

LIGNES DIRECTRICES DE L'OMS

sur le paludisme

16 octobre 2023



Organisation
mondiale de la Santé

Ce document PDF a été créé à partir des Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme hébergées sur la plateforme MAGICapp : <https://app.magicapp.org/#/guideline/jO3eGj>. Chaque fois que le contenu de la plateforme est mis à jour, une nouvelle version PDF des Lignes directrices sera téléchargeable sur le site Web du Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS afin d'en faciliter l'accès dans les zones où Internet n'est pas disponible. Il convient de rappeler aux utilisateurs que des fichiers PDF des Lignes directrices précédemment téléchargés peuvent être obsolètes et ne pas contenir les dernières recommandations. Veuillez consulter le site Web du Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS pour obtenir la version la plus récente des Lignes directrices (<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme>).

Contact

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

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

Promoteurs / financeurs

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

Avertissement

© Organisation mondiale de la Santé 2024

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. Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme, 16 octobre 2023 [WHO guidelines for malaria, 16 October 2023]. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2024. <https://doi.org/10.2471/B09145>. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

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

Ventes, droits et licences. Pour acheter les publications de l'OMS, voir <https://www.who.int/publications/book-orders>. 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

Resumé des recommandations.....	6
1. Abréviations.....	28
2. Résumé d'orientation.....	30
3. Introduction.....	32
4. Prévention.....	37
4.1 Lutte antivectorielle.....	37
4.1.1 Interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle.....	43
4.1.2 Déploiement conjoint des MII et de la PIH	83
4.1.3 Interventions complémentaires.....	88
4.1.4 Besoins en matière de recherche	106
4.2 Chimiothérapies préventives.....	110
4.2.1 Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (TPIg).....	111
4.2.2 Chimioprévention du paludisme pérenne (CPP) - auparavant appelé traitement préventif intermittent du nourrisson (TPIIn)	119
4.2.3 Chimiooprévention du paludisme saisonnier (CPS).....	124
4.2.4 Traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants d'âge scolaire (TPIes).....	130
4.2.5 Chimiooprévention du paludisme après la sortie de l'hôpital (CPSH).....	137
4.2.6 Administration de masse de médicaments (AMM).....	143
4.2.6.1 AMM pour réduire la charge de morbidité.....	145
4.2.6.2 AMM pour réduire la charge de morbidité dans les situations d'urgence.....	152
4.2.6.3 AMM pour réduire la transmission de <i>P. falciparum</i> dans les contextes de transmission très faible à faible.....	154
4.2.6.4 AMM pour réduire la transmission de <i>P. falciparum</i> dans les contextes de transmission modérée à forte.....	161
4.2.6.5 AMM pour réduire la transmission de <i>P. vivax</i>	164
4.2.6.6 Administration de masse de médicaments pour la prévention des rechutes (AMMPR) afin de réduire la transmission de <i>P. vivax</i>	170
4.3 Vaccin.....	173
5. Prise en charge des cas.....	183
5.1 Diagnostic du paludisme.....	183
5.2 Traitement du paludisme.....	186
5.2.1 Traitement du paludisme non compliqué.....	186
5.2.1.1 Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine.....	187
5.2.1.1.1 Durée du traitement.....	193
5.2.1.1.2 Posologie des CTA.....	194
5.2.1.2 Récurrence du paludisme à falciparum.....	198
5.2.1.3 Réduire la transmissibilité post-traitement des infections à <i>P. falciparum</i> dans les zones de faible transmission	198
5.2.1.4 Traitement de groupes à risque particuliers.....	200
5.2.1.4.1 Femmes enceintes ou allaitantes.....	201

5.2.1.4.2 Jeunes enfants et nourrissons	208
5.2.1.4.3 Malades co-infectés par le VIH	210
5.2.1.4.4 Voyageurs non immunisés	211
5.2.1.4.5 Hyperparasitémie sans complications	212
5.2.1.5 Traitement du paludisme non compliqué à <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i>, <i>P. malariae</i> ou <i>P. knowlesi</i>	213
5.2.2 Traitement du paludisme grave	226
5.2.2.1 Artésunate.....	231
5.2.2.2 Autres médicaments pouvant être administrés par voie parentérale en l'absence d'artésunate.....	234
5.2.2.3 Options thérapeutiques de pré-transfert	237
5.2.3 Autres aspects à prendre en considération dans le traitement du paludisme	239
5.2.3.1 Prise en charge des cas de paludisme dans des situations particulières.....	239
5.2.3.2 Qualité des antipaludiques.....	241
5.2.3.3 Suivi de l'efficacité et de l'innocuité des antipaludiques, et de la pharmacorésistance	241
5.3 Adaptation et mise en œuvre au niveau national.....	243
6. Interventions au cours de la phase finale d'élimination et prévention de la reprise de la transmission	247
6.1 Interventions recommandées pour une mise en œuvre massive dans des zones géographiques définies.....	247
6.1.1 Dépistage de masse et traitement des cas (DMeT)	247
6.2 Interventions ciblant les personnes présentant un risque plus élevé de contracter l'infection.....	251
6.2.1 Administration ciblée de médicaments (ACM)	251
6.2.2 Dépistage ciblé et traitement des cas (DCIT).....	255
6.2.3 Dépistage et traitement aux points d'entrée pour réduire l'importation du paludisme.....	258
6.3 Interventions en réponse à la détection de cas confirmés de paludisme	261
6.3.1 Administration réactive de médicaments (ARM)	262
6.3.2 Détection réactive et traitement des cas (DRTAC).....	266
6.3.3 Pulvérisation réactive d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations.....	271
7. Surveillance	276
8. Méthodes.....	277
9. Glossaire	283
10. Contributeurs et déclarations d'intérêts	293
10.1 Recommandations sur la lutte antivectorielle	293
10.2 Recommandations sur la chimioprévention	300
10.3 Recommandation sur le vaccin antipaludique	304
10.4 Recommandations thérapeutiques	306
10.5 Recommandations sur les interventions à entreprendre au cours de la phase finale d'élimination et de la prévention de la reprise de la transmission	310
Référence	313
Annex: All evidence profiles, sorted by sections	330

Resumé des recommandations

1. Abréviations

2. Résumé d'orientation

3. Introduction

4. Prévention

4.1 Lutte antivectorielle

4.1.1 Interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde (2019)

Des moustiquaires à imprégnation durable (MID) traitées uniquement par un pyréthrianoïde doivent être déployées pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme.

Remarque:

- Pour protéger les populations exposées au risque de contracter le paludisme, l'OMS recommande de distribuer des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) qui ont été [préqualifiées](#) dans le cadre de son programme de préqualification.
- Les MII sont les plus efficaces lorsque le principal ou les principaux vecteur(s) du paludisme pique(nt) principalement la nuit, après que les gens se sont couchés sous leur moustiquaire.
- Les MII peuvent être utilisées tant à l'intérieur qu'à l'extérieur des habitations, dans la mesure où elles peuvent être convenablement suspendues (il convient toutefois de les accrocher à l'abri de la lumière directe du soleil, cette dernière pouvant altérer l'activité insecticide).

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO (2022)

Les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO peuvent être déployées à la place des moustiquaires à imprégnation durable traitées uniquement par un pyréthrianoïde pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme lorsque le principal ou les principaux vecteur(s) du paludisme présente(nt) une résistance aux pyréthrianoïdes.

Remarque:

La conditionnalité de cette recommandation s'explique en grande partie par le coût unitaire des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO qui est actuellement plus élevé que celui des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde et, par conséquent, par le degré d'incertitude concernant leur rapport coût-efficacité. En outre, comme le PBO est moins résistant au lavage que les pyréthrianoïdes, sa biodisponibilité diminue plus rapidement au cours des trois ans de durée de vie estimée d'une MII ; la valeur ajoutée des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et du PBO (également appelées « MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO ») par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde pourrait donc diminuer au fil du temps. Les éléments de preuve proviennent de deux sites d'Afrique de l'Est qui présentent une résistance aux pyréthrianoïdes et pas d'autres zones géographiques où les niveaux de transmission et les caractéristiques des vecteurs peuvent varier. Le PBO agit en inhibant certaines enzymes métaboliques du moustique, principalement les oxydases. Dans les endroits où les moustiques présentent une résistance aux insecticides dont le mécanisme est lié à une monooxygénase, le PBO a donc toutes les chances de conférer une meilleure protection que les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde.

Pour déterminer si les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO sont susceptibles d'être appropriées dans le contexte qui est le leur, les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme doivent :

- tenir compte du fait que les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO doivent être déployées dans des zones où une résistance aux pyréthrianoïdes a été détectée chez les vecteurs locaux ;
- déterminer si les ressources sont suffisantes pour couvrir le coût supplémentaire des MII traitées par un pyréthrianoïde et

- prendre note que pour un déploiement, l'OMS recommande de sélectionner des MII [préqualifiées](#) dans le cadre de son programme de préqualification.

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence Nouvelle

Les MMI traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde (2023)

Des MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr doivent être déployées à la place des MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde pour la prévention du paludisme chez les adultes et les enfants dans les zones où l'on observe une résistance aux pyréthriinoïdes.

Remarque:

Note : Les recommandations relatives au déploiement des moustiquaires imprégnées d'un pyréthriinoïde et de chlorfénapyr (ou « MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr ») ont été séparées en deux recommandations distinctes pour plus de clarté. Cela étant, les informations contenues dans les éléments probants ayant éclairé la prise de décision, la justification, les conseils pratiques et les besoins en matière de recherche sont communes. Merci de vous reporter à la section suivante.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence Nouvelle

Les MMI traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr par rapport aux MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO (2023)

Des MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr peuvent être déployées à la place des MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO pour la prévention du paludisme chez les adultes et les enfants dans les zones où l'on observe une résistance aux pyréthriinoïdes.

Remarque:

Pour le groupe d'élaboration des lignes directrices, le bilan des effets souhaitables et des effets non souhaitables est probablement en faveur de la distribution de MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr plutôt que de MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO, ce qui explique la conditionnalité de cette recommandation. Cela étant, les éléments de preuve proviennent d'un seul essai mené en Afrique.

Pour décider s'il y a lieu de déployer des MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr plutôt que des MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde ou des MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO, les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme doivent :

- déterminer si les ressources sont suffisantes pour couvrir les coûts supplémentaires par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde ou aux MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO, tout en garantissant une couverture optimale des populations exposées au paludisme ;
- produire des informations supplémentaires ou effectuer des analyses (par exemple, stratification du risque de paludisme, évaluation des caractéristiques des vecteurs locaux, tels que les mécanismes de la résistance aux pyréthriinoïdes) dans le but de cibler le déploiement et d'optimiser les répercussions des MII dans la prévention du paludisme chez les adultes et les enfants dans les zones où l'on observe une résistance aux pyréthriinoïdes ; et
- prendre note que pour un déploiement, l'OMS recommande de sélectionner des MII [préqualifiées](#) dans le cadre de son programme de préqualification.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence Nouvelle

Les MMI traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde (2023)

Des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène peuvent être déployées à la place des MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde pour la prévention du paludisme chez les adultes et les enfants dans les zones où l'on observe une résistance aux pyréthriinoïdes.

Remarque:

La conditionnalité de la recommandation stipulant de distribuer des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène plutôt que des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde s'explique par les préoccupations du groupe d'élaboration des lignes directrices concernant les éléments de preuve disponibles : ils indiquent en effet que le rapport coût-efficacité des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène est peu satisfaisant par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde. Cela est dû à la fois au coût plus élevé d'une moustiquaire imprégnée d'un pyréthrianoïde et de pyriproxifène, ce qui nécessiterait des ressources supplémentaires pour maintenir la même couverture, et de la relativement courte durée (12 mois) de l'effet supplémentaire obtenu avec la distribution de ces moustiquaires à la place des moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde.

Pour décider s'il faut déployer des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène à la place de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme doivent :

- déterminer si les ressources sont suffisantes pour couvrir les coûts supplémentaires par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, tout en garantissant une couverture optimale des populations exposées au paludisme ;
- produire des informations supplémentaires ou effectuer des analyses dans le but de cibler le déploiement et ainsi d'optimiser les effets (par exemple, stratification du risque de paludisme, évaluation des caractéristiques des vecteurs locaux, tels que les mécanismes de la résistance aux pyréthrianoïdes) ; et
- prendre note que pour un déploiement, l'OMS recommande de sélectionner des MII [préqualifiées](#) dans le cadre de son programme de préqualification.

Note : Les recommandations relatives au déploiement des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de pyriproxifène ont été séparées en deux recommandations distinctes pour plus de clarté. Cela étant, les informations contenues dans les éléments probants ayant éclairé la prise de décision, la justification, les conseils pratiques et les besoins en matière de recherche sont communes. Merci de vous reporter à la section suivante.

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Modérée qualité de l'évidence Nouvelle

Les MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène par rapport aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO (2023)

Il n'est pas recommandé de déployer des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène à la place des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO pour la prévention du paludisme chez les adultes et les enfants dans les zones où l'on observe une résistance aux pyréthrianoïdes.

Remarque:

Le groupe d'élaboration des lignes directrices s'est positionné **contre** le déploiement des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène à la place des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO et a assorti cette recommandation d'une conditionnalité car le bilan des effets est en faveur des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO plutôt que des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène, et car les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO présentent un meilleur rapport coût-efficacité d'après les données actuelles sur les coûts et l'efficacité. Le GDG a conscience que les éléments de preuve venant étayer cette recommandation proviennent d'un seul essai mené en Afrique.

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Moustiquaires imprégnées d'insecticide : situation d'urgence humanitaire (2022)

Des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) doivent être déployées pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme confrontées à une situation d'urgence humanitaire.

Remarque:

Cette recommandation est limitée aux classes de MII qui sont actuellement recommandées par l'OMS. Comme pour les MII déployées dans des contextes plus stables, l'OMS recommande de sélectionner des MII [préqualifiées](#) dans le cadre de son programme de préqualification pour une utilisation dans les situations d'urgence humanitaire.

Lorsque l'on envisage de déployer des MII dans des situations d'urgence humanitaire, il convient de tenir compte de l'infrastructure, de l'accès, des capacités logistiques et des ressources disponibles car ces éléments peuvent avoir des répercussions en termes de faisabilité et de coût sur l'achat et le déploiement des moustiquaires.

Recommandation de pratique clinique

Atteindre et maintenir une couverture optimale avec les MII pour la prévention et la lutte contre le paludisme (2019)

Pour atteindre et maintenir une couverture optimale avec les MII, les pays doivent avoir recours à une distribution de masse gratuite des moustiquaires en procédant à des campagnes spécifiques et en les associant à des dispositifs de distribution qui soient adaptés au niveau local, tels qu'une distribution régulière par l'intermédiaire des centres de soins prénataux et du Programme élargi de vaccination (PEV).

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

Recommandation de pratique clinique

Gestion des moustiquaires imprégnées d'insecticide usagées (2019)

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

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

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

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Mis-à-jour

Pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (2023)

La pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations doit être déployée pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme.

Remarque:

Pour la PIH (également appelée pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent ou PID), l'OMS recommande de sélectionner des produits contenant des insecticides qui appartiennent aux classes indiquées sous la présente recommandation et qui ont été **préqualifiés** dans le cadre de son programme de préqualification, et de faire la sélection en fonction de la sensibilité aux insecticides du ou des vecteurs locaux du paludisme. La PIH est considérée comme une intervention appropriée lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- la majorité de la population de vecteurs s'alimente et se repose à l'intérieur des habitations ;
- la population dort majoritairement à l'intérieur la nuit ;
- le profil de transmission du paludisme est tel que la population peut être protégée par une ou deux tournée(s) de pulvérisation par an ; et
- la plupart des structures se prêtent à la pulvérisation.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations : situation d'urgence humanitaire (2022)

La pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations peut être déployée pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme qui sont confrontées à une situation d'urgence humanitaire.

Remarque:

La conditionnalité de cette recommandation s'explique en grande partie par le fait que les preuves selon lesquelles la PIH (également appelée pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent ou PID) réduit le paludisme dans ce type de contexte sont très peu fiables et par les préoccupations concernant sa faisabilité et son coût.

Pour savoir si la PIH serait indiquée pour prévenir et lutter contre le paludisme dans les situations d'urgence humanitaire, les administrateurs des programmes doivent déterminer :

- si les structures se prêtent à la pulvérisation. Certains abris distribués dans les situations d'urgence peuvent ne pas convenir à l'application d'insecticides, comme les structures ouvertes sur les côtés et celles construites à partir de matériaux qui altèrent la nature rémanente des insecticides ;
- si la couverture ciblée avec la PIH peut être atteinte dans le contexte ;
- si les ressources existantes sont suffisantes pour couvrir les coûts relativement élevés qui sont associés à un programme de PIH. Dans de tels contextes, le transport des produits vers des zones difficiles d'accès, associé à l'obligation d'acheter rapidement tout le nécessaire et de réunir les capacités humaines pour mettre en œuvre l'intervention, est susceptible d'entraîner des coûts plus élevés que lorsque la PIH est déployée dans des environnements plus stables.

Pour une utilisation dans les situations d'urgence humanitaire, l'OMS recommande, comme pour le déploiement de la PIH dans des contextes plus stables, de sélectionner des produits contenant des insecticides qui appartiennent aux classes indiquées sous la recommandation et qui ont été [préqualifiés](#) dans le cadre de son programme de préqualification. Il est important de s'assurer que la population de vecteurs est sensible à l'insecticide choisi pour la pulvérisation.

4.1.2 Déploiement conjoint des MII et de la PIH

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Privilégier une couverture optimale avec les MII ou la PIH, plutôt que la combinaison des deux (2019)

Le déploiement conjoint des MII et de la PIH n'est pas recommandé pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme. Il convient d'assurer en priorité une couverture optimale et une haute qualité soit à la distribution de MII, soit à la mise en œuvre de la PIH, plutôt que d'introduire la seconde intervention pour compenser d'éventuelles insuffisances dans la mise en œuvre de la première.

Remarque:

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

Recommandation de pratique clinique

Accès aux MII ou à la PIH à des niveaux de couverture optimaux (2019)

Les mesures de lutte antivectorielle efficaces, à savoir les MII ou la PIH, doivent être accessibles à des niveaux de couverture optimaux pour l'ensemble des populations exposées au risque de paludisme dans la plupart des contextes épidémiologiques et écologiques.

Recommandation de pratique clinique

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

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

4.1.3 Interventions complémentaires

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Traitements larvicides (2019)

Dans les zones avec transmission active du paludisme où les habitats aquatiques sont peu nombreux, fixes et repérables, des insecticides (larvicides) peuvent être appliqués régulièrement aux formations aquatiques pour prévenir et lutter contre le paludisme chez les enfants et les adultes en complément des moustiquaires imprégnées d'insecticide ou de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations.

Remarque:

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

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

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

Modification des gîtes larvaires et/ou manipulation des gîtes larvaires (2021)

Aucune recommandation ne peut être formulée car les éléments de preuve attestant de l'efficacité d'une intervention spécifique visant à modifier et/ou manipuler les gîtes larvaires pour prévenir et lutter contre le paludisme ont été jugés insuffisants.

Poissons larvivores (2019)

Aucune recommandation ne peut être formulée car aucun élément de preuve sur l'efficacité des poissons larvivores pour prévenir et lutter contre le paludisme n'a été recensé.

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Mis-à-jour

Répulsifs topiques (2023)

L'utilisation des répulsifs topiques dans les zones avec une transmission active du paludisme n'est pas recommandée si l'objectif est de prévenir et de lutter contre le paludisme au niveau de la communauté.

Remarque:

En raison du manque de preuves attestant d'un effet significatif, le groupe s'est prononcé contre l'application de répulsifs topiques si le principal objectif est de lutter contre le paludisme au niveau de la communauté. Pour obtenir un impact au niveau communautaire, il y a tout lieu de penser que le niveau d'observance individuelle doit être élevé. Le groupe a fait observer que les répulsifs topiques peuvent toutefois offrir une protection aux personnes et aux groupes à haut risque qui ne bénéficient pas d'autres interventions de lutte antivectorielle ; cela étant, des études démontrant l'effet des répulsifs topiques vis-à-vis du paludisme au niveau individuel ou dans des groupes à risque spécifiques sont nécessaires si l'on veut pouvoir étayer une recommandation officielle.

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Vêtements imprégnés d'insecticide (2019)

Le port de vêtements imprégnés d'insecticide n'est pas recommandé pour prévenir et lutter contre le paludisme au niveau de la communauté dans les zones avec une transmission active du paludisme ; toutefois, les vêtements

imprégnés d'insecticide pourraient s'avérer bénéfiques en tant qu'intervention visant à fournir une protection individuelle contre le paludisme dans des groupes de population particuliers.

Remarque:

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a recommandé de ne pas utiliser les vêtements imprégnés d'insecticide à grande échelle en raison du manque de preuves attestant d'un effet dans la population générale. Certains éléments probants montrent qu'en l'absence de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII), les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient réduire le risque d'infection palustre dans des populations particulières telles que les réfugiés et le personnel militaire.

Répulsifs aériens (2019)

Aucune recommandation ne peut être formulée car les éléments de preuve attestant de l'efficacité des répulsifs aériens dans la prévention et la lutte contre le paludisme ont été jugés insuffisants.

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Pulvérisation spatiale (2019)

La pulvérisation spatiale n'est pas recommandée pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme ; la priorité doit plutôt être donnée à la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations ou aux moustiquaires imprégnées d'insecticide.

Remarque:

Le groupe d'experts s'est prononcé contre le déploiement de la pulvérisation spatiale pour lutter contre le paludisme étant donné l'absence de preuves attestant de son effet sur le paludisme. En raison de la nature éphémère des insecticides utilisés, la pulvérisation spatiale est généralement onéreuse et entraîne un gaspillage des ressources.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures (2021)

La protection des habitations à usage résidentiel par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures peut être utilisée pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme.

Remarque:

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a conclu que la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures devait être associée à une recommandation soumise à conditions étant donné que les preuves attestant d'un effet sur le paludisme étaient peu à modérément fiables. En outre, il faudrait que les administrateurs des programmes examinent un certain nombre de facteurs contextuels locaux lorsqu'ils envisagent de faire de la protection des habitations à usage résidentiel par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures une stratégie de santé publique. Leur attention devrait notamment être portée sur les éléments suivants :

- comment mettre en œuvre et maintenir l'intervention ?
- la structure et l'état des habitations à usage résidentiel dans la communauté permettent-ils l'installation de grillages-moustiquaires ?
- quelles sont la faisabilité et les ressources nécessaires à la mise en œuvre, en particulier si l'intervention est déployée à grande échelle ?

Les administrateurs des programmes doivent noter que cette recommandation concerne l'utilisation de grillages-moustiquaires au niveau des fenêtres, des plafonds, des portes et/ou des avant-toits, et n'inclut pas d'autres moyens de bloquer les points d'entrée dans les habitations.

4.1.4 Besoins en matière de recherche

4.2 Chimiothérapies préventives

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

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (2022)

Dans les zones d'endémie palustre, les femmes enceintes, quel que soit leur statut en matière de gestité, doivent recevoir des médicaments antipaludiques à des intervalles prédéfinis afin de réduire la charge de morbidité pendant la grossesse, et les issues défavorables de la grossesse et de la naissance.

Remarque:

- La sulfadoxine-pyriméthamine (SP) a été beaucoup utilisée pour la chimioprévention du paludisme pendant la grossesse et reste efficace pour améliorer les principales issues de la grossesse.
- Le TPIg-SP doit commencer le plus tôt possible au cours du deuxième trimestre de la grossesse, mais il ne doit pas être débuté avant la semaine 13.
- Les doses doivent être espacées d'un mois au minimum, en veillant à ce que la femme enceinte reçoive au moins trois doses.
- Les consultations prénatales représentent toujours un cadre adapté pour administrer le TPIg. Lorsqu'il existe des inégalités dans les services de soins prénatals et leur portée, d'autres stratégies d'exécution (telles que le recours à des agents de santé communautaires) peuvent être étudiées, en veillant à maintenir la participation aux soins prénatals et à remédier aux inégalités profondes concernant la délivrance des soins prénatals.
- Le TPIg est généralement d'un très bon rapport coût-efficacité, largement accepté, réalisable et justifié par un grand nombre d'éléments de preuve qui ont été générés sur plusieurs dizaines d'années.

4.2.2 Chimioprévention du paludisme pérenne (CPP) - auparavant appelé traitement préventif intermittent du nourrisson (TPIIn)

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Chimioprévention du paludisme pérenne (2022)

Dans les zones de transmission modérée à forte du paludisme pérenne, les enfants qui font partie des tranches d'âge présentant un risque élevé de développer un paludisme grave peuvent recevoir des médicaments antipaludiques à des intervalles prédéfinis pour réduire la charge de morbidité.

