

# Stratégie de riposte face à la résistance aux antipaludiques en Afrique





# **Stratégie de riposte face à la résistance aux antipaludiques en Afrique**

Stratégie de riposte face à la résistance aux antipaludiques en Afrique [Strategy to respond to antimalarial drug resistance in Africa]

ISBN 978-92-4-006839-1 (version électronique)

ISBN 978-92-4-006840-7 (version imprimée)

© **Organisation mondiale de la Santé 2023**

Certains droits réservés. La présente œuvre 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'œuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'œuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué ci dessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'œuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation du logo de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette œuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle œuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette œuvre, 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 (<https://www.wipo.int/amc/fr/mediation/rules/index.html>).

**Citation suggérée.** Stratégie de riposte face à la résistance aux antipaludiques en Afrique [Strategy to respond to antimalarial drug resistance in Africa]. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2023.  
Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Catalogage à la source.** Disponible à l'adresse <https://apps.who.int/iris/?locale-attribute=fr&>.

**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 <https://www.who.int/fr/copyright>.

**Matériel attribué à des tiers.** Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente œuvre 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 œuvre.

**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'OMS 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 pour responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

# Table des matières

<b>Avant-propos</b>	<b>v</b>
<b>Remerciements</b>	<b>vii</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>viii</b>
<b>Résumé d'orientation</b>	<b>ix</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Objet de la Stratégie	1
1.2 Structure de la Stratégie	1
<b>2. Contexte</b>	<b>2</b>
2.1 La charge de morbidité palustre en Afrique	2
2.2 Les CTA au cœur de la riposte	3
2.3 Définir la résistance et en assurer le suivi	4
<b>3. La menace de la résistance aux antipaludiques en Afrique</b>	<b>6</b>
3.1 La résistance aux antipaludiques en Afrique	6
3.2 La nécessité d'une stratégie panafricaine	9
<b>4. Facteurs favorisant la pharmacorésistance</b>	<b>12</b>
4.1 Vue d'ensemble des facteurs favorisant la résistance	12
4.2 Facteurs généraux favorisant la résistance	12
4.3 Facteurs liés au traitement	13
<b>5. Interventions visant à atténuer les risques et à répondre à l'émergence et à la propagation de la résistance aux antipaludiques en Afrique</b>	<b>15</b>
5.1 Évaluation préliminaire visant à établir l'ordre de priorité des interventions	16
5.2 Interventions contre les principaux facteurs favorisant la résistance aux antipaludiques	18
<b>6. Rôle des parties prenantes et catalyseurs</b>	<b>43</b>
6.1 Le rôle des principales parties prenantes	43
6.2 Veiller à ce que les catalyseurs essentiels soient en place	44
<b>Références bibliographiques</b>	<b>50</b>

<b>Annexe 1. L'élaboration de la Stratégie</b>	<b>56</b>
<b>Annexe 2. Définitions de la résistance</b>	<b>62</b>
<b>Annexe 3. La menace de la résistance et son impact potentiel</b>	<b>64</b>
<b>Annexe 4. Arbre détaillé des facteurs de résistance</b>	<b>72</b>
<b>Annexe 5. Évaluation préliminaire des pays pour déterminer l'ordre de priorité des interventions</b>	<b>77</b>
<b>Annexe 6. Interventions détaillées par partie prenante</b>	<b>83</b>

# Avant-propos



**Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus**  
**Directeur général**  
Organisation mondiale de la Santé

## Combattre la résistance aux antipaludiques en Afrique

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) constituent le fondement des soins aux cas de paludisme en Afrique, de loin le continent le plus touché par la maladie. Introduites au début du siècle, elles y ont joué un rôle majeur dans la réduction de la charge de morbidité palustre au cours des deux dernières décennies.

Depuis quelques années toutefois, l'OMS est préoccupée par les informations faisant état de l'émergence de cas de paludisme pharmacorésistants en Asie du Sud-Est et plus récemment en Afrique. Dans certaines zones, les plasmodies ont acquis une résistance partielle à l'artémisinine – le composé de base des CTA – et l'on a relevé aussi des signes inquiétants d'une résistance aux principaux autres médicaments généralement associés à l'artémisinine. Des mesures fortes s'imposent pour protéger l'efficacité de ces produits.

L'expérience acquise en Asie du Sud-Est montre qu'il est possible de prévenir des cas de paludisme et de sauver des vies même lorsqu'on est confronté au phénomène de la résistance. Grâce à leur action politique résolue, à un financement durable et à l'engagement communautaire, les pays du Grand Mékong ont réussi à obtenir une réduction spectaculaire de l'incidence de la maladie au cours des 10 dernières années et nous sommes convaincus qu'on peut parvenir aux mêmes résultats en Afrique en faisant preuve du même niveau d'engagement et de la même énergie, en maintenant le même élan.

La Stratégie exposée ici contient des recommandations visant à faire face à la résistance aux antipaludiques dans la Région africaine en se fondant sur l'expérience acquise en Asie du Sud-Est et sur plusieurs documents, notamment la *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030*, la *Stratégie pour l'élimination du paludisme dans la sous-région du Grand Mékong 2015-2030* et le *Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens* de 2016.

Une des principales priorités consiste à combler les lacunes en matière de données et d'informations qui dissimulent l'ampleur de la résistance et ne permettent pas de définir les zones et les groupes qui doivent avant tout retenir l'attention. L'amélioration des systèmes de collecte et de diffusion des données aidera les pays à suivre le problème de plus près et à y faire face de manière plus efficace. Il est essentiel aussi de stimuler la recherche et l'innovation pour retarder la propagation de la résistance aux CTA et mettre au point d'autres solutions thérapeutiques viables.

Mais surtout, ce sont des systèmes de santé solides qui permettront d'assurer le succès de la riposte. Les investissements en faveur des soins de santé primaires peuvent jouer un rôle crucial pour répondre aux besoins de santé de chacun près du domicile et du lieu de travail tout en réduisant le coût des soins et en améliorant leur qualité.

On estime à 200 millions le nombre de nouveaux cas de paludisme qui seront enregistrés en Afrique au cours de la seule année 2022. L'OMS se tient prête à apporter son appui aux pays touchés ainsi qu'à ses partenaires en vue d'un effort commun pour limiter la propagation de la résistance, assurer un traitement efficace à tous ceux qui en ont besoin et chercher à réaliser le rêve d'un monde libéré du paludisme.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Tedros Adhanom', is positioned on the right side of the page.

# Remerciements

La *Stratégie de riposte face à la résistance aux antipaludiques en Afrique* a été élaborée par le Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en collaboration avec les Bureaux régionaux de l'OMS pour l'Afrique et pour la Méditerranée orientale.

La coordination des travaux a été assurée par le Programme mondial de lutte contre le paludisme, avec l'appui direct du Boston Consulting Group et le financement de la Fondation Bill & Melinda Gates.

Le Programme mondial de lutte contre le paludisme tient à remercier l'équipe de direction, les membres des axes de travail, tous ceux qui ont contribué dans leurs entretiens à l'élaboration de la Stratégie ou qui ont participé à la consultation publique ainsi que le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme qui a examiné le projet de stratégie et apporté ses observations (voir l'**Annexe 1**).

# Abréviations et acronymes

COVID-19	maladie à coronavirus
CTA	combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
Fonds mondial	Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme
Groupe consultatif	Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme
HRP	protéine riche en histidine
OMS	Organisation mondiale de la Santé
<i>PfKelch13</i>	gène <i>Kelch13</i> de <i>Plasmodium falciparum</i>
PIB	produit intérieur brut
RSA	test de la survie au stade en anneau
TDR	test de diagnostic rapide
TES	étude de l'efficacité thérapeutique
USD	dollar des États-Unis

# Résumé d'orientation

La *Stratégie de riposte face à la résistance aux antipaludiques en Afrique* est un document technique de sensibilisation qui se fonde sur les bases factuelles les plus solides dont on dispose et vise à réduire au maximum la menace et l'impact de la résistance aux antipaludiques de *Plasmodium falciparum* en Afrique. Elle a pour objectifs i) d'améliorer la détection de la résistance et d'assurer une riposte en temps utile ; ii) de retarder l'émergence de la résistance à l'artémisinine et aux médicaments associés utilisés dans les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) ; et iii) de freiner la sélection et la propagation des parasites résistants là où une pharmacorésistance est confirmée. Si la Stratégie cible l'Afrique, il convient de noter que la menace de la résistance aux antipaludiques concerne tous les pays d'endémie palustre et que les interventions proposées dans le présent document sont applicables dans d'autres régions géographiques à condition d'être adaptées aux spécificités locales.

La Stratégie s'inspire des enseignements tirés de précédents plans mondiaux et vient compléter les stratégies qui existent déjà, notamment les efforts plus généraux visant à combattre la résistance aux antimicrobiens. Sa mise en œuvre ne devra pas détourner des ressources de l'action concernant les autres objectifs de la lutte antipaludique. Elle reprend aussi les priorités déjà exposées dans la *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2023* (1).

## Contexte

L'Afrique supporte la quasi-totalité de la charge de morbidité palustre, soit 96 % des cas dans le monde en 2020 et 98 % des décès, les populations pauvres et vulnérables étant touchées de façon disproportionnée. Dans la Région africaine de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), 80 % environ des décès dus au paludisme en 2020 ont frappé des enfants de moins de cinq ans. Malgré les efforts significatifs consentis depuis 20 ans contre la maladie en Afrique, on a constaté un net ralentissement des progrès et l'écart entre les besoins évalués et les fonds disponibles a grandi ces dernières années (2). Les progrès se sont en outre heurtés à de nouvelles menaces en Afrique comme l'émergence de la résistance partielle à l'artémisinine.

Pour le traitement des cas non compliqués à *P. falciparum*, l'OMS recommande l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA). Six CTA sont actuellement recommandées, mais la majorité des patients africains ont reçu soit l'artéméter-luméfantrine soit l'artésunate-amodiaquine.

La résistance partielle à l'artémisinine peut être définie comme une élimination retardée des parasites après un traitement contenant un dérivé de l'artémisinine. Une réduction significative de l'efficacité du traitement n'a pas été observée en association avec l'élimination retardée après un tel traitement. L'augmentation de la proportion des parasites porteurs de mutations du gène *Kelch13* de *P. falciparum* (*PfKelch13*) indique néanmoins que les parasites porteurs de ces mutations ont un avantage dans les stratégies de traitement et la dynamique de transmission actuels qui pourrait être dû à une transmissibilité plus élevée ou une meilleure valeur sélective.

En l'absence d'une résistance au médicament associé, l'élimination retardée après traitement par une CTA ne conduit pas nécessairement à une aggravation du taux d'échec thérapeutique, mais on a observé que cette résistance pouvait faire échouer le traitement. La résistance partielle à l'artémisinine expose le médicament associé à un risque plus grand en raison du nombre plus élevé de parasites exposés au seul médicament associé. Une autre préoccupation – dont le bien-fondé n'a pas encore été confirmé jusqu'ici – tient à la possible perte d'efficacité de la monothérapie à l'artésunate dans les cas graves en présence d'une résistance partielle à l'artémisinine. Dans

les populations ayant une forte immunité surtout, on peut détecter les mutations de *PfKelch13* avant l'élimination retardée. Par conséquent, une proportion accrue de parasites porteurs de ces mutations constitue une alerte précoce qui appelle une riposte.

## La menace de la résistance aux antipaludiques en Afrique

Des études récentes ont confirmé l'émergence d'une résistance partielle à l'artémisinine dans plusieurs régions en Afrique, notamment au Rwanda, en Ouganda et en Érythrée. Si une résistance aux médicaments actuellement utilisés associés aux CTA n'a pas été confirmée, il existe des signes inquiétants. On ne dispose pas de données concernant certains pays et certaines régions, ce qui signifie qu'un problème de résistance pourrait être présent ailleurs que dans ces trois pays. Certaines conclusions concernant l'efficacité des CTA sont contradictoires et une évaluation plus approfondie s'impose, notamment en ce qui concerne l'artéméther-luméfantrine.

Les soins en Afrique étant très dépendants des CTA, la menace d'une résistance partielle à l'artémisinine et d'une résistance aux médicaments associés doit être suivie et contrée d'urgence. En raison de la propagation apparemment rapide de certaines mutations associées à la résistance partielle à l'artémisinine, des mesures énergiques s'imposent avant un début d'échec des CTA en Afrique. Aucune solution pharmaceutique de remplacement ne sera vraisemblablement disponible dans un avenir proche et il est donc essentiel de préserver la durée de vie thérapeutique des CTA.

Il convient de souligner que les CTA restent très efficaces pour le moment. Mais un échec thérapeutique généralisé de ces produits aurait des conséquences d'une portée considérable en Afrique. Les chercheurs de l'Imperial College London ont estimé qu'un scénario de résistance partielle répandue à l'artémisinine doublée d'une forte résistance au médicament associé pourrait entraîner chaque année quelque 16 millions de cas et l'hospitalisation de 360 000 cas graves supplémentaires (3). En supposant qu'une partie de cette surmortalité conduirait à une surmortalité, on pourrait enregistrer dans un tel scénario plus de 80 000 décès annuels supplémentaires. L'impact économique atteindrait lui 1 milliard de dollars des États-Unis (USD) par an pour l'ensemble du continent africain.

## Les facteurs favorisant la pharmacorésistance

Pour pouvoir faire face efficacement à la menace, il est crucial de bien comprendre les facteurs qui jouent un rôle dans l'émergence et la propagation de la résistance aux antipaludiques. Un examen général de la littérature et une large consultation ont permis de définir deux catégories de facteurs, les facteurs généraux et les facteurs liés au traitement. Les facteurs généraux comprennent notamment des facteurs intrinsèques liés au parasite, à l'hôte et aux médicaments utilisés, ainsi que des facteurs environnementaux. Les facteurs liés au traitement affectent la fréquence et la durée de l'exposition d'une population de parasites à un produit déterminé ainsi que les doses utilisées.

La Stratégie vise avant tout à définir les interventions pratiques à mener face aux facteurs liés au traitement tout en préconisant un renforcement de la recherche sur les facteurs généraux. Le risque d'émergence et de propagation d'une résistance augmente quand un nombre élevé de parasites sont exposés aux antipaludiques, quand les parasites sont exposés à un seul produit, quand ils sont exposés à des doses infrathérapeutiques, quand la probabilité d'une transmission de parasites qui ne sont pas totalement pharmacosensibles est plus grande et quand les parasites sont exposés à des produits auxquels ils ne sont pas totalement sensibles. Les facteurs de résistance liés au traitement sont énumérés à la **Figure 4** dans la **section 4.3** du document.

## **Interventions visant à atténuer les risques et à répondre à l'émergence et à la propagation de la résistance aux antipaludiques en Afrique**

La Stratégie envisage quatre piliers pour contrer la menace de la résistance aux antipaludiques en Afrique. Chacun des piliers propose une série d'interventions (qui sont 20 en tout, voir la **Figure 6** à la section **section 5.2** du document) pouvant être mises en œuvre aux niveaux local, régional et mondial. Si elle donne une vue d'ensemble de toute la gamme d'interventions pouvant être menées, c'est aux pays qu'il appartiendra d'adapter la Stratégie à leur contexte local. Une évaluation nationale préalable est nécessaire pour leur permettre de mettre l'accent sur les facteurs qui risquent plus particulièrement de favoriser l'émergence et la propagation de la résistance dans leur propre situation et d'établir un ordre de priorité pour leurs efforts de riposte.

### **Pilier I : Renforcer la surveillance de la résistance aux antipaludiques et de leur efficacité**

Notre capacité de réagir de manière appropriée et avec la rapidité voulue à la propagation d'une résistance partielle à l'artémisinine et à l'émergence potentielle d'une résistance aux médicaments associés se heurte au manque d'informations disponibles. Les données sont issues des études sur l'efficacité, d'enquêtes et du génotypage visant à évaluer la prévalence des marqueurs moléculaires de la résistance, ainsi que du recours à des outils additionnels comme les tests *in vitro* et la mesure de la parasitémie pour confirmer la résistance. De nombreux facteurs entravent toutefois ces efforts : capacité insuffisante, manque de fonds, engagement et volonté politiques limités, non-respect des normes et protocoles visant à assurer des données de qualité comparable (ou absence de normes), absence d'une planification pour disposer de données concernant les zones à traiter en priorité et délais excessifs de plusieurs années parfois entre la collecte de données et leur diffusion aux parties concernées. Ce pilier appelle un renforcement de la capacité de surveillance ainsi qu'une capacité accrue d'assurer une meilleure couverture des données sur la résistance aux antipaludiques en Afrique et leur efficacité. Les efforts à consentir peuvent se prévaloir des investissements importants dont ont déjà bénéficié les réseaux régionaux et la collaboration avec les pays.

### **Pilier II : Optimiser et mieux réglementer l'usage des produits de diagnostic et des moyens thérapeutiques pour limiter la pression médicamenteuse en prenant des mesures préemptives**

Protéger l'efficacité des CTA existantes est une priorité immédiate. L'usage sous-optimal des produits de diagnostic et des moyens thérapeutiques actuels peut accroître la pression médicamenteuse sur les parasites. Du point de vue de l'offre, des facteurs tels que l'incapacité de faire respecter des normes de réglementation strictes, le fait de ne pas disposer d'un portefeuille diversifié d'antipaludiques de qualité au niveau des pays et la circulation de produits de qualité inférieure ou falsifiés et de monothérapies non recommandées peut accroître inutilement la pression médicamenteuse. Du point de vue de la demande, la faiblesse de la demande d'autres produits que l'artémether-luméfanantrine et l'artésunate-amodiaquine, ainsi que l'usage inapproprié des antipaludiques et produits de diagnostic disponibles en raison du comportement du prestataire ou du patient peut aussi contribuer à l'émergence et à la propagation de la résistance aux antipaludiques. Le pilier II vise à assurer un recours plus délibéré aux produits de diagnostic et aux antipaludiques pour réduire la pression médicamenteuse, notamment en suivant mieux les recommandations de l'OMS et en utilisant pleinement tout l'éventail des composés antipaludiques disponibles. Pour assurer que ces outils soient disponibles, abordables et de qualité, la communauté mondiale de la lutte contre la maladie devra se prévaloir de son pouvoir d'orienter le marché pour

parvenir à des marchés plus sains des produits antipaludiques, tout en restant consciente de la nécessité de promouvoir l'innovation pour appuyer les efforts sous une direction africaine.

### **Pilier III : Réagir à la résistance en limitant la propagation des parasites résistant aux antipaludiques**

Les efforts visant à limiter la transmission du paludisme affecteront aussi bien les parasites résistant aux antipaludiques que ceux qui y sont sensibles. Mais pour limiter la sélection et la propagation des parasites résistants, il faudra donner la priorité à l'optimisation de la lutte antivectorielle et à d'autres mesures préventives dans les zones prioritaires, comme la chimioprévention et la vaccination ; limiter la transmission à partir de cas recrudescent ; et limiter l'avantage éventuel qu'un portage plus élevé de gamétocytes est susceptible de conférer aux parasites résistants. Si le risque lié aux différents groupes et zones devra être évalué et variera probablement d'une population, d'un pays et d'une région à l'autre, il faudra mobiliser des ressources et consentir des efforts accrus en faveur des zones où la résistance est confirmée, dans les régions frontalières lorsqu'une résistance est avérée dans des zones voisines et dans les régions où affluent des populations mobiles et des migrants provenant de zones où l'on sait qu'une résistance existe. Il ne faudra pas oublier les zones sous-desservies et les groupes peu accessibles comme les personnes déplacées, les migrants ou les forestiers. Enfin la collaboration transfrontalière favorisera une riposte régionale à un problème de résistance détecté dans un pays déterminé.

### **Pilier IV : Stimuler la recherche et l'innovation afin de mieux exploiter les outils existants et mettre au point de nouveaux outils contre la résistance**

Une riposte efficace à la menace, limitant l'impact potentiel de la résistance aux antipaludiques, repose sur un ensemble solide et durable d'outils thérapeutiques et non thérapeutiques. Il ressort du dernier *Rapport de l'OMS sur le paludisme dans le monde* que les montants consacrés à la recherche-développement liée à la maladie ont atteint un peu plus de 619 millions USD en 2020 et l'on estime en moyenne à 851 millions USD par an les investissements qui seront nécessaires dans ce domaine entre 2021 et 2030 (2). Ce pilier préconise des approches novatrices visant à mieux utiliser les outils disponibles, à mettre au point de nouveaux outils et à renforcer la modélisation et la recherche pour caractériser la résistance, son impact, les facteurs qui la favorisent et les moyens de les combattre par des interventions spécifiques. Les interventions définies pour y parvenir sont fondées sur une étroite collaboration entre les partenaires mondiaux, la communauté des chercheurs et les pays d'endémie afin de mener des études et d'appliquer des projets pilotes pour tester les nouvelles approches et améliorer globalement les connaissances sur le phénomène de la résistance aux antipaludiques.

**Il faut agir maintenant.** La résistance aux antimicrobiens constitue une sérieuse menace à la réalisation de nouvelles avancées dans la lutte contre le paludisme en Afrique. À la lumière des récents éléments confirmant l'émergence de la résistance partielle à l'artémisinine en Afrique, la communauté de la lutte contre le paludisme doit agir maintenant et mettre sur pied une riposte rapide et coordonnée face à cette menace majeure.

# 1. Introduction

## 1.1 Objet de la Stratégie

La *Stratégie de riposte face à la résistance aux antipaludiques en Afrique* est un document technique de sensibilisation qui se fonde sur les bases factuelles les plus solides dont on dispose. Il s'agit d'une stratégie globale visant à fournir des orientations aux principales parties prenantes dans la communauté de lutte antipaludique.

La Stratégie a pour but de réduire au maximum la menace et l'impact de la résistance aux antipaludiques de *Plasmodium falciparum* en Afrique. Il convient de noter que tous les pays d'endémie palustre sont concernés par la menace et que les interventions proposées dans le présent document sont applicables dans d'autres régions que l'Afrique à condition d'être adaptées aux spécificités locales.

La Stratégie doit atteindre trois objectifs :

- Améliorer la détection de la résistance et assurer une riposte en temps utile.
- Retarder l'émergence de la résistance à l'artémisinine et aux médicaments associés utilisés dans les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).
- Freiner la sélection et la propagation des parasites résistants là où une résistance est confirmée.

Pour atteindre ces objectifs stratégiques, on a déterminé les facteurs favorables à l'émergence et à la propagation de la résistance. Une action dirigée contre ces facteurs aura un impact direct sur la résistance aux antipaludiques et permettra d'améliorer la qualité générale des soins.

Enfin, la Stratégie indique les interventions pratiques à mettre en œuvre au niveau mondial, régional et national pour apporter une riposte aux facteurs favorisant la résistance aux antipaludiques.

## 1.2 Structure de la Stratégie

Le document de base donne une vue d'ensemble de l'état actuel concernant la résistance aux antipaludiques en Afrique, met en évidence les principaux facteurs qui la favorisent et offre une série détaillée d'interventions pour réagir à la menace. Le contexte dans lequel la résistance est observée est décrit au **chapitre 2**, alors que le **chapitre 3** contient une analyse de la situation actuelle en Afrique et un appel à l'action à l'intention des parties prenantes. Les éléments favorisant l'émergence, la sélection puis la propagation de la résistance aux antipaludiques sont envisagés au **chapitre 4** et l'on trouvera au **chapitre 5** une description des interventions recommandées pour faire face au problème avec des orientations en vue d'une évaluation de base au niveau des pays permettant de choisir les interventions les mieux adaptées à leur situation particulière. Le **chapitre 6** enfin préconise l'introduction de mécanismes de nature à faciliter la mise en œuvre des interventions par les principales parties prenantes.

On trouvera également diverses précisions de caractère technique dans les six annexes. Il s'agit de la méthodologie et du processus suivis pour l'élaboration de la Stratégie (**annexe 1**) ; d'une liste des définitions opérationnelles et du contexte technique de la résistance (**annexe 2**) ; d'une estimation des coûts de l'inaction pour la santé et l'économie (**annexe 3**) ; d'une vue d'ensemble granulaire des facteurs favorables à la résistance qui sont liés aux traitements (**annexe 4**) ; d'orientations destinées aux pays en vue d'une évaluation initiale de la situation concernant la résistance et la maturité de leur système de santé (**annexe 5**) ; et du rôle à jouer dans les interventions par les différentes catégories de parties prenantes (**annexe 6**).

## 2. Contexte

### 2.1 La charge de morbidité palustre en Afrique

Le paludisme reste un problème de santé majeur dans le monde. Près de la moitié de la population mondiale dans 85 pays d'endémie est exposée au risque d'infection. Selon le *Rapport sur le paludisme dans le monde 2021* de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), on estime à 241 millions le nombre de cas et à 627 000 le nombre de décès dus au paludisme en 2020 (2). Il faut rajouter à cela un nombre important de cas asymptomatiques, qui contribuent dans une large mesure à la poursuite de la transmission des parasites et peuvent avoir des effets néfastes sur la santé des personnes infectées (4).

L'Afrique<sup>1</sup> supporte la quasi-totalité de la charge de morbidité palustre. En 2020, 96 % des cas dans le monde selon les estimations (soit 232 millions de cas) étaient enregistrés en Afrique. Cinq pays africains où la charge est estimée être la plus élevée regroupent plus de la moitié des cas mondiaux : le Nigéria (27 %), la République démocratique du Congo (12 %), l'Ouganda (5 %), le Mozambique (4 %) et l'Angola (3 %). C'est également en Afrique que surviennent en grande majorité les décès dus à la maladie – 98 % (612 000 décès) en 2020 selon les estimations *P. falciparum*, le parasite le plus meurtrier, était à l'origine de 99,7 % des cas dans la Région africaine de l'OMS en 2020 (2).

En Afrique, les groupes les plus pauvres et marginalisés sont les plus exposés au risque d'infection par *P. falciparum*. Une fois infectés, certains groupes sont plus exposés au risque de paludisme grave ou de décès, en raison d'une immunité relativement faible contre la maladie. Il s'agit notamment des enfants de moins de cinq ans, des femmes enceintes, des personnes vivant avec le VIH/sida et des groupes à faible immunité arrivant dans des zones à forte transmission, comme les voyageurs, les travailleurs migrants et les populations mobiles. En 2020, environ 80 % de tous les décès dans la Région africaine de l'OMS concernaient des enfants de moins de cinq ans (2,5).

Au cours des 20 dernières années, d'importants efforts ont été consentis pour combattre le paludisme en Afrique. Entre 2000 et 2020, l'incidence de la maladie a été réduite de 35 % (2). et le Maroc et l'Algérie ont été certifiés exempts du paludisme en 2010 et en 2019, respectivement.

Ces dernières années ont toutefois été marquées par un net ralentissement des progrès et une aggravation du déficit de financement (2). Even Avant même l'émergence de la pandémie de maladie à coronavirus (COVID-19), la courbe des progrès mondiaux contre le paludisme s'était aplatie et l'on avait pris du retard en vue de la réalisation des objectifs pour 2020 fixés dans la *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016–2030* (1). Pendant la pandémie de COVID-19, la situation a empiré à mesure que les services de prévention, de diagnostic et de traitement du paludisme dans de nombreux pays connaissaient des perturbations, largement responsables de l'augmentation de la charge de morbidité palustre en 2020. En outre, de nouvelles menaces ont remis en cause les progrès accomplis en Afrique : notamment l'émergence d'une résistance partielle à l'artémisinine ; la propagation de parasites non détectés par les tests de diagnostic rapides (TDR) les plus répandus à cause de la délétion des gènes de *P. falciparum* codant les protéines 2 et 3 riches en histidine (*Pfhrp2/3*) ; la résistance des vecteurs aux insecticides ; et des informations provenant d'un nombre croissant de pays africains faisant état d'une invasion *Anopheles stephensi*, un vecteur urbain du paludisme, autrefois limité à l'Asie. Malgré ces menaces,

<sup>1</sup> C'est-à-dire l'ensemble de la Région africaine de l'OMS ainsi que les pays de la Région de la Méditerranée orientale situés sur le continent africain (Djibouti, Égypte, Libye, Maroc, Somalie, Soudan et Tunisie).

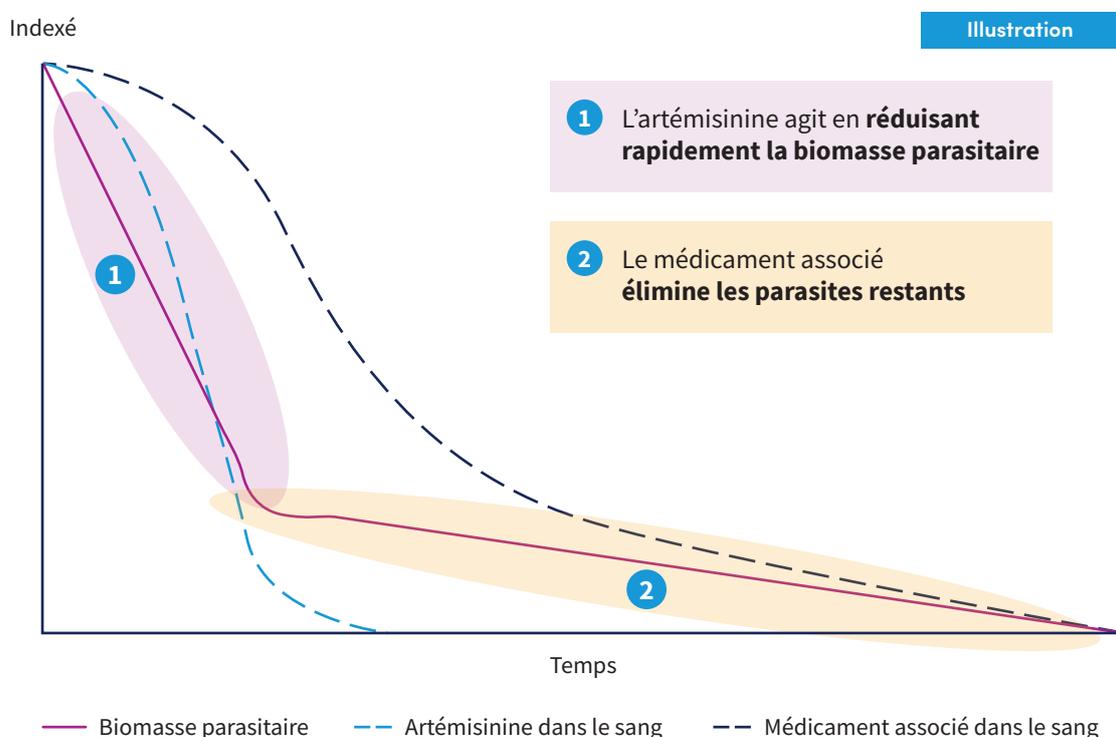
Le déficit de financement entre le montant des investissements et les ressources nécessaires s'est accentué de manière significative ces dernières années, passant de 2,3 milliards USD en 2018 à 2,6 milliards USD en 2019 et à 3,5 milliards USD en 2020 (2). L'émergence et la propagation de la résistance aux antipaludiques risquent très probablement d'augmenter les besoins financiers, les pays pouvant être contraints de se tourner vers de nouveaux produits plus coûteux (6).

## 2.2 Les CTA au cœur de la riposte

L'Afrique a déjà été largement confrontée dans le passé au problème de la résistance aux antipaludiques. En 2001, l'OMS a recommandé l'utilisation de CTA dans les pays où le paludisme à *P. falciparum* résistait à des traitements jadis efficaces, comme la chloroquine, la sulfadoxine-pyriméthamine et, dans une moindre mesure, l'amodiaquine (7, 8).

Une CTA est une combinaison entre un dérivé de l'artémisinine et un médicament associé. Les CTA sont recommandées pour le traitement des cas non compliqués à *P. falciparum*. Le rôle du dérivé de l'artémisinine est de réduire rapidement la biomasse parasitaire, alors que le médicament associé vise lui à éliminer les parasites restants après que l'artémisinine présente dans le sang a été éliminée (voir la **Figure 1**). Même sous forme de monothérapie, et en l'absence d'une résistance, une dose complète de l'un des médicaments associés utilisés dans les six CTA recommandées par l'OMS – artéméther-luméfántrine, artésunate-amodiaquine, dihydroartémisinine-pipéraquline, artésunate-méfloquine, artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine et artésunate-pyronaridine – permet d'éliminer la parasitémie et de guérir le patient. En raison de la demi-vie très courte du dérivé de l'artémisinine, le médicament associé joue le rôle d'une monothérapie peu après l'administration de la dernière dose de CTA. Les CTA diffèrent donc des autres combinaisons thérapeutiques, car elles associent des produits dont les propriétés pharmacocinétiques sont très différentes ; on pourrait donc les considérer comme des antipaludiques renforcés par l'artémisinine.

Figure 1. Évolution de la biomasse parasitaire dans l'organisme après l'administration d'une CTA



Actuellement six CTA sont recommandées par l'OMS, mais la plupart des patients reçoivent une des deux combinaisons artéméther-luméfantrine ou artésunate-amodiaquine. La première est le traitement le plus répandu, représentant plus de 85 % des CTA achetées par le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme contre 10 % pour la seconde (9). Plusieurs facteurs expliquent cette position dominante. L'artéméther-luméfantrine, la première CTA mise au point, constitue le traitement de première intention dans la plupart des pays africains. L'artéméther-luméfantrine et l'artésunate-amodiaquine sont les options dont le prix est le plus abordable et reviennent respectivement à 0,60 et 0,78 USD par traitement et par adulte, contre 2 à 3 USD pour les autres CTA (10). L'artéméther-luméfantrine est également la CTA la plus accessible puisque cette CTA préqualifiée est offerte par neuf fournisseurs avec une capacité de production significative (11).

## 2.3 Définir la résistance et en assurer le suivi

Les définitions de travail de la résistance sont les suivantes :

- **La résistance aux antipaludiques** s'entend de la capacité d'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, mais dans les limites tolérées par le sujet.
- **La résistance partielle à l'artémisinine** correspond, après traitement avec un médicament contenant un dérivé de l'artémisinine, à une élimination retardée d'une souche plasmodiale porteuse d'une mutation ou d'une série de mutations spécifiques validées comme étant associées à cette élimination retardée, malgré l'administration et l'absorption du médicament à des doses égales ou supérieures à celles qui sont habituellement recommandées, mais dans les limites tolérées par le sujet.

On trouvera à l'**Annexe 2** des définitions détaillées de la résistance aux antipaludiques.

On n'a pas observé de réduction significative de l'efficacité du traitement en association avec une modification de la sensibilité de *P. falciparum* aux dérivés de l'artémisinine. Jusqu'ici, la résistance partielle à l'artémisinine semble n'affecter que le stade en anneau de *P. falciparum*, retardant l'élimination de la parasitémie. En conséquence, après trois jours de traitement, une biomasse plus importante subsiste, qui devra être éliminée par le médicament associé. Des études ont montré que cette élimination retardée est associée à des mutations du gène *Kelch13* de *P. falciparum* (*PfKelch13*). Or, même dans les zones à forte prévalence de ces mutations, un traitement de sept jours à l'artésunate s'est révélé efficace à plus de 90 %, l'élimination retardée n'étant pas suffisante pour tomber sous le coup de la définition type de la résistance aux antipaludiques (12). C'est pour cette raison qu'on parle à propos de l'élimination retardée constatée de « résistance partielle à l'artémisinine » (voir l'**Annexe 2**). Rien n'indique que les changements de la sensibilité des dérivés de l'artémisinine affectent un stade asexué autre que le stade en anneau ni qu'il y aurait une résistance complète à l'artémisinine, entraînant un échec thérapeutique à la suite d'une dose complète d'artésunate.

Certains éléments indiquent que les mutations de *PfKelch13* pourraient faciliter la propagation de la résistance partielle à l'artémisinine. Dans la sous-région du Grand Mékong, certaines souches porteuses de mutations associées à une résistance partielle semblent être davantage en mesure de favoriser le portage des gamétocytes (13). Ce phénomène n'a cependant pas encore été confirmé en Afrique, même si la proportion accrue de parasites porteurs des mutations de *PfKelch13* désormais observée dans certains pays africains indique que ces parasites ont un avantage dans le contexte des stratégies thérapeutiques et de la dynamique de transmission actuelles – ce qui pourrait être dû à une transmissibilité accrue ou à une meilleure valeur sélective.

Là où l'on constate une résistance partielle à l'artémisinine, l'élimination retardée après un traitement par CTA n'augmente pas nécessairement le taux d'échec thérapeutique en l'absence d'une résistance au médicament associé. Mais une résistance au médicament associé peut provoquer un échec thérapeutique. Dans la sous-région du Grand Mékong, les CTA ont préservé leur efficacité malgré la présence d'une résistance partielle à l'artémisinine tant qu'une résistance aux médicaments associés n'est pas apparue. La résistance partielle à l'artémisinine fait courir aux médicaments associés un risque accru, car un plus grand nombre de parasites se trouvent alors exposés au seul médicament associé. Ainsi, la résistance partielle à l'artémisinine a probablement joué un rôle dans la rapide propagation de la résistance à la pipéraquline associée à la CTA dans les pays de la sous-région. Si elle n'est pas encore confirmée à ce jour, la perte potentielle d'efficacité de la monothérapie à l'artésunate contre le paludisme grave en cas de résistance partielle à l'artémisinine est aussi un sujet de préoccupation.

Il est essentiel de veiller à un suivi en continu. Les études de l'efficacité thérapeutique (TES) restent le critère de référence pour déterminer l'efficacité des antipaludiques. Ces études constituent des évaluations prospectives des réactions cliniques et parasitologiques des patients à un traitement contre le paludisme non compliqué. Les TES sont effectuées avec un diagnostic par microscopie, en utilisant un traitement de qualité garantie et en administrant les médicaments sous supervision. Malgré leurs limites, elles donnent aux décideurs une indication de l'efficacité des médicaments utilisés contre le paludisme. Pour pouvoir faire des comparaisons entre pays et dans le temps, il est essentiel d'utiliser des protocoles types. Les TES à elles seules ne sont pas suffisantes pour confirmer la pharmacorésistance ; la confirmation suppose de recourir à d'autres moyens (14):

- **Les analyses des marqueurs moléculaires (génotypes)** révèlent les modifications génétiques du génome des parasites qui sont associées à une modification de leur sensibilité aux antipaludiques.
- **Les tests *ex vivo* et *in vitro* (phénotypes)** portent sur la sensibilité aux antipaludiques de parasites dans la nature ou en culture qui sont exposés à différentes concentrations d'un médicament (en règle générale pour 42 heures) ou à une forte concentration d'un médicament pour une brève période (pour un test de survie au stade en anneau (RSA)), avec l'observation des effets de cette exposition sur la survie des parasites.
- **La mesure de la concentration des médicaments dans le sang** permet de suivre la concentration du médicament auxquels sont exposés les parasites et peut contribuer à distinguer si un échec thérapeutique est dû à une exposition insuffisante ou à une résistance.

