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est préconisé dans ce contexte ;
 - aucun effet de l'âge n'a été observé sur les concentrations plasmatiques de l'amodiaquine et de la déséthylamodiaquine. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est préconisé en fonction de l'âge. On dispose de peu de données sur la pharmacocinétique de l'amodiaquine au cours de la première année de vie.

Artésunate + méfloquine

Formes pharmaceutiques actuellement disponibles : comprimés à usage pédiatrique d'association à dose fixe contenant 25 mg d'artésunate et 55 mg de chlorhydrate de méfloquine (équivalent à 50 mg de méfloquine base) et comprimés pour adultes contenant 100 mg d'artésunate et 220 mg de chlorhydrate de méfloquine (équivalent à 200 mg de méfloquine base).

Dose cible et intervalle posologique : doses cibles (intervalles) de 4 (2-10) mg/kg de p.c. par jour pour l'artésunate et de 8,3 (7-11) mg/kg de p.c. par jour pour la méfloquine, administrées une fois par jour pendant 3 jours.

Poids corporel (kg)	Dose d'artésunate + amodiaquine (mg) administrée par jour pendant 3 jours
5 à <9	25 + 55

9 à <18	50 + 110
18 à <30	100 + 220
≥30	200 + 440

Remarques supplémentaires :

- dans les essais cliniques, la méfloquine a été associée à une incidence accrue de nausées, vomissements, vertiges, dysphorie et troubles du sommeil, mais ces symptômes sont rarement débilissants et dans les endroits où cette CTA a été utilisée, elle a été bien tolérée dans l'ensemble. Pour réduire les vomissements aigus et obtenir une absorption optimale, la dose totale de méfloquine doit de préférence être fractionnée sur 3 jours, comme dans les associations à dose fixe actuelles ;
- si l'on considère que l'utilisation concomitante de la rifampicine diminue l'exposition à la méfloquine, ce qui réduit potentiellement son efficacité, les malades prenant ce médicament doivent être suivis avec attention afin de déceler tout échec thérapeutique.

Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine

Formes pharmaceutiques : traitement actuellement disponible sous forme de comprimés sécables conditionnés en plaquettes thermoformées contenant 50 mg d'artésunate et de comprimés contenant une association à dose fixe de 500 mg de sulfadoxine + 25 mg de pyriméthamine. Il n'existe pas d'association à dose fixe.

Dose cible et intervalle posologique : doses cibles (intervalles) de 4 (2-10) mg/kg de p.c. par jour pour l'artésunate administré une fois par jour pendant 3 jours et d'au moins 25/1,25 (25-70/1,25-3,5) mg/kg de p.c. pour la sulfadoxine-pyriméthamine administrée en prise unique le jour 1.

Poids corporel (kg)	Dose d'artésunate (mg) administrée par jour pendant 3 jours	Dose de sulfadoxine-pyriméthamine (mg) administrée en prise unique le jour 1
5 à <10	25	250/12,5
10 à <25	50	500/25
25 à <50	100	1000/50
≥50	200	1500/75

Facteurs associés à une modification de l'exposition aux médicaments et de la réponse au traitement : la faible dose d'acide folique (0,4 mg une fois par jour) qui est nécessaire

pour protéger le fœtus contre les malformations du tube neural chez la femme enceinte ne réduit pas l'efficacité de la SP, mais des doses plus élevées (5 mg par jour) réduisent significativement son efficacité et ne doivent pas être administrées simultanément.

Remarques supplémentaires :

- l'inconvénient de cette CTA réside dans le fait qu'elle n'est pas disponible sous forme d'association à dose fixe. Cela peut être un frein à l'observance du traitement et accroître le risque de distribution de comprimés

d'artésunate en vrac, malgré l'interdiction de l'OMS concernant l'artésunate en monothérapie ;

- l'utilisation généralisée et continue de SP, sulfalène-pyriméthamine et cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) est susceptible d'accroître la résistance. Fort heureusement, les marqueurs moléculaires de la résistance aux antifoliques et aux sulfamides présentent une bonne corrélation avec les réponses thérapeutiques. Elles doivent donc être surveillées dans les zones où ce médicament est utilisé.

Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* (2015)

Recommandation révisée en ce qui concerne la posologie pour l'association dihydroartémisinine + pipéraquline chez les jeunes enfants : Les enfants pesant <25 kg traités par dihydroartémisinine + pipéraquline doivent recevoir au minimum 2,5 mg de dihydroartémisinine par kilogramme de poids corporel par jour et 20 mg de pipéraquline par kilogramme de poids corporel par jour pendant 3 jours.

Recommandation forte*

*recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE ; elle devrait être mise à jour en 2021.

Conseils Pratiques

Formes pharmaceutiques : traitement actuellement disponible en association à dose fixe sous forme de comprimés contenant 40 mg de dihydroartémisinine et 320 mg de pipéraquline, et de comprimés pédiatriques contenant 20 mg de dihydroartémisinine et 160 mg de pipéraquline.

Dose cible et intervalle posologique : doses cibles (intervalles) de 4 (2-10) mg/kg de p.c. par jour pour la dihydroartémisinine et 18 (16-27) mg/kg de p.c. par jour pour la pipéraquline, administrées une fois par jour pendant 3 jours chez l'adulte et l'enfant pesant ≥25 kg. Les doses cibles et les intervalles posologiques chez l'enfant pesant <25 kg sont de 4 (2,5-10) mg/kg de p.c. par jour pour la dihydroartémisinine et 24 (20-32) mg/kg de p.c. par jour pour la pipéraquline, administrées une fois par jour pendant 3 jours.

Schéma thérapeutique recommandé : le schéma thérapeutique actuellement recommandé par le fabricant permet d'obtenir une exposition adéquate à la pipéraquline et donne d'excellents taux de guérison (>95 %), hormis chez les enfants <5 ans qui présentent un risque trois fois supérieur d'échec thérapeutique. Les enfants appartenant à cette tranche d'âge obtiennent des concentrations plasmatiques de pipéraquline significativement moins importantes que les enfants plus âgés et les adultes pour la même dose en mg/kg de p.c. Les enfants pesant <25 kg doivent recevoir au minimum 2,5 mg de dihydroartémisinine par kilogramme de

poids corporel et 20 mg de pipéraquline par kilogramme de poids corporel pour obtenir la même exposition que les enfants pesant ≥25 kg et les adultes.

L'association dihydroartémisinine + pipéraquline doit être administrée une fois par jour pendant 3 jours.

Poids corporel (kg)	Dose de dihydroartémisinine + pipéraquline (mg) administrée une fois par jour pendant 3 jours
5 à <8	20 + 160
8 à <11	30 + 240
11 à <17	40 + 320
17 à <25	60 + 480
25 à <36	80 + 640
36 à <60	120 + 960
60 à <80	160 + 1280
>80	200 + 1600

Facteurs associés à une modification de l'exposition aux médicaments et de la réponse au traitement : il convient d'éviter de prendre des repas riches en matières grasses en ce sens que cela accélère de manière significative l'absorption de la pipéraquline, augmentant ainsi le risque de repolarisation ventriculaire retardée (allongement de l'intervalle QT corrigé sur l'électrocardiogramme) qui est susceptible d'être arythmogène. Les repas classiques ne modifient pas l'absorption de la pipéraquline.

Si l'on considère que les enfants malnutris présentent un risque accru d'échec thérapeutique, leur réponse au traitement doit être étroitement surveillée.

- L'exposition à la dihydroartémisinine est moins importante chez la femme enceinte.
- La pipéraquline est éliminée plus rapidement chez la femme enceinte, ce qui réduit l'effet prophylactique

Justification

Le sous-groupe dédié à la posologie a examiné l'ensemble des données de pharmacocinétique de l'association dihydroartémisinine-pipéraquline qui étaient disponibles (6 études publiées et 10 études provenant de la base de données WWARN ; 652 patients au total) [104][105], puis a effectué des simulations de l'exposition à la pipéraquline pour chaque catégorie de poids. Ces analyses ont montré que l'exposition était plus faible chez les jeunes enfants et associée à des risques plus élevés d'échec thérapeutique. Les schémas thérapeutiques révisés devraient permettre d'obtenir des expositions à la pipéraquline équivalentes dans toutes les classes d'âge.

après traitement de l'association dihydroartémisinine + pipéraquline. Dans la mesure où cela n'altère pas l'efficacité première du traitement, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé pour les femmes enceintes.

Remarques supplémentaires : la pipéraquline allonge l'intervalle QT de manière à peu près similaire à la chloroquine, mais moins que la quinine. Il n'est pas nécessaire d'effectuer un électrocardiogramme avant de prescrire l'association dihydroartémisinine + pipéraquline, mais cette CTA ne doit pas être utilisée chez les malades présentant un syndrome du QT long congénital ou une affection qui allonge l'intervalle QT, ni chez les malades prenant des médicaments qui allongent l'intervalle QT. Ni les essais randomisés de grande envergure, ni un déploiement à grande échelle n'ont mis en évidence une quelconque cardiotoxicité.

Autres considérations

Cet ajustement posologique ne devrait pas entraîner de pics de concentration de la pipéraquline plus élevés que chez les enfants plus âgés et les adultes, et dans la mesure où rien n'indique que la toxicité est accrue chez les jeunes enfants, le Comité d'examen des directives de l'OMS a conclu que les bénéfices attendus grâce à l'amélioration de l'exposition à l'antipaludique ne se font pas au détriment d'une augmentation des risques.

5.2.4. Récurrence du paludisme à *falciparum*

La récurrence d'un paludisme à *P. falciparum* peut être la conséquence d'une réinfection ou d'une recrudescence (échec thérapeutique). Un échec thérapeutique peut être dû à une pharmacorésistance ou à une exposition insuffisante au médicament en raison d'une posologie inadéquate, d'une mauvaise observance du traitement, de vomissements, de propriétés pharmacocinétiques inhabituelles chez un sujet donné, ou encore de l'utilisation de médicaments non conformes sur le plan de la qualité. Il est important de déterminer, à partir des antécédents du malade, s'il a vomi les médicaments précédemment administrés ou si le traitement a été interrompu avant la fin.

Lorsque cela est possible, un échec thérapeutique doit être confirmé parasitologiquement. Pour cela, il peut s'avérer nécessaire de transférer le malade vers un établissement de santé équipé d'un microscope ou de TDR basés sur la détection de la LDH, dans la mesure où les tests basés sur la

détection de la protéine riche en histidine 2 de *P. falciparum* (PfHRP2) peuvent rester positifs pendant plusieurs semaines après l'infection initiale, même en l'absence de recrudescence. En tout état de cause, le transfert peut s'avérer inévitable pour obtenir le traitement de deuxième intention. Chez certains malades, il n'est pas possible de faire la différence entre une recrudescence et une réinfection, même si l'on considère une fièvre et une parasitémie qui ne disparaissent pas, ou leur réapparition dans les 4 semaines qui suivent le traitement, comme un échec thérapeutique avec les CTA actuellement recommandées. Bien souvent, on ne remarque pas les échecs thérapeutiques, faute de demander aux malades s'ils ont reçu un traitement antipaludique au cours des 1 à 2 mois précédents. Cette question devrait être systématiquement posée aux malades qui viennent consulter pour un paludisme.

Échec survenant dans les 28 jours

Le traitement de deuxième intention qui est recommandé est

une autre CTA dont on sait qu'elle est efficace dans la région. Il y a de grandes chances que l'observance des schémas thérapeutiques de 7 jours (avec l'artésunate ou la quinine qui doivent tous deux être coadministrés avec la tétracycline, la doxycycline ou la clindamycine) soit mauvaise si le traitement n'est pas sous surveillance directe ; de manière générale, ces schémas thérapeutiques ne sont plus recommandés. En dehors de centres spécifiques, il est fortement déconseillé de distribuer et d'utiliser l'artésunate par voie orale en monothérapie, et les schémas thérapeutiques contenant la quinine ne sont pas bien tolérés.

Échec survenant au-delà de 28 jours

La réapparition d'une fièvre ou d'une parasitémie >4 semaines après le traitement peut être due soit à une recrudescence,

soit à une nouvelle infection. Le seul moyen de faire la distinction consiste à procéder à un génotypage par PCR des parasites responsables de l'infection initiale et de l'infection récidivante.

La PCR n'étant pas d'usage courant dans la prise en charge des malades, il convient de considérer que, d'un point de vue opérationnel, tous les échecs thérapeutiques présumés survenant après 4 semaines de traitement sont dus à une réinfection et de les traiter au moyen de la CTA de première intention. Toutefois, la réadministration de méfloquine dans les 60 jours suivant un premier traitement est associée à un risque accru de réactions neuropsychiatriques et dans ce cas, on aura recours à une autre CTA.

5.2.5. Réduire la transmissibilité des infections à *P. falciparum* traitées dans les zones de faible transmission

Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* (2015)

Réduire la transmissibilité des infections à *P. falciparum* traitées : Dans les zones de faible transmission, administrer une dose unique de 0,25 mg de primaquine par kilogramme de poids corporel en même temps que la CTA aux malades présentant un paludisme à *P. falciparum* (à l'exception des femmes enceintes, des nourrissons de moins de 6 mois et des femmes allaitant des nourrissons de moins de 6 mois) afin de réduire la transmission. Le dépistage du déficit en G6PD n'est pas nécessaire.

Recommandation forte basée sur des preuves peu fiables

Eu égard aux craintes quant à l'innocuité de la dose précédemment recommandée de 0,75 mg/kg de poids corporel (p.c.) chez les personnes présentant un déficit en G6PD, l'OMS a mis sur pied un groupe qui a examiné l'innocuité de la primaquine en tant que gamétocytocide contre le paludisme à *P. falciparum* et a conclu qu'une prise unique de 0,25 mg de primaquine base par kilogramme de poids corporel n'a vraisemblablement pas d'effets toxiques, même chez les personnes présentant un déficit en G6PD [108]. En conséquence, s'il y a lieu, une dose unique de 0,25 mg de primaquine base par kilogramme de poids corporel doit être administrée le premier jour du traitement, en sus d'une CTA, à tous les patients présentant un paludisme à *P. falciparum* confirmé par un examen parasitologique, à l'exception des femmes enceintes, des nourrissons <6 mois et des femmes allaitant des nourrissons <6 mois car les données sur l'innocuité de la primaquine dans ces groupes sont insuffisantes.

Tableau posologique reposant sur le dosage du comprimé

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

Conseils Pratiques

actuellement disponible le plus largement utilisé (7,5 mg, base)

Poids corporel (kg)	Dose unique de primaquine (mg, base)
10 ^a à <25	3,75
25 à <50	7,5
50 à 100	15

^a La posologie pour les jeunes enfants pesant <10 kg est limitée par la taille des comprimés actuellement disponibles.

Voir la [Note d'orientation sur la primaquine en dose unique comme gamétocytocide dans le paludisme à Plasmodium falciparum](#) [109].

Effets souhaitables

- Des doses uniques de primaquine >0,4 mg/kg de p.c. ont réduit le portage de gamétocytes au jour 8 d'environ deux tiers (preuves de qualité modérée).
- Les essais portant sur des doses <0,4 mg/kg de p.c. sont trop peu nombreux pour quantifier l'effet sur le portage des gamétocytes (preuves de faible qualité).
- L'analyse des données d'observation provenant d'études sur l'alimentation des moustiques semblent indiquer que 0,25 mg/kg de p.c. pourrait réduire rapidement l'inféctivité des gamétocytes vis-à-vis du moustique.

Effets non souhaitables

- Les personnes atteintes d'un déficit sévère en G6PD présentent un risque d'hémolyse. À cette dose, cependant, le risque est considéré comme faible ; les données ne sont pas suffisantes pour quantifier ce risque.

Qualité de l'évidence

Fiabilité globale des preuves pour tous les critères déterminants : faible (preuves peu fiables).

Justification

GRADE

Dans le cadre de l'analyse d'études observationnelles sur la primaquine en prise unique, les données issues d'études sur l'alimentation des moustiques menées sur 180 personnes semblent indiquer qu'ajouter 0,25 mg de primaquine par kilogramme au traitement par une CTA peut rapidement réduire l'inféctivité des gamétocytes vis-à-vis du moustique.

Dans une revue systématique de huit essais contrôlés randomisés visant à étudier l'efficacité de l'adjonction d'une dose unique de primaquine aux CTA pour réduire la transmission du paludisme par rapport aux CTA seules [106] :

- des doses uniques de primaquine >0,4 mg/kg de p.c. ont réduit le portage de gamétocytes au jour 8 d'environ deux tiers (RR : 0,34 ; IC à 95 % : 0,19-0,59 ; deux essais, 269 participants, *preuves faibles*) ; et
- des doses uniques de primaquine >0,6 mg/kg de p.c. ont réduit le portage de gamétocytes au jour 8 d'environ deux tiers (RR : 0,29 ; IC à 95 % : 0,22-0,37 ; sept essais, 1380 participants, *preuves faibles*).

Aucun essai contrôlé randomisé n'a examiné les effets sur l'incidence du paludisme ou sur la transmission aux moustiques.

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que les éléments attestant d'une relation dose-réponse issus des études d'observation sur l'alimentation des moustiques étaient suffisants pour conclure que la dose de 0,25 mg de primaquine par kilogramme de poids corporel a significativement réduit la transmissibilité de *P. falciparum*.

Si l'on veut que le fait de réduire la transmission du

paludisme avec des gamétocytocides, tels que la primaquine, engendre des bénéfices pour la population, il est nécessaire qu'une très grande proportion des malades traités reçoivent ces médicaments et qu'il n'y ait pas de grand réservoir de porteurs asymptomatiques susceptibles de transmettre le parasite. Dès lors, cette stratégie n'a des chances d'être efficace que dans les zones de faible transmission du paludisme, en tant que composante des programmes de pré-élimination ou d'élimination.

Remarques

Cette recommandation exclut les contextes de forte transmission où il est peu probable que la primaquine ait un effet sur la transmission car les patients symptomatiques ne comptent que pour une faible proportion de la population totale porteuse de gamétocytes au sein d'une communauté.

L'une des principales préoccupations des décideurs nationaux concernant l'utilisation de la primaquine a été le risque de toxicité liée à son action hémolytique chez les personnes présentant un déficit en G6PD, ce risque devant être faible, en particulier lorsque le dépistage du déficit en G6PD n'est pas disponible.

On estime qu'avec la dose de 0,25 mg/kg de p.c. utilisée sans dépistage du déficit en G6PD, il est peu probable qu'une hémolyse engageant le pronostic vital survienne [107].

Justification de la recommandation : Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a tenu compte d'une part des éléments probants sur les relations dose-réponse dans les études observationnelles sur l'alimentation des moustiques montrant une réduction de la transmissibilité avec la dose de 0,25 mg/kg de p.c. et d'autre part de l'avis du Groupe OMS d'examen des données probantes

(novembre 2012). Selon eux, les effets bénéfiques potentiels pour la santé publique d'une faible dose unique de primaquine (0,25 mg/kg de p.c.) en plus d'une CTA pour

traiter le paludisme à falciparum, sans dépistage du déficit en G6PD, l'emportent sur le risque d'effets indésirables.

5.3. Traitement de groupes à risque particuliers

Chez un certain nombre de sous-populations importantes de malades, parmi lesquelles les jeunes enfants, les femmes enceintes et les patients prenant de puissants inducteurs enzymatiques (par exemple, la rifampicine ou l'éfavirenz), la pharmacocinétique est modifiée, ce qui entraîne une exposition insuffisante aux antipaludiques et augmente le taux d'échec thérapeutique avec les schémas thérapeutiques actuels. Les taux d'échec thérapeutique sont nettement supérieurs chez les sujets hyperparasitémiques et chez les malades vivant dans des zones où *P. falciparum* est résistant à l'artémisinine, et ces groupes nécessitent une exposition aux antipaludiques plus importante (durée plus longue des concentrations thérapeutiques) que celle qui est obtenue avec les posologies actuellement recommandées pour les CTA. Dans bien des cas, on ne sait pas comment y parvenir. Il est notamment possible d'augmenter les doses, de modifier la fréquence des prises ou la durée d'administration, ou d'ajouter un autre antipaludique. Toutefois, lorsque l'on augmente les doses, il est possible de ne pas réussir à atteindre l'exposition souhaitée (par exemple, on observe une saturation de l'absorption de la luméfántrine) ou d'obtenir une élévation passagère des concentrations plasmatiques qui s'avère toxique (pipéraquline, méfloquine, amodiaquine, pyronaridine). L'augmentation de la durée du traitement (5 jours) a pour avantage supplémentaire de prolonger l'exposition au constituant artémisinique et au médicament associé pendant le cycle asexué. Il convient d'évaluer sans plus attendre l'acceptabilité, la tolérabilité, l'innocuité et l'efficacité des CTA renforcées dans ces situations particulières.

Adultes corpulents et obèses

Les adultes corpulents risquent de prendre une dose insuffisante si la dose est déterminée en fonction de l'âge ou si l'on utilise des traitements standards pré-emballés dosés en fonction du poids corporel moyen d'un adulte. En principe, pour chaque traitement antipaludique, la posologie des adultes corpulents doit être déterminée en fonction de la dose cible à atteindre, en mg/kg de p.c. Il en résulte qu'en pratique, il est possible de devoir ouvrir deux boîtes d'un antipaludique pour traiter convenablement le malade. Pour les patients obèses, il arrive souvent qu'une quantité moindre de médicament soit distribuée dans le tissu adipeux par rapport aux autres tissus ; par conséquent, pour ces malades, la dose doit reposer sur une estimation de la masse maigre de l'organisme qui correspond au poids corporel idéal. Les patients qui sont « forts », mais pas obèses, nécessitent les mêmes doses en mg/kg de p.c. que les patients plus légers.

Jusqu'à présent, des doses maximales ont été recommandées, mais rien ne permet d'étayer ou de justifier cette pratique. Les preuves en faveur d'une association entre la dose, la pharmacocinétique et le résultat du traitement chez les adultes corpulents ou en surpoids sont limitées et les essais thérapeutiques n'ont pas évalué d'autres options posologiques. Il est donc recommandé de combler sans délai cette lacune dans nos connaissances. En l'absence de données, les prestataires de soins doivent, dans la mesure du possible, tenter de suivre les résultats du traitement des adultes corpulents.

5.3.1. Femmes enceintes ou allaitantes

Un paludisme contracté pendant la grossesse est associé à un faible poids de naissance chez les nourrissons, une anémie plus importante et, dans les zones de faible transmission, un risque accru de paludisme grave, de fausse couche et de décès. Dans les zones de forte transmission, malgré les effets indésirables sur la croissance fœtale, le paludisme est généralement asymptomatique pendant la grossesse, ou ne comporte que des symptômes bénins et non spécifiques. Pour la plupart des antipaludiques, on ne dispose pas de suffisamment d'informations sur l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique pendant la grossesse, en particulier le premier trimestre.

Premier trimestre de grossesse

Voir la partie Justification sous la recommandation.

Deuxième et troisième trimestres

L'expérience avec les dérivés de l'artémisinine administrés au cours des deuxième et troisième trimestres (plus de 4 000 grossesses documentées) est de plus en plus rassurante : aucun effet indésirable n'a été signalé chez la mère ou le fœtus. L'évaluation actuelle du rapport bénéfice/risque permet de penser que les CTA doivent être utilisées pour traiter le paludisme non compliqué à falciparum au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Le schéma thérapeutique standard actuellement utilisé pour traiter le paludisme non compliqué à falciparum, à savoir six doses d'artémether + luméfántrine, a été évalué chez >1000 femmes aux deuxième et troisième trimestres de grossesse dans le cadre d'études contrôlées et il s'est avéré être bien toléré et sans danger. Dans une zone de faible transmission située à la

frontière entre le Myanmar et la Thaïlande, ce schéma thérapeutique s'est toutefois révélé moins efficace qu'une monothérapie de 7 jours par l'artésunate. Cette moindre efficacité pourrait être due à des concentrations médicamenteuses plus faibles au cours de la grossesse, si l'on considère qu'elle a également été observée récemment dans une zone de forte transmission en Ouganda et en République-Unie de Tanzanie. Bien qu'en Afrique, beaucoup de femmes au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse aient été exposées à l'association artéméther + luméfantrine, d'autres études sont en cours pour évaluer son efficacité, sa pharmacocinétique et son innocuité chez les femmes enceintes. Toujours en Afrique, un grand nombre de femmes enceintes ont reçu l'amodiaquine soit seule, soit en association avec la SP ou l'artésunate, mais l'utilisation d'amodiaquine pour le traitement du paludisme pendant la grossesse n'est officiellement documentée que pour >1 300 grossesses. Au Ghana, l'administration d'amodiaquine à des femmes au cours des deuxième et troisième trimestres de leur grossesse a été fréquemment accompagnée d'effets secondaires mineurs, mais pas d'hépatotoxicité, d'aplasie médullaire, ni d'effets indésirables chez le nouveau-né.

L'association dihydroartémisinine + pipéraquine a été utilisée avec succès au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse chez >2 000 femmes à la frontière entre le Myanmar et la Thaïlande en tant que traitement de secours et en Indonésie en tant que traitement de première intention. Dans de nombreuses régions, l'utilisation de la SP, pourtant considéré comme sûre, n'est pas appropriée au titre de médicament associé à l'artésunate en raison d'une résistance. Si l'on a recours à un traitement par l'artésunate + SP, toute supplémentation concomitante par de fortes doses journalières d'acide folique (5 mg) est à proscrire dans la mesure où cela réduit l'efficacité de la SP. Il convient d'utiliser une dose d'acide folique plus faible (0,4-0,5 mg/jour) ou d'avoir recours à un autre traitement que l'association artésunate + SP.

La méfloquine est considérée comme sans danger pour le traitement du paludisme au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Toutefois, elle ne doit être administrée qu'en association avec un dérivé de l'artémisinine.

La quinine est associée à un risque accru d'hypoglycémie aux stades tardifs de la grossesse et ne doit être utilisée (avec la clindamycine) que si l'on ne dispose d'aucune autre solution efficace.

La primaquine et les tétracyclines sont à exclure pendant la grossesse.

Posologie durant la grossesse

Les données sur la pharmacocinétique des médicaments antipaludiques utilisés au cours de la grossesse sont limitées. Il ressort toutefois des données disponibles que les propriétés pharmacocinétiques sont souvent modifiées pendant la grossesse, mais que les changements ne sont pas suffisants pour justifier des modifications de la posologie pour le moment. Avec la quinine, aucune variation significative de l'exposition n'a été observée au cours de la grossesse. Les études portant sur la pharmacocinétique de la SP utilisée dans le cadre du TPIg sur de nombreux sites montrent une diminution significative de l'exposition à la sulfadoxine, mais les résultats en ce qui concerne l'exposition à la pyriméthamine ne sont pas homogènes. Par conséquent, aucune modification de la posologie ne se justifie à ce stade.

Il existe des études sur la pharmacocinétique des associations artéméther + luméfantrine, artésunate + méfloquine et dihydroartémisinine + pipéraquine. La majeure partie des données concernent l'artéméther plus la luméfantrine, et tendent à indiquer une diminution de l'exposition globale au cours des deuxième et troisième trimestres. Les simulations portent à croire qu'un schéma thérapeutique standard de six doses de luméfantrine administrées sur 5 jours, plutôt que sur 3 jours, améliore l'exposition, mais les données sont insuffisantes pour recommander cet autre schéma thérapeutique pour l'heure. Les données restreintes sur le traitement des femmes enceintes avec l'association dihydroartémisinine + pipéraquine semblent indiquer une diminution de l'exposition à la dihydroartémisinine et aucune différence en ce qui concerne l'exposition totale à la pipéraquine, mais un raccourcissement de la demi-vie d'élimination de la pipéraquine a été observé. Les données relatives à l'artésunate + méfloquine ne sont pas suffisantes pour recommander un ajustement de la posologie. Il n'existe aucune donnée sur la pharmacocinétique de l'association artésunate + amodiaquine chez les femmes enceintes présentant un paludisme à falciparum, même si, dans le cas du paludisme à vivax, l'exposition au médicament s'est montrée comparable chez les femmes enceintes par rapport aux femmes qui ne l'étaient pas.

Femmes allaitantes

La quantité d'antipaludiques qui passe dans le lait maternel et qui sera donc consommée par les nourrissons allaités est relativement faible. La tétracycline est contre-indiquée chez la femme allaitante en raison des effets qu'elle peut avoir sur les dents et les os du nourrisson. En attendant de plus amples informations sur son excrétion dans le lait maternel, la primaquine ne doit pas être utilisée chez les femmes qui allaitent, à moins que l'on se soit assuré que le nourrisson ne présente pas de déficit en G6PD.

Premier trimestre de grossesse (2015)

Traiter les femmes enceintes présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* au cours du premier trimestre par l'association quinine + clindamycine pendant 7 jours.

Recommandation forte*

*recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE ; elle devrait être mise à jour en 2021.

Conseils Pratiques

Attendu que l'organogénèse a principalement lieu au cours du premier trimestre, c'est pendant cette période que le risque de tératogénicité est le plus à craindre, même si le développement du système nerveux se poursuit pendant toute la grossesse. Les antipaludiques considérés comme sans danger au cours du premier trimestre de la grossesse sont la quinine, la chloroquine, la clindamycine et le proguanil.

Le schéma thérapeutique le plus sûr pour une femme enceinte présentant un paludisme non compliqué à *falciparum* au cours du premier trimestre est par conséquent le suivant : quinine + clindamycine (10 mg/kg de p.c. deux fois par jour) pendant 7 jours (ou la quinine en monothérapie si l'on ne dispose pas de clindamycine). Si l'association quinine + clindamycine ne peut pas être obtenue ou en cas d'échec thérapeutique, il est possible d'avoir recours à une CTA ou à l'association artésunate + clindamycine par voie orale.

Concrètement, il arrive souvent que les femmes cachent le fait qu'elles sont dans le premier trimestre de leur grossesse, ou bien qu'elles n'aient même pas conscience d'être enceintes. En conséquence, toute femme en âge de procréer doit être interrogée au sujet d'une grossesse éventuelle avant de recevoir des antipaludiques ; il s'agit d'une précaution classique avant l'administration de tout médicament à une femme susceptible d'être enceinte. Il n'en reste pas moins que les femmes au début de leur grossesse seront souvent exposées sans qu'on le veuille au traitement de première intention dont on dispose, le plus souvent une CTA. D'après les données prospectives qui ont été publiées et qui portent sur 700 femmes ayant été exposées au cours du premier trimestre de grossesse, il n'y a pas d'effet indésirable sur la grossesse, ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né, qui soit imputable aux artémisinines (ou aux médicaments qui leur sont associés). Les données disponibles sont suffisantes pour considérer qu'il n'y a pas d'accroissement du risque d'anomalie majeure détectable à la naissance qui soit égal ou supérieur à un facteur de 4,2 (prévalence naturelle estimée à 0,9 %) si la moitié des expositions ont lieu au cours de la période sensible pour l'embryon (4 à 9 semaines après la conception). Ces données

permettent de tenir des propos rassurants lorsque l'on conseille les femmes qui ont été exposées à un antipaludique au début du premier trimestre et indiquent qu'elles n'ont aucune raison d'interrompre leur grossesse en raison de cette exposition.

Posologie durant la grossesse

Les données sur la pharmacocinétique des médicaments antipaludiques utilisés au cours de la grossesse sont limitées. Il ressort toutefois des données disponibles que les propriétés pharmacocinétiques sont souvent modifiées pendant la grossesse, mais que les changements ne sont pas suffisants pour justifier des modifications de la posologie pour le moment. Avec la quinine, aucune variation significative de l'exposition n'a été observée au cours de la grossesse. Les études portant sur la pharmacocinétique de la SP utilisée dans le cadre du TPIg sur de nombreux sites montrent une diminution significative de l'exposition à la sulfadoxine, mais les résultats en ce qui concerne l'exposition à la pyriméthamine ne sont pas homogènes. Par conséquent, aucune modification de la posologie ne se justifie à ce stade.

Il existe des études sur la pharmacocinétique des associations artéméter + luméfántrine, artésunate + méfloquine et dihydroartémisinine + pipéraquine. La majeure partie des données concernent l'artéméter plus la luméfántrine, et tendent à indiquer une diminution de l'exposition globale au cours des deuxième et troisième trimestres. Les simulations portent à croire qu'un schéma thérapeutique standard de six doses de luméfántrine administrées sur 5 jours, plutôt que sur 3 jours, améliore l'exposition, mais les données sont insuffisantes pour recommander cet autre schéma thérapeutique pour l'heure. Les données restreintes sur le traitement des femmes enceintes avec l'association dihydroartémisinine + pipéraquine semblent indiquer une diminution de l'exposition à la dihydroartémisinine et aucune différence en ce qui concerne l'exposition totale à la pipéraquine, mais un raccourcissement de la demi-vie d'élimination de la pipéraquine a été observé. Les données relatives à l'artésunate + méfloquine ne sont pas suffisantes pour recommander un ajustement de la posologie. Il n'existe

aucune donnée sur la pharmacocinétique de l'association artésunate + amodiaquine chez les femmes enceintes présentant un paludisme à falciparum, même si, dans le cas

du paludisme à vivax, l'exposition au médicament s'est montrée comparable chez les femmes enceintes par rapport aux femmes qui ne l'étaient pas.

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

Effets non souhaitables :

- D'après les données prospectives qui ont été publiées et qui portent sur 700 femmes ayant été exposées au cours du premier trimestre de grossesse, les dérivés de l'artémisinine n'ont pas d'effet indésirable sur la grossesse, ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né.
- Les données actuellement disponibles sont seulement suffisantes pour considérer qu'il n'y a pas d'accroissement égal ou supérieur à un facteur de 4,2 du risque d'anomalie majeure détectable à la naissance (prévalence naturelle estimée à 0,9 %) si la moitié des expositions ont lieu au cours de la période sensible pour l'embryon (4 à 9 semaines après la conception).

Justification

Éléments probants étayant la recommandation

Les données disponibles n'étaient pas adaptées pour l'évaluation selon la méthodologie GRADE en ce sens qu'il n'y a aucun/presque aucun élément probant concernant un autre traitement au moyen d'une CTA.

L'évaluation de l'innocuité menée à partir des données prospectives qui ont été publiées et qui portent sur 700 femmes ayant été exposées au cours du premier trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence d'effet indésirable des dérivés de l'artémisinine sur la grossesse, ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né.

Les données actuellement disponibles sont seulement suffisantes pour considérer qu'il n'y a pas d'accroissement égal ou supérieur à un facteur de 4,2 du risque d'anomalie majeure détectable à la naissance (prévalence naturelle estimée à 0,9 %) si la moitié des expositions ont lieu au cours de la période sensible pour l'embryon (4 à 9 semaines après la conception).

Autres considérations

Les données limitées dont on dispose sur l'innocuité des dérivés de l'artémisinine en début de grossesse permettent de tenir des propos rassurants lorsque l'on conseille les femmes qui ont été accidentellement exposées à un dérivé de l'artémisinine au début du premier trimestre. Elles n'ont aucune raison d'interrompre leur grossesse en raison de cette exposition.

En l'absence de données d'innocuité suffisantes sur les dérivés de l'artémisinine au cours du premier trimestre de la grossesse, le Groupe d'élaboration des lignes directrices n'a pas été en mesure d'émettre de recommandations et n'a pu que réitérer le statu quo.

Remarques

D'après les données antérieures, les antipaludiques considérés comme sans danger au cours du premier trimestre de la grossesse sont la quinine, la chloroquine, la clindamycine et le proguanil. Ces éléments n'ont pas été réexaminés au cours du processus d'élaboration des présentes lignes directrices.

Les données limitées dont on dispose sur l'innocuité des dérivés de l'artémisinine en début de grossesse permettent de tenir des propos rassurants lorsque l'on conseille les femmes qui ont été accidentellement exposées à un dérivé de l'artémisinine au début du premier trimestre : elles n'ont aucune raison d'interrompre leur grossesse en raison de cette exposition [110][111].

Justification de la recommandation

En l'absence de données d'innocuité suffisantes sur les dérivés de l'artémisinine au cours du premier trimestre de la grossesse, le Groupe d'élaboration des lignes directrices n'a pas été en mesure d'émettre de recommandations et n'a pu que réitérer le statu quo.

5.3.2. Jeunes enfants et nourrissons

Les dérivés de l'artémisinine sont sans danger et bien tolérés par les jeunes enfants, si bien que le choix de la CTA sera en grande partie déterminé par l'innocuité et la tolérabilité du médicament associé.

La SP (associée à l'artésunate) est à éviter au cours des premières semaines de la vie car elle est à l'origine d'un déplacement compétitif de la bilirubine et pourrait donc aggraver l'hyperbilirubinémie néonatale. La primaquine est à

proscrire pendant les 6 premiers mois de la vie (même s'il n'existe aucune donnée sur sa toxicité chez les nourrissons) et les tétracyclines sont à éviter pendant toute la petite enfance. À ces exceptions près, aucun des autres traitements antipaludiques actuellement recommandés n'a montré de toxicité notable chez le nourrisson.

Tout retard dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* chez le nourrisson et le jeune enfant peut avoir des conséquences fatales, en particulier en cas d'infection grave. Les incertitudes évoquées plus haut ne doivent en aucun cas retarder le traitement avec les médicaments les plus efficaces dont on dispose. Lorsque l'on traite les jeunes enfants, il est important de respecter la bonne posologie et de veiller à ce qu'ils gardent bien la dose qui leur est administrée, car les nourrissons sont plus enclins à vomir ou à régurgiter le traitement antipaludique que les enfants plus grands ou les adultes. Le goût, le volume, la consistance et la tolérabilité gastro-intestinale jouent un rôle important dans le fait que l'enfant va garder ou non son traitement. Les mères ont souvent besoin de conseils au sujet des techniques d'administration des médicaments et il faut également leur faire comprendre qu'il est important de renouveler l'administration si le médicament a été régurgité dans l'heure qui suit. Étant donné que l'état de santé d'un nourrisson peut s'aggraver rapidement, le seuil de déclenchement du traitement par voie parentérale doit être beaucoup plus bas.

Posologie optimale des antipaludiques chez les jeunes enfants

Bien que la posologie basée sur la surface corporelle soit recommandée pour de nombreux médicaments chez le jeune enfant, les antipaludiques sont administrés, pour plus de simplicité, sous la forme d'une dose standard par kilogramme de poids corporel pour tous les malades, y compris les nourrissons et les jeunes enfants. Cette stratégie ne tient pas compte des modifications qui se produisent au cours du développement en ce qui concerne le métabolisme des médicaments. Les doses actuellement recommandées de luméfántrine, pipéraqúine, SP, artésúnate et chloroquine donnent lieu à des concentrations plus faibles chez les jeunes enfants et les nourrissons que chez les malades plus âgés. Des ajustements par rapport aux schémas posologiques précédents sont maintenant recommandés pour l'association dihydroartémisinine + pipéraqúine dans le cas du paludisme non compliqué et pour l'artésúnate dans le cas du paludisme grave afin d'améliorer l'exposition au médicament dans cette population vulnérable. D'après les données disponibles concernant l'association artéméthér + luméfántrine, la SP et la chloroquine, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie pour le moment, mais les jeunes enfants doivent être étroitement surveillés dans la mesure où une réduction de l'exposition au médicament peut accroître le risque d'échec thérapeutique. Des études limitées portant sur l'amodiaquine et la méfloquine n'ont pas mis en évidence d'effet significatif de l'âge sur les profils de concentrations plasmatiques.

Au sein de la communauté, lorsqu'un traitement parentéral s'avère nécessaire – par exemple dans le cas d'un nourrisson ou d'un jeune enfant qui vomit ses médicaments à répétition, qui est trop faible pour avaler correctement ou qui est très malade – mais que ce traitement ne peut pas être administré, il convient de donner de l'artésúnate par voie rectale et de transférer l'enfant dans un établissement où il pourra recevoir le traitement par voie parentérale. L'administration d'une dose unique d'artésúnate par voie rectale (traitement de pré-transfert) réduit le risque de décès et de séquelles neurologiques dans la mesure où ce premier geste est effectivement suivi d'un traitement parentéral approprié à l'hôpital. D'autres données concernant l'administration pré-transfert d'artésúnate ou d'autres antipaludiques par voie rectale sont présentées dans la Section 5.5.3 Traitement du paludisme grave – Options thérapeutiques de pré-transfert.

Posologie optimale des antipaludiques chez les nourrissons

Voir la recommandation pour les Nourrissons pesant moins de 5 kg de poids corporel ci-dessous.

Posologie optimale des antipaludiques chez les jeunes enfants malnutris

Paludisme et malnutrition coexistent souvent. La malnutrition peut conduire à l'administration de doses incorrectes lorsque celles-ci sont établies à partir de l'âge (une dose peut être trop élevée pour un nourrisson dont le poids est faible par rapport à son âge) ou du poids (une dose peut être trop faible pour un nourrisson dont le poids est faible par rapport à son âge). En dépit du fait que de nombreuses études aient été consacrées à l'efficacité des antipaludiques dans des populations et des milieux où sévit la malnutrition, il n'existe que quelques études portant spécifiquement sur le métabolisme des antipaludiques chez les personnes malnutries et celles-ci ont rarement fait la différence entre malnutrition aiguë et malnutrition chronique. L'absorption orale des médicaments peut être réduite en présence d'une diarrhée ou de vomissements, d'un transit intestinal rapide ou d'une atrophie de la muqueuse intestinale. Chez les malades en état de malnutrition, l'absorption des médicaments administrés par voie intramusculaire, et peut-être aussi par voie rectale, peut être plus lente et les injections par voie intramusculaire répétées peuvent être compliquées par la masse musculaire diminuée. Il est possible que le volume de distribution de certains médicaments soit plus important et les concentrations plasmatiques, plus faibles. Une hypoalbuminémie est susceptible de réduire la fixation protéique et d'accroître la clairance métabolique, mais le dysfonctionnement hépatique concomitant pourrait réduire le métabolisme de certains médicaments ; les conséquences sont mal connues.

Des études de faible envergure ont montré des modifications de la pharmacocinétique de la quinine et de la chloroquine chez des personnes présentant divers degrés de malnutrition. Les études portant sur la SP dans le TPIg, et sur la monothérapie par amodiaquine et l'association

dihydroartémisinine + pipéraquline pour le traitement tendent à indiquer que l'efficacité est moindre chez les enfants malnutris. L'analyse groupée de données individuelles a montré que les concentrations de luméfántrine au jour 7 étaient plus petites chez les enfants <3 ans présentant une insuffisance

pondérale que chez les enfants nourris convenablement et les adultes. Même si ces données sont préoccupantes, elles sont insuffisantes pour justifier des modifications de dose (en mg/kg de p.c.) des antipaludiques chez les malades en état de malnutrition.

Nourrissons pesant moins de 5 kg de poids corporel (2015)

Traiter les nourrissons de moins de 5 kg présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) à la même dose cible (en mg/kg de p.c.) que les enfants pesant 5 kg.

Recommandation forte*

*recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE ; elle devrait être mise à jour en 2021.

Conseils Pratiques

Les propriétés pharmacocinétiques de nombreux médicaments diffèrent nettement chez les nourrissons par rapport aux adultes en raison des modifications physiologiques qui se produisent durant la première année de vie. Il est particulièrement important d'utiliser la bonne posologie chez le nourrisson. La primaquine est le seul antipaludique qui soit actuellement contre-indiqué pour le nourrisson (<6 mois).

Le traitement recommandé est une CTA : elle doit être administrée en fonction du poids corporel, à la même dose

en mg/kg de p.c. pour tous les nourrissons, y compris ceux pesant <5 kg, et associée à un suivi étroit de la réponse au traitement. Pour la majorité des antipaludiques, l'absence de formulations pédiatriques oblige souvent à diviser les comprimés pour adultes, ce qui peut conduire à l'administration de doses incorrectes. Lorsqu'ils existent, il est préférable d'utiliser les formulations et dosages à usage pédiatrique dans la mesure où cela améliore l'efficacité des CTA ainsi que l'exactitude des doses administrées.

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

Effets non souhaitables :

- Selon les données disponibles, les concentrations plasmatiques obtenues avec les associations artéméter + luméfántrine et dihydroartémisinine + pipéraquline pourraient être plus faibles chez les nourrissons que chez les enfants plus âgés et les adultes.

Justification

Éléments probants étayant la recommandation

Les données disponibles n'étaient pas adaptées pour une évaluation selon la méthodologie GRADE.

Dans la majeure partie des études cliniques, il n'a pas été fait de différence entre les nourrissons et les enfants plus âgés, et les éléments concernant les jeunes nourrissons (<5 kg) ne sont pas suffisants pour que l'on puisse avoir confiance dans les recommandations thérapeutiques actuelles. Cela étant, malgré ces incertitudes, les nourrissons ont besoin d'un traitement antipaludique rapide et efficace. Des données limitées montrent que les concentrations plasmatiques obtenues avec les associations artéméter + luméfántrine et

dihydroartémisinine + pipéraquline sont plus faibles chez les nourrissons que chez les enfants plus âgés et les adultes.

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que les données actuellement disponibles n'étaient pas suffisantes pour justifier une analyse formelle des éléments probants à ce stade et n'a pas été en mesure de recommander un changement en dehors du statu quo. D'autres recherches sur cette question se justifient.

Justification de la recommandation :

Traiter les nourrissons de moins de 5 kg présentant un

paludisme non compliqué à *P. falciparum* par une CTA. La dose ajustée en fonction du poids doit atteindre la même

dose cible (en mg/kg de p.c.) que pour les enfants pesant 5 kg.

5.3.3. Malades co-infectés par le VIH

Les zones géographiques où sévissent le paludisme et l'infection à VIH se recouvrent très largement et bon nombre de personnes sont co-infectées. L'aggravation de l'immunodépression liée au VIH peut entraîner une aggravation des manifestations du paludisme. Chez les femmes enceintes et porteuses du VIH, les effets indésirables de l'infection palustre du placenta sur le poids de naissance de l'enfant sont accrus. Dans les zones d'endémie palustre stable, les malades porteurs du VIH partiellement immunisés contre le paludisme peuvent souffrir d'infections plus fréquentes avec une charge parasitaire plus élevée, alors que dans les zones où la transmission est instable, l'infection à VIH est associée à un risque accru de paludisme grave et de décès dû au paludisme. Il existe peu de données sur la façon dont l'infection à VIH modifie la réponse thérapeutique aux CTA. Les premières études donnaient à penser que l'aggravation de l'immunodépression due au VIH était associée à une diminution de la réponse aux antipaludiques. Actuellement, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour modifier les recommandations générales relatives au traitement du paludisme chez les sujets présentant une infection à VIH/sida.

Co-infection VIH/tuberculose

Les rifamycines, en particulier la rifampicine, sont de puissants inducteurs du CYP3A4 qui possèdent une faible activité antipaludique. L'administration concomitante de rifampicine pendant un traitement par la quinine chez des adultes impaludés a été associée à une diminution significative de l'exposition à la quinine et à un taux de recrudescence cinq fois plus élevé. De la même manière, l'administration concomitante de rifampicine et de méfloquine à des adultes en bonne santé a été associée à une diminution par trois de l'exposition à la méfloquine. Chez des adultes présentant une co-infection VIH/tuberculose sous traitement par la rifampicine, l'administration d'artéméther + luméfántrine a entraîné une diminution significative de l'exposition à l'artéméther, à la dihydroartémisinine et à la luméfántrine (d'un facteur neuf, six et trois, respectivement). Pour l'heure, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments qui justifieraient de modifier les recommandations actuelles en matière de posologie (en mg/kg de p.c.) ; toutefois, ces malades présentant un risque accru de recrudescence, ils doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Malades co-infectés par le VIH (2015)

Malades co-infectés par le VIH : Chez les sujets infectés par le VIH/sida qui présentent un paludisme non compliqué à *P. falciparum*, éviter l'association artésunate + SP s'ils sont traités par cotrimoxazole et éviter l'association artésunate + amodiaquine s'ils sont traités par éfavirenz ou zidovudine.

Énoncé de bonnes pratiques

Justification

On dispose de plus de données sur l'utilisation de l'association artéméther + luméfántrine avec un traitement antirétroviral. Une étude menée chez des enfants présentant un paludisme non compliqué dans une zone de forte transmission en Afrique a montré une diminution du risque de récurrence du paludisme après un traitement par artéméther + luméfántrine chez les enfants recevant un traitement antirétroviral à base de lopinavir-ritonavir par rapport aux enfants recevant un traitement antirétroviral contenant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. L'évaluation de la pharmacocinétique chez ces enfants et chez des volontaires en bonne santé a montré une exposition significativement plus élevée à la luméfántrine et une exposition plus faible à la dihydroartémisinine avec le traitement antirétroviral à base de lopinavir-ritonavir, mais sans effets indésirables. À l'inverse, le traitement antirétroviral à base d'éfavirenz était associé à une diminution d'un facteur deux à quatre de

l'exposition à la luméfántrine chez les volontaires en bonne santé et les adultes et enfants impaludés, avec des taux plus élevés de récurrence du paludisme après le traitement. Une surveillance étroite s'avère nécessaire. Une augmentation de la posologie de l'association artéméther + luméfántrine en cas de traitement antirétroviral à base d'éfavirenz n'a pas encore été étudiée. L'exposition à la luméfántrine et à un traitement antirétroviral contenant un autre inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, à savoir la névirapine et l'étravirine, n'a pas montré de variations systématiques qui nécessiteraient un ajustement posologique.

Les études sur l'administration de quinine avec le lopinavir-ritonavir ou le ritonavir seul chez des volontaires en bonne santé ont donné des résultats contradictoires. Les données combinées ne sont pas suffisantes pour justifier un ajustement posologique. Une dose unique d'atovaquone-

proguanil avec l'éfavirenz, l'association lopinavir-ritonavir ou l'association atazanavir-ritonavir a systématiquement été associée à une diminution significative de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps pour l'atovaquone (d'un facteur deux à quatre) et le proguanil (d'un facteur deux), ce qui pourrait bien compromettre

l'efficacité du traitement ou de la prophylaxie. On ne dispose pas de suffisamment d'éléments qui justifieraient de modifier les recommandations actuelles en matière de posologie (en mg/kg de p.c.) ; toutefois, ces patients doivent également faire l'objet d'une surveillance étroite.

5.3.4. Voyageurs non immunisés

Les voyageurs qui contractent le paludisme sont souvent des personnes non immunisées résidant dans des villes situées dans des pays d'endémie où la transmission est faible ou absente, ou des visiteurs en provenance de pays exempts d'endémie qui se rendent dans des zones de transmission palustre. Les uns comme les autres sont exposés à un risque plus important de paludisme grave. Dans un pays d'endémie palustre, ils doivent être traités conformément à la politique nationale, du moins s'il a été récemment démontré que le traitement recommandé donne un taux de guérison >90 %. Les voyageurs qui regagnent un pays exempt d'endémie palustre et développent ensuite un paludisme posent des problèmes particuliers et présentent un taux de létalité souvent élevé ; dans ces pays, il est possible que les médecins ne connaissent pas bien le paludisme et de ce fait, le diagnostic est généralement posé tardivement. Il se peut aussi que les

antipaludiques efficaces n'aient pas été homologués ou ne soient pas disponibles. Cela étant, il n'y a pas lieu de prévenir la transmission du paludisme ou l'apparition d'une pharmacorésistance en dehors des zones d'endémie. Si le malade a pris une chimioprophylaxie, il ne faut pas utiliser le même médicament pour le traitement. Le traitement du paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* chez les voyageurs doit être le même que pour les malades des zones d'endémie (voir la Section 5.4).

En dehors des zones d'endémie, obtenir de l'artésunate, de l'artémether ou de la quinine pour la prise en charge d'un paludisme grave peut prendre du temps. Si l'on ne dispose que de quinidine pour administration parentérale, on administrera ce produit sous surveillance clinique et électrocardiographique étroite (voir la Section 5.5 – Traitement du paludisme grave).

Voyageurs non immunisés (2015)

Traiter les voyageurs présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* qui regagnent une zone exempte d'endémie par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA).

Recommandation forte basée sur des preuves faibles

GRADE

Les études ont systématiquement démontré que les cinq CTA recommandées par l'OMS présentent moins de 5 % de taux d'échec thérapeutique, après correction par PCR, dans les endroits où il n'y a pas de résistance au médicament associé (preuves de grande qualité).

Justification

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a considéré que les éléments montrant la supériorité des CTA par rapport aux autres traitements dans les zones d'endémie pouvaient tout aussi bien s'appliquer aux voyageurs en provenance de zones exemptes d'endémie.

5.3.5. Hyperparasitémie sans complications

On parle d'hyperparasitémie sans complications chez les malades présentant une parasitémie $\geq 4\%$ en l'absence de signes de gravité. Ces malades présentent un risque accru de

paludisme grave et d'échec thérapeutique, et sont considérés comme une source importante de résistance aux antipaludiques.

Hyperparasitémie (2015)

Les sujets avec une hyperparasitémie à *P. falciparum* présentent un risque accru d'échec thérapeutique, de paludisme grave et de décès. Ils doivent recevoir une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) et faire l'objet d'une surveillance étroite.

Énoncé de bonnes pratiques

Justification

Dans le paludisme à *falciparum*, le risque d'évoluer vers un paludisme grave qui s'accompagne d'un dysfonctionnement des organes vitaux augmente lorsque la densité parasitaire est plus forte. Dans les zones de faible transmission, la mortalité commence à augmenter lorsque la densité parasitaire est supérieure à 100 000/ μ L (parasitémie d'environ 2 %). À la frontière nord-ouest de la Thaïlande, avant l'introduction généralisée des CTA, une parasitémie >4 % sans signes de gravité était associée à un taux de mortalité de 3 % (environ 30 fois supérieur à celui du paludisme non compliqué à *falciparum* avec des densités parasitaires plus faibles) et à un risque six fois plus élevé d'échec thérapeutique. La relation entre parasitémie et risques est fonction du contexte épidémiologique : dans les zones de forte transmission, le risque de développer un paludisme grave chez les patients présentant une parasitémie élevée est plus faible, mais « l'hyperparasitémie sans complications » reste associée à un taux d'échec thérapeutique significativement plus important.

Les malades présentant une parasitémie comprise entre 4 et 10 %, mais pas de signes de gravité ont également besoin d'être surveillés étroitement et, si possible, hospitalisés. Ils présentent des taux élevés d'échec thérapeutique. Les sujets non immunisés, tels que les voyageurs et les personnes vivant dans des zones de faible transmission, avec une

parasitémie >2 % sont à risque accru et doivent également être surveillés de près. Quel que soit le contexte, on considère qu'une parasitémie >10 % est évocatrice d'un paludisme grave.

Il est difficile d'émettre une recommandation générale en ce qui concerne le traitement de l'hyperparasitémie sans complications. Ceci pour plusieurs raisons : dépister ces malades nécessite une numération parasitaire quantitative précise (ils ne seront pas identifiés avec une numération semi-quantitative effectuée à partir d'une goutte de sang épaisse, ni avec les TDR) et les risques de paludisme grave sont très variables, tout comme les risques d'échec thérapeutique. En outre, on ne dispose que de peu d'informations sur les réponses thérapeutiques dans l'hyperparasitémie sans complications. Si l'on considère que la composante artémisinique d'une CTA est indispensable pour empêcher l'évolution vers un paludisme grave, il faut faire en sorte que les malades reçoivent la première dose (l'association atovaquone-proguanil seule ne doit pas être utilisée pour les voyageurs présentant une hyperparasitémie sans complications). Des traitements d'une durée plus longue sont plus efficaces ; aussi bien l'administration de CTA sur une durée plus longue que l'administration d'artésunate par voie parentérale ou orale avant une CTA standard de 3 jours ont été utilisées.

5.4. Traitement du paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi*

Plasmodium vivax est à l'origine d'à peu près la moitié de tous les cas de paludisme en dehors de l'Afrique [3][112][113]. Il est prédominant au Moyen-Orient, en Asie, dans le Pacifique occidental ainsi qu'en Amérique du Sud et en Amérique centrale. À l'exception de la Corne, il est plus rare en Afrique où la prévalence du phénotype Duffy-négatif est élevée, en particulier en Afrique de l'Ouest, même si des cas sont signalés en Mauritanie et au Mali [113]. Dans la plupart des régions où *P. vivax* est répandu, les taux de transmission du paludisme sont faibles (en dehors de l'île de la Nouvelle-Guinée). Les populations touchées n'acquièrent qu'une immunité partielle vis-à-vis de ce parasite et les personnes de tous âges sont donc exposées au risque de paludisme à *P. vivax* [113]. Dans les endroits où *P. falciparum* et *P. vivax* sont tous les deux répandus, les taux d'incidence de l'infection à *P. vivax* ont tendance à culminer à un âge plus jeune que pour *P. falciparum*. Cela tient au fait que chaque inoculation de *P. vivax* peut être suivie de plusieurs

rechutes. Les autres espèces de plasmodies infectieuses pour les humains, *P. malariae* et *P. ovale* (deux espèces sympatriques), sont moins courantes. Il arrive que *P. knowlesi*, un parasite simien, soit responsable de cas de paludisme dans ou près des zones forestières d'Asie du Sud-Est et du sous-continent indien [114]. Dans certaines zones de l'île de Bornéo, *P. knowlesi* est la principale espèce responsable du paludisme chez les humains et une cause importante de paludisme grave.

Parmi les six espèces de plasmodies qui infectent les humains, seules *P. vivax* et les deux espèces de *P. ovale* [115] forment des hypnozoïtes (stades parasitaires à l'état quiescent présents dans le foie qui peuvent provoquer des rechutes plusieurs semaines, voire plusieurs années, après la primo-infection). *P. vivax* envahit de préférence les réticulocytes et des affections répétées donnent lieu à une anémie chronique qui peut être débilitante et parfois mortelle, notamment chez les jeunes enfants [116]. La

réurrence du paludisme à *vivax* représente un obstacle considérable au développement humain et économique des populations touchées. Dans les régions où *P. falciparum* et *P. vivax* coexistent, une lutte intensive contre le paludisme a souvent un impact plus important sur *P. falciparum*, *P. vivax* étant plus résistant aux interventions.