Remarque:

- Le calendrier d'administration de la chimioprévention du paludisme pérenne (CPP) doit reposer sur la courbe des hospitalisations pour paludisme grave en fonction de l'âge, sur la durée de la protection conférée par le médicament sélectionné, ainsi que sur la faisabilité et l'accessibilité économique de chaque traitement supplémentaire de CPP (voir « Conseils pratiques »).
- La sulfadoxine-pyriméthamine (SP) a été grandement utilisée pour la chimioprévention en Afrique, y compris pour la CPP. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) se sont avérées efficaces lorsqu'elles ont été utilisées pour la CPP, mais les éléments de preuve concernant leur sécurité, leur efficacité, leur rapport coût-efficacité et l'observance des schémas thérapeutiques sur plusieurs jours dans le contexte de la CPP sont limités.
- Auparavant, la CPP était recommandée chez les nourrissons (<12 mois) en tant que traitement préventif intermittent du nourrisson (TPIIn). Depuis la recommandation initiale, des données supplémentaires sont venues démontrer l'utilité de la chimioprévention du paludisme chez les enfants âgés de 12 à 24 mois.
- Le Programme élargi de vaccination (PEV) reste une plateforme importante pour la mise en œuvre de la CPP. D'autres méthodes de délivrance peuvent être explorées pour optimiser l'accès à la CPP et son intégration à d'autres interventions de santé.
- Les contextes de transmission modérée à forte du paludisme pérenne sont définis comme des zones dans lesquelles la prévalence du parasite *P. falciparum* est supérieure à 10 % ou dans lesquelles l'incidence parasitaire annuelle est supérieure à 250 pour 1000 (30). Ces seuils sont indicatifs et ne doivent pas être considérés comme immuables pour déterminer s'il est possible d'appliquer la recommandation relative à la CPP.

4.2.3 Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS)

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Chimio-prévention du paludisme saisonnier (2022)

Dans les zones où la transmission du paludisme est saisonnière, les enfants qui font partie des tranches d'âge présentant un risque élevé de développer un paludisme grave doivent recevoir des médicaments antipaludiques pendant les saisons de transmission du paludisme afin de réduire la charge de morbidité.

Remarque:

- Le caractère saisonnier de la transmission du paludisme et les tranches d'âge exposées à un risque de développer un paludisme grave définissent les critères pour recevoir la chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS). Les seuils d'évaluation de ces critères évoluent au fil du temps et en fonction de l'endroit. Il revient aux administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme d'évaluer la pertinence de la CPS sur la base de l'épidémiologie locale du paludisme et des fonds disponibles (voir « Conseils pratiques »). La valeur ajoutée d'une intervention saisonnière ciblée sera sans doute la plus importante dans les zones où la saisonnalité de la transmission est intense.
- Des cycles mensuels de sulfadoxine-pyriméthamine plus amodiaquine (SP+AQ) ont été couramment utilisés pour la CPS chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique et se sont révélés efficaces, sûrs, bien tolérés, facilement disponibles et peu coûteux (Thwing *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

4.2.4 Traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants d'âge scolaire (TPIes)

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants d'âge scolaire (TPIes)

Les enfants d'âge scolaire qui vivent dans des zones d'endémie palustre où la transmission du paludisme, pérenne ou saisonnier, est modérée à forte peuvent recevoir un traitement thérapeutique complet avec des médicaments antipaludiques à des moments préalablement définis en tant que chimio-prévention pour réduire la charge de morbidité.

Remarque:

- Le traitement préventif intermittent des enfants d'âge scolaire (TPIes) a été évalué chez les enfants âgés de 5 à 15 ans. La charge du paludisme et les bénéfices apportés par le TPIes peuvent varier dans cette tranche d'âge, mais les éléments de preuve sont limités.
- Les administrateurs des programmes nationaux de lutte contre le paludisme peuvent envisager de recourir au TPIes si les ressources permettent son introduction parmi les enfants d'âge scolaire sans compromettre les interventions de chimio-prévention pour les personnes qui sont les plus touchées par la forme grave de la maladie, comme les enfants <5 ans.
- Il peut être possible d'administrer la chimio-prévention aux enfants d'âge scolaire pour un coût modique par le biais des établissements scolaires. Cela étant, en fonction de la variation saisonnière de la transmission du paludisme, du calendrier scolaire et des problèmes d'équité, d'autres canaux de distribution peuvent s'avérer nécessaires pour en maximiser les répercussions.
- Les traitements antipaludiques de première et de deuxième intention ne doivent pas être utilisés pour le TPIes si des alternatives sûres et efficaces sont disponibles (voir « Conseils pratiques »).
- Le schéma d'administration du TPIes doit être défini en fonction de l'épidémiologie locale du paludisme et programmé de manière à conférer une protection pendant la période où le risque de contracter le paludisme est le plus élevé (voir « Conseils pratiques »).
- Les zones avec une transmission du paludisme modérée à forte sont définies comme des zones où la prévalence du parasite *P. falciparum* est supérieure à 10 % ou dont l'incidence parasitaire annuelle est supérieure à 250 cas pour 1 000 habitants (30). Ces seuils sont indicatifs et ne doivent pas être considérés comme immuables pour déterminer si la recommandation relative au TPIes est applicable ou non.

4.2.5 Chimio-prévention du paludisme après la sortie de l'hôpital (CPSH)

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Chimio-prévention du paludisme après la sortie de l'hôpital (2022)

Les enfants hospitalisés avec une anémie sévère qui vivent dans des contextes de transmission du paludisme modérée à forte doivent recevoir un traitement thérapeutique complet avec un médicament antipaludique à des moments préalablement définis après leur sortie de l'hôpital afin de réduire les nouvelles hospitalisations et les décès.

Remarque:

- La chimio-prévention du paludisme après la sortie de l'hôpital (CPSH) doit être administrée aux enfants ayant été hospitalisés avec une anémie sévère (158) qui n'est pas due à une perte de sang des suites d'un trauma, d'une intervention chirurgicale, d'une tumeur maligne ou d'un trouble de la coagulation.
- La mise en œuvre de la CPSH doit être réservée aux enfants hospitalisés avec une anémie sévère et tenir compte de la durée de la protection conférée par l'antipaludique sélectionné, ainsi que de la faisabilité et de l'accessibilité économique de chaque CPSH supplémentaire (voir « Conseils pratiques »).
- Les zones avec une transmission permanente du paludisme qui est modérée à forte sont définies comme des zones où la prévalence du parasite *P. falciparum* est supérieure à 10 % ou dont l'incidence parasitaire annuelle est supérieure à 250 cas pour 1 000 habitants (30). Ces seuils sont indicatifs et ne doivent pas être considérés comme immuables pour déterminer si la recommandation relative à la CPSH est applicable ou non.

4.2.6 Administration de masse de médicaments (AMM)

4.2.6.1 AMM pour réduire la charge de morbidité

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Administration de masse de médicaments pour réduire la charge de morbidité (2022)

Dans les zones de transmission modérée à forte de *P. falciparum*, des médicaments antipaludiques peuvent être administrés en tant que chimio-prévention dans le cadre d'une administration de masse de médicaments (AMM) afin de réduire la charge de morbidité à brève échéance.

Remarque:

- L'AMM peut réduire rapidement l'incidence du paludisme clinique dans les endroits où la transmission de *P. falciparum* est modérée à forte, mais l'effet s'estompe en l'espace de 1 à 3 mois. Par conséquent, si l'AMM est mise en œuvre, elle doit n'être que l'un des éléments qui composent un programme solide de lutte contre le paludisme (avec notamment une bonne couverture par une prise en charge efficace des cas, et des outils et stratégies de prévention appropriés).
- Il revient aux administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme de déterminer si l'AMM peut être utilisée dans leur contexte, en fonction des répercussions souhaitées, du niveau d'endémicité et des ressources nécessaires. L'AMM pour réduire la charge de morbidité doit être appliquée dans les zones de transmission modérée à forte, quel que soit le caractère saisonnier de la transmission (voir « Conseils pratiques »).
- Les zones avec une transmission du paludisme modérée à forte sont définies comme des zones où la prévalence du parasite *P. falciparum* est supérieure à 10 % ou dont l'incidence est supérieure à 250 cas de paludisme à *P. falciparum* par an pour 1 000 habitants (29). Ces seuils ne doivent pas être considérés comme immuables pour déterminer si l'AMM peut être mise en œuvre ou non. Sur le plan biologique, il est tout à fait concevable que dans des endroits où la transmission est intermédiaire, l'AMM puisse réduire à la fois la charge de morbidité et l'intensité de la transmission.

4.2.6.2 AMM pour réduire la charge de morbidité dans les situations d'urgence

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Administration de masse de médicaments pour réduire la charge de morbidité dans les situations d'urgence (2022)

Dans les situations d'urgence ou en cas de perturbation des services de santé, les antipaludiques peuvent être utilisés pour une administration de masse de médicaments (AMM) dans des zones géographiques définies afin de réduire la charge de morbidité due à *P. falciparum* à brève échéance.

Remarque:

- L'AMM peut réduire rapidement l'incidence du paludisme clinique dans les endroits où la transmission de *P. falciparum* est modérée à forte, mais l'effet s'estompe en l'espace de 1 à 3 mois. Dans la mesure du possible, l'AMM doit être mise en œuvre dans le cadre d'un ensemble de mesures de lutte contre le paludisme (y compris une prise en charge efficace des cas, et le recours à des outils et stratégies de prévention appropriés).
- Il revient aux administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme de déterminer si l'AMM peut être utilisée dans leur contexte, en fonction des répercussions souhaitées, du niveau d'endémicité et des ressources nécessaires (voir la section « Conseils pratiques »).
- Il existe très peu d'éléments probants concernant les répercussions de l'AMM sur la maladie dans les situations d'urgence. Cependant, dans ce cas, il y a des chances que, chez les personnes qui reçoivent une AMM, l'on retrouve les effets biologiques de l'AMM qui sont observés sur la maladie dans les situations où il n'y a pas d'urgence. L'ampleur de l'effet dépendra du type d'urgence et du niveau de perturbation des services de santé, ainsi que de l'intensité de la transmission locale, du médicament choisi, de la méthode d'acheminement et d'autres facteurs.

4.2.6.3 AMM pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission très faible à faible

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Administration de masse de médicaments pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission très faible à faible (2022)

Dans les zones où les niveaux de transmission de *P. falciparum* sont très faibles à faibles, des médicaments antipaludiques peuvent être administrés en tant que chimioprévention dans le cadre d'une administration de masse de médicaments (AMM) afin de réduire la transmission.

Remarque:

- L'AMM peut réduire rapidement la transmission de *P. falciparum* dans les zones de transmission très faible à faible, mais l'effet s'estompe en l'espace de 1 à 3 mois. Par conséquent, si l'AMM est mise en œuvre, elle doit n'être que l'un des éléments qui composent un programme solide d'élimination du paludisme (lequel doit comprendre, au minimum, une bonne couverture par une surveillance basée sur les cas diagnostiqués par un examen parasitologique, un traitement antipaludique efficace, et des outils et stratégies de prévention appropriés) afin de réduire le risque de récurrence après la fin du programme d'AMM.
- L'AMM ne doit être envisagée que pour les zones géographiques où le risque d'importation du paludisme – soit à partir des communautés voisines, soit par le déplacement de la population vers des zones d'endémie – est limité.
- Les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme doivent déterminer si les ressources disponibles sont suffisantes pour mettre en œuvre l'AMM sans que cela ne porte atteinte aux autres composantes d'un programme solide d'élimination du paludisme.
- Les zones avec une transmission du paludisme très faible à faible sont définies comme des zones où la prévalence du parasite *P. falciparum* est inférieure à 10 % ou dont l'incidence du paludisme à *P. falciparum* est inférieure à 250 cas par an pour 1000 habitants [29]. Ces seuils ne doivent pas être considérés comme immuables pour déterminer si l'AMM peut être mise en œuvre pour réduire la transmission, ou non. Lorsqu'elle est mise en œuvre dans des zones où les niveaux de transmission sont proches de ces valeurs, l'AMM est susceptible de réduire à la fois la charge de morbidité et l'intensité de la transmission.

4.2.6.4 AMM pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission modérée à forte

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Administration de masse de médicaments pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission modérée à forte (2022)

Dans les zones où les niveaux de transmission de *P. falciparum* sont modérés à élevés, il n'est pas recommandé de donner des antipaludiques par une administration de masse de médicaments (AMM) pour réduire la transmission.

Remarque:

- Les études incluses dans la revue systématique n'ont pas mis en évidence que l'AMM a un effet, que ce soit à court ou à long terme, sur la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission modérée à forte.
- La section 4.2.4.1 *Administration de masse de médicaments pour réduire la charge de morbidité* contient des recommandations sur l'AMM pour réduire la charge de morbidité palustre dans les contextes de transmission modérée à forte. Les zones avec une transmission du paludisme modérée à forte sont définies comme des zones où la prévalence du parasite *P. falciparum* est supérieure à 10 % ou dont l'incidence du paludisme à *P. falciparum* est supérieure à 250 cas par an pour 1000 habitants [29]. Ces seuils ne doivent pas être considérés comme immuables pour déterminer si l'AMM peut être utilisée ou non.

4.2.6.5 AMM pour réduire la transmission de *P. vivax*

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Administration de masse de médicaments pour réduire la transmission de *P. vivax* (2022)

Dans les zones avec une transmission de *P. vivax*, des médicaments antipaludiques peuvent être administrés en tant que chimioprévention dans le cadre d'une administration de masse de médicaments (AMM) afin de réduire la transmission.

Remarque:

- L'AMM pourrait réduire rapidement la transmission de *P. vivax*, mais l'effet s'estompe en l'espace de 1 à 3 mois. Par conséquent, si l'AMM est mise en œuvre, elle doit n'être que l'un des éléments qui composent un programme solide d'élimination du paludisme (lequel doit comprendre, au minimum, une bonne couverture par une surveillance basée sur les cas diagnostiqués par un examen parasitologique, un traitement antipaludique efficace, notamment contre les hypnozoïtes, et des outils et stratégies de prévention appropriés) afin de réduire le risque de résurgence après la fin du programme d'AMM.
- L'AMM ne doit être envisagée que pour les zones géographiques où le risque d'importation du paludisme – soit à partir des communautés voisines, soit par le déplacement de la population vers des zones d'endémie – est limité.
- Les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme doivent déterminer si les ressources disponibles sont suffisantes pour mettre en œuvre l'AMM sans que cela ne porte atteinte aux autres composantes d'un programme solide d'élimination du paludisme.
- Les administrateurs des programmes qui envisagent de mettre en œuvre l'AMM contre *P. vivax* doivent réfléchir attentivement à la manière dont il est possible d'administrer en toute sécurité un traitement pour prévenir les rechutes.

4.2.6.6 Administration de masse de médicaments pour la prévention des rechutes (AMMPR) afin de réduire la transmission de *P. vivax*

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Administration de masse de médicaments pour la prévention des rechutes afin de réduire la transmission de *P. vivax* (2022)

Il n'est pas recommandé d'administrer un traitement de masse avec seulement un médicament à base de 8-aminoquinoléine pour réduire la transmission de *P. vivax*.

Remarque:

- Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a fait observer que, sans test de dépistage du déficit en G6PD, l'utilisation d'une 8-aminoquinoléine à une dose thérapeutique pour obtenir la guérison radicale des hypnozoïtes de *P. vivax* était associée à un risque de dommages graves. Cela étant, réaliser des tests de dépistage du déficit en G6PD pour une population de grande taille complexifierait considérablement l'intervention et la rendrait beaucoup plus chère.
- Le GDG a signalé qu'il pouvait y avoir des circonstances très exceptionnelles dans lesquelles l'administration de masse de médicaments pour la prévention des rechutes (AMMPR) pouvait être indiquée, par exemple pour un petit foyer épidémique de *P. vivax* dans une zone tempérée. Cependant, le GDG a considéré que dans ce cas, une meilleure stratégie consisterait probablement à administrer un schizonticide en plus d'une 8-aminoquinoléine dans le cadre d'un programme d'AMM.

4.3 Vaccin

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Vaccin antipaludique (2021)

Remarque:

Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 doit être utilisé pour prévenir le paludisme à *P. falciparum* chez les enfants vivant dans des régions où la transmission est modérée à forte, telle que définie par l'OMS.

- Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 doit être administré selon un schéma à quatre doses aux enfants à partir de l'âge de cinq mois.
- Les pays peuvent envisager d'administrer le vaccin RTS,S/AS01 de façon saisonnière, avec une stratégie à cinq doses, dans les zones où la transmission du paludisme est fortement saisonnière ou permanente avec des pics saisonniers.
- Les pays qui choisissent d'introduire le vaccin selon une stratégie saisonnière à cinq doses sont encouragés à documenter leur expérience, notamment les manifestations postvaccinales indésirables.
- Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 doit être fourni dans le cadre d'une stratégie globale de lutte contre le paludisme.

5. Prise en charge des cas

5.1 Diagnostic du paludisme

Recommandation de pratique clinique

Diagnostic du paludisme (2015)

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

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

5.2 Traitement du paludisme

5.2.1 Traitement du paludisme non compliqué

5.2.1.1 Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (2015)

Traiter les enfants et les adultes présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* par l'une des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) suivantes* :

- artéméther-luméfantrine (AL) ;

- artésunate-amodiaquine (AS+AQ) ;
- artésunate-méfloquine (ASMQ) ;
- dihydroartémisinine-pipéraquline (DHAP) ;
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (AS+SP) ;
- artésunate-pyronaridine (ASPY) (2022).

* L'utilisation des associations artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine et artésunate-pyronaridine n'est pas recommandée au cours du premier trimestre de la grossesse. Pour plus de détails sur le traitement par CTA au cours du premier trimestre de la grossesse, voir la section 5.2.1.4.1 ci-après.

Remarque:

L'artésunate-pyronaridine fait maintenant partie de la liste des options pour le traitement du paludisme non compliqué (2022). Voir la recommandation complète et les éléments de preuve l'étayant ci-dessous.

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Association artésunate-pyronaridine pour le traitement du paludisme non compliqué (2022)

L'association artésunate-pyronaridine (ASPY) est une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine qui est recommandée comme option pour le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum*.

- L'ASPY doit être évitée chez les personnes que l'on sait atteintes d'une maladie hépatique (cliniquement apparente) car l'ASPY est associée à une élévation des transaminases hépatiques.
- La pharmacovigilance doit être renforcée lorsque l'ASPY est utilisée dans le traitement du paludisme.

5.2.1.1.1 Durée du traitement

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Durée d'un traitement par une CTA (2015)

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

5.2.1.1.2 Posologie des CTA

Recommandation forte en faveur de l'intervention

Recommandation révisée en ce qui concerne la posologie de l'association dihydroartémisinine + pipéraquline chez les jeunes enfants

Les enfants pesant <25 kg traités par dihydroartémisinine + pipéraquline doivent recevoir au minimum 2,5 mg de dihydroartémisinine par kilogramme de poids corporel par jour et 20 mg de pipéraquline par kilogramme de poids corporel par jour pendant 3 jours.

*Recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE.

5.2.1.2 Récurrence du paludisme à falciparum

5.2.1.3 Réduire la transmissibilité post-traitement des infections à *P. falciparum* dans les zones de faible transmission

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Réduire la transmissibilité post-traitement des infections à *P. falciparum* (2015)

Dans les zones de faible transmission, administrer une dose unique de 0,25 mg de primaquine par kilogramme de poids corporel combinée à une CTA aux personnes présentant un paludisme à *P. falciparum* (à l'exception

des femmes enceintes, des nourrissons de moins de 6 mois et des femmes allaitant des nourrissons de moins de 6 mois) afin de réduire la transmission. Le dépistage du déficit en G6PD n'est pas nécessaire.

5.2.1.4 Traitement de groupes à risque particuliers

5.2.1.4.1 Femmes enceintes ou allaitantes

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Traitement pendant le premier trimestre de la grossesse (2022)

Traiter les femmes enceintes présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* au cours du premier trimestre par l'association artéméther-luméfantrine.

Remarque:

- Un nombre limité d'expositions à d'autres CTA (artésunate-amodiaquine, artésunate-méfloquine et dihydroartémisinine-pipéraquline) semble indiquer que les éléments de preuve actuels sont insuffisants pour recommander leur utilisation systématique au cours du premier trimestre de la grossesse. Cela étant, conformément à la recommandation précédente de l'OMS qui prévoyait une utilisation limitée des CTA si le médicament recommandé en première intention n'était pas disponible, ces autres CTA peuvent être envisagées dans les endroits où l'association artéméther-luméfantrine n'est pas recommandée pour le paludisme non compliqué ou n'est pas disponible, étant donné que le traitement par la quinine donne de moins bons résultats et s'accompagne de difficultés liées à l'observance d'un traitement de sept jours.
- Les antifoliques sont contre-indiqués au cours du premier trimestre de la grossesse. Par conséquent, les CTA contenant de la sulfadoxine-pyriméthamine ne doivent pas être utilisés au cours du premier trimestre de la grossesse.
- Il n'existe actuellement aucune trace écrite de l'utilisation de l'association artésunate-pyronaridine au cours du premier trimestre de la grossesse.
- La pharmacovigilance et la recherche clinique, notamment la tenue d'essais prospectifs contrôlés sur l'efficacité et la sécurité des médicaments antipaludiques pour le traitement du paludisme pendant la grossesse, doivent être soutenues et financées.

5.2.1.4.2 Jeunes enfants et nourrissons

Recommandation forte en faveur de l'intervention

Jeunes enfants et nourrissons (2015)

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

*recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE.

5.2.1.4.3 Malades co-infectés par le VIH

Recommandation de pratique clinique

Malades co-infectés par le VIH (2015)

Chez les personnes infectées par le VIH/sida qui présentent un paludisme non compliqué à *P. falciparum*, éviter l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine si elles sont traitées par cotrimoxazole et éviter l'association artésunate + amodiaquine si elles sont traitées par éfavirenz ou zidovudine.

5.2.1.4.4 Voyageurs non immunisés

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Voyageurs non immunisés (2015)

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

5.2.1.4.5 Hyperparasitémie sans complications

Recommandation de pratique clinique

Hyperparasitémie (2015)

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

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

Recommandation de pratique clinique

Stade sanguin de l'infection (2015)

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

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Stade sanguin de l'infection (2015)

Dans les zones où les espèces de plasmodie sont sensibles à la chloroquine, les adultes et les enfants présentant un paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* doivent être traités par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) ou par la chloroquine.

Dans les zones où les espèces de plasmodie sont résistantes à la chloroquine, les adultes et les enfants présentant un paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* doivent être traités par une CTA.

* Pour davantage d'informations sur le traitement par CTA au cours du premier trimestre de la grossesse, voir la Section 5.2.1.4.1.

Recommandation de pratique clinique

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

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

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

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

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

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Traitement de courte durée par une dose standard de primaquine (2022)

Pour prévenir les rechutes, une option thérapeutique supplémentaire consistant à administrer de la primaquine à la dose de 0,5 mg/kg/jour pendant sept jours est recommandée pour traiter le paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* chez les enfants et les adultes (à l'exception des femmes enceintes, des nourrissons de moins de 6 mois, des femmes allaitant un nourrisson de moins de 6 mois, des femmes allaitant des nourrissons plus âgés à moins qu'ils ne soient connus pour ne pas être déficients en G6PD, et des personnes présentant un déficit en G6PD).

Remarque:

- Comme recommandé précédemment, le statut des malades vis-à-vis du déficit en G6PD doit être utilisé pour déterminer s'il est possible d'administrer la primaquine pour prévenir les rechutes.
- Un schéma thérapeutique plus court peut aboutir à une meilleure observance par rapport au schéma thérapeutique classique de 14 jours et donc donner lieu à moins de rechutes.

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Traitement de courte durée par une dose élevée standard de primaquine (2022)

Pour prévenir les rechutes, l'OMS recommande de ne pas avoir recours à l'option thérapeutique supplémentaire consistant à administrer la primaquine à la dose de 1,0 mg/kg/jour pendant sept jours pour traiter un paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale*.

Remarque:

- Il existe un risque significativement accru d'événements indésirables graves (effets indésirables modérés à importants) à cette dose quotidienne élevée standard.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Prévention des rechutes chez les sujets présentant un déficit en G6PD (2015)

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

Recommandation de pratique clinique

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

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

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

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

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

5.2.2 Traitement du paludisme grave

5.2.2.1 Artésunate

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Traitement du paludisme grave (2015)

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

Recommandation forte en faveur de l'intervention

Traitement du paludisme grave chez les enfants (2015)

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

**recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE ; recommandation basée sur la modélisation pharmacocinétique.

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

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

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

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

5.2.2.3 Options thérapeutiques de pré-transfert

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Options thérapeutiques pré-transfert (2015)

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

Lorsqu'il n'est pas possible de procéder à une injection intramusculaire d'artésunate, les enfants <6 ans doivent être traités par une dose unique d'artésunate par voie rectale (10 mg/kg de poids corporel) et orientés immédiatement vers un établissement approprié pour la suite des soins. L'artésunate ne doit pas être utilisé par voie rectale chez les enfants plus âgés et les adultes.