# 3. La menace de la résistance aux antipaludiques en Afrique

## 3.1 La résistance aux antipaludiques en Afrique

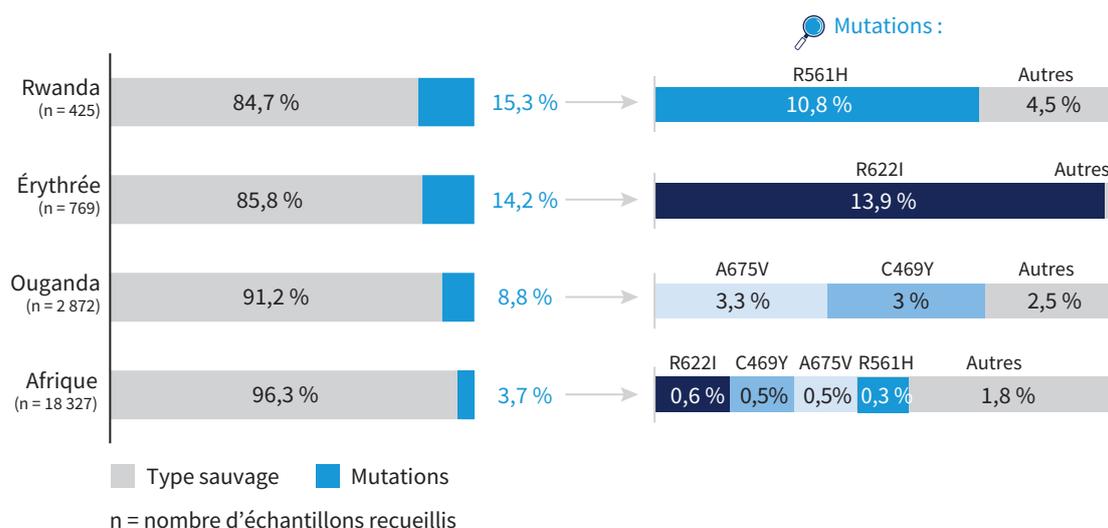
### 3.1.1 La résistance partielle à l'artémisinine en Afrique

Des signes de sélection et de propagation de parasites présentant une résistance partielle aux dérivés de l'artémisinine ont été relevés dans les zones suivantes en Afrique (voir la **Figure 2**):

- **Rwanda** : Deux études menées par le programme national de lutte antipaludique entre 2013 et 2015 ont fait état d'une expansion clonale de la mutation R561H de *PfKelch13*, et le test RSA a confirmé que cette mutation rendait le parasite moins sensible à la dihydroartémisinine (15). On n'a pas cependant relevé plus de 10 % d'échecs thérapeutiques pour l'artéméther-luméfantrine ou la dihydroartémisinine-pipéraquline. Dans une troisième étude effectuée en 2018 avec l'appui des Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis d'Amérique, l'extension de la mutation R561H de *PfKelch13* a été confirmée (16). Cette mutation était associée à une élimination retardée, mais l'artéméther-luméfantrine a conservé une excellente efficacité. De même, une quatrième étude a signalé une prévalence plus élevée de la mutation R561H de *PfKelch13* (22 %), également associée à une élimination retardée, sans perte d'efficacité pour l'artéméther-luméfantrine (> 94 %) (17), ce qui semble indiquer que les médicaments associés et les CTA étaient encore efficaces au Rwanda au moment des évaluations.
- **Ouganda** : Des enquêtes ont constaté une prévalence élevée des mutations C469Y et A675V de *PfKelch13* dans plusieurs districts du nord du pays (18). Plus récemment, des isoléments des mutations C469Y et A675V ont été associés à une élimination clinique retardée après injection intraveineuse d'artésunate suivie d'artéméther-luméfantrine. La mutation A675V était également associée à une moindre sensibilité dans les tests RSA *in vitro* (19). Des données encore non publiées indiquent une sensibilité *in vitro* réduite en présence de la mutation C469Y (20). Les CTA n'en restaient pas moins efficaces en Ouganda au moment des enquêtes.
- **Corne de l'Afrique** : La mutation R622I a été signalée dans plusieurs pays de la Corne de l'Afrique, mais la corrélation entre cette mutation et l'élimination retardée de la parasitémie n'a jusqu'ici été évaluée qu'en Érythrée, où il ressort de tests RSA effectués en 2019 que la mutation induit une sensibilité réduite à l'artémisinine (Programme national érythréen de lutte antipaludique, données non publiées).

Les données concernant plusieurs pays et zones font défaut et il n'est donc pas exclu que la résistance partielle à l'artémisinine soit également présente ailleurs.

**Figure 2. Pays où plus de 5 % des parasites sont porteurs de mutations de *PfKelch13* et principales mutations constatées (2015–2020) (21)**



- La Figure 2 indique la prévalence des mutations détectées dans les génotypes de *PfKelch13* en pourcentage du total des échantillons génotypés dans le pays entre 2015 et 2020.
- La prévalence des mutations varie entre les pays, mais aussi à l'intérieur d'un même pays.
- La prévalence des mutations notifiées au niveau des pays est affectée par la localisation et le nombre des études. En règle générale, davantage d'études sont effectuées là où l'on a précédemment détecté une prévalence élevée.

### 3.1.2 Résistance aux médicaments associés à une CTA en Afrique

La résistance aux médicaments actuellement utilisés en association avec une CTA n'a pas encore été confirmée, malgré quelques signes préoccupants. Une résistance significative à un médicament associé en présence d'une résistance partielle à l'artémisinine réduirait l'efficacité de la CTA. Les données publiées et non publiées regroupées dans la base de données de l'OMS permettent une analyse approfondie de l'efficacité des principales CTA. Les résultats de certaines études doivent être interprétés avec prudence, car tout écart par rapport aux protocoles types de l'OMS peut conduire à sous-estimer ou parfois surestimer l'efficacité de certaines d'entre elles. Les conclusions d'une analyse portant sur plus de 400 études effectuées entre 2009 et 2019 sont les suivantes (14):

- **Artéméther-luméfantrine** : Des taux d'échec thérapeutique supérieurs à 10 % après un traitement à l'artéméther-luméfantrine ont été signalés dans plusieurs pays africains entre 2009 et 2019. Récemment, des taux d'échec élevés (de plus de 10 %) ont été relevés dans certains sites en Angola (22), au Burkina Faso (23), en République démocratique du Congo (24) et en Ouganda (25). Des questions ont été soulevées concernant la qualité de la microscopie au Burkina Faso (26). Une analyse au moyen d'un algorithme bayésien (comme dans les études effectuées en Angola, en Ouganda et en République démocratique du Congo) n'est pas recommandée par l'OMS pour la notification des résultats thérapeutiques et peut, dans des situations de forte transmission, indiquer des taux d'échec supérieurs à ceux obtenus avec la méthodologie de génotypage normalisée de l'OMS de 2008 (actualisée en 2021 (27)) par amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour la distinction entre réinfection et recrudescence après un traitement. En outre, l'interprétation de la cause des échecs se heurte aux effets des stocks insuffisants de luméfantrine et de l'absence de génotypes prédictifs d'une résistance à la luméfantrine. Des taux d'échec thérapeutique

élevés ont été signalés simultanément au Burkina Faso, en Ouganda et en République démocratique du Congo pour l'artéméther-luméfantrine et la dihydroartémisinine-pipéraquline. Une résistance croisée entre la luméfantrine et la pipéraquline est biologiquement peu probable, ce qui fait douter du bien-fondé de ces résultats. En cas de signes d'échecs thérapeutiques de plus d'une CTA sans explication biologique des résultats correspondants, un examen approfondi s'impose pour vérifier si les résultats ont pu être affectés par des problèmes d'ordre méthodologique.

- **Artésunate-amodiaquine** : Les taux d'échec thérapeutique de près de 10 % après traitement à l'artésunate-amodiaquine ont été signalés dans deux études effectuées au Libéria en 2017-2018 (28). D'autres études ont été entreprises pour recueillir davantage de données. Dans l'ensemble, la surveillance de l'efficacité de l'artésunate-amodiaquine et de la résistance à l'amodiaquine ont été négligées depuis la recommandation des CTA par l'OMS en 2001 et l'introduction de l'artésunate-amodiaquine.
- **Dihydroartémisinine-pipéraquline** : Sauf pour les études au Burkina Faso (23) et en République démocratique du Congo (24), dans lesquelles les échecs thérapeutiques de la dihydroartémisinine-pipéraquline ont systématiquement été associés à des échecs de l'artéméther-luméfantrine (voir plus haut), des taux élevés d'échec après un traitement à la dihydroartémisinine-pipéraquline n'ont pas été signalés dans d'autres pays africains (cette CTA n'étant toutefois que peu utilisée en Afrique) et la résistance à la pipéraquline n'a pas été confirmée en Afrique.
- **Autres médicaments associés** : Très peu d'échecs thérapeutiques ont été signalés en Afrique après un traitement à l'artésunate-pyronaridine ou à l'artésunate-méfloquine, même si la pression médicamenteuse a été minime à ce jour. La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine est fréquente en Afrique où l'on ne recommande plus l'utilisation de l'artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine pour le traitement du paludisme non compliqué. La sulfadoxine-pyriméthamine reste cependant utilisée pour la chimioprévention, seule ou associée à l'amodiaquine.

Les résultats contradictoires concernant les échecs thérapeutiques de l'artéméther-luméfantrine, la CTA la plus couramment utilisée en Afrique appellent un examen plus approfondi :

- Certaines TES ont mis en lumière des taux d'échec thérapeutique élevés, comme indiqué plus haut ; mais ces études ne respectaient pas toujours les protocoles de l'OMS.
- Au cours d'une TES, de nombreux éléments peuvent venir fausser l'évaluation des échecs thérapeutiques de l'artéméther-luméfantrine : une médiocre absorption du produit, la non-observance du traitement (car la deuxième dose journalière n'est souvent pas administrée sous supervision) et la courte demi-vie de la luméfantrine qui conduit à des niveaux élevés de réinfection – certaines réinfections pouvant être classées à tort en laboratoire comme des recrudescences.
- Certaines informations ont fait état d'échecs du traitement à l'artéméther-luméfantrine chez des voyageurs de retour d'Afrique au Portugal (29), en Suède (30) et au Royaume-Uni de Grande Bretagne et d'Irlande du Nord (31). Les données sur la concentration de luméfantrine dans le sang n'étaient souvent pas disponibles et des cas anecdotiques d'échecs chez des sujets dépourvus d'immunité ne prouvent pas l'existence d'une pharmacorésistance. En outre, au Sri Lanka (32) et en Turquie (33), des cas d'échec thérapeutique de l'artéméther-luméfantrine chez des voyageurs ont été guéris grâce à un deuxième traitement avec le même produit.
- Des concentrations inhibitrices médianes *in vitro* plus élevées (c'est-à-dire la concentration moyenne du produit qui empêche 50 % de la croissance du parasite) pour la luméfantrine ont été signalées dans quelques cas, mais le seuil de résistance à la luméfantrine *in vitro* n'a pas

été défini et les tendances sont difficiles à analyser, notamment à cause de la standardisation limitée du test *in vitro* de la luméfántrine.

- Des taux élevés d'échec thérapeutique de l'artéméther-luméfántrine n'ont pas été signalés en République démocratique populaire lao ou au Myanmar, où ce produit constitue le traitement de première intention, malgré la forte prévalence d'une résistance partielle à l'artémisinine (34).

### 3.2 La nécessité d'une stratégie panafricaine

En raison de la forte dépendance des CTA, la menace de la résistance partielle à l'artémisinine et de la résistance aux médicaments associés doit être suivie attentivement et donner lieu d'urgence à des mesures concrètes. La propagation apparemment rapide de certaines mutations associées à cette résistance partielle appelle des mesures énergiques pour éviter que les CTA ne commencent à perdre leur efficacité en Afrique.

Il faut d'urgence préserver l'espérance de vie thérapeutique des CTA. Compte tenu du tableau actuel des produits en cours de mise au point, il est peu probable de voir arriver prochainement sur le marché des médicaments ayant un mécanisme d'action différent ; la combinaison thérapeutique la plus prometteuse qui n'est pas basée sur l'artémisinine, le ganaplacide-luméfántrine, étant en phase exploratoire sur les patients (Phase IIb). Si une telle formulation peut s'avérer utile face à une résistance partielle ou complète à l'artémisinine, la présence de la luméfántrine constitue un risque en cas de résistance confirmée à celle-ci.

L'échec thérapeutique d'une CTA due à une résistance entraînera probablement une augmentation du nombre de cas, conduisant à un nombre plus élevé de cas graves et de décès. Une étude publiée en 2016 (3) effectuée par des chercheurs de l'Imperial College London a fourni des estimations préliminaires pour l'Afrique et montré qu'un scénario de résistance partielle répandue à l'artémisinine (élimination retardée des parasites chez 54 % des cas infectés) et de forte résistance au médicament associé (recrudescence chez 45 % des cas traités) pourrait se traduire par 16 millions de cas annuels supplémentaires en Afrique – soit 7 % de plus qu'en l'absence de résistance. Dans le même scénario, on estimait à environ 365 000 par an le nombre de cas graves supplémentaires dus à la transmission accrue. En supposant qu'une certaine proportion de ces cas additionnels seront mortels et qu'environ 20 % des hospitalisations de cas graves ont une issue fatale, on pourrait compter 80 000 décès annuels supplémentaires (voir l'Annexe 3). Un tel scénario reste certes hypothétique et le modèle utilisé comporte de nombreuses limitations, mais ce type de situation pourrait entraîner une augmentation des coûts de l'ordre de 1 à 1,1 milliard USD par an pour l'ensemble de l'Afrique. Ce chiffre comprend les coûts de la santé directs à supporter par la population et par les prestataires de services de santé (il y aurait par exemple davantage de tests de diagnostic et de traitements, des coûts supplémentaires dus aux hospitalisations plus nombreuses de cas graves, le coût d'un nouveau produit à la suite de l'introduction d'un nouveau traitement de première intention) et le coût dû à la perte de productivité (par exemple l'absentéisme lié à la charge de morbidité ou à la nécessité de s'occuper d'un enfant malade ou la perte de productivité consécutive à un décès prématuré). Ces estimations restent pourtant en deçà de la réalité, car elles ne tiennent pas compte des conséquences dramatiques de la résistance dans d'autres domaines, comme l'impact sur la croissance économique, les effets à long terme sur les enfants à cause des perturbations de leur scolarité et les effets sur le bien-être en général. Enfin, il est probable que les groupes les plus exposés au risque d'infection – les pauvres, les populations mobiles ou rurales et les femmes et enfants les plus vulnérables – seront affectés de manière disproportionnée, ce qui aggraverait davantage encore les inégalités.

La *Stratégie de riposte face à la résistance aux antipaludiques en Afrique* doit se prévaloir des enseignements tirés des précédents plans mondiaux et venir compléter les stratégies qui existent déjà, notamment le *Plan mondial pour l'endigement de la résistance à l'artémisinine* (35) et la *Stratégie pour l'élimination du paludisme dans la sous-région du Grand Mékong* (36), qui soulignent la nécessité d'une surveillance adéquate, d'une collaboration régionale solide, de la participation d'un large groupe de parties prenantes, y compris les programmes nationaux de lutte antipaludique et les communautés, et d'un financement durable (voir la **Figure 3**). La Stratégie s'inscrit aussi dans le contexte des efforts plus larges de lutte contre la résistance aux antimicrobiens. Les objectifs stratégiques précisés dans le *Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens* (37) ont orienté l'élaboration de la présente Stratégie, notamment pour ce qui est de la nécessité de faire face aux problèmes structurels comme les inégalités, la fracture des systèmes de santé et la pauvreté persistante et d'améliorer la sensibilisation au phénomène de la résistance aux antimicrobiens et les connaissances dans ce domaine grâce à une communication efficace, à l'éducation et à la formation. Enfin, la Stratégie s'inspire des éléments essentiels de l'approche « pour une action à fort impact dans les pays à forte charge », une riposte dirigée par les pays, appuyée par l'OMS et le Partenariat RBM pour mettre fin au paludisme et à laquelle participent activement 11 pays africains<sup>1</sup> et l'Inde (38).

Dans la sous-région du Grand Mékong, la riposte initiale à la résistance a débouché sur des efforts plus ambitieux pour éliminer le paludisme, un objectif qui sera probablement atteint dans quelques années. L'Afrique, pour sa part, est confrontée à un problème d'une portée bien plus grande ainsi qu'à de nombreuses situations différentes. Dans certains pays, l'élimination peut certes représenter un objectif réaliste à court terme, à l'échelle nationale ou infranationale. Mais dans beaucoup d'autres, il faudra dans un premier temps chercher à optimiser et à étendre les activités sur la base des interventions décrites dans la présente Stratégie.

La Stratégie ne doit pas détourner des ressources de la réalisation des autres objectifs de la lutte antipaludique. Elle repose sur les priorités soulignées dans la *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016–2030* (1), à savoir la nécessité de garantir l'efficacité des CTA et la mise au point de nouvelles combinaisons qui ne sont pas basées sur l'artémisinine. Elle contribuera également aux objectifs plus larges de cette lutte en assurant l'accès à la prévention, au diagnostic et au traitement du paludisme dans le cadre de la couverture sanitaire universelle.

---

<sup>1</sup> Burkina Faso, Cameroun, Ghana, Mali, Mozambique, Niger, Nigéria, Ouganda, République démocratique du Congo, République-Unie de Tanzanie, rejoints par le Soudan en avril 2022.

Figure 3. Principaux enseignements tirés de la riposte à la résistance dans la sous-région du Grand Mékong



#### Surveillance adéquate

- La surveillance a été une priorité majeure **et il s'agissait de renforcer aussi bien la surveillance de l'efficacité des antipaludiques et de la résistance que la surveillance globale de la** qualité des médicaments, du nombre de cas et du nombre de décès.
- Plusieurs outils ont été utilisés, d'une **application permettant la collecte de données en temps réel à la mise en œuvre d'une base de données régionale sur l'élimination du paludisme.**



#### Collaboration régionale

- On a encouragé une riposte antipaludique **coordonnée entre les pays**, notamment au moyen de subventions régionales et de l'échange des meilleures pratiques et stratégies.
- On a encouragé des **interventions transfrontalières** pour cibler les populations difficiles à atteindre et les foyers de résistance comme les groupes mobiles dans les zones forestières et reculées.



#### Participation d'un large groupe de parties prenantes

- On a cherché à promouvoir la **coordination d'un large groupe de parties prenantes** : bailleurs de fonds, organisations multilatérales, partenaires techniques, universitaires et chercheurs, secteur privé, gouvernements et communautés ont tous été associés à la stratégie grâce à des initiatives régionales et par le biais d'organismes directeurs spécifiques (comme le Programme d'élimination du paludisme dans le Mékong).



#### Participation communautaire

- La mise sur pied de **réseaux communautaires** faisant appel à des personnels mobiles et dans les villages a joué un rôle de premier plan dans l'application de la stratégie et les efforts pour atteindre les groupes exposés au risque de résistance.



#### Financement

- Une **approche dotée de fonds suffisants** est essentielle pour le financement d'interventions innovantes et à grande échelle, comme la formation intensive et l'achat de produits, notamment en vue de favoriser la coordination entre les pays, de financer la recherche opérationnelle, etc.

# 4. Facteurs favorisant la pharmacorésistance

## 4.1 Vue d'ensemble des facteurs favorisant la résistance

Une riposte effective contre la menace de la résistance aux antipaludiques doit reposer sur une bonne connaissance des facteurs qui influencent son émergence et sa propagation. On distingue deux étapes dans l'émergence d'un parasite résistant : d'abord, un événement génétique aléatoire qui rend le parasite moins sensible à un médicament ; ensuite, la survie, la sélection et l'éventuelle propagation des parasites porteurs d'une ou de plusieurs mutations qui leur confèrent un degré de protection contre les effets d'un médicament.

Le rôle que jouent ces différents facteurs dans l'émergence, la sélection et la propagation de la résistance variera en fonction du médicament et du contexte. On s'accorde généralement sur les facteurs en cause, mais on connaît mal l'importance relative à accorder à chacun d'entre eux, faute de données suffisantes. Effectively responding to the threat of antimalarial drug resistance requires an understanding of the factors that play a role in driving the emergence and spread of resistance.

Un examen général de la littérature et une large consultation ont permis de distinguer deux catégories de facteurs responsables de la résistance : les facteurs généraux et les facteurs liés au traitement (voir la **Figure 4** et l'**Annexe 4**). Parmi les facteurs généraux, on compte des facteurs intrinsèques liés au parasite, à l'hôte, aux médicaments utilisés et à l'environnement. Les facteurs liés au traitement concernent la fréquence et la durée de l'exposition d'un parasite à un médicament donné, ainsi que la dose employée.

La présente Stratégie vise avant tout à trouver des interventions pratiques ciblant les facteurs de résistance liés au traitement, tout en préconisant davantage de recherches sur les facteurs généraux. Une évaluation initiale au niveau national s'impose pour permettre aux pays de cibler les facteurs qui risquent le plus de favoriser l'émergence et la propagation de la résistance dans leur contexte, puis d'accorder la priorité aux mesures de riposte contre la résistance (voir l'**Annexe 5**).

## 4.2 Facteurs généraux favorisant la résistance

La structure génétique d'un parasite peut influencer l'effet qu'aura une mutation sur sa pharmacosensibilité et le risque de propagation de la mutation (39). Certaines structures génétiques ou mutations additionnelles peuvent améliorer la capacité qu'aura un parasite résistant de rivaliser avec les autres parasites, même en l'absence d'une pression médicamenteuse. L'effet d'une mutation et le risque de sa propagation peuvent donc être différents chez les souches africaines de *P. falciparum* et celles qui proviennent d'autres régions d'endémie palustre.

Le niveau de transmission peut influencer le risque de propagation (40). Lorsque la transmission est plus forte, le nombre des souches circulant dans une population et la probabilité d'une combinaison du matériel génétique lors de la reproduction sexuée du parasite augmentent, ce qui accroît le risque de perte d'éventuelles mutations responsables de la résistance et accroît la concurrence avec les autres souches de parasites. En outre, dans les zones à forte transmission, la population a acquis un certain niveau d'immunité, ce qui signifie que l'hôte arrive à mieux éliminer les parasites, quel que soit le degré de pharmacorésistance (41).

Toute une série de facteurs additionnels, spécifiques au contexte, affectent l'émergence et la propagation de la résistance. Il s'agit notamment des mouvements migratoires en provenance de zones où la résistance est présente, de la capacité des anophèles locaux à propager la souche résistante (42) et des changements climatiques affectant la température, le degré d'humidité et le

niveau des précipitations et pouvant conduire à une répartition géographique et à une saisonnalité différentes de la transmission (43).

### 4.3 Facteurs liés au traitement

La pression médicamenteuse favorise la sélection et la propagation des parasites résistants. Les parasites sont exposés à différents antipaludiques qui visent à guérir le patient en les éliminant. Or, l'exposition continue ou répétée à un même produit peut conduire à une sélection des parasites qui lui seront moins sensibles lors de l'administration des doses suivantes. La pression médicamenteuse dépend de la proportion des infections qui sont traitées et du taux d'utilisation des antipaludiques. L'exposition d'une population de parasites aux antipaludiques dépend de toute une série de facteurs, notamment l'accès à un diagnostic et à un traitement de qualité, et de l'utilisation d'antipaludiques à d'autres fins, par exemple pour la chimioprévention. Les stratégies de chimioprévention peuvent avoir un effet sur la résistance et favoriser la sélection de parasites moins sensibles au produit utilisé en chimioprévention. L'impact dépendra des produits utilisés, de la prévalence de la résistance, de l'épidémiologie et du système de santé dans la zone concernée, de la population couverte et de la qualité de l'intervention de chimioprévention. Une chimioprévention fondée sur un produit qui n'est pas utilisé dans un traitement antipaludique pourrait potentiellement réduire le risque de perdre des moyens thérapeutiques à cause de la résistance. Mais, le principal défi lié au recours à la chimioprévention dans le cadre d'une stratégie contre la résistance tient au nombre limité de produits disponibles.

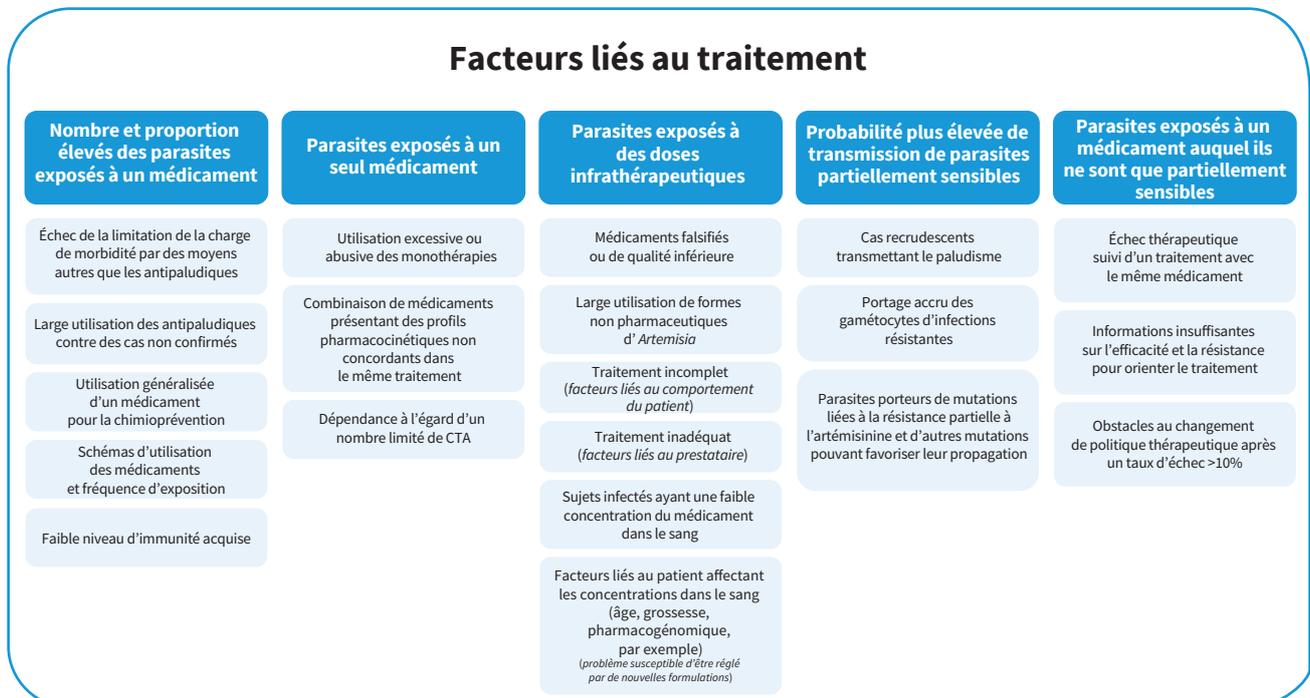
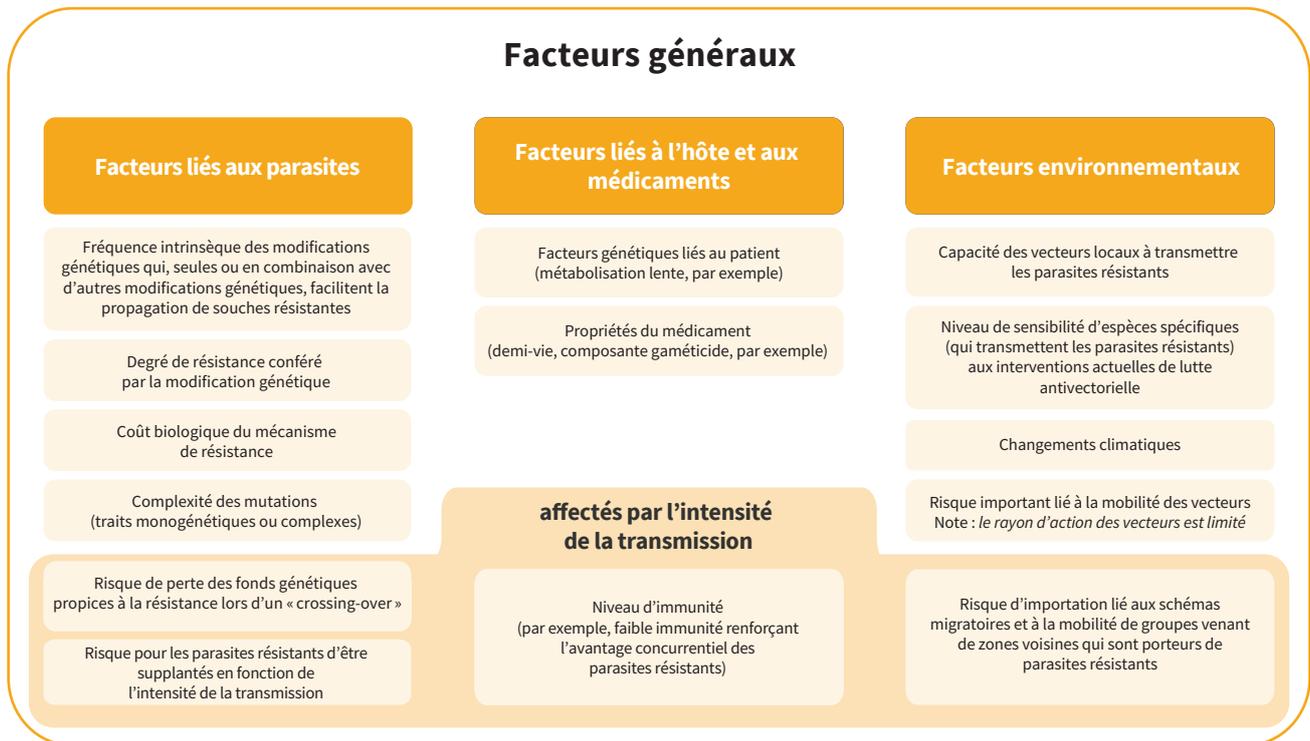
La pression médicamenteuse sur une population de parasites augmente le risque de sélection et de propagation des parasites résistants au produit utilisé (42). Lorsqu'une population de parasites est principalement exposée à un seul produit, l'avantage concurrentiel lié à la résistance et par conséquent le risque de sélection augmentent. Dans le passé, le paludisme non compliqué à *P. falciparum* était traité à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine. La résistance à ces médicaments s'est répandue dans le monde entier avec une très forte prévalence. On recommande actuellement le recours à une CTA combinant le dérivé de l'artémisinine à un médicament associé, mais cette recommandation n'est souvent pas respectée, ce qui signifie que des monothérapies restent utilisées dans le cas de certains patients. De plus, si une CTA est une association de deux produits, le médicament associé est le seul à rester dans le sang pendant une période prolongée après l'élimination du dérivé de l'artémisinine dont l'action est limitée dans le temps.

On pense que l'exposition des parasites à des doses infrathérapeutiques est un facteur de sélection jouant un grand rôle dans la propagation de la résistance (42). Des concentrations infrathérapeutiques de médicaments dans le sang permettent aux infections résistantes de se poursuivre et de se transmettre. L'exposition des parasites à des concentrations infrathérapeutiques peut être due à toute une série de facteurs, y compris l'utilisation de médicaments falsifiés ou de qualité inférieure, l'utilisation de formes non pharmaceutiques d'*Artemisia*, par exemple sous forme de tisane (44), la non-observance des protocoles de traitement ou le dosage insuffisant d'un antipaludique.

La résistance peut s'étendre lorsque le risque de transmission des parasites moins sensibles au médicament est beaucoup plus élevé, ce qui peut arriver lorsqu'ils provoquent une recrudescence de la maladie (45) et sont transmis ultérieurement ou qu'ils présentent un portage de gamétocytes accru (13).

L'exposition des parasites à des antipaludiques auxquels ils ne sont pas totalement sensibles leur permet de se multiplier et de se transmettre. Tout retard dans la détection de la résistance et dans l'introduction de mesures visant à modifier la politique thérapeutique permet aux parasites résistants de se propager et d'atteindre des niveaux de prévalence élevés.

Figure 4. Facteurs favorisant la résistance



# 5. Interventions visant à atténuer les risques et à répondre à l'émergence et à la propagation de la résistance aux antipaludiques en Afrique

La présente Stratégie régionale face à la menace constituée par la résistance aux antipaludiques en Afrique est fondée sur les quatre piliers suivants (voir la **Figure 5**):

- I. **Renforcer la surveillance de la résistance aux antipaludiques et de leur efficacité.**
- II. **Optimiser et mieux réglementer l'usage des produits de diagnostic et des moyens thérapeutiques pour limiter la pression médicamenteuse en prenant des mesures préemptives.**
- III. **Réagir à la résistance en limitant la propagation des parasites résistant aux antipaludiques.**
- IV. **Stimuler la recherche et l'innovation afin de mieux exploiter les outils existants et mettre au point de nouveaux outils contre la résistance**

Chaque pilier comprend une série d'interventions pouvant être mises en œuvre aux niveaux local, régional et mondial (voir la **Figure 6**). L'évaluation de la pertinence de chacune des interventions contre les facteurs de résistance a fait l'objet d'une large consultation.

Si elle est applicable à l'ensemble de la population africaine, la Stratégie n'offre pas de solution unique adaptée à toutes les situations. On trouvera dans ce document une vue d'ensemble des interventions possibles, mais chacune aura des résultats qui dépendront du cadre de mise en œuvre. On notera également que celles qui sont présentées ici peuvent aussi être utilisées dans d'autres régions d'endémie palustre.

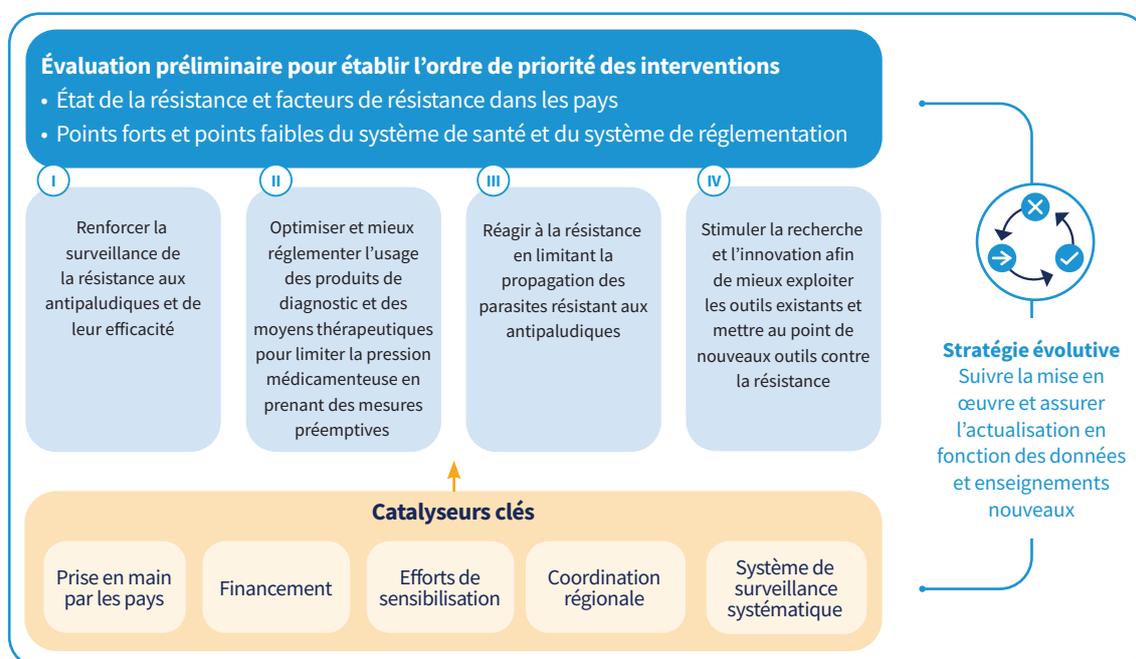
La prochaine étape consistera donc pour chaque pays à faire le point de la situation nationale et, sur la base de cette évaluation, à utiliser la Stratégie pour orienter la formulation de recommandations adaptées au contexte local, avec l'appui des parties prenantes aux niveaux mondial et régional. Une évaluation initiale s'impose pour établir l'ordre de priorité des interventions et estimer les ressources et les changements à apporter pour la mettre en œuvre dans un cadre donné. On trouvera dans la **section 5.1** ci-dessous ainsi qu'à l'**Annexe 5** des précisions sur cette évaluation. Les recommandations qui en découleront pourront figurer dans un plan stratégique national plus large contre le paludisme et/ou un plan d'action national pour combattre la résistance aux antimicrobiens.

Il faudra disposer à tous les niveaux de mécanismes clés permettant de faciliter et d'assurer la mise en œuvre effective et durable de chaque intervention. Ces mécanismes seront exposés de manière plus détaillée au **chapitre 6**.

Il appartiendra aux pays de suivre et d'évaluer leur mise en œuvre de la Stratégie. Ils devront pour cela définir des indicateurs et des cibles dans le cadre de la mise au point des recommandations. La lutte contre la résistance aux antipaludiques doit être constante ; elle suppose que les ajustements nécessaires seront apportés en fonction des enseignements tirés et des dernières données recueillies. Un système de surveillance solide notamment de la résistance aux antipaludiques et de leur efficacité ainsi qu'une surveillance systématique (voir le **chapitre 6**), permettront de préciser les besoins et la portée de la mise en œuvre.

Si chaque pays devra procéder à une analyse détaillée pour déterminer le point de départ en ce qui le concerne, certaines orientations de haut niveau peuvent être fournies selon qu'une résistance partielle à l'artémisinine et/ou une résistance à un médicament associé est ou non confirmée ou suspectée. En cas de résistance confirmée, les efforts immédiats devront viser à i) évaluer l'étendue du problème en renforçant et en élargissant la couverture de la surveillance de l'efficacité aussi bien de l'artémisinine que des médicaments associés ; ii) si la résistance d'un médicament associé a été confirmée, assurer le maintien de l'efficacité thérapeutique en passant rapidement à une CTA de deuxième intention dès que les échecs thérapeutiques dépassent le seuil de 10 % et en veillant à ce que les agents de santé soient formés à l'utilisation du nouveau produit ; et iii) limiter la transmission ultérieure des parasites résistants grâce à des outils pharmacologiques ou non pharmacologiques. Ces mesures réactives à considérer comme prioritaires peuvent ensuite être complétées par d'autres interventions plus avancées en fonction des ressources disponibles. Les pays dans lesquels aucune résistance n'est confirmée devront renforcer le suivi de l'efficacité et de la résistance et mettre en œuvre des mesures préemptives qui limiteront une pression médicamenteuse inutile et retarderont ainsi l'émergence d'une résistance.