Bien que l'on ait considéré que *P. vivax* entraîne une forme bénigne de la maladie, il peut parfois provoquer un paludisme grave [117]. La principale complication est l'anémie chez les jeunes enfants. Dans la province indonésienne de Papouasie [117] et en Papouasie-Nouvelle-Guinée [118], où la transmission du paludisme est forte, *P. vivax* est une cause importante de morbidité et de mortalité palustres, notamment chez les nourrissons et les jeunes enfants. De temps à autre, chez les malades plus âgés, les organes vitaux sont touchés de manière semblable à un paludisme grave à *P. falciparum* et ses complications [119][120]. Comme pour *P. falciparum*, une infection à *vivax* contractée pendant la grossesse augmente le risque d'avortement et entraîne une réduction du poids de naissance [110][121]. Chez les primigestes, la réduction du poids de naissance représente environ les deux tiers de celle qu'entraîne le paludisme à *P. falciparum*. Dans une grande série, cet effet était accru avec les grossesses successives [121].

Le paludisme à *P. knowlesi* est une zoonose qui touche d'ordinaire les singes macaques à longue queue ou à queue de cochon. Le cycle asexué de *P. knowlesi* dure 24 heures, ce qui entraîne une multiplication rapide et une parasitémie élevée. Il peut provoquer une affection fulminante comparable au paludisme grave à *falciparum* (à l'exception du coma, qui ne se produit pas) [122][123]. Il est fréquent d'observer une co-infection avec d'autres espèces.

Diagnostic

Le diagnostic du paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* repose sur l'examen microscopique. Il arrive souvent, en revanche, qu'au microscope, *P. knowlesi* soit mal diagnostiqué : les formes annulaires sont semblables à celles de *P. falciparum*, les trophozoïtes sont semblables à ceux de *P. malariae* et le développement du parasite est asynchrone. Il existe des tests de diagnostic rapide basés sur des méthodes immunochromatographiques qui mettent en évidence la présence de *P. vivax* ; toutefois, ils ne permettent pas bien de détecter les parasitémies à *P. malariae* et *P. ovale*. Les tests antigéniques pour le diagnostic rapide des espèces de *Plasmodium* infectant les humains ont une faible sensibilité pour détecter les infections à *P. knowlesi* associées à une faible parasitémie chez l'homme [124].

Traitement

Le traitement du paludisme à *vivax* a un double objectif : guérir l'infection sanguine aiguë et éliminer les hypnozoïtes du foie afin d'éviter des rechutes ultérieures. Il s'agit de ce que l'on appelle la « guérison radicale ».

Dans les zones où *P. vivax* est sensible à la chloroquine

En ce qui concerne le paludisme à *vivax* sensible à la chloroquine, une dose totale de 25 mg de chloroquine base par kilogramme de poids corporel administrée par voie orale est efficace et bien tolérée. Une dose totale plus faible n'est pas recommandée car cela pourrait favoriser l'apparition d'une résistance. Le traitement consiste à administrer une dose initiale de 10 mg de chloroquine base par kilogramme de poids corporel (kg de p.c.), suivie de 10 mg/kg de p.c. le deuxième jour et de 5 mg/kg de p.c. le troisième jour. Auparavant, la dose initiale de 10 mg/kg de p.c. était suivie de 5 mg/kg de p.c. au bout de 6, 24 et 48 h. Si l'on considère que la chloroquine résiduelle empêche la première rechute avec la forme tropicale de *P. vivax* (qui a lieu environ 3 semaines après l'apparition de la maladie initiale), les rechutes commencent à se produire 5 à 7 semaines après le traitement si l'on n'administre pas le traitement par la primaquine qui donne lieu à une guérison radicale.

Les CTA sont très efficaces pour traiter le paludisme à *vivax*, tout en permettant de simplifier (unifier) le traitement du paludisme ; cela signifie que toutes les infections palustres peuvent être traitées par une CTA. Seule l'efficacité de l'association artésunate + SP est nettement compromise en raison d'une résistance. Même si l'association artésunate + SP a montré une bonne efficacité dans une étude effectuée en Afghanistan, *P. vivax* est devenu résistant à la SP plus rapidement que *P. falciparum* dans plusieurs autres régions (telles que l'Asie du Sud-Est). La réponse initiale à toutes les CTA est rapide dans le cas du paludisme à *vivax*, témoignant de la sensibilité élevée vis-à-vis des dérivés de l'artémisinine, mais, à moins que la primaquine ne soit administrée, les rechutes sont fréquentes. Les profils de récurrence ultérieure sont variables, faisant écho à la cinétique d'élimination des médicaments associés. Par conséquent, les récurrences, que l'on assimile à des rechutes, apparaissent plus tôt avec l'association artémether + luméfantine qu'avec les associations dihydroartémisinine + pipéraquline ou artésunate + méfloquine car la luméfantine est éliminée plus rapidement que la méfloquine ou la pipéraquline. Une évolution temporelle similaire de la récurrence est observée avec chacun des médicaments dans le cas des infections à *P. vivax* qui font suite à une proportion allant jusqu'à un tiers des infections aiguës à *falciparum* en Asie du Sud-Est.

Dans les zones où *P. vivax* est résistant à la chloroquine

Le traitement recommandé est une CTA contenant la pipéraquline, la méfloquine ou la luméfantine, même si l'association artésunate + amodiaquine peut également se montrer efficace dans certaines zones.

Dans la revue systématique des CTA pour le traitement du paludisme à *P. vivax*, l'association dihydroartémisinine + pipéraquline a eu un effet prophylactique plus long que les CTA de demi-vie plus courte (artémether + luméfantine, artésunate + amodiaquine), avec une récurrence de la parasitémie significativement plus faible au cours des 9 semaines de suivi (RR : 0,57 ; IC à 95 % : 0,40-0,82 ; trois essais, 1 066 participants). La demi-vie de la méfloquine est semblable à celle de la pipéraquline, mais l'association dihydroartémisinine + pipéraquline pour traiter les mono-infections à *P. vivax* n'a pas été

comparée directement à l'association artésunate + méfloquine dans les essais.

Paludisme non compliqué à *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi*

La résistance de *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* aux antipaludiques n'est pas bien caractérisée et les infections provoquées par ces trois espèces sont généralement considérées comme sensibles à la chloroquine. Une résistance à la chloroquine a été décrite chez *P. malariae* dans une seule étude effectuée en Indonésie.

Les stades sanguins de *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* doivent par conséquent être traités par le schéma thérapeutique standard de CTA ou de chloroquine, comme pour le paludisme à vivax.

Infections palustres mixtes

Les infections palustres mixtes sont courantes dans les zones d'endémie. Par exemple, en Thaïlande, malgré une faible

transmission, 8 % des malades qui souffrent d'un paludisme aigu à vivax sont également porteurs d'une infection à *P. falciparum* et un tiers des malades présentant une infection aiguë à *P. falciparum* présentent par la suite une rechute présumée de paludisme à vivax (ce qui fait du paludisme à vivax la complication la plus fréquente du paludisme à falciparum).

C'est à partir des techniques d'amplification des acides nucléiques, telles que la PCR, que les infections mixtes sont le mieux diagnostiquées ; elles peuvent être sous-estimées avec l'examen microscopique classique. Dans 75 % des cas, les infections inapparentes à *P. falciparum* dans le paludisme à vivax peuvent être mises en évidence par des TDR basés sur la détection de l'antigène PfHRP2, mais un certain nombre des TDR ne sont pas en mesure de détecter une infection mixte ou présentent une sensibilité trop faible pour détecter un paludisme à vivax inapparent. Les CTA sont efficaces contre toutes les espèces de plasmodies et constituent de ce fait le traitement de choix pour les infections mixtes.

Stade sanguin de l'infection (2015)

Si l'espèce de plasmodie n'est pas connue avec certitude, traiter comme pour un paludisme non compliqué.

Énoncé de bonnes pratiques

Stade sanguin de l'infection (2015)

Dans les zones où les espèces de plasmodie sont sensibles à la chloroquine, traiter les adultes et les enfants présentant un paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) (à l'exception des femmes enceintes pendant le premier trimestre de la grossesse) ou par la chloroquine.

Dans les zones où les espèces de plasmodie sont résistantes à la chloroquine, traiter les adultes et les enfants présentant un paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* par une CTA (à l'exception des femmes enceintes pendant le premier trimestre de la grossesse).

Recommandation forte basée sur des preuves faibles

Conseils Pratiques

Dans les zones où *P. vivax* est sensible à la chloroquine

En ce qui concerne le paludisme à vivax sensible à la chloroquine, une dose totale de 25 mg de chloroquine base par kilogramme de poids corporel administrée par voie orale est efficace et bien tolérée. Une dose totale plus faible n'est pas recommandée car cela pourrait favoriser l'apparition d'une résistance. Le traitement consiste à administrer une dose initiale de 10 mg de chloroquine base par kilogramme de poids corporel (kg de p.c.), suivie de 10 mg/kg de p.c. le deuxième jour et de 5 mg/kg de p.c. le troisième jour. Auparavant, la dose initiale de 10 mg/kg de p.c. était suivie de 5 mg/kg de poids corporel au bout de 6, 24 et 48 h. Si l'on considère que la chloroquine résiduelle empêche la première rechute avec la forme tropicale de *P. vivax* (qui a lieu environ 3 semaines après l'apparition de la maladie initiale), les rechutes commencent à se produire 5 à 7 semaines après le traitement si l'on n'administre pas le traitement par la primaquine qui donne lieu

à une guérison radicale.

Les CTA sont très efficaces pour traiter le paludisme à vivax, tout en permettant de simplifier (unifier) le traitement du paludisme ; cela signifie que toutes les infections palustres peuvent être traitées par une CTA. Seule l'efficacité de l'association artésunate + SP est nettement compromise en raison d'une résistance. Même si l'association artésunate + SP a montré une bonne efficacité dans une étude effectuée en Afghanistan, *P. vivax* est devenu résistant à la SP plus rapidement que *P. falciparum* dans plusieurs autres régions (telles que l'Asie du Sud-Est). La réponse initiale à toutes les CTA est rapide dans le cas du paludisme à vivax, témoignant de la sensibilité élevée vis-à-vis des dérivés de l'artémisinine, mais, à moins que la primaquine ne soit administrée, les rechutes sont fréquentes. Les profils de récurrence ultérieure sont variables, faisant écho à la cinétique d'élimination des médicaments associés. Par conséquent, les récurrences, que

l'on assimile à des rechutes, apparaissent plus tôt avec l'association artéméther + luméfantrine qu'avec les associations dihydroartémisinine + pipéraquline ou artésunate + méfloquine car la luméfantrine est éliminée plus rapidement que la méfloquine ou la pipéraquline. Une évolution temporelle similaire de la récurrence est observée avec chacun des médicaments dans le cas des infections à *P. vivax* qui font suite à une proportion allant jusqu'à un tiers des infections aiguës à *falciparum* en Asie du Sud-Est.

Dans les zones où *P. vivax* est résistant à la chloroquine

Le traitement recommandé est une CTA contenant la pipéraquline, la méfloquine ou la luméfantrine, même si l'association artésunate + amodiaquine peut également se montrer efficace dans certaines zones.

Dans la revue systématique des CTA pour le traitement du paludisme à *P. vivax*, l'association dihydroartémisinine + pipéraquline a eu un effet prophylactique plus long que les CTA de demi-vie plus courte (artéméther + luméfantrine, artésunate + amodiaquine), avec une récurrence de la parasitémie significativement plus faible au cours des 9 semaines de suivi (RR : 0,57 ; IC à 95 % : 0,40-0,82 ; trois essais, 1 066 participants). La demi-vie de la méfloquine est semblable à celle de la pipéraquline, mais l'association dihydroartémisinine + pipéraquline pour traiter les mono-infections à *P. vivax* n'a pas été comparée directement à l'association artésunate + méfloquine dans les essais.

Paludisme non compliqué à *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi*

La résistance de *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* aux antipaludiques n'est pas bien caractérisée et les infections provoquées par ces trois espèces sont généralement

considérées comme sensibles à la chloroquine. Une résistance à la chloroquine a été décrite chez *P. malariae* dans une seule étude effectuée en Indonésie.

Les stades sanguins de *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* doivent par conséquent être traités par le schéma thérapeutique standard de CTA ou de chloroquine, comme pour le paludisme à *vivax*.

Infections palustres mixtes

Les infections palustres mixtes sont courantes dans les zones d'endémie. Par exemple, en Thaïlande, malgré une faible transmission, 8 % des malades qui souffrent d'un paludisme aigu à *vivax* sont également porteurs d'une infection à *P. falciparum* et un tiers des malades présentant une infection aiguë à *P. falciparum* présentent par la suite une rechute présumée de paludisme à *vivax* (ce qui fait du paludisme à *vivax* la complication la plus fréquente du paludisme à *falciparum*).

C'est à partir des techniques d'amplification des acides nucléiques, telles que la PCR, que les infections mixtes sont le mieux diagnostiquées ; elles peuvent être sous-estimées avec l'examen microscopique classique. Dans 75 % des cas, les infections inapparentes à *P. falciparum* dans le paludisme à *vivax* peuvent être mises en évidence par des TDR basés sur la détection de l'antigène PfHRP2, mais un certain nombre des TDR ne sont pas en mesure de déceler une infection mixte ou présentent une sensibilité trop faible pour détecter un paludisme à *vivax* inapparent. Les CTA sont efficaces contre toutes les espèces de plasmodies et constituent de ce fait le traitement de choix pour les infections mixtes.

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

Effets souhaitables :

- Les CTA éliminent les parasites plus rapidement que la chloroquine (preuves de grande qualité).
- Les CTA présentant une longue demi-vie confèrent une période plus longue de prophylaxie suppressive post-traitement contre les rechutes et les nouvelles infections (preuves de grande qualité).
- Des protocoles nationaux simplifiés pour toutes les formes de paludisme non compliqué.
- Traitement approprié d'une infection à *P. falciparum* non diagnostiquée dans les infections mixtes.

Qualité de l'évidence

Fiabilité globale des preuves pour tous les critères déterminants : élevée (preuves fiables).

Justification

GRADE

Dans une revue systématique des CTA pour le traitement du paludisme à *P. vivax* [125], cinq essais menés en Afghanistan, au Cambodge, en Inde, en Indonésie et en Thaïlande entre 2002 et 2011 ont comparé les CTA directement à la chloroquine chez un total de 1 622 participants. Par rapport à

la chloroquine :

- les CTA ont éliminé les parasites du sang périphérique plus rapidement (pour la parasitémie après 24 h de traitement, RR : 0,42 ; IC à 95 % : 0,36-0,50 ; quatre essais, 1 652 participants, preuves de grande qualité) ; et

- les CTA se sont avérées au moins aussi efficaces pour prévenir une récurrence de la parasitémie avant le jour 28 (RR : 0,58 ; IC à 95 % : 0,18-1,90 ; cinq essais, 1 622 participants, preuves de grande qualité).

Dans quatre de ces essais, quelques cas de récurrence de la parasitémie ont été observés avant le jour 28, tant avec la chloroquine qu'avec les CTA. Dans le cinquième essai, mené en Thaïlande en 2011, la récurrence de la parasitémie s'est trouvée accrue après le traitement par la chloroquine (9 %), mais n'a été que peu fréquemment observée après la CTA (2 %) (RR : 0,25 ; IC à 95 % : 0,09-0,66 ; un essai, 437 participants).

Les CTA avec de longues demi-vies ont présenté un effet prophylactique plus long après le traitement, avec un nombre de cas de récurrence de la parasitémie significativement moins important entre le jour 28 et le jour 42 ou le jour 63 (RR : 0,57 ; IC à 95 % : 0,40-0,82 ; trois essais, 1 066 participants, preuves de qualité modérée).

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a admis que, dans les quelques endroits où *P. vivax* est la seule espèce endémique et où la résistance à la chloroquine reste faible, il est possible que les petits bénéfices supplémentaires qui sont apportés par la CTA ne valent pas le coût accru. Les pays dans lesquels la chloroquine est utilisée dans le traitement du paludisme à vivax doivent surveiller la résistance à cette molécule et passer à une CTA lorsque le taux d'échec thérapeutique est >10 % au jour 28.

Remarques

Les méthodes actuelles ne permettent pas de faire la distinction entre recrudescence et rechute ou entre rechute et nouvelle infection, mais l'objectif du traitement est de s'assurer que les taux de récurrence de la parasitémie quelle qu'en soit l'origine sont <10 %.

La primaquine présente une activité significative contre le stade asexué dans le paludisme à vivax et augmente la réponse thérapeutique à la chloroquine. Lorsque la primaquine est administrée systématiquement pendant 14 jours, elle peut masquer un faible niveau de résistance à la chloroquine et prévenir la récurrence de l'infection à vivax dans les 28 jours.

Justification de la recommandation

Stade sanguin de l'infection (2015)

Traiter les femmes enceintes présentant un paludisme à *P. vivax* résistant à la chloroquine pendant le premier trimestre de la grossesse par la quinine.

Recommandation forte basée sur des preuves très peu fiables

Dans les zones où *P. vivax* est résistant à la chloroquine

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a admis que, dans les quelques endroits où *P. vivax* est la seule espèce endémique et où la résistance à la chloroquine reste faible, il est possible que les petits bénéfices supplémentaires qui sont apportés par la CTA ne valent pas le coût accru. Dans ce contexte, l'utilisation de la chloroquine peut encore être envisagée, mais les pays doivent surveiller la résistance à cette molécule et passer à une CTA lorsque le taux d'échec thérapeutique est >10 % au jour 28.

--

Remarques

Les méthodes actuelles ne font pas la distinction entre recrudescence et rechute ou entre rechute et nouvelle infection, mais l'objectif du traitement est de s'assurer que les taux de récurrence de la parasitémie quelle qu'en soit l'origine sont <10 % dans les 28 jours.

Lorsque la primaquine n'est pas administrée pour une guérison radicale, il convient d'avoir recours à une CTA qui est éliminée lentement et qui prévient une récurrence de la parasitémie avant le jour 28 (dihydroartémisinine + pipéraquine ou artésunate + méfloquine).

La primaquine présente une activité significative contre le stade asexué dans le paludisme à vivax et augmente la réponse thérapeutique à la chloroquine. Lorsque la primaquine est administrée systématiquement pendant 14 jours, elle peut masquer un faible niveau de résistance à la chloroquine et prévenir la récurrence de l'infection à vivax dans les 28 jours.

Lorsque la primaquine est administrée systématiquement pendant 14 jours, les CTA dont la demi-vie est plus courte (artéméter + luméfantrine ou artésunate + amodiaquine) peuvent être suffisantes pour maintenir le taux de récurrence de la parasitémie avant le jour 28 en dessous de 10 %.

Justification de la recommandation

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a admis que, dans les quelques endroits où *P. vivax* est la seule espèce endémique et où la résistance à la chloroquine reste faible, il est possible que les petits bénéfices supplémentaires qui sont apportés par la CTA ne valent pas le coût accru. Dans ce contexte, l'utilisation de la chloroquine peut encore être envisagée, mais les pays doivent surveiller la résistance à cette molécule et passer à une CTA lorsque le taux d'échec thérapeutique est >10 % au jour 28.

Justification

Au cours du premier trimestre de la grossesse, il convient d'utiliser la quinine à la place des CTA (Section 5.3.1).

Prévention des rechutes en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* (2015)

Le statut des malades vis-à-vis du déficit en G6PD doit permettre de déterminer s'il est possible d'administrer la primaquine pour prévenir les rechutes.

Énoncé de bonnes pratiques

Conseils Pratiques

Voir les publications *Dépistage du déficit en G6PD pour une utilisation sans risque de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à P. vivax ou P. ovale (Note d'orientation)* [126] et *Guide to G6PD deficiency rapid diagnostic testing to support P. vivax radical cure* (en anglais) [127].

Prévention des rechutes en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* (2015)

Pour prévenir les rechutes, traiter les enfants et les adultes atteints de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* (à l'exception des femmes enceintes, des nourrissons de moins de 6 mois, des femmes allaitant des nourrissons de moins de 6 mois, des femmes allaitant des nourrissons plus âgés à moins qu'ils ne soient connus comme non déficients en G6PD et des personnes présentant un déficit en G6PD) avec une cure de primaquine de 14 jours quel que soit le contexte de transmission.

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

Conseils Pratiques

Prévention des rechutes par la primaquine

Pour obtenir une guérison radicale (guérison plus prévention des rechutes), il faut empêcher que des rechutes surviennent à partir des hypnozoïtes présents dans le foie en donnant de la primaquine aux malades. La fréquence et les caractéristiques des rechutes varient selon la zone géographique, les taux de rechute étant généralement compris entre 8 et 80 %. Les souches tempérées de *P. vivax* qui ont une longue période de latence sont encore très répandues dans de nombreuses régions. Des données récentes donnent à penser que, dans les zones d'endémie où il est très fréquent que des moustiques infectés inoculent *P. vivax* aux gens, une part importante de la population est porteuse d'hypnozoïtes quiescents, mais « activables ». On ne connaît pas le mécanisme exact qui est à l'origine de l'activation de ces hypnozoïtes quiescents. Il est avéré que les infections systémiques d'origine parasitaire et bactérienne, mais pas les infections virales, peuvent activer les hypnozoïtes de *P. vivax*, ce qui explique pourquoi les infections à *P. vivax* succèdent souvent aux infections à *P. falciparum* dans les zones d'endémie où les deux parasites sont présents. Il faut donc estimer l'efficacité de la primaquine en matière de guérison radicale par rapport à la fréquence des rechutes observées et à la charge possible d'hypnozoïtes « activables ». Des études expérimentales sur le paludisme à *P. vivax* et les rechutes de paludisme à *P. cynomolgi* (souche simienne) semblent indiquer que la dose totale de 8-aminoquinoléine administrée est le principal facteur qui détermine l'efficacité en matière de guérison radicale. Dans la majorité des évaluations thérapeutiques, la primaquine a été administrée pendant 14 jours. Des doses totales de 3,5 mg de base par kilogramme de poids corporel (0,25 mg/kg de p.c./jour) sont nécessaires pour les souches tempérées et 7 mg de base/kg de p.c. (0,5 mg/kg de p.c./jour) pour la forme tropicale de *P. vivax* qui donne souvent lieu à des rechutes et qui est répandue en Asie

du Sud-Est et en Océanie. La primaquine provoque une gêne abdominale limitant la posologie lorsqu'elle est prise l'estomac vide ; il faut toujours la prendre avec de la nourriture.

L'utilisation de la primaquine pour prévenir les rechutes dans les zones de forte transmission n'était pas recommandée par le passé, en ce sens que l'on considérait que le risque de nouvelles infections l'emportait sur les bénéfices apportés par la prévention des rechutes. Il est possible que cette décision ait reposé sur une sous-estimation de la morbidité et de la mortalité associées aux rechutes à répétition, en particulier chez les jeunes enfants. Au regard des avantages liés à la prévention des rechutes, de l'évolution de l'épidémiologie dans le monde et des objectifs plus ambitieux pour la lutte contre le paludisme et l'élimination de la maladie, le Groupe recommande dorénavant d'utiliser la primaquine dans tous les contextes.

Forme pharmaceutique de la primaquine : si l'on dispose de cette forme galénique, administrer des comprimés sécables dosés à 7,5 ou 15 mg de primaquine. Des comprimés plus faiblement dosés, contenant 2,5 et 5 mg de primaquine base, sont disponibles dans certaines zones et aident à administrer la bonne posologie chez les enfants. À défaut de comprimés sécables, il est possible d'utiliser des comprimés de 5 mg.

Dose thérapeutique : 0,25-0,5 mg de primaquine par kilogramme de poids corporel, une fois par jour pendant 14 jours.

L'utilisation de la primaquine pour prévenir les rechutes dans les zones de forte transmission n'était pas recommandée par le passé, en ce sens que l'on considérait que le risque de nouvelles infections l'emportait sur les bénéfices apportés par la prévention des rechutes. Il est possible que cette décision ait

reposé sur une sous-estimation de la morbidité et de la mortalité associées aux rechutes à répétition, en particulier chez les jeunes enfants. Au regard des avantages liés à la prévention des rechutes, de l'évolution de l'épidémiologie dans

le monde et des objectifs plus ambitieux pour la lutte contre le paludisme et l'élimination de la maladie, le Groupe recommande dorénavant d'utiliser la primaquine dans tous les contextes.

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

Effets souhaitables :

- Les cures de primaquine de 14 jours ajoutées à la chloroquine réduisent davantage les taux de rechute que la chloroquine seule (preuves de grande qualité).
- Les cures de primaquine de 14 jours ajoutées à la chloroquine sont susceptibles d'entraîner un nombre moins important de rechutes que les cures de 7 jours (preuves de faible qualité).

Effets non souhaitables :

- La primaquine est connue pour provoquer une hémolyse chez les personnes présentant un déficit en G6PD.
- Sur les quinze essais inclus dans la revue Cochrane, douze ont expressément exclu les personnes présentant un déficit en G6PD ; pour les trois autres essais, il est difficile de savoir si les participants avaient été testés pour un déficit en G6PD ou si les personnes présentant un déficit avaient été exclues de l'étude. Aucun des essais n'a fait mention d'événements indésirables graves ou limitant le traitement.

Qualité de l'évidence

Fiabilité globale des preuves pour tous les critères déterminants : élevée (preuves fiables).

Justification

GRADE

Dans le cadre d'une revue systématique de la primaquine utilisée pour la guérison radicale du paludisme à *P. vivax* [128], on a comparé 14 jours de primaquine à un placebo ou à l'absence de traitement (10 essais), et 14 jours de primaquine à 7 jours (un essai). Les essais avaient été menés en Colombie, en Éthiopie, en Inde, au Pakistan et en Thaïlande entre 1992 et 2006.

Par rapport au placebo ou à l'absence de primaquine :

- 14 jours de primaquine (0,25 mg/kg de p.c./jour) ont réduit les rechutes d'environ 40 % au cours des 15 mois de suivi (RR : 0,60 ; IC à 95 % : 0,48-0,75 ; 10 essais, 1 740 participants, preuves de grande qualité).

Par rapport à 7 jours de primaquine :

- 14 jours de primaquine (0,25 mg/kg de p.c./jour) ont réduit les rechutes de plus de 50 % au cours des 6 mois de suivi (RR : 0,45 ; IC à 95 % : 0,25-0,81 ; un essai, 126 participants, preuves de faible qualité).

Aucune comparaison directe n'a été faite entre des doses plus élevées (0,5 mg/kg de p.c. pendant 14 jours) et le schéma thérapeutique standard (0,25 mg/kg de p.c. pendant 14 jours).

Douze des 15 essais inclus dans la revue ont expressément exclu les personnes présentant un déficit en G6PD ; les trois

autres n'ont pas indiqué d'information sur cet aspect. Aucun événement indésirable grave n'a été notifié.

Autres considérations

En l'absence d'éléments probants permettant de recommander d'autres traitements, le Groupe d'élaboration des lignes directrices considère que l'administration de 0,75 mg de primaquine par kilogramme de poids corporel une fois par semaine pendant 8 semaines représente le schéma thérapeutique le plus sûr pour les personnes présentant un déficit léger à modéré en G6PD.

Remarques

Le schéma thérapeutique de 0,25 mg de primaquine base par kilogramme de poids corporel par jour pendant 14 jours qui est couramment utilisé a été établi d'après des études sur le parasite *P. vivax* coréen qui présente une longue période de latence.

En Asie du Sud-Est et en Océanie, *P. vivax* donne lieu à des rechutes à des intervalles de 3 semaines et est plus résistant à la primaquine. De ce fait, des doses plus élevées de primaquine ont été utilisées (0,375-0,5 mg de primaquine base/kg de p.c./jour), mais il existe peu de données provenant d'essais comparatifs.

La primaquine est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement dans les premiers 6 mois qui suivent l'accouchement, à moins que le nourrisson n'ait fait l'objet d'un

dépistage du déficit en G6PD. Elle pourrait être administrée aux femmes qui ont accouché et qui n'allaitent plus.

Justification de la recommandation :

L'utilisation de la primaquine n'était auparavant pas recommandée dans les contextes de forte transmission où l'on estimait que le risque de nouvelles infections était supérieur aux bénéfices apportés par la réduction des rechutes

spontanées.

Au regard de l'évolution de l'épidémiologie dans le monde et des objectifs plus ambitieux pour la lutte contre le paludisme et l'élimination de la maladie, le Groupe recommande dorénavant la primaquine pour la guérison radicale du paludisme à *P. vivax* dans tous les contextes.

Prévention des rechutes en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* (2015)

Chez les sujets présentant un déficit en G6PD, envisager de prévenir les rechutes en administrant de la primaquine base à raison de 0,75 mg par kilogramme de poids corporel une fois par semaine pendant 8 semaines, sous supervision médicale étroite pour surveiller l'apparition éventuelle d'une hémolyse induite par le médicament.

Recommandation soumise à conditions basée sur des preuves très peu fiables

Conseils

Pratiques

Conseils pratiques

- Chez les malades dont on sait qu'ils sont porteurs d'un déficit en G6PD, on peut envisager d'administrer de la primaquine base à la dose de 0,75 mg de base par kilogramme de poids corporel une fois par semaine pendant 8 semaines. La décision d'administrer ou non la primaquine doit reposer sur la possibilité de donner le traitement sous supervision médicale étroite, avec un accès facile aux établissements de santé possédant des services de transfusion sanguine.
- Certaines femmes hétérozygotes dont les résultats aux tests qualitatifs de dépistage du déficit en G6PD sont normaux, ou indiquent qu'elles n'ont pas de déficit, présentent une activité G6PD intermédiaire et peuvent malgré tout souffrir d'une hémolyse importante. Il est possible de faire la différence entre un déficit intermédiaire (30-80 % de la normale) et une activité enzymatique normale (>80 % de la normale) uniquement à

partir d'un test quantitatif. En l'absence de tests quantitatifs, il faut considérer que toutes les femmes présentent potentiellement une activité G6PD intermédiaire et leur prescrire le schéma thérapeutique de 14 jours de primaquine tout en leur donnant des conseils pour reconnaître les symptômes et les signes de l'anémie hémolytique. Elles doivent recevoir pour consigne d'arrêter la primaquine si ces signes apparaissent et savoir où aller se faire soigner, le cas échéant.

- Si le dépistage du déficit en G6PD n'est pas disponible, la décision de prescrire ou non la primaquine doit tenir compte de la probabilité et des avantages de prévenir les rechutes en comparaison des risques d'anémie hémolytique induite par la primaquine. Cela dépend de la prévalence du déficit en G6PD dans la population, de la sévérité des principaux génotypes et de la capacité des services de santé à diagnostiquer et à prendre en charge les réactions hémolytiques induites par la primaquine.

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

Effets souhaitables :

- Il n'existe pas d'essais comparatifs sur l'efficacité ou l'innocuité de la primaquine chez les personnes présentant un déficit en G6PD.

Effets non souhaitables :

- La primaquine est connue pour provoquer une hémolyse chez les personnes présentant un déficit en G6PD.
- Sur les quinze essais inclus dans la revue systématique, douze ont expressément exclu les personnes présentant un déficit en G6PD ; pour les trois autres essais, il est difficile de savoir si les participants avaient été testés pour un déficit en G6PD ou si les personnes présentant un déficit avaient été exclues de l'étude. Aucun des essais n'a fait mention d'événements indésirables graves ou limitant le traitement.

Qualité de l'évidence

Fiabilité globale des preuves pour tous les critères déterminants: très faible (preuves très peu fiables).

Justification

GRADE

Dans le cadre d'une revue systématique de la primaquine utilisée pour la guérison radicale du paludisme à *P. vivax* [128], on a comparé 14 jours de primaquine à un placebo ou à l'absence de traitement (10 essais), et 14 jours de primaquine à 7 jours (un essai). Les essais avaient été menés en Colombie, en Éthiopie, en Inde, au Pakistan et en Thaïlande entre 1992 et 2006.

Par rapport au placebo ou à l'absence de primaquine :

- 14 jours de primaquine (0,25 mg/kg de p.c./jour) ont réduit les rechutes d'environ 40 % au cours des 15 mois de suivi (RR : 0,60 ; IC à 95 % : 0,48-0,75 ; 10 essais, 1 740 participants, preuves de grande qualité).

Par rapport à 7 jours de primaquine :

- 14 jours de primaquine (0,25 mg/kg de p.c./jour) ont réduit les rechutes de plus de 50 % au cours des 6 mois de suivi (RR : 0,45 ; IC à 95 % : 0,25-0,81 ; un essai, 126 participants, preuves de faible qualité).

Aucune comparaison directe n'a été faite entre des doses plus élevées (0,5 mg/kg de p.c. pendant 14 jours) et le schéma thérapeutique standard (0,25 mg/kg de p.c. pendant 14 jours).

Douze des 15 essais inclus dans la revue ont expressément exclu les personnes présentant un déficit en G6PD ; les trois autres n'ont pas indiqué d'information sur cet aspect. Aucun évènement indésirable grave n'a été notifié.

Autres considérations

En l'absence d'éléments probants permettant de recommander d'autres traitements, le Groupe d'élaboration des lignes directrices considère que l'administration de 0,75 mg de primaquine par kilogramme de poids corporel une fois par semaine pendant 8 semaines représente le schéma thérapeutique le plus sûr pour les personnes présentant un déficit léger à modéré en G6PD.

Primaquine et déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Toute personne (homme ou femme) dont l'activité de la G6PD dans les globules rouges est <30 % de la moyenne normale présente un déficit en G6PD et développera une hémolyse

après avoir pris de la primaquine. Les femmes hétérozygotes dont l'activité moyenne dans les globules rouges est plus élevée peuvent malgré tout présenter une hémolyse importante. Le déficit en G6PD est une maladie héréditaire liée au sexe qui est associée à une certaine protection contre le paludisme à *P. falciparum* et à *P. vivax*, mais aussi à un risque accru d'hémolyse due à des agents oxydants. La prévalence du déficit en G6PD est variable, mais elle est généralement comprise entre 3 et 35 % dans les zones tropicales. Sa fréquence n'est élevée que dans les zones où le paludisme est, ou a été, endémique. Il existe de nombreux variants génétiques différents (>180) qui sont responsables du déficit en G6PD ; presque tous rendent les hématies sensibles à l'hémolyse oxydative, mais la gravité de l'hémolyse peut varier. La primaquine est à l'origine de métabolites intermédiaires réactifs qui sont des oxydants et provoquent une hémolyse d'intensité variable chez les sujets porteurs d'un déficit en G6PD. Elle provoque également une méthémoglobinémie. L'anémie hémolytique est plus ou moins sévère selon la dose de primaquine et le variant enzymatique de la G6PD. Heureusement, la primaquine est rapidement éliminée de sorte que l'hémolyse est spontanément résolutive dès lors que l'on arrête le médicament. En l'absence d'exposition à la primaquine ou à un autre agent oxydant, le déficit en G6PD provoque rarement des manifestations cliniques. Beaucoup de malades ignorent donc leur statut vis-à-vis du déficit en G6PD. Le dépistage du déficit en G6PD n'est généralement pratiqué qu'en milieu hospitalier, mais des tests de dépistage rapide pouvant être utilisés sur le lieu des soins ont été mis sur le marché depuis peu.

Remarques

La primaquine est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement à moins que le nourrisson n'ait fait l'objet d'un dépistage du déficit en G6PD. Elle pourrait être administrée aux femmes dès lors qu'elles ont accouché et qu'elles n'allaitent plus.

Justification de la recommandation :

En l'absence d'éléments probants permettant de recommander d'autres traitements, le Groupe d'élaboration des lignes directrices considère que le plus sûr pour les personnes présentant un déficit en G6PD consiste à administrer un schéma thérapeutique de 0,75 mg de primaquine par kilogramme de poids corporel une fois par semaine pendant 8 semaines.

Prévention des rechutes en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* (2015)

Lorsque le statut vis-à-vis du déficit en G6PD n'est pas connu et que le dépistage n'est pas disponible, la décision de prescrire la primaquine doit reposer sur une évaluation des risques et des bénéfices que présente l'adjonction de cette molécule.

Énoncé de bonnes pratiques

Justification

Si le dépistage du déficit en G6PD n'est pas disponible, la décision de prescrire ou non la primaquine doit tenir compte de la probabilité et des avantages de prévenir les rechutes en comparaison des risques d'anémie hémolytique induite par la primaquine. Cela dépend de la prévalence du déficit en G6PD

dans la population, de la sévérité des principaux génotypes et de la capacité des services de santé à diagnostiquer et à prendre en charge les réactions hémolytiques induites par la primaquine.

Prévention des rechutes en cas de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* (2015)

Femmes enceintes et allaitantes : Chez les femmes enceintes ou allaitantes, envisager une chimioprophylaxie hebdomadaire par la chloroquine jusqu'à l'accouchement ou la fin de l'allaitement au sein, puis traiter par la primaquine en fonction du statut vis-à-vis du déficit en G6PD afin de prévenir des rechutes éventuelles.

Recommandation soumise à conditions basée sur des preuves modérément fiables

Conseils

Pratiques

La primaquine est contre-indiquée chez la femme enceinte et la femme allaitante (à moins que l'on ait déterminé que le nourrisson ne présente pas de déficit en G6PD).

À la place, une prophylaxie par la chloroquine peut être administrée afin d'empêcher les rechutes après un paludisme aigu à *vivax* au cours de la grossesse. Après l'accouchement et la fin de l'allaitement au sein, il est alors possible d'administrer la primaquine dans le but d'obtenir une guérison radicale.

On dispose de peu de données sur l'innocuité de la primaquine

durant la petite enfance et il fut un temps où la primaquine n'était pas recommandée pour les nourrissons. Toutefois, il n'existe aucune raison spécifique pour que la primaquine ne soit pas administrée aux enfants âgés de 6 mois à 1 an (pour autant qu'ils ne présentent pas de déficit en G6PD) si l'on considère que dans cette tranche d'âge, les rechutes du paludisme à *vivax* peuvent être nombreuses. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a par conséquent recommandé d'abaisser la limite d'âge à 6 mois.

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

Effets souhaitables :

- La prophylaxie par la chloroquine a réduit la récurrence du paludisme à *P. vivax* chez les femmes enceintes (preuves de qualité modérée).

Qualité de l'évidence

Fiabilité globale des preuves pour tous les résultats déterminants : modérée (preuves modérément fiables).

Justification

GRADE

Dans une revue systématique de la chimioprophylaxie du paludisme chez la femme enceinte [129], la prophylaxie par la chloroquine contre *P. vivax* durant la grossesse a été évaluée directement dans un essai mené en Thaïlande en 2001. Par rapport à l'absence de chimioprophylaxie :

- la prophylaxie par la chloroquine a nettement réduit la récurrence du paludisme à *P. vivax* (RR : 0,02 ; IC à 95 % :

0,00-0,26 ; un essai, 951 participantes, preuves de qualité modérée).

Recommandation

La primaquine est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante présentant un paludisme à *P. vivax*. Par conséquent, il convient d'envisager une chimioprophylaxie hebdomadaire par

la chloroquine jusqu'à l'accouchement ou la fin de l'allaitement au sein, puis de traiter par la primaquine pendant 14 jours afin

de prévenir des rechutes éventuelles.

5.5. Traitement du paludisme grave

Le taux de mortalité du paludisme grave en l'absence de traitement (du neuropaludisme en particulier) avoisine les 100 %. Si un traitement antipaludique efficace accompagné de soins de soutien est administré sans délai, le taux tombe globalement à 10-20 %. Dans la définition élargie du paludisme grave, certains syndromes sont associés à des taux de mortalité inférieurs (l'anémie sévère par exemple) et d'autres, à des taux de mortalité supérieurs (comme l'acidose). Le risque de décès augmente en présence de complications.

Un malade qui n'est pas en mesure de prendre des médicaments par voie orale de façon sûre, qui montre des signes de dysfonctionnement des organes vitaux ou dont la densité parasitaire est élevée présente un risque accru de mourir. Le risque exact dépend de l'espèce de plasmodie responsable de l'infection, du nombre de systèmes touchés, de l'ampleur du dysfonctionnement des organes vitaux, de l'âge, de l'immunité générale, des affections antérieures et concomitantes, et de l'accès au traitement approprié. Des tests tels qu'une numération parasitaire, un hémocrite et une glycémie peuvent être réalisés tout de suite, sur le lieu des soins, mais il est possible que les résultats d'autres analyses biologiques, le cas échéant, ne soient disponibles qu'au bout de quelques heures, voire quelques jours. Le paludisme grave étant potentiellement fatal, tout malade considéré comme étant à risque accru doit se voir offrir la possibilité de bénéficier du niveau de soins le plus élevé possible. Le clinicien consulté ne doit pas s'inquiéter outre mesure à propos des définitions : le patient gravement malade a besoin de soins de soutien immédiats et, si le paludisme grave fait partie des diagnostics possibles, le traitement antipaludique par voie parentérale doit être débuté sans attendre.

Définitions

Paludisme grave à *falciparum* : sur le plan épidémiologique, le paludisme grave à *falciparum* est défini par la présence d'une ou plusieurs des manifestations suivantes survenant en l'absence d'autre cause identifiée et si le patient présente une parasitémie asexuée à *P. falciparum*.

- Troubles de la conscience : un score de coma de Glasgow <11 chez l'adulte ou un score de Blantyre <3 chez l'enfant.
- Prostration : le malade est si faible qu'il est incapable de s'asseoir, de se mettre debout ou de marcher sans assistance.
- Convulsions répétées : plus de deux épisodes en l'espace de 24 h.
- Acidose : un déficit en base >8 mEq/L ou, en l'absence de cette donnée, un taux de bicarbonate plasmatique <15 mmol/L ou une lactatémie veineuse \geq 5 mmol/L. L'acidose sévère se manifeste au niveau clinique par une détresse respiratoire (respiration laborieuse, rapide et profonde).

- Hypoglycémie : glycémie <2,2 mmol/L (<40 mg/dL).
- Anémie palustre sévère : concentration d'hémoglobine \leq 5 g/dL ou hémocrite \leq 15 % chez l'enfant <12 ans (<7 g/dL et <20 %, respectivement, chez l'adulte), avec une numération parasitaire >10 000/ μ L.
- Insuffisance rénale : créatinine sérique ou plasmatique >265 μ mol/L (3 mg/dL) ou urée sanguine >20 mmol/L.
- Ictère : bilirubine sérique ou plasmatique >50 μ mol/L (3 mg/dL) avec une numération parasitaire >100 000/ μ L.
- Œdème pulmonaire : confirmé par examen radiologique, ou saturation en oxygène <92 % à l'air ambiant avec une fréquence respiratoire >30/min, souvent accompagnées d'un tirage sous-costal et de râles crépitants à l'auscultation.
- Saignements importants : dont saignements récurrents ou prolongés du nez, des gencives ou des sites de ponction veineuse ; hématémèse ou méléna.
- État de choc : le choc compensé se définit par un temps de remplissage capillaire \geq 3 s ou un gradient de température au niveau des jambes (du milieu des membres vers l'extrémité proximale), mais sans hypotension. Le choc décompensé se définit par une tension artérielle systolique <70 mmHg chez l'enfant ou <80 mmHg chez l'adulte, accompagnée de signes de troubles circulatoires (extrémités froides ou allongement du temps de remplissage vasculaire).
- Hyperparasitémie : parasitémie à *P. falciparum* >10 %.

Paludisme grave à *vivax* et à *knowlesi* : défini de la même manière que le paludisme à *falciparum*, mais sans seuil de densité parasitaire.

Le paludisme grave à *knowlesi* se définit de la même manière que le paludisme à *falciparum*, à deux différences près :

- hyperparasitémie à *P. knowlesi* : densité parasitaire >100 000/ μ L ;
- ictère et densité parasitaire >20 000/ μ L.

Objectifs thérapeutiques

Le principal objectif du traitement du paludisme grave est d'éviter le décès du patient, les objectifs secondaires étant la prévention des séquelles et d'une recrudescence.

Le décès consécutif à un paludisme grave survient fréquemment dans les heures qui suivent l'admission à l'hôpital ou au dispensaire, aussi est-il indispensable que les concentrations thérapeutiques d'un antipaludique de grande efficacité soient obtenues le plus vite possible. La prise en charge du paludisme grave comporte essentiellement une évaluation clinique du malade, un traitement antipaludique spécifique, un traitement

supplémentaire et des soins de soutien.

Évaluation clinique

Le paludisme grave est une urgence médicale. Chez un sujet inconscient, il faut dégager les voies aériennes et faire un bilan respiratoire et circulatoire. Le malade doit être pesé ou son poids estimé de façon que les médicaments, notamment les antipaludiques et les liquides, puissent être administrés correctement. Il faut poser une canule intraveineuse et mesurer immédiatement la glycémie (test rapide), l'hématocrite ou le taux d'hémoglobine, et la parasitémie, avec, chez l'adulte, une évaluation de la fonction rénale. Un examen clinique détaillé doit être effectué et inclure une mesure du score de coma. Plusieurs échelles d'évaluation de la profondeur du coma ont été préconisées : l'échelle de Glasgow, pour les adultes, et l'échelle de Blantyre (échelle modifiée facile à utiliser), chez les enfants. Chez un sujet inconscient, on pratique une ponction lombaire de façon à analyser le liquide céphalo-rachidien pour exclure une méningite bactérienne.

Le degré d'acidose est un élément important du pronostic ; il faut donc déterminer, si possible, la concentration en bicarbonate plasmatique ou en acide lactique veineux. Si l'on dispose du plateau technique nécessaire, on mesurera également le pH et les gaz du sang artériel ou capillaire chez les sujets inconscients, en hyperventilation ou en état de choc. On procèdera également à un prélèvement sanguin pour, si possible, une épreuve de compatibilité, une numération formule sanguine (NFS), une numération plaquettaire, des tests de la coagulation, une hémoculture et la détermination de tous les paramètres biochimiques. Il convient de faire particulièrement attention à l'équilibre hydrique du malade en cas de paludisme grave afin d'éviter une hyperhydratation ou une sous-hydratation.

Les besoins individuels varient grandement et sont fonction des pertes hydriques ayant eu lieu avant l'admission.

Le diagnostic différentiel de la fièvre est vaste chez un patient gravement malade. L'état fébrile et le coma peuvent être dus à une méningo-encéphalite ou à un paludisme. Le neuropaludisme ne comporte pas de signes d'irritation méningée (raideur de la nuque, photophobie ou signe de Kernig), mais le malade peut avoir une posture opisthotonique. Non traitée, une méningite bactérienne est presque toujours mortelle et une ponction lombaire doit donc être pratiquée pour exclure cette possibilité. Il existe une grande superposition des manifestations cliniques d'une septicémie, d'une pneumonie et d'un paludisme grave et ces pathologies peuvent coexister. Dans la mesure du possible, il faut systématiquement effectuer, dès l'admission, un prélèvement sanguin pour faire une culture bactérienne. Dans les zones d'endémie palustre, notamment lorsque la parasitémie est courante chez les sujets jeunes, il est difficile d'exclure tout de suite une septicémie chez un enfant en état de choc ou en état d'obnubilation sévère. Dans ce cas, il convient de commencer immédiatement un traitement empirique par un antibiotique à large spectre par voie parentérale, en même temps que le traitement antipaludique.

Traitement du paludisme grave

Il est essentiel d'administrer sans délai les doses complètes d'un traitement antipaludique efficace par voie parentérale (ou rectale) pour le traitement initial du paludisme grave. Ce traitement doit être poursuivi par une dose complète d'une CTA efficace par voie orale. Deux classes de médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement du paludisme grave par voie parentérale : les dérivés de l'artémisinine (artésunate ou artéméthér) et les alcaloïdes du quinquina (quinine et quinidine). L'artésunate par voie parentérale représente le traitement de choix pour toutes les formes de paludisme grave. Les essais cliniques randomisés les plus importants jamais conduits sur le paludisme grave à *falciparum* ont montré une réduction importante de la mortalité avec l'artésunate par voie intraveineuse ou intramusculaire par rapport à la quinine par voie parentérale. La réduction de la mortalité n'était pas associée à une augmentation des séquelles neurologiques chez les personnes ayant été traitées par l'artésunate qui ont survécu. En outre, l'artésunate est plus simple à utiliser et plus sûr.

Options thérapeutiques de pré-transfert

Voir la recommandation.

Ajustement de la posologie des traitements parentéraux en cas d'insuffisance rénale ou de dysfonctionnement hépatique

Il n'y a pas lieu de modifier la posologie des dérivés de l'artémisinine en cas de dysfonctionnement des organes vitaux. En revanche, s'il y a dysfonctionnement grave des organes vitaux, la quinine peut s'accumuler. Si un malade atteint de paludisme grave présente des lésions rénales aiguës persistantes ou s'il n'y a pas d'amélioration clinique au bout de 48 h, il faut réduire la dose de quinine d'un tiers et passer à 10 mg de sel par kilogramme de poids corporel toutes les 12 h. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets sous hémodialyse ou hémofiltration.

Poursuite du traitement

En cas de paludisme grave, les experts recommandent actuellement d'administrer des antipaludiques par voie parentérale pendant les 24 premières heures au minimum (que le malade se soit auparavant montré capable, ou non, de prendre des médicaments oraux), ou jusqu'à ce que le malade puisse prendre des médicaments oraux, avant de poursuivre le traitement par voie orale.

À la suite du traitement parentéral initial, une fois que le malade est capable de tolérer une thérapie orale, il est essentiel de poursuivre et d'achever le traitement au moyen d'un antipaludique efficace par voie orale, en menant à son terme un schéma thérapeutique basé sur l'administration d'une CTA efficace (artésunate + amodiaquine, artéméthér + luméfantrine ou dihydroartémisinine + pipéraquline). Si le malade a présenté des troubles de la conscience au début, les CTA contenant de la méfloquine sont à éviter car la méfloquine est associée à une incidence accrue de complications neuropsychiatriques. À défaut de CTA, il est possible d'avoir recours aux associations artésunate + clindamycine, artésunate + doxycycline, quinine + clindamycine ou quinine + doxycycline pour la poursuite du

traitement. La doxycycline est préférable aux autres tétracyclines parce qu'on peut la donner une fois par jour et qu'elle ne s'accumule pas en cas d'insuffisance rénale, mais elle ne doit pas être administrée aux enfants <8 ans, ni aux femmes enceintes. Comme le traitement de 7 jours par la doxycycline ne commence que lorsque le malade a suffisamment récupéré, il se termine après le traitement par l'artésunate, l'artéméthér ou la quinine. Lorsqu'elle est disponible, il est possible d'utiliser la clindamycine à la place de la doxycycline chez l'enfant et la femme enceinte.

Soins de soutien continus

Les malades atteints de paludisme grave ont besoin de soins infirmiers intensifs, de préférence dans une unité de soins intensifs. Des contrôles cliniques doivent être effectués le plus souvent possible. Il s'agit notamment de surveiller les signes vitaux, d'évaluer la profondeur du coma et de vérifier la diurèse. La glycémie doit être vérifiée si possible toutes les 4 h, en particulier chez les malades inconscients.

Prise en charge des complications

Le paludisme grave est associé à de nombreuses manifestations et complications qui doivent être décelées rapidement et traitées comme indiqué ci-après.

Prise en charge clinique immédiate des manifestations et complications graves du paludisme à *P. falciparum*

Hémorragie spontanée et troubles de la coagulation	si on en dispose) ; administrer une p
Acidose métabolique	Exclure ou traiter une hypoglycémie grave, mettre le malade sous hémof
État de choc	Suspecter une septicémie, faire un p antibiotiques à large spectre par voi

^a On suppose qu'un traitement antipaludique approprié aura été commencé dans tous les cas.

^b Prévenir l'œdème pulmonaire aigu en évitant une hydratation excessive.

Autres aspects de la prise en charge

Réhydratation

Les besoins liquidiens doivent être évalués au cas par cas. Un adulte qui souffre de paludisme grave est très vulnérable à une surcharge hydrique, tandis qu'un enfant risque davantage d'être déshydraté. L'apport liquidien doit également être calculé en fonction de la perfusion d'antipaludiques. La perfusion en bolus de colloïdes ou de cristalloïdes est contre-indiquée. Si on a la possibilité de pratiquer une hémofiltration, celle-ci doit démarrer rapidement en cas de lésion rénale aiguë ou d'acidose métabolique sévère, lesquelles ne répondent pas à la réhydratation. Comme le degré de déplétion hydrique est très

Manifestation ou complication	Prise en charge immédiate ^a
Coma (neuropaludisme)	Maintenir les voies aériennes dégagées, placer le malade sur le côté, exclure toute autre cause de coma pouvant être traitée (p. ex. hypoglycémie, méningite bactérienne), éviter tout traitement d'appoint potentiellement nocif, intuber si nécessaire.
Hyperpyrécie	Éponger le malade à l'eau tiède, éventuellement placer sous couverture rafraîchissante et lui donner du paracétamol.
Convulsions	Maintenir les voies aériennes dégagées ; administrer sans délai du diazépam, du lorazépam ou du midazolam par voie intraveineuse ou rectale, ou du paraldehyde en intramusculaire. Contrôler la glycémie.
Hypoglycémie	Contrôler la glycémie, corriger l'hypoglycémie et maintenir une glycémie normale par perfusion de glucose. Bien que l'hypoglycémie soit définie par un taux de glucose <2,2 mmol/L, le seuil d'intervention est <3 mmol/L pour les enfants < 5 ans et <2,2 mmol/L pour les enfants plus âgés et les adultes.
Anémie sévère	Transfuser du sang total frais dûment contrôlé. Transfusion sanguine
Œdème pulmonaire aigu ^b	Maintenir le malade en position semi-assise à 45°, lui donner de l'oxygène et un diurétique, arrêter les apports liquidiens par voie intraveineuse, intuber et en cas d'hypoxémie engageant le pronostic vital, maintenir une pression expiratoire positive ou une pression positive continue.
Lésions rénales aiguës	Exclure les causes pré-rénales, rétablir l'équilibre hydrique et le sodium urinaire, en cas d'insuffisance rénale installée, mettre le malade sous hémofiltration ou hémodialyse ou, à défaut, sous dialyse péritonéale.
	Transfuser du sang total frais dûment contrôlé (cryoprécipités, plasma frais congelé et plaquettes, formuler des recommandations fortes fondées sur des bases

factuelles concernant les indications d'une transfusion sanguine ; ce qui est recommandé ici repose sur l'avis des experts. Dans les zones de forte transmission, une transfusion sanguine est généralement recommandée chez les enfants dont le taux d'hémoglobine est <5 g/100 mL (hématocrite <15 %). Dans les zones de faible transmission, le seuil recommandé est de 20 % (taux d'hémoglobine : 7 g/100 mL). Il s'agit là de recommandations générales qu'il faut adapter à chaque cas individuel car les conséquences de l'apparition rapide d'une anémie sont plus graves que celles d'une anémie aiguë ou chronique dans laquelle il y a eu adaptation et compensation par un déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxygène.

Exsanguino-transfusion

Un grand nombre de rapports isolés et plusieurs séries de cas ont revendiqué les avantages de l'exsanguino-transfusion en cas de paludisme grave, mais aucun essai comparatif n'a été entrepris et il n'y a pas de consensus sur la question de savoir si elle réduit ou non la mortalité, ni sur son mode d'action. Diverses explications ont été proposées :

- en éliminant les hématies infectées de la circulation, elle abaisserait la charge parasitaire (encore que seuls les stades sanguins relativement non pathogènes soient ainsi éliminés – ce qui est également obtenu rapidement avec les dérivés de l'artémisinine) ;
- elle réduirait rapidement la charge antigénique et la quantité de toxines provenant des parasites, et de métabolites et de médiateurs toxiques produits par l'hôte ; et
- en remplaçant les hématies non parasitées rigides par des globules plus facilement déformables, elle réduirait les obstacles à la microcirculation.

L'exsanguino-transfusion exige des soins infirmiers intensifs et un volume de sang relativement important. En outre, elle comporte des risques non négligeables. Il n'y a pas de consensus sur ses indications, ses avantages et ses risques, ni sur les aspects pratiques comme le volume de sang à échanger. Dans ces conditions, il n'est pas possible de formuler une recommandation concernant le recours à l'exsanguino-transfusion.

Utilisation concomitante d'antibiotiques

Le seuil à partir duquel il faut administrer une antibiothérapie doit être fixé assez bas en cas de paludisme grave. Septicémie et paludisme grave sont associés et les signes diagnostiques se recouvrent beaucoup, notamment chez les enfants dans les zones de transmission modérée et forte. Par conséquent, *il faut administrer* un antibiotique à large spectre avec les antipaludiques à tous les enfants chez qui l'on suspecte un paludisme grave dans les zones de transmission modérée et forte, jusqu'à ce que l'on ait exclu une infection bactérienne. Après le début du traitement antipaludique, il est possible qu'une aggravation inexplicée de l'état du malade résulte d'une surinfection bactérienne. Dans nombre de séries d'essais en

Afrique, ce sont les entérobactéries (notamment les salmonelles) qui prédominaient, mais diverses autres bactéries ont été mises en évidence par hémoculture de prélèvements sanguins effectués sur des malades pour lesquels un diagnostic de paludisme grave avait été posé.

En cas de pneumopathie secondaire ou devant des signes évidents de pneumopathie de déglutition, il faut entreprendre un traitement empirique au moyen d'un antibiotique à large spectre. Chez un enfant qui présente une fièvre persistante malgré l'élimination des parasites, il faut exclure les autres causes possibles de fièvre, telles qu'une infection systémique par des salmonelles ou une infection des voies urinaires, comme cela arrive chez les malades qui portent une sonde. Cela étant, dans la plupart des états fébriles persistants, on ne trouve pas d'autre agent pathogène une fois les parasites éliminés. L'antibiothérapie doit être basée sur les résultats des tests de sensibilité après mise en culture ; à défaut, on prendra en compte le profil de sensibilité aux antibiotiques au niveau local.

Utilisation d'anticonvulsifs

Dans les cas de neuropaludisme, le traitement des convulsions au moyen de benzodiazépines par voie intraveineuse (ou à défaut, par voie rectale) ou de paralaldéhyde par voie intramusculaire est analogue à celui qui est pratiqué pour des crises convulsives répétées quelle qu'en soit la cause. Dans un essai de grande ampleur en double aveugle contre placebo portant sur une injection intramusculaire unique de 20 mg de phénobarbital par kilogramme de poids corporel à titre prophylactique à des enfants atteints de neuropaludisme, la fréquence des convulsions a été réduite, mais le taux de mortalité a augmenté de manière significative. Cette augmentation de la mortalité résultait d'un arrêt respiratoire et était associée à l'administration complémentaire d'une benzodiazépine.