5.2.3 Autres aspects à prendre en considération dans le traitement du paludisme

5.2.3.1 Prise en charge des cas de paludisme dans des situations particulières

5.2.3.2 Qualité des antipaludiques

Recommandation de pratique clinique

Qualité des antipaludiques (2015)

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

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

Recommandation de pratique clinique

Suivi de l'efficacité des antipaludiques (2015)

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

5.3 Adaptation et mise en œuvre au niveau national

Recommandation de pratique clinique

Adaptation et mise en œuvre au niveau national (2015)

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

Recommandation de pratique clinique

Adaptation et mise en œuvre au niveau national (2022)

Les médicaments utilisés comme traitements de première intention ne doivent pas être utilisés dans le cadre du traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIg), de la chimioprévention du paludisme pérenne (CPP), de la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS), du traitement préventif intermittent des enfants d'âge scolaire (TPIes) ou de l'administration de masse de médicaments (AMM).

Recommandation de pratique clinique

Adaptation et mise en œuvre au niveau national (2015)

Dans la mesure du possible :

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

6. Interventions au cours de la phase finale d'élimination et prévention de la reprise de la transmission

6.1 Interventions recommandées pour une mise en œuvre massive dans des zones géographiques définies

6.1.1 Dépistage de masse et traitement des cas (DMeT)

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Dépistage de masse et traitement des cas pour réduire la transmission du paludisme (2022)

La stratégie de test et traitement de masse (DMeT) pour réduire la transmission du paludisme n'est pas recommandée.

Remarque:

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a fait observer qu'il peut y avoir des circonstances exceptionnelles dans lesquelles la stratégie DMeT pourrait être indiquée, comme pour un foyer de transmission dans un contexte de transmission très faible ou de post-élimination où l'AMM n'est pas une stratégie acceptable ou réalisable.

6.2 Interventions ciblant les personnes présentant un risque plus élevé de contracter l'infection

6.2.1 Administration ciblée de médicaments (ACM)

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Administration ciblée de médicaments pour réduire la transmission du paludisme (2022)

Dans les zones de transmission très faible à faible et dans les contextes de post-élimination où l'on cherche à prévenir la reprise de la transmission, les antipaludiques peuvent être administrés en tant que chimioprévention aux personnes présentant un risque accru d'infection comparativement à la population générale afin de réduire la transmission.

Remarque:

- Les personnes qui reçoivent les antipaludiques doivent présenter un risque plus important de contracter l'infection par rapport à la population générale et elles doivent représenter une grande proportion du réservoir parasitaire dans la zone.
- Les facteurs permettant d'identifier les individus ou les groupes présentant un risque accru d'infection doivent être faciles à reconnaître pour améliorer l'acceptabilité et la faisabilité de l'intervention.
- Les administrateurs des programmes qui envisagent de mettre en œuvre une administration ciblée de médicaments contre *P. vivax* doivent examiner attentivement comment il est possible d'administrer le traitement en toute sécurité de manière à prévenir les rechutes.
- Il faut veiller à ne pas stigmatiser les groupes qui présentent un risque accru de contracter l'infection.
- D'autres stratégies complémentaires doivent être en place pour éliminer ou prévenir la reprise de la transmission du paludisme.

6.2.2 Dépistage ciblé et traitement des cas (DCiT)

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Dépistage ciblé et traitement des cas pour réduire la transmission du paludisme (2022)

Il n'est pas recommandé de dépister et de traiter les personnes présentant un risque accru d'infection comparativement à la population générale en vue de réduire la transmission du paludisme.

Remarque:

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a fait observer qu'il pourrait y avoir des circonstances bien précises dans lesquelles la stratégie de dépistage ciblé et traitement des cas (DCiT) pourrait s'avérer bénéfique. Par exemple, le DCiT pourrait être utilisé lorsque les personnes présentant un risque plus élevé de contracter l'infection peuvent être facilement identifiées et que la chimioprévention n'est pas acceptable pour la population. De plus, le DCiT pourrait être utilisé si la mise en œuvre sûre et efficace de la guérison radicale pour prévenir les rechutes à *P. vivax* n'est matériellement possible que pour les personnes dont l'infection a été confirmée.

6.2.3 Dépistage et traitement aux points d'entrée pour réduire l'importation du paludisme

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Dépistage et traitement systématiques du paludisme aux points d'entrée (2022)

Il n'est pas recommandé de procéder à des tests de dépistage du paludisme et de traiter systématiquement les personnes arrivant aux points d'entrée (terrestres, maritimes ou aériens) pour réduire l'importation de cas.

Remarque:

Aucune étude ayant évalué les répercussions du dépistage et du traitement aux points d'entrée sur le taux d'importation du paludisme n'a été trouvée dans le cadre de la revue systématique. Il est peu probable que le dépistage et le traitement systématiques du paludisme aux points d'entrée soient acceptables ou possibles à mettre en œuvre.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Dépistage et traitement du paludisme de groupes organisés ou identifiables arrivant ou revenant de zones d'endémie palustre (2022)

Dans les zones proches de l'élimination ou dans les contextes de post-élimination où l'on cherche à prévenir la reprise de la transmission, les groupes organisés ou identifiables arrivant ou revenant de zones d'endémie palustre peuvent être testés à des fins de dépistage et traités peu de temps après leur entrée afin de réduire l'importation du paludisme.

Pour que cette stratégie soit réalisable et acceptable, il faut qu'il soit relativement facile d'atteindre ces groupes rapidement après leur entrée sur le territoire. Cette stratégie peut être particulièrement décisive pour les zones en contexte de post-élimination qui s'efforcent de prévenir la reprise de la transmission.

6.3 Interventions en réponse à la détection de cas confirmés de paludisme

6.3.1 Administration réactive de médicaments (ARM)

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Administration réactive de médicaments pour réduire la transmission du paludisme (2022)

Dans les zones proches de l'élimination ou dans les contextes de post-élimination où l'on cherche à prévenir la reprise de la transmission, des médicaments antipaludiques peuvent être administrés en tant que chimioprévention à toutes les personnes vivant avec ou à proximité d'un cas confirmé de paludisme et à toutes les personnes partageant le même risque d'infection (compagnons de voyage et collègues de travail, par exemple) afin de prévenir ou de réduire la transmission de la maladie.

Remarque:

- Lorsque l'administration réactive de médicaments (ARM) est mise en œuvre, il faut avoir la capacité de mener des investigations sur les cas à leur domicile afin de déterminer le lieu probable de l'infection et d'identifier les personnes qui ont été exposées en même temps que le cas index.
- Lorsque l'ARM est mise en œuvre, il faut avoir la capacité de recenser les personnes vivant avec ou à proximité d'un cas confirmé de paludisme et les autres personnes présentant le même risque d'infection, et de leur fournir des antipaludiques.
- Les personnes recevant un médicament antipaludique dans le cadre d'une intervention d'ARM doivent présenter le même risque que le cas index d'avoir contracté l'infection ou risquer de contracter l'infection par le cas index. Cela comprend les habitants d'un même ménage ou d'un même quartier, les compagnons de voyage et les collègues de travail. Cela étant, si l'infection a été importée et que le domicile n'est pas situé dans une zone réceptive, il se peut que l'ARM n'apporte aucun bénéfice.
- Les administrateurs des programmes qui envisagent de mettre en œuvre une ARM contre *P. vivax* doivent examiner attentivement comment il est possible d'administrer le traitement en toute sécurité de manière à prévenir les rechutes.

6.3.2 Détection réactive et traitement des cas (DRTAC)

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Détection réactive et traitement des cas pour réduire la transmission du paludisme (2022)

Dans les zones proches de l'élimination ou dans les contextes de post-élimination où l'on cherche à prévenir la reprise de la transmission, toutes les personnes vivant avec ou à proximité d'un cas confirmé de paludisme et toutes les personnes partageant le même risque d'infection (compagnons de voyage et collègues de travail, par exemple) peuvent subir un test de dépistage du paludisme et être traitées si ce test est positif.

Remarque:

Tant qu'une zone n'est pas proche de l'élimination ou qu'elle n'a pas éliminé le paludisme, il est peu probable que la détection réactive et le traitement des cas (DRTAC) aient un effet sur la transmission du paludisme. Cela étant, la DRTAC devient une composante essentielle de la surveillance lorsque les pays sont sur le point d'interrompre la transmission car elle permet de suivre les progrès vers l'élimination. Lorsque les pays sont en phase de post-élimination et cherchent à obtenir la certification, la DRTAC peut venir renforcer l'affirmation selon laquelle ils sont parvenus à obtenir zéro cas autochtone et ont réussi à maintenir cet état. La DRTAC est une composante essentielle de la surveillance et de la réponse à apporter pour prévenir la réapparition du paludisme.

6.3.3 Pulvérisation réactive d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Pulvérisation réactive d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (2022)

Dans les zones proches de l'élimination ou dans les contextes de post-élimination où l'on cherche à prévenir la reprise de la transmission, la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations peut être effectuée dans les habitations des cas confirmés et dans celles du voisinage afin de prévenir ou de réduire la transmission du paludisme.

Remarque:

- Dans les zones proches de l'élimination ou dans les contextes de post-élimination où la pulvérisation préventive d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH préventive) est utilisée, les administrateurs des programmes peuvent envisager de passer à la PIH réactive uniquement, en fonction de la réceptivité de la zone.
- Les administrateurs des programmes qui envisagent d'ajouter la PIH réactive à la PIH préventive doivent mettre en balance l'éventuel bénéfice ajouté avec l'augmentation des coûts et le risque d'apparition d'une résistance à l'insecticide utilisé.
- Dans les zones proches de l'élimination ou dans les contextes de post-élimination où la PIH n'est pas utilisée, il pourrait s'avérer bénéfique d'introduire la PIH réactive selon qu'il s'agit d'une stratégie de lutte antivectorielle indiquée ou non. La PIH est la plus efficace lorsque la population de vecteurs est sensible à l'insecticide (ou aux insecticides) appliqué(s), lorsque la majorité des moustiques s'alimentent et se reposent à l'intérieur, et lorsque la plupart des structures se prêtent à la pulvérisation.
- Si l'infection a été importée et que le domicile n'est pas situé dans une zone réceptive, il se peut que la PIH réactive n'apporte aucun bénéfice.

7. Surveillance

8. Méthodes

9. Glossaire

10. Contributeurs et déclarations d'intérêts

10.1 Recommandations sur la lutte antivectorielle

10.2 Recommandations sur la chimioprévention

10.3 Recommandation sur le vaccin antipaludique

10.4 Recommandations thérapeutiques

10.5 Recommandations sur les interventions à entreprendre au cours de la phase finale d'élimination et de la prévention de la reprise de la transmission

1. Abréviations

ACM	administration ciblée de médicaments	IC	intervalle de confiance
AL	artéméther-luméfanantrine	ISO	Organisation internationale de normalisation
AMM	administration de masse de médicaments	IVB	Département Vaccination, vaccins et produits biologiques de l'OMS
AMMPR	administration de masse de médicaments pour la prévention des rechutes	MAPI	manifestation postvaccinale indésirable
anti-CSP	anticorps anti-protéine circumsporozoïte	MID	moustiquaire à imprégnation durable
ARM	administration réactive de médicaments	MII	moustiquaire imprégnée d'insecticide
AS + AQ	artésunate + amodiaquine	MPAG	Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (anciennement MPAC, Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique)
ASPY	artésunate-pyronaridine	MVIP	Programme OMS de mise en œuvre du vaccin antipaludique
AVPU	<i>alert, voice, pain, unresponsive</i> (conscience, voix, douleur, absence de réaction)	OMS	Organisation mondiale de la Santé
CCC	communication en faveur d'un changement de comportement	ONU	Organisation des Nations Unies
CIDG	<i>Cochrane Infectious Diseases Group</i> (groupe Cochrane dédié aux maladies infectieuses)	PBO	butoxyde de pipéronyle
CPP	chimioprévention du paludisme pérenne	p.c.	poids corporel
CPS	chimioprévention du paludisme saisonnier	PCR	amplification en chaîne par polymérase
CPSH	Chimioprévention du paludisme après la sortie de l'hôpital	PÉ	points d'entrée
CQ	contrôle de la qualité	PEV	Programme élargi de vaccination
CSU	couverture sanitaire universelle	<i>PfHRP2</i>	protéine riche en histidine 2 de <i>Plasmodium falciparum</i>
CTA	combinaison thérapeutique à base d'artémisinine	<i>Pfkelch13</i>	gène <i>kelch13</i> de <i>Plasmodium falciparum</i>
DALY	année de vie ajustée sur l'incapacité	<i>Pfplasmepsin2/3</i>	gène <i>plasmepsin2/3</i> de <i>Plasmodium falciparum</i>
DCiT	dépistage ciblé et traitement des cas	<i>PfPR2-10</i>	Prévalence de l'infection à <i>Plasmodium falciparum</i> chez les enfants âgés de 2 à 10 ans
DHAP	dihydroartémisinine-pipéraquline	PICO	population, participants ou patients (P) ; intervention ou indicateur (I) ; comparateur ou témoin (C, pour <i>comparator</i> or <i>control</i>) ; critère de jugement ou issue clinique (O, pour <i>outcome</i>)
DHIS2	système d'information sanitaire de district (version 2)	PIH	pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (également appelée PID, pour pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent)
DMeT	dépistage de masse et traitement des cas	<i>pLDH</i>	lactate déshydrogénase parasitaire
DP	dihydroartémisinine-pipéraquline	PMR	prévention de masse des rechutes
DTC	vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux	<i>Pvdhfr</i>	gène codant la dihydrofolate réductase de <i>Plasmodium vivax</i>
DR	différence de risque	RR	risque relatif ou rapport de risques
DRATC	détection réactive et traitement des cas	RSI	Règlement sanitaire international
ECR	essai contrôlé randomisé	SP	sulfadoxine-pyriméthamine
ECRc	essai contrôlé randomisé communautaire	SP + AQ	sulfadoxine-pyriméthamine + amodiaquine
EI	événement indésirable	SP + AS	sulfadoxine-pyriméthamine + artésunate
EIG	événement indésirable grave	TAAN	test d'amplification des acides nucléiques
EIIP	événement indésirable d'intérêt particulier	TBA	traitement à base d'artémisinine
ENR	étude non randomisée	TDR	test de diagnostic rapide
G6PD	glucose-6-phosphate déshydrogénase	TPlés	traitement préventif intermittent des enfants d'âge scolaire
GDG	Groupe d'élaboration des lignes directrices	TPIg	traitement préventif intermittent pendant la grossesse
GIV	gestion intégrée des vecteurs	TPIIn	Traitement préventif intermittent du nourrisson, dorénavant appelé
GMP	Programme mondial de lutte contre le paludisme		
GPIRM	Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme		
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (méthodologie GRADE pour la classification de l'analyse, de l'élaboration et de l'évaluation des recommandations)		
GRC	Comité d'examen des lignes directrices		
HRP2	protéine riche en histidine 2		

	chimioprévention du paludisme pérenne (CPP)
TSI	traitement des surfaces par des insecticides à effet rémanent
TSIE	traitement des surfaces par des insecticides à effet rémanent à l'extérieur des habitations

TSII	traitement des surfaces par des insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations
VCAG	Groupe consultatif pour la lutte antivectorielle
VCTEG	Groupe d'experts techniques spécialisé dans la lutte contre les vecteurs du paludisme

2. Résumé d'orientation

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

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

La plateforme en ligne et le document PDF qui en est issu permettent de distinguer les recommandations formelles des énoncés complémentaires. Le Programme mondial de lutte contre le paludisme se servira de cette plateforme pour proposer des « lignes directrices évolutives », qui pourront être mises à jour plus rapidement que des documents imprimés, à mesure que de nouveaux éléments de preuve seront disponibles. Grâce aux onglets présents sous chaque recommandation, les utilisateurs peuvent consulter les données issues de la recherche (« Preuve de recherche ») et la synthèse des éléments probants ayant servi à la prise de décision et éclairé la recommandation (« Éléments probants »). Il existe également un onglet « Discussion » où les utilisateurs sont invités à faire part de leurs observations en lien avec l'intervention concernée.

Champ d'application

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

Les Lignes directrices contiennent :

- des recommandations fondées sur des bases factuelles qui se rapportent aux outils, technologies et approches de lutte antivectorielle actuellement disponibles pour la prévention et la lutte contre le paludisme, et sur l'efficacité desquels on dispose d'éléments de preuve suffisants pour servir de base aux revues systématiques. Les Lignes directrices visent à fournir un cadre de fond pour élaborer des stratégies nationales de lutte antivectorielle fondées sur des bases factuelles et les

adapter à l'épidémiologie de la maladie et à la bionomie des vecteurs au niveau local ;

- des recommandations fondées sur des bases factuelles concernant l'utilisation des médicaments antipaludiques dans la chimioprévention des personnes vivant dans les zones d'endémie palustre qui sont exposées au risque de contracter la maladie et d'en décéder. Les approches comprennent le traitement préventif intermittent pendant la grossesse, la chimioprévention du paludisme pérenne, la chimioprévention du paludisme saisonnier, le traitement préventif intermittent des enfants d'âge scolaire, la chimioprévention du paludisme après la sortie de l'hôpital et l'administration de masse de médicaments ;
- des recommandations fondées sur des bases factuelles concernant l'utilisation du vaccin antipaludique ;
- des recommandations fondées sur des bases factuelles portant sur le traitement du paludisme non compliqué et du paludisme grave dans toutes les tranches d'âge et quelle que soit la situation, notamment chez les jeunes enfants et les femmes enceintes ; et
- des orientations sur les interventions à déployer au cours de la phase finale de l'élimination et pour prévenir la reprise de la transmission.

Aucune orientation n'est donnée concernant l'utilisation des antipaludiques pour prévenir le paludisme chez des personnes provenant d'endroits où la maladie n'est pas endémique et qui se rendent dans des zones de transmission palustre. Cet aspect est abordé dans le document d'orientation de l'OMS [Voyages internationaux et santé](#) (en anglais) (2).

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

Une ligne directrice de l'OMS est un document mis au point par l'OMS qui contient des recommandations pour la pratique clinique, les actions de santé publique ou les politiques de santé. Une recommandation explique aux utilisateurs concernés par une ligne directrice ce qu'ils peuvent ou doivent faire dans des situations précises pour obtenir les meilleurs résultats possibles en matière de santé, individuellement et/ou collectivement. Elle permet de faire un choix éclairé entre différentes interventions ou mesures de manière à avoir un impact positif sur la santé tout en connaissant les répercussions sur l'utilisation des ressources.

Dans certaines situations, ce sont des énoncés de bonnes pratiques qui peuvent être indiqués. Ils témoignent du consensus atteint au sein du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) selon lequel les bénéfices obtenus – si l'on se conforme à l'intervention ou à la ligne de conduite énoncée – sont importants et sans équivoque, et n'ont pas besoin d'être étayés par une revue systématique des éléments probants ou peuvent reposer sur des preuves indirectes.

Le principal objectif des présentes Lignes directrices est d'aider les responsables de l'élaboration des politiques au sein des ministères de la santé et les administrateurs des programmes nationaux de lutte contre le paludisme dans les pays d'endémie à définir des

politiques et plans nationaux qui soient adaptés à leur contexte local.

Lien vers le système de préqualification de l'OMS

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

La contribution d'experts est importante pour interpréter les éléments probants et il est possible de faire reposer l'élaboration de lignes directrices sur leur opinion, notamment lorsque l'on ne dispose d'aucun élément de preuve, ou que les informations sont limitées ou peu probantes. Par exemple, les recommandations en matière de lutte antivectorielle présentées dans les Lignes directrices reposent sur l'examen des données issues d'essais contrôlés randomisés et d'autres types d'essais et d'études, ainsi que sur les connaissances techniques et l'expérience des membres du GDG et du Groupe chargé de l'examen externe qui ont été associés au processus standard d'élaboration des lignes directrices.

Mise à jour des lignes directrices fondées sur des bases factuelles

La première édition de ces Lignes directrices unifiées a été publiée au début de 2021 sous la forme d'une compilation des recommandations existantes concernant la lutte contre les vecteurs du paludisme et le traitement du paludisme.

La présente version des Lignes directrices comprend de nouvelles recommandations sur deux catégories de moustiquaires imprégnées d'insecticide (moustiquaires imprégnées d'un pyréthrinoloïde et de chlorfénapyr et moustiquaires imprégnées d'un pyréthrinoloïde et de pyriproxifène) qui ont été formulées par l'OMS après que des éléments de preuve ont été générés sur leur impact épidémiologique. En outre, la présente version des Lignes directrices comprend une révision des informations concernant la recommandation en faveur de l'utilisation de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations pour prévenir le paludisme et concernant la recommandation soumise à conditions contre l'utilisation de répulsifs topiques pour lutter contre le paludisme à l'échelle de la communauté. Cette mise à jour a reposé sur des revues systématiques qui avaient été récemment actualisées pour ces deux interventions et sur les conclusions d'une consultation technique au sujet d'évaluations comparatives de l'efficacité de la PIH avec le nouvel insecticide broflanilide. Les recommandations en elles-mêmes n'ont pas été modifiées, mais les

profils des éléments probants issus des revues plus anciennes ont été remplacés par les profils révisés, les informations données sur la façon dont les recommandations ont été formulées sont plus détaillées, les deux interventions sont assorties de conseils pratiques et le broflanilide a été ajouté en tant qu'insecticide relevant de la recommandation de l'OMS sur la PIH pour lutter contre le paludisme.

La version la plus à jour des Lignes directrices est celle [disponible en anglais](#).

Dans les futures mises à jour relatives au traitement figureront des recommandations qui sont déjà présentes dans les Lignes directrices mais pour lesquelles les éléments probants n'ont jusqu'ici pas été analysés selon la méthodologie GRADE, et de nouvelles molécules en cours de développement qui seront incluses une fois que les éléments de preuve seront disponibles.

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

Diffusion

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

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

Commentaires

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

3. Introduction

Contexte

Le paludisme continue de provoquer des niveaux toujours trop élevés de maladie et de décès, comme le montrent les éditions successives du *Rapport sur le paludisme dans le monde* (3). Selon le dernier rapport, on estime à 247 millions le nombre de cas de paludisme et à 619 000 le nombre de décès associés dans le monde en 2021. Le paludisme est une maladie qui peut être évitée et traitée, et la priorité à l'échelle mondiale est de réduire la charge de la maladie et les décès liés au paludisme tout en conservant l'objectif à long terme d'éradication du paludisme. Les présentes Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme qui ont été élaborées par le Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS représentent une ressource complète et ouverte à toutes les personnes qui souhaitent obtenir des informations sur le paludisme.

La *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030* (4) fournit un cadre général pour orienter les efforts visant à combattre et éliminer le paludisme. Adoptée en mai 2015 par l'Assemblée mondiale de la Santé, sa version actualisée a été approuvée en mai 2021. La Stratégie définit les buts, les objectifs intermédiaires et les cibles sur la voie menant à un monde sans paludisme (Tableau 1). Les buts attirent l'attention sur la nécessité de réduire tant la morbidité que la mortalité, et d'éliminer progressivement le paludisme dans les pays où il y avait une transmission du paludisme en 2015. La Stratégie présente un cadre permettant d'atteindre les buts fixés (Figure 1).

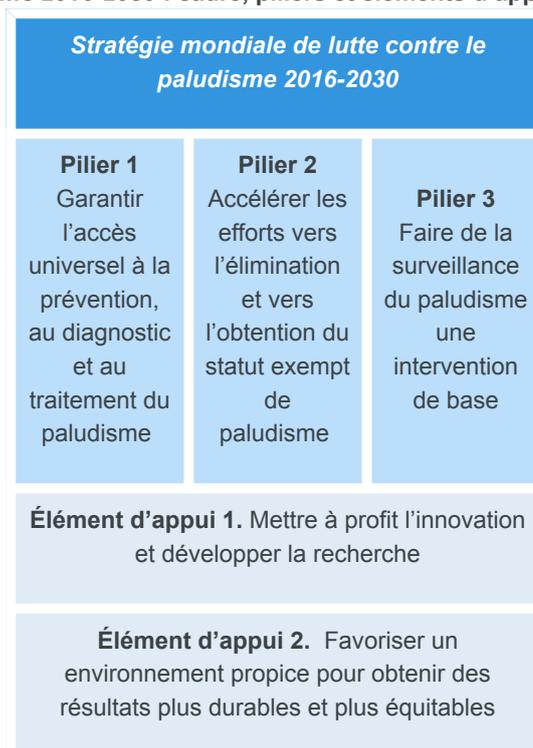
Tableau 1 : Buts, objectifs intermédiaires et cibles de la Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030

Buts	Objectifs intermédiaires		Cibles
	2020	2025	2030
1. Réduire les taux de mortalité liée au paludisme au plan mondial par rapport à 2015	Au moins 40 %	Au moins 75 %	Au moins 90 %
2. Réduire l'incidence du paludisme au plan mondial par rapport à 2015	Au moins 40 %	Au moins 75 %	Au moins 90 %
3. Éliminer le paludisme des pays où il y avait	Au moins 10 pays	Au moins 20 pays	Au moins 35 pays

transmission en 2015			
4. Empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts	Réapparition évitée	Réapparition évitée	Réapparition évitée

La Stratégie (4) stipule qu'il est indispensable que les programmes de lutte contre le paludisme « garantissent l'accès universel à la prévention, au diagnostic et au traitement du paludisme dans le cadre de la couverture sanitaire universelle » (Figure 1, Pilier 1). Par *couverture sanitaire universelle* (CSU), on entend une situation dans laquelle toutes les personnes et toutes les communautés bénéficient des services de santé dont elles ont besoin sans se heurter à des difficultés financières. Cela englobe l'ensemble des services de santé essentiels de qualité, de la promotion de la santé aux soins palliatifs, en passant par la prévention, les traitements et la réadaptation. Pour le paludisme, l'OMS a recommandé un ensemble d'interventions – lutte antivectorielle, chimioprévention, tests de diagnostic et traitement – pour réduire la transmission, et prévenir la morbidité et la mortalité. La CSU implique de veiller à ce que les individus et les communautés soient couverts par une combinaison d'interventions appropriée, adaptée au contexte local, afin de maîtriser puis d'éliminer le paludisme.