**Figure 5. Cadre principal de la Stratégie : évaluation préliminaire, piliers stratégiques et catalyseurs**



## 5.1 Évaluation préliminaire visant à établir l'ordre de priorité des interventions

Pour formuler sur la base de la Stratégie des recommandations adaptées au contexte local, les pays devront entreprendre une évaluation initiale des éléments décrits ci-dessous. Cette évaluation peut être fondée sur des informations tirées de la surveillance systématique, d'enquêtes ou d'entretiens avec les principales parties prenantes, mais on pourra recourir aussi à des consultants nationaux ou se prévaloir des données normalisées qui ont été recueillies. Lorsque les informations font défaut, la collecte de données pourra être incorporée aux activités proposées dans l'ordre de priorité défini dans le plan d'action national en vue de mieux cibler progressivement les interventions.

L'évaluation devra envisager trois domaines principaux : l'état de la résistance et la situation épidémiologique, les facteurs favorisant la résistance et enfin l'ensemble du système de santé et de réglementation. On distingue à l'**Annexe 5** deux niveaux d'évaluation – le premier envisageant

les données essentielles à recueillir et le second une série plus complète d'éléments à inclure si l'on dispose de ressources suffisantes.

### 1. État de la résistance et situation épidémiologique

L'évaluation comprendra les éléments prioritaires suivants :

- **Faire le point de la situation concernant la résistance aux antipaludiques et leur efficacité et des données disponibles :** Cette évaluation aura pour point de départ un examen des données issues de la surveillance de la résistance et de l'efficacité dans le pays cible, ainsi que dans les pays voisins. La définition des domaines prioritaires pour lesquels on manque de données récentes permettra de déterminer les études ultérieures à effectuer.
- **Définir les principales caractéristiques de l'épidémiologie du paludisme dans le pays :** On évaluera les facteurs comme les schémas de transmission, les espèces de parasites et de vecteurs et les caractéristiques de la population humaine (par exemple les niveaux d'immunité).
- **Analyser la mobilité de la population humaine :** Il s'agira de comprendre les mouvements de population et les schémas migratoires.

### 2. Facteurs favorisant la résistance

L'évaluation comprendra les éléments prioritaires suivants :

- **Comprendre la disponibilité et l'usage des antipaludiques dans le pays :** Les interventions à prévoir devront se fonder sur une analyse de l'accès aux produits, des facteurs comportementaux conditionnant les choix actuels des patients et des prestataires de soins et des schémas d'utilisation des produits de diagnostic et des antipaludiques.
- **Évaluer l'observance des directives thérapeutiques :** On évaluera l'accès des prestataires de soins aux principales ressources nécessaires à la prise en charge des cas de paludisme (les directives thérapeutiques nationales par exemple) et la mesure dans laquelle ils connaissent et comprennent ces directives.

### 3. Points forts et points faibles du système de santé et du système de réglementation :

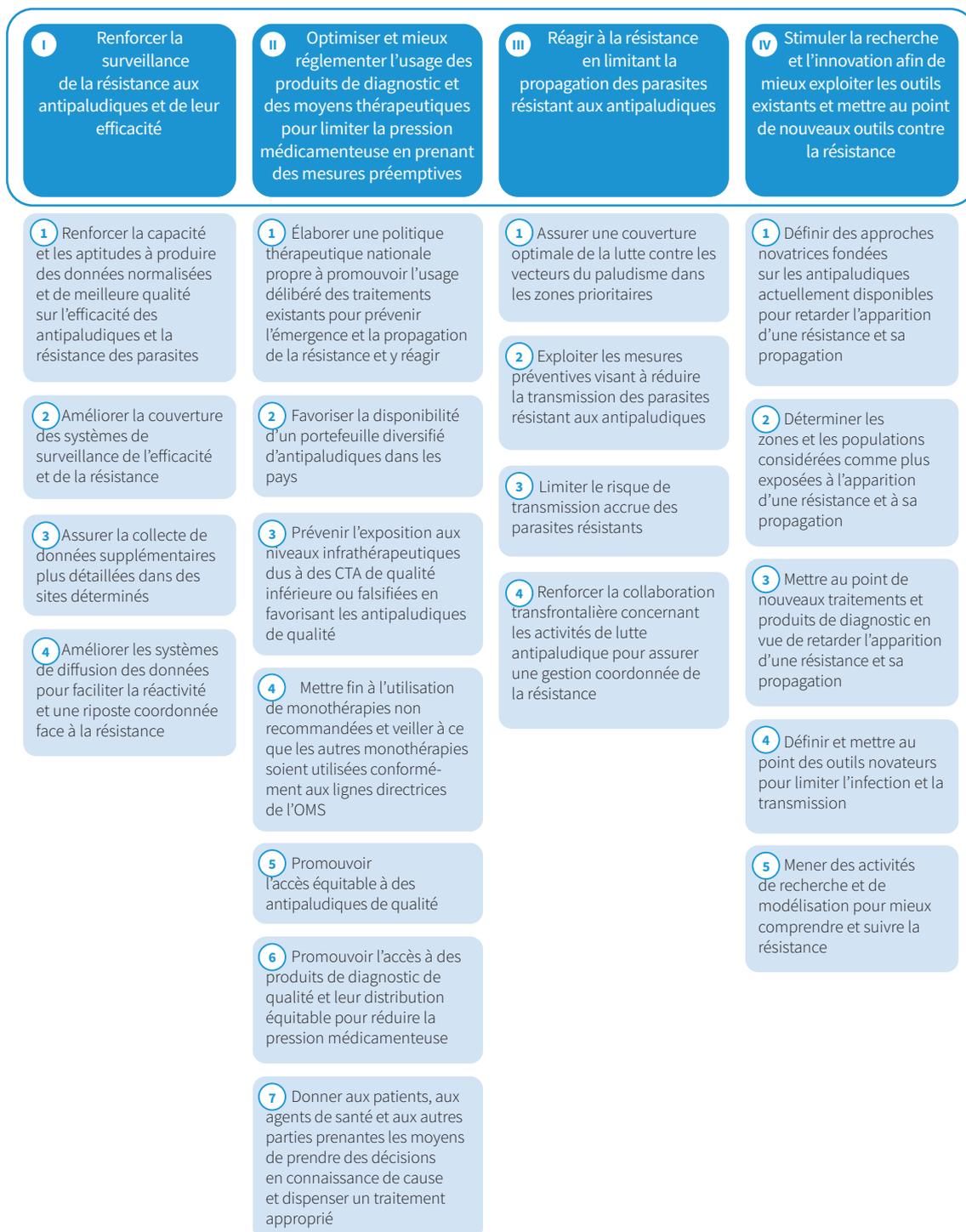
La faisabilité et l'impact de chaque intervention dépendront des capacités et des ressources dans chaque pays, notamment du financement et des effectifs disponibles, ainsi que de la capacité nationale de repérer les obstacles éventuels, d'exploiter les solutions qui ont déjà fait leurs preuves et les possibilités offertes et d'apporter les changements voulus. L'analyse des atouts et des goulets d'étranglement devra se fonder sur les expériences passées et actuelles de la mise en œuvre des interventions contre le paludisme. Il faudra en particulier évaluer attentivement les éléments suivants :

- **Points forts du système de santé et du système de réglementation :** Évaluer la structure du système de santé et la capacité institutionnelle à renforcer les politiques et la réglementation nationales qui joueront un rôle déterminant dans la définition de la faisabilité et de l'impact de chaque intervention.
- **Écart entre les plans établis par le programme national de lutte antipaludique et leur application effective :** Déterminer les goulets d'étranglement qui ont entravé ou entravent encore la mise en œuvre des interventions contre la maladie (les obstacles au retrait des monothérapies, par exemple).
- **Synergies avec d'autres stratégies et avec des plans mondiaux :** Déterminer les interventions qui sont déjà déployées dans le cadre d'autres stratégies, telles que le *Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens (37)*, qui peuvent être utiles et davantage exploitées face à la résistance aux antipaludiques (sensibilisation accrue et formation, par exemple).

## 5.2 Interventions contre les principaux facteurs favorisant la résistance aux antipaludiques

On trouvera dans cette section un exposé détaillé relatif à chacun des piliers de la Stratégie. S'il est possible de déployer largement la plupart des interventions, face à la menace, il faudra cibler des efforts accrus sur les zones et les populations considérées comme davantage exposées au risque de l'apparition d'une résistance. Une fois que les groupes et zones spécifiques auront été déterminés, on pourra leur consacrer un financement et des moyens supplémentaires.

**Figure 6. Vingt interventions réparties dans les quatre piliers de la Stratégie pour faire face à la résistance**



### 5.2.1. Pilier I : Renforcer la surveillance de la résistance aux antipaludiques et de leur efficacité

Notre capacité de réagir de manière appropriée et avec la rapidité voulue à la propagation d'une résistance partielle à l'artémisinine et à l'émergence potentielle d'une résistance aux médicaments associés se heurte au manque d'informations disponibles. Les données sont issues d'études sur l'efficacité, d'enquêtes et du génotypage visant à évaluer la prévalence des marqueurs moléculaires de la résistance, ainsi que du recours à des outils additionnels comme les tests *in vitro* et la détermination de la parasitémie dans le sang pour confirmer la résistance. De nombreux facteurs entravent toutefois ces efforts : capacité insuffisante, manque de fonds, engagement et volonté politiques limités, non-respect des normes et protocoles visant à assurer des données de qualité comparable (ou absence de normes), absence d'une planification pour disposer de données concernant les zones à traiter en priorité et délais excessifs (de plusieurs années parfois) entre la collecte de données et leur diffusion aux parties concernées.

Ce pilier appelle un renforcement de la capacité de surveillance ainsi qu'une capacité accrue d'assurer une meilleure couverture des données sur la résistance aux antipaludiques en Afrique et leur efficacité. Les efforts à consentir peuvent se prévaloir des investissements importants dont ont déjà bénéficié les réseaux régionaux et la collaboration avec les pays. Quatre interventions clés sont proposées pour relever les défis. Elles présentent des éléments nationaux, régionaux et mondiaux et l'ordre de priorité dépendra de l'évaluation de la situation locale concernant la résistance aux antipaludiques et leur efficacité ainsi que des données et des ressources disponibles.

## Pilier I – Intervention 1 | Renforcer la capacité et les aptitudes à produire des données normalisées et de meilleure qualité sur l'efficacité des antipaludiques et la résistance des parasites

### **Problématique**

On doit faire face à un manque de données de bonne qualité sur la résistance aux antipaludiques et leur efficacité dans de nombreuses régions en Afrique. La médiocre qualité et la normalisation limitée des données recueillies affectent l'efficacité de la surveillance et la riposte à la résistance. Ainsi, les TES ne respectent pas toujours les protocoles types de l'OMS, ce qui a parfois conduit dans le passé à la nécessité de refaire certaines études (46). Les capacités en matière d'études génétiques et pharmacocinétiques sont également insuffisantes. La mise en place d'une bonne surveillance de la résistance en Afrique dotée de protocoles adéquats et de moyens suffisants en matière de systèmes d'évaluation extérieure de la qualité, de capacités de laboratoires et d'analyse de données se heurte à différents problèmes.

### **Interventions suggérées**

**Promouvoir le respect des protocoles TES types de l'OMS :** Pour produire des données normalisées de qualité comparable, il est nécessaire de suivre les protocoles types de l'OMS disponibles sur le site Web du Programme mondial de lutte contre le paludisme (47). Les ministères de la santé et instituts de recherche qui entreprennent de telles études doivent pouvoir compter sur une formation continue, notamment pour les microscopistes. L'encadrement et le contrôle de la qualité en microscopie et pour la saisie et le classement des données devront être renforcés pour assurer l'application des protocoles de l'OMS. Toutes les TES devront porter de préférence sur des produits préqualifiés ou ayant subi un contrôle de la qualité. En outre, l'analyse des marqueurs connus de la résistance aux antipaludiques (voir la liste fournie dans le rapport de l'OMS intitulé *Report on antimalarial drug efficacy, resistance and response: 10 years of surveillance (2010–2019)* (14)) doit être systématiquement prévue dans les protocoles des TES. Si une étude de bonne qualité détecte

de fréquents échecs thérapeutiques, il faudra rapidement effectuer des TES supplémentaires, prévoyant notamment la collecte de données sur la concentration de médicaments dans le sang le septième jour, en particulier en ce qui concerne la luméfántrine (voir la **section 3.1**) comme indiqué dans le protocole de l'étude TES (48). En situation de forte transmission, une difficulté majeure consiste à établir une distinction correcte entre recrudescence et infection nouvelle. Une stratégie possible dans les sites en situation de forte transmission où l'on a signalé des taux d'échec thérapeutique élevés consiste à fournir des moustiquaires imprégnées d'insecticide et des répulsifs topiques aux patients recrutés dans les TES afin de limiter le risque de réinfection. Les réinfections peuvent toutefois fournir de précieuses informations sur l'effet prophylactique d'un antipaludique, qui commence à décliner à mesure que diminue la sensibilité au produit. Les réinfections peuvent être considérées comme des signes avant-coureurs d'une résistance émergente, mais qui devront être interprétés sur la base de la demi-vie du produit (49).

**Établir ou renforcer les laboratoires pour les études génomiques et pharmacocinétiques :** Il convient de poursuivre l'effort d'investissement actuellement consenti pour la mise en place d'une solide expertise génomique en Afrique par l'échange de données et des programmes de formation spécifiques en se fondant sur les initiatives bénéficiant déjà d'un financement. Il faudra aussi des investissements supplémentaires pour accroître la capacité de laboratoire afin de mesurer de manière fiable les concentrations d'antipaludiques. On envisagera des centres de référence régionaux en exploitant l'expérience acquise pendant la pandémie de COVID-19. Ces centres permettront de renforcer la capacité, la qualité et la rapidité de la correction par PCR et la surveillance des marqueurs moléculaires, et de mesurer la concentration d'antipaludiques dans le sang. Ils pourront procéder à des analyses pour le compte des pays qui ne disposent pas d'une capacité interne dans ce domaine et jouer le rôle de centres de formation pour les pays voisins. Enfin il faudra des systèmes solides de contrôle de la qualité en laboratoire. Des échantillons prélevés sur le terrain, des souches témoins ainsi qu'un mélange des deux pourront être analysés à nouveau par les laboratoires de référence.

Si les études *in vitro/ex vivo* peuvent constituer des instruments utiles en l'absence de marqueurs moléculaires confirmés, la mise sur pied de laboratoires spéciaux à cette intention au niveau national pour le contrôle de la qualité et l'échange d'échantillons sanguins soulèveront des problèmes particuliers.

**Régler les problèmes liés aux achats :** Un effort accru ainsi que des fonds supplémentaires seront nécessaires pour régler les problèmes concernant les achats liés à la mise en place d'un système de surveillance efficace. Les parties prenantes mondiales et régionales devront envisager les moyens de réduire les délais de livraison des fournitures nécessaires à la surveillance comme les primers et les produits consommables (dédouanement plus rapide ou exemption des droits de douane, par exemple) et faire en sorte que les prix des fournitures provenant de sources africaines soient plus abordables.

## **Pilier I – Intervention 2 | Améliorer la couverture des systèmes de surveillance de l'efficacité et de la résistance**

### **Problématique**

La couverture actuellement insuffisante des TES limite les connaissances dont on dispose sur l'élimination retardée des parasites suivant le traitement par une CTA et les échecs enregistrés avec ce traitement. La carte OMS des menaces du paludisme montre que 18 pays africains d'endémie palustre n'ont pas effectué ou communiqué les résultats de TES depuis 2017 (21). Le nombre et la couverture de sites sentinelles se heurtent à un financement et un engagement politique insuffisants ainsi qu'au manque d'études effectuées dans les communautés moins accessibles et les zones à plus faible transmission. L'information sur les marqueurs moléculaires joue un rôle de premier plan dans le suivi de la résistance et devra être exploitée pour détecter les premiers signes alarmants.

### **Interventions suggérées**

#### **Examiner, et modifier au besoin, le nombre de sites nationaux qui effectueront des TES :**

La recommandation actuelle consiste à effectuer des TES tous les deux ans au moins sur les antipaludiques de première et de deuxième intention. S'il n'y a pas de conseils scientifiques définitifs à donner sur le nombre de sites par pays, l'expérience tend à montrer que quatre à huit sites sont à envisager selon la taille du pays, afin de concilier les impératifs de la représentativité et de la simplicité pratique. Pour définir le nombre de sites, les responsables de programmes tiendront compte de la taille du pays, de la répartition et de la densité de la population, de l'épidémiologie ou de l'écologie du paludisme et d'autres facteurs jugés importants. Il est essentiel d'opter pour un nombre de sites « gérable » afin d'assurer un suivi et un encadrement satisfaisants (50). En fonction du nombre et de l'emplacement des sites existants, les pays devront envisager une intensification des activités de surveillance concernant les zones dans lesquelles les données font défaut ou le risque de résistance est jugé élevé – par exemple celles qui enregistrent un afflux de migrants provenant de zones où une résistance est avérée. Les études portant sur des populations à immunité partielle peuvent produire une surestimation de l'efficacité et une sous-estimation de l'élimination retardée. On cherchera donc dans les TES à recruter des populations sans immunité ou avec une immunité limitée, comme les enfants de moins de cinq ans.

**Recueillir des données sur les marqueurs moléculaires :** Outre leur inclusion systématique dans les TES, on devra procéder à d'autres enquêtes indépendantes sur les marqueurs moléculaires, car elles sont plus faciles à réaliser et peuvent être plus souvent effectuées que les TES. Si l'on manque de marqueurs moléculaires confirmés de la résistance pour la plupart des médicaments associés utilisés en Afrique, ceux dont on dispose devront servir de premiers signes d'alerte et d'outils pour suivre la propagation de la résistance une fois qu'elle est apparue. Les enquêtes devront aussi servir à recueillir des données sur d'autres marqueurs comme les délétions de *Pfhrp2/3*.

### **Pilier I – Intervention 3 | Assurer la collecte de données supplémentaires plus détaillées dans des sites déterminés**

#### **Problématique**

La collecte de données types provenant de TES (c'est-à-dire de données sur les échecs thérapeutiques ou l'élimination retardée des parasites) ne suffit pas toujours pour confirmer la pharmacorésistance. Ainsi l'identification de nouveaux marqueurs moléculaires devra se fonder sur une corrélation entre les données cliniques, *in vitro* et génétiques. Il faudra donc recueillir davantage de données au cours des TES dans des sites déterminés en combinant les études *in vivo*, *in vitro* et pharmacocinétiques avec des données longitudinales dans le temps.

#### **Intervention suggérée**

**Recueillir des données supplémentaires dans des sites déterminés :** Une surveillance approfondie de la résistance est à envisager de préférence là où la mise en œuvre peut être appuyée par un établissement universitaire. Sur ces sites, des ressources complémentaires devront être affectées à l'exécution d'un large éventail de tests, régulièrement et dans l'espace et le temps, en plus des TES, portant sur les marqueurs moléculaires, la résistance *in vitro* (tests de phénotypage), la concentration des antipaludiques dans le sang et l'évolution des tendances.

### **Pilier I – Intervention 4 | Améliorer les systèmes de diffusion des données pour faciliter la réactivité et une riposte coordonnée face à la résistance**

#### **Problématique**

Une bonne réactivité et une riposte coordonnée supposent l'échange constant et rapide des informations à l'intérieur des pays et entre eux. Les données ne sont toutefois pas systématiquement

communiquées aux programmes nationaux de lutte antipaludique ; plusieurs années s'écoulent parfois entre la collecte des données et la publication et la communication des résultats aux programmes. Différents réseaux ont été mis en place pour faciliter l'échange de données, mais il s'agit de veiller à ce qu'ils soient durables.

### **Interventions suggérées**

**Rétablir ou renforcer les réseaux sous-régionaux de surveillance de la résistance aux antipaludiques et de leur efficacité :** Ces réseaux devront faciliter la communication transparente des données sur l'efficacité et la résistance et, pour assurer la coordination et la pérennisation, exploiter l'expérience de l'OMS en sa qualité de Secrétariat de réseaux du même type, comme le Réseau de surveillance du traitement antipaludique dans la Corne de l'Afrique (51) ou le réseau de l'étude de l'efficacité thérapeutique dans la sous-région du Grand Mékong (52).

**Regrouper les données dans un répertoire mondial :** Les données sur la résistance aux antipaludiques et leur efficacité devront être réunies dans un même répertoire pour mieux faire connaître au niveau mondial les tendances de la résistance et en assurer l'accès – un effort qu'il appartient à l'OMS de diriger et de coordonner. À cette fin, les réseaux nationaux, régionaux et sous-régionaux devront échanger de manière plus systématique les données avec l'OMS en vue de l'établissement de la carte des menaces de paludisme (21). La présente Stratégie vise à renforcer le système existant, car la base de données regroupe déjà les données sur l'efficacité des antipaludiques et la résistance des parasites, en plus des données sur la résistance aux insecticides des vecteurs de la maladie, sur les délétions des gènes *Pfhrp2/3* du parasite et les anophèles invasifs. Les données sont actuellement fournies par des États Membres, des établissements universitaires, des instituts de recherche et des partenaires de l'OMS, ou tirées de publications scientifiques.

**Se prévaloir des groupes de travail au niveau national :** Au niveau des pays, les programmes nationaux de lutte antipaludique devront tirer profit des groupes de travail existants ou mettre sur pied des groupes spécifiques chargés de recueillir, d'analyser et d'examiner les données et veiller à ce que des mesures soient prises pour réagir face à un nombre important d'échecs thérapeutiques mis en lumière par les TES. Ils devront regrouper un large éventail de parties prenantes – chercheurs, universitaires, prestataires de soins, représentants du ministère de la santé et de la société civile, chaque pays définissant la portée de leurs attributions.

## **5.2.2. Pilier II : Optimiser et mieux réglementer l'usage des produits de diagnostic et des moyens thérapeutiques pour limiter la pression médicamenteuse en prenant des mesures préemptives**

Protéger l'efficacité des CTA existantes est une priorité immédiate. L'usage sous-optimal des produits de diagnostic et des moyens thérapeutiques actuels peut accroître la pression médicamenteuse sur les parasites. Du point de vue de l'offre, des facteurs tels que l'incapacité de faire respecter des normes de réglementation strictes, le fait de ne pas disposer d'un portefeuille diversifié d'antipaludiques de qualité au niveau des pays et la circulation de produits de qualité inférieure ou falsifiés et de monothérapies non recommandées peut accroître inutilement la pression médicamenteuse. Du point de vue de la demande, la faiblesse de la demande d'autres produits que l'artémether-luméfantrine et l'artésunate-amodiaquine, ainsi que l'usage inapproprié des antipaludiques et produits de diagnostic disponibles en raison du comportement du prestataire ou du patient peuvent aussi contribuer à l'émergence et à la propagation de la résistance aux antipaludiques.

Le pilier II vise à assurer un recours plus délibéré aux produits de diagnostic et aux antipaludiques pour réduire la pression médicamenteuse, notamment en suivant mieux les recommandations de l'OMS et en utilisant pleinement tout l'éventail des antipaludiques

disponibles. Pour assurer que ces outils soient disponibles, abordables et de qualité, la communauté mondiale de la lutte contre la maladie devra se prévaloir de son pouvoir d'orienter le marché pour parvenir à des marchés plus sains des produits antipaludiques, tout en restant consciente de la nécessité de promouvoir l'innovation pour appuyer les efforts sous une direction africaine. On distingue sept interventions allant dans ce sens. L'ordre de priorité à suivre dans leur mise en œuvre sera fondé sur l'évaluation de base effectuée par chaque pays en termes de politique thérapeutique et de capacité d'exécution, d'accès, de disponibilité et d'utilisation des produits de diagnostic et des antipaludiques et des facteurs comportementaux actuels à l'origine des choix des prestataires de soins et des patients

## **Pilier II – Intervention 1 | Élaborer une politique thérapeutique nationale propre à promouvoir l'usage délibéré des traitements existants pour prévenir l'émergence et la propagation de la résistance et y réagir**

### **Problématique**

Toutes les directives thérapeutiques en Afrique ne recommandent pas systématiquement différentes CTA pour le traitement de première et de deuxième intention du paludisme non compliqué à *P. falciparum*. Pour ce qui est du traitement de première intention, les pays africains sont trop dépendants d'un nombre limité de CTA, ce qui accroît le risque d'émergence et de propagation d'une résistance aux médicaments associés. Pour ce qui est du traitement de deuxième intention, lorsque les directives nationales ne prévoient pas l'utilisation d'une CTA différente, les patients atteints d'infections récurrentes (potentiellement recrudescences) recevront probablement une nouvelle fois le même produit. Or, en continuant d'utiliser des CTA dont l'efficacité diminue, on peut exercer une pression sélective accrue sur les parasites et donc d'augmenter le risque de transmission de parasites moins pharmacosensibles.

De plus, si c'est souvent à lui qu'on s'adresse d'abord pour se faire soigner en cas d'atteinte fébrile, le secteur privé est souvent peu réglementé et non supervisé, ce qui conduit à ne pas observer les politiques et directives nationales. Des orientations et des politiques claires pour appuyer la collaboration entre le secteur public et le secteur privé font souvent défaut dans toutes les politiques thérapeutiques nationales (53).

### **Interventions suggérées**

**Prévoir des CTA différentes pour le traitement de première et de deuxième intention** des cas non compliqués à *P. falciparum* dans toutes les politiques thérapeutiques nationales. .

### **Mettre au point des directives thérapeutiques nationales et les actualiser régulièrement :**

Les directives devront tenir compte des données les plus récentes sur les tendances locales de l'efficacité et de la résistance ainsi que des capacités des systèmes de santé, suivant la recommandation de la Stratégie technique mondiale (1). Lors de l'élaboration d'une politique thérapeutique nationale, il faudra aussi tenir compte des tendances régionales concernant l'évolution de l'efficacité et de la résistance. Une mesure préemptive pour retarder l'émergence et la propagation de la résistance aux médicaments associés pourrait consister à rajouter d'autres CTA recommandées par l'OMS aux directives thérapeutiques nationales. Les nouvelles CTA à introduire dans les politiques nationales devront avoir une efficacité thérapeutique de plus de 95 % démontrée par le suivi. Pour les CTA déjà recommandées dans les directives, une tendance significative à la baisse progressive de l'efficacité thérapeutique – même inférieure au seuil de 10 % prévu dans les Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme (54) – devra inciter les programmes à assurer un suivi plus fréquent et à se préparer à un éventuel changement de politique thérapeutique. À cette fin, et conformément aux recommandations de la Stratégie technique mondiale (1), les pays devraient préparer à l'avance un plan visant à modifier

rapidement leur politique thérapeutique avec l'appui des partenaires mondiaux, y compris les organismes de financement et les autres donateurs, afin d'éviter tout retard dans l'introduction d'une autre CTA. Dès que le dépassement du seuil de 10 % d'échecs dans les études de contrôle de la qualité suivant les protocoles de l'OMS sera confirmé, le changement de politique thérapeutique devra être mis en œuvre pour assurer l'administration d'un traitement efficace aux patients et éviter la propagation ou l'aggravation d'une résistance.

**Examiner et réviser les politiques et règlements nationaux pour appuyer et promouvoir la mise en œuvre d'une prise en charge appropriée des cas dans l'ensemble du secteur de la santé, et notamment dans le secteur privé (52) :** Les politiques et règlements devront indiquer de manière claire et cohérente où l'on peut avoir accès aux antipaludiques, qui est habilité à les prescrire et/ou à les vendre et où et par qui les TDR peuvent être effectués, en tenant compte des pratiques des patients concernant la demande de soins. Si possible (par exemple en cas de secteur privé bien structuré), les politiques nationales devront être diffusées aux prestataires non affiliés au secteur public pour les encourager à les appliquer. Les responsables de l'élaboration des politiques et de la réglementation devront également respecter les spécifications techniques applicables aux produits de santé (produits de diagnostic et médicaments) (53). Il faudra assurer une étroite supervision de l'application de la réglementation en vigueur et des dispositions nouvelles, avec des programmes de formation et de suivi.

**Les éventuelles stratégies d'administration de masse d'antipaludiques et de chimioprévention devront prévoir le recours à des produits autres que ceux utilisés pour le traitement :** En cas de stratégie de ce type dans un pays donné, on évitera d'utiliser des antipaludiques ou des composés à action prolongée employés dans le traitement de première ou de deuxième intention ou alors on ne les utilisera que de façon limitée.

## **Pilier II – Intervention 2 | Favoriser la disponibilité d'un portefeuille diversifié d'antipaludiques dans les pays**

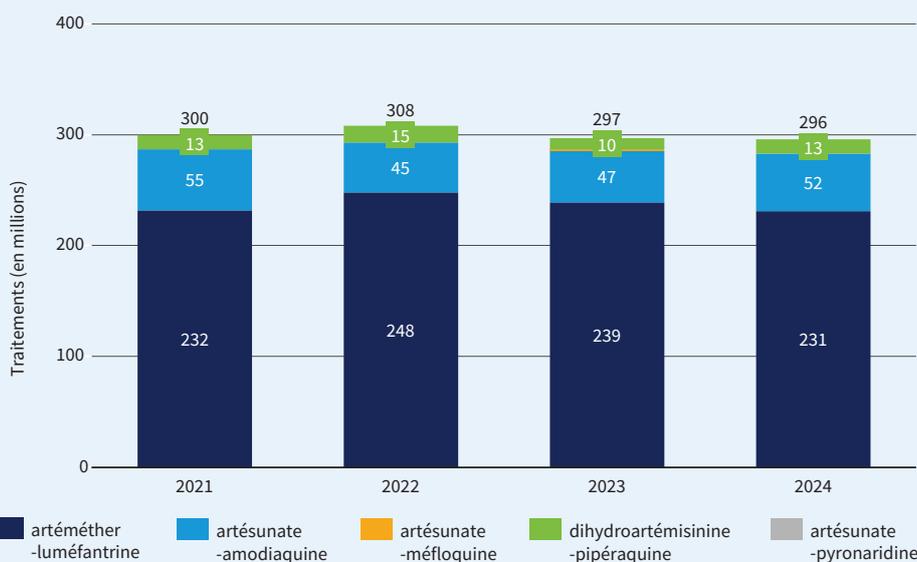
### **Problématique**

Il faudra, surtout dans les pays d'endémie, un portefeuille et une capacité de production diversifiés d'antipaludiques afin de limiter la dépendance à l'égard d'une poignée de produits et de fabricants. On assurera ainsi la disponibilité d'autres CTA et les pays pourront utiliser toutes celles qui sont recommandées dans les directives thérapeutiques nationales. La diversité des antipaludiques disponibles dans le monde n'est pas nécessairement reflétée dans les produits disponibles en Afrique. Le coût plus élevé des CTA autres que l'artéméther-luméfanzine et l'artésunate-amodiaquine et les problèmes logistiques inhérents à la gestion d'un traitement de deuxième intention ont conduit à limiter la demande d'autres traitements (voir l'**Encadré 1**). Or, une faible demande peut entraver l'offre et être à l'origine d'un cercle vicieux conduisant à une situation où un nombre limité de fournisseurs offriront d'autres CTA préqualifiées par l'OMS, comme l'artésunate-pyronaridine ou la dihydroartémisinine-pipéraquline. À ce jour, un seul fournisseur produit l'artésunate-pyronaridine préqualifié, un seul l'artésunate-méfloquine préqualifié, et deux la dihydroartémisinine-pipéraquline préqualifiée (11). Le nombre limité de fabricants rend les pays plus vulnérables en cas de confirmation d'une résistance aux médicaments associés comme la luméfanzine ou l'amodiaquine en Afrique. À part la production limitée, d'autres problèmes affectent la chaîne d'approvisionnement, comme les ruptures de stock, qui limitent l'accès à un traitement de qualité (55). Le manque de préparation en vue d'une introduction rapide de nouveaux antipaludiques peut empêcher un pays d'assurer une riposte prompt et efficace en cas de perte de l'efficacité d'une CTA.

### Encadré 1. Achats prévus de CTA financées par les donateurs, par produit (2021-2024), Clinton Health Access Initiative (56)

On s'attend d'après la **Figure 7** à ce que l'artéméter-luméfantrine maintienne une part de marché de 77 % à 88 %. L'artésunate-amodiaquine viendrait en deuxième position alors que la dihydroartémisinine-pipéraquline et, plus encore, l'artésunate-méfloquine et l'artésunate-pyronaridine continueraient selon les projections d'occuper une position marginale à court terme.

**Figure 7. Achats de CTA financés par les donateurs de 2021 à 2024**



### Interventions suggérées

**Rationaliser l'enregistrement local des CTA :** Outre la poursuite de la recherche sur les nouveaux traitements, il est important d'assurer que les antipaludiques actuellement disponibles dans le monde le soient aussi dans les pays qui en ont besoin. Une mesure importante en vue de la mise en place d'un portefeuille diversifié dans les pays consiste à promouvoir l'enregistrement des CTA par l'autorité de réglementation nationale. Les pays devront rationaliser leur procédure interne, par exemple en prévoyant des procédures d'enregistrement accélérées pour les produits déjà préqualifiés par l'OMS, afin de réduire le délai d'attente jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché (57). Au niveau mondial, un effort concerté devra viser à réduire les délais globaux qui s'écoulent entre l'inclusion de nouveaux produits dans les lignes directrices de l'OMS et leur déploiement dans les pays.

**Se préoccuper du problème des capacités de production :** En ce qui concerne les traitements les plus courants – artéméter-luméfantrine et artésunate-amodiaquine – les capacités de production sont situées loin des lieux d'utilisation et les inefficacités qui en résultent sont de nature à compromettre l'approvisionnement dans les délais voulus. Les pays devront chercher à réduire leur vulnérabilité face aux perturbations de la chaîne d'approvisionnement – comme les importantes perturbations observées au cours de la pandémie de COVID-19. Pour que ces traitements soient disponibles, il faudra donc envisager de diversifier les capacités de production, par exemple en augmentant celles de l'Afrique. Il faudra aussi exploiter les gros volumes d'achats de produits pour façonner les marchés (voir l'Encadré 2), par exemple en s'approvisionnant auprès de fabricants locaux et en veillant à ce que le marché ne soit pas trop fragmenté de façon à atteindre des volumes d'achats capables de casser les prix auprès d'un ensemble de fabricants. Cette solution

garantira une production durable des CTA actuelles et devrait aussi favoriser l'innovation et la mise au point de nouveaux produits. Mais une telle diversification pourrait également soulever différents problèmes comme des coûts plus élevés (volumes plus modestes, droits perçus sur les principes actifs importés, taxes à l'exportation et infrastructure limitée, par exemple) et la nécessité de veiller au respect des normes internationales de qualité. De tels efforts devront donc faire l'objet d'une analyse et d'un examen plus poussés par les parties concernées. En raison de la faible demande pour d'autres CTA, ces autres traitements ne sont offerts que par un nombre très limité de fabricants. Pour encourager un accroissement des capacités de production, la communauté antipaludique mondiale devra chercher à assurer une demande suffisante pour les traitements de remplacement de l'artéméther-luméfántrine et de l'artésunate-amodiaquine, en commençant par veiller à la recommandation et aux achats de CTA comme traitements de deuxième intention.

### Encadré 2. Implications concernant le façonnage du marché

Équitable L'accès équitable à des moyens thérapeutiques et à des produits de diagnostic de qualité est une exigence fondamentale, non seulement pour assurer des soins de bonne qualité contre le paludisme, mais aussi pour éviter l'émergence et la propagation de la pharmacorésistance. Si la dernière version des Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme (54) recommande actuellement six différentes CTA, l'artéméther-luméfántrine et l'artésunate-amodiaquine représentent l'essentiel des CTA faisant l'objet d'achats groupés (respectivement 85 % et 15 % des commandes du mécanisme d'achat groupé du Fonds mondial). Pour le traitement du paludisme, il faut pouvoir disposer d'alternatives largement disponibles à l'artéméther-luméfántrine et à l'artésunate-amodiaquine à un prix abordable, non seulement à titre préventif pour réduire la pression médicamenteuse, mais aussi comme mesure de riposte permettant aux pays de remplacer rapidement le traitement de première intention ou de deuxième intention en cas de résistance suspectée ou confirmée aux médicaments associés. Or, l'introduction d'autres traitements comme la dihydroartémisinine-pipéraquline ou l'artésunate-pyronaridine se heurte à une série d'obstacles liés au marché – prix élevés, faible demande et fournisseurs peu nombreux, par exemple – à l'origine d'un cercle vicieux où l'offre et la demande sont limitées.

En ce qui concerne les produits de diagnostic, à la suite d'informations faisant état de parasites présentant des délétions des gènes *Pfhrp2* et *Pfhrp3*, on a besoin de TDR ne ciblant pas seulement HRP-2, par exemple de TDR ciblant l'enzyme lactate déshydrogénase spécifique au Plasmodium, seule ou associée à la protéine HRP2. Les TDR ciblant HRP2 représentent toujours la grande majorité du marché des TDR du paludisme avec des options limitées pour les TDR ciblant à la fois l'enzyme lactate déshydrogénase spécifique au Plasmodium + HRP2. De plus le marché des TDR est confronté à de multiples problèmes, car il est extrêmement concentré et très banalisé, offrant un espace limité à l'innovation. Le fait de cibler ces deux catégories de produits donne l'occasion unique d'identifier et de mettre en œuvre des interventions appropriées sur le marché contribuant à façonner ces marchés dans le but de parvenir à des volumes qui casseraient les prix sans décourager les investissements en faveur de l'innovation.

Les enseignements tirés de cas où l'introduction de produits a été plus concluante, comme les moustiquaires imprégnées d'insecticide à double principe actif, devront être analysés et exploités. Le projet des nouvelles moustiquaires associe une garantie relative au volume de la Fondation Bill & Melinda Gates et de MedAccess à un mécanisme de copaiement financé par une initiative stratégique du Fonds mondial et d'Unitaid. Ce projet a permis d'améliorer rapidement la disponibilité des moustiquaires à double principe actif et de réduire fortement les prix tout en produisant des données essentielles en vue de la formulation d'une recommandation de l'OMS. De telles initiatives seront également cruciales pour préparer l'introduction de la prochaine génération de thérapies en cours de mise au point. Il faudra un effort concerté pour commercialiser les nouvelles molécules en temps utile, largement et à un prix abordable. Les activités au niveau des pays comme l'actualisation des directives nationales, l'homologation des produits et la mise au point de plans d'achats revêtiront aussi une importance vitale dans la pratique. Il est impératif maintenant que les partenaires mondiaux conjuguent leurs efforts et corrigent les dysfonctionnements du marché. Les deux exemples susmentionnés concernant la diversité des CTA et les autres solutions pour les TDR devront être approfondis dans le cadre d'une stratégie plus large de façonnage du marché qui devra viser à surmonter les obstacles tant du côté de l'offre que de la demande.