Une dose de 20 mg de phénobarbital par kilogramme de poids corporel ne doit pas être administrée sans assistance respiratoire. On ignore si une dose plus faible serait efficace et moins nocive, ou si une ventilation permettrait d'éviter cette augmentation de la mortalité. Faute d'informations supplémentaires, il est déconseillé d'administrer des anticonvulsifs à titre prophylactique.

Traitements déconseillés

Pour tenter de réduire le taux élevé de mortalité du paludisme grave, divers traitements adjuvants ont été évalués, mais aucun ne s'est montré efficace et nombre d'entre eux se sont même révélés nocifs. L'héparine, la prostacycline, la déféroxamine, la pentoxifylline, le dextrane de faible poids moléculaire, l'urée, les corticoïdes à haute dose, l'acide acétylsalicylique, les anticorps anti-facteur de nécrose tumorale (anti-TNF), la cyclosporine A, l'acide dichloracétique, l'adrénaline, le sérum hyperimmun, la N-acétylcystéine et l'albumine administrée en bolus sont déconseillés. Par ailleurs, l'administration de corticoïdes augmente le risque d'hémorragie gastro-intestinale et de crises convulsives, et a été associée à la prolongation du temps de sortie du coma lors d'essais contre placebo.

Traitement du paludisme grave pendant la grossesse

Au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, les femmes enceintes ont plus de risques de présenter un paludisme grave que les autres adultes, et dans les contextes de faible transmission, ce paludisme est souvent compliqué par un œdème pulmonaire et une hypoglycémie. La mortalité maternelle est d'environ 50 %, ce qui est plus élevé que chez les autres adultes. La mort fœtale et le déclenchement prématuré du travail sont fréquents.

Des doses complètes d'antipaludiques doivent être administrées sans délai par voie parentérale aux femmes enceintes atteintes de paludisme grave. L'artésunate par voie parentérale représente le traitement de choix quel que soit le trimestre de la grossesse. Le traitement doit être administré sans attendre. À défaut d'artésunate, il faut administrer de l'artéméther par voie intramusculaire, et si ce dernier n'est pas disponible, la quinine par voie parentérale doit être commencée tout de suite jusqu'à ce que l'on dispose d'artésunate.

Un avis obstétrical doit être demandé très tôt. Il faut également avertir un pédiatre et contrôler fréquemment la glycémie. Il faut s'attendre à une hypoglycémie, qui est souvent récurrente si la malade est traitée par la quinine. Un paludisme grave peut également se déclarer immédiatement après l'accouchement. Une infection bactérienne du post-partum constitue une

complication courante qui doit être prise en charge comme il convient.

Traitement du paludisme grave à *P. vivax*

Bien que le paludisme à *P. vivax* soit considéré comme bénin étant donné son très faible taux de létalité, il peut néanmoins provoquer un état fébrile débilitant accompagné d'une anémie évolutive et, occasionnellement, prendre également une forme grave, comme dans le cas du paludisme à *P. falciparum*. Les manifestations du paludisme grave à *P. vivax* qui ont été rapportées comprennent : anémie sévère, thrombocytopénie, œdème pulmonaire aigu et, moins fréquemment, neuropaludisme, pancytopenie, ictère, rupture de la rate, hémoglobinurie, insuffisance rénale aiguë et choc.

Le malade doit être traité et pris en charge aussi rapidement et efficacement que pour un paludisme grave à *P. falciparum* (voir la Section 5.5.1). Après l'artésunate par voie parentérale, le traitement peut être complété par une CTA complète par voie orale ou un traitement complet par la chloroquine (dans les pays où la chloroquine est le traitement de choix). Un traitement radical complet par la primaquine doit être administré une fois que le malade s'est rétabli.

Voir la publication [La prise en charge du paludisme grave - Guide pratique, 3^e édition](#) [130].

5.5.1. Artésunate

Traitement du paludisme grave (2015)

Traiter les adultes et les enfants présentant un paludisme grave (y compris les nourrissons, les femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse et les femmes allaitant au sein) avec de l'artésunate par voie intraveineuse ou intramusculaire pendant au moins 24 h et jusqu'à ce qu'ils puissent tolérer un traitement par voie orale. Une fois que le malade a reçu au moins 24 h de traitement parentéral et qu'il peut absorber un médicament par voie orale, compléter le traitement par 3 jours d'une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA).

Recommandation forte basée sur des preuves fiables

L'artésunate se présente sous la forme d'une poudre d'acide artésuniquique que l'on dissout dans une solution de bicarbonate de sodium (à 5 %) pour obtenir de l'artésunate de sodium. Cette solution est ensuite diluée dans environ 5 mL de dextrose à 5 % et administrée par injection intraveineuse ou injection intramusculaire au niveau de la partie antérieure de la cuisse.

La solution doit être préparée extemporanément avant chaque injection et ne doit pas être conservée. *In vivo*, l'artésunate est rapidement hydrolysé en dihydroartémisinine, la principale molécule qui est à l'origine de l'effet antipaludique. Les études sur la pharmacocinétique de l'artésunate administré par voie parentérale chez les enfants présentant un paludisme grave semblent indiquer que l'exposition tant à l'artésunate qu'à son métabolite biologiquement actif, la dihydroartémisinine, est moins

Conseils Pratiques

importante que chez les enfants plus âgés et les adultes. Le poids corporel a été défini comme une covariable importante dans les études sur la pharmacocinétique de l'artésunate administré par voie orale et rectale, ce qui permet de penser que les jeunes enfants présentent un volume apparent de distribution plus important pour les deux composés et doivent par conséquent recevoir une dose d'artésunate par voie parentérale légèrement plus élevée afin d'atteindre une exposition comparable à celle des enfants plus âgés et des adultes.

Artésunate et hémolyse post-traitement

Une hémolyse tardive, apparaissant >1 semaine après le traitement du paludisme grave par l'artésunate, a été rapportée chez des voyageurs non immunisés hyperparasitémiques. Entre 2010 et 2012, il y a eu six

rapports concernant un total de 19 voyageurs européens souffrant de paludisme grave qui ont été traités par des injections d'artésunate et ont développé une hémolyse par la suite. Tous les malades, sauf un, étaient des adultes (âge médian : 50 ans ; intervalle : 5 à 71 ans). Dans une étude prospective portant sur des enfants d'Afrique, le même phénomène a été signalé chez 5 (7 %) des 72 enfants hyperparasitémiqes étudiés. L'artésunate tue rapidement les parasites au stade annulaire, lesquels sont alors éliminés des hématies par la rate ; ces érythrocytes infectés

retournent ensuite dans la circulation, mais avec une durée de vie plus courte, entraînant l'hémolyse observée. L'hémolyse post-traitement est donc un événement prévisible accompagnant l'effet salvateur de l'artésunate. Les malades hyperparasitémiqes doivent être suivis attentivement afin de diagnostiquer toute anémie d'apparition tardive.

Voir la [Note d'information de l'OMS sur l'anémie hémolytique tardive après le traitement à l'artésunate](#) [132].

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

Effets souhaitables :

- Tant chez les adultes que chez les enfants, l'artésunate administré par voie parentérale a évité davantage de décès que la quinine par voie parentérale (preuves de grande qualité).
- Pour la voie intraveineuse, l'artésunate est administré en bolus alors que la quinine nécessite une perfusion lente.
- Pour la voie intramusculaire, l'artésunate est administré dans un volume plus petit que la quinine.

Effets non souhaitables :

- L'artésunate est associé à une légère augmentation des séquelles neurologiques au moment de la sortie de l'hôpital (preuves de qualité modérée). La différence n'est plus visible au jour 28 après la sortie (preuves de qualité modérée).

Qualité de l'évidence

Fiabilité globale des preuves pour tous les critères déterminants : élevée (preuves fiables).

Justification

GRADE

Dans une revue systématique de l'artésunate pour le traitement du paludisme grave [131], huit essais contrôlés randomisés avec un total de 1 664 adultes et 5 765 enfants ont comparé directement l'artésunate par voie parentérale à la quinine par voie parentérale. Les essais ont été menés dans divers pays d'Afrique et d'Asie, entre 1989 et 2010.

Par rapport à la quinine, l'artésunate par voie parentérale :

- a réduit la mortalité due au paludisme grave d'environ 40 % chez les adultes (RR : 0,61 ; IC à 95 % : 0,50-0,75 ; cinq essais, 1 664 participants, preuves de grande qualité) ;
- a réduit la mortalité due au paludisme grave d'environ 25 % chez les enfants (RR : 0,76 ; IC à 95 % : 0,65-0,90 ; quatre essais, 5 765 participants, preuves de grande qualité) ; et
- a été associé à une légère augmentation des séquelles neurologiques chez les enfants au moment de la sortie de l'hôpital (RR : 1,36 ; IC à 95 % : 1,01-1,83 ; trois essais, 5 163 participants, preuves de qualité modérée), la majorité s'étant toutefois résolues spontanément

petit à petit, avec peu ou pas de différence entre l'artésunate et la quinine 28 jours plus tard (preuves de qualité modérée).

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que la légère augmentation des séquelles neurologiques à la sortie après le traitement par l'artésunate était due au fait que les patients gravement malades, qui seraient décédés s'ils avaient reçu de la quinine, avaient mis plus de temps à se rétablir. Cela ne doit pas être interprété comme un signe de neurotoxicité. Bien que l'innocuité de l'artésunate administré au cours du premier trimestre de la grossesse n'ait pas été établie de manière certaine, le Groupe a estimé que les bénéfices avérés pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus en développement.

Remarques

L'artésunate par voie parentérale est recommandé comme traitement de première intention pour les adultes, les enfants, les nourrissons et les femmes enceintes quel que

soit le trimestre de grossesse.

Justification de la recommandation

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que la légère augmentation des séquelles neurologiques qui était associée à l'artésunate à la sortie de l'hôpital était due au fait que la convalescence avait été plus longue chez les patients gravement malades qui seraient décédés s'ils avaient reçu de

la quinine. Cela ne doit pas être interprété comme un signe de neurotoxicité.

Bien que l'innocuité de l'artésunate au cours du premier trimestre de la grossesse n'ait pas été établie de manière certaine, le Groupe a estimé que les bénéfices avérés pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus en développement.

Recommandation révisée en ce qui concerne la posologie pour l'artésunate administré par voie parentérale chez les jeunes enfants (2015)

Les enfants pesant moins de 20 kg doivent recevoir une dose plus élevée d'artésunate (3 mg/kg de p.c. par dose) que les enfants plus grands et les adultes (2,4 mg/kg de p.c. par dose) afin que l'exposition au médicament soit équivalente.

*Recommandation forte basée sur la modélisation pharmacocinétique**

**recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE ; elle devrait être mise à jour en 2021.

Conseils Pratiques

L'artésunate se présente sous la forme d'une poudre d'acide artésuniquique que l'on dissout dans une solution de bicarbonate de sodium (à 5 %) pour obtenir de l'artésunate de sodium. Cette solution est ensuite diluée dans environ 5 mL de dextrose à 5 % et administrée par injection intraveineuse ou injection intramusculaire au niveau de la partie antérieure de la cuisse.

La solution doit être préparée extemporanément avant chaque injection et ne doit pas être conservée. *In vivo*, l'artésunate est rapidement hydrolysé en dihydroartémisinine, la principale molécule qui est à l'origine de l'effet antipaludique. Les études sur la pharmacocinétique de l'artésunate administré par voie parentérale chez les enfants présentant un paludisme grave semblent indiquer que l'exposition tant à l'artésunate qu'à son métabolite biologiquement actif, la dihydroartémisinine, est moins importante que chez les enfants plus âgés et les adultes. Le poids corporel a été défini comme une covariable importante dans les études sur la pharmacocinétique de l'artésunate administré par voie orale et rectale, ce qui permet de penser que les jeunes enfants présentent un volume apparent de distribution plus important pour les deux composés et doivent par conséquent recevoir une dose d'artésunate par voie parentérale légèrement plus élevée afin d'atteindre une exposition comparable à celle des enfants plus âgés et des

Justification

Le sous-groupe dédié à la posologie a examiné l'ensemble des données de pharmacocinétique qui étaient disponibles sur l'artésunate et la dihydroartémisinine – principal métabolite biologiquement actif – après l'administration

adultes.

Artésunate et hémolyse post-traitement

Une hémolyse tardive, apparaissant >1 semaine après le traitement du paludisme grave par l'artésunate, a été rapportée chez des voyageurs non immunisés hyperparasitémiqes. Entre 2010 et 2012, il y a eu six rapports concernant un total de 19 voyageurs européens souffrant de paludisme grave qui ont été traités par des injections d'artésunate et ont développé une hémolyse par la suite. Tous les malades, sauf un, étaient des adultes (âge médian : 50 ans ; intervalle : 5 à 71 ans). Dans une étude prospective portant sur des enfants d'Afrique, le même phénomène a été signalé chez 5 (7 %) des 72 enfants hyperparasitémiqes étudiés. L'artésunate tue rapidement les parasites au stade annulaire, lesquels sont alors éliminés des hématies par la rate ; ces érythrocytes infectés retournent ensuite dans la circulation, mais avec une durée de vie plus courte, entraînant l'hémolyse observée. L'hémolyse post-traitement est donc un événement prévisible accompagnant l'effet salvateur de l'artésunate. Les malades hyperparasitémiqes doivent être suivis attentivement afin de diagnostiquer toute anémie d'apparition tardive.

d'artésunate en cas de paludisme grave (études pharmacocinétiques publiées portant sur 71 adultes et 265 enfants) [133][134]. Des simulations de l'exposition à l'artésunate et à la dihydroartémisinine ont été effectuées

pour chaque tranche d'âge. Elles ont montré une sous-exposition chez les plus jeunes enfants. Les schémas thérapeutiques révisés pour l'administration parentérale devraient permettre d'obtenir une exposition à l'artésunate et à la dihydroartémisinine équivalente dans toutes les tranches d'âge.

Autres considérations

Des doses d'artésunate par voie parentérale comprises entre 1,75 et 4 mg/kg ont été étudiées et aucune toxicité n'a été observée. Le Comité d'examen des directives de l'OMS a conclu que les bénéfices attendus par l'amélioration de l'exposition à l'antipaludique chez les enfants ne se font pas au prix d'un risque accru.

5.5.2. Autres médicaments pouvant être administrés par voie parentérale en l'absence d'artésunate

Autres médicaments pouvant être administrés par voie parentérale en l'absence d'artésunate (2015)

À défaut d'artésunate, utiliser l'artéméther de préférence à la quinine pour traiter les enfants et les adultes présentant un paludisme grave.

Recommandation soumise à conditions basée sur des preuves peu fiables

Conseils

Pratiques

Artéméther

L'artéméther est deux à trois fois moins actif que son principal métabolite, la dihydroartémisinine. Il peut être administré sous forme de solution huileuse pour injection intramusculaire ou par voie orale. Dans le paludisme grave à falciparum, la concentration de la molécule-mère reste importante après injection intramusculaire tandis que l'artésunate administré par voie parentérale est hydrolysé rapidement et presque totalement en dihydroartémisinine. Administré en intramusculaire, l'artéméther peut être absorbé plus lentement et plus irrégulièrement que l'artésunate hydrosoluble qui est absorbé de manière rapide et certaine après injection intramusculaire. Ces avantages pharmacologiques peuvent expliquer pourquoi, en clinique, l'artésunate par voie parentérale se montre supérieur à l'artéméther en cas de paludisme grave.

L'artéméther se présente sous la forme d'une solution huileuse (huile d'arachide ou de sésame) et il est administré par injection intramusculaire au niveau de la partie antérieure de la cuisse.

Dose thérapeutique : la dose initiale d'artéméther est de 3,2 mg/kg de p.c. en intramusculaire (au niveau de la partie antérieure de la cuisse). La dose d'entretien est de 1,6 mg/kg de p.c. en intramusculaire une fois par jour.

Quinine

Le traitement du paludisme grave par la quinine a été mis en place avant que les méthodes pour les essais cliniques actuels ne soient élaborées. Plusieurs sels de quinine ont été

formulés pour un usage par voie parentérale, mais c'est le dichlorhydrate qui est le plus largement utilisé. Dans le cas du paludisme grave, le pic de concentration après injection intramusculaire est analogue à celui que l'on obtient après perfusion intraveineuse. Les études de pharmacocinétique montrent qu'une dose de charge de 20 mg de sel de quinine par kilogramme de poids corporel (le double de la dose d'entretien) permet d'atteindre les concentrations plasmatiques thérapeutiques en l'espace de 4 h. La dose d'entretien est de 10 mg de sel de quinine par kilogramme de poids corporel, administrée à des intervalles de 8 h, en commençant 8 h après la première dose. Si l'état du malade ne s'améliore pas sous 48 h, la dose doit être réduite d'un tiers, c'est-à-dire ramenée à 10 mg de sel de quinine par kilogramme de poids corporel toutes les 12 h.

Une administration intraveineuse rapide de la quinine est dangereuse. Chaque dose doit être administrée lentement, par perfusion à débit contrôlé (en général diluée dans du dextrose à 5 % sur une durée de 4 h). Le débit de la perfusion ne doit pas dépasser 5 mg de sel par kilogramme de poids corporel et par heure.

Alors que de nombreux antipaludiques sont prescrits sous forme de base, la quinine, pour des raisons historiques, est le plus souvent recommandée sous forme de sel (en général, du sulfate pour la voie orale et du dichlorhydrate pour la voie parentérale). Les recommandations concernant les doses de quinine et des autres antipaludiques doivent indiquer clairement s'il est fait référence au sel ou à la base ; les doses des différents sels doivent correspondre aux mêmes équivalents de base. Il ne faut jamais faire une injection intraveineuse de quinine en bolus car une hypotension

mortelle peut s'ensuivre.

Le dichlorhydrate de quinine doit être administré par perfusion à débit contrôlé dans une solution saline ou une solution de dextrose. Si ce n'est pas possible, on l'administrera en intramusculaire au niveau de la partie antérieure de la cuisse ; la quinine ne doit pas être injectée dans la fesse pour éviter toute lésion du nerf sciatique. La première dose doit être divisée à raison de 10 mg/kg de p.c. dans chaque cuisse. Le dichlorhydrate de quinine non dilué à la concentration de 300 mg/mL est acide (pH 2) et son administration par voie intramusculaire est douloureuse. Il est donc préférable de l'injecter sous forme de formulation tamponnée ou dilué à une concentration comprise entre 60 et 100 mg/mL. Le gluconate est moins acide et mieux

toléré que le dichlorhydrate lorsqu'il est administré par voie intramusculaire ou rectale.

Étant donné que la première dose (dose de charge) est la plus importante pour le traitement du paludisme grave, elle ne doit être réduite que si l'on est absolument certain qu'il y a eu un traitement convenable préalablement à la consultation. Bien que la quinine soit susceptible de provoquer une hypotension si elle est administrée rapidement et qu'en cas de surdosage, il y ait un risque de cécité ou de surdité, ces effets indésirables sont rares dans le traitement du paludisme grave. Les dangers d'un traitement insuffisant (à savoir une issue fatale) sont bien supérieurs à ceux que peut comporter un traitement initial excessif.

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

L'artésunate par voie parentérale est-il supérieur à la quinine par voie parentérale pour prévenir les décès consécutifs au paludisme grave ?

Effets souhaitables :

- Chez les enfants >12 ans et les adultes, l'artésunate par voie parentérale évite probablement plus de décès que l'artéméther par voie intramusculaire (preuves de qualité modérée).
- Aucun essai contrôlé randomisé n'a été mené chez des enfants âgés ≤12 ans.

--

L'artéméther par voie intramusculaire est-il supérieur à la quinine par voie parentérale pour prévenir les décès consécutifs au paludisme grave ?

Effets souhaitables :

- Chez les enfants, l'artéméther est probablement équivalent à la quinine pour prévenir le décès (preuves de qualité modérée).
- Chez les enfants >5 ans et les adultes, l'artéméther pourrait être supérieur à la quinine (preuves de qualité modérée).
- L'artéméther est plus facile à administrer, nécessitant un plus petit volume de liquide pour l'injection par voie intramusculaire.

Qualité de l'évidence

L'artésunate par voie parentérale est-il supérieur à la quinine par voie parentérale pour prévenir les décès consécutifs au paludisme grave ?

Fiabilité globale des preuves pour tous les critères déterminants : modérée (preuves modérément fiables).

--

L'artéméther par voie intramusculaire est-il supérieur à la quinine par voie parentérale pour prévenir les décès consécutifs au paludisme grave ?

Fiabilité globale des preuves pour tous les critères déterminants : modérée (preuves modérément fiables).

Justification

GRADE

Une revue systématique de l'artéméther par voie intramusculaire pour traiter le paludisme grave a compris deux essais contrôlés randomisés menés au Viet Nam dans lesquels l'artéméther a été comparé à l'artésunate chez 494 adultes, et 16 essais menés en Afrique et en Asie dans lesquels l'artéméther a été comparé à la quinine chez

716 adultes et 1 447 enfants [135]. Les essais ont été réalisés entre 1991 et 2009.

Par rapport à l'artésunate, l'artéméther par voie intramusculaire ne s'est pas montré aussi efficace pour prévenir les décès chez l'adulte en Asie (RR : 1,80 ; IC à 95 % : 1,09-2,97 ; deux essais, 494 participants, preuves de qualité

modérée).

L'artéméther et l'artésunate n'ont pas été comparés directement dans les essais randomisés menés chez les enfants d'Afrique.

Par rapport à la quinine :

- l'artéméther par voie intramusculaire a évité un nombre similaire de décès parmi les enfants en Afrique (RR : 0,96 ; IC à 95 % : 0,76-1,20 ; 12 essais, 1 447 participants, preuves de qualité modérée) ;
- l'artéméther par voie intramusculaire a évité davantage de décès chez l'adulte en Asie (RR : 0,59 ; IC à 95 % : 0,42-0,83 ; quatre essais, 716 participants, preuves de qualité modérée).

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a effectué une comparaison indirecte en examinant les comparaisons artésunate par voie parentérale/quinine et artéméther/quinine au regard de ce que l'on sait à propos de la pharmacocinétique des deux médicaments. Il a estimé que les preuves indirectes accumulées étaient suffisantes pour recommander d'utiliser l'artésunate par voie parentérale plutôt que l'artéméther par voie intramusculaire dans toutes les tranches d'âge.

--

L'artésunate par voie parentérale est-il supérieur à la quinine par voie parentérale pour prévenir les décès consécutifs au paludisme grave ?

Remarques

L'artéméther par voie intramusculaire ne doit être envisagé que lorsque l'on ne dispose pas d'artésunate par voie parentérale.

Recommandation

Traiter les enfants et les adultes présentant un paludisme

grave avec de l'artésunate par voie parentérale pendant au moins 24 h.

Force de la recommandation : recommandation forte.

Justification de la recommandation

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a effectué une comparaison indirecte en examinant les comparaisons artésunate/quinine et artéméther/quinine au regard de ce que l'on sait à propos de la pharmacocinétique des deux médicaments. Le groupe a estimé que les preuves indirectes accumulées sont suffisantes pour recommander l'artésunate par rapport à l'artéméther pour toutes les tranches d'âge.

--

L'artéméther par voie intramusculaire est-il supérieur à la quinine par voie parentérale pour prévenir les décès consécutifs au paludisme grave ?

Remarques

La quinine reste une alternative pour traiter le paludisme grave lorsque l'artésunate et l'artéméther ne sont pas disponibles ou sont contre-indiqués.

Recommandation

À défaut d'artésunate par voie parentérale, utiliser l'artéméther de préférence à la quinine pour traiter les enfants et les adultes présentant un paludisme grave.

Force de la recommandation : recommandation soumise à conditions.

Justification de la recommandation

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que la supériorité possible, la facilité d'administration et le meilleur profil de sécurité (événements indésirables) de l'artéméther étaient suffisants pour recommander l'artéméther par rapport à la quinine en tant qu'option de traitement de deuxième intention pour le paludisme grave.

5.5.3. Options thérapeutiques de pré-transfert

En cas de paludisme grave, le risque de décès est le plus élevé pendant les premières 24 heures. Pourtant, dans la plupart des pays d'endémie palustre, la durée qui s'écoule entre la décision de transfert et l'arrivée dans un établissement de santé équipé pour administrer un traitement par voie intraveineuse est généralement longue et dans ces conditions, le traitement approprié commence tardivement. Pendant ce temps, le malade peut voir son état s'aggraver ou mourir. Il est donc recommandé de lui administrer, en particulier s'il s'agit d'un jeune enfant, une première dose de l'un des traitements préconisés avant le transfert (à moins que la durée du transfert

ne soit inférieure à 6 h).

Les options de traitement préalable au transfert recommandées pour les enfants <6 ans sont, par ordre de préférence, l'artésunate par voie intramusculaire, l'artésunate par voie rectale, l'artéméther par voie intramusculaire et la quinine par voie intramusculaire. Pour les enfants plus âgés et les adultes, les options thérapeutiques de pré-transfert recommandées sont, par ordre de préférence, les injections intramusculaires d'artésunate, d'artéméther et de quinine.

L'administration d'un dérivé de l'artémisinine par la voie rectale

avant le transfert du malade est matériellement possible et acceptable, même au niveau de la communauté. Le seul essai sur l'utilisation de l'artésunate par voie rectale en tant que traitement de pré-transfert a montré la réduction attendue de la mortalité des jeunes enfants, mais a mis en évidence, contre toute attente, un accroissement de la mortalité chez les enfants plus âgés et les adultes. De ce fait, l'utilisation de l'artésunate par voie rectale n'est recommandée que chez les enfants <6 ans, et uniquement lorsque l'artésunate par voie intramusculaire n'est pas envisageable.

Lorsque les malades reçoivent de l'artésunate par voie rectale, ils doivent être transportés immédiatement vers un établissement de santé de plus haut niveau disposant du traitement par voie intramusculaire ou intraveineuse. S'il est

impossible de transférer le malade, le traitement par voie rectale peut être poursuivi jusqu'à ce qu'il puisse prendre des médicaments par voie orale. À ce stade, un traitement complet au moyen de la CTA recommandée pour le paludisme non compliqué devra être administré.

La dose unique d'artésunate en suppositoire égale à 10 mg/kg de p.c. doit être administrée par voie rectale dès qu'un diagnostic présomptif de paludisme grave est posé. Dans l'éventualité où le suppositoire serait expulsé dans les 30 minutes suivant son introduction dans le rectum, on introduira un second suppositoire et on tiendra les fesses serrées pendant 10 minutes pour faire en sorte que la dose d'artésunate contenue dans le suppositoire soit gardée.

Traitement des cas suspects de paludisme grave en attendant le transfert vers un établissement de plus haut niveau (traitement de pré-transfert) (2015)

Lorsqu'il n'est pas possible de donner le traitement d'un paludisme grave dans son entier, mais que des injections sont envisageables, administrer aux adultes et aux enfants une dose unique d'artésunate par voie intramusculaire et les orienter vers un établissement approprié pour la suite des soins. À défaut d'artésunate par voie intramusculaire, administrer de l'artéméther par voie intramusculaire ou, si ce dernier n'est pas disponible non plus, de la quinine par voie intramusculaire.

Lorsqu'il n'est pas possible de procéder à une injection intramusculaire d'artésunate, traiter les enfants <6 ans par une dose unique d'artésunate par voie rectale (10 mg/kg de p.c.) et les orienter immédiatement vers un établissement approprié pour la suite des soins. Ne pas utiliser d'artésunate par voie rectale chez les enfants plus âgés et les adultes.

Recommandation forte basée sur des preuves modérément fiables

Conseils Pratiques

Ajustement de la posologie des traitements parentéraux en cas d'insuffisance rénale ou de dysfonctionnement hépatique

Il n'y a pas lieu de modifier la posologie des dérivés de l'artémisinine en cas de dysfonctionnement des organes vitaux. En revanche, s'il y a dysfonctionnement grave des organes vitaux, la quinine s'accumule. Si un malade atteint de paludisme grave présente des lésions rénales aiguës persistantes ou s'il n'y a pas d'amélioration clinique au bout de 48 h, il faut réduire la dose de quinine d'un tiers et passer à 10 mg de sel par kilogramme de poids corporel toutes les 12 h. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets sous hémodialyse ou hémofiltration.

Poursuite du traitement

En cas de paludisme grave, les experts recommandent actuellement d'administrer des antipaludiques par voie parentérale pendant les 24 premières heures au minimum (que le malade se soit auparavant montré capable, ou non, de prendre des médicaments oraux), ou jusqu'à ce que le malade puisse prendre des médicaments oraux, avant de poursuivre le traitement par voie orale.

À la suite du traitement parentéral initial, une fois que le malade est capable de tolérer une thérapie orale, il est essentiel de poursuivre et d'achever le traitement au moyen d'un antipaludique efficace par voie orale, en menant à son terme un schéma thérapeutique basé sur l'administration d'une CTA efficace (artésunate + amodiaquine, artéméther + luméfántrine ou dihydroartémisinine + pipéraquline). Si le malade a présenté au début des troubles de la conscience, les CTA contenant de la méfloquine sont à éviter, la méfloquine étant associée à une incidence accrue de complications neuropsychiatriques. À défaut de CTA, il est possible d'avoir recours aux associations artésunate + clindamycine, artésunate + doxycycline, quinine + clindamycine ou quinine + doxycycline pour la poursuite du traitement. La doxycycline est préférable aux autres tétracyclines parce qu'on peut la donner une fois par jour et qu'elle ne s'accumule pas en cas d'insuffisance rénale, mais elle ne doit pas être administrée aux enfants <8 ans, ni aux femmes enceintes. Comme le traitement de 7 jours par la doxycycline ne commence que lorsque le malade a suffisamment récupéré, il se termine après le traitement par l'artésunate, l'artéméther ou la quinine. Lorsqu'elle est disponible, il est possible d'utiliser la clindamycine à la place de la doxycycline chez l'enfant et la femme enceinte.

Soins de soutien continus

Les malades atteints de paludisme grave ont besoin de soins infirmiers intensifs, de préférence dans une unité de soins intensifs. Des contrôles cliniques doivent être effectués le plus souvent possible. Il s'agit notamment de surveiller les

signes vitaux, d'évaluer la profondeur du coma et de vérifier la diurèse. La glycémie doit être vérifiée si possible toutes les 4 h, en particulier chez les malades inconscients.

Voir la publication [Traitement de pré-transfert du paludisme grave avec de l'artésunate par voie rectale](#) [137].

Evidence To Decision

Bénéfices et risques

Effets souhaitables :

- Aucune étude n'a comparé directement l'artésunate par voie rectale aux antipaludiques administrés par voie parentérale pour le traitement de pré-transfert.
- En milieu hospitalier, l'artésunate par voie parentérale réduit davantage le nombre de décès que la quinine par voie parentérale (preuves de grande qualité) et réduit probablement davantage le nombre de décès que l'artéméter par voie intramusculaire (preuves de qualité modérée).

Qualité de l'évidence

Fiabilité globale des preuves pour tous les résultats déterminants : modérée (preuves modérément fiables).

Justification

GRADE

Dans une revue systématique du traitement de pré-transfert en cas de suspicion de paludisme grave, l'artésunate administré par voie rectale avant le transfert a été comparé à un placebo dans un seul essai contrôlé randomisé de grande envergure mené chez 17 826 enfants et adultes au Bangladesh, au Ghana et en République-Unie de Tanzanie [136].

Par rapport au placebo :

- l'artésunate par voie rectale a réduit la mortalité d'environ 25 % chez les enfants de moins de 6 ans (RR : 0,74 ; IC à 95 % : 0,59-0,93 ; un essai, 8 050 participants, preuves de qualité modérée).
- l'artésunate par voie rectale était associé à un nombre plus élevé de décès chez les enfants plus âgés et les adultes (RR : 2,21 ; IC à 95 % : 1,18-4,15 ; un essai, 4 018 participants, preuves de faible qualité).

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices n'a pu trouver aucune explication plausible concernant l'augmentation de la mortalité parmi les enfants plus âgés et les adultes d'Asie ayant reçu l'artésunate par voie rectale, laquelle est peut-être due au hasard. D'autres essais apporteraient des éclaircissements, mais il est peu probable qu'ils soient menés. Le Groupe n'a par conséquent pas été en mesure de recommander son utilisation chez les enfants plus âgés et les adultes.

À défaut d'évaluations directes d'antipaludiques administrés par voie parentérale pour le traitement préalable au transfert, le Groupe d'élaboration des lignes directrices a tenu compte des bénéfices connus de l'artésunate chez les malades hospitalisés et a rétrogradé la qualité des éléments probants pour les situations de traitement de pré-transfert. Lorsque des injections intramusculaires peuvent être administrées, le Groupe recommande l'artésunate par voie intramusculaire plutôt que l'artésunate par voie rectale.

Remarques

Cette recommandation s'applique à toutes les personnes chez qui l'on suspecte un paludisme grave, y compris les nourrissons, les femmes allaitantes et les femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse.

À défaut d'artésunate par voie intramusculaire, administrer de l'artésunate par voie rectale (chez les enfants <6 ans), de l'artéméter par voie intramusculaire ou de la quinine par voie intramusculaire.

Justification de la recommandation

À défaut de comparaisons directes avec des antipaludiques administrés par voie parentérale pour le traitement de pré-transfert, le Groupe d'élaboration des lignes directrices a tenu compte des bénéfices connus de l'artésunate chez les malades hospitalisés et a rétrogradé la qualité des éléments probants pour les situations de traitement de pré-transfert. Lorsque des injections intramusculaires peuvent être administrées, le Groupe recommande l'artésunate par voie intramusculaire plutôt que l'artésunate par voie rectale.

5.6. Chimio-prévention pour les groupes à risque particuliers

Veillez consulter la Section 4.2 Chimiothérapies préventives.

5.7. Autres aspects à prendre en considération dans le traitement du paludisme

5.7.1. Prise en charge des cas de paludisme dans des situations particulières

Épidémies et situations d'urgence humanitaire

Les changements environnementaux, politiques et économiques, les mouvements de population et les guerres peuvent contribuer à l'apparition ou à la réapparition du paludisme dans des zones où il est bien contrôlé ou d'où il a été éliminé par le passé. En cas de déplacement d'un grand nombre de personnes présentant une faible immunité, voire aucune immunité, dans des zones d'endémie palustre, il y a un accroissement du risque d'épidémie de paludisme au sein de la population déplacée, tandis que le déplacement de personnes d'une zone d'endémie vers une zone où le paludisme a été éliminé peut entraîner une reprise de la transmission et un risque d'épidémie au sein de la population résidente.

Les changements climatiques peuvent également modifier les profils de transmission et la charge que le paludisme fait peser sur la planète en créant des conditions propices à la reproduction du vecteur, augmentant ainsi le risque de transmission et d'épidémie palustre.

Diagnostic parasitologique durant une épidémie

Pendant la phase aiguë d'une épidémie ou dans une situation d'urgence complexe, les locaux dotés d'équipements et de réactifs de bonne qualité pour le diagnostic en laboratoire, et avec des techniciens compétents, sont souvent inexistantes ou débordés. Il faut essayer d'améliorer la capacité diagnostique rapidement, dont l'approvisionnement en tests de diagnostic rapide. S'il n'est pas possible de réaliser des tests diagnostiques, la solution la plus pratique consiste à traiter l'ensemble des patients fébriles comme des cas suspects de paludisme, avec ce que cela comprend comme conséquences inévitables du traitement excessif du paludisme et de la prise en charge potentiellement insuffisante des autres maladies fébriles. Si cette stratégie est utilisée, il est indispensable de contrôler par intermittence la prévalence du paludisme afin de déterminer s'il s'agit de la véritable cause de la fièvre, et de modifier la politique en conséquence. Cette stratégie a parfois été désignée sous le nom de « traitement de masse des sujets fébriles ». Cela n'a rien à voir avec « l'administration de masse de médicaments », qui correspond à l'administration d'un traitement complet à base d'antipaludiques à chaque personne située dans une zone géographique définie, sans dépistage de l'infection et indépendamment de la présence de symptômes, et il ne faut pas les confondre.

Prise en charge du paludisme non compliqué à *falciparum*

durant une épidémie

Les principes du traitement du paludisme non compliqué sont les mêmes que ceux décrits dans la Section 5.2. Il faut entreprendre une détection active des cas afin de faire en sorte qu'un nombre aussi important que possible de malades reçoivent le traitement adéquat, et non s'attendre à ce que les malades se rendent dans un dispensaire.

Épidémie de paludisme mixte à *falciparum* et *vivax*, ou de paludisme à *vivax*

Au cours d'une épidémie d'infection mixte, on aura recours aux CTA (à l'exception de l'artésunate + SP) pour le traitement du paludisme non compliqué car ces associations sont très efficaces contre toutes les espèces de plasmodies. Dans les zones d'épidémies à *P. vivax* uniquement, il faudra utiliser les CTA ou la chloroquine (si les souches présentes y sont sensibles).

Traitement anti-rechute pour le paludisme à *P. vivax*

Dans les situations d'épidémie, l'administration du traitement anti-rechute contre le paludisme à *vivax* (14 jours de primaquine) peut être difficile à mettre en œuvre en raison de la durée du traitement et de la difficulté à en vérifier l'observance. Si les dossiers sont bien tenus, ce traitement peut être administré au cours de la période qui fait suite à l'épidémie aux malades ayant reçu des schizonticides sanguins.

Contexte d'élimination du paludisme

Recours aux gamétocytocides pour réduire la transmission

Les CTA réduisent notablement le portage de gamétocytes et la transmission de *P. falciparum*, mais cet effet n'est pas total et les malades présentant une gamétocytémie peuvent être infectieux pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, malgré une CTA. La stratégie consistant à administrer une dose unique de primaquine pour réduire l'infectiosité et ainsi la transmission de *P. falciparum* a été beaucoup utilisée dans les zones de faible transmission.

La primaquine utilisée en tant que gamétocytocide de *P. falciparum* a un rôle bien précis dans les programmes visant à éliminer le paludisme à *P. falciparum*. Pour que les gamétocytocides puissent réduire la transmission du paludisme au sein de la population, ces médicaments doivent être administrés à une grande partie des malades. L'OMS

recommande d'ajouter une dose unique de primaquine (0,25 mg de base par kilogramme de poids corporel) à la CTA dans le cas du paludisme non compliqué à *falciparum*, pour faire office de gamétocytocide, en particulier dans le cadre de programmes de pré-élimination ou d'élimination. D'après une analyse récente des éléments probants relatifs à la sécurité et à l'efficacité de la primaquine utilisée en tant que gamétocytocide de *P. falciparum*, une dose unique de 0,25 mg de base par kilogramme de poids corporel est efficace pour contrer l'inféctivité vis-à-vis du moustique tout en présentant peu de risque de provoquer une toxicité grave chez les personnes traitées, quel que soit les variants G6PD dont elles sont porteuses. Par voie de conséquence, le statut du malade vis-à-vis du déficit en G6PD n'a pas besoin d'être déterminé avant que la primaquine ne soit utilisée dans cette indication.

Paludisme à *falciparum* résistant à l'artémisinine

La résistance à l'artémisinine dans le paludisme à *P. falciparum* s'observe désormais dans certaines régions du Cambodge, de la République démocratique populaire lao, du Myanmar, de la Thaïlande et du Viet Nam. Il n'existe actuellement aucun élément attestant d'une résistance à l'artémisinine en dehors de ces zones. L'avantage des artémisines par rapport aux autres antipaludiques réside dans le fait qu'elles tuent les parasites circulants au stade annulaire, accélérant ainsi la réponse thérapeutique. En cas de résistance, cet effet est perdu. Il s'ensuit que l'élimination des parasites est ralentie, et que les taux d'échec des CTA et la gamétocytémie augmentent. La réduction de l'efficacité de l'artémisinine fait peser une pression de sélection plus importante sur les médicaments associés vis-à-vis desquels la résistance augmente également. Cette situation constitue une grave menace. Par le passé, des parasites résistants à la chloroquine ont émergé près de la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande, puis se sont propagés à travers l'Asie et l'Afrique, au

détriment de millions de vies. Au Cambodge, où la résistance à l'artémisinine est la plus préoccupante, aucun des schémas thérapeutiques actuellement recommandés ne donne des taux de guérison acceptables (>90 %) et continuer à avoir recours à des protocoles de traitement inefficaces exacerbe la propagation de la résistance. Dans ce pays, l'utilisation de l'association atovaquone-proguanil au lieu des CTA a entraîné l'émergence très rapide d'une résistance à l'atovaquone.

Cette situation est dangereuse et évolue rapidement. Dans ces circonstances, il n'est pas possible d'établir des directives thérapeutiques locales qui reposent sur des bases factuelles solides ; toutefois, il y a tout lieu de craindre que les risques associés à la poursuite de l'utilisation de protocoles inefficaces sont supérieurs aux risques associés à l'utilisation de nouveaux protocoles n'ayant pas fait l'objet d'essais au préalable, mais constitués d'antipaludiques généralement sans danger. Aux niveaux de résistance actuels, l'activité antipaludique des dérivés de l'artémisinine est encore non négligeable ; cependant, des traitements plus longs avec des associations déjà utilisées ou de nouvelles associations, ou encore des traitements avec de nouveaux médicaments associés (artésunate + pyronaridine, par exemple), peuvent s'avérer efficaces. Il faut d'urgence mener des études afin de déterminer les traitements les plus appropriés pour le paludisme résistant à l'artémisinine.

Il est fortement recommandé d'ajouter la primaquine en dose unique (en tant que gamétocytocide) à tous les schémas thérapeutiques du paludisme à *falciparum*, comme décrit dans la Section 5.2.5. Pour le traitement du paludisme grave dans les zones où la résistance à l'artémisinine est déjà présente, il est recommandé d'administrer des doses complètes d'artésunate par voie parentérale et de quinine par voie parentérale, comme décrit dans la Section 5.5.

5.7.2. Qualité des antipaludiques

Les deux grandes classes de médicaments de mauvaise qualité comprennent d'une part les médicaments *falsifiés* (contrefaits), pour lesquels il y a intention criminelle de tromper et qui contiennent une faible quantité de principe actif, voire aucun principe actif (et souvent d'autres substances potentiellement nocives), et d'autre part, les médicaments *de qualité inférieure* dans lesquels le fabricant légal n'a pas incorporé les bonnes quantités de principe actif et/ou d'excipients, ou bien qui n'ont pas été conservés correctement ou qui ont été conservés trop longtemps, et qui se sont dégradés. Dans certaines régions, l'existence de comprimés ou d'ampoules falsifiés ne contenant aucun principe actif ou en quantités minimales pose un grave problème. Sur le lieu des soins, ils peuvent être impossibles à distinguer du produit original. Ils peuvent entraîner un risque d'administration de doses insuffisantes et des taux élevés d'échec thérapeutique,

donnant lieu à une fausse impression de résistance. Ils peuvent également favoriser l'apparition d'une pharmacorésistance en entraînant des taux sanguins infrathérapeutiques de médicaments. En outre, certains de leurs composants peuvent être toxiques.

Les médicaments de qualité inférieure découlent d'une fabrication et d'une formulation de mauvaise qualité, d'une instabilité chimique ou d'une conservation inappropriée ou trop longue. L'artémisinine et ses dérivés, en particulier, présentent une instabilité chimique intrinsèque qui est nécessaire à leur action biologique mais qui pose des problèmes sur le plan pharmaceutique, tant lors de leur fabrication que lors de leur association avec d'autres composés (coformulation). Ces problèmes d'instabilité sont accentués en milieu tropical. Il est donc particulièrement important de disposer de normes de qualité rigoureuses pour cette classe de

produits. Les antipaludiques sont souvent conservés dans des conditions de chaleur et d'humidité importantes, et vendus après la date de péremption.

Dans bien des zones d'endémie palustre, une grande partie des antipaludiques utilisés sont des génériques achetés dans le secteur privé. Ils peuvent contenir la quantité appropriée de médicament antipaludique mais, à cause de leur formulation, ne pas être correctement absorbés. Les antipaludiques doivent être fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication, contenir les quantités adéquates de médicament et d'excipients, présenter une biodisponibilité (démontrée) similaire à celle du produit de référence, avoir été conservés dans des conditions appropriées et être administrés avant leur date de péremption.

Des outils permettant d'évaluer la qualité des médicaments aux points de vente sont en développement, mais dans la plupart des pays, la capacité des organismes de réglementation

pharmaceutique pour contrôler la qualité des médicaments reste limitée. Les cadres juridique et réglementaire doivent être renforcés et la collaboration entre les organismes de réglementation pharmaceutique et les autorités chargées de faire respecter la loi, les douanes et les autorités fiscales devrait être accentuée afin de s'attaquer de manière plus efficace au problème que représentent les médicaments falsifiés. Les points de distribution du secteur privé devraient recevoir plus d'informations et travailler plus activement avec les organismes de réglementation. En collaboration avec d'autres institutions des Nations Unies, l'OMS a mis en place un système international de préqualification des fabricants de CTA qui repose sur le respect des normes de fabrication et de qualité recommandées au niveau international. La liste des fabricants d'antipaludiques qui ont été préqualifiés figure sur le site Internet du Programme de préqualification géré par l'OMS [138].

Qualité des antipaludiques (2015)

Les autorités nationales de réglementation pharmaceutique doivent veiller, par la voie réglementaire, par des inspections et par la répression des infractions, à ce que les antipaludiques fournis par le secteur public et le secteur privé soient d'une qualité acceptable.

Énoncé de bonnes pratiques

5.7.3. Suivi de l'efficacité et de l'innocuité des antipaludiques, et de la pharmacorésistance

Lors de l'adaptation et de la mise en œuvre des présentes lignes directrices, les pays devront également renforcer leurs systèmes visant à suivre et évaluer leurs programmes nationaux. Les systèmes doivent permettre aux pays de suivre la mise en œuvre et les répercussions des nouvelles recommandations, de mieux orienter leurs programmes vers les zones et les populations qui en ont le plus besoin, et de détecter une perte d'efficacité des antipaludiques et une pharmacorésistance dans les meilleurs délais.

Surveillance systématique

L'OMS s'attache à promouvoir la couverture universelle par les tests diagnostiques et le traitement antipaludique, ainsi que le renforcement des systèmes de surveillance du paludisme. Dans l'initiative *Test, Treat, Track* (Tester, Traiter, Suivre [TTS]), il est recommandé de soumettre tous les cas *suspects* de paludisme à un test de diagnostic, de traiter tous les cas *confirmés* avec des antipaludiques de qualité garantie et de suivre la maladie de manière régulière grâce à des systèmes de surveillance précis. La surveillance et le traitement effectués sur la base des cas de paludisme confirmés se traduira par une meilleure compréhension de la charge de morbidité et permettra aux programmes nationaux de lutte contre le paludisme d'affecter

leurs ressources là où elles sont le plus nécessaire.

Efficacité thérapeutique

Le suivi de l'efficacité thérapeutique dans le paludisme à falciparum nécessite d'évaluer les résultats obtenus sur le plan clinique et parasitologique pendant au minimum les 28 premiers jours qui suivent l'instauration d'un traitement approprié, et de surveiller la réapparition des plasmodies dans le sang. La durée précise du suivi post-thérapeutique est déterminée par la demi-vie d'élimination du médicament associé présent dans la CTA évaluée. Des outils pour le suivi de l'efficacité des médicaments antipaludiques sont disponibles sur le [site Web de l'OMS](#) [139].

Le génotypage par PCR doit être utilisé pour suivre l'efficacité thérapeutique des antipaludiques contre *P. falciparum* en faisant la différence entre recrudescence (véritable échec thérapeutique) et nouvelle infection.

Un antipaludique qui est recommandé dans la politique nationale en matière de traitement antipaludique doit être modifié si la proportion totale d'échecs thérapeutiques est $\geq 10\%$, telle qu'évaluée *in vivo* par le suivi de l'efficacité thérapeutique. Lorsque l'efficacité du traitement a tendance à

baisser significativement au fil du temps, cela doit attirer l'attention des responsables des programmes qui doivent alors entreprendre un suivi plus fréquent et se préparer à un éventuel changement de politique, même si les taux d'échec n'atteignent pas encore le seuil $\geq 10\%$.

Résistance

On entend par résistance aux antipaludiques la capacité qu'a une souche plasmodiale à survivre et/ou à se multiplier malgré l'administration et l'absorption d'un médicament donné à des doses égales ou supérieures à celles qui sont habituellement recommandées, sous réserve que l'exposition au médicament soit suffisante. La résistance aux médicaments antipaludiques survient à la suite de la sélection de plasmodies porteuses de modifications génétiques (mutations ou amplifications géniques) qui leur confèrent une sensibilité réduite. Une pharmacorésistance est attestée vis-à-vis de toutes les classes d'antipaludiques, y compris les dérivés de l'artémisinine, et elle représente une menace importante pour la lutte contre le paludisme.

L'utilisation généralisée et inappropriée des antipaludiques exerce une forte pression de sélection sur les parasites du paludisme et entraîne des niveaux de résistance élevés. Associer des antipaludiques dotés de mécanismes d'action différents et assurer des taux de guérison élevés grâce à une parfaite observance des bons schémas thérapeutiques peuvent permettre d'éviter cette résistance ou de considérablement ralentir son apparition. Si l'on associe des médicaments dont les mécanismes de résistance sont différents, l'apparition et la propagation de la résistance devraient également être ralenties.

L'évaluation clinique et parasitologique de l'efficacité thérapeutique doit comprendre les éléments suivants :

- la confirmation de la qualité des antipaludiques étudiés ;
- le génotypage moléculaire afin de faire la différence entre réinfection et recrudescence, et d'identifier les marqueurs génétiques de la pharmacorésistance ;
- des études pour déterminer la sensibilité des parasites aux antipaludiques en culture ; et
- la mesure des concentrations des médicaments antipaludiques afin d'évaluer l'exposition en cas de réponse thérapeutique lente ou d'échec thérapeutique.

Pharmacovigilance

Les gouvernements devraient disposer de systèmes de pharmacovigilance efficaces (à l'instar du registre des grossesses de l'OMS) pour surveiller l'innocuité de l'ensemble des médicaments, dont les antipaludiques. Les profils d'innocuité des antipaludiques actuellement recommandés sont plutôt bien décrits et s'appuient sur une base de données factuelles générée à partir de plusieurs milliers de participants (données issues principalement d'essais cliniques) ; toutefois les effets indésirables rares, mais graves des médicaments, ne seront pas détectés au cours des essais cliniques de cette envergure, en particulier s'ils se produisent principalement chez les jeunes enfants, les femmes enceintes ou les personnes présentant une comorbidité, ces populations étant généralement sous-représentés dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares mais graves ne sont par conséquent mis en évidence que dans les études prospectives de phase IV après mise sur le marché ou dans les systèmes de pharmacovigilance basés sur la population. Il y a notamment urgence à recueillir davantage de données sur l'innocuité des CTA au cours du premier trimestre de la grossesse, ainsi que sur les interactions potentielles entre les antipaludiques et d'autres médicaments d'usage courant.

Suivi de l'efficacité des antipaludiques (2015)

Tous les programmes de lutte contre le paludisme doivent surveiller régulièrement l'efficacité thérapeutique des antipaludiques au moyen des protocoles standards de l'OMS.

Énoncé de bonnes pratiques

Conseils Pratiques

Un suivi systématique de l'efficacité des médicaments antipaludiques est nécessaire pour assurer une prise en charge efficace des cas et une détection précoce de la résistance. L'OMS recommande de tester l'efficacité des traitements antipaludiques de première et de deuxième intention au moins une fois tous les 24 mois dans l'ensemble des sites sentinelles. Les données recueillies à partir des tests menés selon le protocole standard servent de base aux politiques nationales de traitement.

Voir les [outils pour le suivi de l'efficacité des médicaments antipaludiques \[139\]](#) et la publication [Methods for surveillance](#)

[of antimalarial drug efficacy \[140\]](#) qui comprennent des outils et matériels pour mener des tests typiques d'efficacité thérapeutique. Il s'agit d'une référence pour les programmes nationaux et les investigateurs qui mènent des études de surveillance systématique visant à évaluer l'efficacité des médicaments qui ont déjà été homologués.

Citons également les autres références bibliographiques suivantes :

- [Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy: genotyping to identify parasite](#)

[populations \[141\]](#)

- [Report on antimalarial drug efficacy, resistance and](#)

[response: 10 years of surveillance \(2010-2019\) \[142\]](#)

5.8. Adaptation et mise en œuvre au niveau national

Les présentes lignes directrices offrent un cadre général pour les politiques relatives au diagnostic et au traitement du paludisme dans le monde. Toutefois, les responsables de l'élaboration des politiques nationales devront adapter ces recommandations en fonction des priorités locales, de l'épidémiologie du paludisme, de la pharmacorésistance du parasite et des ressources nationales.

Décideurs nationaux

Les décideurs nationaux sont encouragés à adopter des stratégies susceptibles de profiter à tous, transparentes et rigoureuses. Une participation large et sans restriction des parties prenantes dans la conception et la mise en œuvre des programmes nationaux de lutte contre le paludisme aidera à garantir leur faisabilité, leur adéquation, leur équité et leur acceptabilité. La transparence et l'absence de tout conflit d'intérêts financiers atténuera la méfiance et les conflits, tandis que des processus rigoureux reposant sur des bases factuelles permettront de prendre les meilleures décisions possibles pour la population.

Informations requises pour la prise de décision au niveau national

La sélection des antipaludiques de première et deuxième intention nécessitera des données nationales fiables sur leur efficacité et la résistance parasitaire, ce qui, par voie de conséquence, nécessite que des systèmes de surveillance et de suivi appropriés soient en place (voir la section Suivi de l'efficacité et de l'innocuité des antipaludiques). Dans certains pays, le groupe qui adapte les lignes directrices pour un usage national peut avoir à réévaluer l'ensemble des données mondiales en les replaçant dans le contexte propre auxdits pays. Les tableaux GRADE peuvent servir de base pour cette évaluation.

Les décisions relatives à la couverture, à la faisabilité, à l'acceptabilité et au coût peuvent nécessiter la contribution de divers professionnels de la santé, représentants de la communauté, économistes de la santé, universitaires et administrateurs du système de santé.

Possibilités et risques

Les recommandations formulées dans les présentes lignes directrices offrent la possibilité d'améliorer encore la prise en charge des cas de paludisme, de réduire la morbidité et la mortalité qui sont évitables, et de contribuer à la poursuite des efforts en vue de l'élimination. Si l'on ne parvient pas à mettre en œuvre les principes fondamentaux de la polythérapie et de l'usage rationnel des antipaludiques, cela risque de faciliter

l'apparition et la propagation de la pharmacorésistance, ce qui pourrait anéantir tous les acquis récents en matière de lutte antipaludique et d'élimination du paludisme.

Choix de la stratégie et des outils pour la prise en charge des cas : principes généraux

Choisir une stratégie diagnostique

Les deux méthodes que l'on considère actuellement comme étant adaptées pour la prise en charge courante des malades sont l'examen au microscope optique et les tests de diagnostic rapide (TDR). Il est possible d'adopter différentes stratégies en fonction des structures de soins de santé. Le choix entre les TDR et la microscopie dépend de la situation locale, notamment des compétences disponibles, du nombre de cas, de l'épidémiologie du paludisme et de l'utilisation de l'examen microscopique pour le diagnostic d'autres maladies. Lorsque le nombre de malades fébriles est important, l'examen microscopique sera probablement moins coûteux que les TDR ; toutefois, la microscopie à haut débit et de grande qualité peut s'avérer plus difficile à réaliser d'un point de vue opérationnel. Bien qu'un certain nombre de TDR permettent de diagnostiquer tant les infections à *P. falciparum* que les infections à *P. vivax*, la microscopie présente d'autres avantages, parmi lesquels la possibilité de procéder à une numération parasitaire précise (et ainsi de caractériser une densité parasitaire élevée), d'établir un pronostic dans le cas du paludisme grave, de déterminer les autres espèces de plasmodies et d'évaluer la réponse au traitement antipaludique dans le temps. La microscopie peut aider à trouver d'autres causes à la fièvre. Une microscopie optique de qualité élevée nécessite un personnel qualifié et parfaitement formé, de bons réactifs pour la coloration, des lames propres et, généralement, de l'électricité pour faire fonctionner le microscope. Elle nécessite également un système d'assurance de la qualité qui, souvent, n'est pas bien organisé dans les pays d'endémie palustre.

Dans nombre de régions, les sujets impaludés sont traités en dehors des services de santé formels, par exemple dans la communauté, à domicile ou par des prestataires privés. Généralement, l'examen microscopique n'est pas réalisable dans la communauté, mais il se peut que les TDR soient disponibles, permettant de poser avec certitude le diagnostic du paludisme et d'assurer une prise en charge adaptée des affections fébriles.

La sensibilité moyenne des TDR mettant en évidence HRP2 est généralement supérieure à celle des TDR détectant la pLDH de *P. falciparum*. Mais ces derniers sont légèrement plus spécifiques car l'antigène HRP2 peut persister dans le sang pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, après un traitement

efficace. Les TDR mettant en évidence la présence d'HRP2 ne sont pas adaptés pour détecter un échec thérapeutique. Les TDR sont légèrement moins sensibles pour détecter *P. malariae* et *P. ovale*. Le programme OMS d'évaluation des TDR du paludisme fournit des données comparatives sur les performances des TDR afin d'aider les acheteurs à faire leur choix. Depuis 2008, 210 produits ont été évalués dans le cadre de cinq séries de tests [90][93].

Pour le diagnostic du paludisme grave, l'examen microscopique est préférable en ce sens qu'il permet de poser le diagnostic du paludisme et d'évaluer d'autres paramètres importants pour le pronostic chez les sujets gravement malades (tels que la numération parasitaire, le stade de développement des parasites et le pigment présent dans les leucocytes). Toutefois, dans les cas de paludisme grave, un TDR peut être utilisé pour confirmer le diagnostic de paludisme rapidement de façon que le traitement antipaludique par voie parentérale puisse être initié immédiatement. Cela étant, dans la mesure du possible, il convient d'examiner des frottis sanguins au microscope et de suivre la parasitémie fréquemment (par exemple, toutes les 12 h) au cours des 2 à 3 premiers jours de traitement afin de surveiller la réponse.