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



Au titre du deuxième pilier, tous les pays sont instamment invités à accélérer leurs efforts vers l'élimination et vers l'obtention du statut exempt de paludisme. La progression vers l'élimination est un processus continu et non une série d'étapes indépendantes. Les pays, les zones infranationales et les communautés se situent à des stades différents pour ce qui est la transmission du paludisme. L'intensité de la transmission est variable au sein d'un pays ou d'une zone, tout comme le sont le niveau d'investissement, les déterminants biologiques, les facteurs environnementaux, la solidité des systèmes de santé, ainsi que les facteurs sociaux, démographiques, politiques et économiques. Les stratégies devront être adaptées en tenant compte du contexte et de l'épidémiologie du paludisme au niveau local.

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

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

Objectifs

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

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

Les éléments de preuve

Les présentes Lignes directrices reposent sur la synthèse des éléments de preuve disponibles concernant les effets des interventions sur la santé, et sur l'évaluation de la fiabilité de ces éléments à l'aide de l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*). Une fois synthétisés et évalués, les éléments probants relatifs aux effets des interventions sur la santé, ainsi que tous les éléments relatifs aux facteurs contextuels, sont présentés dans un format structuré et utilisés pour éclairer la prise de décision pour chaque recommandation (6). L'appréciation des différents facteurs présentés dans ce cadre (y compris la fiabilité des éléments probants) permet de déterminer la force et l'orientation de chaque recommandation.

La contribution d'experts est importante pour interpréter les éléments probants et il est possible de faire reposer l'élaboration de lignes directrices sur leur opinion, notamment lorsque l'on ne dispose d'aucun élément de preuve, ou que les informations sont limitées ou peu probantes. Par exemple, les recommandations en matière de lutte antivectorielle présentées dans les Lignes directrices reposent sur l'examen des données issues d'essais contrôlés randomisés et d'autres types d'essais et d'études, ainsi que sur les connaissances techniques et l'expérience des membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) et du Groupe chargé de l'examen externe qui ont été associés au processus standard d'élaboration des lignes directrices. Des précisions sur la manière dont les éléments probants sont examinés sont fournies à la Section 8 – Méthodes. Les personnes ayant contribué aux diverses recommandations sont indiquées à la Section 10 – Contributeurs et déclarations d'intérêts.

Public visé

Ces Lignes directrices s'adressent en premier lieu aux responsables de l'élaboration des politiques au sein des ministères de la santé et aux administrateurs des programmes nationaux de lutte contre le paludisme dans les pays d'endémie. Elles peuvent également présenter un intérêt pour les professionnels de la santé, les professionnels des services de santé environnementale, les

organismes d'achat, le secteur privé et les groupes de la société civile. En outre, ces Lignes directrices sont destinées à être utilisées par les partenaires de développement, donateurs et organismes de financement internationaux afin d'étayer la prise de décision concernant l'allocation des ressources pour les interventions et l'achat de produits appropriés de lutte contre le paludisme. Enfin, les Lignes directrices sont destinées à aider les chercheurs, les bailleurs de fonds de la recherche et les personnes intéressées par les résultats des activités de recherche à combler les lacunes en matière de preuves qui entravent l'élaboration des orientations ou minent les recommandations en vigueur.

Équité, genre et droits humains

Le droit de jouir du meilleur état de santé physique et mentale possible (communément désigné sous le nom de droit à la santé) est inscrit dans plusieurs instruments internationaux relatifs aux droits humains, accords régionaux, et constitutions et lois nationales. Les obligations « fondamentales » minimales des États Membres incluent « la prophylaxie et le traitement des maladies épidémiques, endémiques, professionnelles et autres, ainsi que la lutte contre ces maladies » (7).

Pourtant, la discrimination fondée sur le genre, les violations des droits humains et les inégalités liées aux déterminants sociaux, économiques, environnementaux, commerciaux et politiques de la santé privent des milliards de personnes dans le monde de leur droit de jouir du meilleur état de santé et de bien-être possible. Il est très préoccupant de constater qu'au cours des dernières années, les inégalités en matière de santé ont été exacerbées par les répercussions des crises contemporaines interdépendantes liées à la maladie à coronavirus (COVID-19), aux conflits, aux changements climatiques, à l'insécurité alimentaire et à l'économie mondiale.

Trop de personnes ne bénéficient pas des interventions dont elles ont besoin pour rester en bonne santé, y compris des interventions visant à prévenir et à traiter le paludisme. Selon un rapport de l'OMS (8), le paludisme, la tuberculose et le VIH/sida sont des maladies qui touchent principalement les personnes qui sont défavorisées sur le long cours. L'ampleur et l'étendue des inégalités en matière de santé sont encore mal connues mais il ne fait aucune doute que, pour certains groupes de population, la morbidité et la mortalité associées à ces maladies restent plus élevées et l'accès aux interventions permettant de sauver des vies est plus restreint. Le rapport montre que les groupes les plus démunis et les moins instruits, et les groupes ruraux sont moins susceptibles de faire soigner les enfants qui présentent de la fièvre.

Dans la plupart des pays, les États Membres n'ont pas correctement identifié et éliminé les obstacles sociaux et structurels à la santé, ni pris de mesures pour garantir l'égalité des genres, l'équité et les droits humains. Les communautés sont souvent exclues de la prise de décision en matière de santé même si les personnes ont le droit de prendre part de manière active, libre et effective aux décisions qui les concernent directement, telles que l'élaboration, la mise en œuvre et le suivi des interventions sanitaires. La participation accroît le sentiment d'appropriation et contribue à faire en sorte que les politiques et les programmes répondent aux besoins des personnes auxquelles ils doivent bénéficier.

Les inégalités existantes sont des obstacles à la réalisation des buts et cibles fixés aux niveaux mondial et national concernant le paludisme. Pour être réussie, la mise en œuvre des interventions de lutte contre le paludisme doit donc être envisagée sous l'angle des droits humains et de l'équité en santé. Cela signifie reconnaître pleinement l'importance de faire participer les personnes à l'élaboration et à la mise en œuvre des systèmes de santé et de soins pour répondre à leurs besoins, et leur donner les moyens de prendre des décisions éclairées concernant leur santé et d'agir.

Étant donné que de nombreuses interventions contre le paludisme sont rattachées à des plateformes de prestation de soins plus larges, une approche fondée sur les droits humains est nécessaire pour garantir la disponibilité, l'accessibilité et l'acceptabilité de services et programmes de santé de qualité pour toutes les personnes qui en ont besoin, y compris les populations nomades, les personnes handicapées, les jeunes non scolarisés, et celles et ceux qui vivent dans des zones peu peuplées et mal desservies, loin des services de santé et des écoles.

Les programmes nationaux doivent s'attaquer aux problèmes d'iniquité en surveillant la couverture des interventions recommandées parmi les personnes appartenant aux catégories à risque qui ont été identifiées et en ciblant celles qui sont les plus exposées. Les États Membres et les autres parties prenantes doivent systématiquement identifier et essayer d'éliminer les inégalités en matière de santé et les obstacles à la santé en mettant en place des systèmes de santé qui tiennent compte des questions de genre, soient équitables et reposent sur les droits humains. Ces systèmes de santé doivent faire une large place aux individus et aux groupes confrontés à des formes de discrimination croisée, à une marginalisation et/ou à une exclusion sociale.

Étiologie

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

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

L'intensité de la transmission dépend de facteurs liés au parasite, au vecteur, à l'hôte humain et à l'environnement. Le plus souvent, la transmission est plus intense dans les endroits où les moustiques ont une durée de vie plus longue et où les femelles préfèrent piquer les humains plutôt que d'autres animaux. La survie et la longévité des moustiques femelles sont d'une importance déterminante dans la transmission du paludisme en ce sens que les parasites (les plasmodies) ont généralement besoin d'une période de 7 à 10 jours pour se développer à l'intérieur du moustique en une forme infectante pour l'homme. La longévité des moustiques femelles est fonction de facteurs génétiques

intrinsèques et de facteurs environnementaux, notamment la température et l'humidité. Le fort taux d'agressivité vis-à-vis de l'homme observé chez les espèces vectrices d'Afrique explique en partie pourquoi environ 90 % des cas de paludisme ont lieu sur ce continent.

L'intensité de la transmission est généralement mesurée par l'incidence des cas ou la prévalence de l'infection. La plupart des pays disposent d'informations sur l'incidence parasitaire annuelle (le nombre de nouveaux cas de paludisme confirmés par examen parasitologique pour 1 000 habitants par an) obtenues à partir de la surveillance de routine, et/ou sur la prévalence parasitaire issue d'enquêtes souvent réalisées pendant ou juste après les pics de transmission (9).

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

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

Le lien entre incidence parasitaire, prévalence parasitaire et nombre de cas se présentant dans les établissements de santé par semaine peut être estimé à partir de modèles (11). Les différences de transmission que l'on observe d'une zone à l'autre peuvent être dues à des caractéristiques géographiques telles que l'altitude, la température, l'humidité, la pluviométrie, la proximité des plans d'eau, l'utilisation des sols, les espèces de vecteurs présentes et leur répartition, les caractéristiques sociodémographiques, l'accès au traitement antipaludique et la couverture des activités de lutte antivectorielle. Dans la plupart des zones d'endémie, des schémas saisonniers de transmission sont observés, avec une transmission élevée pendant une partie de l'année. L'intensité et le moment de la transmission sont des aspects importants à prendre en considération lors de la conception des stratégies d'élimination.

Les manifestations de la maladie clinique dépendent grandement du niveau d'immunité protectrice acquis, lequel est une conséquence du profil et de l'intensité de la transmission du paludisme dans la région où réside le malade. Dans les zones de

transmission modérée à forte, une immunité partielle vis-à-vis de la maladie est acquise pendant la petite enfance et le risque de développer un paludisme grave s'en trouve réduit. La distribution de l'immunité acquise est similaire dans toute la sous-région du Sahel, où la transmission du paludisme n'est intense que durant les trois ou quatre mois de la saison des pluies et faible pendant les autres périodes de l'année. Dans ces deux situations, la forme clinique de la maladie est limitée principalement aux jeunes enfants qui sont susceptibles de développer une forte densité parasitaire pouvant évoluer rapidement vers un paludisme grave. En revanche, dans ces zones, les adolescents et les adultes sont partiellement immunisés et souffrent beaucoup moins fréquemment d'épisodes cliniques bien qu'ils présentent souvent une faible densité parasitaire. L'immunité est modifiée pendant la grossesse et se perd progressivement, au moins partiellement, lorsque les individus quittent les zones d'endémie pour des périodes prolongées (par exemple, un an ou plus).

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

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

Recommandations et orientations de mise en œuvre associées

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

Le Programme mondial de lutte contre le paludisme coopère avec les pays pour accroître la production et l'utilisation d'informations locales aux fins de la stratification, de la détermination des

combinaisons optimales d'interventions et de la hiérarchisation rationnelle, sûre et éthique des ressources dans le but d'obtenir un impact maximal. Le Programme a publié des ["Principes directeurs relatifs à la hiérarchisation des interventions de lutte contre le paludisme pour obtenir un impact maximal dans les contextes nationaux aux ressources limitées"](#) (12) qui fournissent un cadre pour la prise de décision au niveau national permettant de définir la combinaison d'interventions antipaludiques la plus appropriée pour des zones géographiques ou des groupes à risque spécifiques lorsque les ressources sont limitées. Les données locales sont également essentielles pour évaluer le résultat des stratégies déployées, ce qui permet d'affiner les stratégies infranationales et d'alimenter les connaissances mondiales.

L'OMS élabore également des orientations sur la mise en œuvre – sous forme de manuels opérationnels et de manuels pratiques, par exemple – pour indiquer aux pays comment acheminer et mettre en œuvre les outils et les stratégies recommandés. Les manuels opérationnels et autres orientations contiennent des informations pratiques visant à accroître l'accès de la population cible aux interventions. Ces documents sont mentionnés tout au long des présentes Lignes directrices et y sont rattachés. Le Programme mondial de lutte contre le paludisme s'efforce d'aligner ces orientations de mise en œuvre sur les recommandations énoncées dans les Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme. Cela étant, en cas d'incohérences, les Lignes directrices doivent être la ressource à privilégier pour prendre les décisions au niveau national. Les pays peuvent utiliser les orientations sur la mise en œuvre pour déterminer la manière dont une recommandation peut être appliquée de manière efficace – par exemple, une stratégie de traitement préventif intermittent contre le paludisme pendant la grossesse pourrait être déployée à l'occasion des soins prénatals et/ou d'une distribution au sein de la communauté. L'objectif des orientations est de permettre l'exécution, pas de fixer le déroulement dans les détails.

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

À mesure que la lutte contre le paludisme s'améliore, la transmission du paludisme et le risque de contracter la maladie deviennent de plus en plus hétérogènes, aussi bien entre les pays qu'à l'intérieur d'un même pays. Par conséquent, il devient inutile d'axer les décisions programmatiques concernant la sélection des interventions sur une approche unique. La situation nécessite une stratification du pays au niveau infranational en fonction du risque de paludisme passé, présent et futur, de la structure et de la fonction du système de santé, et d'autres facteurs contextuels. La stratification permet de définir de manière rationnelle des ensembles d'interventions spécifiques au contexte pour cibler des populations particulières dans les différentes strates infranationales. Les données locales sont indispensables pour effectuer la stratification et servir de base à la sélection des combinaisons optimales d'interventions si l'on veut obtenir un impact maximal. Étant donné que la mise en œuvre de toutes les interventions

souhaitables dans l'ensemble des zones à risque de paludisme est habituellement limitée par les contraintes en matière de ressources, un exercice consistant à fixer les priorités doit également être mené pour faire en sorte que les ressources soient réparties de manière à optimiser les combinaisons d'interventions et en tirer le meilleur parti. Des précisions sur ces activités sont disponibles à la Section 7 – Surveillance.

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

Il s'avère indispensable de stratifier l'intensité de la transmission du paludisme avec précision pour pouvoir cibler les interventions de manière judicieuse. À mesure que les pays progressent vers l'élimination, une cartographie à plus petite échelle est nécessaire et la stratification doit être plus spécifique, idéalement au niveau des localités ou des zones desservies par les établissements de santé (13)(14). Parallèlement à la diminution progressive de l'intensité de la transmission, la stratification doit incorporer la vulnérabilité et la réceptivité vis-à-vis du paludisme, à savoir le risque d'importation de cas de paludisme et la capacité intrinsèque de l'écosystème vecteur-humain à transmettre le paludisme.

Conclusion

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

4. Prévention

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

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

4.1 Lutte antivectorielle

Contexte

Les Lignes directrices unifiées comprennent : i) des recommandations élaborées d'après les revues systématiques des éléments probants disponibles sur l'efficacité des interventions de lutte antivectorielle qui ont été réalisées depuis la mise en circulation des Lignes directrices ; et ii) des recommandations existantes de l'OMS qui ont été élaborées précédemment. Les Lignes directrices commencent par donner des recommandations générales sur la lutte contre les vecteurs du paludisme, lesquelles sont suivies par des recommandations plus spécifiques sur des interventions précises et des énoncés de bonnes pratiques sur leur déploiement. Les interventions sont divisées en plusieurs catégories : les interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle et les interventions complémentaires. Les interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle sont celles dont l'utilité pour la santé publique a été démontrée, c'est-à-dire celles dont l'efficacité pour réduire ou prévenir les infections et/ou les maladies chez l'être humain a été établie au niveau individuel, au niveau communautaire ou les deux, et qui sont applicables à grande échelle pour les populations exposées au paludisme dans la plupart des contextes épidémiologiques et écologiques. Les interventions de lutte contre les vecteurs du paludisme recommandées pour un déploiement à grande échelle sont les suivantes : i) les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) qui sont préqualifiées par l'OMS et qui, dans de nombreux endroits, restent des moustiquaires à imprégnation durable (MID) traitées uniquement par un pyréthrine ; et ii) la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) avec un produit préqualifié par l'OMS, également appelée pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent (PID). Le choix des produits utilisés pour ces deux grandes catégories d'intervention doit être éclairé par les données sur la résistance aux insecticides dans la ou les zone(s) ciblée(s), et par les autres informations rassemblées au cours des exercices qui consistent à établir les priorités au niveau infranational. Lorsqu'une couverture optimale a été atteinte avec l'une ou l'autre de ces interventions, il est possible, selon les caractéristiques de la population, de la situation ou de l'endroit, d'envisager d'avoir recours à des interventions complémentaires. Il s'agit notamment de mesures de protection personnelle qui servent principalement à protéger les utilisateurs de manière individuelle, même si elles peuvent avoir des effets encore non démontrés lorsqu'elles sont déployées au niveau communautaire.

Comportement et répartition des vecteurs

Le paludisme est transmis par la piqûre d'anophèles femelles infectants. Sur les plus de 400 espèces différentes de moustiques

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

Aussi bien les moustiques mâles que femelles se nourrissent de nectar, mais seules les femelles se nourrissent de sang car elles ont besoin de protéines pour le développement de leurs œufs. Chaque espèce montre une préférence pour se nourrir soit sur des animaux (zoophilie), soit sur les humains (anthropophilie) ; toutefois, ces préférences ne sont pas figées et les femelles peuvent prendre un repas de sang sur des hôtes qui sont présents dans la zone même s'il ne s'agit pas de leurs hôtes privilégiés. Les moustiques peuvent être plus ou moins attirés en fonction des espèces hôtes. Il a été observé que plusieurs facteurs jouent un rôle dans l'attraction des moustiques femelles pour un hôte, notamment le dioxyde de carbone exhalé, l'acide lactique libéré et les odeurs émises par l'hôte, la chaleur et l'humidité. L'alimentation peut avoir lieu à l'intérieur des habitations humaines (endophagie) ou à l'extérieur (exophagie), selon les espèces de moustiques, et cela a des conséquences pour la sélection et l'efficacité des interventions de lutte antivectorielle.

Les moustiques anophèles femelles se nourrissent de sang la nuit principalement, même si certaines espèces peuvent piquer dans la journée dans des conditions fortement ombragées et si d'autres présentent un pic d'activité en début de soirée ou au petit matin. Les préférences concernant l'alimentation (zoophilie/anthropophilie, endophagie/exophagie), ainsi que la relation entre les heures d'activité des vecteurs *Anopheles* et les phases d'activités et de repos des hôtes humains ont des conséquences importantes pour la transmission du paludisme et donc le choix des interventions de lutte antivectorielle. Après s'être alimentés, les moustiques femelles se reposent pour digérer le repas de sang et assurer le développement de leurs œufs. Les moustiques femelles peuvent se reposer à l'intérieur des habitations (endophilie) ou à l'extérieur (exophilie), et cette propriété est fonction des préférences innées de l'espèce, ainsi que de la disponibilité de sites de repos convenables dans l'environnement

immédiat. Le choix des moustiques pour le site de repos après le repas doit également être pris en compte au moment de sélectionner des interventions appropriées.

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

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

Contexte et fondement de la lutte antivectorielle

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

De nos jours, il est bien établi que des programmes de lutte antivectorielle efficaces peuvent contribuer de façon déterminante à faire progresser le développement humain et économique. Outre les bénéfices directs pour la santé, la réduction des maladies à transmission vectorielle améliore la productivité et la croissance, réduit la pauvreté des ménages, accroît l'équité et l'émancipation des femmes, et consolide les systèmes de santé (15). Même si les efforts de lutte antivectorielle bénéficient manifestement d'un large soutien, les principales maladies à transmission vectorielle sont, combinées, encore responsables d'environ 17 % de la charge mondiale estimée des maladies transmissibles, coûtant la vie à plus de 700 000 personnes chaque année (16). Reconnaissant l'importance de renforcer les

efforts dans ce domaine, l'OMS a supervisé l'élaboration de l'*Action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017-2030* (16) qui est décrite ci-après.

Entre 2000 et 2015, la prévalence de l'infection à *Plasmodium falciparum* a été diminuée de moitié dans les pays d'endémie en Afrique et l'incidence de la maladie clinique a chuté de 40 % (17). On estime que les interventions de lutte contre le paludisme ont permis d'éviter 663 millions de cas cliniques en Afrique (intervalle de crédibilité [IC] : 542–753), les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ayant contribué le plus largement (68 % des cas évités). La pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) a contribué à hauteur de quelque 13 % (11–16 %), l'effet relatif ayant été plus important lorsque la couverture de l'intervention était élevée (17).

Action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017–2030

La vision que poursuivent l'OMS et la communauté élargie de la lutte contre les maladies infectieuses est celle d'un monde délivré des souffrances dues aux maladies à transmission vectorielle. En 2017, l'Assemblée mondiale de la Santé a accueilli avec satisfaction l'*Action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017-2030* (16) et a adopté une résolution visant à promouvoir une approche intégrée pour la lutte contre les maladies à transmission vectorielle. L'approche s'appuie sur le concept de gestion intégrée des vecteurs (GIV) mais avec une attention renouvelée portée à l'amélioration des capacités humaines, au renforcement des infrastructures et des systèmes, à l'amélioration de la surveillance et de la coordination, et à l'action intégrée multisectorielle ciblant plusieurs maladies. Les programmes de développement, concernant par exemple l'agriculture irriguée, la construction de barrages hydroélectriques, la construction de routes, la déforestation, le développement du logement et l'expansion industrielle, sont tous susceptibles d'avoir un effet sur les maladies à transmission vectorielle, ce qui donne la possibilité d'initier des collaborations intersectorielles et d'adopter des stratégies autres que celles reposant sur les insecticides.

Le but ultime de l'Action mondiale pour lutter contre les vecteurs est de réduire la charge de morbidité et la menace que constituent les maladies à transmission vectorielle au travers de mesures de lutte antivectorielle efficaces, durables et adaptées aux besoins locaux, en parfaite conformité avec la cible 3.3 de l'objectif 3 de développement durable : mettre fin à l'épidémie de paludisme d'ici à 2030.

Il n'est possible d'obtenir une lutte antivectorielle efficace et durable que si l'on dispose de ressources humaines en nombre suffisant, d'infrastructures appropriées et d'un système de santé fonctionnel. Comme recommandé dans le cadre de l'Action mondiale pour lutter contre les vecteurs, les programmes nationaux doivent mener une évaluation des besoins en matière de lutte antivectorielle dans tous les secteurs concernés (18) afin de déterminer les capacités dont ils disposent, de définir celles dont ils ont besoin pour réaliser les activités proposées, de déterminer les possibilités d'amélioration dans la mise en œuvre de la lutte antivectorielle et d'orienter la mobilisation des ressources pour appliquer le plan stratégique national.

Prévention, réduction et gestion de la résistance aux insecticides

La résistance aux insecticides est largement répandue et prend de plus en plus d'importance : cela constitue une menace pour l'efficacité de la lutte contre les vecteurs du paludisme. Si l'on ne parvient ni à réduire ni à gérer la résistance aux insecticides, cela risque d'entraîner une augmentation de la charge de morbidité, ce qui pourrait anéantir certains des progrès considérables qui ont été accomplis dans la lutte contre le paludisme au cours des dix dernières années.

L'OMS tient à jour une base de [données mondiale sur la résistance aux insecticides](#) et un outil de cartographie en ligne qui rassemblent les informations sur le statut des moustiques anophèles en matière de sensibilité aux insecticides dans les pays d'endémie palustre. Les dernières données indiquent que près de 90 % des pays d'endémie palustre qui signalent une résistance à des insecticides ont détecté une résistance des vecteurs concernés à une ou plusieurs classe(s) d'insecticide. À l'échelle mondiale, la résistance aux pyréthriinoïdes est très répandue : elle a été détectée chez au moins un vecteur du paludisme dans 68 % des sites pour lesquels des données étaient disponibles. Une résistance aux organochlorés a été rapportée dans 64 % des sites publics. La résistance aux carbamates et aux organophosphorés s'est avérée moins répandue puisqu'elle a été détectée dans 34 % et 28 % des sites ayant rapporté des données de surveillance, respectivement (3).

À ce jour, rien ne permet d'affirmer que l'augmentation de la résistance aux pyréthriinoïdes est directement responsable d'un échec opérationnel de programmes de lutte antivectorielle (19) (20). Cela étant, il est probable que, sur la base des expériences passées, un échec opérationnel finira par se produire si des stratégies de gestion de la résistance aux insecticides ne sont pas élaborées et mises en œuvre. Le mieux serait de mettre en œuvre ce type de stratégies précocement pour prévenir la propagation de la résistance et l'augmentation de son intensité. Les concepts généraux des stratégies de gestion de la résistance ont été décrits dans le [Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme](#) (ci-après GPIRM) en 2012 (21).