**Explorer plus avant les opportunités offertes par les achats :** Enfin un portefeuille diversifié de produits doit reposer sur un système d'achats efficace. Des initiatives régionales d'achats groupés pourraient être envisagées pour compléter les mécanismes mondiaux comme le mécanisme d'achat groupé géré par le Fonds mondial. Le regroupement de la demande pourrait favoriser les achats rapides qui seront nécessaires en cas de changement de politique (impliquant par exemple un changement rapide de CTA) et répondre à la préoccupation de pouvoir disposer de lots modestes, par exemple si l'on a uniquement besoin d'un petit nombre de traitements de deuxième intention. Dans quelques cas, le Fonds mondial et l'Initiative du Président des États-Unis d'Amérique contre le paludisme ont pris des mesures pour répondre à des commandes de quantités réduites de produits et cette solution pourrait être élargie à l'avenir. Des initiatives pilotes du même type ont été lancées en Afrique au cours de la pandémie de COVID-19, comme la Plateforme africaine des fournitures médicales pour les produits de diagnostic et les traitements et l'Équipe spéciale pour l'acquisition de vaccins en Afrique concernant l'accès aux vaccins, placées sous l'égide de l'Union africaine et financées grâce à des prêts de la Banque mondiale. Les possibles goulets d'étranglement comme les frais d'entreposage, le risque de dépassement de la date de péremption, le risque de dégradation des produits, la lourdeur des procédures administratives et les exigences spécifiques aux pays devront être évalués et pris en compte. Au niveau des pays, il faudra élaborer des plans d'achats nationaux souples et efficaces pour qu'on puisse rapidement disposer des produits voulus et éviter les ruptures de stock. Il faudra renforcer la capacité d'entreprendre des évaluations des besoins au niveau local, quantifier la demande de produits et envisager aussi des incitations pour mesurer et communiquer les besoins régulièrement et avec précision afin d'améliorer les prévisions nationales.

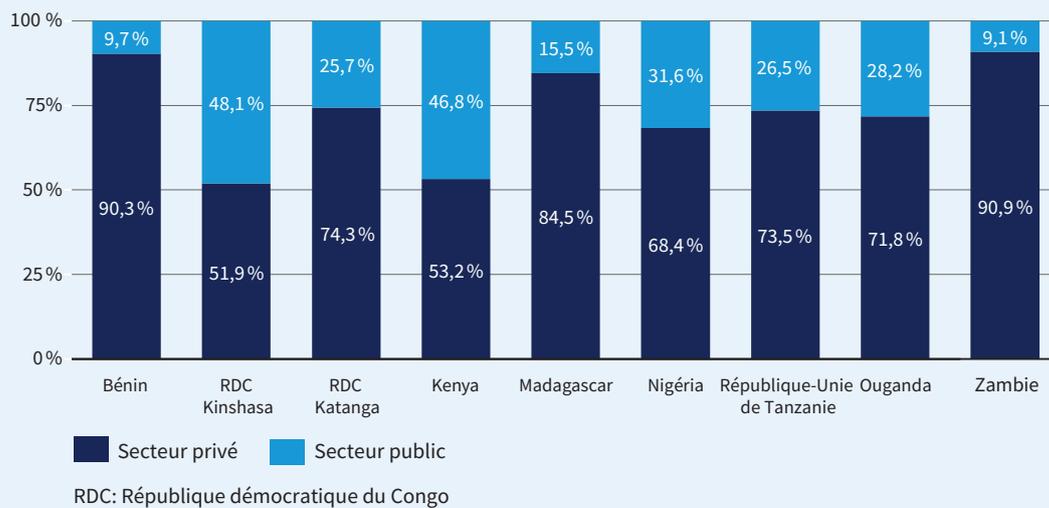
Les activités suggérées au titre de cette intervention devront s'inscrire dans le cadre d'une approche globale qui reste à approfondir. Le présent document doit constituer un appel aux partenaires mondiaux et régionaux pour qu'ils mettent en place une stratégie globale de façonnage du marché favorisant une dynamique de marché appropriée afin de contrer la menace de la résistance aux antipaludiques et d'améliorer la prise en charge des cas d'une manière générale. Une telle stratégie suppose un effort spécifique de toutes les parties concernées ainsi qu'un financement spécifique. On pourra se prévaloir d'initiatives comme les prochains investissements catalytiques du Fonds mondial (2023-2025), car celui-ci entend allouer des fonds à la lutte contre les menaces biologiques dans la prise en charge des cas de paludisme (jusqu'à 20 millions USD) et au façonnage des marchés de la prochaine génération (jusqu'à 140 millions USD) (58).

**Assurer un marché diversifié, sain et durable pour les antipaludiques et les produits de diagnostic** (voir l'Encadré 3): S'il est probable qu'une telle stratégie sera mise au point au niveau mondial, les parties prenantes régionales joueront un rôle de premier plan pour promouvoir, harmoniser et coordonner des initiatives au niveau de l'ensemble du continent africain. Il s'agit là d'une action à entreprendre avant que d'importants échecs thérapeutiques des médicaments associés ne soient signalés afin d'assurer la disponibilité d'autres traitements.

### Encadré 3. Étude de cas : projet ACTwatch visant à déterminer la disponibilité de produits de diagnostic dans les pays d'Afrique subsaharienne de 2009 à 2015 (59)

**Conclusions de l'étude :** La plupart des tests ont été effectués dans le secteur public (voir la Figure 8). Dans le secteur privé, la disponibilité des tests de diagnostic était meilleure dans les établissements privés à but lucratif que dans les pharmacies stockant des antipaludiques – qui sont les fournisseurs les plus courants d'antipaludiques. Lorsque les tests sont disponibles, le prix peut être un obstacle à leur utilisation, surtout dans le cas du jeune enfant, car les traitements de CTA pédiatriques sont souvent plus avantageux que les tests.

**Figure 8. Proportion des tests du paludisme effectués par le secteur public et le secteur privé – résultats d'enquêtes dans les points où les tests ont été effectués 2014–2015 (59)**



## Pilier II – Intervention 3 | Prévenir l'exposition à des niveaux infrathérapeutiques dus à des CTA de qualité inférieure ou falsifiées en favorisant les antipaludiques de qualité

### Problématique

De nombreux facteurs affectent la qualité et l'efficacité des antipaludiques. Un dosage infrathérapeutique peut être dû à un problème de fabrication, par exemple une concentration inadéquate du principe actif ; à une altération des produits par exemple à la suite de conditions de stockage ou de distribution laissant à désirer en particulier en milieu tropical ; ou à une simple falsification. En exposant les parasites à un dosage insuffisant, on augmente le risque de sélection et de propagation des parasites résistants. Malgré les mesures mises en place dans le passé, les médicaments de qualité inférieure ou falsifiés sont couramment disponibles en Afrique, surtout dans le secteur privé (60).

### Interventions suggérées

**Mettre en place un strict cadre de réglementation sur les normes de qualité des produits applicables aux CTA importées et exportées :** Une réglementation stricte peut être assurée en donnant les pouvoirs nécessaires à une autorité de réglementation dans chaque pays. L'assurance de la qualité des CTA génériques pourra être appuyée en suivant les normes de l'OMS comme la préqualification. En outre une procédure d'harmonisation régionale des systèmes de réglementation devra être vivement encouragée pour assurer des normes de qualité uniforme au niveau régional, par exemple en ratifiant le Traité portant création de l'Agence africaine du médicament (61).

**Suivre et promouvoir la qualité des CTA :** De solides programmes nationaux de surveillance de la qualité après la mise sur le marché devront être en place. La qualité des CTA devra être suivie et gérée tout au long de la chaîne d'approvisionnement au moyen du prélèvement d'échantillons et de tests effectués dans des endroits cibles comme les postes de douane, les lieux de stockage, dans l'ensemble du réseau de distribution ainsi que dans des points de vente du secteur public et du secteur privé. Le prélèvement d'échantillons et les tests devront suivre un protocole approuvé ayant des objectifs bien définis et une ligne budgétaire particulière (62). Le programme de surveillance après mise sur le marché devra être géré par un comité regroupant des représentants de l'autorité nationale de réglementation, du ministère de la santé, du programme national de lutte antipaludique et des autres parties prenantes et partenaires concernés.

Il faudra veiller au respect des normes de qualité pour obtenir des résultats concrets. Une liste bien claire de sanctions en cas de fabrication et d'achats en gros de médicaments de qualité inférieure ou falsifiés devra être définie (avec par exemple des amendes, des ordres de fermeture ou le retrait de licences d'importation), des ressources spécifiques étant affectées à ces activités. La circulation de médicaments de qualité inférieure ou falsifiés devra être attentivement suivie aux postes-frontière et évitée grâce à une collaboration internationale et régionale. Les autorités nationales, régionales et mondiales de réglementation devront enquêter ensemble sur l'origine des CTA illégales, de qualité inférieure ou falsifiées et prendre des mesures coordonnées pour stopper la production et l'exportation de ces produits (par exemple en définissant clairement les rôles et responsabilités aux postes-frontière et en renforçant les procédures concernant l'échange de données entre autorités nationales afin de réduire la disponibilité de produits de qualité inférieure ou falsifiés sur les marchés africains). L'appui politique et la sensibilisation seront essentiels pour assurer le respect des normes de qualité.

S'il est plus difficile à atteindre et à réglementer, le secteur privé informel devra être une cible prioritaire des efforts susmentionnés et les parties concernées devront être associées aux initiatives des autorités nationales et encouragées à les appuyer.

## **Pilier II – Intervention 4 | Mettre fin à l'utilisation de monothérapies non recommandées et veiller à ce que les autres monothérapies soient utilisées conformément aux lignes directrices de l'OMS**

### **Problématique**

Si l'OMS recommande l'utilisation des CTA dans le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* chez l'enfant et l'adulte et si les recommandations concernant l'utilisation des monothérapies doivent être strictement suivies pour appuyer la gestion de la pharmacorésistance, le problème des monothérapies non recommandées subsiste en Afrique.

En 2007, les États Membres de l'OMS ont appelé à retirer progressivement des marchés les monothérapies orales à base d'artémisinine qui étaient définies comme des causes potentielles de résistance (63). De même, les médicaments associés qui restent disponibles et utilisés comme monothérapies (par exemple l'amodiaquine et la méfloquine) peuvent compromettre la valeur des CTA par sélection des parasites résistants. Malgré des progrès significatifs (64), en raison de la faible capacité à faire respecter les interdictions et de la poursuite de la production et de la distribution par les firmes pharmaceutiques, il n'a pas été possible de retirer totalement du marché les monothérapies non recommandées qui subsistaient. Par ailleurs, des formes non pharmaceutiques d'*Artemisia* (des tisanes d'armoise par exemple) sont encore utilisées pour la prévention ou le traitement du paludisme (43). Or, en raison de leur teneur variable en artémisinine, l'utilisation généralisée d'*A. annua* ou *A. afra* peut conduire à la présence dans le sang chez de nombreux consommateurs de ces plantes médicinales de niveaux infrathérapeutiques d'artémisinine, ce qui accroît le risque d'apparition et de propagation d'une résistance. Dans l'état actuel des connaissances, on estime que l'activité antipaludique potentiellement faible de

substances autres que l'artémisinine présentes dans *A. annua* ou *A. afra* ne suffirait pas à protéger l'artémisinine d'une résistance (44).

Les monothérapies par voie parentérale ou rectale sont recommandées pour le traitement du paludisme grave et quand les traitements par voie orale ne sont pas tolérés. On a signalé dans certaines zones des abus de ces traitements dépourvus d'une justification clinique, c'est-à-dire des cas d'utilisation d'artésunate ou d'artéméther injectable pour le traitement du paludisme non compliqué.

De même, l'utilisation de monothérapies chez des patients atteints de paludisme grave qui n'ont pas achevé le traitement complet recommandé (c'est-à-dire un traitement complet de CTA à la suite d'un traitement antipaludique par voie parentérale ou rectale) risque de donner lieu à une résistance en favorisant une émergence de novo et la propagation de parasites résistants.

Des données anecdotiques semblent indiquer que les monothérapies non recommandées pourraient aussi être plus largement disponibles et utilisées dans le secteur privé (65).

### **Interventions suggérées**

**Assurer le retrait des monothérapies orales non recommandées :** Les pays devront intensifier les efforts en cours visant à retirer du marché les monothérapies orales non recommandées, notamment celles du secteur informel afin d'aboutir à leur retrait complet. Des mesures devront être envisagées à cette fin au niveau des exportations, des importations et de la distribution. Il faudra donner aux autorités nationales de réglementation les moyens de prévoir et de faire respecter le retrait des monothérapies orales basées sur l'artémisinine ou sur des médicaments associés. À cet effet, il faudra affecter des ressources supplémentaires aux zones cibles où l'on signale la poursuite des monothérapies orales. Les autorités nationales devront également collaborer avec les principales parties prenantes chargées des importations, comme les gouvernements d'autres pays, les distributeurs et les fabricants locaux, afin de définir une stratégie commune visant à retirer du marché les monothérapies orales non recommandées.

Au niveau de l'Afrique entière, les organisations régionales pourraient collaborer avec les parties prenantes chargées des exportations (comme les gouvernements et les fabricants). Une étroite collaboration entre pays voisins permettra une surveillance efficace des flux d'antipaludiques aux frontières. Dans les zones où un recours fréquent aux monothérapies orales est signalé ou suspecté, il importe de mettre sur pied des campagnes de collaboration et de sensibilisation pour rendre les prestataires du secteur privé (comme les pharmacies, détaillants et dispensaires) attentifs aux risques associés à leur utilisation.

Il faudra de même éviter l'utilisation d'*Artemisia* comme plante médicinale. Les prestataires de soins et les patients devront être sensibilisés aux risques auxquels les patients s'exposent et à la menace que cette utilisation constitue pour la gestion de la pharmacorésistance.

**Éviter le recours abusif aux monothérapies recommandées à base d'artémisinine :** Les monothérapies recommandées à base d'artémisinine (par injection ou par voie rectale) ne sont recommandées qu'en cas de paludisme grave moyennant des soins et un traitement de suivi spécifiques. Ces monothérapies ne devront pas être utilisées pour le traitement du paludisme non compliqué. Les pays devront mener des activités visant les causes sous-jacentes des problèmes, y compris les carences en matière de formation et de supervision ; le financement insuffisant du système de santé qui encourage la prescription de traitements facturés en totalité au patient ; les mesures visant à assurer des traitements largement disponibles et accessibles ; et la perception de l'efficacité des traitements. Les agents de santé devraient être formés de façon à avoir de bonnes connaissances sur les directives de traitement du paludisme non compliqué (66). Un plan de communication pourra être mis au point pour tenir compte de la position des communautés et des préférences personnelles.

**Assurer un traitement complet des cas de paludisme grave :** Les patients atteints de paludisme grave qui ne reçoivent pas les CTA recommandées à la suite de la monothérapie initiale risquent de ne pas guérir et de contribuer à une émergence et une propagation de novo de la résistance. Face à ce risque, les agents de santé doivent être formés à respecter le traitement recommandé contre le paludisme grave : un patient ayant reçu des injections d'artésunate ou d'artéméther devra ensuite bénéficier d'un traitement complet de CTA et un patient à qui on a administré de l'artésunate par voie rectale devra être orienté vers un établissement de soins pour recevoir, s'il y a lieu, un traitement injectable suivi d'un traitement complet de CTA (54).

## **Pilier II – Intervention 5 | Promouvoir l'accès équitable à des antipaludiques de qualité**

### **Problématique**

De nombreux facteurs peuvent affecter l'accès aux soins et il peut s'agir d'obstacles géographiques, financiers, sociaux ou de genre (67). Ainsi les paiements directs que doivent assurer les plus défavorisés peuvent conduire à des dépenses de santé catastrophiques, à l'utilisation de médicaments non recommandés ou à la décision de renoncer à un service (comme les TDR) ou à un traitement déterminé. Faute d'avoir accès à un traitement de qualité, on peut être incité à utiliser des produits de qualité inférieure ou falsifiés, ce qui augmentera le nombre des parasites exposés à des doses infrathérapeutiques et par extension le risque de résistance. Entre autres caractéristiques, on a pu observer l'émergence d'une résistance d'abord dans des zones et des populations où l'accès à des services antipaludiques de qualité laisse à désirer (41). Dans ce type de situation, une proportion importante des patients s'adresse à des prestataires de soins du secteur privé, et surtout à des pharmacies, à des détaillants autorisés ou informels et à d'autres vendeurs de médicaments. La qualité de la prise en charge est alors très variable et souvent médiocre, surtout en ce qui concerne l'accès à des CTA de qualité et aux tests de diagnostic avant le traitement (53). Le secteur privé qui joue un rôle de premier plan dans certaines parties de l'Afrique opère souvent sans contrôle suffisant de l'État ou d'une autorité de réglementation (68). L'alignement insuffisant sur les directives thérapeutiques nationales peut conduire à la distribution de produits inadéquats ou de qualité inférieure.

### **Interventions suggérées**

**Améliorer l'accès des communautés et populations sous-desservies à des services de santé de qualité :** L'effet des différents obstacles (géographiques, financiers, sociaux ou de genre, par exemple) sur l'accès au traitement et le choix thérapeutique, de même que le risque d'apparition d'une résistance dans différentes zones et communautés devront être évalués pays par pays. Dès qu'on aura repéré des groupes spécifiques (voir l'Annexe 5), il faudra intensifier les efforts pour les desservir. Il existe différents moyens pour y parvenir : on peut par exemple faire appel à des agents communautaires pour que ces groupes bénéficient de diagnostics (voir l'intervention II-6) et de traitements de qualité. Afin de réduire les obstacles financiers, on pourra mettre en place des politiques visant à réduire le coût des traitements destinés aux patients individuels (par exemple des dispositifs de cofinancement du secteur privé ou des incitations fiscales concernant les médicaments de qualité garantie).

**Améliorer l'accès à des soins de qualité dans le secteur privé (53) :** Les pays devront veiller à ce que les prestataires du secteur privé n'offrent que des antipaludiques et des tests de diagnostic de qualité. Il faudra pour cela une réglementation adéquate scrupuleusement appliquée par l'autorité nationale ou infranationale de réglementation. Face au problème des ressources limitées, on envisagera des mécanismes comme le Programme d'approvisionnement en antipaludéens d'un prix abordable hébergé par le Fonds mondial. Ce dispositif de subventionnement des CTA dans le secteur privé a obtenu des résultats tangibles et permis d'améliorer, notamment dans les groupes défavorisés, l'accès à des CTA de qualité garantie (avec une augmentation d'au moins 20 points de pourcentage dans six des huit pays pilotes) (69). Le programme a également réussi à rendre le prix

des CTA plus abordable (avec une baisse allant de 1,28 à 4,82 USD du prix des traitements complets de CTA dans le secteur privé dans six des huit pays pilotes) (70,71). Si elles sont envisagées, des initiatives similaires devront également être étendues aux produits de diagnostic.

Les pays devront promouvoir l'observance des directives thérapeutiques nationales par les prestataires du secteur privé. Pour assurer une prise en charge de qualité dans les établissements du secteur privé, les soignants doivent pouvoir compter sur une formation, un encadrement et des protocoles adaptés à leurs compétences et aux caractéristiques du mode de prestation. La collaboration avec les organisations à base communautaire et les organisations non gouvernementales peut aussi contribuer à combler le fossé entre secteur public et secteur privé.

## **Pilier II – Intervention 6 | Promouvoir l'accès à des produits de diagnostic de qualité et leur distribution équitable pour réduire la pression médicamenteuse**

### **Problématique**

Vu le caractère non spécifique des symptômes palustres, la fiabilité du diagnostic clinique laisse souvent à désirer, ce qui peut conduire à surdiagnostiquer la maladie et à prescrire des traitements qui ne se justifient pas, en accroissant inutilement la pression médicamenteuse et le risque de résistance. Il ressort d'enquêtes dans les ménages effectuées en Afrique subsaharienne entre 2015 et 2019 que 38,5 % seulement des enfants fiévreux de moins de 5 ans pour lesquels des soins ont été demandés ont fait l'objet d'un diagnostic du paludisme (2). Le diagnostic de la maladie doit être établi au moyen soit d'une microscopie de qualité garantie soit de TDR préqualifiés par l'OMS. La microscopie doit être assurée par des agents de santé ayant reçu la formation voulue et disposant d'un matériel bien entretenu. L'utilité des TDR dépend de nombreux facteurs, non seulement la qualité de fabrication, mais aussi le respect des prescriptions de transport et d'entreposage et la formation et l'encadrement des opérateurs.

### **Interventions suggérées**

**Promouvoir l'accès à des TDR de qualité et leur utilisation :** L'OMS recommande une confirmation parasitologique de l'infection chez tous les cas suspects avant de commencer un traitement. Les pays devront encourager et évaluer le respect des recommandations relatives au renforcement ou à la mise en place de services de diagnostic systématique du paludisme comme indiqué dans le *Manuel pratique pour l'accès universel aux tests diagnostiques du paludisme* (72). Sur la base d'une évaluation systématique des besoins de surveillance, il faudra disposer de tests en nombre suffisant pour la population, y compris dans le secteur privé (73) (voir **intervention II-5** and **l'Encadré 3**). La qualité des TDR devra être suivie et évaluée par la mise en œuvre d'enquêtes après la mise sur le marché.

**Améliorer la qualité de la microscopie :** En 2016, l'OMS a publié la deuxième version du *Manuel d'assurance qualité pour le diagnostic microscopique du paludisme* (74), qui précise les principales conditions à respecter par les programmes d'assurance-qualité pour la microscopie du paludisme. Elle a publié parallèlement une série complète de modes opératoires normalisés sur la microscopie du paludisme. Les programmes nationaux de lutte antipaludique devront entreprendre un effort de coordination et de sensibilisation central en définissant un groupe de référence (de base) de microscopistes ayant une expertise avérée concernant la surveillance des normes de formation et de validation du programme. Avant leur entrée en fonction, et régulièrement après la formation initiale, les microscopistes devront recevoir une formation de qualité couvrant les normes de compétence à respecter avant de pouvoir intervenir en milieu clinique, sur la base de l'évaluation externe des compétences des microscopistes du paludisme du Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique (75). La qualité des procédures et du matériel devra respecter des modes opératoires normalisés clairement établis y compris concernant les produits consommables et l'entretien des microscopes et autres matériels. Enfin, les donateurs et partenaires devront aider les programmes nationaux et affecter des crédits suffisants à l'amélioration de la qualité de la microscopie.

## **Pilier II – Intervention 7 | Donner aux patients, aux agents de santé et aux autres parties prenantes les moyens de prendre des décisions en connaissance de cause et dispenser un traitement approprié**

### **Problématique**

La résistance aux antipaludiques peut être due à un décalage entre les recommandations et les pratiques thérapeutiques. L'utilisation abusive ou excessive des traitements, due à une observance médiocre des patients et/ou à des prescriptions ou un traitement incorrects de cas non confirmés par les prestataires, contribue à la résistance. De plus, les mesures contre les risques de résistance ne doivent pas être prises au détriment d'autres traitements permettant de sauver des vies. La rationalisation de l'usage des traitements antipaludiques peut conduire à un usage excessif d'autres antimicrobiens (c'est-à-dire d'antibiotiques).

### **Interventions suggérées**

**Sensibiliser la population et les principales parties prenantes :** La sensibilisation peut consister à mettre au point et à financer un plan de communication sur l'importance d'un diagnostic de qualité, l'observance du traitement, le respect des politiques et les bonnes pratiques (76). Les messages souligneront l'importance des tests qui doivent précéder l'administration d'un traitement antipaludique, l'observance du traitement complet et la nécessité de veiller à un traitement judicieux et de qualité, par exemple en rendant les intéressés attentifs au risque lié à l'utilisation de formes non pharmaceutiques d'*Artemisia*. On pourra aussi cibler des parties spécifiques par exemple en mettant au point et en distribuant des matériels de communication particuliers sur la politique de réglementation aux points de vente du secteur privé. S'il faut changer de traitement à la suite de l'échec d'une CTA, on devra assurer l'information du public et l'éducation pour la santé pour que les nouvelles directives soient bien comprises et observées. Il faudra parallèlement donner à la population les moyens d'agir et prévoir des incitations, financières par exemple, pour surmonter les obstacles qui empêchent les patients d'avoir accès à un traitement adéquat (voir l'**intervention II-5**).

**Assurer la formation des agents de santé :** Il faudra assurer la formation des agents de santé pour s'assurer qu'ils ont bien compris les directives thérapeutiques, précisant par exemple quand le traitement de deuxième intention s'impose. La formation devra aussi couvrir les moyens de veiller à l'observance du traitement complet par les patients. Elle peut aussi souligner l'avantage d'une alimentation simultanée pour accroître l'efficacité thérapeutique de l'artéméther-luméfantrine. Une modification du traitement, consécutive par exemple à l'échec de la CTA de première intention, nécessitera une formation particulière. Les agents de santé devront aussi bénéficier d'une formation et d'un encadrement continu sur l'utilisation et l'interprétation des TDR et les résultats microscopiques ainsi que sur l'administration d'un traitement antipaludique uniquement en cas de diagnostic confirmé (77). Tout en limitant l'utilisation des antipaludiques aux cas confirmés, les autorités devront veiller à ce que les patients présentant des symptômes évoquant le paludisme qui se révèlent non infectés aient accès à d'autres options appropriées de diagnostic et de traitement. La formation doit être envisagée globalement du point de vue de l'amélioration de la prise en charge communautaire intégrée des cas et de la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant afin d'éviter l'abus d'autres traitements d'importance vitale, et surtout d'antibiotiques (78).

### 5.2.3. Pilier III: Réagir à la résistance en limitant la propagation des parasites résistant aux antipaludiques

Les efforts visant à limiter la transmission du paludisme affecteront aussi bien les parasites résistant aux antipaludiques que ceux qui y sont sensibles. Mais pour limiter la sélection et la propagation des parasites résistants, il faudra donner la priorité à l'optimisation de la lutte antivectorielle et à d'autres mesures préventives, comme la chimioprévention et la vaccination, dans les zones prioritaires ; limiter la transmission à partir de cas recrudescents ; et limiter l'avantage éventuel qu'un portage plus élevé de gamétocytes est susceptible de conférer aux parasites résistants. Si le risque lié aux différents groupes et zones devra être évalué et variera probablement d'une population, d'un pays et d'une région à l'autre, il faudra mobiliser des ressources et consentir des efforts accrus en faveur des zones où la résistance est confirmée, dans les régions frontalières lorsqu'une résistance est avérée dans des zones voisines et dans les régions où affluent des populations mobiles et des migrants provenant de zones où l'on sait qu'une résistance existe. Il ne faudra pas oublier les zones sous-desservies et les groupes peu accessibles comme les personnes déplacées, les migrants ou les forestiers. Enfin la collaboration transfrontalière favorisera une riposte régionale à un problème de résistance détecté dans un pays déterminé.

Ce pilier appelle un effort particulier visant à limiter la sélection et la transmission de parasites résistants et quatre interventions sont proposées pour y parvenir, fondées sur une étroite collaboration entre les pays et une évaluation nationale préalable de la disponibilité et de l'utilisation d'interventions de lutte antivectorielle et de mesures préventives, ainsi que du risque de transmission lié à une recrudescence des cas.

## Pilier III – Intervention 1 | Assurer une couverture optimale des interventions de lutte contre les vecteurs du paludisme dans les zones prioritaires

### *Problématique*

Pour limiter la transmission ultérieure de parasites résistant aux antipaludiques, il faudra disposer d'une stratégie efficace de lutte antivectorielle qui sera influencée par différents facteurs : un déploiement en temps utile, une couverture étendue et un ciblage approprié.

### *Interventions suggérées*

**Déploiement ciblé d'interventions de lutte antivectorielle :** Pour limiter la transmission de parasites résistants, il faudra envisager d'intensifier les efforts visant à hiérarchiser et optimiser les différentes interventions de lutte antivectorielle en fonction du contexte spécifique. Il s'agira à la fois de prévention (ciblant les zones et les populations où l'on considère l'apparition ou la propagation de la résistance comme plus probable) et de réaction (ciblant les zones où la résistance a été confirmée – qu'il s'agisse d'une résistance partielle à l'artémisinine ou d'une résistance à des médicaments associés). La faisabilité et l'efficacité de ces efforts dépendront des données disponibles, de la capacité de délimiter les zones et groupes prioritaires, de la capacité d'adapter les interventions en fonction de données épidémiologiques et entomologiques locales et de l'état de préparation du marché.

**Déployer les interventions de lutte antivectorielle en temps voulu :** Les interventions de lutte antivectorielle recommandées, comme la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide et la pulvérisation d'insecticide à l'intérieur des habitations, devront être aussi efficaces que possible afin de réduire la transmission ultérieure des parasites résistants et devront privilégier les zones prioritaires qui auront été définies. Les initiatives mises au point par les partenaires mondiaux contre certains des obstacles entravant l'intensification des interventions de lutte antivectorielle, telles le projet New Nets financé par le Fonds mondial et Unitaïd, devront être encouragées et exploitées (79). Ce projet achète et distribue déjà deux différents types de moustiquaires à double principe

actif afin d'aider les fabricants et l'OMS pendant l'évaluation de l'efficacité épidémiologique de ces produits. Mais s'il est démontré que l'un des deux ou tous les deux ont un impact, la demande dépassera encore rapidement la capacité de production.

**Promouvoir un déploiement novateur des interventions de lutte antivectorielles :** L'exploitation des nouveaux outils numériques devra être envisagée comme un moyen d'améliorer encore l'efficacité de ces interventions. Un exemple est l'utilisation de la technologie géospatiale pour planifier, mettre en œuvre et cibler les futures campagnes de pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations. Les cartes géospatiales peuvent compléter la procédure manuelle de collecte de données sur l'infrastructure et la population en facilitant la détermination et la taille des structures à traiter (80).

## **Pilier III – Intervention 2 | Exploiter les mesures préventives visant à réduire la transmission des parasites résistant aux antipaludiques**

### ***Problématique***

Comme indiqué dans la Stratégie technique mondiale (1), les stratégies thérapeutiques préventives constituent des éléments de la stratégie pluridimensionnelle de réduction de la charge et de la transmission de la maladie. Le ralentissement des progrès de la lutte antipaludique depuis 2015 a attiré l'attention sur la nécessité d'élargir sensiblement le recours à la chimioprévention dans les pays cherchant à réduire la morbidité palustre. La planification et l'exécution des interventions de chimioprévention peuvent présenter des difficultés, par exemple en raison de la nécessité d'utiliser des antipaludiques distincts pour la chimioprévention et pour le traitement de première intention (81). Or, l'utilisation d'autres antipaludiques et la baisse du nombre de cas ayant besoin d'un traitement qui en résulte pourraient limiter le risque d'émergence et de propagation ultérieure de parasites résistants. Il a été démontré que tant les enfants d'âge scolaire que les sujets infectés asymptomatiques contribuent de manière sensible au réservoir infectieux et pourraient être ciblés par les interventions de lutte antipaludique (82).

Les vaccins offrent un autre important moyen de diminuer le nombre de cas et de consultations cliniques et l'utilisation des antipaludiques. Actuellement un seul vaccin antipaludique ciblant le jeune enfant et visant à réduire la morbidité et la mortalité palustre a été recommandé. Les vaccins sont généralement des interventions de santé publique bien acceptées pour lesquelles les systèmes de distribution systématiques permettent d'atteindre une couverture étendue.

Si la chimioprévention et les vaccins sont présentés en détail dans cette section, du point de vue du rôle qu'ils peuvent jouer dans la réduction de la transmission de parasites résistants, les deux interventions peuvent contribuer à faire baisser le nombre de cas et à diminuer ainsi la pression médicamenteuse dans son ensemble – un effet correspondant à l'objectif du Pilier II

### ***Interventions suggérées***

**Planifier et déployer de manière appropriée des stratégies de chimioprévention :** La chimioprévention permet de guérir des infections existantes et d'éviter de nouvelles infections. Son déploiement doit être ciblé, surveillé attentivement et suivre les directives thérapeutiques nationales (c'est-à-dire utiliser des antipaludiques ne figurant pas dans le traitement de première ou de deuxième intention). Du point de vue de la lutte contre la résistance aux antipaludiques, la chimioprévention peut présenter l'avantage supplémentaire de diversifier la pression médicamenteuse sur les parasites. Les stratégies thérapeutiques préventives recommandées par l'OMS prévoient actuellement un traitement préventif intermittent chez la femme enceinte, une chimioprévention du paludisme pérenne, une chimioprévention saisonnière destinée aux enfants des tranches d'âge très exposées au risque de paludisme grave, un traitement préventif intermittent des enfants d'âge scolaire, une chimioprévention après la sortie de l'hôpital et l'administration de masse. Ces interventions (sauf pour l'administration de masse) sont recommandées dans les zones

de transmission modérée à forte du paludisme. Les interventions de chimioprévention devront être menées de manière appropriée.

**Intensifier les investissements visant à recourir plus largement à la vaccination antipaludique par le vaccin de première génération RTS,S/AS01 (83):** L'introduction de la vaccination antipaludique dans le cadre des programmes de vaccination systématique de l'enfant peut permettre de réduire sensiblement le nombre de consultations cliniques et l'utilisation des antipaludiques en renforçant l'immunité du groupe visé et de diminuer le risque de l'émergence et de la propagation de la résistance. En octobre 2021, l'OMS a recommandé l'utilisation accrue du RTS,S/AS01 chez l'enfant vivant dans des zones à transmission modérée à forte de la maladie (84). Les essais cliniques ont montré que le vaccin avait pour effet de réduire le nombre de cas à *P. falciparum* amenés aux établissements de soins de 55 % au cours de l'année suivant la vaccination et de 39 % sur quatre ans (85). L'introduction pilote du vaccin au Ghana, au Kenya et au Malawi dans les dispensaires de vaccination systématique de l'enfant a conduit à une sensible baisse du nombre d'enfants admis avec un paludisme grave mortel (30 %) et des hospitalisations avec un test positif pour le paludisme (21 %) (86).

### **Pilier III – Intervention 3 | Limiter le risque de transmission accrue des parasites résistants**

#### **Problématique**

Un retard dans le diagnostic et la demande de soins accroît la probabilité de transmission des parasites. En outre, en cas de recrudescence, la probabilité d'une réduction de la sensibilité des parasites aux antipaludiques et d'un portage accru de gamétocytes augmente. Enfin, certains parasites résistants peuvent présenter un portage de gamétocytes intrinsèquement plus élevé.

#### **Interventions suggérées**

**Promouvoir une bonne prise en charge des cas, y compris un diagnostic et un traitement précoces, pour réduire le risque de transmission :** Sans se rapporter spécifiquement au problème de la résistance, les interventions visant à améliorer globalement la prise en charge des cas peuvent avoir l'effet positif de limiter la transmission des parasites résistants.

**Limiter le risque de transmission à partir de cas recrudescents :** Pour limiter le risque de transmission à partir de cas recrudescents, les patients et les aidants doivent être rendus attentifs à la nécessité d'observer le traitement complet et de demander immédiatement des soins en cas de réapparition des symptômes. Les pays devront avoir mis en place des directives nationales indiquant clairement la nécessité de passer au traitement de deuxième intention en cas de récurrence du paludisme après un délai déterminé (28 ou 42 jours selon la CTA administrée). Les prestataires devront systématiquement se renseigner sur les antécédents thérapeutiques des patients pour faciliter le passage au traitement de deuxième intention selon qu'il conviendra. Les patients devront en outre être encouragés à utiliser les moustiquaires imprégnées d'insecticide lorsqu'elles sont disponibles.

**Limiter le portage de gamétocytes dans les cas résistant partiellement à l'artémisinine :** Une faible dose unique de primaquine avec le traitement de CTA s'est révélée sûre et peut avoir un impact sur la transmission des parasites. Pour réduire la transmission, l'OMS recommande l'administration d'une dose unique de 0,25 mg par kilogramme de poids corporel avec la CTA aux cas de *P. falciparum* dans les zones à faible transmission, sauf aux femmes enceintes, aux nourrissons âgés de moins de six mois et aux mères allaitant un nourrisson de moins de six mois (54). Selon les directives thérapeutiques nationales, on pourra aussi envisager l'adjonction d'une faible dose unique de primaquine dans les zones de résistance partielle à l'artémisinine confirmée ou suspectée et en cas de recrudescence suspectée.

## Pilier III – Intervention 4 | Renforcer la collaboration transfrontalière concernant les activités de lutte antipaludique pour assurer une gestion coordonnée de la résistance

### **Problématique**

La coordination lacunaire entre pays voisins concernant le déploiement des interventions de lutte antipaludique entrave fortement l'efficacité des stratégies visant à limiter la propagation de parasites résistants, par exemple en cas d'afflux de groupes mobiles et de migrants provenant de zones où une résistance est apparue.

### **Intervention suggérée**

**Faciliter et encourager la collaboration entre les pays :** L'expérience de la Stratégie technique mondiale a montré que la collaboration interétatique s'impose pour assurer sans retard le déploiement efficace des interventions dans les zones prioritaires. Après la communication d'une alerte précoce faisant état d'une résistance partielle à l'artémisinine ou d'une résistance à des médicaments associés, les pays devront coordonner leurs efforts pour déployer rapidement des mesures de prévention, de diagnostic et de traitement dans les zones à risque définies. Il faudra exploiter les communautés économiques régionales en place et leurs initiatives sanitaires et les mesures de gestion de la résistance devront être intégrées à leur mandat. Les organisations multilatérales comme l'OMS, les organisations régionales, les organismes de financement et les donateurs peuvent jouer un rôle de premier plan en appuyant la coordination interpays. Le rôle de coordination des organismes supranationaux est d'autant plus fondamental dans les zones où les activités de lutte antipaludique sont confrontées à des tensions politiques, à des conflits transfrontaliers, à des priorités concurrentes, au manque de ressources ou à une infrastructure insuffisante (87).

### **5.2.4. Pilier IV: Stimuler la recherche et l'innovation afin de mieux exploiter les outils existants et mettre au point de nouveaux outils contre la résistance**

Une riposte efficace à la menace, limitant l'impact potentiel de la résistance aux antipaludiques, repose sur un ensemble solide et durable d'outils thérapeutiques et non thérapeutiques. Il ressort du dernier *Rapport de l'OMS sur le paludisme dans le monde* que les montants consacrés à la recherche-développement liée à la maladie ont atteint un peu plus de 619 millions USD en 2020 (2). et l'on estime en moyenne à 851 millions USD par an les investissements nécessaires dans ce domaine entre 2021 et 2030.

Le pilier IV préconise des approches novatrices visant à mieux utiliser les outils disponibles, à mettre au point de nouveaux outils et à renforcer la modélisation et la recherche pour caractériser la résistance, son impact, les facteurs qui la favorisent et les moyens de les combattre par des interventions spécifiques. Les cinq interventions définies pour y parvenir sont fondées sur une étroite collaboration entre les partenaires mondiaux, la communauté des chercheurs et les pays d'endémie afin de mener des études et d'appliquer des projets pilotes pour tester les nouvelles approches et améliorer globalement les connaissances sur le phénomène de la résistance aux antipaludiques.