Choisir la CTA

Il a été montré qu'en l'absence de résistance, toutes les CTA recommandées entraînent des taux de guérison parasitologique >95 %. Même si les dérivés de l'artémisinine présentent de légères différences en ce qui concerne l'absorption, la biodisponibilité et la tolérabilité après administration par voie orale, rien n'indique que ces différences sont significatives sur le plan clinique pour les formes pharmaceutiques actuellement disponibles. Ce sont les propriétés du médicament associé et le niveau de résistance vis-à-vis de ce dernier qui déterminent l'efficacité d'une forme pharmaceutique.

Les responsables de l'élaboration des politiques doivent également prendre en considération les éléments suivants :

- les données locales sur l'efficacité thérapeutique de la CTA ;
- les données locales sur la pharmacorésistance ;
- le profil des effets indésirables des médicaments associés utilisés dans les CTA ;
- la disponibilité de formes pharmaceutiques appropriées afin de garantir l'observance ;
- le coût.

Dans certaines régions d'Asie du Sud-Est, la résistance à l'artémisinine nuit à l'efficacité des CTA et fait peser une pression de sélection plus importante sur les médicaments associés. Ailleurs, rien ne prouve de manière concluante qu'il y ait une réduction de la sensibilité aux artémisines ; en conséquence, l'efficacité des médicaments associés est le facteur qui détermine le choix de la CTA et l'on doit tenir compte des éléments suivants :

- une résistance à la méfloquine a été observée dans

certaines régions continentales d'Asie du Sud-Est où ce médicament a été utilisé de manière intensive. Il n'en reste pas moins que l'association de la méfloquine avec l'artésunate est très efficace, sauf en présence d'une résistance à l'artémisinine. La résistance aux deux constituants de l'association artésunate + méfloquine a amoindri son efficacité dans l'ouest du Cambodge, à l'est du Myanmar et à l'est de la Thaïlande ;

- la luméfantrine partage une certaine résistance croisée avec la méfloquine, mais cela n'a altéré son efficacité dans aucune des zones où l'association artéméter + luméfantrine a été utilisée, en dehors de l'Asie du Sud-Est ;
- jusqu'à récemment, rien n'indiquait qu'il y ait une résistance à la pipéraquline où que ce soit, mais on observe désormais une réduction de la sensibilité dans l'ouest du Cambodge. Ailleurs, l'association dihydroartémisinine + pipéraquline est très efficace ;
- la résistance à la SP restreint son utilisation en association avec l'artésunate dans les quelques zones où l'on observe encore une sensibilité ;
- l'amodiaquine reste efficace en association avec l'artésunate dans certaines régions d'Afrique et dans les Amériques, même si ailleurs, la résistance à ce médicament était répandue avant son introduction dans une CTA.

Aspects à prendre en considération pour l'utilisation d'une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

L'artémisinine par voie orale et ses dérivés (tels que l'artésunate, l'artéméter et la dihydroartémisinine) ne doivent pas être utilisés seuls. Afin de simplifier le processus, d'améliorer l'observance et de limiter la possibilité d'utiliser l'artémisinine par voie orale en monothérapie, on préférera nettement les CTA à dose fixe aux comprimés coemballés sous plaquette thermoformée ou présentés en vrac et distribués simultanément, et on aura recours aux CTA lorsqu'elles sont immédiatement disponibles. Des associations à dose fixe sont désormais disponibles pour l'ensemble des CTA recommandées, à l'exception de l'artésunate + SP. L'association à dose fixe artésunate + amodiaquine est plus efficace que les comprimés en vrac, vraisemblablement car elle permet d'assurer la posologie voulue. Malheureusement, des formulations pédiatriques ne sont pas encore disponibles pour l'ensemble des CTA.

Le choix des CTA dans un pays ou une région donné(e) doit reposer sur une efficacité et une observance optimales, lesquelles peuvent être obtenues en :

- réduisant au minimum le nombre de formes pharmaceutiques en réserve pour chaque schéma thérapeutique recommandé ;
- utilisant, lorsqu'elles sont disponibles, les formulations solides au lieu des formulations liquides, même pour les jeunes malades.

Même si les dérivés de l'artémisinine présentent de légères

différences en ce qui concerne l'absorption et la biodisponibilité après administration par voie orale, rien n'indique que ces différences sont significatives sur le plan clinique pour les formes pharmaceutiques actuellement disponibles. Ce sont les propriétés pharmacocinétiques du médicament associé et le niveau de résistance vis-à-vis de ce dernier qui déterminent en grande partie l'efficacité et le choix des associations thérapeutiques. En dehors de l'Asie du Sud-Est, rien ne prouve pour l'heure de manière concluante qu'il y ait une réduction de la sensibilité aux artémisinines ; en conséquence, l'efficacité du médicament associé est le principal facteur qui détermine le choix de la CTA, selon les éléments suivants :

- les médicaments utilisés dans le cadre du TPIg, de la CPS ou de la chimioprophylaxie ne doivent pas être utilisés comme traitements de première intention dans le pays ou la région concerné(e) ;
- la résistance à la SP restreint l'utilisation de l'association artésunate + SP aux zones où l'on observe encore une sensibilité. En conséquence, dans la majorité des pays d'endémie palustre, les CTA de première intention restent très efficaces même si les profils de résistance évoluent au fil du temps et doivent faire l'objet d'un suivi étroit.

Choix des formes pharmaceutiques

Grâce à l'utilisation d'associations à dose fixe, le principe fondamental de la combinaison thérapeutique sera scrupuleusement respecté. Les monothérapies ne doivent pas être utilisées, si ce n'est en tant que traitement par voie parentérale du paludisme grave ou chimioprophylaxie par SP, et des mesures doivent être prises pour réduire leur présence sur le marché et finir par les en retirer totalement. Des associations à dose fixe sont désormais disponibles pour l'ensemble des CTA recommandées, à l'exception de la combinaison artésunate + SP.

Les formulations pédiatriques doivent permettre d'obtenir une posologie précise sans avoir à casser de comprimés et devraient encourager l'observance du fait de leur acceptabilité par les enfants. Des formulations pédiatriques sont actuellement disponibles pour les associations artéméther + luméfantrine, dihydroartémisinine + pipéraquline et artésunate + méfloquine.

Autres aspects opérationnels liés à la gestion d'un traitement efficace

Un malade retirera le plus de bénéfices d'une CTA s'il peut recevoir le traitement dans les 24 à 48 h suivant l'apparition des symptômes. La capacité de ces traitements à réduire la transmission au niveau de la population est conditionnée par l'obtention d'un taux élevé de couverture et par l'intensité de la transmission. Par conséquent, pour optimiser les bienfaits du déploiement des CTA, il faut que celles-ci soient disponibles dans les services de santé publique, le secteur privé et la communauté, sans qu'il n'y ait aucun obstacle financier ou matériel à leur accessibilité. Une stratégie visant à garantir un accès à tous (notamment la prise en charge du paludisme dans la communauté dans le cadre de la prise en charge intégrée des

cas) doit reposer sur une analyse des systèmes de santé nationaux et locaux, et pourra nécessiter la modification des dispositions législatives et une autorisation réglementaire avec, éventuellement, des ajustements locaux complémentaires basés sur le suivi du programme et la recherche opérationnelle. Afin de tirer le meilleur parti des avantages que présente un traitement efficace, il s'avère nécessaire de diffuser à grande échelle les directives thérapeutiques nationales, d'émettre des recommandations claires, de rédiger des documents appropriés d'information, d'éducation et de communication, de suivre le processus de déploiement, l'accès et la couverture, et de distribuer des antipaludiques bien conditionnés.

Prise en charge du paludisme dans la communauté

La prise en charge communautaire est une stratégie recommandée par l'OMS afin d'améliorer l'accès à un traitement rapide et efficace des accès palustres qui soit dispensé par des membres de la communauté dûment formés et vivant le plus près possible des malades. Dans ce contexte, l'utilisation des CTA est pratique, acceptable et efficace [144]. Le traitement de pré-transfert par l'artésunate par voie rectale en cas de paludisme grave et l'utilisation des TDR sont également recommandés dans ce cadre. La prise en charge communautaire du paludisme doit être associée à la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant dans la communauté, laquelle assure la couverture des maladies de l'enfance prioritaires en dehors des établissements de santé.

Éducation pour la santé

Depuis l'hôpital jusqu'à la communauté, l'éducation est essentielle pour optimiser le traitement antipaludique. Des directives claires rédigées dans la langue utilisée localement, des affiches, des panneaux muraux, des vidéos et autres matériels pédagogiques, des campagnes de sensibilisation du grand public, l'éducation des vendeurs et autres dispensateurs à qui l'on fournira des matériels d'information, tout cela peut améliorer la connaissance qu'a la population du paludisme et contribuer à ce que les prescriptions et l'observance du traitement soient plus satisfaisantes et que les malades soient effectivement transférés si cela est nécessaire. Cela permettra en outre de réduire au minimum l'utilisation inutile d'antipaludiques.

Observance du traitement

L'observance du traitement par le patient est un déterminant majeur de la réponse aux antipaludiques étant donné que la plupart des traitements sont pris au domicile sans supervision médicale. Les études qui portent sur l'observance du traitement indiquent que les schémas thérapeutiques en 3 jours, comme ceux que l'on utilise pour les CTA, sont relativement bien suivis à condition que les malades ou les personnes qui s'en occupent aient reçu des explications suffisantes au moment de la prescription ou de la délivrance. Les prescripteurs, les vendeurs et les prestataires de services doivent donc fournir une explication claire et compréhensible sur la façon d'utiliser les médicaments. La coformulation (association de plusieurs médicaments dans une même forme pharmaceutique) contribue probablement de manière considérable à l'observance. Des

conditionnements pratiques comme les plaquettes thermoformées favorisent également la prise complète du

traitement et de doses correctes.

Adaptation et mise en œuvre au niveau national (2015)

Dans un pays ou une région donné(e), les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) doivent être sélectionnées sur la base d'une efficacité, d'une sécurité et d'une observance optimales.

Énoncé de bonnes pratiques

Conseils Pratiques

La pharmacovigilance est la pratique consistant à surveiller les effets des médicaments après leur homologation, en particulier pour identifier et évaluer les effets indésirables qui n'ont encore jamais été signalés. Le document [A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines](#) (en anglais) [144] fournit une approche étape par étape pour la

pharmacovigilance des antipaludiques. Conçu pour les responsables de la santé, les planificateurs et les autres agents de santé, il porte sur la pharmacovigilance active et passive, la notification, la surveillance des événements et d'autres facteurs clés.

Adaptation et mise en œuvre au niveau national (2015)

Les médicaments utilisés dans le cadre du TPIg, de la CPS et du TPI n ne doivent pas faire partie des traitements de première intention du pays ou de la région concerné(e).

Énoncé de bonnes pratiques

Adaptation et mise en œuvre au niveau national (2015)

Dans la mesure du possible, utiliser :

- des associations à dose fixe plutôt que des formes pharmaceutiques contenant des agents uniques, coemballées sous plaquette thermoformée ou présentées en vrac ; et
- pour les jeunes enfants et les nourrissons, des formulations pédiatriques, solides de préférence (des comprimés dispersibles, par exemple) plutôt que liquides.

Énoncé de bonnes pratiques

6. ÉLIMINATION

Des recommandations relatives à l'élimination sont en cours d'élaboration et devraient être publiées en 2021.

En 2017, l'OMS a publié un [Cadre pour l'élimination du paludisme](#) [7] pour fournir des orientations concernant les outils, les activités et les stratégies dynamiques qui sont nécessaires pour interrompre la transmission de la maladie et prévenir sa réapparition. Il décrit également le processus permettant d'obtenir la certification OMS de l'élimination du paludisme. Le cadre est destiné à servir de référence pour l'élaboration des plans stratégiques d'élimination du paludisme au niveau national et doit être adapté au contexte local.

Le document insiste sur le fait que tous les pays doivent œuvrer en vue d'obtenir l'élimination du paludisme, quelle que soit l'intensité de transmission. Les pays doivent élaborer des outils et mettre en place des systèmes leur permettant de réduire le poids de la maladie (quand et où la transmission est forte) et d'avancer vers l'élimination du paludisme dans les meilleurs délais. S'il est vrai que l'élimination du paludisme doit être l'objectif ultime de l'ensemble des pays d'endémie, les conseils apportés sont essentiellement destinés aux zones de faible transmission qui progressent vers l'interruption de la transmission.

Administration de masse de médicaments en vue de l'élimination

Une analyse de 38 projets d'administration de masse de médicaments réalisés depuis 1932 [145] a mis en évidence qu'un seul de ces projets avait permis d'interrompre la transmission de manière définitive. Dans cette étude, la chloroquine, la SP et la primaquine avaient été administrées de manière hebdomadaire à la petite population de l'île d'Aneityum, au Vanuatu, pendant 9 semaines avant la saison des pluies, de manière concomitante avec la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide [146].

Les avis concernant les bénéfices et les risques de l'administration de masse d'antipaludiques divergent grandement. De ce fait, on y a très peu eu recours ces dernières années ; toutefois, l'intérêt

renouvelé que l'on porte à l'élimination du paludisme et la menace émergente que représente la résistance à l'artémisinine se sont accompagnés d'une reconsidération de l'administration de masse de médicaments comme moyen d'éliminer rapidement le paludisme dans une région ou une zone spécifique.

Auparavant, les programmes d'élimination de vivax reposaient sur le traitement radical de masse avant la saison par la primaquine (0,25 mg/kg pendant 14 jours) sans dépistage du déficit en G6PD, ni surveillance de l'hémolyse induite par la primaquine ; dans certains cas, des traitements entrecoupés étaient utilisés : 4 jours de traitement, suivis de 3 jours sans traitement, puis reprise pour finir le schéma thérapeutique (pendant 11 jours en règle générale) si le médicament était bien toléré [147].

Une fois le programme d'administration de masse de médicaments achevé, si l'on n'interrompt pas la transmission du paludisme ou que l'on n'empêche pas son importation, la zone finira par retrouver son niveau d'endémicité antérieure (à moins que parallèlement, on réduise la capacité vectorielle et qu'on parvienne à la maintenir à un très faible niveau). Le temps nécessaire pour revenir au niveau de transmission initial sera fonction de la capacité vectorielle existante. Si le paludisme n'est pas éliminé de la population cible, alors l'administration de masse de médicaments peut être à l'origine d'une pression de sélection importante favorisant l'émergence d'une résistance. Ce rebond de la transmission du paludisme peut s'accompagner d'un accroissement temporaire de la morbidité et de la mortalité si l'administration médicamenteuse a été poursuivie suffisamment longtemps pour que la population humaine perde son immunité collective vis-à-vis du paludisme.

C'est la raison pour laquelle l'administration de masse de médicaments ne doit pas être initiée sans qu'il y ait de bonnes chances d'obtenir une élimination focale. Dans certaines situations (par exemple l'endiguement de *P. falciparum* résistant à l'artémisinine), l'objectif peut être d'éliminer une seule espèce.

7. SURVEILLANCE

Par surveillance, on entend la collecte, l'analyse et l'interprétation continues et systématiques de données spécifiques sur la maladie, et l'utilisation de ces données pour la planification, la mise en œuvre et l'évaluation des pratiques de santé publique [148].

Le pilier 3 de la *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030* [4] consiste à faire de la surveillance du paludisme une intervention essentielle dans tous les pays d'endémie palustre et dans ceux ayant éliminé le paludisme mais où la transmission pourrait reprendre.

En dépit du fait que les orientations en matière de surveillance ne sont pas soumises au processus GRADE, la surveillance représente la base des activités opérationnelles quel que soit le niveau de transmission et elle a été incluse dans les présentes Lignes directrices pour référence. Elle a pour objectif d'aider à réduire la charge du paludisme, d'éliminer la maladie et d'empêcher sa réapparition. Dans les endroits où la transmission reste relativement élevée et où l'objectif des programmes nationaux est de réduire la charge de morbidité et de mortalité, la surveillance du paludisme est souvent intégrée à des systèmes plus larges de collecte systématique d'informations sanitaires afin de fournir des données permettant d'effectuer une analyse globale des tendances, ainsi qu'une stratification et une planification de l'allocation des ressources. Dans les régions où l'on cherche à éliminer le paludisme, la surveillance a pour objectifs de repérer, d'étudier et d'éliminer les foyers de transmission continue, de prévenir et soigner les infections, puis de confirmer l'élimination. Une fois l'élimination obtenue, la surveillance sert alors à prévenir la réapparition du paludisme.

Un système de surveillance du paludisme est constitué des personnes, procédures, outils et structures nécessaires pour produire des informations sur les cas de paludisme et les décès dus au paludisme. Les informations sont utilisées pour planifier, mettre en œuvre, suivre et évaluer les programmes de lutte contre le paludisme. Un système de surveillance efficace permet aux administrateurs des programmes antipaludiques :

- de déterminer et cibler les zones et les groupes de population les plus durement touchés par le paludisme, de mettre en œuvre avec efficacité les interventions nécessaires et de demander les ressources adéquates ;
- d'évaluer régulièrement l'impact des mesures d'intervention et les progrès accomplis dans la réduction de la charge de morbidité, et d'aider les pays à déterminer s'ils ont besoin de faire des ajustements ou de mettre en place des combinaisons

d'interventions afin de réduire davantage la transmission ;

- de détecter les épidémies et riposter dans les meilleurs délais ;
- de fournir les informations nécessaires pour obtenir la certification de l'élimination ; et
- de déterminer si la transmission a repris et, le cas échéant, d'orienter les mesures à prendre.

Voir la publication de l'OMS *Lutte contre le paludisme : surveillance, suivi et évaluation. Un manuel de référence* [26].

Stratification infranationale

L'OMS a mis à disposition des orientations sur l'exploitation stratégique des données pour guider la stratification infranationale (voir le chapitre 2 du *Document d'orientation de l'OMS pour les pays préparant des demandes de financement pour la lutte antipaludique auprès du Fonds mondial [2020-2022]* [149]). Ces orientations ont été élaborées car l'on sait que le risque de contracter le paludisme est de plus en plus hétérogène dans les pays à mesure que la lutte contre le paludisme s'améliore. Il devient alors nécessaire d'avoir recours à des démarches de résolution des problèmes pour définir des ensembles d'interventions qui soient appropriés et spécifiques au contexte pour cibler les différentes sous-populations. Par exemple, la prise en charge des cas de paludisme doit être accessible partout où un malade est susceptible de venir se faire soigner. Cela étant, la mise en œuvre de la prise en charge des cas sera fonction de facteurs tels que la propension des malades à se faire soigner, l'accessibilité et le fonctionnement des infrastructures de santé publique, les possibilités offertes par le secteur privé de la vente au détail et les capacités des services au sein de la communauté. Les données locales sont indispensables pour effectuer la stratification du paludisme et sélectionner les combinaisons optimales d'interventions. Les orientations expliquent comment entreprendre un processus complet de stratification à indicateurs multiples afin de définir des combinaisons d'interventions infranationales optimales pour atteindre les objectifs stratégiques. Comme les pays disposeront rarement de toutes les ressources dont ils ont besoin pour mettre pleinement en œuvre le plan idéal, il est alors nécessaire d'appliquer un processus rigoureux de hiérarchisation des ressources afin que les ressources disponibles produisent le plus d'effets possibles. La hiérarchisation doit reposer sur l'impact attendu des interventions et chercher à optimiser les ressources à travers l'ensemble du pays, en fonction des informations locales dont on dispose.

8. MÉTHODES

Les *Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme* sont des lignes directrices unifiées – initialement publiées sous la forme de *Lignes directrices pour le traitement du paludisme* (3^e édition, 2015) et de *Lignes directrices pour la lutte contre les vecteurs du paludisme* (1^{ère} édition, 2019) – qui ont été préparées conformément aux normes et méthodes d'élaboration des lignes directrices de l'OMS. L'approche est détaillée dans le manuel intitulé *WHO handbook for guideline development* [1]. Nous présentons ici une vue d'ensemble des normes, méthodes, processus et plateformes utilisés pour traiter l'ensemble des sujets abordés dans les présentes lignes directrices [150][151].

Organisation et processus

Le processus d'élaboration des lignes directrices de l'OMS comporte plusieurs étapes : la planification ; l'évaluation du champ d'application et des besoins ; la mise en place d'un Groupe d'orientation sur les lignes directrices interne à l'OMS et d'un Groupe d'élaboration des lignes directrices externe ; la formulation des questions essentielles au format PICO (Population, Intervention, Comparaison, critère de jugement ou issue clinique [O pour *outcome*, en anglais]) ; l'analyse des éléments de preuve ; l'application de la méthodologie GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) pour déterminer la fiabilité des preuves ; et la formulation des recommandations. Grâce à cette méthodologie, le lien établi entre les éléments de preuve et les recommandations est parfaitement transparent. Les lignes directrices ont été unifiées : elles seront continuellement mises à jour dans la plateforme de publication en ligne MAGIC (www.magicapp.org) à mesure que de nouveaux éléments probants seront disponibles, et publiées dans des formats conviviaux disponibles sur tous les types d'appareils.

Les **Groupes d'orientation sur les lignes directrices de l'OMS** ont été chargés de déterminer le champ d'application des Lignes directrices et d'établir une proposition de planification, de formuler les questions essentielles, de faire une sélection de membres potentiels pour le Groupe d'élaboration des lignes directrices, d'obtenir les déclarations d'intérêts des membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices, de gérer les conflits d'intérêts et de soumettre une proposition de planification finalisée au Comité d'évaluation des directives pour examen et approbation. Le Groupe d'orientation peut également être responsable de la gestion du processus de mise à jour des recommandations des lignes directrices.

Les **Groupes d'élaboration des lignes directrices** étaient des entités externes composées d'experts et d'utilisateurs finals dont la principale mission était d'élaborer les recommandations fondées sur des bases factuelles pour les présentes Lignes directrices. Ils avaient notamment pour missions :

- de donner leur avis s'agissant du champ d'application des Lignes directrices ;
- de s'appuyer sur le travail du Groupe d'orientation sur les lignes directrices pour finaliser les questions essentielles au format PICO ;
- de sélectionner et classer par ordre de priorité les issues cliniques (critères de jugement) à évaluer de manière à guider

les analyses des éléments de preuve et à cibler les recommandations ;

- d'examiner les profils GRADE des preuves, ou autres évaluations de la fiabilité des preuves, utilisés pour servir de base aux recommandations ;
- d'interpréter les éléments de preuve, en prenant expressément en considération le bilan global des avantages et des inconvénients ;
- de formuler les recommandations en prenant en compte les avantages, les inconvénients, les valeurs et les préférences, la faisabilité, l'équité, l'acceptabilité, les besoins en ressources et d'autres facteurs ;
- de repérer les problèmes méthodologiques et les lacunes en matière de preuves, et de donner des conseils sur la façon d'y remédier ; et
- d'examiner et approuver les recommandations définitives avant soumission au Comité d'évaluation des directives.

Plusieurs Groupes d'élaboration des lignes directrices ont été mis en place pour élaborer les Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme (voir la Section 10 – Contributeurs et déclarations d'intérêts). Ils ont été composés dans le respect d'une représentation équilibrée des femmes et des hommes, et des secteurs géographiques, et leurs membres, considérés comme étant exempts de conflits d'intérêts importants (voir la section ci-après), étaient :

- des experts techniques (par exemple, médecins ayant une expertise clinique et entomologistes) ;
- des utilisateurs finals ciblés (administrateurs de programmes et professionnels de la santé responsables de l'adoption, l'adaptation et la mise en œuvre des Lignes directrices) ;
- des patients et/ou d'autres représentants en provenance de pays d'endémie palustre.

Les Présidents et/ou les membres des Groupes d'élaboration des lignes directrices disposaient des compétences nécessaires pour faire en sorte que l'équité, les droits humains, les déterminants liés au genre et les déterminants sociaux soient pris en compte dans les activités visant à améliorer la santé publique.

Spécialistes des méthodes d'élaboration de lignes directrices

Des spécialistes des processus d'élaboration des lignes directrices ont complété les compétences techniques des membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices. Les méthodologistes possédaient une expertise dans les revues systématiques, l'évaluation des éléments probants selon la méthode GRADE et la transposition des éléments probants en recommandations. Ils ont participé à la planification, à la définition de la portée des lignes directrices et à l'élaboration des questions essentielles, et ont aidé le Groupe d'élaboration des lignes directrices à formuler des recommandations fondées sur des bases factuelles de manière transparente et explicite.

Sources des preuves

À la suite de la première réunion du Groupe d'élaboration des lignes directrices, les revues systématiques déjà publiées ont été répertoriées et d'autres revues ont été demandées pour évaluer de manière systématique la qualité des éléments de preuve pour chaque question prioritaire établie en rapport avec les sujets abordés dans les lignes directrices.

Les revues ont donné lieu à des recherches approfondies concernant les essais publiés ou non publiés, et à des recherches extrêmement précises dans des registres connus tels que le registre des essais du *Cochrane Infectious Diseases Group*, le registre central Cochrane des essais contrôlés (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) et les bases de données MEDLINE®, Embase et LILACS. Les critères évalués correspondaient à ceux que le Groupe d'élaboration des lignes directrices avaient recommandé d'examiner dans le cadre des analyses des éléments de preuve et étaient notamment : le taux de mortalité juvénile toutes causes confondues ; le taux d'incidence du paludisme ; le taux d'incidence des accès palustres graves ; le taux de paludisme clinique ; le taux d'accès palustres simples dus à *P. falciparum* ; l'incidence du paludisme ; la prévalence du parasite (ainsi que, plus spécifiquement, la prévalence de *P. falciparum* et de *P. vivax*) ; la prévalence de l'anémie ; et, dans le cas des interventions de lutte antivectorielle, le taux d'inoculation entomologique ; la densité du vecteur aux stades immatures ; et le nombre de gîtes larvaires présentant des vecteurs à des stades immatures. Les résultats épidémiologiques, à savoir la démonstration qu'une intervention avait une efficacité pour réduire ou prévenir l'infection et/ou la maladie chez les humains, ont été priorisés par rapport aux résultats entomologiques, étant donné que la corrélation entre résultats épidémiologiques et résultats entomologiques n'a pas été bien établie. Les méthodes de recherche, les critères d'inclusion, et les plans de collecte et d'analyse des données étaient spécifiques à chaque analyse des éléments probants et sont détaillés dans les protocoles des revues qui ont été publiées.

Lorsqu'il y avait peu d'éléments de preuve sur lesquels se fonder dans les essais randomisés, le groupe a examiné les revues publiées concernant les études non randomisées, notamment : les études de conception quasi-expérimentale, y compris les études contrôlées avant/après, les séries chronologiques interrompues (contrôlées et non contrôlées) et les études par étapes de type « *stepped-wedge* ». Lors de la formulation de ses recommandations, le Groupe d'élaboration des lignes directrices a également tenu compte d'autres éléments probants qui avaient été considérés comme ne répondant pas aux conditions requises pour être inclus et analysés dans le cadre du processus de revue systématique Cochrane, en particulier lorsque tous les éléments probants éclairant la prise de décision ont été structurés sous forme de tableaux de synthèse de type *Evidence-to-Decision Framework*. Les Groupes d'élaboration des lignes directrices ont utilisé le logiciel GRADEPro ou la plateforme MAGICapp, et le module interactif *Evidence-to-Decision Framework* pour faciliter le processus d'analyse des éléments de preuve et d'élaboration des recommandations.

Le module *Evidence-to-Decision Framework* examine 10 critères avant d'arriver à une recommandation se prononçant pour ou contre une intervention [152] :

1. Le problème est-il une priorité ?

2. Quelle est l'ampleur des effets non souhaitables attendus ?
3. Quelle est la fiabilité globale des preuves des effets ?
4. L'importance que les gens accordent aux principaux résultats fait-elle l'objet d'une incertitude importante ou d'une variabilité ?
5. De quel ordre sont les besoins en ressources (coûts) ?
6. Quelle est la fiabilité des preuves concernant les besoins en ressources (coûts) ?
7. Le rapport coût-efficacité de l'intervention est-il en faveur de l'intervention ou de son alternative (la comparaison) ?
8. Quelles seraient les répercussions sur l'équité en matière de santé ?
9. L'intervention est-elle acceptable pour les principales parties prenantes ?
10. L'intervention est-elle pratique à mettre en œuvre ?

Les synthèses générées par le module *Evidence-to-Decision Framework* pour chacune des recommandations proposées dans les *Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme* sont présentées sous la recommandation dans l'onglet « Données de la recherche » avec les tableaux GRADE.

Fiabilité des preuves

La fiabilité des preuves provenant des revues systématiques a été évaluée pour chaque critère de jugement examiné et notée selon une échelle de valeur en quatre points (Tableau 1), après avoir tenu compte des risques de biais (notamment de biais de publication), ainsi que de l'homogénéité, du caractère direct et de la précision des estimations des effets. Les termes utilisés pour évaluer la fiabilité des preuves se rapportent au niveau de confiance que le Groupe d'élaboration des lignes directrices a dans l'estimation de l'effet, et non à la qualité scientifique des études examinées.

Tableau 1 : Les quatre niveaux de fiabilité des preuves utilisés dans la méthodologie GRADE

Fiabilité des preuves	Interprétation
Élevée (preuves fiables)	Le Groupe a une confiance élevée dans l'estimation de l'effet et estime qu'il est très improbable que des travaux de recherche supplémentaires modifient ce niveau de confiance.
Modérée (preuves modérément fiables)	Le Groupe a une confiance modérée dans l'estimation de l'effet et estime qu'il est probable que des travaux de recherche supplémentaires aient un impact important sur ce niveau de confiance et puissent modifier l'estimation.
Faible (preuves peu fiables)	Le Groupe a une confiance limitée dans l'estimation de l'effet et estime qu'il est très probable que des travaux de recherche supplémentaires aient un impact important sur ce niveau de confiance et qu'il est probable qu'ils modifient l'estimation.
Très faible (preuves)	Le Groupe a très peu confiance dans l'estimation de l'effet.

très peu fiables)	
-------------------	--

Formulation des recommandations

Les revues systématiques, les tableaux GRADE et toute autre documentation pertinente ont été transmis à tous les membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices. Les recommandations ont été formulées après que la fiabilité des preuves, le rapport entre avantages et inconvénients, les valeurs et les préférences, et la faisabilité de l'intervention ont été examinés (Tableau 2). Les valeurs et les préférences ont été prises en compte au travers de discussions sur l'intérêt relatif que les bénéficiaires portent aux résultats de l'intervention, et sur l'acceptabilité relative de l'intervention par les bénéficiaires. Bien que le coût soit un facteur déterminant dans la mise en place des politiques nationales et qu'il ait été largement pris en considération durant le processus de formulation des recommandations, les revues qui ont été effectuées n'ont pas intégré d'analyses formelles des coûts et des rapports coût-efficacité des diverses interventions. Des recommandations fondées sur des bases factuelles élargies aux implications en termes de ressources seront élaborées dans la mesure du possible et incorporées aux Lignes directrices. Les recommandations et orientations antérieures de l'OMS eu égard au paludisme ont également été examinées et, dans certains cas, révisées par le Groupe d'élaboration des lignes directrices.

À l'occasion de réunions en présentiel, d'échanges de courriers électroniques et/ou de téléconférences, le Groupe d'élaboration des lignes directrices a débattu du libellé qui était proposé pour chaque recommandation et a noté la force de chaque recommandation selon l'échelle en quatre points présentée dans le Tableau 1. Le processus d'élaboration des lignes directrices visait à obtenir un consensus au sein du groupe en engageant des discussions ouvertes et transparentes ; il a été possible de voter sur des points spécifiques pour finaliser les recommandations lorsqu'aucun consensus ne pouvait être atteint.

Tableau 2 : Facteurs autres que la fiabilité des éléments de preuve ayant été pris en compte pour la formulation des recommandations

Facteurs examinés	Explication
Rapport entre avantages et inconvénients	Plus les effets bénéfiques attendus l'emportent sur les risques encourus, plus grande est la probabilité qu'une recommandation forte soit faite. Lorsque le rapport entre les avantages et les inconvénients est susceptible de varier en fonction des endroits ou qu'il fait l'objet d'un équilibre délicat, il est plus probable que la recommandation soit soumise à conditions.
Valeurs et préférences	Si elle a de bonnes chances d'être largement acceptée ou grandement appréciée, il est plus probable que la recommandation faite soit forte.

Faisabilité	Si une intervention est réalisable dans les situations où l'on s'attend à en obtenir l'impact le plus important, il est plus probable que la recommandation faite soit forte.
-------------	---

Types d'orientation

Deux types d'orientations sont présentées dans les Lignes directrices sur le paludisme.

- **Recommandations sur les interventions :** ces recommandations ont été formulées par un groupe d'élaboration des lignes directrices à partir de la méthodologie GRADE qui repose sur la revue systématique des éléments de preuve associée à une évaluation formelle de la fiabilité des preuves.
- **Énoncés de bonnes pratiques :** ces énoncés témoignent d'un consensus entre les membres d'un groupe d'élaboration des lignes directrices établissant que les effets bénéfiques nets obtenus si l'on respecte l'énoncé sont importants et sans équivoque, et que ce qu'implique l'énoncé relève du bon sens. Ces énoncés ne sont souvent pas étayés par une revue systématique des éléments de preuve et ont le plus souvent été repris ou adaptés à partir de recommandations ou orientations existantes ayant été élaborées préalablement dans le cadre d'une vaste consultation menée, par exemple, par le Groupe d'experts techniques de l'OMS spécialisé dans la lutte contre les vecteurs du paludisme (VCTEG) ou le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG) – anciennement Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique (MAPC). Ces énoncés ont pour objectif de consolider les principes de base concernant les bonnes pratiques de gestion afin qu'elles soient mises en application.

Force des recommandations

Chaque recommandation sur les interventions a été classée comme « forte » ou « soumise à conditions » d'après les critères indiqués dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Classification des recommandations

Force de la recommandation	Interprétation		
	Pour les responsables de l'élaboration des politiques	Pour les administrateurs/techniciens des programmes	Pour les utilisateurs finals
Forte	La recommandation peut être adoptée en tant que politique dans la plupart des situations.	La plupart des personnes doivent recevoir l'intervention recommandée.	La plupart des personnes dans votre situation souhaiteraient bénéficier de l'intervention recommandée.

Soumise à conditions	Un débat approfondi est nécessaire au niveau national, avec la participation des diverses parties prenantes.	Certaines personnes doivent recevoir l'intervention recommandée si certains critères sont remplis.	Certaines personnes dans votre situation souhaiteraient bénéficier de l'intervention recommandée si certains critères sont remplis.	problématique spécifique au contexte et les conséquences pour la mise en œuvre. L'on n'attendait pas du groupe chargé de l'examen externe qu'il modifie les recommandations formulées par le Groupe d'élaboration des lignes directrices. Si des préoccupations majeures étaient exprimées par les examinateurs externes, celles-ci étaient transmises au Groupe d'élaboration des lignes directrices pour discussion. Les commentaires des examinateurs externes ont été intégrés aux Lignes directrices révisées s'ils étaient justifiés. La version finale du document a été diffusée au Groupe d'élaboration des lignes directrices et au Groupe chargé de l'examen externe.
----------------------	--	--	---	--

Gestion des conflits d'intérêts

Présentation des preuves et des recommandations

Par souci de clarté, chaque recommandation est présentée dans un encadré spécifique sur la plateforme MAGICapp et associée à une étiquette codée par couleur pour rendre compte de la force de la recommandation qui a été établie d'après les éléments de preuve examinés. Il est possible d'avoir accès à davantage d'informations en cliquant sur les onglets que l'on trouve juste en dessous de la recommandation : les données issues de la recherche (onglet « Données de la recherche ») ; la synthèse des éléments probants ayant éclairé la prise de décision (onglet « Des éléments probants à la prise de décision ») ; la justification de la recommandation (onglet « Justification ») comprenant des remarques du Groupe d'élaboration des lignes directrices ; des informations pratiques (onglet « Conseils pratiques ») comprenant les posologies et les facteurs contextuels ; et les références bibliographiques associées (onglet « Références »). On peut trouver des informations détaillées sur les éléments de preuve analysés en cliquant sur « Critères de jugement » dans l'onglet « Données de la recherche » (ainsi, des tableaux de synthèse des résultats indiquent d'où proviennent les estimations des effets).

Examen externe et approbation de l'OMS

Les groupes d'examen externes (voir Section 10) étaient composés de personnes s'intéressant au domaine couvert par les Lignes directrices, et comprenaient des membres du MPAG et des personnes concernées ou intéressées par les recommandations, telles que des experts techniques, des utilisateurs finals, des administrateurs de programme, des groupes de sensibilisation et des bailleurs de fonds. Chaque groupe d'examen externe a examiné le projet de ligne directrice avant qu'il ne soit soumis à l'approbation du Comité d'évaluation des directives. Le rôle du groupe était de repérer des erreurs ou des données manquantes, et de faire part de ses observations concernant la clarté, la

Tous les membres des groupes d'élaboration des lignes directrices ont établi une déclaration d'intérêts conformément aux procédures de l'OMS et ces déclarations d'intérêts étaient rappelées de manière synthétique au début de chaque réunion. Le Groupe d'orientation sur les lignes directrices de l'OMS et les présidents des Groupes d'élaboration des lignes directrices ont été satisfaits de la transparence des déclarations d'intérêts et de la gestion appropriée des conflits d'intérêts identifiés. Si nécessaire, des membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices ont pu être exclus de la discussion et/ou de la prise de décision pour des sujets pour lesquels ils avaient déclaré des intérêts. La Section 10 (Contributeurs et intérêts) répertorie les membres des Groupes d'élaboration des lignes directrices et contient une synthèse des déclarations d'intérêts.

Lien vers le système de préqualification de l'OMS

Lorsqu'une recommandation est liée à l'introduction d'un nouvel outil ou d'un nouveau produit, il existe un processus parallèle géré par l'équipe de préqualification de l'OMS pour s'assurer que les produits de diagnostic, les médicaments, les vaccins et les produits de lutte antivectorielle satisfont aux normes mondiales en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité, afin d'optimiser l'utilisation des ressources sanitaires et d'améliorer les résultats escomptés en matière de santé. Le processus de préqualification consiste en une évaluation transparente et scientifiquement solide qui comprend un examen des dossiers, des tests de reproductibilité ou une évaluation des performances, et des visites sur les sites de fabrication. Ces informations, associées aux autres critères de passation de marchés, sont utilisées par l'ONU et d'autres organismes d'achat pour prendre des décisions d'achat concernant ces produits de santé. Ce processus parallèle vise à ce que les recommandations soient reliées à des produits préqualifiés et que les produits préqualifiés correspondent à une recommandation d'utilisation.

9. GLOSSAIRE

Veillez également vous référer à la [terminologie de l'OMS du paludisme \[153\]](#) pour des informations supplémentaires et des notes sur le glossaire contenu ici.

administration de masse de médicaments	Administration d'un traitement antipaludique à tous les groupes d'âge d'une population définie ou à chaque personne vivant dans une zone géographique déterminée (hormis aux personnes pour lesquelles le médicament est contre-indiqué) à peu près au même moment et, souvent, à intervalles réguliers.	<i>cas de paludisme</i>	Apparition de l'infection palustre chez une personne chez qui la présence de plasmodies dans le sang a été confirmée par un test de diagnostic.
âge physiologique	Âge d'un moustique femelle adulte au regard du nombre de cycles gonotrophiques accomplis : nullipare, primipare, secundipare, tripare et suiv	cas de paludisme indigène	Cas contracté localement sans élément attestant d'une importation et sans lien direct avec une transmission à partir d'un cas importé.
anémie sévère	Concentration d'hémoglobine <5 g pour 100 mL (hématocrite <15 %).	cas de rechute	Cas de paludisme attribué à l'activation d'hypnozoïtes de <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i> acquis antérieurement.
anophèles infectants	Moustiques femelles du genre <i>Anopheles</i> dont les glandes salivaires contiennent des sporozoïtes.	cas de recrudescence	Cas de paludisme attribué à la réapparition d'une parasitémie asexuée à la suite d'un traitement antipaludique, en raison d'une élimination incomplète des parasites asexués avec le(s) même(s) génotype(s) ayant causé l'affection initiale. Un cas de recrudescence doit être distingué d'une reinfection et d'une rechute dans les infections à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> .
anophèles infectés	Moustiques femelles du genre <i>Anopheles</i> porteurs de plasmodies détectables.	cas fébrile	Manifestation de fièvre (présente ou de survenue récente) chez une personne.
anthropophile	Terme qualifiant les moustiques qui ont tendance à piquer de préférence l'homme, même lorsque des hôtes animaux se trouvent à leur portée.	cas importé	Cas de paludisme où l'infection a été contractée en dehors de la région où elle a été diagnostiquée.
bio-essai	En entomologie appliquée, étude expérimentale de l'efficacité biologique d'un traitement (par exemple infection, insecticide, agent pathogène, prédateur, répulsif) en y exposant délibérément les insectes.	cas index	Cas dont les caractéristiques épidémiologiques déclenchent la détection active d'autres cas ou infections. Le terme « cas index » est également utilisé pour désigner le cas qui a été identifié comme étant à l'origine d'un, ou de plusieurs, cas introduits.
capacité vectorielle	Nombre de nouvelles infections que la population d'un vecteur donné induirait par jour à partir d'un cas, en un endroit et à un moment donnés, à supposer que la population humaine soit et reste entièrement sensible au paludisme.	cas induit	Cas dont l'origine peut être attribuée à une transfusion sanguine ou à une autre forme d'inoculation parentérale du parasite, et non à une transmission naturelle par le moustique.
capture des moustiques sur l'homme	Méthode pour capturer des vecteurs lorsqu'ils se posent sur des individus.	cas introduit	Cas contracté localement avec forte indication épidémiologique d'un lien direct avec un cas importé connu (première génération de transmission locale).
cas acquis localement	Cas acquis localement, transmis par les moustiques.	cas présumé	Cas suspect de paludisme non confirmé par un test de diagnostic.
<i>cas confirmé</i>	Cas de paludisme (ou infection palustre) où le parasite a été détecté par un test diagnostique, c.-à-d. un examen microscopique, un test de diagnostic rapide ou un test de diagnostic moléculaire.	certification d'élimination du paludisme	Certification accordée par l'OMS après qu'il a été établi au delà de tout doute raisonnable que la chaîne de transmission locale du paludisme par les moustiques <i>Anopheles</i> a été entièrement interrompue dans l'ensemble d'un pays depuis au moins 3 années consécutives, et qu'un système national de surveillance et un programme

	de prévention de la réintroduction ont été mis en place.		pulvérisation est souvent défini par l'intervalle qui s'écoule entre les répétitions, par exemple on parle de cycle de pulvérisation de 6 mois lorsque la pulvérisation est répétée après un délai de 6 mois.
chimioprévention du paludisme saisonnier	Administration intermittente de traitements complets par des médicaments antipaludiques pendant la saison du paludisme afin de prévenir l'infection palustre. L'objectif est de maintenir les concentrations sanguines des antipaludiques à un niveau thérapeutique tout au long de la période où le risque de transmission est le plus élevé.	cycle érythrocytaire	Partie du cycle évolutif de la plasmodie, depuis l'invasion des hématies par les mérozoïtes jusqu'à la rupture des schizontes. La durée de ce cycle est d'environ 24 h chez <i>P. knowlesi</i> , 48 h chez <i>P. falciparum</i> , <i>P. ovale</i> et <i>P. vivax</i> , et 72 h chez <i>P. malariae</i> .
chimioprophylaxie	Administration d'un médicament, à des intervalles prédéfinis, afin de prévenir soit l'apparition d'une infection, soit l'évolution d'une infection vers une maladie avérée.	cycle gonotrophique	Cycle complet du développement ovarien chez le moustique femelle, généralement après ingestion d'un repas de sang, jusqu'à la ponte d'un lot d'ovocytes. On parle de concordance gonotrophique lorsque chaque repas de sang est suivi d'une ponte.
classification des larves de moustique en fonction de l'âge	Classification des larves de moustiques sous forme de stades larvaires (stades de développement) 1, 2, 3 et 4.	cytoadhérence	Propension des érythrocytes impaludés à adhérer à l'endothélium de la microcirculation au niveau des organes internes de l'hôte
classification des moustiques femelles adultes par âge	Classification des moustiques femelles suivant leur âge physiologique (nombre de cycles gonotrophiques) ou, simplement, en nullipares ou pares (taux de parité).	densité anophélienne	Nombre d'anophèles femelles par rapport au nombre de certains abris ou hôtes (par exemple par pièce d'habitation, par piège ou par personne) ou par rapport à un laps de temps déterminé (par exemple par nuit ou par heure), en précisant le mode de capture
combinaison fixe	Combinaison de deux médicaments antipaludiques présentés ensemble dans la même préparation (comprimé, gélule, poudre, suspension ou granulé).	densité parasitaire	Nombre de formes parasitaires asexuées par unité de volume de sang ou par nombre d'hématies.
combinaison thérapeutique	Association d'au moins deux classes de médicaments antipaludiques dont le mode d'action est différent.	densité parasitaire, faible	Présence de parasites du genre <i>Plasmodium</i> dans le sang à une densité inférieure à 100 parasites/ μ l.
combinaison thérapeutique à base d'artémisinine	Association d'un dérivé de l'artémisinine et d'un antipaludique à durée d'action plus longue et dont le mode d'action est différent.	dépistage	Recherche des groupes à risque pouvant avoir besoin d'une intervention ultérieure telle qu'un test de diagnostic, un traitement ou des services de prévention.
compétence vectorielle	Dans le cas du paludisme, aptitude du moustique à permettre le développement complet des plasmodies après la formation des zygotes et des oocystes, à assurer le développement et la libération des sporozoïtes qui migrent jusqu'aux glandes salivaires, permettant la transmission de sporozoïtes viables lorsque le moustique femelle infectant se nourrit à nouveau.	dépistage, test, traitement ou administration réactif (-ive) et focal(e) de médicaments	Dépistage, test, traitement ou administration de médicaments à un sous-ensemble d'une population dans une zone donnée à la suite de la détection d'une personne infectée.
couverture	Terme général se rapportant à la fraction de la population d'une zone spécifique qui bénéficie d'une intervention donnée.	dépistage de masse, test et traitement	Dépistage de toute une population pour les facteurs de risque, test des individus à risque et traitement de ceux dont le résultat du test de diagnostic est positif.
couverture universelle	L'ensemble de la population exposée au risque de paludisme a accès à des interventions appropriées et les utilise.	dépistage de masse	Évaluation, à l'échelle de la population, des facteurs de risque de l'infection palustre
cycle de pulvérisation	Répétition des opérations de pulvérisation à intervalles réguliers. Le cycle de		

	afin de mettre en évidence des sous-groupes pour de futures interventions telles que des tests de diagnostic, un traitement ou des services de prévention.		moustiquaires imprégnées d'insecticide, ou par unité de volume (mg/m ³) pour la pulvérisation spatiale ou par unité de surface (g/ha ou mg/m ²) ou par volume d'eau (mg/L) pour les larvicides.
détection des cas	L'une des activités des opérations de surveillance, comportant la recherche des cas de paludisme dans une communauté.	dose de charge	Dose ou série de doses pouvant être administrée au début du traitement dans le but d'atteindre la concentration ciblée rapidement.
détection active des cas	Détection des cas de paludisme par des agents de santé au niveau des communautés et des ménages, parfois dans des groupes de population considérés comme à haut risque. La détection active des cas peut consister en un dépistage des personnes fébriles suivi d'un examen parasitologique de tous les patients trouvés fébriles ou en un examen parasitologique d'une population cible, sans dépistage préalable de la fièvre.	dose d'insecticide discriminante ou permettant de diagnostiquer une résistance	Quantité d'un insecticide donné (généralement exprimée par sa concentration pendant une durée fixe d'exposition) qui, agissant sur un échantillon de moustiques contenant des individus résistants, permet de faire la différence entre le phénotype sensible et le phénotype résistant, et de déterminer la proportion respective des deux phénotypes.
détection passive des cas	Détection de cas de paludisme chez des patients qui se rendent d'eux-mêmes dans des services de santé pour être diagnostiqués et traités, le plus souvent pour une affection fébrile.	échec thérapeutique	Incapacité à éliminer la parasitémie palustre ou à prévenir une recrudescence après l'administration d'un médicament antipaludique, que les symptômes cliniques soient résolus ou non.
développement pré-érythrocytaire	Développement de la plasmodie entre le moment où elle pénètre pour la première fois chez l'hôte et envahit les hépatocytes, et la rupture des schizontes hépatiques.	effet indésirable	Réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme.
diagnostic	Processus selon lequel on établit la cause d'une maladie (par exemple, un épisode fébrile), comprenant aussi bien l'évaluation clinique que les tests de diagnostic.	efficacité du médicament	Capacité d'un médicament antipaludique à atteindre l'objectif thérapeutique lorsqu'il est administré à une dose recommandée qui est bien tolérée et présente une toxicité minimale.
diagnostic moléculaire	Recours aux tests d'amplification des acides nucléiques pour détecter la présence de plasmodies.	élément à traiter/pouvant être traité	Dans le cadre d'un programme de lutte contre les vecteurs du paludisme, se dit d'un élément (habitation, pièce, abri, structure, surface) pouvant être traité par pulvérisation ou ayant besoin d'être traité.
diagnostic parasitologique	Diagnostic du paludisme par la détection de plasmodies, ou d'antigènes ou de gènes spécifiques au genre <i>Plasmodium</i> , dans le sang d'une personne infectée.	élimination du paludisme	Interruption de la transmission locale (réduction de l'incidence des cas de paludisme indigène à zéro) d'un parasite du paludisme spécifié dans une zone géographique déterminée, à la suite d'activités délibérées. Des mesures continues visant à empêcher une reprise de la transmission sont nécessaires
diapause	Arrêt temporaire des fonctions cardiaque et respiratoire, ou arrêt momentané du développement des moustiques immatures ou adultes.	endophagie	Tendance des moustiques à s'alimenter (repas de sang) à l'intérieur des habitations.
dissociation (discordance) gonotrophique	Moustiques femelles prenant plus d'un repas de sang par cycle gonotrophique.	endophilie	Tendance des moustiques à se reposer à l'intérieur des habitations.
dose	Quantité de médicament à prendre en une seule fois ou sur une période donnée.	enquête paludométrique	Enquête menée auprès d'un échantillon représentatif correspondant à des
dose d'insecticide	Quantité de principe actif de l'insecticide appliquée par unité de surface traitée (mg/m ²) pour la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations et l'utilisation de		

	tranches d'âge déterminées afin d'estimer la prévalence du paludisme et la couverture des interventions.	trophozoïte au stade annulaire)	paludéen ne devienne visible à l'examen microscopique.
épidémie	Survenue d'un nombre de cas de paludisme largement supérieur aux prévisions pour une zone et une période données.	foyer	Écosystème comprenant les personnes et les animaux, ainsi que les vecteurs occupant la même habitation.
éradication du paludisme	Réduction permanente à zéro de l'incidence mondiale de l'infection causée par les parasites du paludisme humain à la suite d'activités délibérées. Les interventions ne sont plus nécessaires une fois que l'éradication a été obtenue.	foyer de paludisme	Localité définie et délimitée située dans une zone actuellement ou anciennement impaludée où prévalent les conditions épidémiologiques et écologiques nécessaires à la transmission du paludisme.
espèces invasives	Espèce non indigène qui s'établit dans un nouvel écosystème et cause, ou a le potentiel de causer, des dommages à l'environnement, à l'économie ou à la santé humaine.	fréquence des pulvérisations	Nombre annuel d'applications régulières d'insecticide dans les habitations, généralement par pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations.
estivation	Processus par lequel une population de moustiques à un stade de développement ou à plusieurs (œufs, larves, nymphes, adultes) survit dans des conditions défavorables de sécheresse ou de température élevée grâce à des changements comportementaux et physiologiques.	gamétocyte	Stade sexué des plasmodies susceptible d'infecter les anophèles lorsqu'ils prennent un repas de sang.
évènement indésirable	Toute manifestation médicale nocive survenant chez une personne exposée à un produit biologique ou chimique, et qui ne présente pas nécessairement de lien de cause à effet avec le produit.	gamétocytocide	Médicament qui tue les gamétocytes mâles et/ou femelles, empêchant ainsi qu'ils infectent un moustique.
évènement indésirable grave	Toute manifestation médicale nocive survenant chez une personne exposée à un produit biologique ou chimique, qui ne présente pas nécessairement de lien de cause à effet avec le produit, et qui entraîne le décès, la nécessité d'hospitaliser le patient ou de prolonger son hospitalisation, une invalidité ou incapacité importante, ou met en jeu le pronostic vital.	gestion des gîtes larvaires	Gestion des habitats aquatiques (plans d'eau) qui peuvent potentiellement abriter des larves de moustiques, afin d'empêcher les stades immatures de se développer et de parvenir à maturité.
exempte de paludisme	Décrit une zone dans laquelle il n'y a pas de transmission locale continue du paludisme par le biais des moustiques et où le risque de contracter le paludisme se limite aux infections dues aux cas introduits.	gestion intégrée des vecteurs	Processus rationnel de prise de décisions pour une utilisation optimale des ressources destinées à la lutte antivectorielle.
exophagie	Tendance des moustiques à s'alimenter à l'extérieur des habitations.	groupe (de cas)	Concentration d'évènements ou de maladies relativement peu courant(e)s dans un lieu donné et/ou sur une période donnée dans des effectifs considérés comme supérieures à ce qui pourrait être attribuable au hasard.
exophilie	Tendance des moustiques à se reposer à l'extérieur des habitations.	guérison	Élimination, chez une personne infectée, de toutes les plasmodies à l'origine de l'infection.
forme annulaire (stade annulaire,	Jeunes trophozoïtes, généralement en forme d'anneau, avant que le pigment	guérison radicale	Élimination de l'infection sanguine et de l'infection hépatique latente tout à la fois en cas d'infection à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> , prévenant ainsi les rechutes.
		habitation	Tout local ou construction, autre qu'une tente ou qu'un abri mobile, utilisé(e) par l'homme pour dormir
		hibernation	Processus par lequel une population de moustiques se situant au même stade de développement ou à un stade différent (œufs, larves, nymphes, adultes) survit pendant les périodes froides grâce à des

	changements comportementaux ou physiologiques.		généralement employé en parlant de l'hôte humain.
hutte expérimentale	Pour l'étude des vecteurs, maison fictive dotée de pièges à l'entrée et à la sortie afin de capturer des moustiques qui entrent et qui sortent, ou qui s'alimentent à l'intérieur des habitations (lorsqu'un hôte est présent), et de déterminer la proportion de moustiques qui survivent ou qui meurent dans un sous-échantillon, par jour ou par nuit.	infection chronique	Parasitémie présente sur une longue période, ne provoquant pas de maladie aiguë ou apparente, mais pouvant être transmise.
hyperparasitémie	Densité élevée de parasites dans le sang qui augmente le risque que l'état de santé d'un malade se détériore et que son affection évolue vers un paludisme grave.	infection inframicroscopique	Infections palustres sanguines de faible densité qui ne sont pas détectées par l'examen microscopique classique.
hypnozoïte	Stade hépatique persistant du paludisme à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> qui reste à l'état quiescent dans les hépatocytes hôtes pendant des durées variables, allant de 3 semaines à 1 an (voire même plus longtemps dans de très rares cas), avant d'être activé et de se développer en schizonte pré-érythrocytaire, lequel provoque alors une infection sanguine (rechute).	infection mixte	Infection palustre par deux ou plusieurs espèces de <i>Plasmodium</i> .
incidence du paludisme	Nombre de nouveaux cas de paludisme diagnostiqués durant une période définie et dans une population donnée.	infection palustre	Présence de parasites du genre <i>Plasmodium</i> dans le sang ou les tissus, confirmée par un test de diagnostic.
indice d'anthropophilie	Proportion de repas de sang que les moustiques font chez l'homme.	infectivité	Capacité d'une souche de <i>Plasmodium</i> à infecter des humains, et à se développer chez les moustiques anophèles compétents.
indice de densité parasitaire	Densité parasitaire moyenne sur les lames examinées et retrouvées positives pour un échantillon de la population ; il s'agit de la moyenne géométrique des numérations individuelles de la densité parasitaire.	innocuité des médicaments	Caractéristiques d'un médicament se rapportant à son risque de nocivité.
indice de préférence trophique	Proportion d'anophèles femelles gorgés qui se sont nourris sur l'espèce et/ou l'individu hôte considéré(e).	insecticide	Produit chimique (naturel ou synthétique) qui tue les insectes. Les ovicides tuent les œufs; les larvicides tuent les larves ; les nymphicides tuent les nymphes ; les adulticides tuent les moustiques adultes. Les insecticides à effet rémanent restent actifs longtemps.
indice gamétocytaire	Dans une population donnée, pourcentage d'individus chez qui les formes sexuées des plasmodies ont été détectées.	insecticide à effet rémanent	Insecticide qui, convenablement appliqué sur une surface, conserve son efficacité pendant longtemps, qu'il agisse par contact ou par effet volatil.
indice oocystique	Pourcentage de moustiques femelles de genre <i>Anopheles</i> présentant des oocystes sur l'intestin moyen.	insecticide agissant par contact	Insecticide exerçant une action toxique sur les moustiques lorsqu'ils se reposent sur une surface traitée ; l'insecticide est absorbé par les tarse (« pieds »).
indice sporozoïtique	Pourcentage de moustiques femelles du genre <i>Anopheles</i> dont les glandes salivaires contiennent des sporozoïtes.	insecticides en mosaïque	Stratégie visant à limiter l'apparition d'une résistance en utilisant des insecticides dont les modes d'action sont différents dans diverses parties d'une zone donnée (habituellement selon un quadrillage), de sorte que des fractions des populations de moustiques sont exposées à un insecticide tandis que d'autres sont exposées à un autre insecticide.
infectant	Capable de provoquer une infection. Terme généralement employé en parlant des parasites (par exemple gamétocytes, sporozoïtes) ou du vecteur (moustique).	insecticide en fumigène	Insecticide dont l'action s'exerce par production de gaz à partir d'une substance volatile.
infectieux	Capable de transmettre l'infection. Terme	intensité de la transmission	Fréquence à laquelle les personnes vivant dans une zone donnée sont piquées par des anophèles porteurs de sporozoïtes de plasmodies qui infectent l'homme.