Les publications de l'OMS intitulées [Manuel pour le suivi de la résistance aux insecticides chez les moustiques vecteurs et la sélection d'interventions appropriées](#) (22) et [Cadre conceptuel d'un plan national de suivi et de gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme](#) (23) contiennent des orientations sur le suivi de la résistance aux insecticides, l'interprétation des résultats des tests et leurs implications pour la prise de décision. Pour déterminer s'il est nécessaire de revoir le plan stratégique national de lutte contre le paludisme dans une zone donnée, il faut au moins tenir compte des éléments suivants pour cette localité :

- les niveaux de transmission actuels et passés ;
- les interventions actuelles et passées qui ont été mises en place, y compris leur couverture, leur utilisation et la durée de la protection conférée ;
- le profil de résistance aux insecticides des principales espèces vectrices (y compris l'intensité de la résistance et les mécanismes impliqués) ; et

- d'autres informations entomologiques, dont la répartition et l'abondance des espèces vectrices, et d'autres données sur leur bionomie.

Les produits insecticides les plus adaptés peuvent être sélectionnés à partir des données sur la sensibilité des moustiques aux insecticides, et des données sur l'intensité et les mécanismes de résistance propres aux espèces qui sont observés dans les populations de vecteurs. En règle générale, si les moustiques sont résistants à un insecticide, il convient d'avoir recours à des insecticides dont le mode d'action est différent. Cela étant, il a été signalé que les moustiques présentent une sensibilité variable aux insecticides appartenant à une même classe. Se pose donc la question du niveau de résistance croisée entre les produits qui contiennent un pyréthriinoïde (21). Le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme a récemment commandé une [étude](#) sur l'interprétation des tests de résistance aux insecticides lors de la sélection des produits insecticides (24). L'étude visait à répondre à la question suivante : dans les zones où il existe une résistance aux pyréthriinoïdes mais où les moustiques de la même population ne présentent pas la même sensibilité aux différents pyréthriinoïdes, les programmes doivent-ils envisager de choisir un pyréthriinoïde plutôt qu'un autre afin de gérer la résistance aux insecticides ? Après avoir examiné les éléments probants issus d'analyses moléculaires et de laboratoire, et de données de terrain, les auteurs ont conclu que les variations dans la mortalité des moustiques adultes observées dans les tests de résistance aux insecticides pyréthriinoïdes ne mettent pas en évidence une réelle différence ou une différence qui soit importante sur le plan opérationnel pour ce qui est de l'efficacité potentielle des pyréthriinoïdes d'usage courant (deltaméthrine, perméthrine, α -cyperméthrine et λ -cyhalothrine). Par conséquent, alterner les insecticides pyréthriinoïdes (pour améliorer l'efficacité de l'intervention) ne doit pas être utilisé comme un moyen de gérer la résistance aux insecticides. Cette conclusion vient à l'appui de la position passée et actuelle de l'OMS. Étant donné que la résistance des moustiques aux pyréthriinoïdes est largement répandue, l'OMS encourage la création et l'évaluation continue de moustiquaires traitées par d'autres insecticides (25).

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

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

- pyréthrinoïdes, que ce soit seuls ou en association avec des insecticides appartenant à une autre classe ;
- les principes et méthodes de la gestion de la résistance aux insecticides doivent être inclus dans tous les programmes de lutte antivectorielle, pas en tant qu'option, mais en tant que composante fondamentale de la conception du programme ;
- les programmes nationaux de lutte contre le paludisme doivent collaborer avec le secteur agricole pour coordonner l'utilisation des insecticides, l'objectif étant d'éviter d'utiliser les mêmes classes d'insecticides à la fois pour la protection des cultures et pour la santé publique au sein d'une même zone géographique ;
- le suivi systématique de la résistance aux insecticides est déterminant si l'on veut que la sélection et l'utilisation des insecticides reposent sur des bases solides ;
- les dépenses supplémentaires liées à la mise en place de nouveaux outils de lutte antivectorielle dans le cadre d'une gestion intégrée de la résistance aux insecticides doivent être mises en balance avec leurs répercussions potentielles sur la santé publique à long terme. Dans la mesure du possible, il est préconisé d'effectuer, pour un contexte donné, une évaluation économique structurée afin d'examiner les probables coûts différentiels et l'efficacité attendue des stratégies de gestion de la résistance aux insecticides envisagées, par rapport aux autres solutions matériellement possibles.

Approches

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

Dans l'agro-industrie, l'utilisation de différents insecticides dans le temps pour un endroit donné a été utile pour gérer la résistance de manière satisfaisante. Des approches similaires ont été proposées dans l'objectif d'éviter ou de retarder la propagation et l'augmentation de la résistance en supprimant la pression de sélection ou en éliminant les moustiques résistants. Ces stratégies comprennent le mélange d'insecticides, la pulvérisation en mosaïque, la rotation des insecticides et l'utilisation de plusieurs interventions en association.

- Les mélanges sont des coformulations qui associent au moins deux insecticides de mode d'action différent. Pour que l'utilisation d'un mélange soit efficace, il faut que la résistance aux insecticides présents dans le mélange soit rare : il est ainsi fort probable qu'un moustique qui survit à l'exposition à l'un des insecticides soit tué par l'autre (ou les autres) insecticide(s). Théoriquement, tous les insecticides présents dans un mélange devraient avoir une rémanence similaire et rester biodisponibles dans le temps ; en pratique,

ces propriétés sont difficiles à obtenir, en particulier pour les produits de lutte antivectorielle qui sont censés durer un certain nombre d'années, comme les moustiquaires à imprégnation durable (MID). Une moustiquaire imprégnée d'un pyréthrinoïde et de chlorfénapyr, un insecticide pyrrole, ainsi qu'une moustiquaire imprégnée d'un pyréthrinoïde et du pyriproxifène, un analogue de l'hormone juvénile, ont été développées et **préqualifiées** par l'OMS. Leur utilisation a fait l'objet de recommandations qui ont été publiées dans les présentes Lignes directrices en mars 2023. Pour la PIH, un mélange à base d'un pyréthrinoïde et d'un insecticide néonicotinoïde a été **préqualifié** par l'OMS.

- Les rotations consistent à alterner des insecticides dont le mode d'action est différent à des intervalles de temps prédéfinis, indépendamment de la fréquence de résistance. En principe, la fréquence de la résistance diminuera (ou, du moins, elle n'augmentera pas) pendant la période où les insecticides avec un mode d'action spécifique ne seront pas utilisés.
- L'application en mosaïque passe par l'utilisation d'insecticides avec des modes d'action différents dans des zones géographiques voisines. L'échelle optimale (la superficie des zones) pour l'application en mosaïque reste à déterminer et les rotations sont en général considérées comme plus pratiques et réalisables.
- Les associations d'interventions exposent la population de vecteurs à deux classes d'insecticides de modes d'action différents grâce à la mise en œuvre simultanée de plusieurs interventions au même endroit, comme la distribution de MII en parallèle de la pulvérisation d'un insecticide non pyréthrinoïde à l'intérieur des habitations (en assurant une couverture élevée pour les deux ; voir la recommandation correspondante à la section 4.1.2).

Toutefois, pour ce qui est de la lutte contre les vecteurs du paludisme, les éléments probants attestant de l'efficacité de ces stratégies sont encore peu nombreux et il n'y a pas de consensus sur la ou les meilleure(s) approche(s) de gestion de la résistance aux insecticides qu'il conviendrait d'appliquer dans une situation donnée. Il y a de fortes chances pour que la réussite d'une approche particulière dépende du patrimoine génétique des moustiques, de leur comportement et de leur dynamique de population, ainsi que de la nature chimique des insecticides et de leur formulation. En 2013, une revue des études expérimentales et des études de modélisation portant sur les insecticides, les pesticides et la pharmacorésistance a conclu que les mélanges conduisent en règle générale à l'évolution la moins rapide de la résistance (26). Néanmoins, plus récemment, un examen des éléments communs entre l'agriculture et la santé publique a permis de conclure que – en raison des réserves émises et de la spécificité de la situation – il n'y a que des éléments limités attestant qu'une approche de gestion de la résistance aux insecticides est meilleure qu'une autre et que l'approche classique consistant à utiliser des insecticides jusqu'à ce qu'une résistance apparaisse avant de passer à un autre (c'est-à-dire procéder à une utilisation séquentielle) peut s'avérer tout aussi efficace dans certaines circonstances. Il faut davantage de données, issues à la fois de la recherche et des activités des

programmes, pour comparer les approches de gestion de la résistance en situation réelle (27) et mieux cerner les mécanismes biologiques susceptibles de permettre de retenir certaines approches en fonction des situations (28)(29).

Planification fondée sur des bases factuelles

Pour obtenir le plus de résultats possible vis-à-vis du paludisme, les mesures de lutte doivent être adaptées à la zone géographique (basées sur la bionomie des vecteurs), bien ciblées et déployées avec une couverture suffisante. En l'absence d'éléments de preuve ou de capacités suffisantes pour déployer les interventions comme il convient, il se peut que les ressources ne soient pas utilisées de manière optimale. En raison du recours fréquent aux interventions à base d'insecticides – principalement les MII et la PIH –, les répercussions sur l'environnement et la résistance aux insecticides des vecteurs locaux sont des éléments essentiels à prendre en considération lors de la planification et de la mise en œuvre de la lutte antivectorielle. L'utilisation malavisée des insecticides tant dans l'agriculture que dans les programmes de santé publique peut entraîner une contamination évitable de l'environnement par les insecticides et/ou l'émergence d'une résistance aux insecticides chez les vecteurs locaux. Le mieux serait de mettre en œuvre les pratiques de gestion de la résistance aux insecticides dans le cadre des activités de routine plutôt que d'attendre que la résistance ne se propage ou n'augmente, et qu'un échec de la lutte antivectorielle ne soit suspecté ou confirmé. Il faut suivre une approche pragmatique cherchant à sélectionner les interventions de lutte antivectorielle appropriées d'après les profils de résistance aux insecticides des principaux vecteurs du paludisme dans la zone ciblée. Pour définir la manière dont la résistance sera suivie et gérée, les programmes nationaux de lutte contre le paludisme doivent élaborer et mettre en œuvre des plans nationaux conformément au document de l'OMS [Cadre conceptuel d'un plan national de suivi et de gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme](#) (23). Le [Manuel](#) révisé de l'OMS pour le suivi de la résistance aux insecticides chez les moustiques vecteurs et la sélection d'interventions appropriées contient des informations détaillées sur les méthodes de suivi de la résistance aux insecticides et sur la manière d'utiliser les données pour éclairer la sélection d'interventions qui soient adaptées au contexte (22). La publication de l'OMS intitulée [Lutte contre le paludisme : surveillance, suivi et évaluation : un manuel de référence](#), qui décrit les données les plus importantes en fonction des différents contextes de transmission, contient de plus amples informations sur le suivi de la résistance aux insecticides et, plus largement, sur la surveillance entomologique (30).

Les plans de gestion de la résistance aux insecticides doivent être réexaminés régulièrement pour tenir compte des nouvelles informations et intégrer les nouvelles interventions, une fois qu'elles ont été cautionnées par des recommandations de l'OMS et fait l'objet d'une préqualification.

La lutte antivectorielle dans les différents contextes de transmission du paludisme

L'accès à des interventions de lutte antivectorielle efficaces devra être maintenu dans la majorité des pays et des localités où la lutte contre le paludisme s'est avérée efficace. Cela inclut les

contextes de transmission active du paludisme, ainsi que ceux dans lesquels la transmission a été interrompue mais dans lesquels un certain niveau de réceptivité [30] et de vulnérabilité demeure. L'élimination du paludisme est définie comme l'interruption de la transmission locale (réduction de l'incidence des cas de paludisme indigène¹ à zéro) d'une espèce déterminée du parasite, dans une zone géographique définie, à la suite d'activités spécifiquement menées à cette fin (les interventions). Après l'élimination, les mesures doivent généralement être poursuivies pour empêcher une reprise de la transmission (30). Les interventions ne sont plus nécessaires une fois que l'éradication a été obtenue. Par éradication du paludisme, on entend la réduction permanente à zéro de l'incidence mondiale de l'infection causée par l'ensemble des parasites du paludisme humain à la suite d'activités délibérées.

Transmission résiduelle

L'OMS constate que le paludisme peut persister malgré une couverture élevée par les interventions antipaludiques, même dans les zones où l'accès aux MII et leur utilisation sont irréprochables ou dans les zones où la couverture par la PIH est élevée (32). Cette persistance de la transmission du paludisme après la mise en œuvre, dans une zone précise et sur une période donnée, d'un programme de lutte contre le paludisme largement efficace est appelée « transmission résiduelle ». Une transmission résiduelle résulte d'une combinaison de comportements humains et vectoriels. Par exemple, lorsque les gens habitent ou se rendent dans des zones forestières, ou dorment dans des habitations qui ne sont pas protégées, ou lorsque les espèces de moustiques vecteurs locales ont un ou plusieurs comportement(s) leur permettant de contourner les interventions de lutte antivectorielle, comme piquer à l'extérieur en début de soirée avant que les gens ne soient rentrés et/ou se reposer à l'extérieur. Les sources et le risque d'une transmission résiduelle peuvent donc varier suivant le site, la période et les interventions du programme de lutte contre le paludisme en cours.

Dans certains endroits, des interventions complémentaires peuvent être utilisées en plus des MII ou de la PIH afin de réduire encore la transmission. Des recommandations sur les traitements larvicides avec des insecticides chimiques ou biologiques, et sur le recours à la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures sont présentées dans un autre chapitre. Les interventions complémentaires doivent être mises en œuvre conformément aux principes décrits dans l'[Action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017-2030](#) (16).

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

Il est grand temps d'accroître nos connaissances sur la bionomie des moustiques qui sont responsables du maintien de la transmission locale. De nouvelles interventions et stratégies

dirigées contre ces vecteurs doivent être évaluées afin de remédier efficacement à la transmission résiduelle. Pendant que ce travail est effectué, les programmes nationaux de lutte contre le paludisme doivent faire de la mise en œuvre effective des interventions actuelles une priorité afin de réduire la transmission au niveau le plus bas possible. Et parallèlement, ils devront collaborer avec des établissements universitaires ou des instituts de recherche pour produire des informations locales sur l'ampleur de la transmission résiduelle du paludisme, dont des informations sur les comportements humains et vectoriels, et sur l'efficacité des interventions existantes et celle des nouvelles interventions.

Acceptabilité, participation et considérations éthiques

La participation des communautés à la mise en œuvre des interventions de lutte antivectorielle prend souvent la forme de consignes ou d'information, les décisions relatives à la nécessité d'entreprendre les interventions étant prises aux niveaux international et national. Tenir compte du point de vue des communautés sur les interventions recommandées peut en favoriser l'acceptation et l'observance. Si l'on souhaite élaborer et déployer des interventions de lutte antivectorielle, la participation doit être renforcée (par exemple, par des consultations, une inclusion au processus et une prise de décision conjointe) – dès le début, jusqu'aux stades de planification et de mise en œuvre.

L'OMS a conscience qu'un bon processus d'élaboration des politiques nécessite souvent de prendre expressément en considération les questions éthiques en plus des éléments de preuve scientifiques. Néanmoins, les questions éthiques relatives à la lutte contre les maladies à transmission vectorielle et à la recherche dédiée n'ont pas bénéficié de l'analyse nécessaire pour améliorer encore les programmes de santé publique. En outre, les États Membres de l'OMS ne disposent pas d'orientations spécifiques dans ce domaine. Au cours de la Soixante-Dixième Assemblée mondiale de la Santé (33), le Directeur général a été prié « de passer en revue les aspects éthiques et les problèmes associés à la mise en œuvre de nouvelles approches de lutte antivectorielle et de fournir des orientations techniques sur ceux-ci afin de mettre au point des stratégies d'atténuation et de trouver des solutions ; et d'entreprendre un examen des aspects éthiques et des problèmes associés à la mise en œuvre de la lutte antivectorielle, en y incluant les déterminants sociaux de la santé, afin de mettre au point des stratégies d'atténuation et de trouver des solutions pour remédier aux inégalités en santé. » Une réunion a été organisée par l'OMS pour recenser les questions éthiques associées aux maladies à transmission vectorielle (34). Parmi les questions éthiques spécifiquement associées à la lutte antivectorielle qui ont été recensées, citons l'éthique relative à : la lutte antivectorielle coercitive ou dont l'exécution a été demandée par les organes délibérants, l'usage des insecticides (et la résistance croissante des vecteurs aux insecticides), et la recherche sur de nouvelles technologies de lutte antivectorielle et/ou leur déploiement. Les moustiques génétiquement modifiés font partie de ces innovations pouvant présenter de vraies difficultés, la question étant notamment de savoir comment empêcher leur propagation au delà des zones géographiques initialement ciblées et limiter les effets éventuels sur la faune locale. En 2020, l'OMS a publié des orientations sur les considérations éthiques relatives aux maladies à transmission

vectorielle (35). Les travaux se poursuivent actuellement afin d'étoffer les orientations dans ce domaine.

Équité, genre et droits humains

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

Implications en termes de ressources et hiérarchisation des ressources

Dans les Lignes directrices, les implications en termes de ressources et le rapport coût-efficacité des interventions de lutte antivectorielle ont été abordés, pour l'essentiel en s'appuyant sur une récente revue systématique des coûts et du rapport coût-efficacité des interventions (36) et sur l'avis des experts présents au sein du groupe d'élaboration des lignes directrices.

La revue systématique des coûts et du rapport coût-efficacité des interventions de lutte antivectorielle qui a été utilisée pour éclairer les lignes directrices actuelles en matière de lutte contre les vecteurs a été publiée en 2021, dans le cadre d'une revue systématique plus large sur les coûts et le rapport coût-efficacité des interventions de lutte contre le paludisme, d'après des éléments de preuve qui ont publiés entre 2005 et 2018 (36). Les éléments probants sur les interventions de lutte antivectorielle provenaient de l'utilisation des MII/MID, de la PIH et de la gestion des gîtes larvaires, principalement en Afrique subsaharienne. La revue a montré que, dans l'ensemble, les interventions de lutte contre le paludisme recommandées par l'OMS, dont les interventions de lutte antivectorielle, permettent d'optimiser les ressources ; cela étant, il y avait une grande disparité dans les coûts inhérents à la mise en œuvre des interventions et ces variations résultaient aussi bien de différences dans l'utilisation effective des ressources que des diverses méthodes de calcul des coûts employées. Les données disponibles sur les coûts et le rapport coût-efficacité concernaient en grande partie les interventions considérées individuellement, et moins les ensembles d'interventions qui sont recommandés pour lutter efficacement contre le paludisme. Les auteurs ont indiqué qu'en raison de l'hétérogénéité des contextes dans lesquels les études avaient été réalisées et de la façon dont les données étaient présentées, il n'était pas possible de procéder à une analyse comparative du rapport coût-efficacité des interventions.

Avec ses partenaires, le Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS s'emploie à actualiser l'analyse des éléments probants sur les coûts et le rapport coût-efficacité des interventions de lutte antivectorielle mentionnées ici afin d'étayer les futures délibérations visant à élaborer les Lignes directrices. Par exemple, une base de données sur les coûts et le rapport coût-efficacité de la lutte antivectorielle et d'autres interventions antipaludiques a été créée et est tenue à jour. Il est également prévu que les revues systématiques commandées à l'avenir comprennent une recherche des publications tant sur les coûts que sur le rapport coût-efficacité des interventions examinées ainsi que de celles ayant été précédemment approuvées.

¹ Note concernant la traduction : L'adjectif « indigène » qualifie le paludisme/la transmission et non la personne infectée par *Plasmodium*. Le terme « cas autochtone » est aussi communément utilisé.

4.1.1 Interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle

En matière de lutte contre les vecteurs du paludisme, les interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle sont celles dont l'efficacité pour réduire ou prévenir les infections et/ou les maladies chez l'être humain a été établie, et qui sont applicables à grande échelle pour les populations exposées au paludisme dans la plupart des contextes épidémiologiques et écologiques.

Les interventions de lutte antivectorielle applicables à toutes les populations à risque de paludisme dans la plupart des contextes épidémiologiques et écologiques sont : i) la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) préqualifiées par l'OMS et ii) la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) avec un produit préqualifié par l'OMS, également appelée pulvérisation intradomestique à effet rémanent (PID). L'on considère qu'entre 2000 et 2015, 78 % des cas cliniques de paludisme qui ont été évités l'ont été du fait de l'utilisation d'insecticides dans le cadre de la lutte antivectorielle – avec, en l'occurrence, le déploiement généralisé des MII et de la PIH (17).

Les cibles du programme de lutte contre le paludisme, telles que détaillées dans les plans stratégiques nationaux, doivent être utilisées pour orienter le processus décisionnel visant à définir des ensembles d'interventions adaptés au contexte. La détermination de la combinaison des interventions à utiliser et du niveau de couverture de chaque intervention doit tenir compte : des données locales disponibles qui permettent de guider la hiérarchisation des interventions ; des fonds pouvant être obtenus ; du rapport coût-efficacité relatif des options d'intervention dont on dispose ; des ressources nécessaires pour fournir un accès dans le contexte plus large de la couverture sanitaire universelle (CSU) ; de la faisabilité du déploiement de l'intervention (ou des interventions) au niveau de couverture souhaité ; et de l'objectif stratégique du pays. La couverture optimale des composantes d'un ensemble d'interventions qui en résultera pour une zone géographique donnée dépendra également d'autres facteurs propres au site tels que l'intensité passée et actuelle de la transmission, la couverture passée et actuelle des interventions, l'acceptabilité, et l'équité d'accès et d'utilisation.

En ce qui concerne les mesures de lutte contre les vecteurs du paludisme recommandées pour un déploiement à grande échelle, à savoir la distribution de MII et la PIH, une couverture optimale consiste à fournir aux populations exposées au risque de paludisme un accès aux MII conjugué à des activités de promotion de la santé afin que leur utilisation soit aussi élevée que possible, et d'assurer un remplacement rapide ; ou à fournir à ces populations une mise en œuvre régulière de la PIH. Il convient de déployer l'une ou l'autre des interventions à un niveau qui offre le meilleur rapport qualité-prix tout en tenant compte des réalités programmatiques. Concrètement, cela

implique souvent de quantifier les produits pour faire en sorte que la population à risque ait un accès complet à l'intervention tout en admettant que l'on n'obtiendra pas une couverture ou un accès de 100 % en raison des insuffisances du système. En ayant conscience de ces contraintes, c'est au moment de décider des interventions à mettre en œuvre qu'il convient alors d'envisager d'autres options, allant de la chimioprévention à des mesures lutte antivectorielle complémentaires, au lieu d'essayer d'atteindre l'objectif utopique d'une couverture complète de la population.

Moustiquaires imprégnées d'insecticide

Pour les catégories de MII faisant l'objet de recommandations de l'OMS en tant qu'interventions destinées à protéger les populations exposées au risque de contracter le paludisme, y compris dans les zones où le paludisme a été éliminé mais où le risque de réintroduction persiste, l'OMS préconise d'utiliser des produits qui ont été préqualifiés dans le cadre de son programme de préqualification. Les États Membres de l'OMS et leurs partenaires en matière d'approvisionnement sont donc encouragés à puiser dans la liste des produits préqualifiés pour faire leur(s) choix.

En plus de constituer une barrière physique, une MII peut repousser et/ou neutraliser les moustiques entrant en contact avec l'insecticide imprégné sur le tissu qui constitue la moustiquaire, voire altérer leur fécondité. Ce sont ces propriétés qui apportent une protection à l'utilisateur. En outre, il ressort de certaines études que les MII produisent un « effet de communauté », ce qui signifie que lorsque suffisamment de moustiquaires sont utilisées dans une communauté, cela a des répercussions sur la survie de la population de moustiques dans son ensemble ; grâce à cet effet, les utilisateurs de moustiquaires sont davantage protégés contre le paludisme et les membres de la communauté qui ne dorment pas sous une moustiquaire bénéficient également d'une protection (37)(38)(39)(40)(41). Cela étant, cet effet de communauté n'est pas observé partout (42)(43)(44). Le Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS a commandé une revue afin d'examiner à examiner les preuves attestant d'un effet de communauté et d'étudier à étudier les mécanismes biologiques par lesquels les MII apportent une protection contre le paludisme au niveau tant de l'individu que de la communauté. La revue a également examiné les facteurs susceptibles d'influer sur la présence d'un effet de communauté et sur son intensité (Lines *et al.* [éléments de preuve non publiés](#)).

Les auteurs de la revue ont conclu qu'un effet de communauté se produit dans la majorité des situations et que son ampleur est déterminée par un certain nombre de facteurs contextuels. Parmi ces facteurs, citons : le comportement des vecteurs (en particulier le degré d'anthropophilie – c'est-à-dire la tendance

des moustiques à se nourrir sur les gens – et d'endophagie – c'est-à-dire la tendance des moustiques à prendre leur repas de sang à l'intérieur des habitations –) ; la disponibilité relative des hôtes humains et des hôtes non humains dans la localité ; le niveau de couverture et d'utilisation des MII au sein d'une communauté ; l'insecticide utilisé (son activité insecticide résiduelle et sa répulsivité) ; ainsi que la résistance des vecteurs locaux du paludisme, qu'elle soit de nature physiologique ou comportementale, à l'insecticide présent sur la moustiquaire.