## **Pilier IV – Intervention 1 | Définir des approches novatrices fondées sur les antipaludiques actuellement disponibles pour retarder l'apparition d'une résistance et sa propagation**

### ***Problématique***

Comme les nouveaux traitements se feront encore attendre pendant plusieurs années, il est crucial de préserver la durée de vie thérapeutique des CTA employées aujourd'hui. L'arsenal antipaludique actuel peut être utilisé de manière innovante. Il faudra obtenir de nouvelles données pour démontrer l'impact de ces approches novatrices sur la résistance.

### ***Interventions suggérées***

***Des moyens innovants susceptibles d'accroître la demande d'antipaludiques différents et d'assurer l'offre nécessaire pour y répondre.***

**Explorer de nouveaux modes d'utilisation des traitements au niveau national :** Actuellement un traitement est recommandé tant que le taux d'échec thérapeutique reste inférieur à 10 %. Un déploiement différent des traitements actuellement disponibles, qui consisterait par exemple à instaurer un roulement des antipaludiques utilisés avant la détection de taux d'échec élevés ou à prévoir l'utilisation de plusieurs traitements de première intention, pourrait éventuellement prolonger la durée de vie des CTA actuelles. Il faudra élargir la recherche pour mieux comprendre la complexité et l'impact relatif du recours à différentes CTA (par exemple à des CTA distinctes pour différentes tranches d'âge ou zones géographiques, ou à un roulement de plusieurs CTA, en particulier si elles exercent des pressions sélectives opposées sur les populations locales de parasites). Il faudra approfondir la faisabilité pratique de ces types d'approches pour comprendre les problèmes logistiques qui se poseraient, les coûts qu'elles engendreraient et leur acceptabilité pour les pays (88). La modélisation appuyée par la recherche devra aussi être assurée pour évaluer l'impact sur la résistance de l'utilisation de plusieurs traitements de première intention (89).

**Évaluer les initiatives visant à assainir le marché :** Des interventions liées au marché, par exemple la diversification du portefeuille d'antipaludiques actuellement disponible ou les mesures permettant le déploiement en temps voulu d'autres traitements ou interventions de lutte antivectorielle supposent un façonnage délibéré du marché en amont. Il faudra étudier à fond les problèmes liés au marché et évaluer les avantages de différents types d'interventions, comme les garanties de volume et les dispositifs de copaiement pour les différents produits, l'objectif global étant d'améliorer la disponibilité à un prix plus abordable. Sur la base des résultats de ces évaluations, les interventions sur le marché devront être mises en œuvre au niveau mondial s'il y a lieu ou dans le cadre de projets pilotes associant au besoin la recherche économique et les opérations d'achats.

### ***Autres considérations visant à limiter la propagation des parasites résistants***

**Évaluer les interventions propres à bloquer la transmission :** Une lacune importante des connaissances concerne la compréhension du portage de gamétocytes des mutants de *PfKelch13* et leur transmissibilité en Afrique. Le déploiement d'interventions visant à bloquer la transmission, comme l'administration d'une faible dose unique de primaquine en même temps qu'une CTA dans les zones où les parasites résistants sont prévalents, dépendra de résultats de la recherche montrant que la transmission de ces parasites est avantaagée en milieu africain. Il faudra aussi une modélisation supplémentaire pour évaluer si les interventions bloquant la transmission ont un impact probable sensible là où leur couverture devrait être plus faible que dans les zones où l'administration d'une faible dose unique de primaquine est actuellement recommandée.

**Envisager une prolongation des traitements :** La prolongation du traitement au-delà des trois jours actuellement prévus pourrait aussi offrir une solution méritant une étude plus approfondie afin de réunir les données nécessaires avant d'envisager une nouvelle politique au niveau mondial. Les travaux de recherche devront notamment viser à évaluer les risques potentiels, l'innocuité,

les solutions à retenir et surtout l'effet d'une prolongation du traitement sur l'observance par les patients.

## **Pilier IV – Intervention 2 | Déterminer les zones et les populations considérées comme plus exposées à l'apparition d'une résistance et à sa propagation**

### ***Problématique***

Si elles restent encore rares, des données adéquates sur les facteurs biologiques, environnementaux, économiques et sociaux à l'origine de la résistance sont nécessaires en vue de l'élaboration des interventions et la délimitation des zones cibles. On a du mal à déterminer les zones et les groupes plus exposés à l'émergence et à la propagation de la résistance en Afrique, car ces facteurs restent encore assez mal compris. Jusqu'ici, la résistance est d'abord apparue dans les zones de faible endémicité confrontées à un afflux de groupes à immunité limitée n'ayant que peu accès à un diagnostic et un traitement de qualité et dans lesquelles on a souvent recours à des antipaludiques non réglementés. Or, les connaissances actuelles de la situation en Afrique restent insuffisantes et ces hypothèses doivent faire l'objet d'une recherche plus approfondie.

### ***Intervention suggérée***

#### **Assurer une modélisation et une recherche spécifiques à la détermination des comportements :**

Il faudra recueillir des informations pour déterminer les zones et les groupes plus exposés au risque de l'apparition et de la propagation de la résistance et adapter la mise en œuvre des interventions en conséquence. Les informations recueillies devront inclure des données sur les résultats des études relatives à l'efficacité, sur les taux de traitement, les schémas d'utilisation des antipaludiques (sujets symptomatiques ou asymptomatiques, secteur public ou privé), la proportion des patients respectant les directives thérapeutiques, le délai entre les symptômes et le traitement, les mouvements de population et les schémas migratoires, les données concernant l'âge et le genre, et d'autres données sociodémographiques. Il faudra ensuite utiliser les modèles établis pour estimer le risque de l'apparition et de la propagation d'une résistance partielle à l'artémisinine ou d'une résistance à des médicaments associés.

## **Pilier IV – Intervention 3 | Mettre au point de nouveaux traitements et produits de diagnostic en vue de retarder l'apparition d'une résistance et sa propagation**

### ***Problématique***

Comme clairement indiqué dans la Stratégie technique mondiale (1), l'utilité à long terme de tout médicament ou combinaison médicamenteuse est menacée par la résistance. La formulation et le dosage pour certains groupes et les protocoles de traitement sont parfois sous-optimaux et devront peut-être être révisés. Il se peut enfin que les patients présentant des symptômes évocateurs du paludisme et testés négatifs reçoivent tout de même un traitement antipaludique parce que les outils permettant d'établir un diagnostic différencié sur le lieu des soins font défaut.

### ***Interventions suggérées***

**Améliorer les formulations, dosages et protocoles de traitement actuellement disponibles :** Pour les CTA, il faudra privilégier l'amélioration des formulations destinées à des groupes spécifiques de patients (jeune enfant, femme enceinte ou allaitante ou en cas de dénutrition, par exemple). La mise au point d'une formulation pédiatrique de primaquine devra être accélérée. Il conviendra d'explorer plus avant la possibilité d'administrer de nouveaux antipaludiques avec des protocoles de traitement plus simples et des doses moins fréquentes.

#### **Explorer les avantages potentiels des triples combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine :**

On a exploré les possibilités offertes par les triples CTA qui combinent l'artémisinine à deux médicaments associés aux CTA actuellement utilisées. Les médicaments associés les plus souvent

proposés pour les triples CTA sont pipéraquline + méfloquine et luméfandriline + amodiaquine (90). Une autre combinaison triple actuellement testée associe une CTA à l'atovaquone-proguanil.

Une partie de la justification des associations pipéraquline + méfloquine ou amodiaquine + luméfandriline tient au mécanisme de résistance potentiellement antagoniste entre ces produits. Or, dans le contexte de la résistance partielle à l'artémisinine, on a déjà signalé la présence au Cambodge et au Viet Nam de parasites résistant à la fois à la méfloquine et à la pipéraquline. En l'absence de marqueurs connus et validés de la résistance à l'amodiaquine et à la luméfandriline, il n'est pas possible de prévoir si le même type de situation peut se présenter avec l'émergence et la propagation de parasites résistant en même temps à l'amodiaquine et à la luméfandriline (91).

Des travaux de modélisation et de recherche sont nécessaires pour envisager comment la combinaison de deux médicaments associés à action prolongée dans le cadre d'une triple CTA modifierait le risque d'émergence et de propagation de la résistance en Afrique comparativement aux médicaments associés administrés individuellement comme CTA. Une résistance partielle à l'artémisinine est apparue en Afrique malgré la grande efficacité du médicament associé de la CTA. Le passage à une triple CTA où un niveau significatif de résistance à l'un des produits associés est déjà présent pourrait limiter les avantages potentiels de la combinaison du point de vue de la gestion de la résistance, surtout dans les zones où une résistance partielle à l'artémisinine a déjà été signalée.

Le fait d'ajouter un autre médicament à des protocoles de traitement existants supposerait la réalisation d'études sur la tolérance, la toxicité et les interactions médicamenteuses. Il faudra comparer l'avantage pour les futurs patients lié à l'apparition plus tardive d'une résistance au risque potentiellement accru auquel sont exposés les patients actuels du fait de l'administration d'un produit supplémentaire et des problèmes d'observance complète si la combinaison est administrée deux fois par jour.

**Mettre au point de nouvelles thérapies :** Concernant les thérapies nouvelles, il faudra mettre l'accent sur les associations qui ne sont pas basées sur l'artémisinine comme le ganaplacide-luméfandriline ou sur des associations innovantes de plusieurs produits avec des agents nouveaux, comme des médicaments avec des profils pharmacocinétiques plus proches et différents modes d'action. Les partenaires mondiaux devront en outre accroître leurs efforts et la coordination pour établir des profils de produits cibles indiquant les conditions minimales à respecter par les nouveaux médicaments. Ces profils devront mettre l'accent sur des composés innovants destinés au traitement et à la prévention au-delà des CTA.

**Mettre au point de nouveaux tests permettant un diagnostic différencié sur le lieu des soins :** En cas de symptômes évocateurs du paludisme, les patients testés négatifs cherchant à se faire soigner devront subir d'autres tests pour déterminer d'autres causes éventuelles. Des tests permettant de repérer différents agents pathogènes sur le lieu des soins aideraient les soignants à dispenser le traitement qui convient. La recherche devra viser à améliorer la sensibilité et la spécificité de ces plateformes.

Dès que des thérapies et des produits de diagnostic de nouvelle génération seront disponibles, des efforts concertés seront essentiels pour les introduire et assurer leur large utilisation dans les meilleurs délais.

## **Pilier IV – Intervention 4 | Définir et mettre au point des outils novateurs pour limiter l'infection et la transmission**

### **Problématique**

S'il est nécessaire d'améliorer l'arsenal actuel des moyens disponibles contre le paludisme, il faudra aussi mettre au point des outils plus efficaces, aussi bien pharmaceutiques que non

pharmaceutiques, pour réduire l'infection et la transmission de la maladie et par contrecoup la probabilité d'une émergence et d'une propagation de la résistance.

### **Interventions suggérées**

#### **Investir en faveur de la recherche-développement de produits pharmaceutiques et de vaccins :**

Les vaccins de deuxième génération (92) et les anticorps monoclonaux (93) par exemple peuvent représenter des outils prometteurs dans l'optique d'une limitation du paludisme et de sa transmission.

#### **Encourager l'innovation dans le domaine de la lutte antivectorielle et de la surveillance des vecteurs :**

Les améliorations à apporter aux interventions actuelles de lutte antivectorielle – moustiquaires imprégnées d'insecticide et pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations – et une évaluation approfondie de ces améliorations constituent un domaine prioritaire à approfondir, comme le souligne la Stratégie technique mondiale (1). Pour ce qui est des moustiquaires, la priorité est de les rendre plus efficaces notamment contre les populations résistantes de vecteurs et d'améliorer leur qualité. Des types plus efficaces de moustiquaires devront être mis au point et déployés surtout dans les zones où est apparue une résistance aux pyréthrynoïdes. Il pourrait s'agir de moustiquaires imprégnées d'insecticide à double principe actif ou d'insecticide à synergiste ajouté comme le butoxyde de pipéronyle ou d'autres substances chimiques. Assurer la qualité des moustiquaires doit être une préoccupation primaire, et la recherche de prix plus avantageux ne doit pas se faire au détriment de la qualité. En cherchant à mettre au point des moustiquaires plus performantes, il faudra veiller à la qualité du matériel et utiliser des insecticides ayant un meilleur effet rémanent. De nouveaux types de pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent et/ou des formulations qui durent plus longtemps seraient également utiles. On devra aussi envisager des méthodes innovantes de pulvérisation dans les zones où les logements sont modernisés de plus en plus.

Beaucoup d'autres interventions sont en cours de mise au point et devront être évaluées plus avant, par exemple les répulsifs spatiaux, les endectocides (comme l'ivermectine), la manipulation des vecteurs par forçage génétique ainsi que les pièges à moustiques sucrés pour éviter les piqûres à l'extérieur. Il faudra aussi évaluer à fond les stratégies innovantes de gestion des gîtes larvaires pour déterminer la contribution qu'elles pourraient apporter à la lutte antipaludique. Les nouveaux larvicides potentiels devront être évalués dans différents cadres éco-épidémiologiques. On pourra aussi utiliser des drones pour repérer les gîtes larvaires en vue d'un déploiement optimal des interventions larvicides.

Les programmes nationaux de lutte antipaludique devront recueillir et analyser des données sur l'efficacité comparative des outils existants et nouveaux (du point de vue de leur impact, de leur durabilité et de leur acceptabilité) afin d'améliorer la prise de décisions concernant l'éventail des interventions disponibles.

## **Pilier IV – Intervention 5 | Mener des activités de recherche et de modélisation pour mieux comprendre et suivre la résistance**

### **Problématique**

De nombreuses inconnues subsistent concernant les mécanismes de pharmacorésistance, les effets de la résistance sur la santé et la manière de combattre par des interventions les facteurs qui la favorisent. Pour adapter les interventions à des cadres spécifiques, notamment aux spécificités locales des hôtes, vecteurs et parasites, des recherches poussées s'imposent sur les facteurs généraux comme l'identification et la confirmation des déterminants génétiques, la définition de l'impact qu'ont les différents fonds génétiques sur l'acquisition de la résistance et sur le degré de résistance, le rôle des différentes espèces de vecteurs, l'impact de l'intensité de la transmission et les risques d'importation.

### **Intervention suggérée**

**Favoriser la recherche avancée sur la résistance aux niveaux mondial, régional et national :** On pourra notamment privilégier les domaines suivants :

- portage et transmissibilité des gamétocytes en Afrique chez les parasites présentant des mutations associées à la résistance partielle à l'artémisinine ;
- identification et validation de nouveaux marqueurs moléculaires de la résistance partielle à l'artémisinine et de la résistance aux médicaments associés pour mieux en suivre l'émergence et la propagation à chacun des composants d'une CTA ; on pourra à cette fin utiliser les croisements génétiques en employant des modèles de souris humanisées supportant des infections à *P.falciparum* et des techniques d'édition génomique telles que CRISPR/Cas9, ainsi que des études génomiques et phénotypiques pour cartographier et confirmer les médiateurs de la résistance ;
- évaluation du degré de résistance clinique et *in vitro* conféré par les modifications génétiques chez des parasites de fonds génétiques différents ;
- évaluation du coût biologique qu'ont les modifications génétiques médiant une résistance pour les parasites de fonds génétiques différents ;
- comparaison des résultats thérapeutiques selon que les patients atteints de paludisme grave sont infectés par des parasites porteurs de mutations de *PfKelch13* ou par des parasites porteurs de *PfKelch13* de type sauvage et nécessité éventuelle de modifier le traitement par exemple par une adjonction de quinine à l'artésunate ;
- mesure de la concentration d'antipaludiques dans le sang pour comprendre le comportement pharmacocinétique des différents antipaludiques dans différentes tranches d'âge ;
- évaluation du rôle joué par un système immunitaire affaibli (par exemple du fait d'une infection à VIH ou d'autres facteurs) dans l'émergence et la propagation de parasites pharmacorésistants ;
- étude de l'impact d'une administration de masse d'antipaludiques et de la chimioprévention sur la baisse de la transmission chez les porteurs asymptomatiques.

# 6. Rôle des parties prenantes et catalyseurs

## 6.1 Le rôle des principales parties prenantes

La lutte contre la résistance sur l'ensemble du continent africain suppose un effort coordonné de la part de toute une série de parties prenantes. Qu'il s'agisse d'apporter un soutien constant à la mise en œuvre des activités sur le terrain de certaines d'entre elles ou d'encourager la participation continue de certaines autres, une approche coordonnée constituera un gage de mise en œuvre efficace des interventions et une riposte durable à la résistance.

La section qui suit donne une vue d'ensemble de huit catégories de parties prenantes qui devront être associées à l'action pour assurer une bonne mise en œuvre de la Stratégie. Les rôles et les responsabilités de chacune d'entre elles sont précisées à l'**Annexe 6**.

Ce sont **les ministères de la santé** des pays d'endémie palustre qui constituent la pierre angulaire de la riposte. Une forte capacité institutionnelle s'impose pour permettre une mise en œuvre efficace et durable de cette Stratégie. Chaque **programme national de lutte antipaludique** devra définir une stratégie nationale correspondant à sa situation spécifique et être autorisé par le ministère de la santé à la mettre en œuvre efficacement. Chaque programme national devra évaluer les priorités nationales en fonction de ce qui est susceptible de constituer un important facteur de résistance et allouer des ressources en conséquence, avec le soutien des partenaires régionaux et mondiaux. Il devra assurer la formation et l'encadrement voulus aux prestataires de santé (publics et privés) sur les nouvelles directives et approches. Chacun devra jouer un rôle de liaison, faisant intervenir d'autres organismes publics aux côtés des principales parties prenantes présentées plus bas. Il lui appartiendra de regrouper les données recueillies sur le terrain pour pouvoir prendre les mesures appropriées, diffuser les données à travers des réseaux régionaux et veiller à une collaboration étroite avec les parties prenantes à l'échelle mondiale.

**Les autorités nationales de réglementation** devront harmoniser et améliorer davantage les exigences et procédures en matière de contrôle de la qualité. Elles devront adopter des modes opératoires normalisés bien clairs et vouer des efforts et ressources supplémentaires à l'application des politiques et des directives.

**Les organisations régionales** devront promouvoir et améliorer la collaboration entre les pays en exploitant leur influence supranationale pour apporter des conseils et garantir une mise en œuvre coordonnée sur l'ensemble du continent de stratégies allant dans le même sens. Elles devront contribuer davantage à façonner un marché viable et durable, par exemple en établissant des normes et des procédures harmonisées à l'échelle du continent ou en appuyant l'application rapide de technologies innovantes.

**L'OMS et les autres organisations multilatérales** devront promouvoir activement les interventions choisies et faire bénéficier les autorités régionales et nationales de leurs connaissances et des meilleures pratiques. En jouant le rôle de tiers, les organisations multilatérales devront continuer à œuvrer en faveur de l'élaboration de réseaux régionaux pour veiller à ce qu'ils s'alignent sur les normes et protocoles de l'OMS. Elles aideront les pays à mettre en œuvre leur stratégie nationale par l'intermédiaire de leurs bureaux régionaux.

**Les organismes de financement et les donateurs** devront promouvoir l'appel à l'action et y donner suite eux-mêmes, en cherchant à garantir un financement et un soutien technique adéquat de la mise en œuvre régionale et locale des interventions. Au-delà d'un appui aux pays et aux

organisations régionales pour l'application opérationnelle de la Stratégie, ils devront jouer un rôle de premier plan pour façonner un cadre général de mise en œuvre viable et durable de la riposte à la résistance aux antipaludiques en Afrique. Ils devront aussi contribuer à l'établissement d'un marché sain, avec des stratégies innovantes pour l'achat et la distribution de produits de diagnostic et d'antipaludiques, et appuyer la mise en œuvre de solides capacités de surveillance en Afrique.

**Les établissements universitaires et organismes de recherche** (les universités, les centres de recherche, les établissements travaillant à la mise au point de médicaments, y compris les unités consacrées à la recherche-développement au sein des entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques, les partenariats pour la mise au point de produits, les partenariats public-privé et les autres organisations dans le domaine de la recherche) sont au cœur du renforcement de la surveillance de la résistance. Ils jouent aussi un rôle essentiel de formation des professionnels de la santé et devront également encourager la collaboration intersectorielle. En outre, les universités et organismes de recherche devront s'attacher à faire avancer la recherche sur la résistance et sur des produits et stratégies novateurs. Une modélisation appuyée par la recherche sera essentielle pour continuer à améliorer la riposte à la résistance ; il faudra disposer d'un ensemble bien étoffé d'antipaludiques en cours de mise au point en vue d'offrir une ligne de défense future contre la maladie.

**Les organisations de la société civile et les réseaux communautaires** devront mobiliser des ressources, appuyer les efforts de sensibilisation auprès des communautés pour encourager la participation à la Stratégie au niveau communautaire. Les organisations de la société civile devront se joindre aux différentes parties prenantes, par exemple dans les secteurs public et privé, et faciliter l'adoption de stratégies nationales par les prestataires de soins. Les réseaux communautaires devront fortement se mobiliser pour diffuser la Stratégie et la mettre en œuvre dans toutes les communautés, par exemple en améliorant l'accès aux services contre le paludisme et l'adoption de ces services.

**Les prestataires de soins (des secteurs public et privé)** jouent un rôle important pour promouvoir le respect des directives, sensibiliser les patients à la résistance aux antipaludiques et dispenser des soins de qualité. Ils devront être associés aux groupes de travail mis sur pied par les programmes nationaux de lutte afin d'accorder davantage d'importance aux aspects liés à la demande de soins, de mettre en lumière les obstacles au niveau des établissements, comme les produits en rupture de stock ou les directives mal connues ou mal comprises, et collaborer aussi avec les responsables de programmes pour que les directives soient appliquées de manière satisfaisante.

Les parties prenantes énumérées ci-dessus sont considérées comme les plus concernées par la riposte à la résistance aux antipaludiques, mais la Stratégie appelle des mesures plus globales. Comme on l'a souligné dans le *Guide d'action multisectoriel de lutte contre le paludisme (95)*, tous les secteurs ont un rôle important à jouer dans la promotion et la protection de la santé communautaire contre la maladie. Si les éléments spécifiques d'un bon plan d'action multisectoriel varieront d'un pays à l'autre, on pourra aussi y associer d'autres partenaires, dont notamment des ministères nationaux et des autorités locales (chargés par exemple de l'aménagement urbain, du logement, de l'eau et de l'assainissement, des forêts et des mines), des entreprises privées (comme des fabricants et des entreprises d'exploitation forestière ou minière par exemple) et des organisations confessionnelles locales, entre autres.

## 6.2 Veiller à ce que les catalyseurs essentiels soient en place

Des conditions transversales – jouant le rôle de catalyseurs – doivent être remplies dans tous les contextes et à tous les niveaux pour que la mise en œuvre de chaque intervention soit viable et durable et ait un impact. Pour que l'effort régional porte des fruits, il faudra promouvoir une étroite collaboration régionale, assurer un financement suffisant et une sensibilisation constante, consolider

la prise en main par les pays et recueillir des données de qualité pour orienter la mise en œuvre au moyen d'une surveillance systématique.

### 6.2.1 Cinq catalyseurs transversaux pour une bonne mise en œuvre de la Stratégie

Cinq catalyseurs transversaux sont nécessaires à tous les niveaux pour que la Stratégie soit concluante :

- **Prise en main par les pays** : L'engagement politique au niveau local et régional devra mettre l'accent sur une solide gouvernance pour diriger cet effort. La question de la résistance aux antipaludiques doit être abordée au niveau ministériel pour que les interventions puissent être mises en œuvre de manière efficace. Une évaluation périodique sera nécessaire afin que toutes les parties prenantes rendent des comptes, pour mesurer les progrès accomplis et cerner les domaines où des améliorations s'imposent.
- **Financement** : La mise en œuvre de ces activités nécessitera un effort financier considérable. Les ministères de la santé devront mobiliser des budgets intérieurs. Les organismes de financement et les donateurs, le secteur privé et d'autres parties prenantes devront eux-mêmes prévoir des investissements et ensemble débloquer des fonds pour le renforcement des capacités de diagnostic, de traitement et de surveillance des cas, favoriser les capacités locales et veiller à ce que des recherches soient entreprises.
- **Sensibilisation** : La riposte à la résistance aux antipaludiques doit devenir une priorité. Il faudra tenir compte de la résistance lors de la planification et de la mise en œuvre de toute activité de lutte antipaludique. La sensibilisation accrue devra viser à associer l'ensemble des parties concernées, des partenaires mondiaux jusqu'aux parties prenantes sur le terrain et veiller à ce que les efforts et les ressources ciblent bien les domaines prioritaires.
- **Forte coordination régionale** : Cette Stratégie présente une approche régionale de riposte à la résistance. Malgré la diversité des situations, une coordination interpays s'impose pour garantir la portée et l'efficacité des interventions. Une approche coordonnée fondée sur la mutualisation des efforts, des connaissances et des ressources permettra d'avoir un maximum d'impact.
- **Système de surveillance systématique et de riposte bien établi** : Pour assurer une riposte optimale à la résistance, il faudra disposer d'un système général de surveillance systématique permettant de suivre les spécificités locales dans toutes les situations et développer l'effort de recherche au niveau local

### 6.2.2 Exigences essentielles pour la conception et l'établissement d'un système robuste de surveillance systématique du paludisme

Un des principaux enseignements tirés de la riposte à la résistance aux antipaludiques dans la sous-région du Grand Mékong concerne l'importance des systèmes de surveillance. Cet aspect y a été considéré comme une priorité absolue, qu'il s'agisse du renforcement de la surveillance de l'efficacité des antipaludiques et de la résistance (par exemple par des études de l'efficacité thérapeutique) ou du renforcement de la surveillance générale des cas et des décès ainsi que des interventions et stratégies de lutte. Divers outils ont été exploités – d'applications permettant la collecte de données en temps réel, à la mise en œuvre d'une base de données régionale sur l'élimination du paludisme. Si les évaluations de l'efficacité thérapeutique sont utiles pour suivre la résistance aux antipaludiques et leur efficacité au niveau des patients, une surveillance de qualité, bien structurée et couvrant un large territoire reste fondamentale pour que les interventions prioritaires soient mises en œuvre de manière adéquate et produise des effets. On trouvera dans les sections suivantes un aperçu des domaines où l'on aura besoin de données de bonne qualité pour orienter comme il convient les interventions présentées dans la Stratégie.

Les décisions concernant les politiques, stratégies, approches, structures et priorités programmatiques doivent être fondées sur les meilleures données disponibles pour que les interventions aient un maximum d'impact malgré les contraintes en matière de ressources. Un système robuste de surveillance systématique du paludisme doit comprendre :

- un diagnostic parasitologique précis des cas et des décès effectué au moyen soit d'une microscopie de qualité garantie, soit de TDR recommandés par l'OMS ;
- des données sur le paludisme notifiées à un système de surveillance national par toutes les parties du secteur de la santé (secteur public, secteur privé formel et informel, et secteur communautaire), dans le cadre d'un effort concerté pour inclure les cas détectés par chacune ;
- un système de surveillance du paludisme intégré aux systèmes généraux de gestion de l'information sanitaire, pouvant se prévaloir des possibilités offertes par les solutions numériques ;
- l'association du personnel en première ligne à la détection, à l'enregistrement et à la notification des cas en tant que premier utilisateur des données, qui aux différents niveaux devra être formé à l'examen et à l'évaluation des données de surveillance de la maladie et des opérations pour suivre les progrès du programme, assurer une allocation efficace des ressources, cibler les interventions et détecter les problèmes qui appellent une réaction, le système lui-même devant permettre à l'utilisateur de se faire une idée de la qualité des données de base et des indicateurs épidémiologiques presque en temps réel ;
- des investissements financiers stables en faveur de l'intégration et du renforcement de la surveillance et du système de santé, y compris en faveur des ressources humaines ;
- l'évaluation systématique de la couverture, de la portée, de la rapidité, de la précision, de la fiabilité et de l'intégrité des systèmes de surveillance.

### 6.2.3 Une surveillance systématique robuste comme catalyseur essentiel pour optimiser l'impact des interventions contre la résistance

Sur la base des recommandations présentées dans la *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme (1)* et dans le manuel de référence *Lutte contre le paludisme : surveillance, suivi et évaluation (96)*, les paragraphes ci-dessous font ressortir les domaines dans lesquels il faudra disposer de données de bonne qualité pour pouvoir constamment adapter comme il convient les interventions présentées dans la **section 5.2**.

1. **Informations concernant la charge de morbidité** : La première étape en vue de la planification, de la mise en œuvre et de l'évaluation de programmes de lutte contre le paludisme ainsi qu'en vue de la mise en œuvre d'interventions visant à combler les lacunes qui augmentent le risque de résistance consiste à bien comprendre la charge de morbidité palustre. Des données de bonne qualité à cet égard offrent une base pour réorienter les ressources vers ceux qui en ont besoin.

Les données devront être ventilées selon le genre et l'âge et analysées au niveau administratif le plus bas possible. Concernant la charge de morbidité, il faudra assurer :

- la notification du degré d'exhaustivité des données sur la charge de morbidité par zone géographique et la mise en évidence des informations lacunaires ;
- la notification du nombre de cas et de l'incidence par zone géographique jusqu'au niveau administratif le plus bas disponible ;
- la collecte normalisée et continue de données sur :
- les cas suspects

- les cas testés au moyen de la microscopie ou d'un TDR
- les cas confirmés au moyen de tests de diagnostic adéquats (microscopie de qualité garantie sur le paludisme ou TDR recommandé par l'OMS)
- les cas traités en milieu hospitalier (cas présumés)
- les cas de paludisme grave
- les cas chez des groupes spécifiques (enfants de moins de cinq ans et femmes enceintes, par exemple)
- les décès.

2. **Informations sur la qualité des soins :** Les données sur la prescription et la consommation doivent être interprétées sur la base de facteurs tels que la disponibilité de produits, les tendances saisonnières, et la non-observation du traitement par les patients et leurs préférences. La surveillance systématique des traitements au moyen de la surveillance ou d'enquêtes nationales et de dossiers détaillés facilitera le choix des interventions à utiliser.

Les pays devront chercher à augmenter progressivement le niveau de granularité des données recueillies, afin d'être en mesure de les ventiler selon le genre, l'âge et le type de prestataire (public ou privé, par exemple), et procéder à des analyses au niveau administratif le plus bas possible. Les données importantes sur la qualité des soins concernent notamment :

- le respect des directives nationales sur la prise en charge des cas :
  - proportion des cas suspects testés
  - proportion des cas confirmés
  - proportion des cas traités (traitement de première intention quel qu'il soit, avec des CTA) ;
- le suivi des indicateurs temporels et géographiques liés aux tendances concernant la demande de soins, l'accès aux soins et les hospitalisations :
  - patients en soins ambulatoires, toutes causes confondues
  - patients hospitalisés, toutes causes confondues
  - décès, toutes causes confondues
  - proportion des cas de paludisme chez les patients en soins ambulatoires
  - proportion des cas de paludisme chez les patients hospitalisés
  - proportion des cas de paludisme parmi les patients hospitalisés décédés
  - taux de létalité du paludisme.

3. **Gestion de la chaîne d'approvisionnement et surveillance postcommercialisation :** La surveillance systématique de la qualité des médicaments au moyen d'enquêtes sur le lieu de vente et d'autres activités de surveillance postcommercialisation aidera à quantifier les problèmes des médicaments de qualité inférieure ou falsifiés, de la dégradation des stocks, des monothérapies non recommandées, des produits en rupture de stock, etc. Ce suivi peut notamment porter sur les points suivants :

- surveillance postcommercialisation structurée et complète de toutes les étapes de la chaîne de valeur des médicaments (par exemple, production, distribution, stockage, etc.) ;
- volumes de traitements par établissement de santé et prévisions des stocks disponibles ;
- notification des produits en rupture de stock ;
- suivi permanent de la disponibilité et de l'utilisation de monothérapies à travers le pays pour identifier les cas particuliers (par exemple grâce aux données sur les achats).

#### 4. Surveillance des changements parasitologiques affectant la capacité de détection et de traitement :

- *Surveillance de la résistance aux antipaludiques et de leur efficacité* : L'émergence de la multirésistance est un problème de santé publique qui menace la durabilité des efforts mondiaux visant à réduire la charge de morbidité et à éliminer le paludisme. Un suivi régulier de l'efficacité des médicaments s'impose pour orienter les politiques thérapeutiques dans les pays d'endémie palustre et assurer la détection précoce de la pharmacorésistance et la riposte. L'OMS appelle les pays et les partenaires mondiaux à surveiller l'efficacité des antipaludiques afin de choisir les traitements les plus appropriés pour les politiques nationales.
- *Surveillance des délétions de Pfhrrp2/3* : La précision diagnostique est gravement menacée du fait de l'émergence de parasites qui n'expriment pas la protéine HRP2 en raison de mutations génétiques. Ainsi, les TDR basés uniquement sur HRP2 sont incapables de détecter les infections avec ces parasites, ce qui peut avoir un impact significatif sur la santé publique en exposant les patients au risque d'une erreur de diagnostic, avec une sérieuse augmentation de la morbidité et de la mortalité. S'il s'avérait que certains parasites à délétion de *Pfhrrp2* étaient également signalés comme porteurs des mutations de *Pfkelch13*, la gestion de la résistance s'en trouverait menacée. La surveillance des délétions de *Pfhrrp2/3* et de leur impact sur les résultats des TDR est essentielle pour orienter les achats de ces tests et éviter les diagnostics manqués ou retardés. Si la prévalence locale des délétions de *Pfhrrp2/3* provoquant des faux positifs aux TDR basés sur HRP2 vient à dépasser 5 %, il faudra immédiatement appliquer une stratégie de test différente, ainsi que l'a recommandé en 2021 le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (97). Une modification de la stratégie de dépistage permettra d'éviter que des cas pouvant transmettre une infection par des parasites résistants n'échappent au diagnostic.

De meilleures connaissances sur les autres mutations portées par ces parasites pourront peut-être apporter des indices sur leur expansion au-delà de la pression sélective des TDR basés sur HRP2. Ainsi, la surveillance des délétions de *Pfhrrp2/3* devrait être intégrée à d'autres efforts de surveillance moléculaire dans la mesure du possible, par exemple ceux qui ciblent les marqueurs de la pharmacorésistance. Les études de l'efficacité thérapeutique offrent de telles opportunités, mais sans constituer une solution de remplacement des enquêtes représentatives sur les suppressions de *Pfhrrp2/3*.

#### 5. Surveillance entomologique : Une surveillance entomologique adéquate permettrait de choisir les mesures de lutte antivectorielle les plus efficaces pour limiter la propagation de la pharmacorésistance dans des zones à haut risque d'émergence et la transmission de parasites résistants là où la résistance est apparue. Les mesures suivantes sont essentielles :

- détermination du ou des principaux anophèles vecteurs qui transmettent les plasmodies et des taux d'infection des vecteurs par le parasite du paludisme (taux de sporozoïtes, taux d'oocytes) ;
- mesure des densités de vecteurs selon l'espèce et détermination de la composition des populations de vecteurs ;
- détermination des habitudes du vecteur concernant les repas de sang (par exemple, le taux de piqûre sur l'homme, les hôtes de prédilection, l'heure et le lieu de piqûre, le lieu de repos) et l'évaluation d'autres comportements du vecteur.

La surveillance systématique peut s'avérer ardue, notamment du point de vue logistique. À court terme, pour qu'elle soit efficace, les parties prenantes devront échanger leurs données promptement et de manière transparente, et assurer leur communication efficace (il faudra par exemple organiser des réunions périodiques entre les différents programmes nationaux de lutte antipaludique, fabricants, chercheurs, etc.). À plus long terme, une infrastructure pour les données au niveau national (voire au niveau régional) devra être établie pour permettre de regrouper des informations provenant de plusieurs sources ; pour orienter la politique et les interventions, il faudra ajouter des capacités de prévision aux efforts d'analyse des données. Les pays peuvent assurer que leurs systèmes de surveillance sont adéquats en menant des évaluations systématiques et standardisées au moyen des outils de l'OMS pour l'évaluation de la surveillance du paludisme (98).

# Références bibliographiques

1. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016–2030, édition 2021. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/351114>, consulté le 7 septembre 2022).
2. World malaria report 2021. Geneva : World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/350147>, consulté le 7 septembre 2022).
3. Slater HC, Griffin JT, Ghani AC, Okell LC. Assessing the potential impact of artemisinin and partner drug resistance in sub-Saharan Africa. *Malar J.* 2016;15:10. doi:10.1186/s12936-015-1075-7.
4. Lindblade KA, Steinhardt L, Samuels A, Kachur SP, Slutsker L. The silent threat: asymptomatic parasitemia and malaria transmission. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(6):623–39. doi:10.1586/eri.13.45.
5. State of inequality: HIV, tuberculosis and malaria. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/350198>, consulté le 12 juillet 2022).
6. Cohen JM, Okumu F, Moonen B. The fight against malaria: diminishing gains and growing challenges. *Sci Transl Med.* 2022;14:eabn3256. doi:10.1126/scitranslmed.abn3256.
7. Partenariat mondial pour faire reculer le paludisme. Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques : rapport d'une consultation technique de l'OMS, 4–5 avril 2001. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (WHO/CDS/RBM/2001.35; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67179>, consulté le 5 août 2022).
8. Ringwald P, Shallcross L, Miller JM, Seiber E, World Health Organization, Roll Back Malaria Department. Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs: report on global monitoring 1996–2004. Geneva: World Health Organization; 2005 (WHO/MAL/2005.1103; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43302>, consulté le 5 août 2022).
9. Price and quality reporting (PQR) dashboard [website]. Geneva: The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (<https://insights.theglobalfund.org/t/Public/views/PriceQualityReportingTransactionSummary/TransactionSummary>, consulté le 15 juillet 2022).
10. Pooled Procurement Mechanism reference pricing: antimalarial medicines (Quarter 2 2022). Geneva: The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2022 ([https://www.theglobalfund.org/media/5812/ppm\\_actreferencepricing\\_table\\_en.pdf](https://www.theglobalfund.org/media/5812/ppm_actreferencepricing_table_en.pdf), consulté le 15 juillet 2022).
11. Medicines/finished pharmaceutical products [website]. In: WHO – Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/medicines/prequalified-lists/finished-pharmaceutical-products>, consulté le 15 juin 2022).
12. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria [published correction appears in *N Engl J Med.* 2014;371(8):786]. *N Engl J Med.* 2014;371(5):411–23. doi:10.1056/NEJMoa1314981.
13. Imwong M, Jindakhad T, Kunasol C, Sutawong K, Vejakama P, Dondorp AM. An outbreak of artemisinin resistant *falciparum* malaria in Eastern Thailand. *Sci Rep.* 2015;5:17412. doi:10.1038/srep17412.
14. Report on antimalarial drug efficacy, resistance and response: 10 years of surveillance (2010–2019). Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336692>, consulté le 15 août 2022).
15. Uwimana A, Legrand E, Stokes BH, Ndikumana J-L M, Warsame M, Umulisa N, et al. Emergence and clonal expansion of *in vitro* artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* *kelch13* R561H mutant parasites in Rwanda. *Nat Med.* 2020;26:1602–8. doi:10.1038/s41591-020-1005-2.
16. Uwimana A, Umulisa N, Venkatesan M, Savigel SS, Zhou Z, Munyaneza T, et al. Association of *Plasmodium falciparum* *kelch13* R561H genotypes with delayed parasite clearance in Rwanda: an open-label, single-arm, multicentre, therapeutic efficacy study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:1120–8. doi:10.1016/S1473-3099(21)00142-0.
17. Straimer J, Gandhi P, Renner KC, Schmitt EK. High prevalence of *P. falciparum* *K13* mutations in Rwanda is associated with slow parasite clearance after treatment with artemether-lumefantrine. *J Infect Dis.* 2022;225:1411–4. doi:10.1093/infdis/jiab352.
18. Asua V, Conrad MD, Aydemir O, Duval Saint M, Legac J, Duarte E, et al. Changing prevalence of potential mediators of aminoquinoline, antifolate, and artemisinin resistance across Uganda. *J Infect Dis.* 2021;223(6):985–94. doi:10.1093/infdis/jiaa687.