intérieur des habitations	Intérieur de tout abri que les hommes ou les animaux sont susceptibles d'utiliser, et où les moustiques peuvent se nourrir ou se reposer.		association synergique de deux composés dont les mécanismes d'action sont apparentés.
interruption de la transmission	Arrêt de la transmission du paludisme véhiculée par les moustiques dans une zone géographique à la suite de l'application d'interventions antipaludiques.	moustiquaire à imprégnation durable	Moustiquaire traitée en usine et fabriquée avec un tissu dans lequel un insecticide est incorporé à l'intérieur des fibres ou enduit autour de celles-ci. La moustiquaire doit conserver son activité biologique effective pendant au moins 20 lavages standard OMS dans des conditions de laboratoire et pendant 3 ans d'utilisation conforme aux recommandations dans des conditions de terrain.
intervalle entre les pulvérisations	Temps entre deux applications successives d'insecticide.		
investigation des cas	Collecte d'informations destinée à permettre la classification d'un cas de paludisme en fonction de l'origine de l'infection, c'est à dire selon qu'il s'agit d'un cas importé, indigène, induit, introduit, de rechute ou de recrudescence.		
investigation épidémiologique	Étude des facteurs environnementaux, humains et entomologiques qui déterminent l'incidence ou la prévalence de l'infection ou de la maladie.		
larvicide	Substance utilisée pour tuer les larves de moustiques.		
lutte antipaludique	Réduction de l'incidence ou de la prévalence de la maladie, ou de la morbidité ou de la mortalité qui y sont associées, à un niveau localement acceptable à la suite d'efforts délibérés. Des interventions constantes sont nécessaires afin d'assurer la pérennité de la lutte.	moustiquaire imprégnée d'insecticide	<p>Moustiquaire qui repousse, neutralise ou tue les moustiques entrant en contact avec l'insecticide sur le tissu constituant la moustiquaire. Il existe deux catégories de moustiquaires imprégnées d'insecticide :</p> <ul style="list-style-type: none"> • moustiquaire traitée de manière conventionnelle : moustiquaire qui a été traitée en la trempant dans un insecticide recommandé par l'OMS. Pour garantir son effet insecticide durable, la moustiquaire doit être re-traitée périodiquement ; • moustiquaire à imprégnation durable : moustiquaire traitée en usine, fabriquée avec un tissu pour moustiquaire, un insecticide étant incorporé à l'intérieur des fibres ou enduit autour de celles-ci. La moustiquaire doit conserver son activité biologique effective pendant au moins 20 lavages standard OMS dans des conditions de laboratoire et pendant 3 ans d'utilisation conforme aux recommandations dans des conditions de terrain.
lutte antivectorielle	Ensemble des mesures prises contre les moustiques transmettant le paludisme afin de limiter leur capacité à transmettre la maladie.		
médicament antipaludique	Produit pharmaceutique utilisé chez l'homme pour la prévention et le traitement du paludisme ou la réduction de la transmission du paludisme.	neuropaludisme	Paludisme grave à <i>P. falciparum</i> accompagné d'une altération de la conscience (échelle de Glasgow <11, échelle de Blantyre <3) de plus d'1 heure à la suite d'une crise convulsive.
mélange d'insecticides	Insecticide composé d'au moins deux principes actifs mélangés dans une même formulation, de sorte que lorsqu'il est utilisé, le moustique entrera en contact avec les deux en même temps.	niveau d'endémicité	Degré de transmission du paludisme dans une zone.
mérozoïte	Stade extracellulaire d'un parasite libéré dans le plasma de l'hôte lors de la rupture des schizontes hépatiques ou érythrocytaires ; les mérozoïtes peuvent ensuite envahir les hématies.	notification des cas	Déclaration obligatoire de tous les cas de paludisme par les unités médicales et les médecins, aux autorités de santé ou aux programmes de lutte contre le paludisme, conformément à la législation ou à la réglementation en vigueur au niveau national.
monothérapie	Traitement antipaludique au moyen soit d'un composé actif unique, soit d'une	observance	Respect d'un schéma (chimioprophylaxie ou traitement) ou des procédures et

	pratiques prescrites par un agent de santé.		macrophages et les polynucléaires neutrophiles.
oocyste	Stade plasmodial qui se développe à partir de l'ookinète ; la croissance de l'oocyste se déroule au niveau de la paroi externe de l'intestin moyen du moustique femelle.	plasmodium	Genre de protozoaires sanguins des vertébrés (hématozoaires) qui comprend les agents étiologiques du paludisme. <i>P. falciparum</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> et <i>P. vivax</i> provoquent des accès palustres chez l'homme. Chez l'homme, des infections par la plasmodie du singe <i>P. knowlesi</i> et, dans de très rares cas, par d'autres espèces simiennes, peuvent également avoir lieu dans les zones forestières tropicales.
ookinète	Stade plasmodial mobile après fécondation du macrogamète et avant la formation de l'oocyste.		
paludisme grave à falciparum	Forme aiguë de paludisme à falciparum accompagnée de signes de gravité et/ou d'un dysfonctionnement des organes vitaux.	population à risque	Population vivant dans une zone géographique dans laquelle des cas de paludisme acquis localement ont été dépistés au cours des 3 dernières années.
paludisme non compliqué	Parasitémie palustre symptomatique sans signes de gravité ou de dysfonctionnement des organes vitaux.	population cible	Unité de mise en œuvre ciblée par les activités ou les services (par exemple prévention, traitement).
paludisme transfrontalier	Transmission du paludisme associée au déplacement des personnes ou des moustiques au-delà des frontières.	potentiel paludogène	Risque potentiel de transmission du paludisme dans une zone déterminée en raison de la combinaison de la réceptivité, du taux d'importation des parasites et de l'infectiosité.
parasitémie	Présence de parasites dans le sang.	préqualification	Processus visant à garantir que les produits de santé sont sans danger et appropriés, et satisfont aux normes de qualité rigoureuses relatives à l'approvisionnement international.
parasitémie asymptomatique	Présence de parasites asexués dans le sang, en l'absence de symptômes de maladie.	pression de sélection	Force exercée par un agent externe qui confère un avantage en matière de survie, comme par exemple la pression exercée par les médicaments antipaludiques sur les plasmodies et par les insecticides sur les anophèles.
période d'incubation	Période entre l'inoculation des plasmodies et l'apparition des symptômes cliniques.	prévalence du paludisme (prévalence du parasite)	Dans une population définie, proportion de personnes souffrant d'une infection palustre à un moment donné.
période de latence	Pour les infections à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> , période entre la primo-infection et les rechutes qui vont suivre. Ce stade est asymptomatique ; les parasites sont absents de la circulation sanguine, mais sont présents dans les hépatocytes.	prise en charge des cas	Diagnostic, traitement, soins cliniques et suivi des infections palustres symptomatiques, et activités de conseil.
période de patence	Période pendant laquelle la parasitémie palustre est détectable.	prophylaxie	Toute méthode de protection ou de prévention dirigée contre une maladie ; lorsqu'il s'agit de chimiothérapie, on parle communément de « chimio-prophylaxie ».
période de prépatence	Période comprise entre l'inoculation des parasites et la première apparition d'une parasitémie.	prophylaxie étiologique	Prévention complète de l'infection des érythrocytes par la destruction des formes pré-érythrocytaires du parasite.
pharmacorésistance	Capacité d'une souche plasmodiale à survivre et/ou à se multiplier malgré l'absorption d'un médicament donné à des doses égales ou supérieures à celles qui sont habituellement recommandées.	pulvérisations à effet rémanent	Pulvérisation des murs intérieurs et des plafonds des habitations avec un
piège à moustiques	Dispositif conçu pour capturer des moustiques, avec ou sans composant attractif (lumière, CO ₂ , appâts vivants, aspiration).		
pigment paludéen (hémozoïne)	Substance granulaire brune à noire qui est issue de la digestion de l'hémoglobine par les plasmodies. Ce pigment est bien visible dans les trophozoïtes âgés et les schizontes. Il peut également être phagocyté par les monocytes, les		

	insecticide à effet rémanent afin de tuer ou de repousser les moustiques endophiles vecteurs du paludisme.	paludisme	paludisme enregistrés dans un pays.
pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations	Procédure et stratégie opérationnelle utilisée pour la lutte contre les vecteurs du paludisme, qui consistent à asperger les surfaces intérieures des habitations avec un insecticide à effet rémanent afin de tuer ou de repousser les moustiques endophiles.	registre national des foyers (de paludisme)	Base de données centralisée recensant tous les foyers d'infection palustre dans un pays, et qui comprend des données pertinentes concernant la géographie physique, les parasites, les hôtes et les vecteurs pour chaque foyer.
pulvérisations focales	Couverture des pulvérisations effectuées dans le cadre de la pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent et/ou de la pulvérisation spatiale d'habitats ou d'habitats dans une zone géographique limitée.	réinfection	Nouvelle infection à la suite d'une première infection ; elle peut être différenciée de la recrudescence grâce au génotype des parasites qui est souvent (mais pas toujours) différent de celui ayant causé l'infection initiale.
test de masse et administration focale de médicaments	Test d'une population et traitement de groupes de personnes ou de ménages entiers dans lesquels au moins une infection est détectée.	reprise de la transmission	Réapparition d'une incidence mesurable de cas d'infection palustre acquis localement résultant de cycles répétés de transmission par les moustiques dans une zone où la transmission avait été interrompue.
réceptivité du paludisme	Mesure dans laquelle un écosystème, d'un milieu donné et à un moment donné, favorise la transmission du <i>Plasmodium</i> spp. d'un être humain à un autre par l'intermédiaire d'un moustique vecteur.	répulsif	Toute substance provoquant une réaction d'éloignement des moustiques, en particulier les substances qui les empêchent de se poser sur la peau de l'hôte (répulsif topique) ou d'entrer dans une zone ou une pièce (exito-répulsif).
rechute	Réapparition d'une parasitémie asexuée dans les infections à <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i> émergeant à partir des hypnozoïtes.	réservoir d'infection	Tout individu ou animal dans lequel les plasmodies vivent et se multiplient, de telle sorte qu'elles peuvent être transmises à un hôte sensible.
reconnaissance géographique	Recensements et cartographie afin de définir la répartition de la population humaine et d'autres caractéristiques présentant un intérêt pour la transmission palustre dans le but d'orienter les interventions.	résistance	(Voir Pharmacorésistance, Résistance à un insecticide)
recrudescence	À la suite d'un traitement antipaludique, réapparition d'une parasitémie asexuée avec le(s) même(s) génotype(s) ayant causé l'affection initiale, en raison d'une élimination incomplète des parasites asexués.	résistance à un insecticide	Propriété des moustiques à survivre après avoir été exposés à une dose standard d'insecticide ; peut être le résultat d'une adaptation physiologique ou comportementale.
réurrence	Réapparition d'une parasitémie asexuée après un traitement ayant pour cause une recrudescence, une rechute (dans les infections à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> uniquement) ou une nouvelle infection.	résistance croisée à un insecticide	Résistance à un insecticide par un mécanisme qui confère également une résistance à un autre insecticide, même lorsque la population d'insectes n'a pas été exposée à ce dernier (et n'a donc pas été soumise à une pression de sélection).
réintroduction du paludisme	Apparition de cas introduits (cas de première génération de transmission locale avec indication épidémiologique d'un lien direct avec un cas importé connu) dans un pays ou une zone où la maladie avait été précédemment éliminée.	risque d'importation	Probabilité que des personnes infectées et/ou des anophèles infectants arrivent dans une zone donnée.
registre national des cas de	Base de données centralisée contenant les données individuelles de tous les cas de	risque de réintroduction	Risque qu'un paludisme endémique se réinstalle dans une zone spécifique après en avoir été éliminé.
		rotation des insecticides	Stratégie impliquant l'utilisation successive d'insecticides dont le mode d'action est différent afin de retarder ou limiter l'apparition d'une résistance.

saison de transmission	Période de l'année pendant laquelle la majeure partie de la transmission de l'infection palustre par les moustiques se produit.		spécifiques sur la maladie pour servir à la planification, à la mise en œuvre et à l'évaluation des pratiques de santé publique.
schéma thérapeutique	Prescription indiquant la formulation, la voie d'administration, la dose, l'intervalle entre deux doses et la durée de prise d'un médicament.	suspicion de paludisme	Maladie dont un agent de santé suspecte qu'elle est due au paludisme, généralement en s'appuyant sur la présence de fièvre, accompagnée ou non d'autres symptômes.
schéma thérapeutique à dose unique	Administration d'un médicament en prise unique afin d'atteindre un objectif thérapeutique.	taux annuel d'examen hématologiques	Nombre de personnes faisant l'objet d'un test parasitologique pour le paludisme dans une population donnée par an.
schizonte	Stade plasmodial présent dans les cellules hépatiques (schizonte hépatique) ou dans les hématies (schizonte érythrocytaire) de l'hôte. Il fait l'objet d'une division nucléaire par schizogonie et contient par conséquent plusieurs noyaux.	taux d'agressivité	Nombre moyen de piqûres de moustiques par hôte et par unité de temps, exprimé en fonction des espèces d'hôtes et de moustiques en cause (mesuré généralement au moyen de la technique de capture des moustiques sur l'homme).
schizontocide	Médicament qui tue les schizontes, soit dans le foie, soit dans le sang.	taux d'importation	Taux de propagation des parasites à partir des personnes infectées ou des moustiques <i>Anopheles</i> spp. infectés.
sensibilité (d'un test)	Proportion de personnes atteintes d'une infection palustre (vrais positifs) donnant un résultat positif (au test).	taux d'inoculation entomologique	Nombre de piqûres infectantes reçues par personne par unité de temps, dans une population humaine.
sensibilité des vecteurs	Degré de sensibilité (c.-à-d. d'absence de résistance) aux insecticides d'une population de moustiques.	taux de guérison	Pourcentage de personnes traitées dont l'infection est guérie.
site de capture	Emplacement sélectionné pour recueillir périodiquement des échantillons de la population locale de moustiques à des fins diverses.	taux de mortalité palustre	Nombre de décès dus au paludisme par unité démographique au cours d'une période donnée.
spécificité (d'un test)	Proportion de personnes exemptes d'infection palustre (vrais négatifs) donnant un résultat négatif (au test).	taux de positivité des lames	Proportion de frottis sanguins (ou gouttes épaisses) trouvés positifs pour <i>Plasmodium</i> sur l'ensemble des frottis sanguins (ou gouttes épaisses) examinés.
sporozoïte	Stade mobile de la plasmodie qui est inoculé par un anophèle femelle lors d'un repas de sang et est susceptible de provoquer l'infection.	taux de positivité des tests de diagnostic rapide	Proportion de résultats positifs parmi tous les tests de diagnostic rapide effectués.
stratification du risque de paludisme	Classification des zones géographiques ou des localités en fonction de facteurs qui déterminent la réceptivité et la vulnérabilité concernant la transmission du paludisme.	taux de reproduction de base	Nombre de cas secondaires qu'une seule infection (cas index) entraînerait dans une population entièrement sensible (appelé R ₀).
stratification du paludisme	Classification des zones géographiques ou des localités en fonction des déterminants épidémiologiques, écologiques, sociaux et économiques dans l'objectif d'orienter les interventions antipaludiques.	temps de clearance parasitaire	Délai entre la première administration de médicaments et le premier examen au cours duquel la microscopie montre qu'aucun parasite n'est présent dans le sang.
suivi des cas	Réexamen périodique des patients souffrant d'un paludisme (avec ou sans traitement).	test de diagnostic du paludisme	Utilisation d'un test de diagnostic du paludisme pour déterminer si un individu est atteint d'une infection palustre
surveillance	Collecte, analyse et interprétation continues et systématiques de données	test de diagnostic rapide	Dispositif d'immunochromatographie à flux latéral permettant de détecter rapidement les antigènes plasmodiques.

test de diagnostic rapide combiné	Test de diagnostic rapide du paludisme pouvant détecter plusieurs espèces de plasmodies différentes.		médicament dans le sang à un niveau thérapeutique constant pendant toute la période où le risque est le plus grand.
test et traitement de masse	Test de toute une population et traitement des individus dont le résultat du test de diagnostic est positif.	traitement préventif intermittent du nourrisson	Protocole thérapeutique complet de sulfadoxine-pyriméthamine administré aux nourrissons en même temps que les consultations de vaccination systématique (DTC2/Penta2, DTC3/Penta3 et la vaccination contre la rougeole), indépendamment de la présence de l'infection chez le nourrisson.
test sérologique	Procédure utilisée pour déterminer la quantité d'anticorps antipaludiques dans le sérum.	traitement préventif intermittent pendant la grossesse	Protocole thérapeutique complet de médicaments antipaludiques administrés aux femmes enceintes lors des consultations prénatales régulières, indépendamment de la présence de l'infection chez la bénéficiaire.
tolérance	Dans un hôte humain ou un hôte moustique, réponse à un quantum infectieux, une substance toxique ou un médicament donné(e) qui est inférieure à la réponse attendue.	traitement radical	Traitement visant l'obtention d'une guérison complète. S'applique uniquement aux infections à vivax et ovale, et consiste à utiliser des médicaments qui éliminent à la fois les stades sanguins et hépatiques du parasite.
tolérance aux insecticides	Sensibilité aux insecticides inférieure à la moyenne, mais sans que l'on puisse parler de résistance.	traitement sous surveillance directe	Administration d'un traitement sous l'observation directe d'un agent de santé.
tournée de pulvérisations	Pulvérisation de toutes les structures à traiter dans une zone définie pour être couverte dans le cadre d'un programme de pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations au cours d'une période bien définie.	tranche d'âge	Sous groupe d'une population classée par âge. D'ordinaire, l'on recommande d'avoir recours aux groupes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • 0 à 11 mois • 12 à 23 mois • 2 à 4 ans • 5 à 9 ans • 10 à 14 ans • 15 à 19 ans • ≥ 20 ans
traitement anti-rechute	Traitement antipaludique destiné à tuer les hypnozoïtes et par conséquent à prévenir les rechutes ou les primo-infections tardives par <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i> .	transmission instable	Type épidémiologique de transmission palustre caractérisé par une grande variation de l'incidence d'une année sur l'autre.
traitement de deuxième intention	Traitement utilisé après l'échec du traitement de première intention ou chez les patients qui sont allergiques au traitement de première intention ou ne peuvent pas le tolérer.	transmission permanente	Transmission qui a lieu tout au long de l'année et dont l'intensité ne varie pas beaucoup.
traitement de première intention	Traitement recommandé dans les directives thérapeutiques nationales comme étant le médicament de choix pour traiter le paludisme.	transmission résiduelle	Persistance de la transmission du paludisme après la mise en œuvre, dans une zone précise et sur une période donnée, d'un programme de lutte antipaludique largement efficace.
traitement des habitations	Aspersion de surfaces déterminées (intérieures pour la plupart) d'un bâtiment par projection d'un insecticide sous forme liquide.	transmission saisonnière	Transmission qui a lieu uniquement durant quelques mois de l'année et qui est nettement réduite au cours des autres mois.
traitement présomptif	Administration d'un ou plusieurs médicament(s) antipaludique(s) aux personnes que l'on suspecte de présenter un paludisme sans avoir réalisé de test de diagnostic du paludisme ou avant que les résultats des examens sanguins ne soient connus.		
traitement préventif	Administration intermittente d'un protocole thérapeutique complet d'un antipaludique, seul ou en association, pour prévenir les infections palustres en maintenant la concentration de		

transmission stable	Type épidémiologique de transmission palustre caractérisé par une prévalence constante, avec peu de variation d'une année sur l'autre, à moins d'une intensification rapide des interventions antipaludiques ou de changements environnementaux exceptionnels affectant la transmission.	vecteur secondaire ou auxiliaire	Espèce du genre Anopheles considérée comme jouant un rôle moindre dans la transmission du paludisme par rapport au vecteur principal ; capable de maintenir la transmission du paludisme à un niveau réduit.
trophozoïte	Stade de développement des plasmodies qui évoluent dans les hématies de l'hôte, du stade annulaire au stade précédant la division nucléaire. Les trophozoïtes contiennent le pigment paludéen qui est visible par microscopie.	vigilance	Fonction incombant aux services de santé publique pour prévenir la réintroduction du paludisme. La vigilance consiste à surveiller de près toute apparition de paludisme dans les zones réceptives et à appliquer les mesures nécessaires pour prévenir la reprise de la transmission.
vecteur	Dans le cas du paludisme, femelles adultes de toute espèce de moustique chez qui <i>Plasmodium</i> effectue son cycle sexué (aux termes duquel le moustique est l'hôte définitif du parasite) jusqu'au stade infectieux de sporozoïte (achèvement du développement extrinsèque), prêt pour la transmission lorsqu'un hôte vertébré est piqué.	zone d'endémie	Zone dans laquelle l'incidence de l'infection palustre et de la transmission par le moustique est continue et mesurable pendant plusieurs années.
vecteur principal	L'espèce du genre Anopheles qui est principalement responsable de la transmission du paludisme dans une situation donnée.	zone desservie	Zone géographique définie desservie par un programme de santé ou un établissement de santé tel qu'un hôpital ou un centre de santé communautaire, qui est délimitée en fonction de la répartition de la population, des frontières naturelles et de l'accessibilité en transports.
		zone impaludée	Zone dans laquelle la transmission du paludisme est en cours ou s'est produite au cours des 3 dernières années.

10. CONTRIBUTEURS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS

L'OMS tient à remercier la Magic Evidence Ecosystem Foundation (MAGIC) pour son soutien au processus de publication par le biais de MAGICapp : Per Olav Vandvik, Arnav Agarwal, Linn Brandt, Lyubov Lytvyn, Stijn Van de Velde, Ying Wang, Linan Zeng et Dena Zeraatkar.

Les Lignes directrices unifiées sur le paludisme, élaborées par le Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS, ont été financées par divers donateurs, dont la Fondation Bill & Melinda Gates, l'Agence des États-Unis pour le développement international et le Gouvernement espagnol.

Financement

10.1. Lignes directrices pour la lutte contre les vecteurs du paludisme

Le Groupe d'élaboration des Lignes directrices, le Groupe d'orientation sur les lignes directrices et le Groupe chargé de l'examen externe sont présentés ci-après. Sont également indiqués les membres de l'équipe chargée de la gestion et de la réalisation des revues systématiques et du sous-groupe chargé de l'analyse selon la méthode GRADE, ainsi que le spécialiste de la méthodologie relative à l'élaboration des lignes directrices. La composition de ces groupes qui est indiquée ci-après correspond à la composition définitive à la date de finalisation des Lignes directrices.

Membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices

Le Groupe d'experts techniques de l'OMS spécialisé dans la lutte contre les vecteurs du paludisme (VCTEG) a rempli les fonctions du Groupe d'élaboration des lignes directrices. Il était composé des personnes suivantes :

- D^{re} Constance Bart-Plange, consultante indépendante sur le paludisme, Accra (Ghana)
- Professeur Marc Coosemans, Département de parasitologie, Institut de Médecine tropicale Prince Leopold, Anvers (Belgique)
- D^{re} Camila Pinto Damasceno, FIOCRUZ, Institut Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (Brésil)
- D^{re} Marcy Erskine, responsable santé (paludisme), Fédération internationale des Sociétés de la Croix-Rouge et du Croissant-Rouge, Genève (Suisse)
- D^{re} Josiane Etang, Organisation de coordination pour la lutte contre les endémies en Afrique centrale, Yaoundé (Cameroun)
- D^r John Gimnig (Président), Entomology Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^r Jeffrey Hii, Consortium sur le paludisme, Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol, Bangkok (Thaïlande)
- D^r Zhou Hong-Ning, Bureau dédié à la prévention et à la lutte contre le paludisme et la dengue, Institut Yunnan sur les maladies parasitaires, Shanghai (Chine)
- D^r Hmooda Toto Kafy, responsable du Département Gestion intégrée des vecteurs et coadministrateur du programme national de lutte antipaludique, Ministère fédéral de la santé, Khartoum (Soudan)
- Professeur Jonathan Lines, London School of Hygiene and

Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)

- D^r Stephen Magesa, spécialiste technique, AIRS Tanzania Project, Abt Associates Inc., Mwanza (République-Unie de Tanzanie)
- D^{re} Eunice Misiani, Paludisme et autres maladies à transmission vectorielle, Ministère national de la santé, Pretoria (Afrique du Sud)
- D^r Rajander Singh Sharma, Centre d'entomologie médicale et de lutte antivectorielle, Centre national de lutte contre les maladies, Ministère de la santé et des affaires familiales, Delhi (Inde)

Membres du Groupe d'orientation sur les lignes directrices

- D^r Rabindra Abeyasinghe, Bureau régional OMS du Pacifique occidental, Manille (Philippines)
- D^{re} Birkinsh Ameneshewa, Bureau régional OMS de l'Afrique, Brazzaville (Congo)
- D^{re} Samira Al-Eryani, Bureau régional OMS de la Méditerranée orientale, Le Caire (Égypte)
- D^r Haroldo Bezerra, Bureau régional OMS des Amériques, Washington DC (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Florence Fouque, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, Genève (Suisse)
- D^r Jan Kolaczinski, Programme mondial de lutte antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^{re} Tessa Knox, Programme mondial de lutte antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- M^{me} Marion Law, équipe de préqualification pour la lutte antivectorielle, Département Médicaments essentiels et produits de santé, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^r Peter Olumese, Programme mondial de lutte antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- M^{me} Edith Patouillard, Programme mondial de lutte antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^{re} Nathalie Roebbel, Département Santé publique,

déterminants sociaux et environnementaux de la santé, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)

- D^r Matt Shortus, Bureau de pays de l'OMS (République démocratique populaire lao)
- D^r Raman Velayudhan, Département Lutte contre les maladies tropicales négligées, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)

Membres du Groupe d'examen externe

Le Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique de l'OMS (MPAC) a fait office de groupe d'examen externe. Il était composé des personnes suivantes :

- Professeur Ahmed Adeel, consultant indépendant (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Evelyn Ansah, Director, Center for Malaria Research, Institute of Health Research, University of Health and Allied Sciences (Ghana)
- Professeur Thomas Burkot, Professor and Tropical Leader, Australian Institute of Tropical Health and Medicine, James Cook University (Australie)
- Professeur Graham Brown, Professor Emeritus, University of Melbourne (Australie)
- D^r Gabriel Carrasquilla, directeur d'ASIESALUD, Fundación de Santa Fe de Bogota, Centre de recherche en santé (Colombie)
- D^{re} Maureen Coetzee, Director, Wits Research Institute for Malaria, University of Witwatersrand (Afrique du Sud)
- Professeur Umberto d'Alessandro, Director, Medical Research Council Unit (Gambie)
- D^r Abdoulaye Djimde, Head, Molecular Epidemiology and Drug Resistance Unit, Malaria Research and Training Center, University of Mali (Mali)
- Professeure Azra Ghani, Professor in Infectious Diseases, Epidemiology, Centre for Outbreak Analysis and Modelling, Imperial College (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Professeur Brian Greenwood, Manson Professor of Clinical Tropical Medicine, London School of Hygiene and Tropical Medicine (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Caroline Jones, Senior Social Scientist, KEMRI Wellcome Trust Research Programme (Kenya)
- D^r Stephen Kachur, Chief, Malaria Branch, Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis d'Amérique)
- Professeur Kevin Marsh (Président), Director, KEMRI Wellcome Trust Research Programme (Kenya)
- D^{re} Kamini Mendis, consultante indépendante sur le paludisme et la médecine tropicale (Sri Lanka)
- Professeur Gao Qi, Senior Professor, Jiangsu Institute of Parasitic Diseases and Suzhou University (Chine)
- D^r Pratap Singhasivanon, Associate Professor, Department of Tropical Hygiene, Mahidol University (Thaïlande)

- D^r Larry Slutsker, Director, Malaria and Neglected Tropical Diseases, Center for Malaria Control and Elimination, PATH (États-Unis d'Amérique)
- D^r Richard Steketee, Director, Malaria Control and Elimination, PATH (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Neena Valecha, Director, National Institute for Malaria Research (Inde)
- Professeure Dyann Wirth, Richard Pearson Strong Professor and Chair, Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard T. H. Chan School of Public Health (États-Unis d'Amérique)

Équipe chargée de la gestion et de la réalisation des revues systématiques et membres du sous-groupe d'analyse GRADE

- M. Leslie Choi, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- M. Joe Pryce, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- M^{me} Marty Richardson, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Vittoria Lutje, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Deirdre Walshe, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Prof Paul Garner, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)

Spécialiste de la méthodologie des lignes directrices

D^r Joseph Okebe, Guidelines Methodologist, Disease Control and Elimination Team, Medical Research Council Unit (Gambie)

Déclarations d'intérêts

Les personnes ayant participé aux consultations techniques ou aux séances d'élaboration des Lignes directrices ont déclaré ceux de leurs intérêts qui étaient susceptibles d'entrer en ligne de compte dans le cadre de leur présent mandat. Conformément au règlement de l'OMS, les déclarations d'intérêts ont été évaluées par le Secrétariat de l'OMS avec l'appui du Bureau de la conformité, de la gestion des risques et de l'éthique au besoin. L'OMS était d'avis que ces déclarations ne constituaient pas des conflits d'intérêts et que les experts concernés pouvaient participer aux consultations sur les Lignes directrices sous réserve de la diffusion publique de leurs intérêts, ce qui a été effectué.

Les intérêts en jeu qui ont été déclarés sont résumés comme

suit :

Le D^r T. Burkot a déclaré plusieurs conflits d'intérêts potentiels liés à la rémunération de ses services de consultant, et à ses missions d'aide à la recherche et de soutien non financier, comme suit : 1) activités de conseil auprès d'Intellectual Ventures Global Good Fund (IVGGF), la branche à but non lucratif de la société Intellectual Ventures Laboratory. La mission a été menée d'octobre 2014 à mars 2015 par l'entremise de l'Université James Cook ; 2) activités de conseil auprès d'IVGGF dans le cadre d'un détachement en 2017 afin d'élaborer une stratégie de lutte antivectorielle visant à rendre l'habitat inaccessible aux moustiques ainsi que des méthodes de classification des moustiques par âge, par l'entremise de l'Université James Cook ; 3) activités de conseil auprès du programme à but non lucratif de technologie appropriée dans la santé (PATH) en 2017 dans le cadre de demandes de subvention pour une étude d'évaluation de nouveaux outils de lutte antivectorielle en Afrique ; 4) activités de conseil auprès d'IVGGF de 2017 à février 2018 afin d'apporter un appui technique à l'élaboration de lignes directrices relatives au test de nouvelles stratégies de lutte antivectorielle, réglées directement au D^r Burkot ; 5) activités de conseil auprès du programme PATH de 2017 à février 2018 afin de donner un avis spécialisé sur les essais sur le terrain concernant les produits de protection antimoustique pour les habitations, réglées directement au D^r Burkot ; 6) activités d'aide à la recherche dans un rôle de supervision pour l'Université James Cook pour l'évaluation d'un nouveau test de diagnostic du paludisme d'octobre 2015 à mars 2017 ; 7) activités d'aide à la recherche dans un rôle de supervision pour l'Université James Cook pour la réalisation d'une enquête sur la sérologie palustre aux Îles Salomon jusqu'en juin 2018 ; et 8) soutien non financier auprès de Vestergaard dans un rôle de supervision pour évaluer l'effet de l'utilisation de tulle moustiquaire imprégnée d'insecticide sur le paludisme aux

Îles Salomon.

La D^{re} M. Coetzee a déclaré un conflit d'intérêts potentiel en lien avec l'activité de conseil exercée par un membre de sa famille auprès d'AngloGold Ashanti en 2016 pour effectuer des enquêtes sur les moustiques et déterminer leur résistance aux insecticides afin de servir de base aux stratégies de lutte antivectorielle des sociétés minières aurifères en Afrique.

Le professeur M. Coosemans a déclaré avoir reçu une subvention de la Fondation Bill & Melinda Gates pour étudier l'efficacité des répulsifs dans la prévention du paludisme au Cambodge et a également déclaré avoir reçu des produits répulsifs de la part de SC Johnson pour des travaux menés en 2012-2014. Il a également indiqué avoir bénéficié de six subventions pour l'évaluation de pesticides au regard de la santé publique de la part de WHOPES depuis 2007, dont certaines devaient se poursuivre jusqu'en 2018.

Le D^r J. Hii a déclaré avoir reçu une rémunération pour ses services de consultant de la part de l'OMS et du Ministère de la santé du Timor-Leste pour des travaux menés en 2017. Il a indiqué avoir bénéficié d'une subvention de SC Johnson, qui a cessé en 2017, pour l'évaluation de la transfluthrine et d'une prise en charge de ses frais de voyage et d'hébergement de la part de Bayer Crop Science pour assister à la 4^e réunion d'experts en lutte antivectorielle de Bayer en 2017. Il a indiqué avoir bénéficié d'une subvention de recherche OMS/TDR pour étudier l'ampleur de la transmission résiduelle en Thaïlande et au Viet Nam, et en identifier les causes (travaux achevés en 2018). Il a également mentionné un programme visant à étudier l'effet de stratégies basées sur des systèmes socio-écologiques et la résilience (SESR) sur la lutte contre les vecteurs de la dengue dans les écoles et les communautés voisines au Cambodge (en attente de l'approbation éthique en novembre 2017).

10.2. Lignes directrices pour le traitement du paludisme

Depuis la parution des première et seconde éditions des lignes directrices en 2006 et 2010, respectivement, la méthodologie de l'OMS pour élaborer ses lignes directrices n'a eu de cesse d'évoluer. La troisième édition des *Lignes directrices pour le traitement du paludisme* a été préparée conformément aux nouvelles méthodes standard adoptées à cet effet par l'Organisation [1]. Cela a compris une planification, une définition de la portée des lignes directrices et une évaluation des besoins, la mise en place d'un groupe d'élaboration des lignes directrices, l'élaboration des questions essentielles (au format PICO : population, participants ou patients ; intervention ou indicateur ; comparateur ou témoin [*control* en anglais] ; critère de jugement ou issue clinique [*outcome* en anglais]), la réalisation de revues, l'application de la méthode GRADE pour apprécier la fiabilité des preuves, et l'élaboration des recommandations. Grâce à cette méthode, le lien établi entre les éléments de preuve et les recommandations est parfaitement transparent. Le système GRADE est une démarche normalisée

qui est désormais largement adoptée et qui repose sur l'utilisation de méthodes explicites pour apprécier la force des recommandations relatives à des questions cliniques spécifiques en fonction de la robustesse des éléments de preuve.

Le Groupe chargé de l'élaboration des directives techniques, sous la coprésidence du professeur Fred Binka et du professeur Nick White (la liste des autres participants est donnée plus loin), a organisé une consultation technique sur la préparation de la troisième édition des *Lignes directrices*. Tous les participants ont transmis une déclaration de conflits d'intérêts. Les membres d'un Groupe d'orientation sur les lignes directrices de l'OMS ont servi de modérateurs lors de la réunion ayant permis de délimiter la portée des lignes directrices qui a été organisée en février 2013 afin de déterminer les priorités, de répertorier les sections de la deuxième édition des *Lignes directrices* qu'il fallait revoir et de définir de nouvelles recommandations potentielles. Une première version des questions PICO a été préparée pour la

collecte et l'analyse des éléments de preuve. Il a été jugé nécessaire de procéder à un examen des données de pharmacocinétique et de pharmacodynamique afin d'étayer les recommandations en matière de posologie et un sous-groupe a été créé à cet effet.

Après la réunion ayant permis de délimiter la portée des lignes directrices, le *Cochrane Infectious Diseases Group* de la *Liverpool School of Tropical Medicine* à Liverpool (Angleterre) a été chargé d'entreprendre les revues systématiques et d'évaluer la qualité des éléments probants pour chaque question prioritaire. Les revues ont donné lieu à des recherches approfondies concernant les rapports publiés ou non publiés des essais et à des recherches extrêmement précises dans le registre des essais du *Cochrane Infectious Diseases Group*, le registre central Cochrane des essais contrôlés (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) et les bases de données MEDLINE®, Embase et LILACS. Toutes les revues ont été mises en ligne dans la bibliothèque Cochrane (*Cochrane Library*). Lorsque les éléments de preuve issus des essais randomisés n'étaient pas suffisants, les revues publiées portant sur des études non randomisées ont été examinées.

Le sous-groupe dédié aux recommandations sur la posologie a examiné les études publiées qui avaient trait à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamique des médicaments antipaludiques, et étaient répertoriées dans MEDLINE® et Embase. Pour les analyses de pharmacocinétique et les simulations d'administration, les membres du sous-groupe ont eu recours à des données cliniques et de laboratoire brutes du *WorldWide Antimalarial Resistance Network* (réseau international sur la résistance aux antipaludiques) sur la concentration des antipaludiques dans le plasma ou le sang total mesurée à partir de tests validés chez certains patients. Les données avaient été soit incluses dans des publications soumises à un comité de lecture, soit présentées aux autorités de réglementation pour l'homologation des médicaments. Des modèles de pharmacocinétique de population ont été établis et des profils de concentration des médicaments antipaludiques dans le plasma ou le sang total ont été obtenus par simulation (1 000 fois généralement) pour différentes catégories de poids.

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices s'est réuni à l'occasion de deux réunions techniques, en novembre 2013 et en juin 2014, afin d'élaborer et de finaliser les recommandations établies sur la base des tableaux GRADE conçus à partir des réponses aux questions PICO. Les Lignes directrices ont été rédigées par un sous-comité du Groupe. À plusieurs reprises au cours de la préparation des lignes directrices, les différentes sections du document ou les recommandations ont été examinées par des experts et utilisateurs externes, qui ne faisaient pas partie du Groupe ; ces pairs examinateurs externes sont répertoriés ci-après. Les recommandations thérapeutiques, étayées par les revues systématiques et l'analyse des données de pharmacocinétique et de pharmacodynamique, ont été approuvées par consensus. Les points de désaccord ont été longuement discutés jusqu'à parvenir à un consensus ; il n'a pas été nécessaire de procéder à un vote.

Membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices

- Professeur K.I. Barnes, Division of Clinical Pharmacology, University of Cape Town (Afrique du Sud)
- Professeur F. Binka, (*coprésident*), University of Health and Allied Sciences, Ho, région de la Volta (Ghana)
- Professeur A. Bjorkman, Division des maladies infectieuses, Hôpital universitaire Karolinska, Stockholm (Suède)
- Professeur M.A. Faiz, Dev Care Foundation, Dhaka (Bangladesh)
- Professeur O. Gaye, Service de Parasitologie, Faculté de Médecine, Université Cheikh Anta Diop, Dakar-Fann (Sénégal)
- D^r S. Lutalo, King Faisal Hospital, Kigali (Rwanda)
- D^r E. Juma, Kenya Medical Research Institute, Centre for Clinical Research, Nairobi (Kenya)
- D^{re} A. McCarthy, Clinique médicale des voyageurs internationaux, Division Maladies infectieuses, L'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Canada)
- Professeur O. Mokuolu, Department of Paediatrics, University of Ilorin Teaching Hospital, Ilorin (Nigéria)
- D^r D. Sinclair, International Health Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^r L. Slutsker, Centers for Disease Control and Prevention, Georgia, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^r E. Tjitra, Institut national de la Santé et du Développement, Ministère de la santé, Jakarta (Indonésie)
- D^{re} N. Valecha, National Institute of Malaria Research, New Delhi (Inde)
- Professeur N. White (*coprésident*), Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol, Bangkok (Thaïlande)

Membres du sous-groupe chargé des recommandations sur la posologie

- Professeur K. Barnes, (*coprésident*)
- Professeur F. Binka
- D^r S. Lutalo
- D^r E. Juma
- Professeur O. Mokuolu
- D^r S. Parikh, Department of Medicine, Yale University School of Public Health, Connecticut (États-Unis d'Amérique)
- D^r D. Sinclair
- D^r J. Tarning, Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol, Bangkok (Thaïlande)
- D^{re} D.J. Terlow, Malawi-Liverpool Wellcome Trust Clinical Research Programme, Blantyre (Malawi)
- Professeur N. White (*coprésident*)

Groupe d'orientation sur les lignes directrices

- D^r A. Bosman, Programme mondial de lutte antipaludique,

OMS, Genève (Suisse)

- D^r K. Carter, Conseiller régional pour le paludisme, Bureau régional OMS des Amériques
- D^{re} N. Dhingra-Kumar, Politiques et personnels des systèmes de santé, OMS, Genève (Suisse)
- D^r M. Gomes, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, OMS, Genève (Suisse)
- D^r P.E. Olumese (*secrétaire*), Programme mondial de lutte antipaludique, OMS, Genève (Suisse)
- D^r F. Pagnoni, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, OMS, Genève (Suisse)
- D^r A.E.C. Rietveld, Programme mondial de lutte antipaludique, OMS, Genève (Suisse)
- D^r P. Ringwald, Programme mondial de lutte antipaludique, OMS, Genève (Suisse)

Examineurs externes

- D^r F. ter-Kuile, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} R. McGready, Shoklo Malaria Research Unit, Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol, Bangkok (Thaïlande)
- Professeur F. Nosten, Shoklo Malaria Research Unit, Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol, Bangkok (Thaïlande)

Spécialiste de la méthodologie des lignes directrices

Professeur P. Garner, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)

Déclarations d'intérêts

Conformément au règlement de l'OMS, les participants à la

consultation technique relative à la révision des Lignes directrices pour le traitement du paludisme ainsi que les experts membres du comité de lecture externe ont déclaré ceux de leurs intérêts qui étaient susceptibles d'entrer en ligne de compte dans le cadre de leur mandat. Ces déclarations ont été analysées en détail par le Comité. Bien que le Comité ait estimé qu'aucun des intérêts déclarés n'avait de rapport direct avec les délibérations ou les recommandations de la réunion, les participants qui avaient soumis de telles déclarations n'ont pas été admis à faire partie du sous-comité GRADE et du sous-comité chargé des recommandations, ni du groupe de rédaction. Conformément aux règlements de l'OMS, les déclarations d'intérêts ont été soumises à l'approbation du Service juridique de l'Organisation.

Le D^r K. Barnes a déclaré être cobénéficiaire de subventions de la part de la Fondation *Medicines for Malaria Venture* afin d'entreprendre des essais cliniques pour évaluer des médicaments antipaludiques.

Le D^r F. Binka a déclaré faire partie du réseau INDEPTH qui bénéficiait d'une subvention de recherche de la Fondation Bill & Melinda Gates pour mener des études post-homologation de phase IV sur « Eurartesim ».

Le D^r P. Garner a déclaré recevoir une subvention du *Department of International Development* (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) afin de veiller à ce que les lignes directrices mondiales et les décisions prises à l'échelle internationale reposent sur des éléments fiables.

La D^{re} N. Valecha a déclaré travailler en qualité d'investigatrice pour des essais cliniques financés par le *Department of Science and Technology* (Inde) et *Ranbaxy Laboratories Limited*. Il n'y avait pas d'avantages financiers, ni de conflits par rapport à l'objet de la présente revue.

Le Professeur N. White a déclaré être conseiller auprès de tous les laboratoires pharmaceutiques qui développent de nouveaux médicaments antipaludiques. Cette activité est réalisée à titre gracieux et n'est assortie d'aucun honoraire de consultant, ni d'aucune rémunération sous quelque forme que ce soit.

Référence

1. WHO Handbook for Guideline Development 2nd edition. World Health Organization, Geneva 2014; [Website](#)
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. : GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7650):924-6 [Pubmed Journal](#)
3. World malaria report 2020. World Health Organization, Geneva 2020; [Website](#)
4. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2015; [Website](#)
5. D'une charge élevée à un fort impact : une riposte ciblée contre le paludisme. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2018; [Website](#)
6. International travel and health. World Health Organization, Geneva 2012; [Website](#)
7. Cadre pour l'élimination du paludisme. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2017; [Website](#)
8. Yekutieli P : Problems of epidemiology in malaria eradication. *Bulletin of the World Health Organization* 1960;22 669-83 [Pubmed](#)
9. Cameron E, Battle KE, Bhatt S, Weiss DJ, Bisanzio D, Mappin B, et al. : Defining the relationship between infection prevalence and clinical incidence of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature communications* 2015;6 8170 [Pubmed Journal](#)
10. Cox J, Sovannaroth S, Dy Soley L, Ngor P, Mellor S, Roca-Feltre A : Novel approaches to risk stratification to support malaria elimination: an example from Cambodia. *Malaria journal* 2014;13 371 [Pubmed Journal](#)
11. A research agenda for malaria eradication: monitoring, evaluation, and surveillance. *PLoS medicine* 2011;8(1):e1000400 [Pubmed Journal](#)
12. Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases. World Health Organization, Geneva 2015; [Website](#)
13. Global vector control response 2017–2030. World Health Organization, Geneva 2017; [Website](#)
14. Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, Bisanzio D, Mappin B, Dalrymple U, et al. : The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature* 2015;526(7572):207-211 [Pubmed Journal](#)
15. Framework for a national vector control needs assessment. World Health Organization, Geneva 2017; [Website](#)
16. Carte des menaces du paludisme. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2021; [Website](#)
17. Kafy HT, Ismail BA, Mnzava AP, Lines J, Abdin MSE, Eltahir JS, et al. : Impact of insecticide resistance in *Anopheles arabiensis* on malaria incidence and prevalence in Sudan and the costs of mitigation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2017;114(52):E11267-E11275 [Pubmed Journal](#)
18. Kleinschmidt I, Bradley J, Knox TB, Mnzava AP, Kafy HT, Mbogo C, et al. : Implications of insecticide resistance for malaria vector control with long-lasting insecticidal nets: a WHO-coordinated, prospective, international, observational cohort study. *The Lancet. Infectious diseases* 2018;18(6):640-649 [Pubmed Journal](#)
19. Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme : résumé d'orientation. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2012; [Website](#)

20. Prequalified lists: vector control products (website). World Health Organization, Geneva 2021; [Website](#)
21. REX Consortium : Heterogeneity of selection and the evolution of resistance. Trends in ecology & evolution 2013;28(2):110-8 [Pubmed Journal](#)
22. Sternberg ED, Thomas MB : Insights from agriculture for the management of insecticide resistance in disease vectors. Evolutionary applications 2018;11(4):404-414 [Pubmed Journal](#)
23. Huijben S, Paaijmans KP : Putting evolution in elimination: Winning our ongoing battle with evolving malaria mosquitoes and parasites. Evolutionary applications 2018;11(4):415-430 [Pubmed Journal](#)
24. South A, Hastings IM : Insecticide resistance evolution with mixtures and sequences: a model-based explanation. Malaria journal 2018;17(1):80 [Pubmed Journal](#)
25. Cadre conceptuel d'un plan national de suivi et de gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2017; [Website](#)
26. Lutte contre le paludisme : surveillance, suivi et évaluation : un manuel de référence. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2018; [Website](#)
27. Risks associated with scale-back of vector control after malaria transmission has been reduced. Information note. World Health Organization, Geneva 2015; [Website](#)
28. Procédures pour tester la résistance aux insecticides chez les moustiques vecteurs du paludisme, Seconde édition. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2016; [Website](#)
29. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs). United Nations Environment Programme 2018; [Website](#)
30. Hawley WA, Phillips-Howard PA, ter Kuile FO, Terlouw DJ, Vulule JM, Ombok M, et al. : Community-wide effects of permethrin-treated bed nets on child mortality and malaria morbidity in western Kenya. The American journal of tropical medicine and hygiene 2003;68(4 Suppl):121-7 [Pubmed](#)
31. Russell TL, Lwetoijera DW, Maliti D, Chipwaza B, Kihonda J, Charlwood JD, et al. : Impact of promoting longer-lasting insecticide treatment of bed nets upon malaria transmission in a rural Tanzanian setting with pre-existing high coverage of untreated nets. Malaria journal 2010;9 187 [Pubmed Journal](#)
32. Govella NJ, Okumu FO, Killeen GF : Insecticide-treated nets can reduce malaria transmission by mosquitoes which feed outdoors. The American journal of tropical medicine and hygiene 2010;82(3):415-9 [Pubmed Journal](#)
33. Birget PLG, Koella JC : An Epidemiological Model of the Effects of Insecticide-Treated Bed Nets on Malaria Transmission. PloS one 2015;10(12):e0144173 [Pubmed Journal](#)
34. D'Alessandro U, Olaleye BO, McGuire W, Langerock P, Bennett S, Aikins MK, et al. : Mortality and morbidity from malaria in Gambian children after introduction of an impregnated bednet programme. Lancet (London, England) 1995;345(8948):479-83 [Pubmed](#)
35. Quiñones ML, Lines J, Thomson MC, Jawara M, Greenwood BM : Permethrin-treated bed nets do not have a 'mass-killing effect' on village populations of *Anopheles gambiae* s.l. in The Gambia. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 92(4):373-8 [Pubmed](#)
36. Pryce J, Richardson M, Lengeler C : Insecticide-treated nets for preventing malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(11): [Pubmed Journal Website](#)
37. Conditions for deployment of mosquito nets treated with a pyrethroid and piperonyl butoxide. World Health Organization, Geneva 2017; [Website](#)

38. Gleave K, Lissenden N, Richardson M, Choi L, Ranson H : Piperonyl butoxide (PBO) combined with pyrethroids in insecticide-treated nets to prevent malaria in Africa. The Cochrane database of systematic reviews 2018;11 CD012776 [Pubmed Journal](#)
39. Achieving and maintaining universal coverage with long-lasting insecticidal nets for malaria control. World Health Organization, Geneva 2017; [Website](#)
40. WHO recommendations on the sound management of old long-lasting insecticidal nets. World Health Organization, Geneva 2014; [Website](#)
41. Meeting report on the WHO Evidence Review Group on assessing comparative effectiveness of new vector control tools. World Health Organization, Geneva 2017; [Website](#)
42. Indoor residual spraying: An operational manual for IRS for malaria transmission, control and elimination. 2nd edition. World Health Organization, Geneva 2015; [Website](#)
43. WHO Guidance for countries on combining indoor residual spraying and long-lasting insecticidal nets. World Health Organization, Geneva 2014 ; [Website](#)
44. Choi L, Pryce J, Garner P : The combination of indoor residual spraying with insecticide-treated nets versus insecticide-treated nets alone for preventing malaria (Protocol). Cochrane Database Syst Rev 2017; [Journal Website](#)
45. Choi L, Pryce J, Garner P : Indoor residual spraying for preventing malaria in communities using insecticide-treated nets. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;(5): [Pubmed Journal Website](#)
46. Sluydts V, Durnez L, Heng S, Gryseels C, Canier L, Kim S, et al. : Efficacy of topical mosquito repellent (picaridin) plus long-lasting insecticidal nets versus long-lasting insecticidal nets alone for control of malaria: a cluster randomised controlled trial. The Lancet. Infectious diseases 2016;16(10):1169-1177 [Pubmed Journal](#)
47. Keeping the vector out: housing improvements for vector control and sustainable development. World Health Organization, Geneva 2017; [Website](#)
48. Larval source management: a supplementary measure for malaria vector control. An operational manual. World Health Organization, Geneva 2013; [Website](#)
49. Tusting LS, Bottomley C, Gibson H, Kleinschmidt I, Tatem AJ, Lindsay SW, et al. : Housing Improvements and Malaria Risk in Sub-Saharan Africa: A Multi-Country Analysis of Survey Data. PLoS medicine 2017;14(2):e1002234 [Pubmed Journal](#)
50. Choi L, Majambere S, Wilson AL : Larviciding to prevent malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;(8): [Pubmed Journal Website](#)
51. Walshe DP, Garner P, Adeel AA, Pyke GH, Burkot TR : Larvivorous fish for preventing malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;(12): [Pubmed Journal Website](#)
52. Maia MF, Kliner M, Richardson M, Lengeler C, Moore SJ : Mosquito repellents for malaria prevention. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(2): [Pubmed Journal Website](#)
53. Pryce J, Choi L, Richardson M, Malone D : Insecticide space spraying for preventing malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(11): [Pubmed Journal Website](#)
54. Guidance note on the control of residual malaria parasite transmission. World Health Organization, Geneva 2014; [Website](#)
55. Malaria control in humanitarian emergencies: an inter-agency field handbook, 2nd ed. World Health Organization, Geneva 2013; [Website](#)

56. Global strategic framework for integrated vector management. World Health Organization, Geneva 2004; [Website](#)
57. Indoor residual spraying: use of indoor residual spraying for scaling up global malaria control and elimination. World Health Organization, Geneva 2006; [Website](#)
58. Seventieth World Health Assembly : Agenda item 14.2. Global vector control response: an integrated approach for the control of vector-borne diseases. WHA70.16 31 May 2017;
59. Ethical issues associated with vector-borne diseases. Report of a scoping meeting, 23–24 February 2017. World Health Organization, Geneva 2017; [Website](#)
60. The evaluation process for vector control products. World Health Organization, Geneva 2017; [Website](#)
61. Roadmap for action 2014–2019: integrating equity, gender, human rights and social determinants into the work of WHO. World Health Organization, Geneva 2015; [Website](#)
62. White MT, Conteh L, Cibulskis R, Ghani AC : Costs and cost-effectiveness of malaria control interventions--a systematic review. Malaria journal 2011;10 337 [Pubmed Journal](#)
63. Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE) (website). World Health Organization, Geneva 2018; [Website](#)
64. Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny M-P, et al. : Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. Bulletin of the World Health Organization 2016;94(12):925-930 [Pubmed](#)
65. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. World Health Organization, Geneva 2016; [Website](#)
66. Core structure for training curricula on integrated vector management. World Health Organization, Geneva 2012; [Website](#)
67. A model quality assurance system for procurement agencies: recommendations for quality assurance systems focusing on prequalification of products and manufacturers, purchasing, storage and distribution of pharmaceutical products. World Health Organization, Geneva 2007; [Website](#)
68. How to design vector control efficacy trials: guidance on phase III vector control field trial design (provided by the Vector Control Advisory Group). World Health Organization, Geneva 2017; [Website](#)
69. White NJ : How antimalarial drug resistance affects post-treatment prophylaxis. Malaria journal 2008;7 9 [Pubmed Journal](#)
70. Poirot E, Skarbinski J, Sinclair D, Kachur SP, Slutsker L, Hwang J : Mass drug administration for malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2013;(12):CD008846 [Pubmed Journal](#)
71. The role of mass drug administration, mass screening and treatment, and focal screening and treatment for malaria. World Health Organization, Geneva 2015; [Website](#)
72. Orientations sur les mesures temporaires de lutte antipaludique dans les pays affectés par le virus Ebola. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2014; [Website](#)
73. Administration de masse de médicaments contre le paludisme à falciparum : manuel pratique. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2017; [Website](#)
74. Kayentao K, Garner P, van Eijk AM, Naidoo I, Roper C, Mulokozi A, et al. : Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa: systematic review and meta-analysis. JAMA 2013;309(6):594-604 [Pubmed Journal](#)

75. WHO policy brief for the implementation of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP)SP. World Health Organization, Geneva 2014; [Website](#)

76. Aponte JJ, Schellenberg D, Egan A, Breckenridge A, Carneiro I, Critchley J, et al. : Efficacy and safety of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for malaria in African infants: a pooled analysis of six randomised, placebo-controlled trials. *Lancet (London, England)* 2009;374(9700):1533-42 [Pubmed Journal](#)

77. 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. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2010; [Website](#)

78. Meremikwu MM, Donegan S, Sinclair D, Esu E, Oringanje C : Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;(2):CD003756 [Pubmed Journal](#)

79. Chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants : guide de terrain. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2013; [Website](#)

80. Malaria case management: operations manual. World Health Organization, Geneva 2009; [Website](#)

81. Integrated management of childhood illness for high HIV settings: chart booklet. World Health Organization, Geneva 2008; [Website](#)

82. Accès universel aux tests diagnostiques du paludisme : manuel pratique. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2011; [Website](#)

83. Malaria diagnosis: memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1988;66(5):575-94 [Pubmed](#)

84. Diagnostic microscopique du paludisme : manuel d'assurance qualité, version 2. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2016; [Website](#)

85. Kawamoto F, Billingsley PF : Rapid diagnosis of malaria by fluorescence microscopy. *Parasitology today (Personal ed.)* 1992;8(2):69-71 [Pubmed](#)

86. Malaria diagnosis: new perspectives. World Health Organization, Geneva 2003; [Website](#)

87. Malaria rapid diagnosis: making it work. Meeting report. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific 2003; [Website](#)

88. L'utilisation des tests diagnostiques rapides du paludisme. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional du Pacifique occidental 2004; [Website](#)

89. Transporting, Storing and Handling Malaria Rapid Diagnostic Tests in Health Clinics. World Health Organization, Geneva 2009; [Website](#)

90. Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: round 5. World Health Organization, Geneva 2014; [Website](#)

91. False-negative RDT results and implications of new reports of *P. falciparum* hrp 2/3 gene deletions. World Health Organization, Geneva 2017; [Website](#)

92. Abba K, Deeks JJ, Olliaro P, Naing C-M, Jackson SM, Takwoingi Y, et al. : Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated *P. falciparum* malaria in endemic countries. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011;(7):CD008122 [Pubmed Journal](#)

93. Critères de choix recommandés pour l'achat de tests de diagnostic rapide du paludisme. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2018; [Website](#)