Le seuil de couverture par les MII à partir duquel l'effet de communauté devient visible dépend d'un grand nombre de facteurs contextuels. Quel que soit le seuil de départ propre à chaque situation, l'étendue de la protection à l'échelle de la communauté augmente en parallèle de la couverture par les MII et de l'utilisation des moustiquaires dans la communauté. Étant donné que les moustiques sensibles à l'insecticide présent sur les moustiquaires sont tués lorsqu'ils entrent en contact avec, plus la couverture par les MII augmentera, plus le nombre de moustiques tués sera important. Cet effet létal réduit à la fois la densité de la population de moustiques et la longévité des moustiques, ce qui entraîne une diminution globale des vecteurs du paludisme et un taux d'infectivité plus faible car le nombre de moustiques qui survivront le temps nécessaire au développement des plasmodies diminuera. Par conséquent, outre la protection individuelle conférée par les MII, la réduction de la densité, de l'âge et de la proportion de la population locale de moustiques qui est infectante offre un niveau de protection supplémentaire à l'ensemble de la communauté.

Dans un premier temps, des essais à grande échelle sur le terrain (41)(45) et des modèles de transmission (46)(47) tendaient à indiquer qu'une couverture de la communauté (c'est-à-dire une proportion de la population humaine utilisant une moustiquaire imprégnée d'un insecticide efficace chaque nuit) $\geq 50\%$ devait entraîner un certain niveau de protection à l'échelle de la communauté. Il ressort de la revue commandée par l'OMS que cette protection étendue à la zone pourrait débiter à des niveaux de couverture inférieurs (Lines *et al.* [éléments de preuve non publiés](#)). Les auteurs de la revue proposent un modèle de l'effet à court terme de l'augmentation de la couverture par les MII sur le taux d'inoculation entomologique (c'est-à-dire le nombre de piqûres infectantes reçues par personne et par an) dans une zone où la transmission du paludisme est élevée et où le vecteur est anthropophile et sensible à l'insecticide utilisé, et en supposant que l'infectiosité humaine soit constante. Dans la fourchette de couverture allant de 15% à 85% , il a été observé qu'une augmentation supplémentaire de 20% de la couverture de la population humaine à risque entraînait une réduction de l'intensité de la transmission du paludisme d'environ 50% (ces conclusions proviennent du rapport qui a été remis à l'OMS ; il est possible qu'elles soient révisées si l'examen par les pairs l'exige). Une couverture supplémentaire par les MII sera toujours bénéfique car elle augmentera la protection des individus – utilisateurs et non-utilisateurs des moustiquaires – et, inversement, toute réduction de la couverture est susceptible d'entraîner une augmentation de la transmission du paludisme. Cela étant, augmenter la couverture à des niveaux plus élevés

pourrait être associé à des rendements décroissants. En termes de nombre absolu de cas de paludisme évités, une réduction de la transmission du paludisme lorsque la couverture par les MII augmente de 80% à 100% pourrait ne pas avoir les mêmes répercussions qu'une augmentation de 20% de la couverture à des niveaux de couverture inférieurs ; les coûts marginaux requis pour accroître la couverture à des niveaux élevés ($>80\%$) augmenteront également en raison des insuffisances croissantes du système. Au niveau des pays, ces rendements décroissants doivent être mis en balance avec les investissements potentiels dans d'autres activités de prévention et de lutte contre le paludisme qui présentent un bon rapport coût-efficacité au moyen d'un processus de hiérarchisation reposant sur des informations fiables.

L'OMS distingue trois principales catégories de MII. Depuis la mise à jour des Lignes directrices de mars 2023, ces catégories sont désormais officiellement les suivantes :

- les MII conçues pour tuer les populations de moustiques sensibles à l'insecticide qui cherchent à piquer, pour lesquelles (i) l'utilité en matière de santé publique par rapport aux moustiquaires non traitées a été démontrée et (ii) les effets entomologiques consistent à tuer les moustiques vecteurs sensibles à l'insecticide et à réduire les repas de sang. Cette catégorie comprend les moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde qui sont préqualifiées par l'OMS et les moustiquaires traitées de manière conventionnelle qui nécessitent un traitement périodique avec un kit spécifique préqualifié par l'OMS. L'utilité en matière de santé publique a été démontrée pour les produits faisant partie de cette catégorie et l'OMS recommande d'utiliser les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde qui ont été préqualifiées dans le cadre de son programme de préqualification pour un déploiement à grande échelle ;
- les MII conçues pour tuer les moustiques résistants qui cherchent à piquer et pour lesquelles un premier produit a fait la preuve de son utilité en matière de santé publique par rapport à l'impact épidémiologique des moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde. Cette catégorie comprend les moustiquaires traitées avec un insecticide pyréthrianoïde et un synergiste tel que le butoxyde de pipéronyle (PBO), et les moustiquaires traitées avec des insecticides autres que les formulations à base de pyréthrianoïdes. L'utilité en matière de santé publique a été démontrée pour cette catégorie et l'OMS a formulé des recommandations en faveur de la distribution de moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO et de moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de chlorfénapyr dans les zones où les moustiques sont résistants aux pyréthrianoïdes ;
- les MII conçues pour stériliser et/ou réduire la fécondité des moustiques résistants qui cherchent à piquer et pour lesquelles un premier produit a fait la preuve de son utilité en matière de santé publique par rapport à l'impact épidémiologique des moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde. Les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de pyriproxifène (un régulateur de la croissance des insectes) appartiennent à

cette catégorie et font dorénavant l'objet d'une recommandation soumise à conditions en faveur de leur distribution au lieu des MID traitées uniquement par un pyréthroïde.

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

Traitement des surfaces par des insecticides à effet rémanent

Le traitement des surfaces par des insecticides à effet rémanent (TSI) correspond à l'application d'insecticides à effet rémanent sur les surfaces où les moustiques vecteurs du paludisme sont susceptibles de se reposer, dans le but de tuer ces moustiques avant qu'ils ne piquent et ne puissent transmettre le paludisme. Le TSI peut concerner à la fois l'intérieur et l'extérieur des habitations. Il peut être mis en œuvre selon un certain nombre d'approches, telles que la pulvérisation, l'application de peintures insecticides ou l'installation de revêtements muraux, et peut être appliqué sur toutes les surfaces ou uniquement sur les zones où les moustiques sont les plus susceptibles de se reposer.

La pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH [ou PID, pour pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent]) est une pratique couramment utilisée dans de nombreux programmes de lutte contre le paludisme. Les MII et la PIH sont des interventions auxquelles on a attribué les fortes réductions du paludisme observées dans le monde entre 2000 et 2015 (17). La PIH consiste à pulvériser les murs intérieurs, les avant-toits et les plafonds des structures (y compris ceux des abris des animaux domestiques) où il y a toutes chances que les vecteurs du paludisme qui s'y reposent entrent en contact avec l'insecticide. Le profil d'utilisation actuel de la PIH pour la lutte contre les vecteurs du paludisme est une parfaite illustration du traitement des surfaces par des insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations (TSII). Le TSII pourrait également inclure d'autres méthodes d'application comme celles détaillées ci-dessus si leur efficacité pour réduire le paludisme était démontrée.

L'OMS a défini deux catégories provisoires de TSII pour la lutte antivectorielle du paludisme : l'une pour les produits insecticides à action rapide et l'autre pour les produits insecticides à action lente. D'après les procédures de test actuelles de l'OMS pour la PIH, une « action rapide » est définie par une mortalité des moustiques ≥ 80 % après une période d'attente de 24 heures faisant suite à une exposition de 30 minutes à un substrat traité dans des bioessais en cône (48)(49). Pour les produits à action lente, la mortalité des moustiques doit être d'au moins 80 %, après correction sur la mortalité des témoins, au cours de la période allant jusqu'à 10 jours après l'exposition à l'insecticide. Ainsi, dans des

conditions de terrain, les moustiques non infectés qui aspirent des plasmodies au cours d'un repas de sang meurent avant de devenir infectieux. Cependant, même si les bioessais en cône peuvent donner une idée de l'efficacité d'un insecticide à action rapide, ils ne sont pas nécessairement prédictifs de l'effet des insecticides sur les moustiques en liberté. En outre, en raison de la mortalité élevée des moustiques dans les bras témoins, les bioessais en cône sont souvent difficiles à utiliser pour évaluer l'effet des insecticides sur plusieurs jours en situation réelle.

Les insecticides couramment utilisés pour la PIH – dont l'utilité en matière de santé publique a été démontrée – appartiennent à la première catégorie de produits insecticides à action rapide. À ce jour, l'utilité en matière de santé publique de la PIH/du TSII à action lente n'a pas été confirmée et aucune recommandation de l'OMS n'a été émise.

Aucune peinture insecticide, ni aucun produit de revêtement mural n'a été préqualifié par l'OMS pour l'heure, et le traitement partiel des murs n'a pas été évalué de manière exhaustive quant à son impact épidémiologique par rapport à la pulvérisation/la couverture complète de tous les murs (et plafonds). Les Lignes directrices actuelles de l'OMS sur le paludisme seront bien entendu amenées à évoluer en fonction des nouvelles recommandations formulées pour d'autres formes de TSII, pour autant que leur non-infériorité par rapport à la PIH ait été démontrée pour ce qui est des critères d'évaluation entomologiques et/ou que des données épidémiologiques démontrant leur impact vis-à-vis du paludisme aient été produites (50).

La PIH est la plus efficace lorsque la population de vecteurs est sensible à l'insecticide ou aux insecticides employé(s), lorsque la majorité des moustiques s'alimentent et se reposent à l'intérieur des habitations, et lorsque la plupart des structures se prêtent à la pulvérisation. Pour décider s'il y a lieu d'avoir recours ou non à la PIH, les programmes doivent apprécier ces variables et déterminer s'il est possible d'atteindre la couverture ciblée avec cette intervention.

Situations d'urgence humanitaire

Assurer un diagnostic et un traitement rapides et efficaces sont les premiers objectifs de la lutte contre le paludisme dans une situation d'urgence humanitaire (51). Dans le nombre restreint d'études qui ont été menées au cours de situations d'urgence prolongée, il a été démontré que la distribution de MII et le recours à la PIH confèrent une protection contre le paludisme (52)(53)(54)(55)(56)(57)(58) (Messenger *et al.* [éléments de preuve non publiés](#)). Cela étant, le déploiement de ce type d'interventions peut s'avérer difficile sur le plan logistique pendant la phase aiguë d'une situation d'urgence humanitaire. Les sections suivantes comprennent des recommandations concernant la distribution de MII et la mise en place de la PIH.

Certaines interventions de lutte antivectorielle et mesures de protection personnelle ont été spécifiquement conçues pour être déployées dans les situations d'urgence. Parmi ces interventions, citons les bâches en plastique imprégnées d'insecticide qui peuvent être utilisées pour construire des abris

temporaires ; les couvertures ou les draps imprégnés d'insecticide, qui peuvent être inclus dans les trousse de secours d'urgence fournies au début d'une situation d'urgence ; les répulsifs ; et le traitement du bétail avec des insecticides. Un nombre limité d'études ont évalué l'efficacité de ces interventions contre le paludisme dans les situations d'urgence humanitaire (58) (Messenger *et al.* [éléments de preuve non publiés](#)) et, à ce titre, les éléments probants sur leur efficacité dans ce contexte sont actuellement insuffisants pour formuler des recommandations.

Comme dans des contextes plus stables, l'intérêt et l'efficacité de la lutte antivectorielle dans les situations d'urgence humanitaire dépendront des éléments suivants :

- le risque d'infection palustre ;
- le comportement de la population humaine (par exemple, la mobilité, les endroits où les personnes dorment ou sont

exposées aux moustiques vecteurs) ; et

- le comportement de la population locale de vecteurs (par exemple, endophilie, endophagie, activité en début de soirée ou durant la nuit).

Dans les situations d'urgence humanitaire, il convient d'examiner plus avant la faisabilité des interventions de lutte antivectorielle. La mise en œuvre de ces interventions peut dépendre :

- du type d'abri disponible (par exemple, matériel de récupération afin de parer au plus pressé, bâches en plastique, tentes, logements plus permanents) ; et
- des infrastructures, des ressources et des capacités humaines qui sont disponibles pour assurer la lutte antivectorielle.

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde (2019)

Des moustiquaires à imprégnation durable (MID) traitées uniquement par un pyréthrianoïde doivent être déployées pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme.

- *Pour protéger les populations exposées au risque de contracter le paludisme, l'OMS recommande de distribuer des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) qui ont été [préqualifiées](#) dans le cadre de son programme de préqualification.*
- *Les MII sont les plus efficaces lorsque le principal ou les principaux vecteur(s) du paludisme pique(nt) principalement la nuit, après que les gens se sont couchés sous leur moustiquaire.*
- *Les MII peuvent être utilisées tant à l'intérieur qu'à l'extérieur des habitations, dans la mesure où elles peuvent être convenablement suspendues (il convient toutefois de les accrocher à l'abri de la lumière directe du soleil, cette dernière pouvant altérer l'activité insecticide).*

Conseils pratiques

La recommandation actuelle de l'OMS relative aux MII concerne uniquement les moustiquaires qui ont été [préqualifiées](#) par l'OMS et qui ne contiennent qu'un insecticide de la classe des pyréthrianoïdes (classées « MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde »).

Comme pour toutes les interventions faisant intervenir des insecticides, le profil de résistance aux insecticides des vecteurs présents au sein de la zone de déploiement doit être évalué. En cas de résistance aux pyréthrianoïdes, il convient d'examiner la possibilité de distribuer des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO ou des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr, voire des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène, à la place des moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde (voir les recommandations suivantes sur les autres types de moustiquaires).

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

Lors du déploiement des MII, la couverture doit être optimisée de manière que les effets tant au niveau de l'individu qu'au niveau de la communauté soient portés à leur maximum et maintenus dans les zones d'endémie. Il est indispensable d'exercer un suivi après la distribution des moustiquaires, et de rendre compte de leur durabilité, de leur utilisation et de la couverture

associée. L'évaluation des répercussions sur les vecteurs – en matière, par exemple, d'abondance, de taux d'inoculation entomologique et de comportement – et leur statut de résistance aux insecticides peuvent être utilisés pour éclairer et orienter un prochain déploiement.

Les moustiquaires doivent être manipulées et éliminées correctement afin de réduire au minimum les risques pour la santé humaine et animale, et la contamination de l'environnement. L'OMS recommande de ne pas brûler les moustiquaires usagées à l'air libre mais plutôt de les enterrer, de préférence dans un sol non perméable et à distance des points d'eau. L'incinération peut entraîner l'émission de dioxines qui sont dangereuses pour la santé humaine. Les insecticides utilisés sur les moustiquaires sont toxiques pour les organismes aquatiques et ne doivent donc pas être éliminés dans l'eau.

Éléments probants

Bénéfices et risques

La revue systématique (58) a mis en évidence que, par rapport à l'absence de moustiquaires, les MII réduisent significativement la mortalité infanto-juvénile toutes causes confondues (rapport des taux : 0,83 ; IC à 95 % : 0,77–0,89 ; preuves fiables), l'incidence du paludisme à *P. falciparum* (rapport des taux : 0,55 ; IC à 95 % : 0,48–0,64 ; preuves fiables), la prévalence du paludisme à *P. falciparum* (rapport de risques : 0,83 ; IC à 95 % : 0,71–0,98 ; preuves fiables) et l'incidence du paludisme grave (rapport des taux : 0,56 ; IC à 95 % : 0,38–0,82 ; preuves fiables).

La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet non souhaitable. Cependant, le groupe a remarqué que les moustiquaires neuves qui ont été déballées depuis peu sont susceptibles de provoquer une légère irritation passagère au niveau de la peau, des yeux, du nez, etc. Certains utilisateurs se plaignent que les moustiquaires sont trop chaudes pour dormir dessous, en particulier pendant les saisons plus chaudes. Comme pour toute intervention faisant intervenir un insecticide, les MII peuvent également jouer un rôle dans l'émergence d'une résistance aux insecticides chez les vecteurs anophèles et il existe un risque de contamination de l'environnement avec des effets toxiques potentiels sur les animaux si les moustiquaires ne sont pas manipulées ou éliminées avec soin (voir la section Conseils pratiques).

Qualité de l'évidence

Elevée

La revue systématique a montré que, dans l'ensemble, les éléments de preuves indiquant que les MII ont un effet sur le paludisme par rapport à l'absence de moustiquaires et par rapport à l'utilisation de moustiquaires non traitées étaient fiables.

Ressources

Le tableau ci-dessous, établi par le groupe d'élaboration des lignes directrices, énumère les ressources à prendre en compte pour le déploiement des MII. Il est à noter que ce tableau n'inclut pas les besoins en ressources concernant la sélection des produits ou l'évaluation des répercussions de l'intervention.

Postes budgétaires (ressources)	Description des ressources
Personnel	<ul style="list-style-type: none"> Agents recenseurs compétents, formés, supervisés et correctement rémunérés Spécialistes de la logistique du transport et chauffeurs Gestionnaires des stocks Agents pour l'équipe de distribution (y compris des agents formés à la communication en faveur d'un changement de comportement [CCC]) Enseignants/membres du personnel des établissements de santé, le cas échéant, formés au canal de distribution Entomologistes pour les contrôles de la qualité (CQ) Agents d'appui pour l'évaluation environnementale
Formation	<ul style="list-style-type: none"> Formation au recensement, à la distribution, à la gestion logistique, à la

	CCC, au suivi et à l'évaluation, et aux évaluations d'assurance qualité.
Transport	<ul style="list-style-type: none"> • L'expédition de MII peut nécessiter de gros camions pour transporter les moustiquaires conteneurisées depuis le point d'entrée jusqu'aux entrepôts centralisés, puis jusqu'aux districts ou à un autre niveau. • Véhicules pour assurer le transport des MII et éventuellement des membres de l'équipe de distribution dans la communauté (la dernière ligne droite) pour recenser les personnes/ménages, assurer une CCC et distribuer les MII. • Frais d'entretien des véhicules • Carburant
Matériel	<ul style="list-style-type: none"> • MII • Formulaires de gestion des stocks • Listes des ménages bénéficiaires avec le nombre d'habitants, formulaires de distribution, y compris des feuilles à signer pour accuser réception des moustiquaires et indiquer leur distribution aux bénéficiaires, rapports de distribution quotidiens, rapports sur l'état des stocks, rapports sur l'avancée globale de la distribution, et matériel pour la CCC (par exemple chevalets bloc-notes, affiches, banderoles, tenues pour le personnel) • Formulaires de collecte des données de suivi et d'évaluation • Le nécessaire pour évaluer la qualité et la durabilité des MII – par exemple le matériel pour les bioessais en cône
Équipement	<ul style="list-style-type: none"> • Matériel informatique et de communication
Infrastructures	<ul style="list-style-type: none"> • Stockage approprié aux niveaux national et régional • Stockage adéquat des MII aux niveaux inférieurs (districts/écoles/établissements de santé) • Espace de bureau pour la gestion • Insectarium pour conserver les moustiques exposés dans le cadre des évaluations de CQ
Communication	<ul style="list-style-type: none"> • Communication avec d'autres ministères et secteurs, par exemple de l'environnement et des transports • Communication avec le grand public, par exemple en passant par le secteur de l'éducation et en faisant de la publicité dans les médias locaux pour encourager les membres de la communauté à adopter et à utiliser correctement les MII, et à en prendre soin • Communication avec les responsables de la communauté/les dirigeants locaux
Gouvernance/ gestion du programme	<ul style="list-style-type: none"> • Superviseurs de la distribution • Supervision de la CCC • Soutien aux enquêtes de suivi et d'évaluation destinées à évaluer la couverture et l'utilisation • Supervision du CQ

Justification

La revue systématique (58) est répartie de l'analyse initiale de 2003 qui portait à la fois sur des rideaux et des moustiquaires imprégnés d'insecticide, et comprenait deux études évaluant uniquement des rideaux imprégnés d'insecticide et une étude évaluant à la fois des MII et des rideaux imprégnés d'insecticide. Aucune hétérogénéité manifeste n'a justifié une analyse en sous-groupes pour déterminer si les effets étaient différents et les résultats des études évaluant les rideaux imprégnés d'insecticide concordaient avec ceux des études évaluant les MII. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices s'est appuyé sur l'analyse pour formuler des recommandations relatives aux MII uniquement.

La revue systématique (58) présente des preuves fiables indiquant que, par rapport à l'absence de moustiquaires, les MII sont efficaces pour réduire le taux de mortalité infanto-juvénile toutes causes confondues, le taux d'accès palustres non compliqués

dus à *P. falciparum*, le taux d'incidence des accès palustres graves et la prévalence de *P. falciparum*. Les MII pourraient également réduire la prévalence de *P. vivax*, mais là, la preuve d'un effet est moins certaine.

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

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

Besoins de recherche

- Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels et/ou les conséquences inattendues des nouveaux types de moustiquaires et d'insecticides dans les zones où la résistance aux pyréthrianoïdes est élevée.
- Déterminer la durabilité des différentes moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde au cours du cycle de réapprovisionnement des MII dans les conditions du terrain (généralement trois ans ou plus).
- Déterminer l'efficacité des moustiquaires dans les situations de transmission résiduelle/à l'extérieur des habitations.
- Déterminer les répercussions de l'utilisation de MII dans les « points chauds » de transmission et les contextes d'élimination.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO (2022)

Les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO peuvent être déployées à la place des moustiquaires à imprégnation durable traitées uniquement par un pyréthrianoïde pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme lorsque le principal ou les principaux vecteur(s) du paludisme présente(nt) une résistance aux pyréthrianoïdes.

La conditionnalité de cette recommandation s'explique en grande partie par le coût unitaire des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO qui est actuellement plus élevé que celui des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde et, par conséquent, par le degré d'incertitude concernant leur rapport coût-efficacité. En outre, comme le PBO est moins résistant au lavage que les pyréthrianoïdes, sa biodisponibilité diminue plus rapidement au cours des trois ans de durée de vie estimée d'une MII ; la valeur ajoutée des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et du PBO (également appelées « MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO ») par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde pourrait donc diminuer au fil du temps. Les éléments de preuve proviennent de deux sites d'Afrique de l'Est qui présentent une résistance aux pyréthrianoïdes et pas d'autres zones géographiques où les niveaux de transmission et les caractéristiques des vecteurs peuvent varier. Le PBO agit en inhibant certaines enzymes métaboliques du moustique, principalement les oxydases. Dans les endroits où les moustiques présentent une résistance aux insecticides dont le mécanisme est lié à une monooxygénase, le PBO a donc toutes les chances de conférer une meilleure protection que les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde.

Pour déterminer si les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO sont susceptibles d'être appropriées dans le contexte qui est le leur, les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme doivent :

- tenir compte du fait que les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO doivent être déployées dans des zones où une résistance aux pyréthrianoïdes a été détectée chez les vecteurs locaux ;
- déterminer si les ressources sont suffisantes pour couvrir le coût supplémentaire des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO, tout en veillant à ce qu'il n'y ait pas de conséquences sur la couverture des populations exposées au paludisme ;
- prendre note que pour un déploiement, l'OMS recommande de sélectionner des MII **préqualifiées** dans le cadre de son programme de préqualification.

Conseils pratiques

Étant donné que les éléments probants indiquent que, dans les zones où l'on observe une résistance aux pyréthrianoïdes, les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO non lavées sont plus efficaces que les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde pendant une durée pouvant aller jusqu'à 25 mois après leur déploiement, la décision de passer ou non de moustiquaires imprégnées uniquement par un pyréthrianoïde à des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO, ou à un autre type de MII conçu pour être plus efficace en cas de résistance aux pyréthrianoïdes, doit reposer sur la disponibilité des ressources. L'OMS recommande d'utiliser des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO dans les endroits où la résistance aux pyréthrianoïdes est confirmée à l'aide de procédures standard (22). Dans la mesure où les moustiquaires

imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO sont conçues pour avoir davantage d'effet contre les moustiques présentant une résistance aux pyréthrianoïdes qui est due, au moins en partie, à un mécanisme impliquant les monooxygénases, déterminer si ce type de mécanismes de résistance est présent chez les populations locales de vecteurs fournira des informations supplémentaires qui aideront à cibler le déploiement de ces moustiquaires.

Pour décider s'il y a lieu d'utiliser ou non des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO qui sont potentiellement plus chères, les programmes de lutte contre le paludisme doivent examiner les conséquences que ce changement pourrait avoir sur la couverture de la lutte antivectorielle. Le déploiement des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO ne doit être envisagé que dans des situations où la couverture par des mesures de lutte antivectorielle efficaces (principalement MID ou PIH) ne sera pas réduite. L'objectif principal doit être de faire en sorte que les MII ou la PIH soient accessibles et utilisées de manière continue et à des niveaux qui assurent une couverture optimale pour toutes les personnes exposées au paludisme dans le cadre d'un ensemble d'interventions. Il est recommandé d'exercer un suivi après la distribution des moustiquaires afin d'estimer la couverture en termes d'accès et d'utilisation des moustiquaires et des autres interventions de lutte contre le paludisme.