19. Balikagala B, Fukuda N, Ikeda M, Katuro OT, Tachibana S-I, Yamauchi M, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in Africa. *N Engl J Med.* 2021;385:1163–71. doi:10.1056/NEJMoa2101746.
20. Awor P, Khim N, Coppee R, Rondepierre L, Roesch C, Khean C, et al. Clonal expansion of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* in Uganda is associated with substandard treatment practices. *Lancet* (preprint). doi:10.2138/ssrn.3974542.
21. Carte des menaces du paludisme [site Web]. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://apps.who.int/malaria/maps/threats/>, consulté le 20 juin 2022).
22. Dimbu PR, Horth R, Cândido ALM, Ferreira CM, Caqueze F, Garcia LEA, et al. Continued low efficacy of artemether-lumefantrine in Angola in 2019. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65:e01949–20. doi:10.1128/AAC.01949-20.
23. Gansané A, Moriarty LF, Ménard D, Yerbanga I, Ouedraogo E, Sondo P, et al. Anti-malarial efficacy and resistance monitoring of artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperaquine shows inadequate efficacy in children in Burkina Faso, 2017–2018. *Malar J.* 2021;20:48. doi:10.1186/s12936-021-03585-6.
24. Moriarty LF, Nkoli PM, Likwela JL, Mulopo PM, Sompwe EM, Rika JM, et al. Therapeutic efficacy of artemisinin-based combination therapies in Democratic Republic of the Congo and investigation of molecular markers of antimalarial resistance. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;105:1067–75. doi:10.4269/ajtmh.21-0214.
25. Ebong C, Sserwanga A, Namuganga JF, Kapisi J, Mpimbaza A, Gonahasa S, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria and prevalence of molecular markers associated with artemisinin and partner drug resistance in Uganda. *Malar J.* 2021;20:484. doi:10.1186/s12936-021-04021-5.
26. Rasmussen C, Ringwald P. Is there evidence of anti-malarial multidrug resistance in Burkina Faso? *Malar J.* 2021;20:320. doi:10.1186/s12936-021-03845-5.
27. Informal consultation on methodology to distinguish reinfection from recrudescence in high malaria transmission areas: report of a virtual meeting, 17–18 May 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/348385>, consulté le 7 septembre 2022).
28. Koko VS, Warsame W, Vonhm B, Jeuronlon MK, Menard D, Ma L, et al. Artesunate–amodiaquine and artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Liberia: in vivo efficacy and frequency of molecular markers. *Malar J.* 2022;21:134. doi:10.1186/s12936-022-04140-7.
29. Silva-Pinto A, Domingos J, Cardoso M, Reis A, Benavente ED, Caldas JP, et al. Artemether-lumefantrine treatment failure of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in travellers coming from Angola and Mozambique. *Int J Infect Dis.* 2021;110:151–4. doi:10.1016/j.ijid.2021.07.008.
30. Sondén K, Wyss K, Jovel I, da Silva AV, Phanka A, Asghar M, et al. High rate of treatment failures in nonimmune travelers treated with artemether-lumefantrine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Sweden: retrospective comparative analysis of effectiveness and case series. *Clin Infect Dis.* 2017;64:199–206. doi:10.1093/cid/ciw710.
31. Sutherland CJ, Lansdell P, Sanders M, Muwanguzi J, van Schalkwyk DA, Kaur H, et al. *pfk13*-independent treatment failure in four imported cases of *Plasmodium falciparum* malaria treated with artemether-lumefantrine in the United Kingdom. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e02382–16. doi:10.1128/AAC.02382-16.
32. Dharmawardena P, Rodrigo C, Mendis K, de A W Gunasekera WM, Premaratne R, Ringwald P, et al. Response of imported malaria patients to antimalarial medicines in Sri Lanka following malaria elimination. *PLoS One.* 2017;12:e0188613. doi:10.1371/journal.pone.0188613.
33. Koru O, Yazici E, Rasmussen C, Ringwald P, Artuk C, Bedir O. False resistance after artemether-lumefantrine treatment in a falciparum malaria patient in Turkey: a case report. *IDCases.* 2019;18:e00607. doi:10.1016/j.idcr.2019.e00607.
34. Han KT, Lin K, Myint MK, Thi A, Aye KH, Han ZY, et al. Artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperaquine retain high efficacy for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Myanmar. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102:598–604. doi:10.4269/ajtmh.19-0692.

35. World Health Organization, Global Partnership to Roll Back Malaria. Global plan for artemisinin resistance containment (GPARC). Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44482>, consulté le 7 septembre 2022).
36. Strategy for malaria elimination in the Greater Mekong Subregion: 2015–2030. Manille, Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour le Pacifique occidental, 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/208203>, consulté le 7 septembre 2022).
37. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/249548>, consulté le 7 septembre 2022).
38. D'une charge élevée à un fort impact : une riposte ciblée contre le paludisme. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018 (WHO/CDS/GMP/2018.25 Rev.1; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311506>, consulté le 25 août 2022).
39. Stokes BH, Dhingra SK, Rubiano K, Mok S, Straimer J, Gnadig NF, et al. *Plasmodium falciparum* K13 mutations in Africa and Asia impact artemisinin resistance and parasite fitness. *Elife*. 2021;10:e66277. doi:10.7554/eLife.66277.
40. White NJ, Pongtavornpinyo W, Maude RJ, Saralamba S, Aguas R, Stepniewska K, et al. Hyperparasitaemia and low dosing are an important source of anti-malarial drug resistance. *Malar J*. 2009;8:253. doi:10.1186/1475-2875-8-253.
41. Scott N, Ataide R, Wilson DP, Hellard M, Price RN, Simpson JA, et al. Implications of population-level immunity for the emergence of artemisinin-resistant malaria: a mathematical model. *Malar J*. 2018;17:279. doi:10.1186/s12936-018-2418-y.
42. Rasmussen C, Alonso P, Ringwald P. Current and emerging strategies to combat antimalarial resistance. *Expert Rev Ant Infect Ther*. 2022;20:353–72. doi:10.1080/14787210.2021.1962291.
43. Éradication du paludisme : avantages, scénarios futurs et faisabilité : rapport du Groupe consultatif stratégique sur l'éradication du paludisme. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342169>, consulté le 7 septembre 2022).
44. Utilisation des formes non pharmaceutiques d'Artemisia. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2019 (WHO/CDS/GMP/2019.14; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330968>, consulté le 7 septembre 2022).
45. Amaratunga C, Lim P, Suon S, Sreng S, Mao S, Sopha C, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: a multisite prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:357–65. doi:10.1016/S1473-3099(15)00487-9.
46. Plucinski M, Hastings I, Moriarty LF, Venkatesan M, Felger I, Halsey ES. Variation in calculating and reporting antimalarial efficacy against *Plasmodium falciparum* in Sub-Saharan Africa: a systematic review of published reports. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104:1820–9. doi:10.4269/ajtmh.20-1481.
47. Tools for monitoring antimalarial drug efficacy [website]. In: Global Malaria Programme. Geneva : World Health Organization (<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/case-management/drug-efficacy-and-resistance/tools-for-monitoring-antimalarial-drug-efficacy>, consulté le 7 septembre 2022).
48. Basco LK, Organisation mondiale de la Santé et consultation informelle organisée par l'Organisation mondiale de la Santé avec l'appui technique du Worldwide Antimalarial Resistance Network. Methods and techniques for assessing exposure to antimalarial drugs in clinical field studies. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44653>, consulté le 7 septembre 2022).
49. White NJ. The assessment of antimalarial drug efficacy in-vivo. *Trends Parasitol*. 2022;38:660–72. doi:10.1016/j.pt.2022.05.008.
50. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. Geneva: World Health Organization; 2009 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44048>, consulté le 7 septembre 2022).
51. Adeel AA, Elnour FA, Elmardi KA, Abd-Elmajid MB, Elhelo MM, Ali MS, et al. High efficacy of artemether-lumefantrine and declining efficacy of artesunate+sulfadoxine-pyrimethamine against *Plasmodium falciparum* in Sudan (2010–2015): evidence from in vivo and molecular marker studies. *Malar J*. 2016;15:285. doi:10.1186/s12936-016-1339-x.
52. Socheat D, Denis MB, Fandeur T, Zhang Z, Yang H, Xu J, et al. Mekong malaria. II. Update of malaria, multi-drug resistance and economic development in the Mekong region of Southeast Asia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34 Suppl 4:1–102.

53. Meeting report of the WHO technical consultation on malaria case management in the private sector in high-burden countries. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/publications/m/item/WHO-CDS-GMP-MPAC-2019.12>, consulté le 7 septembre 2022).
54. WHO Guidelines for malaria, 3 June 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/354781>, consulté le 7 septembre 2022). Version française en préparation. La version française des lignes directrices actuellement disponible est celle du 16 février 2021 (Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme – 16 février 2021. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344167>)).
55. Supply chain dashboard [website]. Geneva: RBM Partnership to End Malaria (<https://endmalaria.org/dashboard/supply-chain-dashboard>, consulté le 15 juin 2022).
56. Global malaria commodities procurement forecast. Boston: Clinton Health Access Initiative; 2021 (<https://clintonhealth.app.box.com/s/ssq32v5rg8mrxbxy8aiacm4zkoak29w>, consulté le 7 septembre 2022).
57. Accelerated registration of prequalified finished pharmaceuticals products (FPPs) [website]. In: WHO – Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/medicines/collaborative-registration-faster-registration>, consulté le 15 juillet 2022).
58. Catalytic investments for the 2023–2025 allocation period. 47th Board Meeting, 10–12 May, Geneva/virtual. Geneva: The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2022 ([https://www.theglobalfund.org/media/12052/bm47\\_04-rev1-catalytic-investments-2023-2025-allocation-period\\_report\\_en.pdf](https://www.theglobalfund.org/media/12052/bm47_04-rev1-catalytic-investments-2023-2025-allocation-period_report_en.pdf), consulté le 7 septembre 2022).
59. ACTwatch Group, Hanson K, Goodman C. Testing times: trends in availability, price, and market share of malaria diagnostics in the public and private healthcare sector across eight sub-Saharan African countries from 2009 to 2015. *Malar J.* 2017;16:205. doi:10.1186/s12936-017-1829-5.
60. Edwards HM, Sarwar R, Mahmud P, Emmanuel S, Maxwell K, Tibenderana JK. The impact of the private sector co-payment mechanism (PSCM) on the private market for ACT in Nigeria: results of the 2018 cross-sectional outlet and household market surveys. *Malar J.* 2022;21:42. doi:10.1186/s12936-021-04039-9.
61. Traité portant création de l'Agence africaine du médicament, adopté à la trente-deuxième session ordinaire de l'Assemblée, à Addis-Abeba, Ethiopie, le 11 février 2019. Addis-Abeba, Union africaine, 2019 ([https://au.int/sites/default/files/treaties/36892-treaty-0069\\_-\\_ama\\_treaty\\_f.pdf](https://au.int/sites/default/files/treaties/36892-treaty-0069_-_ama_treaty_f.pdf), consulté le 7 septembre 2022).
62. Promoting the Quality of Medicines. Guidance for implementing risk-based post-marketing quality surveillance in low- and middle-income countries. Washington (DC): United States Agency for International Development; 2018 (<https://www.usp-pqm.org/sites/default/files/pqms/article/risk-based-post-marketing-surveillance-feb-2018.pdf>, consulté le 7 septembre 2022).
63. Résolution WHA60.18. Paludisme, y compris proposition d'instaurer une journée mondiale du paludisme. Soixantième Assemblée de la Santé, Genève, 14–23 mai 2007. Résolutions et décisions, annexes. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (WHA60/2007/REC/1; [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHASSA\\_WHA60-Rec1/F/WHASS1\\_WHA60REC1-fr.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHASSA_WHA60-Rec1/F/WHASS1_WHA60REC1-fr.pdf), consulté le 7 septembre 2022).
64. ACTwatch [website]. In: Projects. Washington (DC): Population Services International (<http://www.actwatch.info/projects/actwatch>, consulté le 7 septembre 2022).
65. ACTwatch Group, Ujuju C, Anyanti J, Newton PN, Ntadom G. When it just won't go away: oral artemisinin monotherapy in Nigeria, threatening lives, threatening progress. *Malar J.* 2017;16:489. doi:10.1186/s12936-017-2102-7.
66. Clinton Health Access Initiative, Unitaid. Injectable artesunate assessment report. Boston : Clinton Health Access Initiative; 2020 (<https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2020-02-07/Injectable%20artesunate%20report.pdf>, consulté le 7 septembre 2022).
67. Achieving a double dividend: the case for investing in a gendered approach to the fight against malaria. Geneva: RBM Partnership to End Malaria; 2021 (<https://endmalaria.org/sites/default/files/Achieving%20a%20Double%20Dividend%20The%20Case%20for%20Investing%20in%20a%20Gendered%20Approach%20to%20the%20Fight%20Against%20Malaria.pdf>, consulté le 7 septembre 2022).
68. Liu J, Beyeler N, Prach LM, Sieverding M, Isiguzo C, Nwokolo E, et al. The landscape of patent and proprietary medicine vendors in 16 states of Nigeria. Abuja: Society for Family Health; 2015.

69. Tougher S, Hanson K, Goodman CA. Does subsidizing the private for-profit sector benefit the poor? Evidence from national antimalarial subsidies in Nigeria and Uganda. *Health Econ.* 2021;30:2510–30. doi:10.1002/hec.4386.
70. Tougher S, ACTwatch Group, Ye Y, Amuasi JH, Kourgueni IA, Thomson R, et al. Effect of the Affordable Medicines Facility – malaria (AMFm) on the availability, price, and market share of quality-assured artemisinin-based combination therapies in seven countries: a before-and-after analysis of outlet survey data [published correction appears in *Lancet.* 2014;384(9957):1848]. *Lancet.* 2012;380:1916–26. doi:10.1016/S0140-6736(12)61732-2.
71. ACTwatch Group, Tougher S, Hanson K, Goodman C. What happened to anti-malarial markets after the Affordable Medicines Facility-malaria pilot? Trends in ACT availability, price and market share from five African countries under continuation of the private sector co-payment mechanism. *Malar J.* 2017;16:173. doi:10.1186/s12936-017-1814-z.
72. Accès universel aux tests diagnostiques du paludisme : Manuel pratique Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/78877>, consulté le 7 septembre 2022).
73. Dalberg. Unitaid end of project evaluation: creating a private sector market for quality-assured mRDTs. Geneva: Unitaid; 2017 ([https://unitaid.org/assets/20170224\\_mRDT-private-sector-market-Final-evaluation\\_FINAL.pdf](https://unitaid.org/assets/20170224_mRDT-private-sector-market-Final-evaluation_FINAL.pdf), consulté le 7 septembre 2022).
74. Diagnostic microscopique du paludisme : manuel d'assurance qualité, version 2. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/258702>, consulté le 7 septembre 2022).
75. WHO AFRO External Competence Assessment of Malaria Microscopists (ECAMM). Nairobi: Amref Health Africa's Institute of Capacity Development; 2022 (<https://icd.amref.org/our-courses/who-afro-external-competence-assessment-of-malaria-microscopists/>, consulté le 7 septembre 2022).
76. Canavati S, Boukheng T. National behavior change communication (BCC) strategy for malaria elimination in Cambodia 2013. Malaria Containment Project. doi:10.13140/RG.2.2.13796.42888 ([https://www.researchgate.net/publication/331414393\\_National\\_Behavior\\_Change\\_Communication\\_BCC\\_Strategy\\_for\\_Malaria\\_Elimination\\_in\\_Cambodia\\_2013](https://www.researchgate.net/publication/331414393_National_Behavior_Change_Communication_BCC_Strategy_for_Malaria_Elimination_in_Cambodia_2013), consulté le 7 septembre 2022).
77. Kodaolu MY, Fagbamigbe AF, Ajayi IO. Stocking pattern for anti-malarial medications among proprietary patent medicine vendors in Akinyele Local Government Area, Ibadan, Nigeria. *Malar J.* 2020;19:279. doi:10.1186/s12936-020-03350-1.
78. Organisation mondiale de la Santé, Fonds des Nations Unies pour l'enfance. Institutionnalisation de la prise en charge intégrée des maladies de l'enfance dans la communauté (PCIME) pour mettre fin aux décès évitables d'enfants : consultation technique et plan d'action par pays, 22–26 juillet 2019, Addis-Abeba. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/333542>, consulté le 7 septembre 2022).
79. Information note: WHO welcomes the New Nets Projects [website]. In: News. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/news/item/05-10-2018-information-note-who-welcomes-the-new-nets-project>, consulté le 7 septembre 2022).
80. United States President's Malaria Initiative. The PMI VectorLink Project Zambia 2020 End of spray report, spray campaign: September 29–November 18, 2020. Rockville: The PMI VectorLink Project, Abt Associates; 2020 (<https://d1u4sg1s9ptc4z.cloudfront.net/uploads/2021/08/End-of-Spray-Report-Zambia-2020.pdf>, consulté le 7 septembre 2022).
81. Plowe CV. Malaria chemoprevention and drug resistance: a review of the literature and policy implications. *Malar J.* 2022;21:104. doi:10.1186/s12936-022-04115-8.
82. Rek J, Blanken SJ, Okoth J, Ayo D, Onyige I, Musasizi E, et al. Asymptomatic school-aged children are important drivers of malaria transmission in a high endemicity setting in Uganda. *J Infect Dis.* 2022;226:708–13. doi:10.1093/infdis/jiac169.
83. Global market study: malaria vaccine. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/IVB/2021.06; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350564>, consulté le 7 septembre 2022).
84. L'OMS recommande l'utilisation d'un vaccin antipaludique novateur destiné aux enfants exposés au risque de contracter la maladie [site Web]. Dans : News. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021 (<https://www.who.int/fr/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>, consulté le 7 septembre 2022).

85. Statement by the Malaria Policy Advisory Committee on the RTS,S/AS01 malaria vaccine [website]. In: News. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/news/item/04-10-2019-statement-by-the-malaria-policy-advisory-committee-on-the-rtss-malaria-vaccine>, consulté le 7 septembre 2022).
86. Full evidence report on the RTS,S/AS01 malaria vaccine. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mvip/full-evidence-report-on-the-rtss-as01-malaria-vaccine-for-sage-mpag-%28sept2021%29.pdf>, consulté le 7 septembre 2022).
87. Lover AA, Harvard KE, Lindawson AE, Smith Gueye C, Shretta R, Gosling R, et al. Regional initiatives for malaria elimination: building and maintaining partnerships. *PLoS Med.* 2017;14:e1002401. doi:10.1371/journal.pmed.1002401.
88. Kaboré JMT, Siribié M, Hien D, Soulama I, Barry N, Nombéré Y, et al. Attitudes, practices, and determinants of community care-seeking behaviours for fever/malaria episodes in the context of the implementation of multiple first-line therapies for uncomplicated malaria in the health district of Kaya, Burkina Faso. *Malar J.* 2022;21:155. doi:10.1186/s12936-022-04180-z.
89. Nguyen TD, Olliaro P, Dondorp AM, Baird JK, Lam HM, Farrar J, et al. Optimum population-level use of artemisinin combination therapies: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2015;3:e758–66. doi:10.1016/S2214-109X(15)00162-X.
90. Tindana P, de Haan F, Amaratunga C, Dhorda M, van der Pluijm RW, Dondorp AM, et al. Deploying triple artemisinin-based combination therapy (TACT) for malaria treatment in Africa: ethical and practical considerations. *Malar J.* 2021;20:119. doi:10.1186/s12936-021-03649-7.
91. Rasmussen C, Ringwald P. Is triple artemisinin-based combination therapy necessary for uncomplicated malaria? *Lancet Infect Dis.* 2022;22:586–7. doi:10.1016/S1473-3099(22)00209-2.
92. Ask the WHO experts: next steps for the first malaria vaccine [website]. In: Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/ask-the-who-experts-next-steps-for-the-first-malaria-vaccine>, consulté le 7 septembre 2022).
93. Concept note – Malaria monoclonal antibodies for malaria prevention: preferred product characteristics and clinical development. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/malvac/malvac-mabs-concept-note-november2021.pdf?sfvrsn=1b9f514\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/malvac/malvac-mabs-concept-note-november2021.pdf?sfvrsn=1b9f514_7), consulté le 7 septembre 2022).
94. World Health Organization, UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Global vector control response 2017–2030. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/HTM/GVCR/2017.01; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259002>, consulté le 7 septembre 2022).
95. Guide d'action multisectoriel de lutte contre le paludisme. Genève, Partenariat pour en finir avec le paludisme, 2021 (<https://endmalaria.org/related-material/multisectoral-action-guide-end-malaria>, consulté le 7 septembre 2022).
96. Lutte contre le paludisme : surveillance, suivi et évaluation : un manuel de référence. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325605>, consulté le 7 septembre 2022).
97. Statement by the Malaria Policy Advisory Group on the urgent need to address the high prevalence of pfrhp2/3 gene deletions in the Horn of Africa and beyond [website]. In: News. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/news/item/28-05-2021-statement-by-the-malaria-policy-advisory-group-on-the-urgent-need-to-address-the-high-prevalence-of-pfrhp2-3-gene-deletions-in-the-horn-of-africa-and-beyond>, consulté le 7 septembre 2022).
98. Malaria Surveillance Assessment Toolkit [website]. In: Global Malaria Programme. Geneva: World Health Organization, (<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/surveillance/surveillance-system-assessments>, consulté le 7 septembre 2022).

# Annexe 1.

## Élaboration de la Stratégie

Une équipe du projet comprenant Charlotte Rasmussen et Pascal Ringwald, avec le soutien direct du Boston Consulting Group (Guervan Adnet, Francesca Bona, Hamza Haloui, Raphaëlle Kemoun) a supervisé les discussions techniques, regroupé les conclusions, procédé à un large survol de la littérature et rédigé le document.

Une équipe de direction comprenant l’OMS et le Président du Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme<sup>1</sup> a fourni des orientations et assuré la supervision du processus d’élaboration de la Stratégie.

### L’équipe de direction

Pedro Alonso, ancien Directeur du Programme mondial de lutte contre le paludisme de l’OMS, Université de Barcelone, Espagne

Ebenezer Sheshi Baba, Bureau régional de l’OMS pour l’Afrique, Brazzaville, Congo

Andrea Bosman, Programme mondial de lutte contre le paludisme de l’OMS, Genève, Suisse

Akpaka Kalu, Bureau régional de l’OMS pour l’Afrique, Brazzaville, Congo

Bruno Moonen, Fondation Bill & Melinda Gates, Londres, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d’Irlande du Nord (observateur)

Erin Lee Shutes, Programme mondial de lutte contre le paludisme de l’OMS, Genève, Suisse

Jackson Sillah, Bureau régional de l’OMS pour l’Afrique, Brazzaville, Congo

Dyann F Wirth, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, États-Unis d’Amérique (présidente du Groupe consultatif)

Ghasem Zamani, Bureau régional de l’OMS pour la Méditerranée orientale, Le Caire, Égypte

Une base factuelle technique initiale sur la résistance aux antipaludiques en Afrique a été établie avec l’appui et l’expertise de cinq axes de travail respectivement sur i) la pharmacorésistance, ii) le façonnage du marché, iii) la qualité des soins, la politique et le secteur privé, iv) la surveillance et la modélisation et v) la lutte antivectorielle. Ces axes étaient dirigés par des membres du personnel de l’OMS qui ont fait appel aux contributions de partenaires mondiaux de la santé et d’experts du paludisme pour préciser la perspective de l’Organisation. Ces partenaires et experts n’ont pas signé de déclaration d’intérêts.

<sup>1</sup> Le Groupe consultatif a été créé en 2011 avec pour but de fournir à l’OMS des conseils indépendants afin d’améliorer la lutte contre le paludisme et d’éliminer la maladie. Il fournit des conseils stratégiques et des données techniques sur tous les aspects de la lutte et de l’élimination, dans le cadre d’un processus transparent, réactif et crédible.

## **Axe de travail sur la pharmacorésistance**

**Pascal Ringwald, Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS, Genève, Suisse**

Abdoulaye Djimde, Centre de recherche et de formation sur le paludisme,  
Université de Bamako, Mali

Stephan Duparc, Opération médicaments antipaludiques, Genève, Suisse

David Fidock, Columbia University Irving Medical Center, New York, États-Unis d'Amérique

Eric Halsey, Initiative du Président des États-Unis contre le paludisme, Malaria Branch,  
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis d'Amérique

Deus Ishengoma, National Institute for Medical Research, Dar-es-Salaam, République-Unie de  
Tanzanie

Sanjeev Krishna, Institute for Infection and Immunity at St George's, University of London, Londres,  
Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

Didier Menard, Institut de parasitologie et de maladies tropicales, Université de Strasbourg,  
Strasbourg, France

Scott Miller, Gates Medical Research Institute, Boston, États-Unis d'Amérique

Charlotte Rasmussen, Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS, Genève, Suisse

Philip Rosenthal, University of California, San Francisco, États-Unis d'Amérique

Dyann Wirth, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, États-Unis d'Amérique

## **Axe de travail sur le façonnage du marché**

**Alastair Robb, Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS, Genève, Suisse**

Alexandra Cameron, Unitaïd, Genève, Suisse

Ingrid Etoke, Fondation Bill & Melinda Gates, Londres, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et  
d'Irlande du Nord (observatrice)

Scott Filler, Fonds mondial de lutte contre le sida la tuberculose et le paludisme, Genève, Suisse

Katerina Galluzzo, Unitaïd, Genève, Suisse

Lisa Hare, Initiative du Président des États-Unis contre le paludisme, United States Agency for  
International Development, Washington, États-Unis d'Amérique

George Jagoe, Opération médicaments antipaludiques, Genève, Suisse

Neel Lakhani, Clinton Health Access Initiative, Boston, États-Unis d'Amérique

Estrella Lasry, Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, Genève, Suisse

Lin (Roger) Li, Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, Genève, Suisse

Erin Liepa, Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, Genève, Suisse

John Pottage Jr, ViiV Healthcare, Philadelphie, États-Unis d'Amérique

Melanie Renshaw, African Leaders Malaria Alliance, Nairobi, Kenya

Hui Yang, Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, Genève, Suisse

## **Axe de travail sur la qualité des soins, la politique et le secteur privé**

**Andrea Bosman, Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS, Genève, Suisse**

Dorothy Achu, Programme national de lutte antipaludique, Ministère de la santé publique, Yaoundé, Cameroun

Umberto d'Alessandro, Medical Research Council Unit, Banjul, Gambie

Lawrence Barat, Population Services International, Washington, États-Unis d'Amérique

Catherine Goodman, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

Elizabeth Juma, Équipe d'appui technique multipays, Bureau du Représentant de l'OMS au Ghana, Accra, Ghana

Patrick Kachur, Columbia University Medical Center, New York, États-Unis d'Amérique

Nilima Kshirsagar, Indian Council of Medical Research, New Delhi, Inde

Olugbenga Mokuolu, University of Ilorin, Nigéria

Bruno Moonen, Fondation Bill & Melinda Gates, Londres, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord (observateur)

Peter Olumese, Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS, Genève, Suisse

Theodoor Visser, Clinton Health Access Initiative, Boston, États-Unis d'Amérique

Wilson Were, Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent, et vieillissement, OMS, Genève, Suisse

## **Axe de travail sur la surveillance et la modélisation**

**Abdisalan Noor, Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS, Genève, Suisse**

Ricardo Aguas, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Faculté de médecine tropicale, Université de Mahidol, Bangkok, Thaïlande

Caitlin Bever, Fondation Bill & Melinda Gates, Seattle, États-Unis d'Amérique (observatrice)

Sheick Oumar Coulibaly, Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Brazzaville, Congo

Jane Cunningham, Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS, Genève, Suisse

Jennifer Gardy, Fondation Bill & Melinda Gates, Seattle, États-Unis d'Amérique (observatrice)

Jaline Gerardin, Department of Preventive Medicine and Institute for Global Health, Northwestern University, Chicago, États-Unis d'Amérique

Eric Halsey, Initiative du Président des États-Unis contre le paludisme, Malaria Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis d'Amérique

Deus Ishengoma, National Institute for Medical Research, Dar-es-Salaam, République-Unie de Tanzanie

Peter McElroy, Malaria Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis d'Amérique

Bernhards Ogutu, Kenya Medical Research Institute, Nairobi, Kenya

Isabella Oyier, Kenya Medical Research Institute – Wellcome Trust Research Programme, Kilifi, Kenya

Melissa Penny, Institut tropical et de santé publique suisse, Bâle, Suisse

Mateusz Plucinski, Initiative du Président des États-Unis contre le paludisme, Malaria Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis d'Amérique

Sheetal Silal, Modelling and Simulation Hub, Africa (MASHA) University of Cape Town, Afrique du Sud

Hannah Slater, PATH, Seattle, États-Unis d'Amérique

David Smith, Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington, Seattle, États-Unis d'Amérique

Sompob Saralamba, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Faculté de médecine tropicale, Université de Mahidol, Bangkok, Thaïlande

Eldin Talundzic, Malaria Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis d'Amérique

Venkatachalam Udhayakumar, Malaria Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis d'Amérique

Meera Venkatesan, United States President's Malaria Initiative, United States Agency for International Development, Washington, États-Unis d'Amérique

Lisa White, Li Ka Shing Centre for Health Information and Discovery, Big Data Institute, University of Oxford, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

## **Axe de travail sur la lutte antivectorielle**

### **Jan Kolaczinski, Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS, Genève, Suisse**

Jennifer Armistead, Initiative du Président des États-Unis contre le paludisme, United States Agency for International Development, Washington, États-Unis d'Amérique

Basile Brooke, Centre for Emerging Zoonotic and Parasitic Diseases, National Institute for Communicable Diseases of the National Health Laboratory Service, Johannesburg, Afrique du Sud

Emmanuel Chanda, Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Brazzaville, Congo

Mamadou Coulibaly, Centre de recherche et de formation sur le paludisme, Université de Bamako, Mali

Josiane Etang, Organisation de coordination pour la lutte contre les endémies en Afrique centrale, Yaoundé, Cameroun

Helen Jamet, Fondation Bill & Melinda Gates, Seattle, États-Unis d'Amérique (observatrice)

Bilali Kabula, National Institute for Medical Research, Muheza, République-Unie de Tanzanie

Htin Kyaw Thu, Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, Genève, Suisse

Givemore Munhenga, National Institute for Communicable Diseases, Johannesburg, Afrique du Sud

Fitsum Girma Tadesse, Armauer Hansen Research Institute, Addis-Abeba, Éthiopie

Delenasaw Yewhalaw, Tropical and Infectious Diseases Research Center, Jimma University, Éthiopie

Le document de base a été soumis à une consultation publique de 28 jours en juin-juillet 2022.

Le Groupe consultatif a examiné et approuvé le document final le 24 août 2022, lors d'une réunion spéciale. Tous les membres du Groupe participant à la réunion ont actualisé avant la réunion leur déclaration d'intérêts qui a été soumise au Secrétariat de l'OMS. Onze membres ont fait état d'un conflit d'intérêts, mais aucun n'a notifié d'intérêts spécifiques relatifs à des points de l'ordre du jour devant faire l'objet d'une décision. Il a été décidé que tous les membres du Groupe pouvaient participer pleinement à l'ensemble des séances.

## Membres du Groupe consultatif

Samira Abdelrahman, Faculty of Medicine, University of Gezira, Wad Madani, Soudan

Ahmed Adeel, consultant indépendant, États-Unis d'Amérique

Evelyn Ansah, Centre for Malaria Research, University of Health and Allied Sciences, Ho, Ghana

Tom Burkot, Australian Institute of Tropical Health and Medicine, James Cook University, Townsville, Australie (n'a pu participer à la réunion)

Gabriel Carrasquilla, ASIESALUD, Bogotá, Colombie

Maureen Coetzee, Wits Research Institute for Malaria, University of the Witwatersrand, Johannesburg, Afrique du Sud

Graham Brown, University of Melbourne, Australie (n'a pu participer à la réunion)

Umberto d'Alessandro, Medical Research Council Unit, Banjul, Gambie  
(n'a pu participer à la réunion)

Abdoulaye Djimde, Centre de recherche et de formation sur le paludisme, Université de Bamako, Mali

David Fidock, Columbia University Irving Medical Center, New York, États-Unis d'Amérique

Azra Ghani, Faculty of Medicine, Imperial College London, Londres, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

Caroline Jones, Kenya Medical Research Institute – Wellcome Trust Research Programme, Kilifi, Kenya

Patrick Kachur, Columbia University Medical Center, New York, États-Unis d'Amérique

Nilima Kshirsagar, Indian Council of Medical Research, New Delhi, Inde (n'a pu participer à la réunion)

Paola Marchesini, Programme national de lutte antipaludique, Ministère de la santé, Brasilia, Brésil

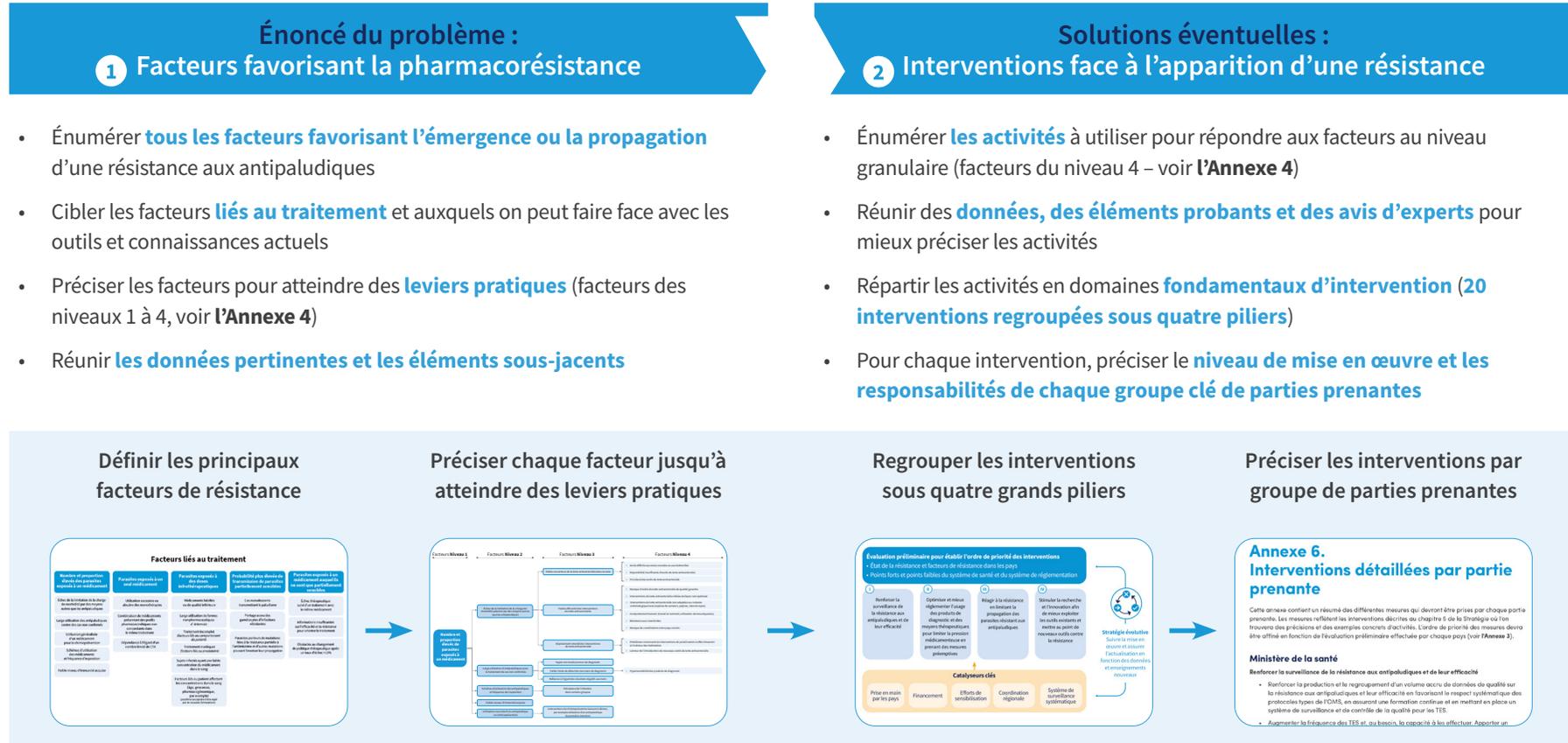
Fedros Okumu, Ifakara Health Institute, République-Unie de Tanzanie

Gao Qi, Institut des maladies parasitaires du Jiangsu, Wuxi, Chine

Aranxta Roca Feltrer, PATH MACEPA, Maputo, Mozambique

Dyann Wirth, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, États-Unis d'Amérique

Figure A1.1. Résumé du processus d'élaboration de la Stratégie



## Annexe 2.

# Définitions de la résistance

**Résistance aux antipaludiques** : Aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées, mais comprises dans les limites de tolérance du sujet.

**Multirésistance** : Résistance à plus de deux composés antipaludiques appartenant à des classes chimiques distinctes. L'expression se réfère habituellement à la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine et à un troisième composé antipaludique.