94. Thiam S, Thior M, Faye B, Ndiop M, Diouf ML, Diouf MB, et al. : Major reduction in anti-malarial drug consumption in Senegal after nation-wide introduction of malaria rapid diagnostic tests. *PloS one* 2011;6(4):e18419 [Pubmed Journal](#)
95. Voller A : The immunodiagnosis of malaria. In: Wernsdorfer WH, McGregor I, editors. *Malaria. Principles and Practice of Malariology*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1988;1 815-827 [Website](#)
96. Bates I, Iboro J, Barnish G : Challenges in monitoring the impact of interventions against malaria using diagnostics. In: *Reducing malaria's burden. Evidence of effectiveness for decision-makers*. Global Health Council, Washington D.C. 2003; 33-39 [Website](#)
97. WHO Evidence review group on malaria diagnosis in low transmission settings. Meeting Report, World Health Organization, Geneva 2012; [Website](#)
98. Utilisation de l'artésunate-pyronaridine pour le traitement du paludisme simple. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2019; [Website](#)
99. Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, Garner P : Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009;(3):CD007483 [Pubmed Journal](#)
100. Zani B, Gathu M, Donegan S, Olliaro PL, Sinclair D : Dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;(1):CD010927 [Pubmed Journal](#)
101. Pyramax product information. Annex 1. Summary of product characteristics. European Medicines Agency (EMA), Europa EU [Website](#)
102. 16th meeting of the WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP). World Health Organization, Geneva 2019; [Website](#)
103. Bonnes pratiques d'achat pour les antipaludéens à base d'artémisinine. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2010; [Website](#)
104. Tarning J, Zongo I, Somé FA, Rouamba N, Parikh S, Rosenthal PJ, et al. : Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperaquine in children with uncomplicated falciparum malaria. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2012;91(3):497-505 [Pubmed Journal](#)
105. : The effect of dosing regimens on the antimalarial efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine: a pooled analysis of individual patient data. *PLoS medicine* 2013;10(12):e1001564; discussion e1001564 [Pubmed Journal](#)
106. Graves PM, Gelband H, Garner P : Primaquine or other 8-aminoquinoline for reducing P. falciparum transmission. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;(6):CD008152 [Pubmed Journal](#)
107. White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L : Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a Plasmodium falciparum gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. *Malaria journal* 2012;11 418 [Pubmed Journal](#)
108. Recht J, Ashley E, White N : Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines. World Health Organization, Geneva 2014; [Website](#)
109. Note d'orientation sur la primaquine en dose unique comme gamétocytocide dans le paludisme à Plasmodium falciparum. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2015; [Website](#)
110. McGready R, Lee SJ, Wiladphaingern J, Ashley EA, Rijken MJ, Boel M, et al. : Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *The Lancet. Infectious diseases* 2012;12(5):388-96 [Pubmed Journal](#)
111. Mosha D, Mazuguni F, Mrema S, Sevens E, Abdulla S, Genton B : Safety of artemether-lumefantrine exposure in first trimester of pregnancy: an observational cohort. *Malaria journal* 2014;13 197 [Pubmed Journal](#)

112. Gething PW, Elyazar IRF, Moyes CL, Smith DL, Battle KE, Guerra CA, et al. : A long neglected world malaria map: *Plasmodium vivax* endemicity in 2010. *PLoS neglected tropical diseases* 2012;6(9):e1814 [Pubmed Journal](#)
113. Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, Carter R : The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 64(1-2 Suppl):97-106 [Pubmed](#)
114. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SSG, Cox-Singh J, et al. : A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet (London, England)* 2004;363(9414):1017-24 [Pubmed](#)
115. Sutherland CJ, Tanomsing N, Nolder D, Oguike M, Jennison C, Pukrittayakamee S, et al. : Two nonrecombining sympatric forms of the human malaria parasite *Plasmodium ovale* occur globally. *The Journal of infectious diseases* 2010;201(10):1544-50 [Pubmed Journal](#)
116. Douglas NM, Lampah DA, Kenangalem E, Simpson JA, Poespoprodjo JR, Sugiarto P, et al. : Major burden of severe anemia from non-falciparum malaria species in Southern Papua: a hospital-based surveillance study. *PLoS medicine* 2013;10(12):e1001575; discussion e1001575 [Pubmed Journal](#)
117. Poespoprodjo JR, Fobia W, Kenangalem E, Lampah DA, Hasanuddin A, Warikar N, et al. : *Vivax* malaria: a major cause of morbidity in early infancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;48(12):1704-12 [Pubmed Journal](#)
118. Genton B, D'Acremont V, Rare L, Baea K, Reeder JC, Alpers MP, et al. : *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS medicine* 2008;5(6):e127 [Pubmed Journal](#)
119. Kochar DK, Das A, Kochar SK, Saxena V, Sirohi P, Garg S, et al. : Severe *Plasmodium vivax* malaria: a report on serial cases from Bikaner in northwestern India. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2009;80(2):194-8 [Pubmed](#)
120. Alexandre MA, Ferreira CO, Siqueira AM, Magalhães BL, Mourão MPG, Lacerda MV, et al. : Severe *Plasmodium vivax* malaria, Brazilian Amazon. *Emerging infectious diseases* 2010;16(10):1611-4 [Pubmed Journal](#)
121. Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T, et al. : Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet (London, England)* 1999;354(9178):546-9 [Pubmed](#)
122. William T, Menon J, Rajahram G, Chan L, Ma G, Donaldson S, et al. : Severe *Plasmodium knowlesi* malaria in a tertiary care hospital, Sabah, Malaysia. *Emerging infectious diseases* 2011;17(7):1248-55 [Pubmed Journal](#)
123. Barber BE, William T, Grigg MJ, Menon J, Auburn S, Marfurt J, et al. : A prospective comparative study of *knowlesi*, *falciparum*, and *vivax* malaria in Sabah, Malaysia: high proportion with severe disease from *Plasmodium knowlesi* and *Plasmodium vivax* but no mortality with early referral and artesunate therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;56(3):383-97 [Pubmed Journal](#)
124. Grigg MJ, William T, Barber BE, Parameswaran U, Bird E, Piera K, et al. : Combining parasite lactate dehydrogenase-based and histidine-rich protein 2-based rapid tests to improve specificity for diagnosis of malaria Due to *Plasmodium knowlesi* and other *Plasmodium* species in Sabah, Malaysia. *Journal of clinical microbiology* 2014;52(6):2053-60 [Pubmed Journal](#)
125. Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, Olliaro PL, Sinclair D : Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;(10):CD008492 [Pubmed Journal](#)
126. Dépistage du déficit en G6PD pour une utilisation sans risque de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* : note d'orientation. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2016; [Website](#)
127. Guide to G6PD deficiency rapid diagnostic testing to support *P. vivax* radical cure. World Health Organization, Geneva 2018; [Website](#)
128. Galappaththy GNL, Tharyan P, Kirubakaran R : Primaquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria treated with chloroquine. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;(10):CD004389 [Pubmed Journal](#)

129. Radeva-Petrova D, Kayentao K, ter Kuile FO, Sinclair D, Garner P : Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug regimen versus placebo or no treatment. The Cochrane database of systematic reviews 2014;(10):CD000169 [Pubmed Journal](#)
130. La prise en charge du paludisme grave : guide pratique, 3ème ed. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2013; [Website](#)
131. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG : Artesunate versus quinine for treating severe malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2012;(6):CD005967 [Pubmed Journal](#)
132. Note d'information de l'OMS sur l'anémie hémolytique tardive après le traitement à l'artésunate. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2013; [Website](#)
133. Hendriksen ICE, Mtove G, Kent A, Gesase S, Reyburn H, Lemnge MM, et al. : Population pharmacokinetics of intramuscular artesunate in African children with severe malaria: implications for a practical dosing regimen. Clinical pharmacology and therapeutics 2013;93(5):443-50 [Pubmed Journal](#)
134. Zaloumis SG, Tarning J, Krishna S, Price RN, White NJ, Davis TME, et al. : Population pharmacokinetics of intravenous artesunate: a pooled analysis of individual data from patients with severe malaria. CPT: pharmacometrics & systems pharmacology 2014;3 e145 [Pubmed Journal](#)
135. Esu E, Effa EE, Opie ON, Uwaoma A, Meremikwu MM : Artemether for severe malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2014;(9):CD010678 [Pubmed Journal](#)
136. Okebe J, Eisenhut M : Pre-referral rectal artesunate for severe malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2014;(5):CD009964 [Pubmed Journal](#)
137. Traitement de pré transfert du paludisme grave avec de l'artésunate par voie rectale. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2017; [Website](#)
138. Prequalification programme: A United Nations programme managed by WHO. World Health Organization, Geneva 2009; [Website](#)
139. Tools for monitoring antimalarial drug efficacy. World Health Organization, Geneva 2019; [Website](#)
140. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. World Health Organization, Geneva 2009; [Website](#)
141. Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy : genotyping to identify parasite populations. World Health Organization, Geneva 2008; [Website](#)
142. Report on antimalarial drug efficacy, resistance and response: 10 years of surveillance (2010-2019). World Health Organization, Geneva 2020; [Website](#)
143. Ajayi IO, Browne EN, Bateganya F, Yar D, Happi C, Falade CO, et al. : Effectiveness of artemisinin-based combination therapy used in the context of home management of malaria: a report from three study sites in sub-Saharan Africa. Malaria journal 2008;7 190 [Pubmed Journal](#)
144. A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines. World Health Organization, Geneva 2008; [Website](#)
145. von Seidlein L, Greenwood BM : Mass administrations of antimalarial drugs. Trends in parasitology 2003;19(10):452-60 [Pubmed](#)
146. Kaneko A, Taleo G, Kalkoa M, Yamar S, Kobayakawa T, Björkman A : Malaria eradication on islands. Lancet (London, England) 2000;356(9241):1560-4 [Pubmed](#)
147. Kondrashin A, Baranova AM, Ashley EA, Recht J, White NJ, Sergiev VP : Mass primaquine treatment to eliminate vivax malaria: lessons from the past. Malaria journal 2014;13 51 [Pubmed Journal](#)

148. Communicable disease surveillance and response systems: guide to monitoring and evaluating. World Health Organization, Geneva 2006; [Website](#)

149. Document d'orientation de l'OMS pour les pays préparant des demandes de financement pour la lutte antipaludique auprès du Fonds mondial (2020-2022). Organisation mondiale de la Santé, Genève 2020; [Website](#)

150. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. : [GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction]. Gaceta sanitaria 32(2):166.e1-166.e10 [Pubmed Journal](#)

151. Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. : The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. Health research policy and systems 2018;16(1):45 [Pubmed Journal](#)

152. GRADE Handbook: Introduction to GRADE Handbook. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group 2013; [Website](#)

153. Terminologie OMS du paludisme. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2017; [Website](#)

Annex: All evidence profiles, sorted by sections

1. RÉSUMÉ D'ORIENTATION

2. INTRODUCTION

3. ABRÉVIATIONS

4. PRÉVENTION

4.1. Lutte antivectorielle

4.1.1. Interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle

Question Clinique / PICO

Population:	Personnes exposées au risque de paludisme
Intervention:	Moustiquaires ou rideaux imprégnés d'insecticide
Comparateur:	Pas de moustiquaires

Résumé

Synthèse des éléments probants issus de la revue systématique

Sur les 23 études incluses, 21 étaient des essais contrôlés randomisés (ECR) en cluster (le cluster – ou grappe – étant représenté par les ménages pour six d'entre eux et les villages pour les 15 autres) et deux étaient des essais contrôlés randomisés au niveau de l'individu ; 12 études avaient comparé les MII à des moustiquaires non traitées et 11 études avaient comparé les MII à la non-utilisation de moustiquaire. Sur la base

des Régions de l'OMS, 12 études avaient été menées en Afrique (Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Gambie [deux études], Ghana, Kenya [trois études], Madagascar, République-Unie de Tanzanie, Sierra Leone), six dans les Amériques (Colombie, Équateur, Nicaragua [deux études], Pérou et Venezuela), quatre en Asie du Sud-Est (Inde, Myanmar, Thaïlande [deux études]) et une en Méditerranée orientale (Pakistan).

Moustiquaires imprégnées d'insecticide par rapport à

l'absence de moustiquaires imprégnées d'insecticide :
 Les MII réduisent le taux de mortalité juvénile toutes causes confondues par rapport à l'absence de moustiquaires.
 (Rapport des taux : 0,83 ; IC à 95 % : 0,77-0,89 ; cinq études ; preuves fiables)
 Les MII réduisent le taux d'accès palustres simples dus à *P. falciparum* par rapport à l'absence de moustiquaires.
 (Rapport des taux : 0,54 ; IC à 95 % : 0,48-0,60 ; cinq études ; preuves fiables)
 Les MII réduisent la prévalence de l'infection à *P. falciparum* par rapport à l'absence de moustiquaires.
 (Rapport des taux : 0,69 ; IC à 95 % : 0,54-0,89 ; cinq études ; preuves fiables)
 Les MII pourraient avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence de l'infection à *P. vivax* par rapport à l'absence de moustiquaires.
 (Rapport des risques : 1,00 ; IC à 95 % : 0,75-1,34 ; deux études ; preuves peu fiables)
 Les MII réduisent le taux d'incidence des accès palustres graves par rapport à l'absence de moustiquaires.
 (Rapport des taux : 0,56 ; IC à 95 % : 0,38-0,82 ; deux études ; preuves fiables)

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Pas de moustiquaires	Intervention Moustiquaires ou rideaux imprégnés d'insecticide	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Mortalité toutes causes confondues	Risque relatif 0.83 (CI 95% 0.77 – 0.89) Basé sur des données de 129,714 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	33 pour 1000	27 pour 1000	Elevée	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide réduisent la mortalité juvénile toutes causes confondues.
Accès palustres simples à <i>P. falciparum</i>	Risque relatif 0.54 (CI 95% 0.48 – 0.6) Basé sur des données de 32,699 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	178 pour 1000	96 pour 1000	Elevée	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide réduisent l'incidence des accès palustres simples à <i>P. falciparum</i> par rapport à l'absence de moustiquaires.
Accès palustres simples à <i>P. falciparum</i> (incidence cumulée)	Risque relatif 0.44 (CI 95% 0.31 – 0.62) Basé sur des données de 10,964 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	137 pour 1000	60 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ¹	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide réduisent probablement l'incidence des accès palustres simples à <i>P. falciparum</i> par rapport à l'absence de moustiquaires.
Prévalence de <i>P. falciparum</i>	Risque relatif 0.69 (CI 95% 0.54 – 0.89) Basé sur des données de 17,860 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	120 pour 1000	83 pour 1000	Elevée	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide réduisent la prévalence du paludisme à <i>P. falciparum</i> par rapport à l'absence de moustiquaires.

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Pas de moustiquaires	Intervention Moustiquaires ou rideaux imprégnés d'insecticide	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Accès palustres simples à P. vivax (incidence cumulée)	Risque relatif 0.61 (CI 95% 0.48 – 0.77) Basé sur des données de 10,972 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	149 pour 1000	91 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ²	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide réduisent probablement l'incidence des accès palustres simples à P. vivax par rapport à l'absence de moustiquaires.
Prévalence de P. vivax	Risque relatif 1 (CI 95% 0.75 – 1.34) Basé sur des données de 9,900 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	130 pour 1000	130 pour 1000	Basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ³	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide pourraient avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence du paludisme à P. vivax par rapport à l'absence de moustiquaires.
Accès palustres simples à Plasmodium spp.	Risque relatif 0.5 (CI 95% 0.28 – 0.9) Basé sur des données de 5,512 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	256 pour 1000	128 pour 1000	Basse En raison du caractère indirect très important des informations ⁴	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide réduisent l'incidence des accès palustres simples quelle que soit l'espèce de plasmodie en cause par rapport à l'absence de moustiquaires.
Accès palustres graves	Risque relatif 0.56 (CI 95% 0.38 – 0.82) Basé sur des données de 31,173 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	15 pour 1000	8 pour 1000	Elevée	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide réduisent l'incidence des accès palustres graves.

1. Incohérence: Aucun(e). Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Aucun(e). Biais de publication: Aucun(e).
2. Incohérence: Aucun(e). Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Aucun(e). Biais de publication: Aucun(e).
3. Incohérence: Aucun(e). Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux. Biais de publication: Aucun(e).
4. Incohérence: Aucun(e). Evidence indirecte: Très sérieux. Imprécision: Aucun(e). Biais de publication: Aucun(e).

Référence

36. Pryce J, Richardson M, Lengeler C : Insecticide-treated nets for preventing malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(11): [PubMed Journal Website](#)

Question Clinique / PICO

Population: Personnes exposées au risque de paludisme

Intervention: Moustiquaires ou rideaux imprégnés d'insecticide
Comparateur: Pas de moustiquaires

Résumé

Synthèse des éléments probants issus de la revue systématique

Sur les 23 études incluses, 21 étaient des essais contrôlés randomisés (ECR) en cluster (le cluster – ou grappe – étant représenté par les ménages pour six d'entre eux et les villages pour les 15 autres) et deux étaient des essais contrôlés randomisés au niveau de l'individu ; 12 études avaient comparé les MII à des moustiquaires non traitées et 11 études avaient comparé les MII à la non-utilisation de moustiquaire. Sur la base des Régions de l'OMS, 12 études avaient été menées en Afrique (Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Gambie [deux études], Ghana, Kenya [trois études], Madagascar, République-Unie de Tanzanie, Sierra Leone), six dans les Amériques (Colombie, Équateur, Nicaragua [deux études], Pérou et Venezuela), quatre en Asie du Sud-Est (Inde, Myanmar, Thaïlande [deux études]) et une en Méditerranée orientale (Pakistan).

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide par rapport aux moustiquaires non traitées :

Les MII réduisent probablement le taux de mortalité

juvénile toutes causes confondues par rapport aux moustiquaires non traitées.

(Rapport des taux : 0,67 ; IC à 95 % : 0,36-1,23) ; deux études ; preuves modérément fiables)

Les MII réduisent le taux d'accès palustres simples dus à *P. falciparum* par rapport aux moustiquaires non traitées. (Rapport des taux : 0,58 ; IC à 95 % : 0,43-0,79 ; cinq études ; preuves fiables)

Les MII réduisent la prévalence de *P. falciparum* par rapport aux moustiquaires non traitées.

(Rapport des risques : 0,81 ; IC à 95 % : 0,68-0,97 ; quatre études ; preuves fiables)

Les MII pourraient réduire le taux d'accès palustres simples dus à *P. vivax* par rapport aux moustiquaires non traitées.

(Rapport des taux : 0,73 ; IC à 95 % : 0,51-1,05 ; trois études ; preuves peu fiables)

L'effet des MII sur la prévalence de *P. vivax* par rapport à des moustiquaires non traitées n'est pas connu.

(Rapport des risques : 0,52 ; IC à 95 % : 0,13-2,04 ; deux études ; preuves très peu fiables)

Outcome Période	Résultats des études	Comparateur Pas de moustiquaires	Intervention Moustiquaires ou rideaux imprégnés d'insecticide	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Mortalité toutes causes confondues	Risque relatif 0.67 (CI 95% 0.36 – 1.23) Basé sur des données de 32,721 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	19 pour 1000	13 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide réduisent probablement la mortalité juvénile toutes causes confondues par rapport aux moustiquaires non traitées.
Accès palustres simples à <i>P. falciparum</i>	Risque relatif 0.58 (CI 95% 0.43 – 0.79) Basé sur des données de 2,084 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	180 pour 1000	104 pour 1000	Elevée	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide réduisent l'incidence des accès palustres simples à <i>P. falciparum</i> par rapport aux moustiquaires non traitées.
Prévalence de <i>P. falciparum</i>	Risque relatif 0.81 (CI 95% 0.68 – 0.97) Basé sur des données de 300 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques	85 pour 1000	69 pour 1000	Elevée	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide réduisent la prévalence du paludisme à <i>P. falciparum</i> par rapport aux moustiquaires non

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Pas de moustiquaires	Intervention Moustiquaires ou rideaux imprégnés d'insecticide	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion	
	randomisés)	(CI 95% 27 moins de – 3 moins de)			traitées.	
Accès palustres simples à P. vivax	Risque relatif 0.73 (CI 95% 0.51 – 1.05) Basé sur des données de 1,771 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés)	143 pour 1000	104 pour 1000	Difference: 39 moins de pour 1000 (CI 95% 70 moins de – 7 plus de)	Basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ²	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide pourraient réduire l'incidence des accès palustres simples à P. vivax par rapport aux moustiquaires non traitées.
Accès palustres simples à P. vivax (incidence cumulée)	Risque relatif 0.58 (CI 95% 0.3 – 1.14) Basé sur des données de 17,910 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés)	168 pour 1000	97 pour 1000	Difference: 71 moins de pour 1000 (CI 95% 118 moins de – 23 plus de)	Basse En raison de l'imprécision importante et de l'incohérence importante ³	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide pourraient réduire l'incidence des accès palustres simples à P. vivax par rapport aux moustiquaires non traitées.
Prévalence de P. vivax	Risque relatif 0.52 (CI 95% 0.13 – 2.04) Basé sur des données de 300 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	85 pour 1000	44 pour 1000	Difference: 41 moins de pour 1000 (CI 95% 74 moins de – 88 plus de)	Très basse En raison de l'imprécision importante et du caractère indirect très important des informations ⁴	Il est difficile de savoir si la proportion de personnes infectées par des parasites P. vivax est plus faible chez les personnes qui utilisent une MII que chez celles qui utilisent une moustiquaire non traitée.
Accès palustres simples à Plasmodium spp. (incidence cumulée)	Risque relatif 0.47 (CI 95% 0.17 – 1.28) Basé sur des données de 7,082 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	69 pour 1000	32 pour 1000	Difference: 37 moins de pour 1000 (CI 95% 57 moins de – 19 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁵	Les MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide réduisent probablement l'incidence des accès palustres simples quelle que soit l'espèce en cause par rapport aux moustiquaires non traitées.
Prévalence de Plasmodium spp.	Risque relatif 0.17 (CI 95% 0.05 – 0.53) Basé sur des données de 691 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	104 pour 1000	18 pour 1000	Difference: 86 moins de pour 1000 (CI 95% 99 moins de – 49 moins de)	Très basse En raison de l'imprécision importante et du caractère indirect très important des informations ⁶	Il est difficile de savoir si les MII réduisent la prévalence du paludisme, quelle que soit l'espèce en cause, par rapport aux moustiquaires non traitées.

1. **Imprécision: Sérieux.**
2. **Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.**
3. **Incohérence: Sérieux. Imprécision: Sérieux.**

4. **Evidence indirecte: Très sérieux. Imprécision: Très sérieux.**
5. **Imprécision: Sérieux.**
6. **Evidence indirecte: Très sérieux. Imprécision: Sérieux.**

Référence

36. Pryce J, Richardson M, Lengeler C : Insecticide-treated nets for preventing malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(11): [Pubmed Journal Website](#)

Question Clinique / PICO

Population: Personnes exposées au risque de paludisme
Intervention: Moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO
Comparateur: MID

Résumé

Synthèse des éléments probants issus de la revue systématique

Quinze essais répondaient aux critères d'inclusion : deux essais en laboratoire, huit essais menés avec des cases expérimentales et cinq essais contrôlés randomisés en cluster menés dans des villages.

L'un des essais menés à l'échelle du village a étudié l'effet des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO sur la prévalence de l'infection palustre dans une

zone où les moustiques présentent une forte résistance aux pyréthrianoïdes. La dernière évaluation 21 mois après l'intervention a montré que la prévalence du paludisme avait probablement diminué dans le bras d'intervention (OR : 0,40 ; IC à 95 % : 0,20-0,80 ; 1 essai, 1 comparaison, preuves modérément fiables).

D'autres essais avaient présenté des résultats entomologiques (non indiqués ici).

Outcome Période	Résultats des études	Comparator MID	Intervention PBO	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Prévalence du paludisme	Rapport d'Odds 0.4 (CI 95% 0.2 – 0.8) Basé sur des données de 3,966 chez des patients 1 Études.	527 pour 1000	211 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ¹	Par rapport aux MID standard, les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO diminuent probablement la prévalence du paludisme dans les zones où l'on observe un niveau de résistance élevé à l'insecticide.
		Différence: 316 moins de pour 1000 (CI 95% 422 moins de – 105 moins de)			

1. **Evidence indirecte: Sérieux.**

Référence

38. Gleave K, Lissenden N, Richardson M, Choi L, Ranson H : Piperonyl butoxide (PBO) combined with pyrethroids in insecticide-treated nets to prevent malaria in Africa. The Cochrane database of systematic reviews 2018;11 CD012776 [Pubmed Journal](#)

Question Clinique / PICO

Population: Personnes exposées au risque de paludisme
Intervention: PIH
Comparateur: Pas de PIH

Résumé

La pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations par rapport à l'absence de pulvérisation dans les zones de transmission instable :
 La PIH pourrait réduire l'incidence du paludisme par rapport à l'absence de pulvérisation.
 (Rapport des risques : 0,12 ; IC à 95 % : 0,04-0,31 ; une

étude ; preuves peu fiables)
 La PIH pourrait réduire la prévalence du parasite par rapport à l'absence de pulvérisation
 (Rapport des risques : 0,24 ; IC à 95 % : 0,17-0,34 ; une étude ; preuves peu fiables)

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Pas de PIH	Intervention PIH	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Incidence du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans dans les zones de forte transmission du paludisme	Risque relatif 0.86 (CI 95% 0.77 – 0.95) Basé sur des données de 884 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	650 pour 1000	560 pour 1000	Basse	En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ¹
Prévalence du parasite chez les enfants de moins de 5 ans dans les zones de forte transmission du paludisme	Risque relatif 0.94 (CI 95% 0.82 – 1.08) Basé sur des données de 452 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	680 pour 1000	630 pour 1000	Basse	En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ²

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Pas de PIH	Intervention PIH	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Incidence du paludisme quel que soit l'âge dans les zones où le paludisme est instable	Risque relatif 0.12 (CI 95% 0.04 – 0.31) Basé sur des données de 18,261 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	50 pour 1000	10 pour 1000	Basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ³	
		Différence: 40 moins de pour 1000 (CI 95% 50 moins de – 40 moins de)			
Prévalence du parasite chez les enfants âgés de 5 à 15 ans dans les zones où le paludisme est instable	Risque relatif 0.24 (CI 95% 0.17 – 0.34) Basé sur des données de 2,359 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	110 pour 1000	30 pour 1000	Basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ⁴	
		Différence: 80 moins de pour 1000 (CI 95% 90 moins de – 70 moins de)			

1. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.
2. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.
3. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.
4. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.

Question Clinique / PICO

Population: Personnes exposées au risque de paludisme
Intervention: PIH
Comparateur: MII

Résumé

La pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations par rapport aux moustiquaires imprégnées d'insecticide dans les zones de forte transmission :

La PIH pourrait réduire l'incidence du paludisme par rapport aux MII.

(Rapport des taux : 0,88 ; IC à 95 % : 0,78-0,98 ; une étude ; preuves peu fiables)

Il pourrait y avoir une légère différence ou pas de différence entre la PIH et les MII pour ce qui est de la prévalence du parasite.

(Rapport des risques : 1,06 ; IC à 95 % : 0,91-1,22 ; une étude ; preuves très peu fiables)

La pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations par rapport aux moustiquaires imprégnées d'insecticide dans les zones de transmission instable :

La PIH pourrait augmenter l'incidence du paludisme par rapport aux MII.

(Rapport des taux : 1,48 ; IC à 95 % : 1,37-1,60 ; une étude ; preuves peu fiables)

La PIH pourrait augmenter la prévalence du parasite par rapport aux MII.

(Rapport des risques : 1,70 ; IC à 95 % : 1,18-2,44 ; une étude ; preuves peu fiables)

Outcome Période	Résultats des études	Comparator MII	Intervention PIH	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Incidence du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans dans les zones de forte transmission du paludisme	Risque relatif 0.88 (CI 95% 0.78 – 0.98) Basé sur des données de 818 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	630 pour 1000	550 pour 1000	Basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ¹	Différence: 80 moins de pour 1000 (CI 95% 140 moins de – 10 moins de)
Prévalence du parasite chez les enfants de moins de 5 ans dans les zones de forte transmission du paludisme	Risque relatif 1.06 (CI 95% 0.91 – 1.22) Basé sur des données de 449 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	600 pour 1000	640 pour 1000	Basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ²	Différence: 40 plus de pour 1000 (CI 95% 50 moins de – 140 plus de)
Incidence du paludisme quel que soit l'âge dans les zones où le paludisme est instable	Risque relatif 1.48 (CI 95% 1.37 – 1.6) Basé sur des données de 88,100 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000	30 pour 1000	Basse En raison de l'imprécision importante et du caractère indirect important des informations ³	Différence: 10 plus de pour 1000 (CI 95% 10 plus de – 20 plus de)
Prévalence du parasite quel que soit l'âge dans les zones où le paludisme est instable	Risque relatif 1.7 (CI 95% 1.18 – 2.44) Basé sur des données de 52,934 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000	Basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ⁴	Différence: 0 moins de pour 1000 (CI 95% 0 moins de – 0 moins de)

1. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.
2. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.
3. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.
4. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.

Question Clinique / PICO

Population: Personnes exposées au risque de paludisme
Intervention: PIH
Comparateur: MII

Résumé

Comparaison de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations et des moustiquaires imprégnées d'insecticide :

Deux essais contrôlés randomisés ont été inclus dans la revue systématique. Les études avaient été menées dans une zone de forte transmission (République-Unie de Tanzanie) et dans une zone de transmission instable (Inde).

La PIH pourrait entraîner une réduction plus importante de l'incidence du paludisme que les MII dans les zones de forte transmission.

(Rapport des taux : 0,88 ; IC à 95 % : 0,78-0,98 ; une étude ; preuves peu fiables)

Il pourrait y avoir une légère différence ou pas de différence entre la PIH et les MII pour ce qui est de la

prévalence du parasite dans les zones de forte transmission.

(Odds ratio : 1,06 ; IC à 95 % : 0,91-1,22 ; une étude ; preuves peu fiables)

La PIH pourrait réduire l'incidence du paludisme dans une moindre proportion que les MII dans les zones de transmission instable.

(Rapport des taux : 1,48 ; IC à 95 % : 1,37-1,60 ; une étude ; preuves peu fiables)

Il pourrait y avoir une légère différence ou pas de différence entre la PIH et les MII pour ce qui est de la prévalence du parasite dans les zones de transmission instable.

(Odds ratio : 1,70 ; IC à 95 % : 1,18-2,44 ; une étude ; preuves peu fiables)

Outcome Période	Résultats des études	Comparator MII	Intervention PIH	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Incidence du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans dans les zones de forte transmission du paludisme	Risque relatif 0.88 (CI 95% 0.78 – 0.98) Basé sur des données de 818 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	630 pour 1000	550 pour 1000	Basse	En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ¹
Prévalence du parasite chez les enfants de moins de 5 ans dans les zones de forte transmission du paludisme	Risque relatif 1.06 (CI 95% 0.91 – 1.22) Basé sur des données de 449 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	600 pour 1000	640 pour 1000	Basse	En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ²
Incidence du paludisme quel	Risque relatif 1.48 (CI 95% 1.37 – 1.6) Basé sur des données	20	30	Basse	En raison de l'imprécision

Outcome Période	Résultats des études	Comparator MII	Intervention PIH	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
que soit l'âge dans les zones où le paludisme est instable	de 88,100 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	pour 1000	pour 1000	importante et du caractère indirect important des informations ³	
		Différence: 10 plus de pour 1000 (CI 95% 10 plus de – 20 plus de)			
Prévalence du parasite quel que soit l'âge dans les zones où le paludisme est instable	Risque relatif 1.7 (CI 95% 1.18 – 2.44) Basé sur des données de 52,934 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000	Basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ⁴	
		Différence: 0 moins de pour 1000 (CI 95% 0 moins de – 0 moins de)			

1. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.
2. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.
3. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.
4. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.

4.1.2. Association des moustiquaires imprégnées d'insecticide et de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Question Clinique / PICO

Population: Personnes exposées au risque de paludisme
Intervention: PIH + MII
Comparateur: MII

Résumé

La pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations en plus des moustiquaires imprégnées d'insecticide :

Quatre essais contrôlés randomisés ont été inclus dans la revue systématique. Les études avaient été menées au Bénin, en Érythrée, en Gambie et en République-Unie de Tanzanie.

L'ajout de la PIH aux MII a probablement peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme par rapport aux MII seules.

(Rapport des taux : 1,17 ; IC à 95 % : 0,92-1,46 ; deux études ; preuves modérément fiables)

L'ajout de la PIH aux MII pourrait avoir peu ou pas d'effet

sur la prévalence du parasite par rapport aux MII seules. (Odds ratio : 1,04 ; IC à 95 % : 0,73-1,48 ; quatre études ; preuves peu fiables)

On ne sait pas si ajouter la PIH aux MII réduit le taux d'inoculation entomologique par rapport aux MII seules. (Rapport des taux : 0,57 ; IC à 95 % : 0,26-1,25 ; deux études ; preuves très peu fiables)

L'ajout de la PIH aux MII a probablement peu ou pas d'effet sur la prévalence de l'anémie par rapport aux MII seules.

(Odds ratio : 1,04 ; IC à 95 % : 0,83-1,30 ; deux études ; preuves modérément fiables)

Une revue réalisée en 2014 sur la mise en place de la PIH en association avec la distribution de MII (en particulier de MID imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde) a démontré que, dans les endroits où la couverture par les MII est optimale et où celles-ci restent efficaces, l'utilité de la PIH pour réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme pourrait être limitée.

Des orientations de l'OMS ont été élaborées en conséquence pour souligner la nécessité de mettre en œuvre correctement soit la distribution de MII, soit la PIH plutôt que d'avoir recours aux deux interventions dans la même zone [43].

Outcome Période	Résultats des études	Comparator MII	Intervention PIH + MII	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Incidence du paludisme	Risque relatif 1.17 (CI 95% 0.92 – 1.46) Basé sur des données de 5,249 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	600 pour 1000	700 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	L'ajout de la PIH aux MII a probablement peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme par rapport aux MII seules.
Prévalence du paludisme	Rapport d'Odds 1.04 (CI 95% 0.73 – 1.48) Basé sur des données de 34,530 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)	180 pour 1000	190 pour 1000	Basse En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ²	L'ajout de la PIH aux MII pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence du parasite par rapport aux MII seules.
Taux d'inoculation entomologique	Risque relatif 0.57 (CI 95% 0.26 – 1.25) Basé sur des données de chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	1,170 pour 1000	670 pour 1000	Très basse En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision très importante ³	Nous ne savons pas s'il y a eu un effet sur le taux d'inoculation entomologique par rapport aux MII seules.
Prévalence de l'anémie (hémoglobine <8 g/dL)	Rapport d'Odds 1.04 (CI 95% 0.83 – 1.3) Basé sur des données de 12,940 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	50 pour 1000	50 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁴	L'ajout de la PIH aux MII a probablement peu ou pas d'effet sur la prévalence de l'anémie par rapport aux MII seules.

1. Imprécision: Sérieux.
2. Incohérence: Sérieux. Imprécision: Sérieux.
3. Incohérence: Sérieux. Imprécision: Très sérieux.
4. Imprécision: Sérieux.

Référence

45. Choi L, Pryce J, Garner P : Indoor residual spraying for preventing malaria in communities using insecticide-treated nets. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;(5): [Pubmed Journal Website](#)

4.1.3. Interventions complémentaires**Question Clinique / PICO**

Population: Personnes exposées au risque de paludisme
Intervention: Traitements larvicides
Comparateur: Pas de traitements larvicides

Résumé**Traitements larvicides par rapport à l'absence de traitements larvicides :**

Quatre études ont été incluses dans la revue systématique, parmi lesquelles une seule était un essai contrôlé randomisé ; les trois autres études n'étaient pas randomisées. Les études avaient été menées en Gambie, au Kenya, en République-Unie de Tanzanie et au Sri Lanka.

Traitements larvicides appliqués aux habitats aquatiques des moustiques de plus de 1 km² de superficie :

On ne sait pas si les traitements larvicides ont un effet sur l'incidence du paludisme par rapport à l'absence de traitements

(Odds ratio : 1,97 ; IC à 95 % : 1,39-2,81 ; une étude ; preuves très peu fiables)

On ne sait pas si les traitements larvicides ont un effet

sur la prévalence du parasite par rapport à l'absence de traitements

(Odds ratio : 1,49 ; IC à 95 % : 0,45-4,93 ; une étude ; preuves très peu fiables)

Traitements larvicides appliqués aux habitats aquatiques des moustiques de moins de 1 km² de superficie :

Les traitements larvicides réduisent probablement l'incidence du paludisme par rapport à l'absence de traitements.

(Rapport des taux : 0,20 ; IC à 95 % : 0,16-0,25 ; une étude ; preuves modérément fiables)

Les traitements larvicides pourraient réduire la prévalence du parasite par rapport à l'absence de traitements.

(Odds ratio : 0,72 ; IC à 95 % : 0,58-0,89 ; deux études ; preuves peu fiables)

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Pas de traitements larvicides	Intervention Traitements larvicides	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Incidence du paludisme – habitats >1 km ²	Rapport d'Odds 1.97 (CI 95% 1.39 – 2.81) Basé sur des données de 1,793 chez des patients 1 Études. (Etudes observationnelles)	230 pour 1000	370 pour 1000	Très basse En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ¹	Nous ne sommes pas certains des effets sur l'incidence du paludisme dans les zones où les habitats aquatiques des moustiques ont une superficie de plus de 1 km ² .
		Différence: 140 plus de pour 1000 (CI 95% 70 plus de – 230 plus de)			

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Pas de traitements larvicides	Intervention Traitements larvicides	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Prévalence du parasite – habitats >1 km ²	Rapport d'Odds 1.49 (CI 95% 0.45 – 4.93) Basé sur des données de 3,574 chez des patients 1 Études. (Etudes observationnelles)	140 pour 1000	190 pour 1000	Très basse En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision très importante ²	Nous ne sommes pas certains des effets sur la prévalence du parasite dans les zones où les habitats aquatiques des moustiques ont une superficie de plus de 1 km ² .
Incidence du paludisme – habitats <1 km ²	Risque relatif 0.2 (CI 95% 0.16 – 0.25) Basé sur des données de 4,649 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	230 pour 1000	50 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ³	Les traitements larvicides diminuent probablement l'incidence du paludisme par rapport à l'absence de traitements dans les zones où les habitats aquatiques des moustiques ont une superficie de moins de 1 km ² .
Prévalence du parasite – habitats <1 km ²	Rapport d'Odds 0.72 (CI 95% 0.58 – 0.89) (Etudes observationnelles)	120 pour 1000	90 pour 1000	Basse	Les traitements larvicides pourraient diminuer la prévalence du parasite par rapport à l'absence de traitements dans les zones où les habitats aquatiques des moustiques ont une superficie de moins de 1 km ² .

1. **Incohérence: Sévère. Imprécision: Sévère.**
2. **Incohérence: Sévère. Imprécision: Très sévère.**
3. **Imprécision: Sévère.**

Référence

50. Choi L, Majambere S, Wilson AL : Larviciding to prevent malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;(8): [Pubmed Journal Website](#)

Question Clinique / PICO

Population: Personnes exposées au risque de paludisme
Intervention: Répulsif topique
Comparateur: Placebo ou pas de répulsif topique

Résumé

RépuIsif topique par rapport à un placebo ou à l'absence de répuIsif topique :

Au total, six essais contrôlés randomisés ont été inclus dans la revue. Les études avaient été menées parmi les habitants du Cambodge, de l'État plurinational de Bolivie, de la République démocratique populaire lao et de la République-Unie de Tanzanie, et dans des populations particulières du Pakistan (réfugiés) et de Thaïlande (femmes enceintes).

On ne sait pas si les répuIsifs topiques ont un effet sur le paludisme clinique dû à *P. falciparum* (Rapport des risques : 0,65 ; IC à 95 % : 0,40-1,07 ; trois études ; preuves très peu fiables)

Les répuIsifs topiques pourraient avoir ou ne pas avoir un effet protecteur vis-à-vis de la parasitémie à *P. falciparum* (Rapport des risques : 0,84 ; IC à 95 % : 0,64-1,12 ; quatre études ; preuves peu fiables)

Les répuIsifs topiques pourraient augmenter le nombre de cas cliniques dus à *P. vivax* (Rapport des risques : 1,32 ; IC à 95 % : 0,99-1,76 ; deux études ; preuves peu fiables)

Les répuIsifs topiques pourraient avoir ou ne pas avoir un effet protecteur vis-à-vis de la parasitémie à *P. vivax* (Rapport des risques : 1,07 ; IC à 95 % : 0,80-1,41 ; trois études ; preuves peu fiables)

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Placebo ou pas de répuIsif topique	Intervention RépuIsif topique	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Paludisme clinique (<i>P. falciparum</i>)	Risque relatif 0.65 (CI 95% 0.4 – 1.07) Basé sur des données de 4,450 chez des patients 3 Études.	39 pour 1000	25 pour 1000	Très basse En raison du risque de biais élevé, de l'imprécision importante et de l'incohérence importante ¹	Nous ne savons pas si les répuIsifs topiques ont un effet sur les cas de paludisme dû à <i>P. falciparum</i> . Nous avons très peu confiance dans l'estimation de l'effet. Il y a de fortes chances pour que l'effet réel soit sensiblement différent de l'effet estimé.
Parasitémie (<i>P. falciparum</i>)	Risque relatif 0.84 (CI 95% 0.64 – 1.12) Basé sur des données de 13,310 chez des patients 4 Études.	15 pour 1000	12 pour 1000	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²	Les répuIsifs topiques pourraient avoir ou ne pas avoir un effet protecteur vis-à-vis de la parasitémie à <i>P. falciparum</i> . Nous avons une confiance limitée dans l'estimation de l'effet. L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.
Paludisme clinique (<i>P. vivax</i>)	Risque relatif 1.32 (CI 95% 0.99 – 1.76) Basé sur des données de 3,996 chez des patients 2 Études.	36 pour 1000	48 pour 1000	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ³	Les répuIsifs topiques pourraient augmenter le nombre de cas cliniques dus à <i>P. vivax</i> . Nous avons une confiance limitée dans l'estimation de l'effet. L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Placebo ou pas de répulsif topique	Intervention Répulsif topique	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Parasitémie (P. vivax)	Risque relatif 1.07 (CI 95% 0.8 – 1.41) Basé sur des données de 9,434 chez des patients 3 Études.	18 pour 1000	19 pour 1000	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁴	Les répulsifs topiques pourraient avoir ou ne pas avoir un effet protecteur vis-à-vis de la parasitémie à P. vivax. Nous avons une confiance limitée dans l'estimation de l'effet. L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.

1. **Risque de biais: Sévère. Incohérence: Sévère. Imprécision: Sévère.**
2. **Risque de biais: Sévère. Imprécision: Sévère.**
3. **Risque de biais: Sévère. Imprécision: Sévère.**
4. **Risque de biais: Sévère. Imprécision: Sévère.**

Référence

52. Maia MF, Kliner M, Richardson M, Lengeler C, Moore SJ : Mosquito repellents for malaria prevention. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(2): [Pubmed Journal Website](#)

Question Clinique / PICO

Population: Personnes exposées au risque de paludisme
Intervention: Vêtements imprégnés d'insecticide
Comparateur: Placebo ou vêtements non traités

Résumé

Vêtements imprégnés d'insecticide par rapport à un placebo ou à des vêtements non traités :
 Deux essais contrôlés randomisés ont été inclus dans la revue systématique. Les études avaient été menées dans des populations particulières en Colombie (personnel militaire) et au Pakistan (réfugiés afghans). Les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient avoir un effet protecteur contre le paludisme clinique dû à

P. falciparum.
 (Rapport des risques : 0,49 ; IC à 95 % : 0,29-0,83 ; deux études ; preuves peu fiables)
 Les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient avoir un effet protecteur contre le paludisme clinique dû à *P. vivax*.
 (Rapport des risques : 0,64 ; IC à 95 % : 0,40-1,01 ; deux études ; preuves peu fiables)

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Placebo ou vêtements non traités	Intervention Vêtements imprégnés d'insecticide	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Paludisme clinique (P. falciparum)	Risque relatif 0.49 (CI 95% 0.29 – 0.83) Basé sur des données de 997 chez des patients 2 Études.	35 pour 1000	17 pour 1000	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹	Les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient avoir un effet protecteur contre le paludisme clinique dû à P. falciparum. Nous avons une confiance limitée dans l'estimation de l'effet. L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.
Paludisme clinique (P. vivax)	Risque relatif 0.64 (CI 95% 0.4 – 1.01) Basé sur des données de 997 chez des patients 2 Études.	116 pour 1000	74 pour 1000	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²	Les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient avoir un effet protecteur contre le paludisme dû à P. vivax. Nous avons une confiance limitée dans l'estimation de l'effet. L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.

1. **Risque de biais: Sévère. Imprécision: Sévère.**
2. **Risque de biais: Sévère. Imprécision: Sévère.**

Référence

52. Maia MF, Kliner M, Richardson M, Lengeler C, Moore SJ : Mosquito repellents for malaria prevention. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(2): [Pubmed Journal Website](#)

Question Clinique / PICO

Population: Personnes exposées au risque de paludisme
Intervention: Répulsifs aériens
Comparateur: Placebo ou pas d'intervention de prévention du paludisme

Résumé

Les répulsifs aériens par rapport à un placebo ou à l'absence d'intervention de prévention du paludisme : Deux essais contrôlés randomisés ont été inclus dans la revue systématique. Les études avaient été menées en Chine et en Indonésie.

On ne sait pas si les répulsifs aériens protègent contre la parasitémie palustre. (Rapport des risques : 0,24 ; IC à 95 % : 0,03-1,72 ; deux études ; preuves très peu fiables)

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Placebo ou pas d'intervention de prévention du paludisme	Intervention Répulsifs aériens	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Parasitémie (toutes les espèces)	Risque relatif 0.24 (CI 95% 0.03 – 1.72) Basé sur des données de 6,683 chez des patients 2 Études.	10 pour 1000 Différence: 8 moins de pour 1000 (CI 95% 10 moins de – 8 plus de)	2 pour 1000	Très basse En raison du risque important de biais, de l'imprécision importante et de l'incohérence importante ¹	Nous ne savons pas si les répulsifs aériens protègent contre le paludisme. Nous avons très peu confiance dans l'estimation de l'effet. Il y a de fortes chances pour que l'effet réel soit sensiblement différent de l'effet estimé.

1. **Risque de biais: Sévère. Incohérence: Sévère. Imprécision: Sévère.**

Référence

52. Maia MF, Kliner M, Richardson M, Lengeler C, Moore SJ : Mosquito repellents for malaria prevention. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(2): [Pubmed Journal Website](#)

Question Clinique / PICO

Population: Personnes exposées au risque de paludisme
Intervention: Pulvérisation spatiale
Comparateur: Pas de pulvérisation spatiale

Résumé

La pulvérisation spatiale par rapport à l'absence de pulvérisation spatiale :

Au total, trois études de séries temporelles interrompues ont été incluses dans la revue. Ces études avaient été menées à Haïti (malathion appliqué par largage aérien) et en Inde (malathion appliqué par des pulvérisateurs à main ; malathion appliqué par des pulvérisateurs à main et des pulvérisateurs montés sur véhicule). Deux études contrôlées avant/après (un groupe par bras) avaient été menées en El Salvador (pyréthrine et PBO appliqués avec des pulvérisateurs montés sur véhicule) et en Malaisie (alphacyperméthrine appliquée avec des pulvérisateurs à main).

Toutes les études incluses étaient des études d'observation qui ont été, dans un premier temps, considérées comme apportant des preuves peu fiables. En raison du risque de biais dans les études, la fiabilité des preuves a même été abaissée à « très faible » (preuves très peu fiables).
On ne sait pas si la pulvérisation spatiale entraîne une réduction de l'incidence du paludisme.
(Rapport de taux d'échelon : 1,03 ; IC à 95 % : 0,58-1,82 ; cinq études ; preuves très peu fiables)
(Rapport de taux de pente : 0,88 ; IC à 95 % : 0,81-0,94 ; cinq études ; preuves très peu fiables)

Référence

53. Pryce J, Choi L, Richardson M, Malone D : Insecticide space spraying for preventing malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(11): [Pubmed Journal Website](#)

Question Clinique / PICO

Population:	Personnes exposées au risque de paludisme
Intervention:	Pulvérisation spatiale
Comparateur:	Pas de pulvérisation spatiale

Résumé

Synthèse des éléments probants issus de la revue systématique

Les auteurs ont recherché des essais pertinents jusqu'au 18 avril 2018 et identifié quatre études réalisées entre 1972 et 2000. Dans les quatre études, diverses méthodes d'application d'insecticide avaient été utilisées, avec notamment du matériel de pulvérisation portatif, et du matériel monté sur véhicule et sur avion. Différents insecticides, doses et temps de pulvérisation avaient également été utilisés en fonction de l'environnement local et du comportement des espèces de moustiques ciblées.

Dans trois études, les éléments probants ont été considérés comme inexploitable pour évaluer de façon fiable l'impact de la pulvérisation spatiale sur le nombre de cas de paludisme. L'étude restante, qui s'est déroulée dans un seul État en Inde et a porté sur une population totale de 18 460 personnes, a rapporté le nombre de cas de paludisme dans les années précédant et suivant l'introduction de la pulvérisation spatiale. D'après les éléments analysés, la pulvérisation spatiale a entraîné une diminution du nombre de cas de paludisme, mais comme l'essai date de plus de 30 ans et qu'il a été mené dans un seul État en Inde, on ne peut pas être certain que ces constatations soient applicables dans d'autres

régions où le paludisme est présent. Des recherches fiables dans divers contextes aideront à déterminer si et quand cette intervention peut être utile.

Dans l'ensemble des études incluses, l'incidence du paludisme a été la seule variable pour laquelle les résultats ont été rapportés avec un comparateur valide et pouvant être utilisée pour estimer l'effet de la pulvérisation spatiale. Une étude a rapporté l'incidence mensuelle du paludisme sur une période de quatre ans en incluant les données sur au moins un an avant et au moins deux ans après l'intervention (Tewari, 1990). Les résultats semblent indiquer que la pulvérisation spatiale a eu un effet sur l'incidence du paludisme. Cependant, le degré de fiabilité des preuves est très faible et on ne peut pas être certain que les preuves fournies reflètent l'impact réel de la pulvérisation spatiale sur l'incidence du paludisme. Les auteurs ne savent pas si la pulvérisation spatiale est à l'origine d'un changement net dans l'incidence du paludisme (RR : 1,00 ; IC à 95 % : 0,51-1,92 ; 1 étude, preuves très peu fiables). En outre, ils ne savent pas si la pulvérisation spatiale entraîne un changement dans la pente de la courbe d'incidence du paludisme au fil du temps (RR : 0,85 ; IC à 95 % : 0,79-0,91 ; 1 étude ; preuves très peu fiables).

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Pas de pulvérisation spatiale	Intervention Pulvérisation spatiale	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Nombre de cas de paludisme par mois (effet immédiat)	Risque relatif 1 (CI 95% 0.51 – 1.92) Basé sur des données de chez des patients 1 Études. (Études observationnelles)	6 pour 1000	6 pour 1000	Très basse En raison du risque important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ¹	Nous ne savons pas si la pulvérisation spatiale entraîne une inflexion immédiate de la courbe d'incidence du paludisme.
Nombre de cas de paludisme par mois (effet après 12 mois de suivi)	Risque relatif 0.85 (CI 95% 0.79 – 0.91) Basé sur des données de chez des patients 1 Études. (Études observationnelles)	6 pour 1000	1 pour 1000	Très basse En raison du risque important de biais, du caractère indirect important des informations et	Nous ne savons pas si la pulvérisation spatiale entraîne un changement dans la pente de la courbe d'incidence du paludisme au fil du temps.

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Pas de pulvérisation spatiale	Intervention Pulvérisation spatiale	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
				de l'imprécision importante ²	

1. **Risque de biais: Sérieux. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.**
2. **Risque de biais: Sérieux. Evidence indirecte: Sérieux. Imprécision: Sérieux.**

Référence

53. Pryce J, Choi L, Richardson M, Malone D : Insecticide space spraying for preventing malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(11): [Pubmed](#) [Journal Website](#)

4.1.4. Autres aspects à prendre en considération pour la lutte antivectorielle

4.1.4.1. Situations particulières

4.1.4.2. Défis associés à la mise en œuvre

4.1.4.3. Suivi et évaluation de la lutte antivectorielle

4.1.5. Besoins en matière de recherche

4.2. Chimiothérapies préventives et administration de masse de médicaments

4.2.1. Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (TPIg)

Question Clinique / PICO

Population: Zones d'endémie palustre
Intervention: Trois doses ou plus de sulfadoxine-pyriméthamine
Comparateur: Deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Deux doses de sulfadoxine- pyriméthamine	Intervention Trois doses ou plus de sulfadoxine- pyriméthamine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Anémie sévère au cours du 3e trimestre	Risque relatif 0.73 (CI 95% 0.48 – 1.11) Basé sur des données de 2,196 chez des patients 6 Études. (Essais cliniques randomisés)	34 pour 1000	25 pour 1000	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹	
Anémie au cours du 3e trimestre	Risque relatif 0.95 (CI 95% 0.9 – 1.01) Basé sur des données de 2,088 chez des patients 7 Études. (Essais cliniques randomisés)	509 pour 1000	484 pour 1000	Modérée En raison du risque important de biais ²	
Parasitémie à l'accouchement	Risque relatif 0.68 (CI 95% 0.52 – 0.89) Basé sur des données de 2,096 chez des patients 7 Études. (Essais cliniques randomisés)	92 pour 1000	63 pour 1000	Modérée En raison du risque important de biais ³	

- Risque de biais: Sévère.** L'effet le plus important a été observé dans un essai associé à un risque élevé de biais de sélection ; la suppression de cet essai entraîne la perte de la significativité statistique. Aucun des trois essais n'a pas été mené en aveugle et tous présentaient un taux élevé d'attrition.. **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique est faible. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les trois études ont été menées au Kenya (1996), au Burkina Faso (2005) et au Malawi (2005) chez des femmes au cours de leur première ou deuxième grossesse. . **Imprécision: Sévère.** Ces essais ne disposaient pas de la puissance statistique suffisante. Détecter avec certitude une réduction relative de 25 % de l'anémie sévère nécessiterait une taille d'échantillon de plus de 12 000 personnes..
- Risque de biais: Sévère.** Deux essais étaient associés à un risque élevé de biais de sélection, trois n'avaient pas été menés en aveugle et quatre présentaient un taux élevé d'attrition.. **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les quatre études ont été menées au Kenya (1996), en Zambie (2004), au Burkina Faso (2005) et au Malawi (2005) chez des femmes au cours de leur première ou deuxième grossesse. . **Imprécision: Aucun(e).** Cette méta-analyse dispose de la puissance nécessaire pour mettre un effet en évidence..
- Risque de biais: Sévère.** Deux des trois études étaient associées à un risque élevé de biais de sélection. Les trois présentaient un taux élevé d'attrition.. **Incohérence: Aucun(e).** Une analyse de sous-groupe laisse entendre que l'effet pourrait être plus important chez les femmes infectées par le VIH. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les trois essais ont été menés au Kenya (1996), en Zambie (2004) et au Malawi (2005) chez des femmes au cours de leur première ou deuxième grossesse. Dans deux essais, l'analyse a été stratifiée en fonction du statut par rapport au VIH. . **Imprécision: Aucun(e).** Cette méta-analyse dispose de la puissance nécessaire pour mettre un effet en évidence..

Question Clinique / PICO

Population: Zones d'endémie palustre
Intervention: Trois doses ou plus de sulfadoxine-pyriméthamine

Comparateur: Deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine

Outcome Période	Résultats des études	Comparateur Deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine	Intervention Trois doses ou plus de sulfadoxine-pyriméthamine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Avortement spontané	Risque relatif 1.43 (CI 95% 0.88 – 2.33) Basé sur des données de 2,471 chez des patients 6 Études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000	Très basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision très importante ¹	
Mortinaissance	Risque relatif 1.14 (CI 95% 0.85 – 1.55) Basé sur des données de 2,676 chez des patients 7 Études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000	34 pour 1000	Très basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision très importante ²	
Mortalité néonatale	Risque relatif 0.88 (CI 95% 0.57 – 1.35) Basé sur des données de 2,405 chez des patients 6 Études. (Essais cliniques randomisés)	21 pour 1000	18 pour 1000	Très basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision très importante ³	
Naissance prématurée	Risque relatif 1.28 (CI 95% 0.9 – 1.82) Basé sur des données de 2,579 chez des patients 7 Études. (Essais cliniques randomisés)	122 pour 1000	116 pour 1000	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁴	
Faible poids de naissance	Risque relatif 0.8 (CI 95% 0.69 – 0.94) Basé sur des données de 2,190 chez des patients 7 Études. (Essais cliniques randomisés)	167 pour 1000	134 pour 1000	Elevée ⁵	
Parasitémie placentaire	Risque relatif 0.51 (CI 95% 0.38 – 0.68) Basé sur des données de 1,436 chez des patients 6 Études. (Essais cliniques randomisés)	63 pour 1000	32 pour 1000	Elevée ⁶	

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine	Intervention Trois doses ou plus de sulfadoxine-pyriméthamine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Taux d'hémoglobine dans le sang de cordon	Risque relatif	CI 95%			
Poids de naissance moyen	Basé sur des données de: 2,190 chez des patients 7 Études. (Essais cliniques randomisés)	Sulfadoxine-pyrimethamine (2 doses): Mean birth weight in the control groups ranged from 2722 g to 3239 g. Sulfadoxine-pyrimethamine (≥ 3 doses): Mean birth weight in the intervention groups was 56 g higher (29 to 83 g higher).		Elevée 7	

1. **Risque de biais: Sévère.** Deux études étaient associées à un risque élevé de biais de sélection ; en outre, les trois études n'ont pas été menées en aveugle et étaient associées à un risque élevé de biais d'attrition.. **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les trois études ont été menées au Kenya (1996), au Malawi (2005) et au Burkina Faso (2008) chez des femmes au cours de leur première ou deuxième grossesse. . **Imprécision: Très sévère.** Les essais ne disposaient pas de la puissance statistique suffisante pour mettre un effet en évidence. Détecter avec certitude une réduction de 25 % de la mortalité nécessiterait une taille d'échantillon de plus de 25 000 personnes..
2. **Risque de biais: Sévère.** Deux études étaient associées à un risque élevé de biais de sélection ; en outre, les trois études n'ont pas été menées en aveugle et étaient associées à un risque élevé de biais d'attrition.. **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les trois études ont été menées au Kenya (1996), au Malawi (2005) et au Burkina Faso (2008) chez des femmes au cours de leur première ou deuxième grossesse. . **Imprécision: Très sévère.** Les essais ne disposaient pas de la puissance statistique suffisante pour mettre un effet en évidence. Détecter avec certitude une réduction de 25 % de la mortalité nécessiterait une taille d'échantillon de plus de 14 000 personnes..
3. **Risque de biais: Sévère.** Deux études étaient associées à un risque élevé de biais de sélection ; en outre, les trois études n'ont pas été menées en aveugle et étaient associées à un risque élevé de biais d'attrition. . **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les trois études ont été menées au Kenya (1996), au Malawi (2005) et au Burkina Faso (2008) chez des femmes au cours de leur première ou deuxième grossesse. . **Imprécision: Très sévère.** Les essais ne disposaient pas de la puissance statistique suffisante pour mettre un effet en évidence. Détecter avec certitude une réduction de 25 % de la mortalité nécessiterait une taille d'échantillon de plus de 14 000 personnes..
4. **Risque de biais: Sévère.** Deux des quatre études étaient associées à un risque élevé de biais de sélection et trois étaient associées à un risque élevé de biais d'attrition. . **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les quatre études ont été menées au Kenya (1996), en Zambie (2004), au Malawi (2005) et au Burkina Faso (2008) chez des femmes au cours de leur première ou deuxième grossesse.. **Imprécision: Sévère.** L'IC à 95 % n'exclut pas des effets qui pourraient être importants sur le plan clinique. Détecter avec certitude une réduction de 25 % des naissances prématurées nécessiterait une taille d'échantillon >2 500 personnes..
5. **Risque de biais: Aucun(e).** Deux études sont associées à un faible risque de biais. La suppression des essais associés à un risque élevé de biais n'a pas affecté l'estimation de l'effet. . **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Ces études ont été menées au Kenya (1996), en Zambie (2004), au Malawi (2005 et 2006), au Mali (2008) et au Burkina Faso (2008) chez des femmes au cours de leur première ou deuxième grossesse.. **Imprécision: Aucun(e).** La taille de l'échantillon est suffisamment importante pour détecter une différence entre les deux schémas thérapeutiques et le résultat est statistiquement significatif.