Les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO ne doivent pas être considérées comme un outil pouvant, à lui seul, permettre de gérer efficacement la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme. Malgré la recommandation récente portant sur d'autres catégories de MII, il reste primordial de mettre au point et d'évaluer des MII traitées par des insecticides non-pyréthrianoïdes et d'autres interventions de lutte antivectorielle innovantes pouvant être mises en œuvre dans tous les contextes afin de disposer d'alternatives à employer dans le cadre d'une stratégie globale de gestion de la résistance aux insecticides.

La revue systématique a montré que pour les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO, le lavage pouvait entraîner une réduction de la mortalité des moustiques et une augmentation de l'effet sur la prise des repas de sang par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde. La durabilité des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO a déjà été remise en question par rapport à celle des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde compte tenu des données sur la résistance au lavage. Les effets épidémiologiques et entomologiques supplémentaires apportés par les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO dépendent de la biodisponibilité et de la conservation du PBO sur/dans la moustiquaire. Si celles-ci diminuent de manière non négligeable au fil du temps et/ou au lavage, l'effet plus important des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde en matière de protection contre le paludisme pourrait être limité à moins de trois ans. En outre, pour l'heure, on ne sait pas dans quelle mesure les différences concernant la conception/composition des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO affectent leur efficacité relative. Plusieurs essais de non-infériorité menés avec des critères d'évaluation entomologiques et utilisant des huttes expérimentales ont récemment été achevés afin de clarifier cet aspect [59]. Dans le cadre des activités de suivi et d'évaluation, les données recueillies sur la durabilité des moustiquaires au sein des programmes donneraient des informations sur la durée de vie des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO dans des conditions de terrain et donc sur la période pendant laquelle l'effet supplémentaire est maintenu.

Si l'on passe de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde à des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO en raison de craintes concernant la préservation de l'efficacité des moustiquaires et/ou le statut de résistance aux insecticides des vecteurs locaux, il ne faut pas revenir à l'utilisation de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde par la suite. Il faut plutôt prévoir de continuer à déployer des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO dans la zone géographique concernée ou élaborer des plans pour mettre en place de nouvelles interventions au moins aussi efficaces dès lors qu'elles font l'objet d'une recommandation de l'OMS.

Éléments probants

Bénéfices et risques

La revue systématique (63) comprenait deux essais (62)(61) qui ont été effectués en Ouganda et en République-Unie de Tanzanie, et ont comparé l'impact épidémiologique des moustiquaires traitées (MII) par un pyréthrianoïde et du PBO vis-à-vis du paludisme à celui des moustiquaires à imprégnation durable (MID) traitées uniquement par un pyréthrianoïde. Les deux essais ont été menés dans des zones où les moustiques étaient très résistants aux pyréthrianoïdes tel que défini par l'équipe chargée de la revue, c'est-à-dire qu'ils présentaient une mortalité <30 % dans les tests avec des doses discriminantes. La revue a fourni des preuves fiables à modérément fiables indiquant que la prévalence des parasites du paludisme était plus faible lorsque des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO étaient déployées, et ce à quatre reprises après la distribution des moustiquaires (4–6 mois : OR : 0,74 ; IC à 95 % : 0,62–0,89 ; 9–12 mois : OR : 0,72 ; IC à 95 % : 0,61–0,86 ; 16–18 mois : OR : 0,88 ; IC à 95 % : 0,74–1,04 ; 21–25 mois : OR : 0,79 ; IC à 95 % : 0,67–0,95).

La revue a également présenté des résultats entomologiques issus d'études menées avec des huttes expérimentales, notamment la mortalité des moustiques et la capacité des moustiques à prendre des repas de sang. Dans les zones où les auteurs ont considéré que les moustiques étaient très résistants aux pyréthrinoïdes, il a été constaté que les MII traitées par un pyréthrinoïde et du PBO non lavées entraînaient une mortalité plus élevée des moustiques et une diminution de leur capacité à prendre des repas de sang par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrinoïde non lavées. Cependant, en comparant les MII traitées par un pyréthrinoïde et du PBO lavées aux MID traitées uniquement par un pyréthrinoïde lavées, la revue n'a pas permis de déterminer si les MII traitées par un pyréthrinoïde et du PBO lavées avaient un effet plus important sur la mortalité des moustiques, même si elles diminuaient leur capacité à prendre des repas de sang.

Dans les zones définies comme présentant une résistance aux insecticides pyréthrinoïdes modérée, faible (c'est-à-dire avec une mortalité des moustiques de 31–60 % et 61–90 %, respectivement, dans les tests avec des doses discriminantes tel que défini par l'équipe chargée de la revue) ou nulle, la revue n'a recensé aucune étude avec des résultats épidémiologiques. Pour ce qui est des résultats entomologiques, la mortalité des moustiques ne s'est montrée plus élevée avec les MII traitées par un pyréthrinoïde et du PBO non lavées par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrinoïde non lavées que dans les zones présentant une résistance modérée aux insecticides. Dans les zones présentant peu ou pas de résistance, il a été observé peu ou pas de différence en matière de mortalité des moustiques ou de prise de repas de sang lorsque des MII traitées par un pyréthrinoïde et du PBO lavées ou non lavées étaient utilisées par rapport à des MID traitées uniquement par un pyréthrinoïde.

Étant donné que la revue systématique était limitée à deux études avec des résultats sur les paramètres épidémiologiques du paludisme, un certain nombre de potentiels facteurs de modification d'effets n'ont pas pu être examinés. Cela étant, comme pour les MID traitées uniquement par un pyréthrinoïde, le groupe d'élaboration des lignes directrices a conclu qu'il y a tout lieu de s'attendre à ce que l'ampleur des effets des MII traitées par un pyréthrinoïde et du PBO varie selon le contexte et dépende d'un certain nombre de facteurs, tels que le comportement des principaux vecteurs du paludisme, l'intensité de la résistance aux insecticides et le(s) mécanisme(s) de résistance associé(s), la prévalence du parasite dans la zone et l'usage qu'une communauté fait des moustiquaires.

La revue systématique n'a pas fait état d'inconvénients ou de conséquences inattendues de l'intervention. Toutefois, le groupe d'élaboration des lignes directrices a noté que, par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrinoïde, les MII traitées par un pyréthrinoïde et du PBO pourraient jouer un rôle encore non connu dans l'apparition d'une résistance aux insecticides chez les moustiques vecteurs anophèles, par exemple en augmentant la pression de sélection sur les mécanismes de résistance indépendants des oxygénases ou peut-être en augmentant l'intensité de la résistance qui fait intervenir les oxygénases. En l'absence de preuves empiriques, il a été estimé que ce potentiel effet non souhaitable était faible.

Qualité de l'évidence

Modérée

D'après la revue systématique, les éléments de preuve indiquant que les MII traitées par un pyréthrinoïde et du PBO ont un effet sur la prévalence du parasite du paludisme étaient globalement modérément fiables.

Valeurs et préférences

Il n'a été trouvée aucune recherche portant sur les préférences et les valeurs. Le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé qu'il n'y avait probablement pas une grande incertitude ou variabilité concernant cet aspect.

Ressources

En dehors du coût des MII elles-mêmes, les ressources nécessaires au déploiement des diverses moustiquaires qui sont maintenant disponibles dans les différentes catégories

recommandées par l'OMS sont similaires pour chaque produit. (Voir le tableau sous « Ressources et autres considérations » donné pour les MII traitées uniquement par un pyréthrianoïde.)

D'après les données disponibles sur les coûts, le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que des coûts supplémentaires sont actuellement associés au déploiement de MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO, et des autres types de MII, par rapport à celui des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde. Et étant donné l'ampleur probable du déploiement des MII, tout coût supplémentaire par moustiquaire représenterait un budget additionnel considérable pour abandonner les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, coût dont il faudrait s'acquitter pour maintenir la couverture. Le GDG a toutefois fait remarquer que les coûts unitaires évoluent au fil du temps et, ce faisant, un examen sera nécessaire pour déterminer si cet écart de coût persiste. Les administrateurs des programmes nationaux sont invités à accorder une attention particulière au coût des produits car il variera en fonction des quantités nécessaires et des délais d'approvisionnement demandés, et constituera un élément essentiel de la prise de décision (64).

En dehors du coût plus élevé des moustiquaires, le groupe d'élaboration des lignes directrices n'a identifié aucun besoin supplémentaire en ressources qui soit associé au passage de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde à des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO. D'après l'expérience acquise à ce jour, les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO nécessitent des ressources semblables à celles qui ont été recensées pour la distribution des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde (voir le tableau sous « Ressources et autres considérations » donné pour les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde). Il serait dans ce cas nécessaire d'évaluer le statut de résistance aux insecticides du principal (ou des principaux) vecteur(s) dans la zone où le déploiement est prévu afin de déterminer si une résistance aux pyréthrianoïdes est présente et ainsi de justifier un tel déploiement. Toutefois, des tests réguliers de la résistance aux insecticides au moyen de bioessais doivent faire partie des activités habituelles de suivi du programme et doivent donc être déjà inclus dans le budget. Les procédures standard de l'OMS (21) à utiliser pour déterminer si un mécanisme faisant intervenir les monooxygénases est, au moins en partie, responsable de la résistance aux pyréthrianoïdes peuvent générer d'autres informations qui viennent étayer l'utilisation de MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO.

La revue systématique a mis en évidence qu'il n'existe actuellement aucune analyse du rapport coût-efficacité comparant les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO, et les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde (63). Le groupe d'élaboration des lignes directrices a conclu que le rapport coût-efficacité des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO était susceptible d'être différent de celui des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde. Dans les zones où une résistance aux pyréthrianoïdes est présente, il est possible que, tant que le PBO est biodisponible, les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO aient davantage de répercussions sur le paludisme que les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde. Cela étant, comme le PBO est moins résistant au lavage que les pyréthrianoïdes, sa biodisponibilité diminue plus rapidement au cours des trois ans de durée de vie estimée d'une MII. La valeur ajoutée des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde pourrait se perdre ou diminuer considérablement au fil du temps.

Outre la question de la durabilité, le rapport coût-efficacité pourrait également dépendre d'un certain nombre de potentiels facteurs de modification d'effets, tels que le niveau de transmission du paludisme et les caractéristiques des vecteurs dans la zone. Enfin, compte tenu de la stagnation du financement de la lutte contre le paludisme (3), le groupe d'élaboration des lignes directrices s'est inquiété du fait que l'achat de MII traitées par un pyréthrianoïde et de PBO puisse compromettre la capacité des programmes à maintenir la couverture des populations à risque par les MII. En raison du coût actuellement légèrement plus élevé de ce produit, il y a un risque que la couverture existante par les moustiquaires ne puisse pas être maintenue si aucun fonds supplémentaire n'est dégagé pour couvrir les dépenses additionnelles engendrées par l'achat de la même quantité de moustiquaires que celles déjà déployées.

Équité Le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que l'utilisation de MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO au lieu de MID traitées uniquement par un pyréthri-noïde aurait des répercussions en matière d'équité. Si la couverture des personnes à risque de contracter le paludisme par les outils de prévention était plus faible après le passage à des MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO qui sont plus chères, l'équité serait probablement réduite. Cependant, si le changement n'entraînait aucune réduction de la couverture et que les populations qui recevaient auparavant des MID traitées uniquement par un pyréthri-noïde étaient protégées contre le paludisme par une intervention légèrement plus efficace, l'équité augmenterait probablement.

Acceptabilité Aucune recherche portant sur l'acceptabilité des MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO n'a été trouvée. Toutefois, le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que ce type de moustiquaires seraient tout autant acceptables pour les principales parties prenantes, étant donné qu'elles sont dans l'ensemble physiquement identiques aux MID traitées uniquement par un pyréthri-noïde et qu'elles s'utilisent de la même manière.

Faisabilité Aucune recherche portant sur la faisabilité de la mise en service des MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO n'a été trouvée. Cela étant, le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que la distribution de ce type de moustiquaires serait tout aussi faisable que celles des MID traitées uniquement par un pyréthri-noïde.

Justification

Les MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO associent un insecticide pyréthri-noïde et un synergiste. Ce dernier agit en inhibant certaines enzymes métaboliques du moustique, principalement les oxydases, sans quoi elles auraient une action détoxifiante ou un pouvoir séquestrant sur les insecticides avant qu'ils ne puissent atteindre leur site cible chez un insecte. Par conséquent, contre les vecteurs du paludisme qui expriment des taux élevés d'oxydases, ce qui est souvent associé à une résistance aux pyréthri-noïdes, une MII traitée par un pyréthri-noïde et du PBO doit avoir un effet létal plus important qu'une MID traitée uniquement par un pyréthri-noïde.

Les auteurs de la revue systématique (63) ont recensé et inclus deux essais (61)(62) qui ont tous les deux été menés en Afrique de l'Est et ont évalué la prévalence du parasite dans les zones où des MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO ont été déployées par rapport à des zones où des MID traitées uniquement par un pyréthri-noïde ont été déployées. Les deux essais ont été menés dans des zones où les moustiques étaient très résistants aux pyréthri-noïdes tel que défini par l'équipe chargée de la revue, c'est-à-dire qu'ils présentaient une mortalité <30 % dans les tests avec des doses discriminantes. La prévalence du parasite a été réduite d'environ 20 % jusqu'à 25 mois après la distribution. L'essai mené en République-Unie de Tanzanie a été prolongé pour déterminer si cet effet persiste pendant toute la durée de vie prévue d'une MID, mais les résultats n'ont pas encore été rendus publics.

Les deux essais épidémiologiques inclus dans la revue provenaient de zones où la résistance aux pyréthri-noïdes était considérée comme élevée, mais les méthodes utilisées par les auteurs pour déterminer le niveau de résistance et classer les différentes fourchettes d'intensité de la résistance n'étaient pas conformes à celles recommandées par l'OMS (22). Dans de nombreuses régions d'Afrique, ainsi que dans d'autres parties du monde, la résistance aux pyréthri-noïdes est de plus en plus répandue et son intensité augmente généralement lorsque la pression de sélection se maintient (3). Le groupe a donc conclu que les MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO ont des chances d'apporter une meilleure protection contre le paludisme que les MID traitées uniquement par un pyréthri-noïde dans la plupart des zones où une résistance aux pyréthri-noïdes est détectée et fait intervenir une élévation des taux d'oxydases, quelle que soit l'intensité de la résistance.

Lorsqu'il a dû prendre une décision concernant la force de la recommandation à partir des éléments probants fournis, le groupe d'élaboration des lignes directrices a conclu que pour cette intervention, la recommandation devait être soumise à conditions plutôt que forte. Dans le contexte de l'élaboration de lignes directrices, une recommandation soumise à conditions traduit la moindre force d'une recommandation et correspond à une recommandation pour laquelle le groupe d'élaboration des lignes directrices estime que les effets souhaitables apportés par le fait de suivre la recommandation l'emportent probablement sur les effets non souhaitables, mais a des doutes quant à ce rapport entre avantages et inconvénients. La conditionnalité de cette recommandation découlait des éléments suivants : les preuves disponibles provenaient uniquement de sites en Afrique associés à une résistance aux pyréthri-noïdes, et pas à d'autres zones géographiques ; le bénéfice supplémentaire apporté par le déploiement de MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO par rapport à celui de MID traitées uniquement par un pyréthri-noïde était modéré ; la fiabilité des résultats était globalement modérée ; le coût unitaire des MII traitées par un

pyréthrinéoïde et du PBO par rapport à celui de MID traitées uniquement par un pyréthrinéoïde est plus élevé ; et le rapport coût-efficacité est incertain.

Besoins de recherche

L'OMS invite à mener des recherches supplémentaires de grande qualité afin de produire de nouveaux éléments de preuve sur :

- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/les conséquences inattendues des MII traitées par un pyréthrinéoïde et du PBO dans les zones où les mécanismes de résistance chez les espèces vectrices sont indépendants des oxydases et dans les zones où l'intensité de la transmission du paludisme est plus faible ;
- les facteurs contextuels (par exemple l'acceptabilité, la faisabilité, l'utilisation des ressources, le rapport coût-efficacité, l'équité, et les valeurs et les préférences) liés aux MII traitées par un pyréthrinéoïde et de PBO ;
- l'efficacité relative des MII traitées par un pyréthrinéoïde et du PBO ;
- la durabilité des différentes moustiquaires imprégnées d'un pyréthrinéoïde et de PBO au cours du cycle de réapprovisionnement des MII dans les conditions du terrain (généralement trois ans ou plus).

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Nouvelle

Les MMI traitées par un pyréthrinéoïde et du chlorfénapyr par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrinéoïde (2023)

Des MII traitées par un pyréthrinéoïde et du chlorfénapyr doivent être déployées à la place des MID traitées uniquement par un pyréthrinéoïde pour la prévention du paludisme chez les adultes et les enfants dans les zones où l'on observe une résistance aux pyréthrinéoïdes.

Note : Les recommandations relatives au déploiement des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrinéoïde et de chlorfénapyr (ou « MII traitées par un pyréthrinéoïde et du chlorfénapyr ») ont été séparées en deux recommandations distinctes pour plus de clarté. Cela étant, les informations contenues dans les éléments probants ayant éclairé la prise de décision, la justification, les conseils pratiques et les besoins en matière de recherche sont communes. Merci de vous reporter à la section suivante.

Éléments probants

Qualité de l'évidence

Modérée

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Nouvelle

Les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr par rapport aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO (2023)

Des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr peuvent être déployées à la place des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO pour la prévention du paludisme chez les adultes et les enfants dans les zones où l'on observe une résistance aux pyréthrianoïdes.

Pour le groupe d'élaboration des lignes directrices, le bilan des effets souhaitables et des effets non souhaitables est probablement en faveur de la distribution de MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr plutôt que de MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO, ce qui explique la conditionnalité de cette recommandation. Cela étant, les éléments de preuve proviennent d'un seul essai mené en Afrique.

Pour décider s'il y a lieu de déployer des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr plutôt que des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde ou des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO, les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme doivent :

- *déterminer si les ressources sont suffisantes pour couvrir les coûts supplémentaires par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde ou aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO, tout en garantissant une couverture optimale des populations exposées au paludisme ;*
- *produire des informations supplémentaires ou effectuer des analyses (par exemple, stratification du risque de paludisme, évaluation des caractéristiques des vecteurs locaux, tels que les mécanismes de la résistance aux pyréthrianoïdes) dans le but de cibler le déploiement et d'optimiser les répercussions des MII dans la prévention du paludisme chez les adultes et les enfants dans les zones où l'on observe une résistance aux pyréthrianoïdes ; et*
- *prendre note que pour un déploiement, l'OMS recommande de sélectionner des MII **préqualifiées** dans le cadre de son programme de préqualification.*

Conseils pratiques

Étant donné que les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr sont conçues pour être plus efficaces contre les moustiques résistants aux insecticides, la résistance aux pyréthrianoïdes dans les éventuelles zones à cibler doit être confirmée à l'aide de procédures standard (22), tout comme la sensibilité des vecteurs locaux au chlorfénapyr. Quoiqu'il en soit, les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr ne doivent pas être considérées comme un outil pouvant, à lui seul, permettre de gérer efficacement la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme.

Comme pour toutes les interventions de lutte contre le paludisme, il est recommandé d'exercer un suivi après la distribution des MII afin d'estimer la couverture en termes d'accès et d'utilisation des moustiquaires. L'OMS recommande également de mener des études sur la durabilité des MII, avec des évaluations de leur intégrité, chaque fois qu'un nouveau produit, comme les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de chlorfénapyr, est utilisé dans le cadre d'une campagne. Ces études fourniront des informations sur la durée de vie du produit dans des conditions de terrain et permettront ainsi d'estimer la période pendant laquelle l'effet supplémentaire contre le paludisme peut être maintenu. La revue systématique a montré que, deux ans après leur déploiement, 34 % des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr étaient déchirées (tel que défini par une surface trouée ≥ 790 cm²) et donc impropres à l'utilisation, contre 28 % des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde et 43 % des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO.

Éléments probants**Bénéfices et risques**

Étant donné que la revue systématique (Barker *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)) n'a inclus que deux études avec des résultats sur les paramètres épidémiologiques du paludisme, un certain nombre de potentiels facteurs de modification d'effets n'ont pas pu être examinés. Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a conclu qu'il y a tout lieu de s'attendre à ce que l'ampleur des effets des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr varie selon le contexte et dépende d'un certain nombre de facteurs, tels que l'intensité de la transmission du paludisme, le comportement des principaux vecteurs du paludisme, l'intensité de la résistance aux insecticides et le(s) mécanisme(s) de résistance associé(s), et l'usage qu'une communauté fait des moustiquaires. Le GDG a également fait observer que le type et le dosage du pyréthrianoïde sur les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde et sur les MID traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr (alphacyperméthrine) étaient différents de ceux sur les MII

traitées par un pyréthrianoïde et du PBO (perméthrine), ce qui pourrait avoir des répercussions sur les effets vis-à-vis du paludisme. De plus, le GDG a constaté que le mécanisme de résistance de la population de vecteurs sur le site des études n'était pas précisé. Si la résistance aux pyréthrianoïdes dans l'étude n'était pas due à des mécanismes faisant intervenir le cytochrome P450, il est possible que l'effet des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO ait été sous-estimé car ce type de moustiquaires n'aurait pas conféré le même niveau de protection que dans les zones où la résistance est due, au moins en partie, par des mécanismes liés au cytochrome P450.

D'après la revue systématique (Barker *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)), un essai (64) a enregistré 90 (44,1 %) événements indésirables dans le groupe ayant reçu des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, 17 (8,5 %) dans le groupe ayant reçu des MII traitées par un pyréthrianoïde et le chlorfénapyr, et 17 (8,5 %) dans le groupe ayant reçu des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO. L'irritation cutanée était l'événement indésirable qui avait été le plus fréquemment signalé ; aucun événement indésirable n'a été considéré comme grave. Cinq décès avaient été signalés dans la cohorte, mais trois étaient dus à une noyade, un à un paludisme grave et le dernier à une pneumonie ; il a été considéré que tous ces décès étaient sans lien avec les interventions de l'étude.

La revue présente également des données, en provenance de République-Unie de Tanzanie, sur l'intégrité des MII (64). Le nombre (proportion) de MII déchirées (tel que défini par une surface trouée ≥ 790 cm², rendant les MII inutilisables) était de 86 (28 %) dans le groupe MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, de 96 (34 %) dans le groupe MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr, et de 81 (43 %) dans le groupe MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO.

Le GDG a relevé que, par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr pourraient exercer une pression de sélection encore non connue sur l'apparition d'une résistance aux insecticides pyrroles et sur les mécanismes de résistance indépendants des oxygénases chez les moustiques vecteurs anophèles.

Le GDG a estimé que, dans l'ensemble, l'ampleur des effets non souhaitables associés aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr était faible par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde ou aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO, et que le bilan global des effets était probablement en faveur des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr.

Qualité de l'évidence

Modérée

D'après la revue systématique (Barker *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)), le groupe d'élaboration des lignes directrices a conclu que les éléments de preuve indiquant que les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr ont un effet vis-à-vis du paludisme étaient globalement modérément fiables.

Valeurs et préférences

Il n'a été trouvée aucune recherche portant sur les préférences et les valeurs. Le groupe d'élaboration des lignes directrices a considéré qu'il n'y a probablement pas une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est de la façon dont les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr sont appréciées.

Ressources

En dehors du coût des produits, les ressources nécessaires au déploiement des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr seraient similaires à celles énumérées pour les MII traitées uniquement par un pyréthrianoïde. (Voir le tableau sous « Ressources et autres considérations » donné pour les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde.)

D'après les données sur les coûts issues de l'étude menée en République-Unie de Tanzanie (64), le coût des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr a été estimé à

3,02 dollars des États-Unis (USD) par moustiquaire, tandis que celui des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde et des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO a été estimé à 2,07 USD et 2,98 USD par moustiquaire, respectivement. En s'appuyant sur ces données, le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que les coûts supplémentaires associés au déploiement de moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de chlorfénapyr par rapport à celui de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde sont actuellement modérés. En raison de l'ampleur de la couverture actuelle par les MII, le coût supplémentaire modéré par moustiquaire pourrait toutefois représenter un coût supplémentaire considérable si les programmes passent des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde à des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr en maintenant la même couverture de la population.

Le GDG a toutefois fait remarquer que les coûts unitaires évoluent au fil du temps et diminuent souvent à mesure que les nouvelles technologies sont déployées sur le terrain. À mesure que les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr seront distribuées sur une plus grande échelle, un examen plus approfondi sera nécessaire pour déterminer si cette différence de coût persiste. Les administrateurs des programmes nationaux sont invités à accorder une attention particulière au coût des produits car il variera en fonction des quantités nécessaires et des délais d'approvisionnement demandés, et constituera un élément essentiel de la prise de décision (65).

Le statut de résistance aux insecticides du principal (ou des principaux) vecteur(s) doit être évalué dans la zone où le déploiement est prévu afin de justifier la distribution de moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de chlorfénapyr. Toutefois, des tests réguliers de la résistance aux insecticides au moyen de bioessais (22) doivent déjà faire partie des activités habituelles de suivi et être inclus dans les budgets programmes.