**Échec thérapeutique (≠ résistance)** : Incapacité du traitement à provoquer l'élimination des parasites présents dans le sang du patient et à éviter leur recrudescence (c'est-à-dire une récurrence de la parasitémie asexuée du ou des mêmes génotypes à l'origine de l'affection initiale) après l'administration d'un antipaludique. De nombreux facteurs peuvent contribuer à l'échec thérapeutique, notamment un dosage incorrect en fonction du poids, une médiocre observance du traitement par le patient, une faible absorption du produit, la qualité inférieure du produit et les interactions et la résistance médicamenteuses. La plupart de ces facteurs sont traités dans les études de l'efficacité thérapeutique (TES)

**Résistance partielle à l'artémisinine** : Élimination retardée, après l'administration d'un antipaludique contenant un dérivé de l'artémisinine, d'une souche parasitaire porteuse d'une mutation ou d'une série de mutations particulières validées comme étant associées à cette élimination retardée, malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées, mais comprises dans les limites de tolérance du sujet.

La présence d'une résistance partielle à l'artémisinine dans une zone donnée doit être confirmée au moyen d'une étude de contrôle de la qualité. À ce jour, seules ont été validées les mutations de *PfKelch13* comme marqueurs de cette résistance partielle. La résistance partielle à l'artémisinine est confirmée dans un site dès que l'on constate dans une étude de contrôle de la qualité utilisant une CTA ou une monothérapie d'artésunate que plus de 5 % des patients sont porteurs de mutations de *PfKelch13* validées comme marqueurs de la résistance et avec une élimination retardée mise en évidence soit par une parasitémie persistante détectée par microscopie après 72 heures ( $\pm$  2 heures, c'est-à-dire le troisième jour), soit par une demi-vie d'élimination du parasite  $\geq$  5 heures. Une liste des mutations de *PfKelch13* validées (c'est-à-dire associées de manière significative à une élimination retardée des parasites et identifiées comme ayant une sensibilité réduite en utilisant un test RSA) et des marqueurs potentiels (c'est-à-dire associés de manière significative à une élimination retardée des parasites et identifiés comme ayant une sensibilité réduite en utilisant un test RSA) est constamment actualisée sur le site Web du Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS (1).

Si la sensibilité à l'artémisinine peut continuer à diminuer par la suite, il faut souligner qu'on n'a pas observé jusqu'ici de modification conduisant d'une élimination retardée à une complète résistance à l'artémisinine. Il est difficile de créer une telle résistance complète *in vitro* et les risques biologiques de son émergence sont faibles. Il n'est donc pas correct d'utiliser l'expression « **résistance à l'artémisinine** » sur la base des données actuellement disponibles. L'emploi de « résistance partielle » ou de « tolérance » permettrait donc d'apporter ultérieurement une modification aux messages si la situation venait à s'aggraver.

Dans son premier document en anglais sur le sujet en 2008 (2), l'OMS utilisait l'expression « **artémisinin tolerance** ». Le mot « tolerance » a été utilisé pour décrire l'élimination retardée (3), ce qui du point de vue biologique correspond aux observations actuelles concernant *PfKelch13* dans la sous-région du Grand Mékong et en Afrique. Le public cible qui ne comprend pas uniquement des experts scientifiques pourrait toutefois ne pas estimer la nuance de la tolérance comme scientifiquement plus correcte. Il est donc préférable de parler de **résistance partielle**.

La principale menace de la résistance partielle à l'artémisinine est liée à un risque potentiel accru d'émergence de novo d'une résistance ou de propagation d'une résistance préexistante à des médicaments associés, conduisant à terme à un échec thérapeutique de la CTA. Les préoccupations liées à l'élimination retardée n'enlèvent rien à la nécessité d'élargir l'accès aux CTA. L'élimination retardée liée aux mutations de *PfKelch13* ne permet pas nécessairement de prévoir l'échec thérapeutique des CTA et l'élimination retardée à elle seule ne conduit pas à une augmentation significative des taux d'échec des CTA. Mais en association avec une résistance aux médicaments associés, des taux d'échec très élevés ont été signalés.

L'expression « **résistance aux CTA** » n'a pas été approuvée par le Groupe technique d'experts sur la pharmacorésistance en 2015 et a été remplacée par « **échec thérapeutique des CTA** », qui se réfère à un échec causé par l'échec thérapeutique d'un médicament associé (ou résistance en cas de confirmation dans des tests *in vitro* des données pharmacocinétiques et/ou des marqueurs moléculaires), indépendamment de l'association avec l'élimination retardée des parasites.

## Références bibliographiques

1. Efficacité des médicaments antipaludiques et pharmacorésistance [site Web]. Dans : Programme mondial de lutte contre le paludisme. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/case-management/drug-efficacy-and-resistance>, consulté le 7 septembre 2022).
2. Global malaria control and elimination: report of a technical review. Geneva: World Health Organization; 2008 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43903>, consulté le 7 septembre 2022).
3. Brauner A, Fridman O, Gefen O, Balaban NQ. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:320–30. doi:10.1038/nrmicro.2016.34.

# Annexe 3.

## La menace de la résistance et son impact potentiel

Les implications de la résistance aux antipaludiques sont nombreuses et complexes à estimer. Pour un pays donné, les conséquences de sa propagation dépendront du cadre de transmission, de la solidité du système de santé, du type de résistance et de la disponibilité de médicaments de remplacement. On trouvera ci-dessous une liste de certaines conséquences possibles, basées en partie sur l'expérience d'autres régions ou sur l'apparition antérieure de la résistance au traitement antipaludique en Afrique. On peut notamment mentionner les suivantes :

- augmentation de la transmission due à la résistance partielle à l'artémisinine s'il est démontré que celle-ci accroît le portage de gamétocytes ;
- augmentation de la transmission due à la recrudescence causée par la résistance à un médicament associé ;
- augmentation de la morbidité et de la mortalité – bien que non observée dans la sous-région du Grand Mékong elle pourrait être une conséquence d'une transmission accrue en Afrique ;
- coûts économiques sous-jacents dus aussi bien aux soins répétés à donner aux patients infectés par des parasites résistants qu'à la perte de productivité consécutive à l'augmentation de la morbidité (par exemple absence au travail pour cause de maladie ou pour s'occuper d'un enfant malade, l'absentéisme scolaire) ou de la mortalité (années de vie productive perdues du fait d'un décès prématuré) ;
- nécessité de passer rapidement à l'utilisation d'une autre CTA en cas de données probantes sur l'échec d'un médicament associé, avec des implications opérationnelles telles qu'un changement de politique, une nouvelle formation à assurer et l'examen des chaînes d'approvisionnement, ainsi que l'augmentation de coût éventuelle liée au nouveau produit ;
- risque spécifique lié à la luméfantrine, l'artéméther-luméfantrine étant la CTA la plus employée en Afrique à ce jour – la résistance à la luméfantrine porterait aussi un sérieux coup aux récents efforts de recherche-développement, car la combinaison la plus prometteuse (en phase exploratoire sur le patient (phase IIb)) non basée sur l'artémisinine, à savoir le ganaplacide-luméfantrine, est fondée sur la luméfantrine (1) ;
- risque de voir disparaître l'option des triples CTA fondée sur les médicaments actuellement disponibles (artéméther-luméfantrine-amodiaquine) en cas de poursuite de la propagation de la résistance partielle à l'artémisinine et d'observation d'une résistance aux médicaments associés ;
- risque disproportionné auquel seront probablement exposés les plus vulnérables comme les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes surtout dans les groupes les plus pauvres, entravant les efforts pour plus de justice sociale et aggravant les inégalités.

Les effets estimés dans cette section sont énumérés au **Tableau A3.1**.

**Tableau A3.1. Évaluation de l'impact sanitaire et économique**

Type d'impact	Impact	Description
Impact sanitaire	Augmentation du nombre de cas de paludisme	Nombre estimatif de cas supplémentaires comparativement à un scénario sans résistance <i>Note: directement tiré du modèle de l'Imperial College London</i>
	Augmentation du nombre de cas de paludisme grave	Nombre estimatif de cas supplémentaires graves dérivés uniquement de la transmission accrue <i>Note: cas hospitalisés uniquement, directement tiré du modèle de l'Imperial College London</i>
	Surmortalité	Surmortalité estimative dérivée uniquement de l'augmentation des cas graves
Impact économique	Coût des soins aux cas de paludisme non compliqué	Coût d'un TDR et d'une CTA et coût de l'administration en ambulatoire
	Coût des soins aux cas de paludisme grave hospitalisés	Coût du traitement des cas de paludisme grave (par exemple coût des antipaludiques, occupation des lits, etc.)
	Coût de l'introduction d'un nouveau traitement de première intention <i>(Note: seul le supplément de coût d'un nouveau produit a été estimé)</i>	Supplément de coût lié à un nouveau produit <i>Note: coût non récurrent ne tenant pas compte du changement de politique, de la formation et du coût de la mise en œuvre</i>
	Pertes de productivité	Pertes dues à l'absentéisme au travail pour maladie ou pour de s'occuper d'un enfant malade et à un décès prématuré

Beaucoup d'inconnues subsistent concernant les effets sanitaires associés à la résistance aux antipaludiques. Les scénarios décrits ci-dessous sont purement hypothétiques. Il s'agit dans cette section de donner une idée de l'impact sanitaire (voir le **Tableau A3.2**) et des coûts économiques (voir la **Figure A3.1**) à supporter en cas d'émergence et de propagation ultérieures de la résistance aux antipaludiques en Afrique. Les estimations présentées reposent sur des études et des données issues de modèles mathématiques. Les résultats sont à interpréter dans le contexte d'autres éléments et d'une recherche plus large et à compléter par les données recueillies sur le terrain pour affiner les prévisions.

## Scénarios concernant l'évolution de la résistance en Afrique

En 2016, des chercheurs à l'Imperial College London ont mis au point un modèle de simulation pour estimer les impacts potentiels de la résistance à l'artémisinine et/ou aux médicaments associés en Afrique (2). Deux formes de résistance sont envisagées dans l'étude : i) la résistance partielle à l'artémisinine conduisant à une élimination retardée des parasites chez un certain pourcentage de sujets traités ; et ii) la résistance aux médicaments associés conduisant, chez un certain pourcentage de sujets qui semblaient initialement avoir éliminé l'infection, à une recrudescence symptomatique (clinique) ou asymptomatique (parasitologique) de l'infection.

L'appel à l'action de la présente Stratégie repose sur les trois scénarios suivants développés dans l'étude :

1. **Scénario 1 : Résistance partielle à l'artémisinine largement répandue et médicament associé encore efficace** : dans ce scénario, l'élimination retardée touche 48 % des sujets infectés, le médicament associé garde son efficacité et une recrudescence n'est observée que chez 6 % des patients.
2. **Scénario 2 : Résistance partielle à l'artémisinine moyennement répandue et résistance modérée au médicament associé** : dans ce scénario, l'élimination retardée touche 32 % des sujets infectés, le médicament associé garde en partie son efficacité et une recrudescence est observée chez 13 % des patients traités.
3. **Scénario 3 : Résistance partielle à l'artémisinine largement répandue et forte résistance au médicament associé** : dans ce scénario, l'élimination retardée touche 54 % des sujets infectés, le médicament associé n'est plus efficace et une recrudescence est observée chez 45 % des patients traités.

Les niveaux de la résistance partielle à l'artémisinine et de la résistance aux médicaments associés utilisés dans l'étude de base ont été empruntés à des études effectuées en Asie du Sud-Est. Ils sont utilisés pour établir les paramètres du modèle et définir les trois scénarios. Le modèle permet de simuler l'impact des scénarios dans différentes situations en Afrique, en tenant compte des données locales provenant de la première unité administrative pour l'Afrique, concernant la démographie sous-jacente, la prévalence des parasites, les tendances saisonnières de la transmission et la couverture des moustiquaires imprégnées d'insecticide. Les scénarios envisagent un niveau de résistance fixe en supposant qu'on n'a pas par ailleurs cherché à en atténuer les effets pendant la période considérée.

## L'impact sanitaire en Afrique

L'estimation du nombre de cas de paludisme supplémentaires résultant directement du modèle établi par l'Imperial College London (2) est fondée sur les hypothèses suivantes :

- Tous les antipaludiques utilisés sont des CTA (le modèle ne considérant pas d'autres interventions fondées sur des antipaludiques tels que la chimioprévention saisonnière).
- La résistance à l'artémisinine ou au médicament associé est uniforme et fixe pour l'ensemble de l'Afrique.
- La résistance reste constante aux niveaux indiqués dans les scénarios tout au long de la période de cinq ans (ce qui signifie qu'elle est considérée comme étant au même niveau à partir de la première année et que l'on n'a pas prévu de période où elle progresserait pour atteindre un plateau).
- Chez les sujets concernés, la probabilité d'une recrudescence qui sera asymptomatique est plus élevée dans les zones à forte prévalence que dans les zones à faible prévalence, car l'immunité acquise y est plus importante.

Le nombre de cas de paludisme supplémentaires graves est tiré de la même étude de l'Imperial College London (2). Il est important de noter que seuls les cas graves hospitalisés sont pris en compte. Le modèle sous-estime donc le nombre total de cas graves supplémentaires en excluant ceux qui ne seraient pas hospitalisés ; mais en même temps il surestime celui des cas graves hospitalisés du point de vue de la stricte définition du cas de l'OMS. En outre, comme il n'est pas clairement indiqué dans quelle mesure la résistance affecte le risque d'une infection évoluant vers un cas grave, les cas de paludisme supplémentaires graves dans l'estimation

sont dus uniquement à la transmission accrue et aux cas supplémentaires résultant d'une recrudescence au niveau d'une infection clinique chez les sujets traités. Par conséquent, le modèle tient compte des cas symptomatiques, alors même que les échecs parasitologiques provoquant des cas asymptomatiques peuvent aussi avoir des manifestations cliniques graves, conduisant potentiellement à une issue fatale (3).

Le nombre de décès supplémentaires a été calculé séparément. Une étude effectuée en 2003 a permis d'observer une association entre la propagation de la résistance à la chloroquine en Afrique pendant les années 80 et la hausse de la mortalité en Afrique orientale et australe (4). Plusieurs études ont également souligné la corrélation entre l'échec thérapeutique et la progression de l'anémie grave et de la mortalité (5) ainsi que la corrélation (au moins chez l'enfant) entre la nécessité d'une transfusion et le risque de transmission transfusionnelle du VIH (6). L'impact de la résistance aux antipaludiques sur la santé publique risque toutefois d'être moins prononcé aujourd'hui qu'il ne l'a été pendant les années 80 et 90.

L'estimation présentée ci-dessous découle des cas supplémentaires évoluant vers des cas graves et une issue fatale. On a repris les hypothèses de base d'une autre étude de modélisation mathématique (7) dans laquelle la mortalité globale due au paludisme était supposée proportionnelle à l'incidence des cas graves hospitalisés. Pour prévoir la mortalité globale par paludisme, l'incidence des cas hospitalisés est multipliée par 0,215. Le même multiplicateur a été appliqué ici au nombre de cas graves hospitalisés, une méthodologie aboutissant à une estimation élevée du nombre total de décès qui découlerait des cas supplémentaires de paludisme. Le multiplicateur présente toutefois plusieurs limites, car il ne tient pas compte des différences entre la létalité des cas en raison de l'accès variable aux soins (8). Des recherches plus approfondies s'imposent sur les données de terrain pour déterminer l'impact de la résistance sur la mortalité.

**Tableau A3.2. Impact sanitaire d'une résistance partielle à l'artémisinine et d'une résistance au médicament associé en Afrique, par année**

	Scénario 1 Résistance partielle à l'artémisinine largement répandue, médicament associé encore efficace	Scénario 2 Résistance partielle à l'artémisinine moyennement répandue, résistance modérée au médicament associé	Scénario 3 Résistance partielle à l'artémisinine largement répandue, forte résistance au médicament associé
Nombre de cas supplémentaires <sup>a</sup>	+2m	+5m	+16m
Nombre de cas supplémentaires de paludisme grave <sup>b</sup> (cas hospitalisés uniquement)	+44k	+122k	+364k
Surmortalité <sup>b</sup>	+9k	+26k	+78k

Notes : **a** arrondi au million le plus proche, **b** arrondi au millier le plus proche

**Note :** Le **Tableau A3.2** indique le nombre de cas **par année**, en supposant une distribution linéaire des cas supplémentaires sur une période de cinq ans (2016–2020) estimés dans le modèle de l'Imperial College London, ce qui signifie que le résultat obtenu a été divisé par 5, conformément à l'hypothèse du modèle d'un niveau constant atteint dès la première année

La résistance aux médicaments associés constitue une menace majeure. Une préoccupation prioritaire vise à réagir à l'émergence et à la propagation de la résistance partielle à l'artémisinine en raison surtout du fait qu'on ne dispose d'aucune solution de remplacement viable. Mais le modèle montre que l'échec thérapeutique du médicament associé conduirait à une augmentation

du nombre de cas et de la morbidité plus importante que celle qui serait observée à cause de la seule résistance partielle à l'artémisinine.

## L'impact économique en Afrique

On peut distinguer deux catégories d'effets de la résistance aux antipaludiques sur les coûts (9):

- le coût direct de l'accès aux services de diagnostic et de traitement<sup>1</sup> et de leur prestation du point de vue respectivement du patient et du prestataire (le système de soins de santé) ;
- le coût indirect comprenant des éléments comme la perte de productivité due au temps de travail perdu pour cause de maladie personnelle ou de la nécessité de s'occuper d'un malade

Le coût est envisagé du point de vue du pays et comprend le coût supporté par l'ensemble des parties concernées par les soins aux cas de paludisme, y compris les patients et les aidants (dépenses directes pour un TDR et une CTA ou lors de l'hospitalisation, perte de revenu due à l'absence au travail) et les prestataires de soins (coût de l'achat de produits, coûts des consultations en ambulatoire ou des soins aux patients hospitalisés). Le coût total a été estimé pour l'ensemble du continent africain sur une année.

### Coût direct

Le coût total du traitement des cas supplémentaires non compliqués, résultant soit de la transmission accrue soit des échecs thérapeutiques ayant évolué vers des cas symptomatiques, a été calculé comme représentant la somme du coût des produits (CTA + TDR) et du coût de la prestation de services en ambulatoire multiplié par le nombre de cas supplémentaires accédant aux soins, lequel était obtenu en multipliant le nombre total de cas supplémentaires par le pourcentage des enfants de moins de cinq ans fébriles au cours des deux dernières semaines ayant été amenés à une consultation pour un conseil ou un traitement comme indicateur indirect (sur la base des enquêtes sur les ménages les plus récentes effectuées en Afrique subsaharienne (10)). Par souci de simplicité, on a admis que toutes les personnes demandant des soins subiraient un TDR et recevraient une CTA. Le coût moyen total pour le TDR et la CTA était de 0,70 USD par cas<sup>2</sup> et une valeur moyenne de 5,50 USD a été retenue pour le coût de la prestation des services en ambulatoire (moyenne calculée selon les données WHO-CHOICE pour les établissements de soins à tous les niveaux dans la Région africaine de l'OMS (11)) – soit un coût total de 6,20 USD pour le traitement par cas de paludisme non compliqué.

Le coût total du traitement des cas graves supplémentaires a été calculé en multipliant le coût unitaire des cas hospitalisés pour un paludisme grave par le nombre de patients hospitalisés d'après le modèle de l'Imperial College London. Le coût moyen de 30,50 USD par lit et par jour pour la prestation de services de santé aux patients hospitalisés (moyenne calculée selon les données WHO-CHOICE pour les établissements de soins à tous les niveaux dans la Région africaine de l'OMS (11)) a été multiplié par une durée moyenne d'hospitalisation de 7,8 jours (12). Le résultat obtenu a ensuite été ajouté au coût moyen d'un traitement par injection d'artésunate de 1,35 USD par flacon de 60 mL, multiplié par trois injections, ce qui a donné un coût total du traitement de 242 USD par cas grave (13).

L'introduction d'un nouveau traitement de première intention comprend un coût non récurrent dû à des éléments comme le changement de politique, la formation et la mise en œuvre ainsi qu'un coût récurrent lié au coût plus élevé du nouveau produit (en supposant qu'il est supérieur au prix du produit qu'il remplace). Seul celui-ci est estimé ici, le prix moyen pondéré de la nouvelle CTA étant évalué à 2 USD (14).

1 À l'exclusion du coût du transport

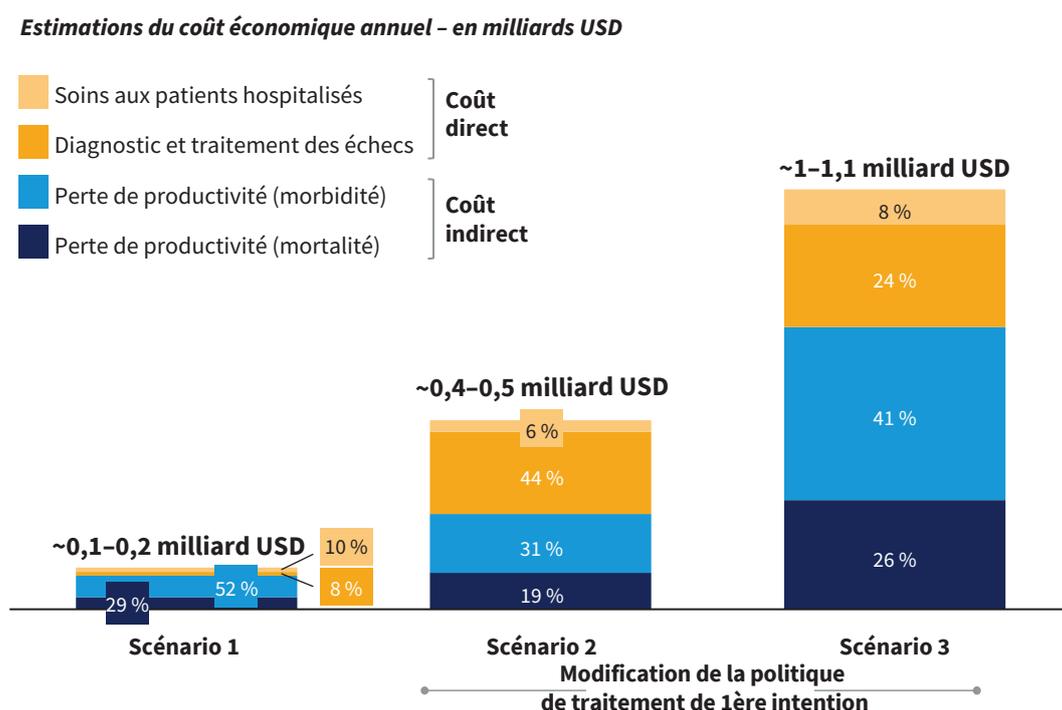
2 Prix moyen pondéré d'une CTA et d'un TDR en 2020 du mécanisme d'achat groupé du Fonds mondial

## Coût indirect

La perte de productivité envisagée dans le présent document est le résultat de la surmorbidity et de la surmortalité. La perte de productivité due aux adultes devant s'occuper d'un enfant malade ou absents du travail pour cause de maladie a été estimée en supposant que chaque échec thérapeutique et cas de paludisme non compliqué entraîne la perte d'une semaine de productivité<sup>1</sup> et chaque cas grave une perte de trois semaines (15). Ces pertes ont été évaluées en se référant au produit intérieur brut (PIB) par habitant<sup>2</sup> pour chaque pays (16). La perte de productivité due à la mortalité prématurée a été calculée sur la base de l'approche du capital humain,<sup>3</sup> selon l'estimation contenue dans une étude effectuée en République-Unie de Tanzanie et couvrant la période 2006-2015 (17).

L'estimation de la productivité perdue présente certaines limitations. La méthodologie suivie utilise notamment une méthode de calcul similaire pour les différentes tranches d'âge en appliquant des hypothèses non différenciées pour les adultes et les tranches d'âge inférieures. D'autres recherches devront être entreprises pour comprendre comment le paludisme dans ces tranches d'âge affecte la productivité des aidants. La perte de productivité due aux décès prématurés est en outre sensible au taux d'actualisation adopté pour le calcul. Il existe aussi d'autres limitations concernant l'utilisation du PIB par exemple qu'il faudra approfondir. On trouvera ci-dessous à la **Figure A3.1** un coût total par année.

**Figure A3.1. Coût total de l'inaction du point de vue du prestataire et du patient/ménage dû à la résistance partielle à l'artémisinine et à la résistance aux médicaments associés, par année dans les trois scénarios, en milliards USD**



1 Pour l'échec thérapeutique, on tient compte uniquement de la semaine supplémentaire de productivité perdue pour estimer le surcoût dû à la résistance.

2 En appliquant une quote-part au PIB annuel : nombre de cas (non compliqués/graves) \* nombre de semaines de productivité perdue \* PIB du pays par habitant/52 (source : (16)) sur la base du nombre de semaines perdues.

3 La productivité perdue à cause de la mortalité prématurée par paludisme, corrigée d'un taux d'actualisation pour obtenir la valeur actuelle du coût futur. Sur la base de l'article, on utilise un taux de 2,5 par décès \* PIB par habitant \* nombre de décès.

Si la perte de productivité représente la part la plus importante de l'impact économique de la résistance aux antipaludiques, estimée selon la méthodologie décrite ci-dessus, l'inaction pourrait entraîner un coût direct récurrent pour les patients, les familles et les prestataires de soins, surtout en cas de modification de la politique sur les CTA.

Les hypothèses et paramètres considérés ici sont relativement prudents. On n'a pas tenu compte de l'impact de la résistance dans d'autres domaines où les conséquences pourraient être dramatiques, notamment l'aide sociale, l'équité, le bien-être et d'autres affections associées au paludisme. Les enfants, qui sont les plus touchés par la maladie, acquerront probablement moins de connaissances à l'école en raison de leurs absences répétées ou de difficultés de concentration et risquent davantage d'être touchés par des handicaps à plus long terme (18, 19). Si l'on s'attend à avoir une espérance de vie plus courte à cause du paludisme, on aura moins tendance à épargner ou à investir en faveur du capital humain, et donc du développement des compétences, des connaissances et de l'expérience, par exemple. Par ailleurs, la résistance aux antipaludiques constitue une menace biologique de nature à entraver l'éradication de la maladie, ce qui retardera encore plus les avantages économiques et sociaux considérables susceptibles d'en découler (20).

L'impact sanitaire et économique représente le coût qu'entraînerait l'inaction face au problème de la résistance. Son ampleur justifie un appel aux dirigeants et aux décideurs pour qu'ils interviennent de manière prompte et efficace contre la menace et les effets potentiels de la résistance partielle à l'artémisinine et de la résistance aux médicaments associés.

## Références bibliographiques

1. Journée mondiale de lutte contre le paludisme 2022 : perspectives de nouvelles interventions [site Web]. Dans : Campagnes mondiales de santé publique de l'OMS. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022 (<https://www.who.int/fr/campaigns/world-malaria-day/2022>, consulté le 7 septembre 2022).
2. Slater HC, Griffin JT, Ghani AC, Okell LC. Assessing the potential impact of artemisinin and partner drug resistance in sub-Saharan Africa. *Malar J.* 2016;15:10. doi:10.1186/s12936-015-1075-7.
3. Chen I, Clarke SE, Gosling R, Hamainza B, Killeen G, Magill A, et al. "Asymptomatic" malaria: a chronic and debilitating infection that should be treated. *PLoS Med.* 2016;13(1):e1001942. doi:10.1371/journal.pmed.1001942.
4. Korenromp EL, Williams BG, Gouws E, Dye C, Snow RW. Measurement of trends in childhood malaria mortality in Africa: an assessment of progress toward targets based on verbal autopsy. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(6):349-58. doi:10.1016/s1473-3099(03)00657-1.
5. White NJ. Anaemia and malaria. *Malar J.* 2018;17:371. doi:10.1186/s12936-018-2509-9.
6. Trape JF. The public health impact of chloroquine resistance in Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64Suppl. doi:10.4269/ajtmh.2001.64.12.
7. Griffin JT, Bhatt S, Sinka ME, Gething PW, Lynch M, Patouillard E, et al. Potential for reduction of burden and local elimination of malaria by reducing *Plasmodium falciparum* malaria transmission: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:465-72. doi:10.1016/S1473-3099(15)00423-5.
8. Camponovo F, Bever CA, Galactionova K, Smith T, Penny MA. Incidence and admission rates for severe malaria and their impact on mortality in Africa. *Malar J.* 2017;16:1 doi:10.1186/s12936-016-1650-6.
9. Institute of Medicine (US) Committee on the Economics of Antimalarial Drugs, Arrow KJ, Panosian C, Gelband H, editors. Saving lives, buying time: economics of malaria drugs in an age of resistance. Washington (DC): National Academies Press; 2004 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009879/>, consulté le 7 septembre 2022).
10. World malaria report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/350147>, consulté le 12 juin 2022).

11. WHO-CHOICE estimates of cost for inpatient and outpatient health service delivery. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/m/item/who-choice-estimates-of-cost-for-inpatient-and-outpatient-health-service-delivery>, consulté le 7 septembre 2022).
12. Khuu D, Eberhard ML, Bristow BN, Javanbakht M, Ash LR, Shafir SC, et al. Risk factors for severe malaria among hospitalized patients in the United States, 2000–2014. *Infect Dis Health*. 2018;23:93–106. doi:10.1016/j.idh.2018.01.002.
13. Pooled procurement mechanism reference pricing: antimalarial medicines (quarter 1 2022). Geneva: The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2022 ([https://www.theglobalfund.org/media/5812/ppm\\_actreferencepricing\\_table\\_en.pdf](https://www.theglobalfund.org/media/5812/ppm_actreferencepricing_table_en.pdf), consulté le 7 septembre 2022).
14. Williams HA, Durrheim D, Shretta R. The process of changing national malaria treatment policy: lessons from country-level studies. *Health Policy Plan*. 2004;19:356–70. doi:10.1093/heapol/czh051.
15. Lubell Y, Dondorp A, Guérin PJ, Drake T, Meek S, Ashley E, et al. Artemisinin resistance: modelling the potential human and economic costs. *Malar J*. 2014;13:452. doi:10.1186/1475-2875-13-452.
16. GDP (current US\$) [database]. Washington (DC): World Bank; 2020 (<https://databank.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD/1ff4a498/Popular-Indicators>, consulté le 20 avril 2022).
17. Rumisha SF, George J, Bwana VM, Mboera L. Years of potential life lost and productivity costs due to premature mortality from six priority diseases in Tanzania, 2006–2015. *PLoS One*. 2020;15:e0234300. doi:10.1371/journal.pone.0234300.
18. Fernando SD, Gunawardena DM, Bandara MR, De Silva D, Carter R, Mendis KN, et al. The impact of repeated malaria attacks on the school performance of children. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:582–8. doi:10.4269/ajtmh.2003.69.582.
19. Idro R, Kakooza-Mwesige A, Asea B, Ssebyala K, Bangirana P, Opoka RO, et al. Cerebral malaria is associated with long-term mental health disorders: a cross sectional survey of a long-term cohort. *Malar J*. 2016;15:184. doi:10.1186/s12936-016-1233-6.
20. Éradication du paludisme : avantages, scénarios futurs et faisabilité : rapport du Groupe consultatif stratégique sur l'éradication du paludisme. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342169>, consulté le 7 septembre 2022).

# Annexe 4.

## Arbre détaillé des facteurs de résistance

On trouvera dans cette section (voir la **Figure A5.1**) un tableau détaillé des facteurs de résistance liés au traitement qui sont présentés sous forme d'un arbre à quatre niveaux de granularité, du niveau macro (le niveau 1) au niveau 4 correspondant aux causes profondes des facteurs. L'arbre a été établi sur la base d'un examen général de la littérature et d'un processus de consultation.

**Figure A4.1. Arbre détaillé des facteur de résistance**

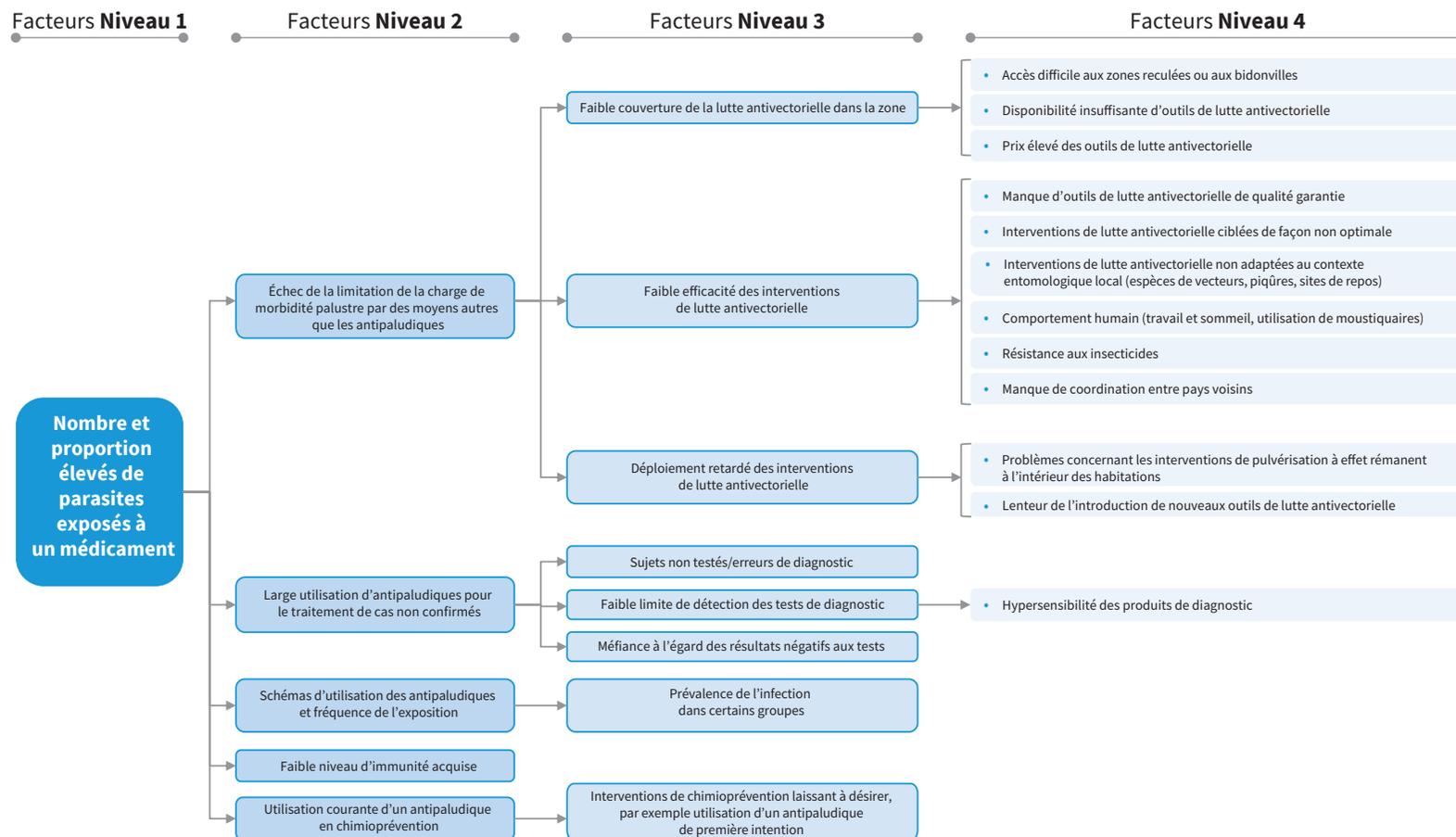


Figure A4.1. Arbre détaillé des facteurs de résistance (suite)

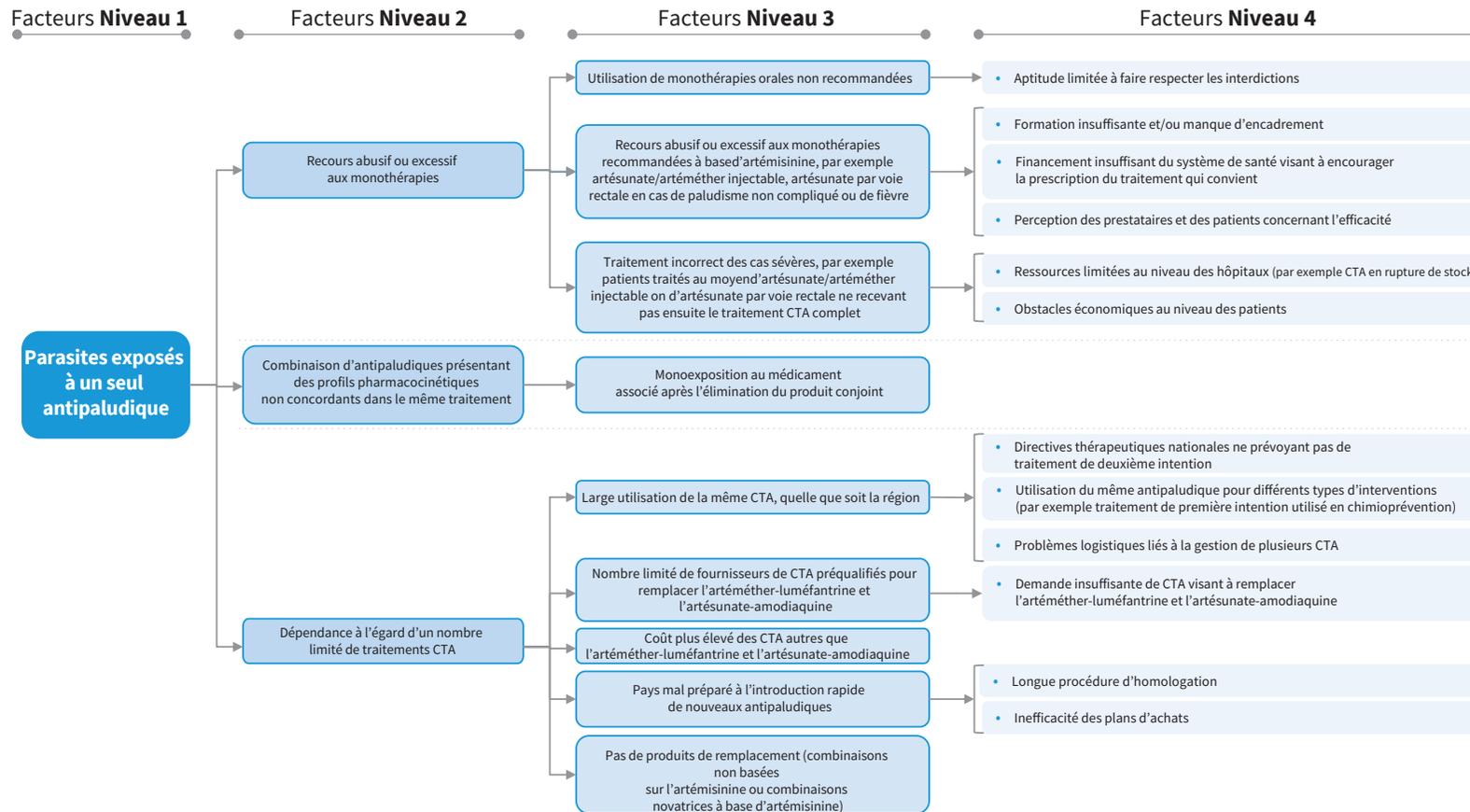


Figure A4.1. Arbre détaillé des facteurs de résistance (suite)