6. **Risque de biais: Aucun(e).** Deux études sont associées à un faible risque de biais. La suppression des essais associés à un risque élevé de biais n'a pas affecté l'estimation de l'effet. **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Ces études ont été menées au Kenya (1996), en Zambie (2004), au Malawi (2005) et au Mali (2008) chez des femmes au cours de leur première ou deuxième grossesse. **Imprécision: Aucun(e).** La taille de l'échantillon est suffisamment importante pour détecter une différence entre les deux schémas thérapeutiques et le résultat est statistiquement significatif.

7. **Risque de biais: Aucun(e).** Deux études sont associées à un faible risque de biais. La suppression des essais associés à un risque élevé de biais n'a pas affecté l'estimation de l'effet. **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Ces études ont été menées au Kenya (1996), en Zambie (2004), au Malawi (2005 et 2006), au Mali (2008) et au Burkina Faso (2008) chez des femmes au cours de leur première ou deuxième grossesse. **Imprécision: Aucun(e).** La taille de l'échantillon est suffisamment importante pour détecter une différence entre les deux schémas thérapeutiques et le résultat est statistiquement significatif.

4.2.2. Traitement préventif intermittent du paludisme chez le nourrisson (TPI_n)

4.2.3. Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS)

Question Clinique / PICO

Population: Enfants âgés de <5 ans (zones où la transmission a un caractère saisonnier)
Intervention: Traitement habituel avec des doses complètes d'antipaludiques (amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine, artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine ou sulfadoxine-pyriméthamine seule) tous les 1 à 2 mois au cours de la saison de transmission palustre
Comparateur: Placebo

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Placebo	Intervention CPS	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Décès toutes causes confondues (pour 1000 par an)	Risque relatif 0.66 (CI 95% 0.31 – 1.39) Basé sur des données de 9,533 chez des patients 6 Études. (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000	2 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	
		Différence: 1 moins de pour 1000 (CI 95% 2 moins de – 1 plus de)			
Anémie modérément sévère (pour 1000 par an)	Risque relatif 0.71 (CI 95% 0.52 – 0.98) Basé sur des données de 8,805 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	67 pour 1000	48 pour 1000	Modérée En raison de l'incohérence importante ²	
		Différence: 19 moins de pour 1000 (CI 95% 32 moins de – 1 moins de)			

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Placebo	Intervention CPS	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Événements indésirables graves imputables aux médicaments	Risque relatif Basé sur des données de 9,533 chez des patients 6 Études. (Essais cliniques randomisés)		CI 95%	Modérée En raison de l'imprécision importante ³	
Événements indésirables non graves	Risque relatif Basé sur des données de 9,533 chez des patients 6 Études. (Essais cliniques randomisés)		CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ⁴	
Paludisme clinique	Basé sur des données de: 9,321 chez des patients 6 Études. (Essais cliniques randomisés)		Placebo: 2.5 épisodes per child per year (The incidence of malaria in the control groups was 2.88 épisodes per child per year in Burkina Faso, 2.4 in Mali and 2.25 in Senegal). SMC: 0.7 épisodes per child per year (0.4 to 1.0). Rate ratio: 0.26 (0.17 to 0.38).	Elevée ⁵	
Paludisme grave	Basé sur des données de: 5,964 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)		Placebo: 35 épisodes per 1000 children per year (The incidence of severe malaria in the control groups was 32 per 1000 children per year in Burkina Faso and 37 per 1000 children per year in Mali). SMC: 9 épisodes per 1000 children per year (4 to 27). Rate ratio 0.27 (0.1 to 0.76).	Elevée ⁶	

- 1. Imprécision: Sérieux.** Le nombre de décès dans ces essais était très faible et aucun des essais ne disposait de la puissance statistique suffisante pour mettre en évidence un effet sur la mortalité. Des essais de plus grande envergure sont nécessaires pour pouvoir démontrer cet effet avec certitude. Une réduction du nombre de décès serait cohérente avec les éléments probants de grande qualité qui attestent d'une réduction du nombre de cas de paludisme grave..
- 2. Risque de biais: Aucun(e).** Il n'y avait aucune raison de procéder à une rétrogradation en raison du caractère indirect des informations, de l'imprécision ou des limites des études. . **Incohérence: Sérieux.** Ces cinq essais présentaient une hétérogénéité notable et les essais menés en Gambie et au Ghana n'ont pas montré d'effet. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'incohérence.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Il n'y avait aucune raison de procéder à une rétrogradation en raison du caractère indirect des informations, de l'imprécision ou des limites des études. . **Imprécision: Aucun(e).** Il n'y avait aucune raison de procéder à une rétrogradation en raison du caractère indirect des informations, de l'imprécision ou des limites des études..
- 3. Imprécision: Sérieux.** . Aucun événement indésirable grave imputable aux médicaments n'a été signalé. Rétrogradation de 1 échelon en raison d'un manque de précision, en ce sens que les essais de cette taille ne disposent pas d'une puissance suffisante pour détecter ou exclure sans réserve des événements indésirables graves qui sont rares..
- 4. Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison des limites des études. Les sept essais ont fait état d'événements indésirables ; toutefois, dans certains essais, on ne sait pas si les méthodes utilisées pour recueillir ces

données étaient appropriées. Le seul événement indésirable à avoir été statistiquement plus fréquent avec la CPS était les vomissements après l'amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine..

5. **Risque de biais: Aucun(e).** Les essais ont été menés chez des enfants âgés <5 ans au Burkina Faso, en Gambie, au Ghana, au Mali (deux) et au Sénégal. Dans trois études, l'amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine était administrée une fois par mois, dans deux études, la sulfadoxine-pyriméthamine était administrée tous les 2 mois, et dans une étude, la sulfadoxine-pyriméthamine + artésunate était administrée une fois par mois. Dans deux études, dans lesquelles des moustiquaires imprégnées d'insecticide étaient également distribuées, les effets bénéfiques persistaient même lorsque l'utilisation de moustiquaires était >90 %. Il n'y avait aucune raison de procéder à une rétrogradation en raison de l'incohérence, du caractère indirect des informations, de l'imprécision ou des limites des études. . **Incohérence: Aucun(e).** Il n'y avait aucune raison de procéder à une rétrogradation en raison de l'incohérence, du caractère indirect des informations, de l'imprécision ou des limites des études.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Il n'y avait aucune raison de procéder à une rétrogradation en raison de l'incohérence, du caractère indirect des informations, de l'imprécision ou des limites des études. . **Imprécision: Aucun(e).** Il n'y avait aucune raison de procéder à une rétrogradation en raison de l'incohérence, du caractère indirect des données, de l'imprécision ou des limites des études..

6. **Risque de biais: Aucun(e).** Les essais ont été menés chez des enfants âgés <5 ans au Burkina Faso, en Gambie, au Ghana, au Mali (deux) et au Sénégal. Dans trois études, l'amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine était administrée une fois par mois, dans deux études, la sulfadoxine-pyriméthamine était administrée tous les 2 mois, et dans une étude, la sulfadoxine-pyriméthamine + artésunate était administrée une fois par mois. Dans deux études, dans lesquelles des moustiquaires imprégnées d'insecticide étaient également distribuées, les effets bénéfiques persistaient même lorsque l'utilisation de moustiquaires était >90 %. Il n'y avait aucune raison de procéder à une rétrogradation en raison de l'incohérence, du caractère indirect des informations, de l'imprécision ou des limites des études.. **Incohérence: Aucun(e).** Il n'y avait aucune raison de procéder à une rétrogradation en raison de l'incohérence, du caractère indirect des informations, de l'imprécision ou des limites des études. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Il n'y avait aucune raison de procéder à une rétrogradation en raison de l'incohérence, du caractère indirect des informations, de l'imprécision ou des limites des études.. **Imprécision: Aucun(e).** Il n'y avait aucune raison de procéder à une rétrogradation en raison de l'incohérence, du caractère indirect des informations, de l'imprécision ou des limites des études..

5. PRISE EN CHARGE DES CAS

5.1. Diagnostic du paludisme (2015)

5.2. Traitement du paludisme non compliqué

5.2.1. Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA)

Question Clinique / PICO

Population:	Malades présentant un paludisme non compliqué à <i>P. falciparum</i> (zones d'endémie palustre en Afrique)
Intervention:	Dihydroartémisinine + pipéraquline une fois par jour pendant 3 jours
Comparateur:	Artéméter + luméfantrine deux fois par jour pendant 3 jours

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artéméter + luméfantrine	Intervention Dihydroartémi sinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Échec thérapeutique – avant correction par PCR ¹ 28 jours	Risque relatif 0.34 (CI 95% 0.3 – 0.39) Basé sur des données de 6,200 chez des patients 9 Études. (Essais cliniques randomisés)	230 pour 1000	78 pour 1000	Elevée ²	Difference: 152 moins de pour 1000 (CI 95% 161 moins de – 140 moins de)
Échec thérapeutique – après correction par PCR ³ 28 jours	Risque relatif 0.42 (CI 95% 0.29 – 0.62) Basé sur des données de 5,417 chez des patients 9 Études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000	13 pour 1000	Elevée ⁴	Difference: 17 moins de pour 1000 (CI 95% 21 moins de – 11 moins de)
Échec thérapeutique – avant correction par PCR ⁵ 63 jours	Risque relatif 0.71 (CI 95% 0.65 – 0.78) Basé sur des données de 3,200 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	450 pour 1000	320 pour 1000	Elevée ⁶	Difference: 130 moins de pour 1000 (CI 95% 157 moins de – 99 moins de)
Échec thérapeutique – après correction par PCR ⁷ 63 jours	Risque relatif 0.72 (CI 95% 0.5 – 1.04) Basé sur des données de 2,097 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	60 pour 1000	43 pour 1000	Elevée ⁸	Difference: 17 moins de pour 1000 (CI 95% 30 moins de – 2 plus de)

1. avant correction par PCR

2. **Risque de biais: Aucun(e).** Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais. L'exclusion des études associées à un risque élevé ou incertain de biais de sélection ou de détection n'a pas modifié le résultat.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : tous les essais présentaient des résultats similaires et l'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés dans des zones de transmission variable (dans l'est, l'ouest et le sud de l'Afrique). La plupart des études ne concernaient que les enfants.. **Imprecision: Aucun(e).** Pas d'imprecision importante : l'IC à 95 % indique un effet bénéfique notable et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre ce résultat en évidence.. **Biais de publication: Aucun(e).**

3. après correction par PCR

4. **Risque de biais: Aucun(e).** Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu

élevé de biais. L'exclusion des études associées à un risque élevé ou incertain de biais de sélection ou de détection n'a pas modifié le résultat.. **Incohérence: Aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : tous les essais présentaient des résultats similaires et l'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés dans des zones de transmission variable (dans l'est, l'ouest et le sud de l'Afrique). La plupart des études ne concernaient que les enfants.. **Imprécision: Aucun(e)**. Pas d'imprécision importante : même si les données sont en faveur de la dihydroartémisinine + pipéraquline, le taux d'échec thérapeutique après correction par PCR était <5 % pour les deux médicaments.. **Biais de publication: Aucun(e)**.

5. avant correction par PCR

6. **Risque de biais: Aucun(e)**. Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais. L'exclusion des études associées à un risque élevé ou incertain de biais de sélection ou de détection n'a pas modifié le résultat.. **Incohérence: Aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : à ce stade, les données des essais présentent une incohérence ; les deux montrent un effet bénéfique avec la dihydroartémisinine + pipéraquline, mais d'ampleur variable.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés dans des zones de transmission variable (dans l'est, l'ouest et le sud de l'Afrique). La plupart des études ne concernaient que les enfants.. **Imprécision: Aucun(e)**. Pas d'imprécision importante : l'IC à 95 % indique un effet bénéfique notable et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre ce résultat en évidence. . **Biais de publication: Aucun(e)**.

7. après correction par PCR

8. **Risque de biais: Aucun(e)**. Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais. L'exclusion des études associées à un risque élevé ou incertain de biais de sélection ou de détection n'a pas modifié le résultat.. **Incohérence: Aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le taux d'échec thérapeutique avec la dihydroartémisinine + pipéraquline était <5 % dans les deux essais.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés dans des zones de transmission variable (dans l'est, l'ouest et le sud de l'Afrique). La plupart des études ne concernaient que les enfants. . **Imprécision: Aucun(e)**. Pas d'imprécision importante : les deux CTA ont été efficaces dans ces deux essais, avec des taux faibles d'échec thérapeutique.. **Biais de publication: Aucun(e)**.

Question Clinique / PICO

Population:	Malades présentant un paludisme non compliqué à <i>P. falciparum</i> (zones d'endémie palustre en Afrique)
Intervention:	Dihydroartémisinine + pipéraquline une fois par jour pendant 3 jours
Comparateur:	Artésunate + méfloquine une fois par jour pendant 3 jours

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artésunate + mefloquine	Intervention Dihydroartémi sinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Échec thérapeutique – avant correction par PCR ¹ 28 jours	Risque relatif 1.02 (CI 95% 0.28 – 3.72) Basé sur des données de 3,487 chez des patients 8 Études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000	20 pour 1000	Elevée En raison de l'incohérence importante ²	
		Différence: 0 moins de pour 1000 (CI 95% 14 moins de – 54 plus de)			

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artésunate + méfloquine	Intervention Dihydroartémi sinine + pipéraqouine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Échec thérapeutique – après correction par PCR ³ 28 jours	Risque relatif 0.41 (CI 95% 0.21 – 0.8) Basé sur des données de 3,467 chez des patients 8 Études. (Essais cliniques randomisés)	10 pour 1000	4 pour 1000	Différence: 6 moins de pour 1000 (CI 95% 8 moins de – 2 moins de)	Elevée En raison de l'incohérence importante ⁴
Échec thérapeutique – avant correction par PCR ⁵ 63 jours	Risque relatif 0.84 (CI 95% 0.69 – 1.03) Basé sur des données de 2,715 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	120 pour 1000	101 pour 1000	Différence: 19 moins de pour 1000 (CI 95% 37 moins de – 4 plus de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ⁶
Échec thérapeutique – après correction par PCR ⁷ 63 days	Risque relatif 0.5 (CI 95% 0.3 – 0.84) Basé sur des données de 2,500 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000	15 pour 1000	Différence: 15 moins de pour 1000 (CI 95% 21 moins de – 5 moins de)	Elevée En raison de l'incohérence importante ⁸

1. avant correction par PCR

2. **Risque de biais: Aucun(e).** Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais de sélection ou de détection. L'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais n'a pas modifié le résultat.. **Incohérence: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison d'une incohérence importante : dans six essais, la réapparition de la parasitémie a été très peu observée dans les deux groupes de traitement alors que deux essais menés principalement dans des zones de la Thaïlande touchées par une polypharmacorésistance ont mis en évidence un risque accru de réapparition de la parasitémie avec l'artésunate + méfloquine.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés chez des adultes et des enfants au Cambodge, en Inde, en République démocratique populaire lao, au Myanmar, en Thaïlande et au Viet Nam.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : globalement, pas de différence significative entre les traitements ; cela étant, la dihydroartémisinine + pipéraqouine pourrait être supérieure lorsque *P. falciparum* est résistant à la méfloquine.. **Biais de publication: Aucun(e).**

3. après correction par PCR

4. **Risque de biais: Aucun(e).** Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais de sélection ou de détection. L'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais n'a pas modifié le résultat. . **Incohérence: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison d'une incohérence importante : dans six essais, la réapparition de la parasitémie a été très peu observée dans les deux groupes de traitement alors que deux essais menés principalement dans des zones de la Thaïlande touchées par une polypharmacorésistance ont mis en évidence un risque accru de réapparition de la parasitémie avec l'artésunate + méfloquine.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés chez des adultes et des enfants au Cambodge, en Inde, en République démocratique populaire lao, au Myanmar, en Thaïlande et au Viet Nam. . **Imprécision:**

Aucun(e). Pas d'imprécision importante : globalement, la dihydroartémisinine + pipéraquline a un effet bénéfique statistiquement significatif, même s'il est possible que cet effet bénéfique ne soit présent qu'en cas de résistance à la méfloquine.. **Biais de publication: Aucun(e).**

5. avant correction par PCR

6. **Risque de biais: Aucun(e).** Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais de sélection ou de détection. L'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais n'a pas modifié le résultat.. **Incohérence: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison d'une incohérence importante : sur les cinq essais, un mené en Thaïlande en 2005 a montré un effet bénéfique statistiquement significatif avec la dihydroartémisinine + pipéraquline, un mené au Myanmar en 2009 a montré un effet bénéfique avec la dihydroartémisinine + pipéraquline, et trois n'ont détecté aucune différence.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés chez des adultes et des enfants au Cambodge, en Inde, en République démocratique populaire lao, au Myanmar et en Thaïlande.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : globalement, pas de différence significative entre les traitements. Même si certains essais ont montré des différences statistiquement significatives, elles pourraient ne pas être importantes sur le plan clinique.. **Biais de publication: Aucun(e).**

7. après correction par PCR

8. **Risque de biais: Aucun(e).** Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais de sélection ou de détection. L'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais n'a pas modifié le résultat.. **Incohérence: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison d'une incohérence importante : de légères différences entre les essais, un seul mettant en évidence un effet bénéfique statistiquement significatif avec la dihydroartémisinine + pipéraquline.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés chez des adultes et des enfants au Cambodge, en Inde, en République démocratique populaire lao, au Myanmar et en Thaïlande.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : globalement, pas de différence significative entre les traitements. Même si certains essais ont montré des différences statistiquement significatives, elles pourraient ne pas être importantes sur le plan clinique.. **Biais de publication: Aucun(e).**

Question Clinique / PICO

Population:	Malades présentant un paludisme non compliqué à <i>P. falciparum</i> (zones d'endémie palustre en Afrique)
Intervention:	Dihydroartémisinine + pipéraquline
Comparateur:	Artéméther + luméfantrine

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artéméther + luméfantrine	Intervention Dihydroartémi sinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Événements indésirables graves (décès compris)	Basé sur des données de 7,022 chez des patients 8 Études. (Essais cliniques randomisés)	6 pour 1000	10 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	
Vomissements précoces	Risque relatif Basé sur des données de 2,695 chez des	20 pour 1000	30 pour 1000	Modérée En raison du risque important de biais ²	

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artéméter + luméfantrine	Intervention Dihydroartémi sinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
	patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés)	Différence: 10 plus de pour 1000 CI 95% 0 moins de –			
Vomissements	Risque relatif Basé sur des données de 6,761 chez des patients 9 Études. (Essais cliniques randomisés)	90 pour 1000	90 pour 1000		Modérée En raison du risque important de biais ³
		Différence: 0 moins de pour 1000 CI 95%			
Nausées	Risque relatif Basé sur des données de 547 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000	20 pour 1000		Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁴
		Différence: 0 moins de pour 1000 CI 95%			
Diarrhée	Risque relatif Basé sur des données de 4,889 chez des patients 7 Études. (Essais cliniques randomisés)	120 pour 1000	120 pour 1000		Modérée En raison du risque important de biais ⁵
		Différence: 0 moins de pour 1000 CI 95%			
Douleurs abdominales	Risque relatif Basé sur des données de 911 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	190 pour 1000	160 pour 1000		Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁶
		Différence: 30 moins de pour 1000 CI 95% 0 moins de –			
Anorexie	Risque relatif Basé sur des données de 3,834 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	150 pour 1000	140 pour 1000		Modérée En raison du risque important de biais ⁷
		Différence: 10 moins de pour 1000 CI 95% 0 moins de –			
Céphalées	Risque relatif Basé sur des données de 309 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	270 pour 1000	330 pour 1000		Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁸
		Différence: 60 plus de pour 1000 CI 95% 0 moins de –			

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artéméther + luméfantrine	Intervention Dihydroartémi sinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Insomnies	Risque relatif Basé sur des données de 547 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	10 pour 1000	30 pour 1000	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁹	
Vertiges	Risque relatif Basé sur des données de 547 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000	40 pour 1000	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁰	
Somnolence	Risque relatif Basé sur des données de 384 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹¹	
Faiblesse	Risque relatif Basé sur des données de 1,812 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	170 pour 1000	180 pour 1000	Modérée En raison du risque important de biais ¹²	
Toux	Risque relatif Basé sur des données de 4,342 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	420 pour 1000	420 pour 1000	Modérée En raison du risque important de biais ¹³	
Rhinite	Risque relatif Basé sur des données de 832 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	680 pour 1000	660 pour 1000	Basse En raison de l'imprécision importante ¹⁴	
Allongement de l'intervalle QT (événement indésirable)	Risque relatif Basé sur des données de 1,548 chez des	30 pour 1000	20 pour 1000	Basse En raison de l'imprécision importante et du	

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artéméther + luméfantrine	Intervention Dihydroartémi sinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
	patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)				
		Différence: 10 moins de pour 1000 CI 95% 0 moins de –			risque important de biais ¹⁵
Allongement de l'intervalle QT (corrige – formule de Bazett)	Risque relatif Basé sur des données de 1,548 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	70 pour 1000	90 pour 1000		Basse En raison de l'imprécision importante et du risque important de biais ¹⁶
		Différence: 20 plus de pour 1000 CI 95% 0 moins de –			
Allongement de l'intervalle QT (corrige – formule de Fridericia)	Risque relatif Basé sur des données de 1,548 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000		Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁷
		Différence: 0 moins de pour 1000 CI 95%			
Prurit	Risque relatif Basé sur des données de 2,033 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000	40 pour 1000		Modérée En raison du risque important de biais ¹⁸
		Différence: 20 plus de pour 1000 CI 95% 0 moins de –			
Œdème du visage	Risque relatif Basé sur des données de 384 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000		Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁹
		Différence: 0 moins de pour 1000 CI 95%			

1. **Risque de biais: Aucun(e).** Pas de risque important de biais : tous les essais, hormis un, étaient ouverts ; nous n'avons toutefois pas rétrogradé les éléments probants pour ce critère de jugement.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les traitements ; cela dit, la taille de l'échantillon n'exclut pas la possibilité que, dans de rares cas, il existe des différences qui soient importantes sur le plan clinique..

2. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des

adultes.. **Imprécision: Aucun(e)**. Pas d'imprécision importante : aucun effet observé et les IC encadrant les effets absolus excluent des différences qui pourraient être importantes sur le plan clinique..

3. **Risque de biais: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Aucun(e)**. Pas d'imprécision importante : aucun effet observé et les IC encadrant les effets absolus excluent des différences qui pourraient être importantes sur le plan clinique..

4. **Risque de biais: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : les données sont limitées..

5. **Risque de biais: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Aucun(e)**. Pas d'imprécision importante : aucun effet observé et les IC encadrant les effets absolus excluent des différences qui pourraient être importantes sur le plan clinique..

6. **Risque de biais: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..

7. **Risque de biais: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Aucun(e)**. Pas d'imprécision importante : aucun effet observé et les IC encadrant les effets absolus excluent des différences qui pourraient être importantes sur le plan clinique..

8. **Risque de biais: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..

9. **Risque de biais: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : les données sont limitées..

10. **Risque de biais: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : les données sont limitées..

11. **Risque de biais: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : les données sont limitées..

-
12. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : aucun effet observé et les IC encadrant les effets absolus excluent des différences qui pourraient être importantes sur le plan clinique..
13. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : aucun effet observé et les IC encadrant les effets absolus excluent des différences qui pourraient être importantes sur le plan clinique..
14. **Risque de biais: Aucun(e).** Pas de risque important de biais : tous les essais, hormis un, étaient ouverts ; nous n'avons toutefois pas rétrogradé les éléments probants pour ce critère de jugement.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Sérieux.** Rétrogradé de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..
15. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle. Seuls quelques-uns des cas d'allongement de l'intervalle QT enregistrés ont été consignés en tant qu'événements indésirables, ce qui a fait disparaître la signification statistique. Les raisons n'en sont pas claires. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : cet essai unique a été effectué au Burkina Faso, au Kenya, au Mozambique, en Ouganda et en Zambie chez des enfants.. **Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..
16. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle. Seuls quelques-uns des cas d'allongement de l'intervalle QT enregistrés ont été consignés en tant qu'événements indésirables, ce qui a fait disparaître la signification statistique. Les raisons n'en sont pas claires.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : cet essai unique a été effectué au Burkina Faso, au Kenya, au Mozambique, en Ouganda et en Zambie chez des enfants.. **Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..
17. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle. Seuls quelques-uns des cas d'allongement de l'intervalle QT enregistrés ont été consignés en tant qu'événements indésirables, ce qui a fait disparaître la signification statistique. Les raisons n'en sont pas claires.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : cet essai unique a été effectué au Burkina Faso, au Kenya, au Mozambique, en Ouganda et en Zambie chez des enfants.. **Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..
18. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : aucun effet observé et les IC encadrant les effets absolus excluent des différences qui pourraient être importantes sur le plan clinique..
19. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : les données sont limitées..

Question Clinique / PICO

Population: Malades présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (zones d'endémie palustre en Afrique)
Intervention: Dihydroartémisinine + pipéraquline
Comparateur: Artésunate + méfloquine

Outcome Période	Résultats des études	Comparateur Artésunate + méfloquine	Intervention Dihydroartémi sinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Événements indésirables graves (décès compris)	Basé sur des données de 3,522 chez des patients 8 Études. (Essais cliniques randomisés)	8 pour 1000	9 pour 1000	Différence: 1 plus de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹
Nausées	Risque relatif Basé sur des données de 4,531 chez des patients 9 Études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000	14 pour 1000	Différence: 6 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ²
Vomissements précoces	Risque relatif Basé sur des données de 4,114 chez des patients 9 Études. (Essais cliniques randomisés)	7 pour 1000	6 pour 1000	Différence: 1 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ³
Vomissements	Risque relatif Basé sur des données de 2,744 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	13 pour 1000	8 pour 1000	Différence: 5 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ⁴
Anorexie	Risque relatif Basé sur des données de 3,497 chez des patients 6 Études. (Essais cliniques randomisés)	15 pour 1000	13 pour 1000	Différence: 2 moins de pour 1000 CI 95%	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁵
Diarrhée	Risque relatif Basé sur des données	6	8		Modérée En raison du risque important

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artésunate + méfloquine	Intervention Dihydroartémi sinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
	de 2,217 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	pour 1000	pour 1000		
		Différence: 2 plus de pour 1000 CI 95%		de biais ⁶	
Douleurs abdominales	Risque relatif Basé sur des données de 3,887 chez des patients 7 Études. (Essais cliniques randomisés)	11 pour 1000	11 pour 1000		Modérée En raison du risque important de biais ⁷
		Différence: 0 moins de pour 1000 CI 95%			
Céphalées	Risque relatif Basé sur des données de 2,039 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)	12 pour 1000	10 pour 1000		Basse En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ⁸
		Différence: 2 moins de pour 1000 CI 95%			
Vertiges	Risque relatif Basé sur des données de 4,531 chez des patients 9 Études. (Essais cliniques randomisés)	36 pour 1000	26 pour 1000		Modérée En raison du risque important de biais ⁹
		Différence: 10 moins de pour 1000 CI 95%			
Insomnies	Risque relatif Basé sur des données de 2,551 chez des patients 6 Études. (Essais cliniques randomisés)	21 pour 1000	10 pour 1000		Modérée En raison du risque important de biais ¹⁰
		Différence: 11 moins de pour 1000 CI 95%			
Fatigue	Risque relatif Basé sur des données de 872 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	8 pour 1000	3 pour 1000		Basse En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ¹¹
		Différence: 5 moins de pour 1000 CI 95%			
Cauchemars	Risque relatif Basé sur des données de 220 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	10 pour 1000	1 pour 1000		Basse En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ¹²
		Différence: 9 moins de pour 1000 CI 95%			

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artésunate + méfloquine	Intervention Dihydroartémi sinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Anxiété	Risque relatif Basé sur des données de 522 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	11 pour 1000	1 pour 1000	Différence: 10 moins de pour 1000 CI 95%	Basse En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ¹³
Vision floue	Risque relatif Basé sur des données de 464 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	9 pour 1000	4 pour 1000	Différence: 5 moins de pour 1000 CI 95%	Basse En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ¹⁴
Acouphènes	Risque relatif Basé sur des données de 220 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	9 pour 1000	4 pour 1000	Différence: 5 moins de pour 1000 CI 95%	Basse En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ¹⁵
Palpitations	Risque relatif Basé sur des données de 1,175 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés)	18 pour 1000	11 pour 1000	Différence: 7 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ¹⁶
Toux	Risque relatif Basé sur des données de 1,148 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	10 pour 1000	8 pour 1000	Différence: 2 moins de pour 1000 CI 95%	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁷
Dyspnée	Risque relatif Basé sur des données de 220 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	9 pour 1000	3 pour 1000	Différence: 6 moins de pour 1000 CI 95%	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁸
Allongement de l'intervalle QT (événement)	Risque relatif Basé sur des données de 1,148 chez des	4 pour 1000	5 pour 1000		Basse En raison du risque important de biais et de

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artésunate + méfloquine	Intervention Dihydroartémi sinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
indésirable)	patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	Différence: 1 plus de pour 1000 CI 95%		l'imprécision importante ¹⁹	
Allongement de l'intervalle QT (corrige – formule de Bazett)	Risque relatif Basé sur des données de 1,148 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	4 pour 1000	9 pour 1000	Différence: 5 plus de pour 1000 CI 95%	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²⁰
Allongement de l'intervalle QT (corrige – formule de Fridericia)	Risque relatif Basé sur des données de 1,148 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	5 pour 1000	4 pour 1000	Différence: 1 moins de pour 1000 CI 95%	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²¹
Arthralgie	Risque relatif Basé sur des données de 1,148 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	6 pour 1000	5 pour 1000	Différence: 1 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ²²
Myalgie	Risque relatif Basé sur des données de 1,148 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	6 pour 1000	6 pour 1000	Différence: 0 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ²³
Urticaire	Risque relatif Basé sur des données de 719 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	2 pour 1000	1 pour 1000	Différence: 1 moins de pour 1000 CI 95%	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²⁴
Prurit	Risque relatif Basé sur des données de 872 chez des patients 2 Études.	3 pour 1000	2 pour 1000	Différence: 1 moins de pour	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artésunate + méfloquine	Intervention Dihydroartémi sinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
	(Essais cliniques randomisés)		1000 CI 95%	importante ²⁵	
Éruption cutanée	Risque relatif Basé sur des données de 220 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	1 pour 1000	0 pour 1000	Basse En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²⁶	
		Différence: 1 moins de pour 1000 CI 95%			

- Risque de biais: Aucun(e).** Pas de risque important de biais : seuls huit des 11 rapports ont formulé des observations sur les événements indésirables graves. Aucun de ces huit essais n'était réalisé en aveugle. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : aucun des huit essais n'a mis en évidence de différences statistiquement significatives.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision : ces essais ne permettent pas d'exclure la possibilité qu'il puisse y avoir des effets indésirables rares qui soient importants sur le plan clinique..
- Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre cet effet en évidence..
- Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : aucun des neuf essais n'a mis en évidence de différences statistiquement significatives.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : l'IC à 95 % encadrant l'effet absolu est étroit et permet d'exclure des différences importantes sur le plan clinique..
- Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre cet effet en évidence..
- Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..
- Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre cet effet en évidence..

-
7. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : aucune différence n'a été mise en évidence entre les traitements alors que l'échantillon est suffisamment grand pour détecter une différence..
8. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'incohérence importante : il existe une hétérogénéité modérée entre les essais.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre cet effet en évidence..
9. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre cet effet en évidence..
10. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre cet effet en évidence..
11. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du caractère indirect important des informations : seuls deux essais ont évalué ce critère.. **Imprécision: Aucun(e).**
12. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradé de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: Aucun(e).** **Evidence indirecte: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du caractère indirect important des informations : seul un essai a évalué ce critère de jugement.. **Imprécision: Aucun(e).**
13. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradé de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: Aucun(e).** **Evidence indirecte: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du caractère indirect important des informations : seul un essai a évalué ce critère de jugement.. **Imprécision: Aucun(e).**
14. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: Aucun(e).** **Evidence indirecte: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du caractère indirect important des informations : seul un essai a évalué ce critère de jugement.. **Imprécision: Aucun(e).**
15. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: Aucun(e).** **Evidence indirecte: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du caractère indirect important des informations : seul un essai a évalué ce critère de jugement.. **Imprécision: Aucun(e).**
16. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre cet effet en évidence..
17. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: Aucun(e).** **Evidence indirecte: Aucun(e).** **Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..
18. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: Aucun(e).** **Evidence indirecte: Aucun(e).** **Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision : les données disponibles sont limitées et le résultat n'est pas statistiquement significatif..
19. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé

sans mise en aveugle. Seuls quelques-uns des cas d'allongement de l'intervalle QT enregistrés ont été consignés en tant qu'événements indésirables, ce qui a fait disparaître la signification statistique. Les raisons n'en sont pas claires..

Incohérence: Aucun(e). Evidence indirecte: Aucun(e). Pas de caractère indirect important des informations : cet essai unique de grande ampleur a été effectué en Inde, en République démocratique populaire lao et en Thaïlande chez des adultes et des enfants.. **Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..

20. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: Aucun(e). Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : cet essai unique de grande ampleur a été effectué en Inde, en République démocratique populaire lao et en Thaïlande chez des adultes et des enfants.. **Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..

21. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: Aucun(e). Evidence indirecte: Aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : cet essai unique de grande ampleur a été effectué en Inde, en République démocratique populaire lao et en Thaïlande chez des adultes et des enfants.. **Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..

22. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: Aucun(e). Evidence indirecte: Aucun(e). Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : aucune différence n'a été mise en évidence entre les traitements alors que l'échantillon est suffisamment grand pour détecter une différence..

23. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: Aucun(e). Evidence indirecte: Aucun(e). Imprécision: Aucun(e).** Pas d'imprécision importante : aucune différence n'a été mise en évidence entre les traitements alors que l'échantillon est suffisamment grand pour détecter une différence..

24. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e). Evidence indirecte: Aucun(e). Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision : les données disponibles sont limitées et le résultat n'est pas statistiquement significatif..

25. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: Aucun(e). Evidence indirecte: Aucun(e). Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision : les données disponibles sont limitées et le résultat n'est pas statistiquement significatif..

26. **Risque de biais: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: Aucun(e). Evidence indirecte: Aucun(e). Imprécision: Sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision : les données disponibles sont limitées et le résultat n'est pas statistiquement significatif..

Question Clinique / PICO

Population: Enfants et adultes présentant un paludisme non compliqué à falciparum (zones d'endémie palustre en Afrique et en Asie)

Intervention: Artésunate + pyronaridine une fois par jour pendant 3 jours

Comparateur: Artéméter + luméfantrine deux fois par jour pendant 3 jours

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artéméter + luméfantrine	Intervention Artésunate + pyronaridine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Échec thérapeutique	Risque relatif 0.6 (CI 95% 0.4 – 0.9)	70	42	Modérée En raison du	

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artéméther + luméfantrine	Intervention Artésunate + pyronaridine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion	
au jour 28 (avant correction par PCR)	Basé sur des données de 1,720 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	pour 1000	pour 1000	caractère indirect important des informations ¹		
		Différence: 28 moins de pour 1000 (CI 95% 42 moins de – 7 moins de)				
Échec thérapeutique au jour 28 (après correction par PCR)	Risque relatif 1.69 (CI 95% 0.56 – 5.1) Basé sur des données de 1,650 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	10 pour 1000	17 pour 1000			Modérée En raison du caractère indirect important des informations ²
		Différence: 7 plus de pour 1000 (CI 95% 4 moins de – 41 plus de)				
Échec thérapeutique au jour 42 (avant correction par PCR)	Risque relatif 0.85 (CI 95% 0.53 – 1.36) Basé sur des données de 1,691 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	170 pour 1000	145 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ³		
		Différence: 25 moins de pour 1000 (CI 95% 80 moins de – 61 plus de)				
Échec thérapeutique au jour 42 (après correction par PCR)	Risque relatif 1.53 (CI 95% 0.73 – 3.19) Basé sur des données de 1,472 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000	31 pour 1000	Basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'incohérence importante ⁴		
		Différence: 11 plus de pour 1000 (CI 95% 5 moins de – 44 plus de)				

1. **Risque de biais: Aucun(e).** Les deux études ont été bien conduites et présentent un risque faible de biais.. **Incohérence: Aucun(e).** La tendance allait dans le sens d'un effet bénéfique avec l'artésunate + pyronaridine dans les deux essais, mais le seuil de la significativité statistique n'a été atteint que dans un seul.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Les deux essais ont été menés chez des enfants âgés de 3 mois à 12 ans en Afrique et en Asie. Dans les deux essais, seuls 152 enfants <5 ans ont reçu l'artésunate + pyronaridine, et seuls 115 enfants au total ont été randomisés pour recevoir l'artésunate + pyronaridine en Asie. En outre, il faudrait mener des études disposant de la puissance adéquate chez des enfants en Afrique et chez des enfants et des adultes en Asie pour pouvoir généraliser ce résultat. . **Imprecision: Aucun(e).** Le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose de la puissance nécessaire ; toutefois, la puissance statistique de ces essais multicentriques n'est pas suffisante pour montrer l'équivalence au niveau des pays. Pas de rétrogradation..
2. **Risque de biais: Aucun(e).** Les deux études ont été bien conduites et présentent un risque faible de biais.. **Incohérence: Aucun(e).** La tendance allait dans le sens d'un effet bénéfique avec l'artésunate + pyronaridine dans les deux essais, mais le seuil de la significativité statistique n'a été atteint que dans un seul.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Les

deux essais ont été menés chez des enfants âgés de 3 mois à 12 ans en Afrique et en Asie. Dans les deux essais, seuls 152 enfants âgés de <5 ans ont reçu l'artésunate + pyronaridine, et seuls 115 enfants au total ont été randomisés pour recevoir l'artésunate + pyronaridine en Asie. En outre, il faudrait mener des études disposant de la puissance adéquate chez des enfants en Afrique et chez des enfants et des adultes en Asie pour pouvoir généraliser ce résultat. .

Imprécision: Aucun(e). Aucune différence notable n'a été observée entre les deux CTA ; toutefois, la puissance statistique de ces essais multicentriques n'est pas suffisante pour montrer l'équivalence au niveau des pays. Pas de rétrogradation..

3. **Risque de biais: Aucun(e).** Les deux études ont été bien conduites et présentent un risque faible de biais..

Incohérence: Aucun(e). La tendance allait dans le sens d'un effet bénéfique avec l'artésunate + pyronaridine dans les deux essais, mais le seuil de la significativité statistique n'a été atteint que dans un seul.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Les deux essais ont été menés chez des enfants âgés de 3 mois à 12 ans en Afrique et en Asie. Dans les deux essais, seuls 152 enfants âgés de <5 ans ont reçu l'artésunate + pyronaridine, et seuls 115 enfants au total ont été randomisés pour recevoir l'artésunate + pyronaridine en Asie. En outre, il faudrait mener des études disposant de la puissance adéquate chez des enfants en Afrique et chez des enfants et des adultes en Asie pour pouvoir généraliser ce résultat. .

Imprécision: Aucun(e). Aucune différence notable n'a été observée entre les deux CTA ; toutefois, la puissance statistique de ces essais multicentriques n'est pas suffisante pour montrer l'équivalence au niveau des pays. Pas de rétrogradation..

4. **Risque de biais: Aucun(e).** Les deux études ont été bien conduites et présentent un risque faible de biais..

Incohérence: Sérieux. Même si l'hétérogénéité statistique était faible, l'échec thérapeutique après correction par PCR était >5 % dans l'étude avec les enfants <5 ans.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Les deux essais ont été menés chez des enfants âgés de 3 mois à 12 ans en Afrique et en Asie. Dans les deux essais, seuls 152 enfants âgés de <5 ans ont reçu l'artésunate + pyronaridine, et seuls 115 enfants au total ont été randomisés pour recevoir l'artésunate + pyronaridine en Asie. En outre, il faudrait mener des études disposant de la puissance adéquate chez des enfants en Afrique et chez des enfants et des adultes en Asie pour pouvoir généraliser ce résultat. . **Imprécision: Aucun(e).** Aucune différence notable n'a été observée entre les deux CTA ; toutefois, la puissance statistique de ces essais multicentriques n'est pas suffisante pour montrer l'équivalence au niveau des pays. Pas de rétrogradation..

Question Clinique / PICO

Population:	Sujets présentant un paludisme non compliqué à falciparum (zones d'endémie palustre en Afrique et en Asie)
Intervention:	Artésunate + pyronaridine une fois par jour pendant 3 jours
Comparateur:	Artésunate + méfloquine une fois par jour pendant 3 jours

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artésunate + méfloquine	Intervention Artésunate + pyronaridine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Échec thérapeutique au jour 28 (avant correction par PCR)	Risque relatif 0.35 (CI 95% 0.17 – 0.73) Basé sur des données de 1,200 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	40 pour 1000	14 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ¹	
		Différence: 26 moins de pour 1000 (CI 95% 33 moins de – 11 moins de)			

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artésunate + méfloquine	Intervention Artésunate + pyronaridine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Échec thérapeutique au jour 28 (après correction par PCR)	Risque relatif 0.38 (CI 95% 0.14 – 1.02) Basé sur des données de 1,187 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000	8 pour 1000	Différence: 12 moins de pour 1000 (CI 95% 17 moins de – 0 moins de)	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ²
Échec thérapeutique au jour 42 (avant correction par PCR)	Risque relatif 0.86 (CI 95% 0.57 – 1.31) Basé sur des données de 1,146 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	80 pour 1000	69 pour 1000	Différence: 11 moins de pour 1000 (CI 95% 34 moins de – 25 plus de)	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ³
Échec thérapeutique au jour 42 (après correction par PCR)	Risque relatif 1.64 (CI 95% 0.89 – 3) Basé sur des données de 1,116 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	40 pour 1000	66 pour 1000	Différence: 26 plus de pour 1000 (CI 95% 4 moins de – 80 plus de)	Basse En raison du caractère indirect important des informations ⁴

1. **Risque de biais: Aucun(e).** Cette étude a été bien conduite et présente un risque faible de biais.. **Incohérence: Aucun(e).** Sans objet car un seul essai.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Sur les 1 271 adultes et enfants >5 ans recrutés dans cette étude, 81,3 % (1 033) ont été recrutés et traités en Asie (Cambodge, Inde, Thaïlande, Viet Nam) et seulement 18,7 % (237) en Afrique (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, République-Unie de Tanzanie). D'autres études menées chez des enfants d'Afrique s'avèrent nécessaires pour pouvoir généraliser ce résultat. . **Imprecision: Aucun(e).** Le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose de la puissance nécessaire ; toutefois, la puissance statistique de cet essai multicentrique n'est pas suffisante pour montrer l'équivalence au niveau des pays. Pas de rétrogradation..
2. **Risque de biais: Aucun(e).** Cette étude a été bien conduite et présente un risque faible de biais.. **Incohérence: Aucun(e).** Sans objet car un seul essai. . **Evidence indirecte: Sérieux.** Sur les 1 271 adultes et enfants >5 ans recrutés dans cette étude, 81,3 % (1 033) ont été recrutés et traités en Asie (Cambodge, Inde, Thaïlande, Viet Nam) et seulement 18,7 % (237) en Afrique (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, République-Unie de Tanzanie). D'autres études menées chez des enfants d'Afrique s'avèrent nécessaires pour pouvoir généraliser ce résultat.. **Imprecision: Aucun(e).** Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été observée entre les CTA ; toutefois, la puissance statistique de cet essai multicentrique n'est pas suffisante pour montrer l'équivalence au niveau des pays. Pas de rétrogradation..
3. **Risque de biais: Aucun(e).** Cette étude a été bien conduite et présente un risque faible de biais.. **Incohérence: Aucun(e).** Sans objet car un seul essai. . **Evidence indirecte: Sérieux.** Sur les 1 271 adultes et enfants >5 ans recrutés dans cette étude, 81,3 % (1 033) ont été recrutés et traités en Asie (Cambodge, Inde, Thaïlande, Viet Nam) et seulement 18,7 % (237) en Afrique (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, République-Unie de Tanzanie). D'autres études menées chez des enfants d'Afrique s'avèrent nécessaires pour pouvoir généraliser ce résultat. . **Imprecision: Aucun(e).** Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été observée entre les CTA ; toutefois, la puissance statistique de cet essai

multicentrique n'est pas suffisante pour montrer l'équivalence au niveau des pays. Pas de rétrogradation..

4. **Risque de biais: Aucun(e).** Cette étude a été bien conduite et présente un risque faible de biais. . **Incohérence: Aucun(e).** Sans objet car un seul essai. . **Evidence indirecte: Sérieux.** Sur les 1 271 adultes et enfants >5 ans recrutés dans cette étude, 81,3 % (1 033) ont été recrutés et traités en Asie (Cambodge, Inde, Thaïlande, Viet Nam) et seulement 18,7 % (237) en Afrique (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, République-Unie de Tanzanie). D'autres études menées chez des enfants d'Afrique s'avèrent nécessaires pour pouvoir généraliser ce résultat. . **Imprecision: Aucun(e).** Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été observée entre les CTA ; toutefois, la puissance statistique de cet essai multicentrique n'est pas suffisante pour montrer l'équivalence au niveau des pays. Pas de rétrogradation..

Question Clinique / PICO

Population: Personnes présentant un paludisme non compliqué à falciparum (zones de forte et faible transmission pour le paludisme à P. falciparum et P. vivax)

Intervention: Pyronaridine seule ou avec un dérivé de l'artémisinine

Comparateur: Un autre antipaludique

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Un autre antipaludique	Intervention Pyronaridine seule ou avec un dérivé de l'artémisinine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Élévation de l'activité de l'alanine aminotransaminase (toxicité de grade 3-4)	Risque relatif 4.17 (CI 95% 1.38 – 12.61) Basé sur des données de 3,523 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)	2 pour 1000	8 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ¹	
Élévation de l'activité de l'aspartate aminotransférase (toxicité de grade 3-4)	Risque relatif 4.08 (CI 95% 1.17 – 14.26) Basé sur des données de 3,528 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)	2 pour 1000	8 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ²	
Élévation de l'activité de la phosphatase alcaline (toxicité de grade 3-4)	Risque relatif 0.62 (CI 95% 0.15 – 2.51) Basé sur des données de 2,606 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés)	2 pour 1000	1 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ³	

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Un autre antipaludique	Intervention Pyronaridine seule ou avec un dérivé de l'artémisinine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Élévation de la bilirubine (toxicité de grade 3-4)	Risque relatif 1.92 (CI 95% 0.59 – 6.24) Basé sur des données de 3,067 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000 Différence: 3 plus de pour 1000 (CI 95% 1 moins de – 16 plus de)	6 pour 1000	Basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ⁴	

- Risque de biais: Aucun(e).** Les études ont été bien conduites, même si dans trois des études, l'analyse des données n'a pas été clairement indépendante du fabricant du médicament.. **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Seuls 232 enfants <5 ans ont été inclus dans ces essais.. **Imprécision: Aucun(e).** L'IC à 95 % est large et il y a eu peu d'événements. Des essais de plus grande envergure permettraient au Groupe d'avoir totalement confiance dans ce résultat, mais il n'a pas été rétrogradé..
- Risque de biais: Aucun(e).** Les études ont été bien conduites, même si dans trois des études, l'analyse des données n'a pas été clairement indépendante du fabricant du médicament. . **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible. . **Evidence indirecte: Sérieux.** Seuls 232 enfants <5 ans ont été inclus dans ces essais.. **Imprécision: Aucun(e).** L'IC à 95 % est large et il y a eu peu d'événements. Des essais de plus grande envergure permettraient au Groupe d'avoir totalement confiance dans ce résultat, mais il n'a pas été rétrogradé..
- Risque de biais: Aucun(e).** Les études ont été bien conduites, même si dans les trois études, l'analyse des données n'a pas été clairement indépendante du fabricant du médicament.. **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible. . **Evidence indirecte: Sérieux.** Seuls 232 enfants <5 ans ont été inclus dans ces essais.. **Imprécision: Aucun(e).** L'IC à 95 % est étroit et exclut probablement des différences importantes sur le plan clinique..
- Risque de biais: Aucun(e).** Les études ont été bien conduites, même si dans les trois études, l'analyse des données n'a pas été clairement indépendante du fabricant du médicament. . **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible. . **Evidence indirecte: Sérieux.** Seuls 232 enfants <5 ans ont été inclus dans ces essais.. **Imprécision: Sérieux.** L'IC à 95 % est large et n'inclut aucune différence dans les effets importants sur le plan clinique..

Question Clinique / PICO

- Population:** Enfants et adultes présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (zones d'endémie palustre)
- Intervention:** Artémisinine + naphthoquine ; traitement de 1 jour
- Comparateur:** Artéméter + luméfantrine deux fois par jour pendant 3 jours

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artéméter + luméfantrine	Intervention Artémisinine + naphthoquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Échec thérapeutique au jour 28 (avant correction par PCR)	Risque relatif 1.54 (CI 95% 0.27 – 8.96) Basé sur des données de 297 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques	10 pour 1000 Différence: 5 plus de pour 1000 (CI 95% 7 moins de – 80 plus de)	15 pour 1000	Très basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision	

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artéméther + luméfantrine	Intervention Artémisinine + naphthoquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
	randomisés)			très importante ¹	
Échec thérapeutique au jour 28 (après correction par PCR)	Risque relatif 3.25 (CI 95% 0.13 – 78.69) Basé sur des données de 295 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000	Très basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ²	
		Différence: 0 moins de pour 1000 (CI 95% 0 moins de – 0 moins de)			
Disparition de la fièvre : fièvre au jour 2	Risque relatif 5.9 (CI 95% 0.73 – 47.6) Basé sur des données de 123 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000	118 pour 1000	Très basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ³	
		Différence: 98 plus de pour 1000 (CI 95% 5 moins de – 932 plus de)			
Élimination des parasites : parasitémie au jour 2	Risque relatif 0.15 (CI 95% 0.01 – 2.92) Basé sur des données de 297 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000	3 pour 1000	Très basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁴	
		Différence: 17 moins de pour 1000 (CI 95% 20 moins de – 38 plus de)			
Gamétocytémie au jour 7	Risque relatif 1.97 (CI 95% 0.18 – 21.14) Basé sur des données de 123 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000	39 pour 1000	Très basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁵	
		Différence: 19 plus de pour 1000 (CI 95% 16 moins de – 403 plus de)			

1. **Risque de biais: Aucun(e).** Dans une étude, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire ; elle présentait donc un risque faible de biais de sélection. Dans l'autre étude, le processus de randomisation et de répartition aléatoire dans les groupes de traitement n'était pas clair.. **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible. . **Evidence indirecte: Sérieux.** Seules deux études, au Bénin et en Côte d'Ivoire, ont évalué cette comparaison. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé. . **Imprécision: Très sérieux.** Démontrer la non-infériorité à 95 % d'efficacité nécessiterait une taille d'échantillon de 472 personnes. La puissance statistique des deux essais est vraiment insuffisante..

2. **Risque de biais: Aucun(e).** Dans une étude, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire ; elle présentait donc un risque faible de biais de sélection. Dans l'autre étude, le processus de randomisation et de répartition aléatoire dans les groupes de traitement n'était pas clair.. **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Seules deux études, au Bénin et en Côte d'Ivoire, ont évalué cette comparaison. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être

généralisé.. **Imprécision: Très sérieux.** Démontrer la non-infériorité à 95 % d'efficacité nécessiterait une taille d'échantillon de 472 personnes. La puissance statistique des deux essais est vraiment insuffisante..

3. **Risque de biais: Aucun(e).** Dans cette étude, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire ; elle présentait donc un risque faible de biais de sélection. . **Evidence indirecte: Sérieux.** Étude en Côte d'Ivoire. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé..

Imprécision: Très sérieux. Cet essai était petit et le résultat est associé à un IC à 95 % très large incluant des effets bénéfiques et non bénéfiques notables..

4. **Risque de biais: Aucun(e).** Dans une étude, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire ; elle présentait donc un risque faible de biais de sélection. Dans l'autre étude, le processus de randomisation et de répartition aléatoire dans les groupes de traitement n'était pas clair. . **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Seules deux études, au Bénin et en Côte d'Ivoire, ont évalué cette comparaison. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé.. **Imprécision: Très sérieux.** Le résultat est associé à un IC à 95 % très large incluant des effets bénéfiques et non bénéfiques notables..

5. **Risque de biais: Aucun(e).** Dans cette étude, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire ; elle présentait donc un risque faible de biais de sélection. . **Evidence indirecte: Sérieux.** Étude en Côte d'Ivoire. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé..

Imprécision: Très sérieux. Cet essai était petit et le résultat est associé à un IC à 95 % très large incluant des effets bénéfiques et non bénéfiques notables..

Question Clinique / PICO

Population:	Enfants et adultes présentant un paludisme non compliqué à <i>P. falciparum</i> (zones d'endémie palustre)
Intervention:	Artémisinine + naphthoquine ; traitement de 1 jour
Comparateur:	Dihydroartémisinine + pipéraquline ; traitement de 3 jours

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Dihydroartémi sinine + pipéraquline	Intervention Artémisinine + naphthoquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Échec thérapeutique au jour 28 (avant correction par PCR)	Risque relatif Basé sur des données de 143 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000 CI 95% 0 moins de –	0 pour 1000	Très basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ¹	
Échec thérapeutique au jour 28 (après correction par PCR)	Risque relatif Basé sur des données de 143 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000 CI 95% 0 moins de –	0 pour 1000	Très basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ²	

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Dihydroartémi sinine + pipéraquline	Intervention Artémisinine + naphthoquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Échec thérapeutique au jour 42 (avant correction par PCR)	Risque relatif 0.91 (CI 95% 0.13 – 6.26) Basé sur des données de 143 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000	27 pour 1000	Très basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ³	
Échec thérapeutique au jour 42 (après correction par PCR)	Risque relatif 0.19 (CI 95% 0.01 – 3.82) Basé sur des données de 141 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000	6 pour 1000	Très basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁴	
Disparition de la fièvre : fièvre au jour 2	Risque relatif Basé sur des données de 144 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000	Très basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁵	
Élimination des parasites : parasitémie au jour 2	Risque relatif 6.29 (CI 95% 0.33 – 119.69) Basé sur des données de 144 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	40 pour 1000	Très basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁶	
Gamétocytémie au jour 7	Risque relatif 1.38 (CI 95% 0.52 – 3.7) Basé sur des données de 144 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	80 pour 1000	110 pour 1000	Très basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁷	

- Risque de biais: Aucun(e).** Bien que la description de la procédure de randomisation soit vague, cet essai présente probablement un risque faible de biais de sélection.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Cette comparaison n'a été évaluée que dans un seul environnement. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé. . **Imprécision: Très sérieux.** Démontrer la non-infériorité à 95 % d'efficacité nécessiterait une taille d'échantillon de 472 personnes. La puissance statistique de cet essai est vraiment insuffisante..
- Risque de biais: Aucun(e).** Bien que la description de la procédure de randomisation soit vague, cet essai présente probablement un risque faible de biais de sélection.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Cette comparaison n'a été évaluée que

dans un seul environnement. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé.. **Imprécision: Très sérieux.** Démontrer la non-infériorité à 95 % d'efficacité nécessiterait une taille d'échantillon de 472 personnes. La puissance statistique de cet essai est vraiment insuffisante..

3. **Risque de biais: Aucun(e).** Bien que la description de la procédure de randomisation soit vague, cet essai présente probablement un risque faible de biais de sélection.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Cette comparaison n'a été évaluée que dans un seul environnement. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé.. **Imprécision: Très sérieux.** Démontrer la non-infériorité à 95 % d'efficacité nécessiterait une taille d'échantillon de 472 personnes. La puissance statistique de cet essai est vraiment insuffisante..

4. **Risque de biais: Aucun(e).** Bien que la description de la procédure de randomisation soit vague, cet essai présente probablement un risque faible de biais de sélection.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Cette comparaison n'a été évaluée que dans un seul environnement. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé.. **Imprécision: Très sérieux.** Démontrer la non-infériorité à 95 % d'efficacité nécessiterait une taille d'échantillon de 472 personnes. La puissance statistique de cet essai est vraiment insuffisante..

5. **Risque de biais: Aucun(e).** Bien que la description de la procédure de randomisation soit vague, cet essai présente probablement un risque faible de biais de sélection.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Cette comparaison n'a été évaluée que dans un seul environnement. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé. . **Imprécision: Très sérieux.** Cet essai est petit. Aucun participant, dans aucun des deux groupes, n'était fébrile au jour 2..