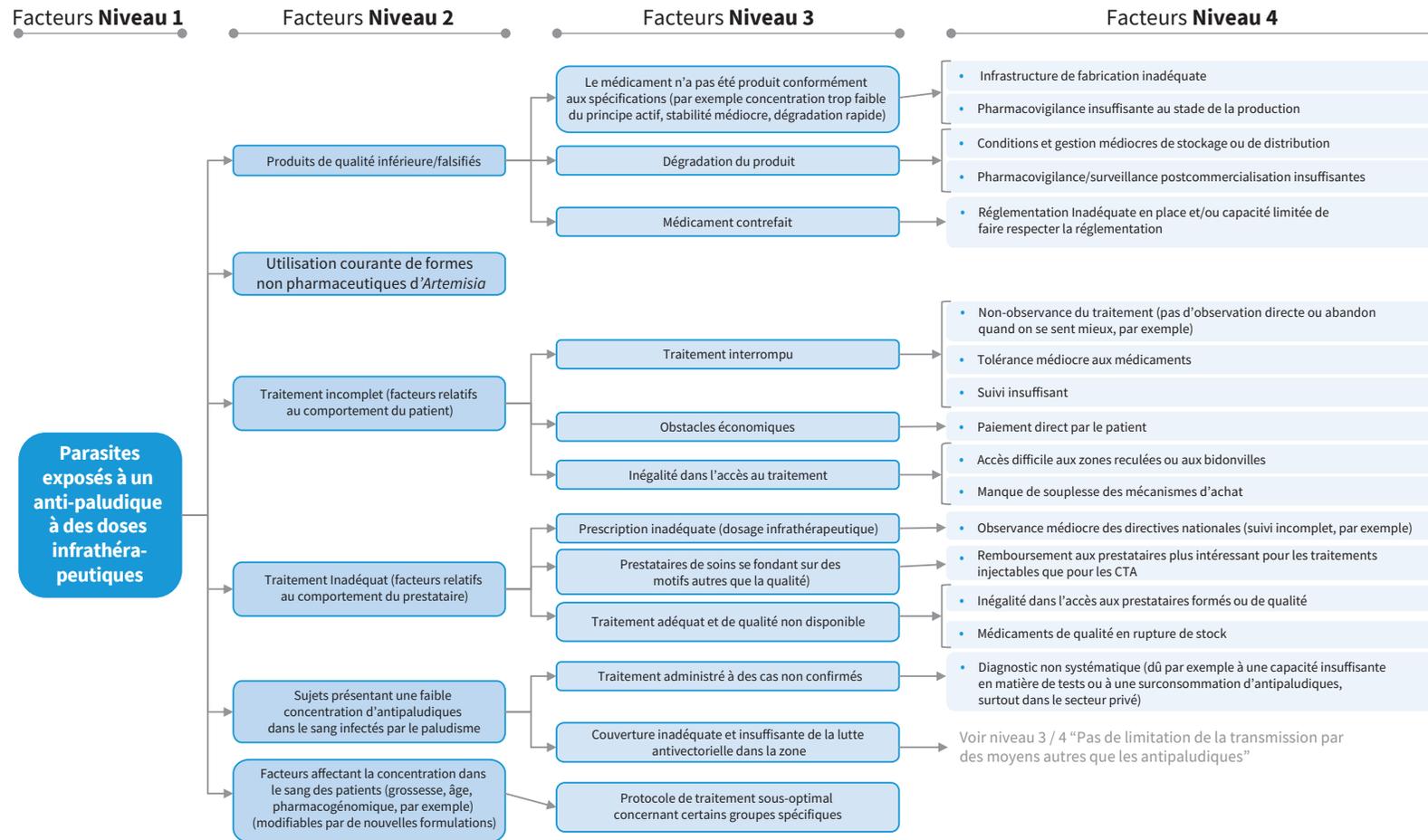


Figure A4.1. Arbre détaillé des facteurs de résistance (suite)

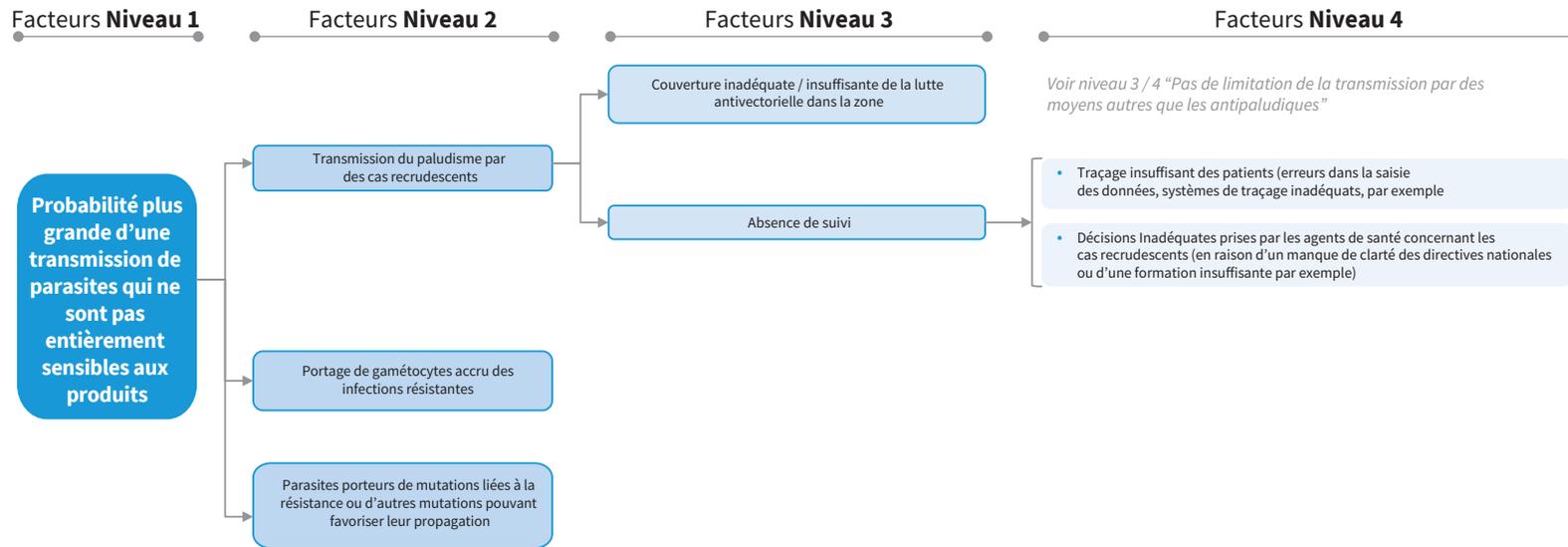
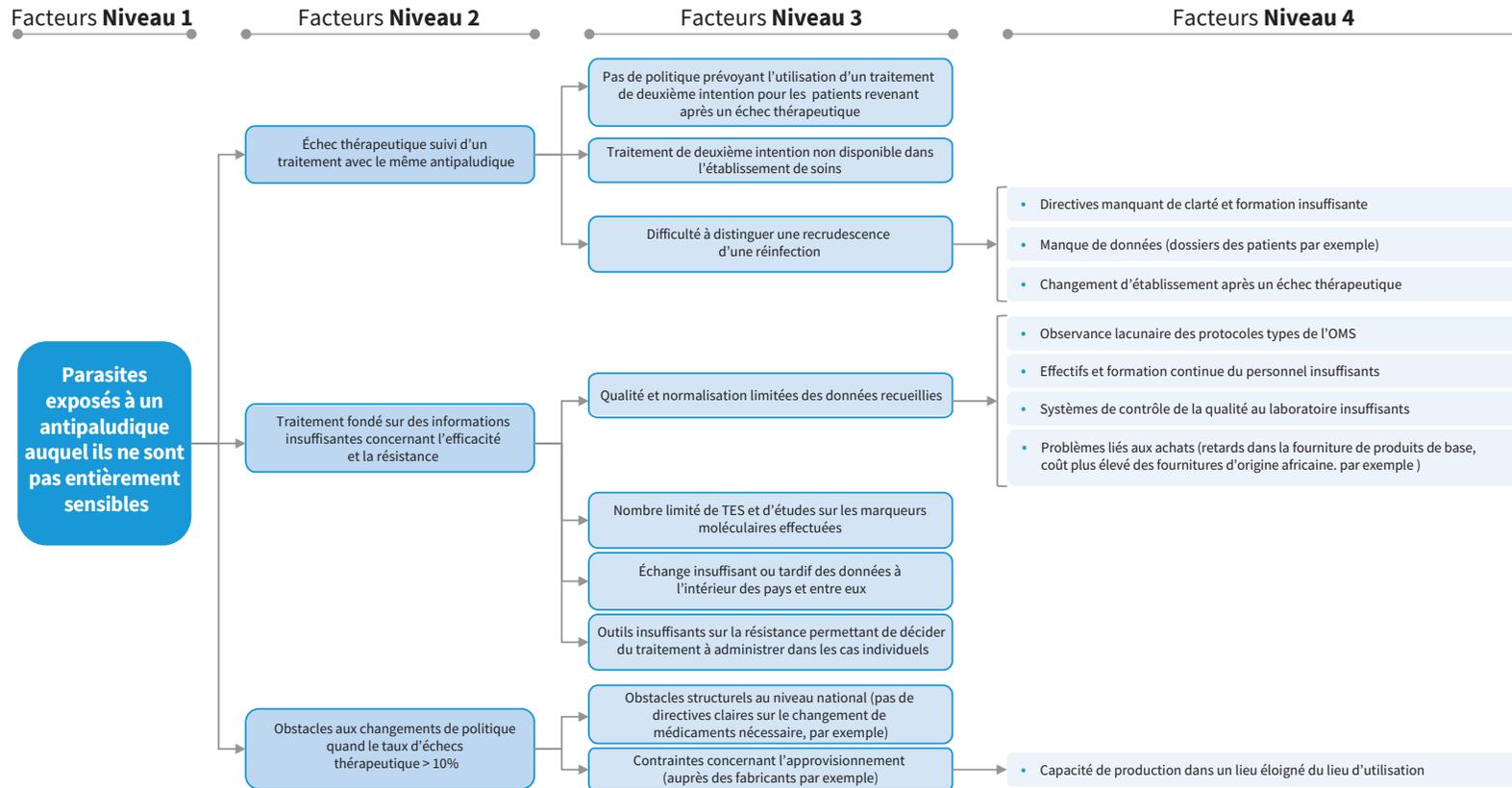


Figure A4.1. Arbre détaillé des facteurs de résistance (suite)



# Annexe 5.

## Évaluation préliminaire des pays pour déterminer l'ordre de priorité des interventions

Pour mettre en œuvre la Stratégie, les pays devront d'abord évaluer la situation concernant l'état de la résistance sur leur territoire et les facteurs qui la favorisent, les capacités dont ils disposent et les goulets d'étranglement qui ont pu entraver la mise en œuvre efficace et durable des interventions dans le passé. Cette évaluation visera à établir l'ordre de priorité des différentes interventions proposées dans la Stratégie et à en déterminer les cibles.

Cette annexe contient une liste des principaux points sur lesquels l'évaluation peut porter, en sachant que certaines données pourraient ne pas être directement disponibles et que leur collecte entraînerait des coûts non négligeables. On a défini une série d'éléments de base et une liste plus large d'éléments qui pourront être inclus dans l'évaluation si les ressources le permettent. En outre, les pays devront se prévaloir des évaluations existantes ou en cours pour compléter les informations déjà disponibles et réduire ainsi la charge de travail concernant la collecte de données.

L'évaluation devra mettre l'accent sur trois domaines principaux : l'état de la résistance et la situation épidémiologique, les facteurs favorisant la résistance et les systèmes de santé et de réglementation de manière générale.

### Éléments à évaluer en priorité

Si les ressources et les données pour mener l'évaluation de base sont limitées, il faudra privilégier en priorité les domaines ci-après.

#### 1. État de la résistance et situation épidémiologique

- **Revue des données sur l'efficacité dans le pays et la région :** Il s'agit de fournir une vue d'ensemble des données sur l'efficacité des traitements de première et de deuxième intention et des mesures de chimioprévention utilisés dans le pays, ainsi que des éléments disponibles concernant d'autres CTA. Les données devront être examinées pour détecter d'éventuels changements de tendance ou l'émergence d'une résistance.
- **Revue des données sur les marqueurs moléculaires connus dans le pays et la région :** Il s'agit de fournir une vue d'ensemble des données sur les marqueurs moléculaires de la résistance partielle à l'artémisinine (mutations de *PfKelch13*) et, le cas échéant, les marqueurs de la résistance aux médicaments associés aux CTA.
- **Principales caractéristiques de l'épidémiologie du paludisme dans le pays :** Il pourra s'agir par exemple des tendances de la transmission, des espèces plasmodiales, des espèces de vecteurs et des caractéristiques de la population humaine (par exemple le niveau d'immunité).
- **Mouvements et tendances migratoires :** On indiquera l'ampleur du phénomène et ses caractéristiques, les comportements et les préférences des populations mobiles et des migrants ; on a en effet constaté dans le passé qu'un des points communs aux régions où une résistance est suspectée était la présence d'un nombre élevé de migrants et de groupes mobiles (1).

## 2. Facteurs favorisant la pharmacorésistance

- **Disponibilité de médicaments dans le pays :**
  - antipaludique(s) recommandé(s) dans les directives thérapeutiques nationales
  - antipaludique(s) approuvé(s) par l'autorité nationale de réglementation
  - antipaludique(s) produit(s) dans le pays
  - principaux mécanismes d'achat des médicaments importés dans le pays
  - antipaludique(s) disponible(s) pour le traitement des patients selon le secteur (public, privé formel, privé informel)
  - antipaludique(s) utilisés(s) en chimioprévention
  - disponibilité de monothérapies non recommandées comme les traitements d'artémisinine par voie orale
  - disponibilité de formes non pharmaceutiques d'*Artemisia* (tisane, par exemple).
- **Utilisation des médicaments :** passer en revue les informations disponibles concernant les traitements suivis par les patients, y compris l'utilisation de formes non pharmaceutiques d'*Artemisia*
  - utilisation (abusives) de monothérapies (par injection ou par voie rectale).
- **Observance des directives thérapeutiques – documentation de référence :** préciser l'accès aux ressources de base, comme les directives thérapeutiques nationales pour la prise en charge des cas de paludisme par les prestataires de soins publics et privés.
- **Observance des directives thérapeutiques – connaissances et compréhension :** connaissances sur les symptômes, la prévention, la nécessité d'un diagnostic parasitologique et l'observance des Liste élargie d'éléments à prendre en considération progressivement.

## Liste élargie d'éléments à prendre en considération progressivement

Les éléments ci-dessous pourront s'ajouter aux éléments prioritaires qui précèdent afin de donner une image plus complète de la situation initiale d'un pays.

### 1. État de la résistance et situation épidémiologique

#### 1.1. Faire le point de la situation actuelle concernant l'efficacité des antipaludiques, la résistance et la disponibilité des données.

- **Carte de la couverture des données :** Les études sur l'efficacité font appel à des ressources importantes et ne peuvent être menées qu'en nombre limité chaque année. Si l'on dispose uniquement de données pour certaines provinces ou cadres de transmission, il est important de le préciser et de combler ces lacunes.
- **Capacité et qualité :** Mettre en évidence les problèmes qui se posent concernant la capacité à entreprendre des études sur l'efficacité thérapeutique, des enquêtes et des analyses en laboratoire.
- **Échange de données à l'intérieur d'un pays et avec les pays voisins :** Faire le point de la situation actuelle et définir les obstacles à l'accès et à l'échange de données.

## 1.2. Déterminer les zones et les groupes dans lesquels le risque de l'apparition d'une résistance et de sa propagation est élevé.

- **Groupes qui n'ont pas accès ou qui n'ont qu'un accès limité aux services de santé réguliers et groupes plus exposés au risque de paludisme** : Il peut s'agir notamment de migrants et de populations mobiles (à l'intérieur du pays ou venant de l'étranger), de réfugiés, de personnel militaire et de populations en situation de conflit.
- **Groupes vulnérables ayant une immunité relativement faible contre la maladie** : Il s'agit notamment des enfants de moins de cinq ans, des femmes enceintes, des personnes vivant avec le VIH/sida et des groupes à faible immunité arrivant dans des zones de forte transmission. Il faudra également préciser les groupes les plus démunis et marginalisés, qui sont eux aussi plus exposés au risque palustre.
- **Données manquantes** : Déterminer les zones et les groupes pour lesquels les informations font défaut, par exemple ceux qui échappent aux systèmes de surveillance comme les migrants et le personnel militaire.
- **Tendances démographiques et sociales concernant l'accès aux services et les interventions de lutte antivectorielle** indiquées notamment par une ventilation des données selon le lieu, le genre, l'âge, l'activité professionnelle ou l'origine ethnique.
- **Tendances démographiques et sociales concernant l'utilisation abusive ou excessive des traitements** indiquées notamment par une ventilation des données selon le lieu, le genre, l'âge, l'activité professionnelle ou l'origine ethnique.
- **Charge et transmission** : Il s'agit notamment de la répartition géographique, démographique et sociale de la charge palustre.

## 2. Facteurs favorisant l'apparition d'une résistance

### 2.1. Comprendre ce qui conditionne l'accès aux produits de diagnostic, aux médicaments et aux interventions de lutte antivectorielle, leur disponibilité et leur utilisation.

- **Tendances en matière de demande de soins** : Examiner les informations disponibles indiquant à qui s'adressent les patients pour demander et recevoir un traitement antipaludique (au secteur public ou au secteur privé, par exemple).
- **Réglementation du secteur privé** : Passer en revue la réglementation en place régissant le secteur privé.
- **Groupes ayant recours à des traitements non conformes à la politique thérapeutique nationale** : Dans certains pays, d'importants groupes vulnérables, comme le personnel militaire, peuvent bénéficier de mesures d'approvisionnement et de politiques thérapeutiques différentes de celles suivies par le ministère de la santé et il faudra en évaluer la nature et les effets.
- **Chaîne d'approvisionnement** : Cartographier les chaînes d'approvisionnement du pays, y compris en ce qui concerne la distribution et le stockage ; évaluer en priorité les ruptures de stock dans le secteur public (leurs fréquence et causes profondes).
- **Qualité des médicaments tout au long de la chaîne d'approvisionnement** : Examiner les données disponibles sur la qualité des médicaments tout au long de la chaîne d'approvisionnement, les principaux facteurs pouvant être à l'origine d'une dégradation des produits (comme l'exposition à la chaleur) et les systèmes de suivi qui sont en place.
- **Disponibilité, utilisation et qualité des produits de diagnostic** :
  - données sur la disponibilité et l'utilisation de produits de diagnostic par secteur, notamment sur la proportion des patients traités par des antipaludiques faisant l'objet d'un diagnostic parasitologique

- qualité des produits de diagnostic, principaux problèmes affectant leur qualité et informations disponibles sur la présence et la prévalence des délétions des gènes *Pfhrp2/3*.
- **Disponibilité et utilisation d'interventions de lutte antivectorielle :**
  - disponibilité de données entomologiques sur les espèces, les tendances relatives aux piquûres et la résistance aux insecticides pour bien cibler les interventions de lutte antivectorielle
  - disponibilité et couverture des interventions de lutte antivectorielle par type
  - utilisation de la lutte antivectorielle et principaux problèmes affectant une extension de la couverture et de l'emploi.
- **Couverture et mise en œuvre des interventions de chimioprévention :**
  - couverture des interventions de chimioprévention
  - produits utilisés dans les interventions de chimioprévention
  - respect des Lignes directrices de l'OMS pour la lutte contre le paludisme (2) lors de la planification et de la mise en œuvre des interventions de chimioprévention.
- **Facteurs généraux favorisant l'apparition d'une résistance :** Selon la situation du pays, on pourra mener des recherches et évaluer les principaux facteurs de ce type, notamment les facteurs liés à l'environnement.

## 2.2. Comprendre les facteurs comportementaux affectant actuellement les choix des prestataires et des patients.

- **Prestataires :** Examiner les informations sur les connaissances, les attitudes et les pratiques des prestataires (par type de prestataire, si possible) :
  - *Pratiques :* Il s'agit notamment des tendances en matière de diagnostic, de prescriptions et de communication aux patients, y compris le rôle joué par des tradipraticiens.
  - *Besoins ressentis et préférences :* Il s'agit notamment des préférences accordées aux types et aux dosages des traitements prescrits, des avantages perçus du diagnostic parasitologique et du traitement, et de l'utilité attribuée au temps qui est consacré à sensibiliser les patients à l'importance d'une observance complète du traitement.
  - *Obstacles et incitations pouvant affecter l'efficacité des interventions :* Il s'agit notamment des obstacles à l'application des directives thérapeutiques nationales (par exemple la non-disponibilité des médicaments) ainsi que des incitations (financières, par exemple) favorisant la prescription de traitements non recommandés.
- **Patients :** Examiner les informations sur les connaissances, les attitudes et les pratiques des patients.
  - *Pratiques :* Il s'agit notamment du moment et du lieu choisis pour demander un traitement, de l'observance du traitement prescrit et des interventions de lutte antivectorielle.
  - *Connaissances et sensibilisation :* Il s'agit notamment des connaissances concernant les symptômes, la prévention et la nécessité d'un diagnostic parasitologique et d'une observance complète du traitement correct.
  - *Communication :* Il s'agit notamment des principales sources d'information sur la prévention et le traitement du paludisme, ainsi que des principales difficultés (linguistiques par exemple) liées à la communication.
  - *Besoins ressentis et préférences :* Il s'agit notamment des préférences pour certains types ou sources de traitement et leur dosage, des avantages perçus du diagnostic parasitologique et du traitement, de l'importance accordée à l'observance complète

d'un traitement et des principaux obstacles ressentis à l'accès à un traitement de qualité et aux interventions de lutte antivectorielle.

- *Obstacles ou incitations pouvant affecter l'efficacité des interventions* : Il s'agit notamment des obstacles à la demande d'un traitement, ainsi que des incitations liées par exemple à son observance complète.

### 3. Points forts et points faibles des systèmes de santé et de réglementation

#### 3.1. Évaluer les points forts des systèmes de santé et de réglementation.

- **Diversité des sources de financement des soins de santé** : Il s'agit par exemple de la proportion des dépenses couvertes par les fonds provenant de donateurs, les fonds publics, l'assurance-maladie privée et les paiements directs.
- **Structure de la prestation de soins** : Il s'agit notamment de l'évaluation du rôle et de l'importance des différents secteurs de soins (public, privé formel, privé informel, par exemple).
- **Prestation intégrée des soins** : Il s'agit par exemple du niveau d'intégration des soins dispensés tout au long de la prise en charge du patient (de l'orientation jusqu'aux soins hospitaliers) et pour différentes maladies (prise en charge communautaire intégrée, par exemple).
- **Qualité des soins** : Il s'agit par exemple des indicateurs mesurant la couverture (indice de couverture sanitaire universelle, par exemple), l'infrastructure (nombre de blocs opératoires, par exemple) et les résultats sanitaires (mortalité néonatale, par exemple).
- **Ressources humaines** : Il s'agit par exemple de la disponibilité des ressources (nombre d'infirmières pour 1000 patients, par exemple), de la répartition du personnel de santé dans le pays et de son niveau de formation.
- **Systèmes d'information sanitaire et suivi** : Il s'agit par exemple de l'évaluation des systèmes et procédures en place pour suivre, analyser et évaluer les programmes en cours.
- **Systèmes de gestion des achats et de l'approvisionnement** : Il s'agit par exemple de planifier et d'effectuer des prévisions sur les besoins d'un pays en ressources sanitaires, sur la disponibilité des produits pharmaceutiques et sur l'approvisionnement des établissements.
- **Directives thérapeutiques nationales et homologation des médicaments essentiels** : Il s'agit par exemple de l'inclusion d'une CTA comme traitement de deuxième intention.
- **Capacité de faire respecter la réglementation** : Il s'agit par exemple de la capacité à évaluer et à suivre proactivement la qualité des médicaments ainsi qu'à imposer des sanctions.

#### 3.2. Comprendre l'écart entre les plans élaborés par le programme national de lutte antipaludique et leur mise en œuvre effective.

- Les pays devront se baser sur les cadres de suivi et d'évaluation existants et sur des entretiens avec les parties prenantes aux niveaux local, régional et mondial pour déterminer les goulets d'étranglement qui ont entravé ou entravent encore la mise en œuvre des interventions de lutte antipaludique (obstacles au retrait de monothérapies, par exemple).

### 3.3. Mettre en évidence les synergies avec d'autres stratégies et plans mondiaux.

- Déterminer les interventions déjà menées dans le cadre d'autres stratégies susceptibles d'être reprises et exploitées pour combattre la résistance aux antipaludiques, par exemple les campagnes de formation et de sensibilisation proposées dans le *Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens* (3).

## Références bibliographiques

1. Scott N, Ataide R, Wilson DP, Hellard M, Price RN, Simpson JA, et al. Implications of population-level immunity for the emergence of artemisinin-resistant malaria: a mathematical model. *Malar J.* 2018;17:279. doi:10.1186/s12936-018-2418-y.
2. WHO Guidelines for malaria, 3 June 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/354781>, consulté le 7 septembre 2022). Version française en préparation. La version française des lignes directrices actuellement disponible est celle du 16 février 2021 (Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme – 16 février 2021. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344167>)).
3. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/249548>, consulté le 7 septembre 2022).

# Annexe 6.

## Interventions détaillées par partie prenante

Cette annexe contient un résumé des différentes mesures qui devront être prises par chaque partie prenante. Les mesures reflètent les interventions décrites au chapitre 5 de la Stratégie où l'on trouvera des précisions et des exemples concrets d'activités. L'ordre de priorité des mesures devra être affiné en fonction de l'évaluation préliminaire effectuée par chaque pays (voir l'Annexe 3).

### Ministère de la santé

#### Renforcer la surveillance de la résistance aux antipaludiques et de leur efficacité

- Renforcer la production et le regroupement d'un volume accru de données de qualité sur la résistance aux antipaludiques et leur efficacité en favorisant le respect systématique des protocoles types de l'OMS, en assurant une formation continue et en mettant en place un système de surveillance et de contrôle de la qualité pour les TES.
- Augmenter la fréquence des TES et, au besoin, la capacité à les effectuer. Apporter un soutien pour augmenter la capacité à mener des études génomiques et pharmacocinétiques et à assurer la formation.
- Envisager la collecte d'une large gamme d'échantillons (frottis, papier filtre, sang total) dans des sites déterminés et suivre l'évolution des tendances. Conclure des accords avec les établissements universitaires pour s'assurer de leur soutien et se prévaloir de leurs connaissances, de leur expertise et de leurs capacités.
- Collaborer avec les autres pays et avec les parties prenantes à l'échelle régionale et mondiale pour envisager l'élaboration d'un réseau sous-régional robuste de surveillance de la résistance aux antipaludiques et de leur efficacité, comprenant notamment des centres régionaux de référence pour l'échange de données et un système de contrôle systématique de la qualité.
- Mettre en place un système clair pour améliorer la diffusion des données entre les parties prenantes (à l'interne et avec d'autres pays) en se fondant sur les groupes existant déjà ou en créant de nouveaux groupes à cet effet.

#### Optimiser et mieux réglementer l'usage des produits de diagnostic et des moyens thérapeutiques pour limiter la pression médicamenteuse

- Examiner les directives thérapeutiques nationales fondées sur les *Lignes directrices de l'OMS pour la lutte contre le paludisme (1)* et les actualiser régulièrement en fonction des données les plus récentes sur l'efficacité locale des antipaludiques.
- Examiner et réviser les politiques en vue d'une bonne prise en charge des cas dans tous les secteurs liés à la santé, en renforçant les efforts dans le secteur privé, dans le but de réduire les coûts des traitements individuels pour certains groupes de la population.
- Collaborer avec l'autorité nationale de réglementation pour faire respecter un strict cadre de réglementation définissant les normes de qualité des antipaludiques et outils de diagnostic, assurer le retrait des monothérapies orales non recommandées et atteindre le secteur privé.
- Promouvoir la disponibilité d'un portefeuille diversifié d'antipaludiques et d'outils de diagnostic en optimisant la procédure de validation de nouvelles CTA dans les directives thérapeutiques nationales et en collaborant avec les partenaires mondiaux pour garantir

la disponibilité de CTA différentes comme traitement de deuxième intention dans le pays et d'outils de diagnostic dans l'ensemble du secteur de la santé.

- Promouvoir des plans d'achats nationaux efficaces et souples en évaluant les besoins locaux, en les regroupant au niveau national, en améliorant les prévisions de la demande et en évaluant les possibilités d'améliorer la disponibilité d'antipaludiques et d'outils de diagnostic au moyen de mécanismes d'achat complémentaires.
- Améliorer l'accès à des services de santé de qualité aux communautés et groupes sous-desservis en élaborant des initiatives pour surmonter les obstacles, notamment financiers, et en collaborant avec les communautés.
- Collaborer avec le secteur privé pour combler le fossé entre soins publics et soins privés en vérifiant régulièrement si les directives thérapeutiques nationales sont respectées et en intervenant dans le secteur privé (auprès des pharmacies et distributeurs) pour garantir la disponibilité générale de CTA et d'outils de diagnostic de qualité.
- Sensibiliser les populations et les principales parties prenantes à la résistance aux antipaludiques et aux directives thérapeutiques.
- Allouer des ressources à la formation du personnel de santé pour favoriser le respect des directives thérapeutiques et des protocoles de l'OMS.
- Collaborer avec les pays voisins en appliquant un suivi systématique de la circulation des médicaments aux frontières, en prenant des mesures coordonnées pour mettre fin à la production et à l'exportation de médicaments falsifiés ou de qualité inférieure et de monothérapies non recommandées.

#### **Combattre la résistance en limitant la propagation des parasites résistant aux antipaludiques**

- Intensifier les efforts visant à privilégier et à optimiser les interventions de lutte antivectorielle dans les zones prioritaires, surmonter les éventuels obstacles à leur élargissement rapide et compléter les moyens existants avec des outils novateurs.
- Promouvoir le déploiement ciblé de campagnes de chimioprévention et de vaccination conformément aux lignes directrices de l'OMS.
- Mettre au point des modes opératoires normalisés réalistes pour gérer les cas de recrudescence.
- En fonction des directives thérapeutiques nationales, envisager l'utilisation d'une faible dose unique de primaquine dans les zones où une résistance partielle à l'artémisinine est avérée et suspectée et en cas de recrudescence suspectée.
- Communiquer aux pays voisins les éventuels signes avant-coureurs de pharmacorésistance et promouvoir des mesures coordonnées aux frontières.

#### **Stimuler la recherche et l'innovation pour mieux tirer profit des outils existants et pour élaborer de nouveaux outils contre la résistance**

- Envisager, avec l'appui des partenaires mondiaux, la mise en œuvre de projets pilotes pour tester des approches alternatives aux traitements actuels.
- Collaborer avec les milieux universitaires et les instituts de recherche pour créer des modèles spécifiques au contexte.

## **Autorité nationale de réglementation**

- Établir un cadre réglementaire strict pour des antipaludiques et des outils de diagnostic de qualité et collaborer avec le ministère de la santé pour le mettre en vigueur.
- Intensifier les efforts de réglementation et collaborer avec le ministère de la santé pour exiger le retrait total du marché des monothérapies orales non recommandées.
- Augmenter la surveillance de la qualité des antipaludiques et des outils de diagnostic, notamment dans le secteur privé, dans le cadre des activités de surveillance postcommercialisation.
- Promouvoir la disponibilité d'un portefeuille diversifié d'antipaludiques et d'outils de diagnostic en optimisant le processus d'homologation.
- Collaborer avec les pays voisins en encourageant l'adoption d'un cadre réglementaire harmonisé.

## **Organisations régionales**

- Faire prendre conscience de manière générale de la résistance aux médicaments antipaludiques.
- Inciter les pays d'endémie palustre à produire des données de qualité sur l'efficacité des antipaludiques et sur la résistance et à adhérer aux protocoles normalisés de l'OMS.
- Appuyer l'élaboration de solides réseaux de surveillance de l'efficacité des antipaludiques et de la résistance à travers l'Afrique, par exemple en aidant les pays à résoudre les problèmes liés à l'approvisionnement de produits pour la surveillance.
- Promouvoir un portefeuille et des sources d'approvisionnement diversifiés d'antipaludiques et de tests de diagnostic.
- Contribuer à mettre sur pied un marché viable et durable en appuyant l'harmonisation des normes et procédures réglementaires à l'échelle du continent ; en facilitant l'adoption de technologies innovantes ; en coordonnant le suivi et l'évaluation conjointe de l'innocuité des produits médicaux ; et en apportant des conseils pour le développement de l'industrie pharmaceutique locale.
- Plaider en faveur de l'inclusion de mesures de gestion de la pharmacorésistance dans le mandat des organisations régionales.
- Aider les pays à accéder aux ressources et à les mobiliser rapidement, ainsi qu'à optimiser le déploiement de mesures préventives.

## **Organisation mondiale de la Santé et autres organisations multilatérales**

- Faire prendre conscience, grâce à une communication ciblée aux niveaux mondial, régional et local, de la menace de la résistance aux antipaludiques et de la nécessité d'agir.
- Mener et coordonner la riposte à la résistance aux antipaludiques en regroupant les données de toutes les parties prenantes concernées et en recommandant les mesures préventives et réactives appropriées.
- Apporter un soutien technique aux pays et aux partenaires, par exemple pour créer des réseaux solides et durables de surveillance, pour examiner les directives thérapeutiques et pour optimiser le déploiement d'interventions de lutte antivectorielle.

- Promouvoir et appuyer la coordination des pays, par exemple pour établir ou renforcer des réseaux sous-régionaux de surveillance de la résistance aux antipaludiques et de leur efficacité.
- Plaider en faveur d'un effort continu pour mener des recherches sur la résistance aux antipaludiques.

## **Organismes de financement et donateurs**

- Plaider pour la nécessité d'une riposte à la résistance aux antipaludiques.
- Apporter un soutien financier et technique au renforcement des réseaux de surveillance aux niveaux national et régional.
- Aider les pays à diversifier leur portefeuille d'antipaludiques et d'outils de diagnostic.
- Œuvrer de manière coordonnée pour rectifier les dysfonctionnements du marché et mettre en place un marché viable et durable en collaborant avec les fabricants et en définissant des interventions propres à assurer la disponibilité de CTA et d'outils de diagnostic de qualité à un prix abordable.
- Promouvoir des mesures essentielles, telles que le retrait des monothérapies orales non recommandées toujours présentes sur le marché et le suivi des zones à risque par les pays et les organisations régionales.
- Apporter un soutien technique et financier aux pays pour améliorer l'accès à des soins de qualité, notamment pour les groupes sous-desservis et dans le secteur privé.
- Aider les pays à mobiliser rapidement des ressources, par exemple en vue d'interventions de lutte antivectorielle.
- Assurer un financement adéquat pour faire avancer la recherche et élaborer des projets pilotes sur les priorités définies dans la Stratégie.

## **Établissements universitaires et instituts de recherche**

- Renforcer la surveillance de la résistance aux antipaludiques et de leur efficacité en produisant et en regroupant un volume plus important de données de qualité, en augmentant la fréquence des TES et en renforçant la capacité d'effectuer des études génomiques et pharmacocinétiques.
- Appuyer le programme national de lutte antipaludique pour la formation de professionnels de soins de santé, y compris par la formation continue et des cours supplémentaires, par exemple en microscopie et en matière d'encadrement.
- Encourager la collaboration intersectorielle.
- Diffuser systématiquement et rapidement les résultats des études aux programmes nationaux de lutte antipaludique et aux autres parties prenantes concernées.

## **Organisations de la société civile et réseaux communautaires**

- Sensibiliser la communauté et l'amener à s'associer à la lutte contre la résistance aux antipaludiques.

- Coordonner avec le programme national de lutte antipaludique la mise en œuvre des interventions au niveau communautaire, en veillant tout particulièrement à combler le fossé entre secteur public et secteur privé et à accroître les efforts pour atteindre les groupes sous-desservis.
- Aider le programme national à élaborer des cours de formation et à former les prestataires de soins de manière ciblée.
- Collaborer avec le programme national pour sensibiliser les patients au problème de la pharmacorésistance et assurer la communication nécessaire à cet effet.

## **Prestataires de soins (du secteur public et du secteur privé)**

- Respecter les directives thérapeutiques nationales.
- Promouvoir le respect des directives.
- Assurer la coordination avec le programme national de lutte antipaludique en échangeant des données sur le stockage, la gestion des stocks et l'utilisation des produits par les patients.

Les parties prenantes susmentionnées sont considérées comme les plus importantes du point de vue de la riposte à la résistance aux antipaludiques, mais la Stratégie appelle une action plus large. Comme on l'a souligné dans le *Guide d'action multisectoriel de lutte contre le paludisme (2)*, tous les secteurs ont un rôle important à jouer dans la promotion et la protection de la communauté contre la charge de morbidité palustre. La collaboration multisectorielle devra cibler toute une série d'objectifs. Elle devra tout s'abord assurer une mise en œuvre adéquate, efficacement et sans retard, de mesures préemptives et réactives dans tous les secteurs, y compris ceux plus difficiles à atteindre, comme le personnel militaire ou les employés d'entreprises privées dans des zones reculées. Elle devra ensuite éviter que soient prises en dehors du secteur de la santé des mesures susceptibles de nuire involontairement à la riposte contre la résistance, par exemple des mesures qui favorisent la mobilité pour des raisons professionnelles vers des zones d'endémie palustre sans garantir un accès adéquat à des mesures de prévention, de diagnostic et de traitement. Enfin, il lui faudra favoriser la coordination entre les différents secteurs pour que la riposte à la résistance ait un maximum d'impact.

## **Références bibliographiques**

1. WHO Guidelines for malaria, 3 June 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/354781>, consulté le 7 septembre 2022). Version française en préparation. La version française des lignes directrices actuellement disponible est celle du 16 février 2021 (Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme – 16 février 2021. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344167>)).
2. Guide d'action multisectoriel de lutte contre le paludisme. Geneva : RBM Partnership to End Malaria; 2021 (<https://endmalaria.org/related-material/multisectoral-action-guide-end-malaria>, consulté le 7 septembre 2022).

Pour plus d'informations, veuillez contacter :

**Programme mondial de lutte contre le paludisme**  
**Organisation mondiale de la Santé**

20 Avenue Appia  
CH-1211 Genève 27  
Suisse  
[GMPinfo@who.int](mailto:GMPinfo@who.int)