6. **Risque de biais: Aucun(e).** Bien que la description de la procédure de randomisation soit vague, cet essai présente probablement un risque faible de biais de sélection.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Cette comparaison n'a été évaluée que dans un seul environnement. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé. . **Imprécision: Très sérieux.** Le résultat est associé à un IC à 95 % très large incluant des effets bénéfiques et non bénéfiques notables..

7. **Risque de biais: Aucun(e).** Bien que la description de la procédure de randomisation soit vague, cet essai présente probablement un risque faible de biais de sélection.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Cette comparaison n'a été évaluée que dans un seul environnement. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé.. **Imprécision: Très sérieux.** Le résultat est associé à un IC à 95 % très large incluant des effets bénéfiques et non bénéfiques notables..

5.2.2. Durée du traitement

Question Clinique / PICO

Population:	Enfants et adultes présentant un paludisme non compliqué (zones d'endémie palustre)
Intervention:	4 mg/kg de poids corporel d'artésunate une fois par jour pendant 3 jours plus sulfadoxine-pyriméthamine le jour 1
Comparateur:	4 mg/kg de poids corporel d'artésunate une fois par jour pendant 1 jour plus sulfadoxine-pyriméthamine le jour 1

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artésunate 1 jour plus sulfadoxine- pyriméthamine	Intervention Artésunate 3 jours plus sulfadoxine- pyriméthamine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Échec parasitologique 14 jours	Risque relatif 0.36 (CI 95% 0.27 – 0.5) Basé sur des données	19 pour 1000	7 pour 1000	Elevée 1	

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artésunate 1 jour plus sulfadoxine- pyriméthamine	Intervention Artésunate 3 jours plus sulfadoxine- pyriméthamine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
	de 1,276 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)				
Échec parasitologique - avant correction par PCR 28 jours	Risque relatif 0.62 (CI 95% 0.54 – 0.71) Basé sur des données de 1,260 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)	47 pour 1000	29 pour 1000	Elevée ²	*Le risque correspondant qui a été calculé est différent de ce qui est indiqué dans le document de l'OMS*
Échec parasitologique - après correction par PCR 28 jours	Risque relatif 0.45 (CI 95% 0.36 – 0.55) Basé sur des données de 1,202 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)	33 pour 1000	15 pour 1000	Elevée ³	*Le risque correspondant qui a été calculé est différent de ce qui est indiqué dans le document de l'OMS*
Gamétocytémie 7 jours	Risque relatif 0.74 (CI 95% 0.58 – 0.93) Basé sur des données de 1,260 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000	15 pour 1000	Elevée ⁴	
Gamétocytémie 14 jours	Risque relatif 0.8 (CI 95% 0.57 – 1.14) Basé sur des données de 1,199 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)	11 pour 1000	9 pour 1000	Elevée ⁵	*Le risque correspondant qui a été calculé est différent de ce qui est indiqué dans le document de l'OMS*
Gamétocytémie 28 jours	Risque relatif 0.36 (CI 95% 0.14 – 0.92) Basé sur des données de 898 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000	1 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁶	

1. **Incohérence: Aucun(e).** Les quatre études ont mis en évidence une réduction avec 3 jours d'artésunate, même si l'ampleur de cet effet était variable.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les quatre essais ont été menés chez des enfants présentant un paludisme simple à *P. falciparum* en Gambie, au Kenya, au Malawi et en Ouganda. Les méthodes de

dépistage et les critères d'inclusion utilisés étaient les mêmes. Dans les quatre essais, l'antipaludique associé était la sulfadoxine-pyriméthamine. Une résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine avait été constatée sur trois sites d'étude, un échec parasitologique avec la sulfadoxine-pyriméthamine seule ayant été observé chez 10 à 13 % des participants en Gambie, 27 % au Kenya et 25 % en Ouganda. . **Imprecision: Aucun(e)**. Les intervalles de confiance sont étroits et comprennent des effets importants sur le plan clinique..

2. **Incohérence: Aucun(e)**. Les quatre études ont mis en évidence une réduction avec 3 jours d'artésunate, même si l'ampleur de cet effet était variable.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Les quatre essais ont été menés chez des enfants présentant un paludisme simple à *P. falciparum* en Gambie, au Kenya, au Malawi et en Ouganda. Les méthodes de dépistage et les critères d'inclusion utilisés étaient les mêmes. Dans les quatre essais, l'antipaludique associé était la sulfadoxine-pyriméthamine. Une résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine avait été constatée sur trois sites d'étude, un échec parasitologique avec la sulfadoxine-pyriméthamine seule ayant été observé chez 10 à 13 % des participants en Gambie, 27 % au Kenya et 25 % en Ouganda.. **Imprecision: Aucun(e)**. Les intervalles de confiance sont étroits et comprennent des effets importants sur le plan clinique..

3. **Incohérence: Aucun(e)**. Les quatre études ont mis en évidence une réduction avec 3 jours d'artésunate, même si l'ampleur de cet effet était variable.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Les quatre essais ont été menés chez des enfants présentant un paludisme simple à *P. falciparum* en Gambie, au Kenya, au Malawi et en Ouganda. Les méthodes de dépistage et les critères d'inclusion utilisés étaient les mêmes. Dans les quatre essais, l'antipaludique associé était la sulfadoxine-pyriméthamine. Une résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine avait été constatée sur trois sites d'étude, un échec parasitologique avec la sulfadoxine-pyriméthamine seule ayant été observé chez 10 à 13 % des participants en Gambie, 27 % au Kenya et 25 % en Ouganda. . **Imprecision: Aucun(e)**. Les intervalles de confiance sont étroits et comprennent des effets importants sur le plan clinique..

4. **Incohérence: Aucun(e)**. Les quatre études ont mis en évidence une réduction avec 3 jours d'artésunate, même si l'ampleur de cet effet était variable. . **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Les quatre essais ont été menés chez des enfants présentant un paludisme simple à *P. falciparum* en Gambie, au Kenya, au Malawi et en Ouganda. Les méthodes de dépistage et les critères d'inclusion utilisés étaient les mêmes. Dans les quatre essais, l'antipaludique associé était la sulfadoxine-pyriméthamine. Une résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine avait été constatée sur trois sites d'étude, un échec parasitologique avec la sulfadoxine-pyriméthamine seule ayant été observé chez 10 à 13 % des participants en Gambie, 27 % au Kenya et 25 % en Ouganda. . **Imprecision: Aucun(e)**. Les intervalles de confiance sont étroits et comprennent des effets importants sur le plan clinique..

5. **Incohérence: Aucun(e)**. Les quatre études ont mis en évidence une réduction avec 3 jours d'artésunate, même si l'ampleur de cet effet était variable. . **Imprecision: Aucun(e)**. Les intervalles de confiance sont étroits et comprennent des effets importants sur le plan clinique..

6. **Incohérence: Aucun(e)**. Les quatre études ont mis en évidence une réduction avec 3 jours d'artésunate, même si l'ampleur de cet effet était variable. . **Imprecision: Sérieux**. Les intervalles de confiance sont étroits et comprennent des effets importants sur le plan clinique. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : étant donné que la gamétocytémie était un événement rare dans les deux groupes à ce stade, les études ne disposent pas de la puissance statistique suffisante pour détecter avec certitude des différences importantes..

5.2.3. Posologie des CTA

5.2.4. Récurrence du paludisme à *falciparum*

5.2.5. Réduire la transmissibilité des infections à *P. falciparum* traitées dans les zones de faible transmission

Question Clinique / PICO

- Population:** Sujets présentant un paludisme symptomatique dans les zones d'endémie palustre
- Intervention:** Traitement de courte durée par la primaquine en plus du traitement antipaludique comprenant un dérivé de l'artémisinine
- Comparateur:** Uniquement le traitement antipaludique comprenant un dérivé de l'artémisinine

Outcome Période	Résultats des études	Comparator CTA	Intervention CTA + primaquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Incidence du paludisme, prévalence ou taux d'inoculation entomologique	Risque relatif Basé sur des données de 0 chez des patients 0 Études.				
Personnes infectieuses pour les moustiques	Risque relatif Basé sur des données de 0 chez des patients 0 Études.				Les données observationnelles limitées issues des études sur l'alimentation des moustiques semblent indiquer que 0,25 mg/kg de poids corporel peut rapidement réduire l'infectivité des gamétocytes vis-à-vis du moustique.
Participants présentant des gamétocytes d'après l'examen microscopique ou la PCR (jour 8) (dose <0,4 mg/kg de p.c.) ¹	Risque relatif 0.67 (CI 95% 0.44 – 1.02) Basé sur des données de 223 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	34 pour 1000	23 pour 1000	Basse En raison de l'imprécision très importante ²	
Participants présentant des gamétocytes d'après l'examen microscopique ou la PCR (jour 8) (dose 0,4-0,6)	Risque relatif 0.3 (CI 95% 0.16 – 0.56) Basé sur des données de 219 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	35 pour 1000	11 pour 1000	Basse En raison de l'imprécision importante et du caractère indirect important des informations ⁴	

Outcome Période	Résultats des études	Comparator CTA	Intervention CTA + primaquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
mg/kg de p.c.) ³					
Participants présentant des gamétocytes d'après l'examen microscopique ou la PCR (jour 8) (dose >0,6 mg/kg de p.c.) ⁵	Risque relatif 0.29 (CI 95% 0.22 – 0.37) Basé sur des données de 1,380 chez des patients 7 Études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000	9 pour 1000	Elevée ⁶	
Variation moyenne (en pourcentage) du taux d'hémoglobine (Hb) ⁷	Basé sur des données de: 101 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	Différence: 21 moins de pour 1000 (CI 95% 23 moins de – 19 moins de)		Basse En raison du caractère indirect très important des informations ⁸	CTA : baisse moyenne du taux d'Hb de 15 % par rapport à la valeur initiale dans le groupe témoin. CTA + primaquine : la baisse moyenne du taux d'Hb par rapport à la valeur initiale dans les groupes d'intervention était 3 % plus petite (10 % plus petite à 4 % plus élevée).

- Des estimations de l'ASC (log10 de l'ASC pendant les jours 1 à 43) sont indiquées sous la forme de notes de bas de page pour chaque intervalle de doses.
- Risque de biais: Aucun(e).** Inclut un essai pour lequel aucun risque de biais n'a été détecté.. **Imprecision: Très sérieux.** Un essai de petite envergure avec des IC comprenant une réduction de 50 % et l'absence d'effet..
- Des estimations de l'ASC (log10 de l'ASC pendant les jours 1 à 43) sont indiquées sous la forme de notes de bas de page pour chaque intervalle de doses.
- Risque de biais: Aucun(e).** Inclut un essai pour lequel aucun risque de biais n'a été détecté. . **Evidence indirecte: Sérieux.** Il s'agit d'un seul essai mené dans un seul endroit.. **Imprecision: Sérieux.** Un seul essai avec peu d'événements..
- Des estimations de l'ASC (log10 de l'ASC pendant les jours 1 à 43) sont indiquées sous la forme de notes de bas de page pour chaque intervalle de doses.
- Evidence indirecte: Aucun(e).** Bien qu'il y ait une hétérogénéité quantitative marquée, les études sans effet manifeste présentaient peu d'événements. Pas de rétrogradation..
- Un essai a mis en évidence une diminution relative du taux d'hémoglobine par rapport aux valeurs initiales dans les deux groupes aux jours 8, 15, 29 et 43 chez l'ensemble des participants, quel que soit leur statut vis-à-vis du déficit en G6PD. Aucune différence, à aucun moment, entre les participants ayant reçu la primaquine et ceux ne l'ayant pas reçue. Dans ce tableau, les données présentées sont celles du jour 43.
- Evidence indirecte: Très sérieux.** La variable importante concernant l'innocuité est le pourcentage de personnes ayant présenté une chute importante du taux d'hémoglobine, pas la variation moyenne dans la population, et les estimations sont des moyennes au sein d'une population de petite taille (N = 99) comprenant des personnes dont la

fonction G6PD est normale. L'étude est par conséquent peu susceptible de mettre en évidence des effets dans un petit sous-groupe alors que l'événement indésirable est relativement rare..

5.3. Traitement de groupes à risque particuliers

5.3.1. Femmes enceintes ou allaitantes

5.3.2. Jeunes enfants et nourrissons

5.3.3. Malades co-infectés par le VIH

5.3.4. Voyageurs non immunisés

5.3.5. Hyperparasitémie sans complications

5.4. Traitement du paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi*

Question Clinique / PICO

Population: Enfants et adultes présentant un paludisme non compliqué à *P. vivax* (zones d'endémie palustre dans lesquelles la chloroquine est encore efficace pendant les 28 premiers jours)

Intervention: Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

Compareur: Chloroquine

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Chloroquine	Intervention CTA	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Persistance de la parasitémie à 24 h	Risque relatif 0.42 (CI 95% 0.36 – 0.5) Basé sur des données de 1,652 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)	520 pour 1000	218 pour 1000	Elevée 1	Difference: 302 moins de pour 1000 (CI 95% 333 moins de – 260 moins de)

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Chloroquine	Intervention CTA	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Malade toujours fébrile au bout de 24 h	Risque relatif 0.55 (CI 95% 0.43 – 0.7) Basé sur des données de 990 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	290 pour 1000	160 pour 1000	Modérée En raison de l'incohérence importante ²	
Efficacité du traitement du stade sanguin de l'infection, telle qu'évaluée par la récurrence de la parasitémie avant le jour 28	Risque relatif 0.58 (CI 95% 0.18 – 1.9) Basé sur des données de 1,622 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000	17 pour 1000	Elevée ³	
Prophylaxie post-traitement, telle qu'évaluée par la récurrence de la parasitémie entre le jour 28 et le jour 42, 56 ou 63 – avec primaquine	Risque relatif 0.27 (CI 95% 0.08 – 0.94) Basé sur des données de 376 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	60 pour 1000	16 pour 1000	Basse En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ⁴	
Prophylaxie post-traitement, telle qu'évaluée par la récurrence de la parasitémie entre le jour 28 et le jour 42, 56 ou 63 – sans primaquine	Risque relatif 0.57 (CI 95% 0.4 – 0.82) Basé sur des données de 1,066 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés)	400 pour 1000	228 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ⁵	
Événements indésirables graves	Risque relatif 1 (CI 95% 0.14 – 7.04) Basé sur des données de 1,775 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000	Elevée ⁶	

1. **Risque de biais: Aucun(e).** Dans trois études, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée aléatoirement de manière à présenter un risque faible de biais de sélection. La suppression des essais restants n'a pas modifié notablement le résultat.. **Incohérence: Aucun(e).** Les résultats de l'ensemble des essais sont homogènes. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les résultats de ces études peuvent être raisonnablement transposés dans d'autres régions présentant des profils de transmission et de résistance similaires.. **Imprécision: Aucun(e).** Les études montrent un effet bénéfique de la CTA significatif sur les plans clinique et statistique. . **Biais de publication: Aucun(e).**
2. **Risque de biais: Aucun(e).** Dans les deux études, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée aléatoirement de manière à présenter un risque faible de biais de sélection.. **Incohérence: Sérieux.** Dans un autre essai qui ne pouvait pas être inclus dans la méta-analyse, les groupes n'ont pas montré de différence significative en ce qui concerne la disparition de la fièvre.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les résultats de ces études peuvent être raisonnablement transposés dans d'autres régions présentant des profils de transmission et de résistance similaires. . **Imprécision: Aucun(e).** Les études montrent un effet bénéfique de la CTA significatif sur les plans clinique et statistique..
3. **Risque de biais: Aucun(e).** Dans trois études, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée aléatoirement de manière à présenter un risque faible de biais de sélection. La suppression des essais restants n'a pas modifié notablement le résultat.. **Incohérence: Aucun(e).** Les résultats de l'ensemble des essais sont homogènes.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les résultats de ces études peuvent être raisonnablement transposés dans d'autres régions présentant des profils de transmission et de résistance similaires. . **Imprécision: Aucun(e).** Aucune différence importante sur le plan clinique entre les CTA et la chloroquine. Même si l'IC à 95 % encadrant l'effet relatif est très large, la survenue d'une récurrence de la parasitémie avant le jour 28 et d'événements indésirables graves était très rare ; en conséquence, l'IC à 95 % encadrant l'effet absolu est très étroit..
4. **Evidence indirecte: Sérieux.** Dans cette étude, l'administration de la primaquine a été retardée au jour 28 ; de ce fait, le traitement n'a pas été terminé avant le jour 42, le dernier jour de l'essai. L'effet pourrait ne pas être présent si la primaquine avait été administrée comme à l'accoutumée (à la fin des 3 jours de CTA). La période de suivi n'a pas été suffisamment longue pour réellement évaluer l'effet ; il est possible que la rechute inévitable soit simplement retardée, ne démontrant pas une réduction des épisodes cliniques.. **Imprécision: Sérieux.** Même si le résultat est statistiquement significatif, l'IC à 95 % est large et comprend la possibilité qu'il n'y ait pas d'effet bénéfique notable..
5. **Incohérence: Aucun(e).** Les résultats de l'ensemble des essais sont homogènes.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Deux études ont été menées en Afghanistan où la primaquine n'est pas recommandée en raison d'une prévalence élevée du déficit en G6PD. La période de suivi n'a pas été suffisamment longue pour réellement évaluer l'effet ; il est possible que la rechute inévitable soit simplement retardée, ne démontrant pas une réduction des épisodes cliniques. . **Imprécision: Aucun(e).** Les études montrent un effet bénéfique de la CTA significatif sur les plans clinique et statistique..
6. **Risque de biais: Aucun(e).** Dans trois études, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée aléatoirement de manière à présenter un risque faible de biais de sélection. La suppression des essais restants n'a pas modifié notablement le résultat.. **Incohérence: Aucun(e).** Les résultats de l'ensemble des essais sont homogènes.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les résultats de ces études peuvent être raisonnablement transposés dans d'autres régions présentant des profils de transmission et de résistance similaires. . **Imprécision: Aucun(e).** Aucune différence importante sur le plan clinique entre les CTA et la chloroquine. Même si l'IC à 95 % encadrant l'effet relatif est très large, la survenue d'une récurrence de la parasitémie avant le jour 28 et d'événements indésirables graves était très rare ; en conséquence, l'IC à 95 % encadrant l'effet absolu est très étroit..

Question Clinique / PICO

- Population:** Enfants et adultes présentant un paludisme non compliqué à *P. vivax* (zones de forte transmission de *P. vivax* [où la résistance à la chloroquine est également annoncée comme étant élevée])
- Intervention:** Dihydroartémisinine + pipéraquline
- Comparateur:** Autres CTA

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Autres CTA	Intervention Dihydroartémisine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Efficacité du traitement vis-à-vis des stades sanguins, telle qu'évaluée par la récurrence de la parasitémie avant le jour 28	Risque relatif 0.2 (CI 95% 0.08 – 0.49) Basé sur des données de 334 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés)	350 pour 1000	70 pour 1000	Modérée En raison de l'incohérence importante ¹	
Prophylaxie post-traitement, telle qu'évaluée par la récurrence de la parasitémie entre les jours 28 et 42 – avec primaquine	Risque relatif 0.21 (CI 95% 0.1 – 0.46) Basé sur des données de 179 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	340 pour 1000	71 pour 1000	Basse En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ²	
Prophylaxie post-traitement, telle qu'évaluée par la récurrence de la parasitémie entre les jours 28 et 42 – sans primaquine	Risque relatif 0.4 (CI 95% 0.14 – 1.1) Basé sur des données de 66 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	330 pour 1000	132 pour 1000	Très basse En raison du risque important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ³	

1. **Risque de biais: Aucun(e).** Dans ces études, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire, ce qui entraîne un risque faible de biais.. **Incohérence: Sérieux.** Les essais présentaient une certaine hétérogénéité clinique. La dihydroartémisine + pipéraquline ne s'est pas montrée aussi efficace en Papouasie-Nouvelle-Guinée qu'ailleurs ; toutefois, elle est restée supérieure à l'artémether + luméfantrine et à l'artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les études ont inclus des adultes et des enfants, et ont été menées dans des zones de forte transmission où la résistance à la chloroquine est bien documentée. . **Imprécision: Aucun(e).** Les deux limites de l'IC à 95 % tendent à indiquer un bénéfice clinique notable avec la dihydroartémisine + pipéraquline..

2. **Risque de biais: Sérieux.** Le nombre de malades perdus de vue a été important (>20 % à ce stade). . **Incohérence: Aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: Sérieux.** Dans un essai, l'administration de la primaquine a été retardée au jour 28 ; de ce fait, le traitement n'a pas été terminé avant le dernier jour de l'essai. Dans le deuxième essai, tous les participants ont reçu la primaquine sans surveillance après que la CTA a été terminée. Cela s'inscrit dans la pratique normale, mais le nombre de participants ayant fini leur traitement n'est pas bien caractérisé. La période de suivi n'a pas été suffisamment longue pour réellement évaluer l'effet ; il est possible que la rechute inévitable soit simplement retardée, ne démontrant pas une réduction des épisodes cliniques..

3. **Risque de biais: Sérieux.** Le nombre de malades perdus de vue a été important (>20 % à ce stade).. **Evidence indirecte:**

Sérieux. Seule une étude a évalué ce critère. La récurrence de la parasitémie avec les trois CTA était plus élevée que n'importe où ailleurs, les résultats ne peuvent donc pas facilement être extrapolés aux autres sites.. **Imprécision: Sérieux.** L'IC à 95 % de l'effet estimé est large et comprend un bénéfice clinique important et l'absence de différence entre les traitements..

Question Clinique / PICO

Population: Personnes présentant un paludisme à P. vivax
Intervention: Primaquine (0,25 mg/kg de p.c.) pendant 14 jours plus chloroquine (25 mg/kg de p.c. pendant 3 jours)
Compareur: Chloroquine seule (25 mg/kg de p.c. pendant 3 jours)

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Pas de primaquine	Intervention Primaquine 14 jours	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Rechute du paludisme à P. vivax, définie par la réapparition de la parasitémie à P. vivax >30 jours après le début du traitement par la primaquine	Risque relatif 0.6 (CI 95% 0.48 – 0.75) Basé sur des données de 1,740 chez des patients 10 Études. (Essais cliniques randomisés)	80 pour 1000	48 pour 1000	Elevée ¹	
Événements indésirables graves	Basé sur des données de: 1,740 chez des patients 10 Études. (Essais cliniques randomisés)	No adverse events reported in either group. Relative effect cannot be estimated.			
Autres événements indésirables	Basé sur des données de: 1,740 chez des patients 10 Études. (Essais cliniques randomisés)	No adverse events reported in either group. Relative effect cannot be estimated.			

1. **Risque de biais: Aucun(e).** Pas de limites importantes des études : trois études présentaient un risqué élevé de biais ; toutefois, elles n'ont compté que pour 15,5 % dans les estimations de l'effet groupé et leur suppression de l'analyse de sensibilité n'a pas notablement modifié les résultats. . **Incohérence: Aucun(e).** Les résultats étaient homogènes entre les sous-groupes établis d'après la durée du suivi (<6 mois ou >6 mois) et la surveillance du traitement (surveillé ou non) ; la valeur de l'indicateur I2 pour l'estimation de l'effet groupé à partir des 10 essais était de 30 %. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les essais ont inclus des enfants et ont été menés dans des zones de transmission et dans des pays représentatifs de la charge du paludisme à vivax. Le résultat utilisé était la meilleure estimation disponible faute de l'accessibilité aux techniques moléculaires validées pour faire la différence entre rechutes et nouvelles infections. . **Imprécision: Aucun(e).** Les limites

supérieure et inférieure de l'IC à 95 % du risque relatif groupé indiquent un effet bénéfique notable avec la chloroquine + primaquine pendant 14 jours. Le nombre total d'événements était <300, mais la taille totale de l'échantillon était plus importante que le volume optimal des informations nécessaire, vu l'ampleur de la réduction du risque..

Question Clinique / PICO

Population:	Personnes présentant un paludisme à <i>P. vivax</i>
Intervention:	Primaquine (0,25 mg/kg de p.c.) pendant 14 jours plus chloroquine (25 mg/kg de p.c. pendant 3 jours)
Comparateur:	Primaquine (0,25 mg/kg de p.c.) pendant 7 jours plus chloroquine seule (25 mg/kg de p.c. pendant 3 jours)

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Primaquine pendant 7 jours	Intervention Primaquine pendant 14 jours	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Rechute du paludisme à <i>P. vivax</i> , définie par la réapparition de la parasitémie à <i>P. vivax</i> >30 jours après le début du traitement par la primaquine	Risque relatif 0.45 (CI 95% 0.25 – 0.81) Basé sur des données de 126 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	420 pour 1000	189 pour 1000	Basse	En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ¹
Événements indésirables sévères	Basé sur des données de: 126 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	No adverse events reported in either group. Relative effect cannot be estimated.			
Autres événements indésirables	Basé sur des données de: 126 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	No adverse events reported in either group. Relative effect cannot be estimated.			

1. **Evidence indirecte: Sérieux.** Les auteurs de l'essai n'ont pas inclus d'enfants <15 ans. Un autre essai mené dans la même région par le même groupe d'investigateurs juste après a inclus des enfants. Les résultats de la comparaison entre 7 jours de primaquine et 14 jours de primaquine ne différaient pas entre les enfants et les adultes. La durée du suivi était de 2 mois. Bien que cela permette de détecter les rechutes précoces, cela ne rend pas compte des rechutes qui ont lieu ensuite, au-delà de 2 mois. Les taux de rechute à 6 mois ont montré que la majorité des rechutes se produisent dans les 2 mois. Les effets de 7 jours de primaquine n'ont été évalués que dans un seul essai. Nous avons par conséquent rétrogradé les éléments probants de 1 échelon.. **Imprécision: Sérieux.** Même si dans cet essai, les limites supérieure et inférieure de l'IC à 95 % du risque relatif ont montré un bénéfice clinique notable statistiquement significatif avec 14 jours de primaquine par rapport à 7 jours

de primaquine, le nombre total d'événements s'est élevé à 38 et la taille de l'échantillon de l'essai était de 104. Ces chiffres sont inférieurs au volume optimal des informations nécessaire. Nous avons rétrogradé les éléments probants de 1 échelon..

Question Clinique / PICO

Population: Zones d'endémie palustre
Intervention: Prophylaxie par la chloroquine
Compareteur: Placebo

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Placebo	Intervention Prophylaxie par la chloroquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Paludisme clinique	Risque relatif				
		CI 95%			
Parasitémie à P. vivax	Risque relatif 0.02 (CI 95% 0 – 0.26) Basé sur des données de 951 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	70 pour 1000	1 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	
		Différence: 69 moins de pour 1000 (CI 95% 70 moins de – 52 moins de)			
Anémie sévère au cours du 3 ^e trimestre	Risque relatif				
		CI 95%			
Anémie au cours du 3 ^e trimestre	Risque relatif 0.95 (CI 95% 0.9 – 1.01) Basé sur des données de 951 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	509 pour 1000	484 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ²	
		Différence: 25 moins de pour 1000 (CI 95% 51 moins de – 5 plus de)			
Événements indésirables	Risque relatif				
		CI 95%			

1. **Risque de biais: Aucun(e).** Cette étude présentait un risque faible de biais dans tous les domaines. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Cette étude a été menée en Thaïlande entre 1998 et 2001. La chloroquine était administrée à raison de quatre comprimés au moment du recrutement, puis de deux comprimés une fois par semaine jusqu'à l'accouchement.. **Imprécision: Sérieux.** Même s'il s'est avéré que l'intervention empêchait tous les accès palustres à P. vivax, il n'y a eu qu'un petit nombre

d'événements, même dans le groupe témoin..

2. **Risque de biais: Aucun(e).** Cette étude présentait un risque faible de biais dans tous les domaines.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Cette étude a été menée en Thaïlande entre 1998 et 2001. La chloroquine était administrée à raison de quatre comprimés au moment du recrutement, puis de deux comprimés une fois par semaine jusqu'à l'accouchement.. **Imprécision: Sérieux.** Un petit bénéfice clinique a été observé, mais le résultat n'a pas atteint le seuil de signification statistique..

5.5. Traitement du paludisme grave

5.5.1. Artésunate

Question Clinique / PICO

Population: Enfants présentant un paludisme grave (zones d'endémie palustre)
Intervention: Artésunate
Comparateur: Quinine

Outcome Période	Résultats des études	Comparateur Quinine	Intervention Artésunate	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Décès	Risque relatif 0.76 (CI 95% 0.65 – 0.9) Basé sur des données de 5,765 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)	109 pour 1000	83 pour 1000	Elevée ¹	
		Différence: 26 moins de pour 1000 (CI 95% 38 moins de – 11 moins de)			
Séquelles neurologiques au jour 28	Risque relatif 1.23 (CI 95% 0.74 – 2.03) Basé sur des données de 4,857 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	11 pour 1000	14 pour 1000	Modérée En raison du risque important de biais ²	
		Différence: 3 plus de pour 1000 (CI 95% 3 moins de – 11 plus de)			
Séquelles neurologiques à la sortie	Risque relatif 1.36 (CI 95% 1.01 – 1.83) Basé sur des données de 5,163 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés)	28 pour 1000	38 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ³	
		Différence: 10 plus de pour 1000 (CI 95% 0 moins de – 23 plus de)			
Crises d'hypoglycémie	Risque relatif 0.62 (CI 95% 0.45 – 0.87) Basé sur des données	30 pour 1000	19 pour 1000	Elevée ⁴	

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Quinine	Intervention Artésunate	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
	de 5,765 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)				
		Difference: 11 moins de pour 1000 (CI 95% 16 moins de – 4 moins de)			
Délai jusqu'à la sortie de l'hôpital (jours)	Basé sur des données de: 113 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés)		See comment.	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁵	

- Risque de biais: Aucun(e).** Dans tous les essais, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire. Le risque de biais peut donc être considéré comme faible. Les essais ont été réalisés sans mise en aveugle, mais il est peu probable que cela ait biaisé ce critère objectif.. **Incohérence: Aucun(e).** Les essais n'ont pas présenté d'hétérogénéité statistique ($I^2 = 0\%$).. **Evidence indirecte: Aucun(e).** La majorité des données proviennent de l'unique essai multicentrique dont les sites étaient situés en République démocratique du Congo, en Gambie, au Ghana, au Kenya, au Mozambique, au Nigéria, en Ouganda, au Rwanda et en République-Unie de Tanzanie, et dans lequel on a utilisé les doses usuelles qui ont été définies pour l'artésunate et la quinine (avec la dose de charge). L'âge médian des enfants dans cet essai était de 2,9 ans dans le groupe ayant reçu la quinine et 2,8 ans dans le groupe ayant reçu l'artésunate.. **Imprécision: Aucun(e).** Les deux limites de l'IC à 95 % de l'effet groupé laissent supposer un bénéfice clinique notable avec l'artésunate. Le nombre de personnes devant être traitées pour empêcher un décès chez l'enfant est de 38..
- Risque de biais: Sérieux.** Vingt-quatre pour cent (41/170) des malades présentant des séquelles neurologiques à la sortie n'étaient pas disponibles pour l'évaluation au jour 28.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Cet essai a été mené dans 11 centres en Afrique, avec les posologies usuelles pour l'artésunate et la quinine. La nature des séquelles neurologiques n'est pas décrite. . **Imprécision: Aucun(e).** L'IC à 95 % encadrant l'effet absolu est étroit. Dans le scénario le plus pessimiste, l'augmentation des séquelles neurologiques au jour 28 est de 1,2 %..
- Risque de biais: Aucun(e).** Dans tous les essais, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire. Le risque de biais peut donc être considéré comme faible. Les essais ont été réalisés sans mise en aveugle, mais il est peu probable que cela ait biaisé ce critère objectif.. **Incohérence: Aucun(e).** Les essais n'ont pas présenté d'hétérogénéité statistique ($I^2 = 0\%$).. **Evidence indirecte: Aucun(e).** La majorité des données proviennent de l'unique essai multicentrique dont les sites étaient situés en République démocratique du Congo, en Gambie, au Ghana, au Kenya, au Mozambique, au Nigéria, en Ouganda, au Rwanda et en République-Unie de Tanzanie, et dans lequel on a utilisé les doses usuelles qui ont été définies pour l'artésunate et la quinine (avec la dose de charge). L'âge médian des enfants dans cet essai était de 2,9 ans dans le groupe ayant reçu la quinine et 2,8 ans dans le groupe ayant reçu l'artésunate. . **Imprécision: Sérieux.** L'estimation de l'effet indique des effets nocifs importants sur le plan clinique ; toutefois l'IC à 95 % comprend la possibilité qu'il n'y ait pas de différence importante sur le plan clinique entre les deux interventions..
- Risque de biais: Aucun(e).** Dans tous les essais, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire. Le risque de biais peut donc être considéré comme faible. Les essais ont été réalisés sans mise en aveugle, mais il est peu probable que cela ait biaisé ce critère objectif.. **Incohérence: Aucun(e).** Les essais n'ont pas présenté d'hétérogénéité statistique ($I^2 = 0\%$).. **Evidence indirecte: Aucun(e).** La majorité des données proviennent de l'unique essai multicentrique dont les sites étaient situés en République démocratique du Congo, en Gambie, au Ghana, au Kenya, au Mozambique, au Nigéria, en Ouganda, au Rwanda et en République-Unie de Tanzanie, et dans lequel on a utilisé les doses usuelles qui ont été définies pour l'artésunate et la quinine (avec la dose de charge). L'âge médian des enfants dans cet essai était de 2,9 ans dans le groupe ayant reçu la quinine et 2,8 ans dans le groupe ayant reçu l'artésunate. . **Imprécision: Aucun(e).** Le résultat, statistiquement significatif, est en faveur de l'artésunate. La taille de l'échantillon est appropriée pour détecter une réduction du risque de 40 %, avec une puissance de 80 % et un niveau de

confiance de 95 %.

5. **Risque de biais: Aucun(e).** Dans tous les essais, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire. Le risque de biais peut donc être considéré comme faible. Les essais ont été réalisés sans mise en aveugle, mais il est peu probable que cela ait biaisé ce critère objectif. . **Incohérence: Aucun(e).** Aucun des essais n'a mis en évidence des éléments attestant d'une différence importante entre les deux groupes de traitement. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** La majorité des données proviennent de l'unique essai multicentrique dont les sites étaient situés en République démocratique du Congo, en Gambie, au Ghana, au Kenya, au Mozambique, au Nigéria, en Ouganda, au Rwanda et en République-Unie de Tanzanie, et dans lequel on a utilisé les doses usuelles qui ont été définies pour l'artésunate et la quinine (avec la dose de charge). L'âge médian des enfants dans cet essai était de 2,9 ans dans le groupe ayant reçu la quinine et 2,8 ans dans le groupe ayant reçu l'artésunate. . **Imprécision: Sérieux.** Nous n'avons pas été en mesure de regrouper les données car elles étaient indiquées uniquement sous la forme de médianes et d'intervalles ou d'intervalles intraquartiles. Rien ne permet d'affirmer qu'il y ait un effet bénéfique important sur le plan clinique avec l'artésunate pour ce critère de jugement..

Question Clinique / PICO

Population: Adultes présentant un paludisme grave (zones d'endémie palustre)
Intervention: Artésunate
Comparateur: Quinine

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Quinine	Intervention Artésunate	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Décès	Risque relatif 0.61 (CI 95% 0.5 – 0.75) Basé sur des données de 1,664 chez des patients 5 Études. (Essais cliniques randomisés)	241 pour 1000	147 pour 1000	Élevée ¹	
		Différence: 94 moins de pour 1000 (CI 95% 120 moins de – 60 moins de)			
Séquelles neurologiques au jour 28	Risque relatif				
		CI 95%			
Séquelles neurologiques à la sortie	Risque relatif 2.97 (CI 95% 0.6 – 14.64) Basé sur des données de 1,259 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000	9 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ²	
		Différence: 6 plus de pour 1000 (CI 95% 1 moins de – 41 plus de)			

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Quinine	Intervention Artésunate	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Crises d'hypoglycémie	Risque relatif 0.62 (CI 95% 0.45 – 0.87) Basé sur des données de 5,765 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000	19 pour 1000	Elevée ³	
Délai jusqu'à la sortie de l'hôpital (jours)	Basé sur des données de: 113 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	See comment.		Modérée En raison de l'imprécision importante ⁴	

- Risque de biais: Aucun(e).** Dans deux des plus petites études, la répartition dans les groupes de traitement n'a pas été effectuée de manière aléatoire, et aucune des études n'a été réalisée en aveugle ; toutefois, la majorité des données proviennent d'études dans lesquelles la répartition a bien été effectuée aléatoirement et il est peu probable que l'absence de mise en aveugle introduise un biais pour un critère objectif tel que le décès.. **Incohérence: Aucun(e).** Les estimations ponctuelles des cinq essais étaient toutes en faveur de l'artésunate. Aucune hétérogénéité statistique significative n'a été mise en évidence ($I^2 = 0\%$). **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les cinq essais ont tous été menés en Asie, mais dans des lieux différents (Bangladesh, Inde, Indonésie, Myanmar, Thaïlande et Viet Nam), et ont inclus des tranches d'âge >15-16 ans. Dans deux des quatre petits essais, la dose de charge de la quinine n'a pas été administrée, mais ces deux essais n'ont pas montré d'hétérogénéité statistique avec l'essai multicentrique de grande envergure dans lequel la dose de charge a été administrée.. **Imprécision: Aucun(e).** Les deux limites de l'IC à 95 % laissent supposer un effet bénéfique important sur le plan clinique avec l'artésunate..
- Risque de biais: Aucun(e).** Cet essai a été mené sans mise en aveugle, mais d'après la nature des séquelles, il est peu probable que cela entraîne un biais de notification ou d'observation.. **Incohérence: Aucun(e).** Sans objet car un seul essai. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Cet essai a été mené dans des sites répartis sur quatre pays d'Asie, avec les doses usuelles d'artésunate et de quinine (y compris la dose de charge). Sur les 10 événements de séquelles qui se sont produits dans cet essai (les deux supplémentaires ayant concerné des enfants), cinq étaient des séquelles psychiatriques, quatre étaient un problème persistant d'équilibre et deux étaient des hémiparésies. **Imprécision: Sérieux.** Les séquelles neurologiques s'avèrent être rares après un paludisme grave chez l'adulte ; toutefois l'IC à 95 % comprend la possibilité qu'il y ait des effets nocifs importants sur le plan clinique avec l'artésunate..
- Risque de biais: Aucun(e).** Dans l'étude multicentrique de grande envergure, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire. Le risque de biais peut donc être considéré comme faible. Ce n'est pas le cas du plus petit essai. Aucun des essais n'a été mené en aveugle. **Incohérence: Aucun(e).** Il n'y avait pas d'hétérogénéité statistique ($I^2 = 0\%$). **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les éléments probants proviennent de divers sites en Asie (Bangladesh, Inde, Indonésie et Myanmar), et les deux essais ont utilisé les doses usuelles de médicaments.. **Imprécision: Aucun(e).** Le résultat, statistiquement significatif, est en faveur de l'artésunate. La taille de l'échantillon était appropriée pour détecter une réduction du risque de 75 %, avec une puissance de 80 % et un niveau de confiance de 95 %..
- Risque de biais: Aucun(e).** Dans l'étude multicentrique de grande envergure, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire. Le risque de biais peut donc être considéré comme faible. Ce n'est pas le cas du petit essai. Aucun des essais n'a été mené en aveugle. **Incohérence: Aucun(e).** Aucun des deux essais n'a mis en évidence de différence statistiquement significative dans le délai jusqu'à la sortie de l'hôpital. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les éléments probants proviennent de divers sites en Asie (Bangladesh, Inde, Indonésie et Myanmar), et les deux essais ont utilisé les doses usuelles de médicaments. **Imprécision: Sérieux.** Nous n'avons pas été en mesure de regrouper les données en raison de la manière dont elles étaient présentées, mais rien ne permet d'affirmer qu'il y ait un

effet bénéfique avec l'artésunate pour ce critère de jugement..

5.5.2. Autres médicaments pouvant être administrés par voie parentérale en l'absence d'artésunate

Question Clinique / PICO

Population: Adultes présentant un paludisme grave (pays d'endémie palustre)
Intervention: Artéméther par voie intramusculaire
Comparateur: Artésunate par voie intraveineuse ou intramusculaire

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artésunate	Intervention Artéméther	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Décès	Risque relatif 0.55 (CI 95% 0.34 – 0.92) Basé sur des données de 494 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	148 pour 1000	81 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	
Séquelles neurologiques à la sortie	Risque relatif	Différence: 67 moins de pour 1000 (CI 95% 98 moins de – 12 moins de)			
Temps nécessaire pour sortir du coma	Basé sur des données de: 494 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	Not pooled.			
Temps nécessaire pour éliminer les parasites	Basé sur des données de: 494 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)	Not pooled.			
Temps	Basé sur des données	Not pooled.			

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Artésunate	Intervention Artéméther	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
nécessaire pour faire disparaître la fièvre	de: 494 chez des patients 2 Études. (Essais cliniques randomisés)			En raison de l'imprécision importante ⁴	

- Risque de biais: Aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et présentent un risque faible de biais. . **Incohérence: Aucun(e).** Il n'y a pas d'hétérogénéité statistique.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les deux études ont été menées en Thaïlande et au Viet Nam ; les deux ont comparé l'artéméther par voie intramusculaire à l'artésunate par voie intraveineuse chez l'adulte. . **Imprécision: Sérieux.** Ces essais et la méta-analyse ne disposent pas d'une puissance suffisante pour détecter une différence en matière de mortalité ou pour démontrer une équivalence..
- Risque de biais: Aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et présentent un risque faible de biais.. **Incohérence: Aucun(e).** Les deux études tendent à indiquer un avantage avec l'artésunate, même si cela n'était statistiquement significatif que dans l'essai de petite taille. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les deux études ont été menées en Thaïlande et au Viet Nam ; les deux ont comparé l'artéméther par voie intramusculaire à l'artésunate par voie intraveineuse chez l'adulte. . **Imprécision: Sérieux.** Ces données n'ont pas pu être regroupées..
- Risque de biais: Aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et présentent un risque faible de biais.. **Incohérence: Aucun(e).** Aucune des études n'a mis en évidence de différence entre les traitements.. **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les deux études ont été menées en Thaïlande et au Viet Nam ; les deux ont comparé l'artéméther par voie intramusculaire à l'artésunate par voie intraveineuse chez l'adulte. . **Imprécision: Sérieux.** Ces données n'ont pas pu être regroupées..
- Risque de biais: Aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et présentent un risque faible de biais. . **Incohérence: Aucun(e).** L'un des essais n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative et l'autre essai, de petite taille, a mis en évidence un avantage avec l'artésunate. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les deux études ont été menées en Thaïlande et au Viet Nam ; les deux ont comparé l'artéméther par voie intramusculaire à l'artésunate par voie intraveineuse chez l'adulte.. **Imprécision: Sérieux.** Ces données n'ont pas pu être regroupées..

Question Clinique / PICO

- Population:** Enfants présentant un paludisme grave (pays d'endémie palustre)
Intervention: Artéméther par voie intramusculaire
Comparateur: Quinine par voie intraveineuse ou intramusculaire

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Quinine	Intervention Artéméther	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Décès	Risque relatif 0.96 (CI 95% 0.76 – 1.2) Basé sur des données de 1,447 chez des patients 12 Études. (Essais cliniques	170 pour 1000	163 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	
		Différence: 7 moins de pour 1000			

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Quinine	Intervention Artéméther	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
	randomisés)	(CI 95% 41 moins de – 34 plus de)			
Séquelles neurologiques à la sortie	Risque relatif 0.84 (CI 95% 0.66 – 1.07) Basé sur des données de 968 chez des patients 7 Études. (Essais cliniques randomisés)	220 pour 1000	185 pour 1000		
		Difference: 35 moins de pour 1000 (CI 95% 75 moins de – 15 plus de)			Basse En raison de l'imprécision très importante ²
Temps nécessaire pour sortir du coma	Basé sur des données de: 358 chez des patients 6 Études. (Essais cliniques randomisés)	Quinine: The mean time in control groups ranged from 17.4 to 42.4 h. Artemether: The mean time was 5.45 h shorter in the intervention groups (7.90 to 3.00 h shorter).			Basse En raison du risque très important de biais ³
Temps nécessaire pour éliminer les parasites	Basé sur des données de: 420 chez des patients 7 Études. (Essais cliniques randomisés)	Quinine: The mean time in control groups ranged from 22.4 to 61.3 h. Artemether: The mean time was 9.03 h shorter in the intervention groups (11.43 to 6.63 h shorter).			Modérée En raison de l'incohérence importante ⁴
Temps nécessaire pour faire disparaître la fièvre	Basé sur des données de: 457 chez des patients 8 Études. (Essais cliniques randomisés)	Quinine: The mean time in control groups ranged from 18 to 61 h. Artemether: The mean time was 3.73 h shorter in the intervention groups (6.55 to 0.92 h shorter).			Basse En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ⁵

1. **Risque de biais: Aucun(e).** Divers risques de biais, mais l'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais de sélection n'a pas modifié ce résultat. . **Incohérence: Aucun(e).** Pris individuellement, aucun des essais n'a mis en évidence d'effets statistiquement significatifs et il n'y avait pas d'hétérogénéité statistique entre les essais. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les essais ont été menés en Afrique de l'Est et de l'Ouest, et en Inde. Tous ont concerné des enfants présentant un paludisme grave (âgés <15 ans) et la majorité d'entre eux ont comparé la dose usuelle d'artéméther par voie intramusculaire à la dose recommandée par l'OMS de quinine par voie intraveineuse. . **Imprécision: Sérieux.** Ces essais et la méta-analyse ne disposent pas d'une puissance suffisante pour détecter une différence ou pour démontrer une équivalence..

2. **Risque de biais: Aucun(e).** Divers risques de biais, mais l'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais de sélection n'a pas modifié ce résultat. . **Incohérence: Aucun(e).** Pris individuellement, aucun des essais n'a mis en évidence d'effets statistiquement significatifs et il n'y avait pas d'hétérogénéité statistique entre les essais. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les essais ont été menés en Afrique de l'Est et de l'Ouest, et en Inde. Tous ont concerné des enfants présentant un paludisme grave (âgés <15 ans) et la majorité d'entre eux ont comparé la dose usuelle d'artéméther par voie intramusculaire à la dose recommandée par l'OMS de quinine par voie intraveineuse. . **Imprécision: Très sérieux.** Ces essais et la méta-analyse ne disposent pas d'une puissance suffisante pour détecter une différence ou pour démontrer une équivalence. L'IC à 95 % est très large et comprend des différences importantes sur le plan clinique tout comme

l'absence d'effet..

3. **Risque de biais: Très sérieux.** Quatre des six essais étaient associés à un risque incertain de biais de sélection. Lorsque ces quatre essais sont exclus, le résultat devient non significatif. . **Incohérence: Aucun(e).** Des différences statistiquement significatives ont été observées uniquement dans deux des six essais ; toutefois, l'hétérogénéité statistique entre les essais était faible et le résultat de la méta-analyse est significatif. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les essais ont été menés en Afrique de l'Est et de l'Ouest, et en Inde. Tous ont concerné des enfants présentant un paludisme grave (âgés <15 ans) et la majorité d'entre eux ont comparé la dose usuelle d'artéméther par voie intramusculaire à la dose recommandée par l'OMS de quinine par voie intraveineuse.. **Imprécision: Aucun(e).** Le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose de la puissance nécessaire pour mettre cet effet en évidence..

4. **Risque de biais: Aucun(e).** Divers risques de biais, mais l'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais de sélection n'a pas modifié ce résultat. . **Incohérence: Sérieux.** La différence moyenne dans le temps nécessaire pour éliminer les parasites avec l'artéméther était comprise entre une augmentation de 2 h et une diminution de 15 h. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les essais ont été menés en Afrique de l'Est et de l'Ouest, et en Inde. Tous ont concerné des enfants présentant un paludisme grave (âgés <15 ans) et la majorité d'entre eux ont comparé la dose usuelle d'artéméther par voie intramusculaire à la dose recommandée par l'OMS de quinine par voie intraveineuse. . **Imprécision: Aucun(e).** Le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose de la puissance nécessaire pour mettre cet effet en évidence..

5. **Risque de biais: Sérieux.** Quatre des sept essais étaient associés à un risque incertain de biais de sélection. Lorsque ces quatre essais sont exclus, le résultat devient non significatif.. **Incohérence: Sérieux.** La différence moyenne dans le temps nécessaire pour faire disparaître la fièvre avec l'artéméther était comprise entre une augmentation de 25 h et une diminution de 18 h. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les essais ont été menés en Afrique de l'Est et de l'Ouest, et en Inde. Tous ont concerné des enfants présentant un paludisme grave (âgés <15 ans) et la majorité d'entre eux ont comparé la dose usuelle d'artéméther par voie intramusculaire à la dose recommandée par l'OMS de quinine par voie intraveineuse. . **Imprécision: Aucun(e).** La méta-analyse dispose de la puissance nécessaire pour mettre cet effet en évidence. Le résultat est statistiquement significatif, mais pourrait ne pas être important sur le plan clinique..

Question Clinique / PICO

Population:	Adultes présentant un paludisme grave (pays d'endémie palustre)
Intervention:	Artéméther par voie intramusculaire
Comparateur:	Quinine par voie intraveineuse ou intramusculaire

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Quinine	Intervention Artéméther	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Décès	Risque relatif 0.59 (CI 95% 0.42 – 0.83) Basé sur des données de 716 chez des patients 4 Études. (Essais cliniques randomisés)	208 pour 1000	123 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	
Séquelles neurologiques à la sortie	Risque relatif 2.92 (CI 95% 0.31 – 27.86) Basé sur des données de 560 chez des patients 1 Études.	4 pour 1000	12 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ²	

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Quinine	Intervention Artéméther	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
	(Essais cliniques randomisés)	(CI 95% 3 moins de – 107 plus de)			
Temps nécessaire pour sortir du coma	Basé sur des données de: 683 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés)	Not pooled.		Basse En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ³	
Temps nécessaire pour éliminer les parasites	Basé sur des données de: 716 chez des patients 4 Études.	Not pooled.		Modérée En raison de l'imprécision importante ⁴	
Temps nécessaire pour faire disparaître la fièvre	Basé sur des données de: 716 chez des patients 4 Études.	Not pooled.		Modérée En raison de l'imprécision importante ⁵	

- Risque de biais: Aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et sont associés à un risque faible de biais. . **Incohérence: Aucun(e).** Des différences statistiquement significatives ont été observées uniquement dans l'une des quatre études ; toutefois, l'hétérogénéité statistique entre les essais était faible et les résultats de la méta-analyse sont statistiquement significatifs. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les quatre essais ont tous comparé l'artéméther par voie intramusculaire à la quinine par voie intraveineuse chez l'adulte (deux études en Thaïlande, une en Papouasie-Nouvelle-Guinée et une au Viet Nam).. **Imprécision: Sérieux.** Ces essais et la méta-analyse ne disposent pas d'une puissance suffisante pour détecter une différence en matière de mortalité ou pour démontrer une équivalence..
- Risque de biais: Aucun(e).** Cet essai unique présentait un risque faible de biais. . **Imprécision: Sérieux.** Les séquelles neurologiques chez l'adulte étaient rares. Cet essai ne disposait pas d'une puissance suffisante pour détecter ou exclure des différences importantes sur le plan clinique..
- Risque de biais: Aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et sont associés à un risque faible de biais.. **Incohérence: Sérieux.** Dans un essai, le temps médian nécessaire pour sortir du coma était plus court avec la quinine et dans un autre, il n'y avait pas de différence ; dans le troisième essai, ce paramètre n'a pas été consigné dans son intégralité. . **Imprécision: Sérieux.** Les données n'ont pas pu être regroupées..
- Risque de biais: Aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et sont associés à un risque faible de biais. . **Incohérence: Aucun(e).** Les deux plus grandes études ont toutes les deux mis en évidence des temps d'élimination médians plus courts avec l'artéméther. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les quatre essais ont tous comparé l'artéméther par voie intramusculaire à la quinine par voie intraveineuse chez l'adulte (deux études en Thaïlande, une en Papouasie-Nouvelle-Guinée et une au Viet Nam). . **Imprécision: Sérieux.** Les données n'ont pas pu être regroupées..
- Risque de biais: Aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et sont associés à un risque faible de biais.. **Incohérence: Aucun(e).** Dans un essai, le temps médian pour faire disparaître la fièvre était plus court avec la quinine et dans deux essais, il était plus court avec l'artéméther. . **Evidence indirecte: Aucun(e).** Les quatre essais ont tous

comparé l'artéméter par voie intramusculaire à la quinine par voie intraveineuse chez l'adulte (deux études en Thaïlande, une en Papouasie-Nouvelle-Guinée et une au Viet Nam).. **Imprecision: Sérieux.** Les données n'ont pas pu être regroupées..

5.5.3. Options thérapeutiques de pré-transfert

Question Clinique / PICO

Population: Enfants âgés de <5 ans présentant un paludisme grave (zones rurales d'Afrique et d'Asie où le traitement par voie parentérale n'est pas disponible)

Intervention: Artésunate par voie rectale plus transfert en vue du traitement recommandé

Comparateur: Placebo plus transfert en vue du traitement recommandé

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Placebo	Intervention Artésunate par voie rectale	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Mortalité toutes causes confondues (en Asie) 7 à 30 jours	Risque relatif 0.44 (CI 95% 0.23 – 0.82) Basé sur des données de 2,010 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	31 pour 1000	14 pour 1000	Basse En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ¹	
Mortalité toutes causes confondues (en Afrique) 7 à 30 jours	Risque relatif 0.81 (CI 95% 0.63 – 1.04) Basé sur des données de 6,040 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	44 pour 1000	36 pour 1000	Basse En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ²	
Mortalité toutes causes confondues (globale) 7 à 30 jours	Risque relatif 0.74 (CI 95% 0.59 – 0.93) Basé sur des données de 8,050 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	41 pour 1000	30 pour 1000	Modérée En raison de l'incohérence importante ³	

1. **Risque de biais: Aucun(e).** La répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire, et les participants et le personnel de l'essai ont été tenus dans l'ignorance de l'affectation des traitements.. **Incohérence: Sérieux.** En Asie, des enfants plus âgés et des adultes ont également été répartis par randomisation dans les groupes pour recevoir l'artésunate ou le placebo, et la mortalité était significativement plus élevée chez ceux qui avaient reçu

l'artésunate par voie rectale ; la cause n'est pas bien comprise.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Cet essai a été mené au sein de la communauté au Bangladesh, au Ghana et en République-Unie de Tanzanie. . **Imprécision: Sérieux**. Le nombre d'événements était faible.

2. **Risque de biais: Aucun(e)**. La répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire, et les participants et le personnel de l'essai ont été tenus dans l'ignorance de l'affectation des traitements. . **Incohérence: Sérieux**. En Asie, des enfants plus âgés et des adultes ont également été répartis par randomisation dans les groupes pour recevoir l'artésunate ou le placebo, et la mortalité était significativement plus élevée chez ceux qui avaient reçu l'artésunate par voie rectale ; la cause n'est pas bien comprise. . **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Cet essai a été mené au sein de la communauté au Bangladesh, au Ghana et en République-Unie de Tanzanie. . **Imprécision: Sérieux**. L'intervalle de confiance à 95 % est large et inclut l'absence de différence..

3. **Risque de biais: Aucun(e)**. La répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire, et les participants et le personnel de l'essai ont été tenus dans l'ignorance de l'affectation des traitements.. **Incohérence: Sérieux**. En Asie, des enfants plus âgés et des adultes ont également été répartis par randomisation dans les groupes pour recevoir l'artésunate ou le placebo, et la mortalité était significativement plus élevée chez ceux qui avaient reçu l'artésunate par voie rectale ; la cause n'est pas bien comprise.. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Cet essai a été mené au sein de la communauté au Bangladesh, au Ghana et en République-Unie de Tanzanie. . **Imprécision: Aucun(e)**. Le résultat est statistiquement significatif et l'étude dispose de la puissance nécessaire pour mettre cet effet en évidence..

Question Clinique / PICO

Population: Enfants âgés de >6 ans et adultes présentant un paludisme grave (zones rurales où le traitement par voie parentérale n'est pas disponible)

Intervention: Artésunate par voie rectale plus transfert en vue du traitement recommandé

Comparateur: Placebo plus transfert en vue du traitement recommandé

Outcome Période	Résultats des études	Comparator Placebo	Intervention Artésunate par voie rectale	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
Mortalité toutes causes confondues 7 à 30 jours	Risque relatif 2.21 (CI 95% 1.18 – 4.15) Basé sur des données de 4,018 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés)	7 pour 1000	15 pour 1000	Basse En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ¹	Différence: 8 plus de pour 1000 (CI 95% 1 plus de – 22 plus de)

1. **Risque de biais: Aucun(e)**. La répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire, et les participants et le personnel de l'essai ont été tenus dans l'ignorance de l'affectation des traitements.. **Incohérence: Sérieux**. L'artésunate par voie rectale s'avère être bénéfique chez les enfants <5 ans et nocif chez les enfants plus âgés et les adultes. Ce résultat est difficile à expliquer. . **Evidence indirecte: Aucun(e)**. Cet essai a été mené dans un seul endroit au Bangladesh. . **Imprécision: Sérieux**. Il y a eu peu de décès chez les adultes dans cet essai (31 malades traités sur 2 009 et 14 malades témoins sur 2 009)..

5.6. Chimio-prévention pour les groupes à risque particuliers

5.7. Autres aspects à prendre en considération dans le traitement du paludisme

5.7.1. Prise en charge des cas de paludisme dans des situations particulières

5.7.2. Qualité des antipaludiques

5.7.3. Suivi de l'efficacité et de l'innocuité des antipaludiques, et de la pharmacorésistance

5.8. Adaptation et mise en œuvre au niveau national

6. ÉLIMINATION

7. SURVEILLANCE

8. MÉTHODES

9. GLOSSAIRE

10. CONTRIBUTEURS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS

10.1. Lignes directrices pour la lutte contre les vecteurs du paludisme

10.2. Lignes directrices pour le traitement du paludisme