D'après la revue systématique, des analyses du rapport coût-efficacité ont été effectuées dans le cadre de l'étude menée en République-Unie de Tanzanie (64), lesquelles ont comparé les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr et les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde au cours des deux ans qu'a duré l'essai. Il a été estimé que les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr permettaient d'éviter 152 DALY [É-T : 72] pour 10 000 habitants, tandis que les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO permettaient d'éviter 37 DALY [É-T : 72] pour 10 000 habitants. En ce qui concerne les coûts du diagnostic et du traitement du paludisme, les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr se sont montrées moins onéreuses (coût différentiel de 2 894 USD [É-T : 1 129] pour 10 000 habitants) que les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO (4 816 USD [É-T : 1 360]) à tous les égards. Du point de vue sociétal et du point de vue des ménages, les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr seraient plus efficaces et moins onéreuses que les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde ou les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO sur une période de deux ans. Le GDG a conclu que le rapport coût-efficacité était probablement en faveur des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde et aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO.

Compte tenu de la stagnation du financement de la lutte contre le paludisme (3), le GDG s'est inquiété du fait que l'achat de MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr puisse compromettre la capacité des programmes à maintenir la couverture des populations à risque. En raison du coût actuellement modérément plus élevé de ce produit, il y a un risque que la couverture existante par les MII ou d'autres interventions de lutte contre le paludisme ne puisse pas être maintenue par les programmes si aucun fonds supplémentaire n'est dégagé pour couvrir l'augmentation des dépenses. Des orientations pragmatiques en matière d'établissement de priorités (65) ont été élaborées en vue d'aider les programmes dans la prise de décisions concernant le déploiement de nouveaux types de moustiquaires dans les environnements où les ressources sont limitées.

Équité Le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que l'effet sur l'équité des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr utilisées au lieu de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde ou de MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO est variable. Si passer de MID

traitées uniquement par un pyréthrianoïde à des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr, plus onéreuses, entraînerait une diminution de la couverture des interventions préventives pour les personnes exposées au paludisme, l'équité pourrait s'en trouver réduite. Cependant, si le changement n'entraînait aucune réduction de la couverture (en raison d'une augmentation du financement ou d'une réduction des prix) et que les populations qui recevaient auparavant des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde étaient protégées contre le paludisme par une intervention plus efficace, l'équité augmenterait probablement.

Acceptabilité Aucune recherche portant sur l'acceptabilité des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr n'a été trouvée. Toutefois, le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que ce type de MII seraient acceptables pour les principales parties prenantes, étant donné qu'elles sont en grande partie similaires aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde et aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO pour ce qui est de leur apparence, de leur conception et de leur utilisation. En outre, leur coût est actuellement comparable à celui des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO.

Faisabilité Il n'a été trouvé aucune recherche portant sur la faisabilité de la mise en service des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr, mais le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que le déploiement de ces moustiquaires serait tout aussi faisable que celui des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde ou des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO.

Justification

Les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr associent deux principes actifs : un insecticide pyréthrianoïde et un insecticide pyrrole. Elles sont conçues pour tuer les moustiques qui sont résistants aux pyréthrianoïdes et, à ce titre, appartiennent à la deuxième catégorie de MII attestée par l'OMS. Les insecticides pyrroles tels que le chlorfénapyr empêchent la production d'adénosine triphosphate dans les mitochondries du moustique, ce qui réduit la capacité des insectes exposés à produire de l'énergie et entraîne un dysfonctionnement cellulaire, puis la mort. Les pyréthrianoïdes, quant à eux, ciblent les canaux sodiques voltage-dépendants qui sont associés au système nerveux de l'insecte, et entraînent une paralysie musculaire et une mort rapide. En raison de son mode d'action différent, il est peu probable que le chlorfénapyr présente une résistance croisée avec les insecticides neurotoxiques classiques comme les pyréthrianoïdes. Par ailleurs, la mort de l'insecte peut survenir 24 à 48 heures après l'exposition au chlorfénapyr, contrairement aux pyréthrianoïdes qui entraînent une mort plus rapide. Grâce au mode d'action et au site d'action différents du chlorfénapyr, la pression de sélection exercée vis-à-vis de la résistance aux insecticides pourrait être réduite. En associant deux principes actifs dans une moustiquaire, l'on réduit considérablement la probabilité que les moustiques soient résistants aux deux substances. Par conséquent, par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde ou aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO, les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr devraient avoir un effet létal plus important vis-à-vis des vecteurs du paludisme résistants aux pyréthrianoïdes et donc des répercussions plus importantes sur le paludisme.

Les auteurs de la revue systématique [Barker *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)] ont recensé et inclus deux essais (64) (66) menés en Afrique de l'Est et en Afrique de l'Ouest. Ces essais avaient évalué l'impact des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr sur l'incidence du paludisme clinique et la prévalence de l'infection palustre, par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde ou aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO. Les deux essais avaient été menés dans des zones caractérisées par une forte transmission du paludisme (prévalence de l'infection palustre chez les enfants de moins de 10 ans : 20–40 %) et par une résistance des moustiques aux pyréthrianoïdes. Par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, l'incidence du paludisme clinique (défini par la présence des symptômes du paludisme, c'est-à-dire une fièvre avec une température $\geq 37,5$ °C – ou une fièvre au cours des 48 dernières heures – plus une parasitémie palustre) a été réduite d'environ 55 % un an après la distribution des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr, et de 40 % deux ans après la distribution. La prévalence de l'infection palustre (avec ou sans symptômes) avait diminué d'environ 20 % un an après la distribution et d'environ 45 % deux ans après la distribution. Par rapport aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO, les MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr avaient eu peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme clinique un an après leur déploiement. Cela étant, après deux ans, l'incidence était réduite de 35 %. La prévalence de l'infection palustre avait diminué d'environ 20 % un an après le déploiement et de 30 % deux ans après le déploiement. Les essais menés au Bénin et en République-Unie de Tanzanie permettront d'étudier les effets vis-à-vis du paludisme sur une période de 36 mois, ce qui correspond au cycle de réapprovisionnement des MII dans la plupart des conditions du terrain. Les résultats ne sont pas encore disponibles.

En se servant des éléments de preuve fournis dans la revue systématique pour décider de la force de la recommandation, le groupe d'élaboration des lignes directrices a conclu que la recommandation en faveur du déploiement de MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr à la place de MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde dans les zones où les vecteurs du paludisme sont résistants aux pyréthriinoïdes devait être une recommandation forte. Cette décision a reposé sur deux éléments : l'effet de grande ampleur contre le paludisme et les preuves fiables selon lesquelles les bénéfices associés au déploiement de MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr au lieu de MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde seraient plus importants que les risques. Cela étant, le groupe a conclu que la recommandation en faveur du déploiement de MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr à la place de MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO dans les zones où une résistance aux insecticides est présente devait être soumise à conditions. Cette décision a reposé sur le fait que les éléments de preuve disponibles ne provenaient que d'un seul essai mené en République-Unie de Tanzanie où l'intensité de la transmission du paludisme est élevée et où le principal vecteur du paludisme est *An. funestus*, ce qui limite la possibilité de généraliser les résultats à d'autres zones géographiques où les vecteurs anophèles et les caractéristiques éco-épidémiologiques ne sont pas les mêmes. En outre, le bénéfice supplémentaire qui était associé au déploiement de MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr par rapport à celui de MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO deux ans après la distribution des MII était modéré, et il y avait peu ou pas de différence au niveau des paramètres épidémiologiques du paludisme un an après la distribution des moustiquaires.

Besoins de recherche

L'OMS invite à mener des recherches supplémentaires de grande qualité afin de produire de nouveaux éléments de preuve sur :

- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/les conséquences inattendues des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène dans les zones où les caractéristiques de la résistance aux insecticides chez les principaux vecteurs locaux diffèrent de celles des études disponibles ;
- les facteurs contextuels (par exemple l'acceptabilité, la faisabilité, l'utilisation des ressources, le rapport coût-efficacité, l'équité, et les valeurs et les préférences) liés à l'utilisation de MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr ;
- l'efficacité relative des moustiquaires imprégnées d'un pyréthriinoïde et de chlorfénapyr ; et
- la durabilité des différentes MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr au cours du cycle de réapprovisionnement des MII dans les conditions du terrain (généralement trois ans ou plus).

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Nouvelle

Les MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde (2023)

Des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène peuvent être déployées à la place des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde pour la prévention du paludisme chez les adultes et les enfants dans les zones où l'on observe une résistance aux pyréthrianoïdes.

La conditionnalité de la recommandation stipulant de distribuer des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène plutôt que des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde s'explique par les préoccupations du groupe d'élaboration des lignes directrices concernant les éléments de preuve disponibles : ils indiquent en effet que le rapport coût-efficacité des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène est peu satisfaisant par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde. Cela est dû à la fois au coût plus élevé d'une moustiquaire imprégnée d'un pyréthrianoïde et de pyriproxifène, ce qui nécessiterait des ressources supplémentaires pour maintenir la même couverture, et de la relativement courte durée (12 mois) de l'effet supplémentaire obtenu avec la distribution de ces moustiquaires à la place des moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde.

Pour décider s'il faut déployer des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène à la place de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme doivent :

- *déterminer si les ressources sont suffisantes pour couvrir les coûts supplémentaires par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, tout en garantissant une couverture optimale des populations exposées au paludisme ;*
- *produire des informations supplémentaires ou effectuer des analyses dans le but de cibler le déploiement et ainsi d'optimiser les effets (par exemple, stratification du risque de paludisme, évaluation des caractéristiques des vecteurs locaux, tels que les mécanismes de la résistance aux pyréthrianoïdes) ; et*
- *prendre note que pour un déploiement, l'OMS recommande de sélectionner des MII **préqualifiées** dans le cadre de son programme de préqualification.*

Note : Les recommandations relatives au déploiement des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de pyriproxifène ont été séparées en deux recommandations distinctes pour plus de clarté. Cela étant, les informations contenues dans les éléments probants ayant éclairé la prise de décision, la justification, les conseils pratiques et les besoins en matière de recherche sont communes. Merci de vous reporter à la section suivante.

Éléments probants

Qualité de l'évidence

Modérée

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Nouvelle

Les MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène par rapport aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO (2023)

Il n'est pas recommandé de déployer des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène à la place des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO pour la prévention du paludisme chez les adultes et les enfants dans les zones où l'on observe une résistance aux pyréthrianoïdes.

*Le groupe d'élaboration des lignes directrices s'est positionné **contre** le déploiement des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène à la place des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO et a assorti cette recommandation d'une conditionnalité car le bilan des effets est en faveur des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO plutôt que des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène, et car les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO présentent un meilleur rapport coût-efficacité d'après les données actuelles sur les coûts et l'efficacité. Le GDG a conscience que les éléments de preuve venant étayer cette recommandation proviennent d'un seul essai mené en Afrique.*

Conseils pratiques

Étant donné que les MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène sont conçues pour être plus efficaces contre les moustiques résistants aux insecticides, la résistance aux pyréthrianoïdes dans les éventuelles zones à cibler doit être confirmée à l'aide de procédures standard (22), tout comme la sensibilité des vecteurs locaux au pyriproxifène. Quoiqu'il en soit, les MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène ne doivent pas être considérées comme un outil pouvant, à lui seul, permettre de gérer efficacement la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme.

Comme pour toutes les interventions de lutte contre le paludisme, il est recommandé d'exercer un suivi après la distribution des MII afin d'estimer la couverture en termes d'accès et d'utilisation des moustiquaires. L'OMS recommande également de mener des études sur la durabilité des MII, avec des évaluations de leur intégrité, chaque fois qu'un nouveau produit, comme les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de pyriproxifène, est utilisé dans le cadre d'une campagne. Ces études fourniront des informations sur la durée de vie du produit dans des conditions de terrain et permettront ainsi d'estimer la période pendant laquelle l'effet supplémentaire contre le paludisme peut être maintenu. La revue systématique a montré que, deux ans après leur déploiement, 39 % des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène étaient déchirées (tel que défini par une surface trouée totale ≥ 790 cm²) et donc considérées impropres à l'utilisation, contre 28 % des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde et 43 % des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Étant donné que la revue systématique était limitée à trois études avec des résultats sur les paramètres épidémiologiques du paludisme, un certain nombre de potentiels facteurs de modification d'effets n'ont pas pu être examinés. Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a conclu qu'il y a tout lieu de s'attendre à ce que l'ampleur des effets des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène varie selon le contexte et dépende d'un certain nombre de facteurs, tels que l'intensité de la transmission du paludisme, le comportement des principaux vecteurs du paludisme, l'intensité de la résistance aux insecticides et le(s) mécanisme(s) de résistance associé(s), et l'usage qu'une communauté fait des moustiquaires. Le GDG a également fait observer que, dans les études, différents pyréthrianoïdes (perméthrine ou alphacyperméthrine) avaient été utilisés dans les MII et que les répercussions sur le paludisme pouvaient être variables selon l'insecticide pyréthrianoïde utilisé. Cela dit, le GDG a estimé que les effets souhaitables que l'on serait susceptible d'attendre des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde seraient modérés. Le GDG a considéré qu'en comparaison des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO, les bénéfices étaient mineurs.

L'essai mené en République-Unie de Tanzanie (64) qui a été inclus dans la revue systématique a fait état de 90 (44,1 %) événements indésirables dans le groupe ayant reçu des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, 80 (38,8 %) dans le groupe ayant reçu des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène, et 17 (8,5 %) dans le groupe ayant reçu des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO. L'irritation cutanée était l'événement indésirable qui avait été le plus fréquemment signalé ; aucun événement indésirable n'a été considéré comme grave. Cinq décès avaient été signalés dans la cohorte, mais trois étaient dus à une noyade, un à un paludisme grave et le dernier à une pneumonie ; il a été considéré que tous les décès étaient sans lien avec les interventions de l'étude.

La revue présente également des données, issues du même essai (64), sur l'intégrité des MII. Le nombre (proportion) de MII qui étaient déchirées (tel que défini par une surface trouée ≥ 790 cm²) était de 86 (28 %) dans le groupe MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, de 109 (39 %) dans le groupe MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène, et de 81 (43 %) dans le groupe MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO.

Le GDG a estimé que, dans l'ensemble, l'ampleur des effets non souhaitables associés aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène était faible par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde. Cela étant, par rapport aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO, les effets non souhaitables ont été considérés comme importants. D'une manière générale, le GDG a conclu que, par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, le bilan des effets est probablement en faveur des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène, mais lorsque l'on compare les MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO, le bilan des effets a été jugé en faveur du produit de comparaison, à savoir des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO.

Qualité de l'évidence

Modérée

Valeurs et préférences

Il n'a été trouvé aucune recherche portant sur les préférences et les valeurs. Le groupe d'élaboration des lignes directrices a considéré qu'il n'y a probablement pas une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est de la façon dont les MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène sont appréciées.

Ressources

En dehors du coût plus élevé des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène, les ressources nécessaires à leur déploiement devraient être similaires à celles énumérées pour les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde. (Voir le tableau sous « Ressources et autres considérations » donné pour les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde.)

D'après les données sur les coûts issues de l'étude menée en République-Unie de Tanzanie [60], le coût des MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène a été estimé à 3,68 dollars des États-Unis (USD) par moustiquaire, tandis que celui des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde et des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO a été estimé à 2,07 USD et 2,98 USD par moustiquaire, respectivement. Sur la base de ces coûts, estimés au moment de l'essai (2018), le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que les coûts supplémentaires associés au déploiement de MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène au lieu de MII imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO pourraient être modérés.

Étant donné l'ampleur probable du déploiement des MII, ce coût supplémentaire modéré par moustiquaire tel qu'il est ressorti de l'essai mené en Ouganda [60] pourrait représenter un budget supplémentaire considérable pour passer aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène tout en maintenant la même couverture de la population. Le GDG a toutefois fait remarquer que les coûts unitaires évoluent au fil du temps et diminuent souvent à mesure que les nouvelles technologies sont déployées sur le terrain. À mesure que les MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène seront distribuées sur une plus grande échelle, un examen plus approfondi sera nécessaire pour déterminer si cette différence de coût persiste. Les administrateurs des programmes nationaux sont invités à accorder une attention particulière au coût des produits car il variera en fonction des quantités nécessaires et des délais d'approvisionnement demandés, et constituera un élément essentiel de la prise de décision [64].

Pour justifier le déploiement de moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de pyriproxifène, il convient d'évaluer le statut de résistance aux insecticides du principal (ou des principaux) vecteur(s) dans la zone où le déploiement est prévu. Toutefois, des tests réguliers de la résistance aux insecticides au moyen de bioessais [21] doivent déjà faire partie des activités habituelles de suivi et être inclus dans les budgets programmes.

D'après la revue systématique, des analyses du rapport coût-efficacité ont été effectuées dans le cadre de l'étude menée en République-Unie de Tanzanie [63], lesquelles ont comparé les MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène et les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO aux MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde au cours des deux ans qu'a duré l'essai. Il a été estimé que les MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène étaient associées à 9 DALY supplémentaires [É-T : 71] pour 10 000 habitants, tandis que les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO permettaient d'éviter 37 DALY [É-T : 72] pour 10 000 habitants. En ce qui concerne les coûts du diagnostic et du traitement du paludisme, les MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène se sont montrées plus onéreuses (coût différentiel de 9 621 USD [É-T : 1 327] pour 10 000 habitants) alors que les MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO étaient moins chères (4 816 USD [É-T : 1 360]) à tous les égards. Le GDG a conclu que le rapport coût-efficacité était probablement en faveur des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde ou des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO par rapport aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène.

Compte tenu de la stagnation du financement de la lutte contre le paludisme [3], le GDG s'est inquiété du fait que l'achat de MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène puisse compromettre la capacité des programmes à maintenir la couverture des populations à risque

alors que les retombées ne sont pas améliorées. En raison du coût actuellement modérément plus élevé de ce produit, il y a un risque que la couverture existante par les MII ou d'autres interventions de lutte contre le paludisme ne puisse pas être maintenue par les programmes si aucun fonds supplémentaire n'est dégagé pour couvrir les dépenses supplémentaires. Des orientations pragmatiques en matière d'établissement de priorités [64] ont été élaborées en vue d'aider les programmes dans la prise de décisions concernant le déploiement de nouveaux types de moustiquaires dans les environnements où les ressources sont limitées.

Équité Le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que l'effet sur l'équité des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène utilisées au lieu de MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde ou de MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO serait variable. Si passer de l'une ou l'autre de ces moustiquaires à des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène, plus onéreuses, entraînerait une diminution de la couverture des interventions préventives pour les personnes exposées au paludisme, l'équité pourrait s'en trouver réduite. Cependant, si le changement n'entraînait aucune réduction de la couverture (en raison d'une augmentation du financement ou d'une réduction des prix) et que les populations qui recevaient auparavant des MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde potentiellement moins efficaces étaient protégées contre le paludisme par une intervention qui serait légèrement plus efficace, l'équité pourrait augmenter.

Acceptabilité Aucune recherche portant sur l'acceptabilité des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène n'a été trouvée. Toutefois, le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que ce type de MII seraient acceptables pour les principales parties prenantes, étant donné qu'elles sont en grande partie similaires aux MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde et aux MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO pour ce qui est de leur apparence, de leur conception et de leur utilisation.

Faisabilité Il n'a été trouvé aucune recherche portant sur la faisabilité de la mise en service des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène, mais le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que le déploiement de ce type de moustiquaires serait tout aussi faisable que celui des MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde ou des MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO.

Justification

Les MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène associent un insecticide pyréthriinoïde et un régulateur de la croissance des insectes. Les deux substances ont des effets entomologiques différents. L'insecticide pyréthriinoïde tue rapidement les moustiques en ciblant les canaux sodiques voltage-dépendants qui sont associés au système nerveux de l'insecte. Le régulateur de la croissance des insectes est un analogue de l'hormone juvénile qui ne tue pas directement les insectes, mais perturbe leur croissance et leur reproduction. Les moustiques qui ne sont pas tués par le pyréthriinoïde peuvent donc être stérilisés et/ou voir leur fécondité réduite, empêchant ainsi la multiplication des moustiques qui sont résistants à l'insecticide. Le pyriproxifène a également montré un certain effet sur la durée de vie des moustiques. Les MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène appartiennent donc à la troisième catégorie de MII attestée par l'OMS, à savoir les MII conçues principalement pour stériliser et/ou réduire la fécondité des moustiques résistants aux insecticides. Il est peu probable que les moustiques exposés à des MII qui associent un pyréthriinoïde et un régulateur de la croissance des insectes soient résistants aux deux principes actifs car leur mode d'action est différent et que jusqu'à présent, la pression de sélection susceptible d'entraîner l'apparition d'une résistance au pyriproxifène est limitée, voire inexistante. Par voie de conséquence, les MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène pourraient avoir des répercussions plus importantes sur le paludisme que les MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde dans les zones où les vecteurs du paludisme sont résistants aux pyréthriinoïdes.

Les auteurs de la revue systématique [Barker *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)] ont recensé et inclus trois essais (64) (66) (67) menés en Afrique de l'Est et en Afrique de l'Ouest. Ces essais avaient évalué l'impact des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène sur l'incidence du paludisme clinique et la prévalence de l'infection palustre, soit par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde, soit par rapport aux MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO. Les trois essais avaient été menés dans des zones caractérisées par une forte transmission du paludisme (prévalence de

l'infection palustre chez les enfants de moins de 10 ans : 20–40 %, et chez les enfants de moins de 5 ans : 50–70 %) et par une résistance des moustiques aux pyréthriinoïdes. Par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde, l'incidence du paludisme clinique (défini par la présence des symptômes du paludisme, c'est-à-dire une fièvre avec une température $\geq 37,5$ °C – ou une fièvre au cours des 48 dernières heures – plus une parasitémie palustre) avait diminué d'environ 20 % un an après la distribution des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène, et de 15 % deux ans après la distribution. La prévalence de l'infection palustre (avec ou sans symptômes) avait diminué d'environ 30 % un an après la distribution et d'environ 20 % deux ans après la distribution. Par rapport aux MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO, l'utilisation de MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène était associée à une incidence deux fois plus élevée de paludisme clinique un an après le déploiement des moustiquaires, et à une incidence légèrement plus élevée ou identique deux ans après le déploiement. Il n'y avait aucun effet sur la prévalence de l'infection palustre un ou deux ans après le déploiement. Les essais menés au Bénin et en République-Unie de Tanzanie permettront d'étudier les effets vis-à-vis du paludisme sur une période de 36 mois, ce qui correspond au cycle de réapprovisionnement des MII dans la plupart des conditions du terrain. Les résultats ne sont pas encore disponibles.

Le GDG s'est prononcé en faveur d'une recommandation soumise à conditions pour le déploiement des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène à la place de MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde dans les zones où les vecteurs du paludisme sont résistants aux pyréthriinoïdes. La recommandation en faveur du déploiement repose, d'une part, sur l'effet modéré observé vis-à-vis du paludisme et, d'autre part, sur la position du GDG selon laquelle les bénéfices associés à la distribution de MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène au lieu de MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde l'emportaient probablement sur les risques. Cela étant, la conditionnalité a été spécifiée car le GDG a conclu que les MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène présentaient un moins bon rapport coût-efficacité que les MID traitées uniquement par un pyréthriinoïde. En outre, le coût unitaire des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène est plus élevé, ce qui implique que le remplacement des MII traitées uniquement par un pyréthriinoïde avec ces MII à double principe actif nécessiterait des ressources supplémentaires. À moins que des ressources supplémentaires ne soient fournies, passer aux MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène entraînerait une réduction de la couverture des populations exposées au paludisme, ce qui compromettrait la couverture et l'équité.

Le GDG a émis une recommandation soumise à condition en se prononçant contre le déploiement de MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène à la place de MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO dans les zones où une résistance aux insecticides est présente. Cette décision était fondée sur le manque de preuves indiquant que les MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène ont des répercussions plus importantes sur le paludisme que les MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO ; le bilan des effets est en faveur des MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO plutôt que des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène. En se basant sur ces résultats et sur le coût unitaire actuel des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène, les MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO présentent à l'heure qu'il est un meilleur rapport coût-efficacité. Pour déployer des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène à la place de MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO, des ressources supplémentaires seraient nécessaires alors que ce changement n'apporterait aucun bénéfice. En l'absence de ressources supplémentaires, cela entraînerait donc une réduction de la couverture des interventions de lutte contre le paludisme pour les populations à risque, ce qui compromettrait l'équité. Le GDG a également tenu compte du fait que les éléments de preuve disponibles sur l'efficacité des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène par rapport aux MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO ne provenaient que d'un seul essai mené en République-Unie de Tanzanie où la transmission du paludisme est forte et où le principal vecteur du paludisme est *An. funestus*, ce qui limite la possibilité de généraliser les résultats à d'autres zones géographiques où les vecteurs anophèles et les caractéristiques éco-épidémiologiques ne sont pas les mêmes.

Besoins de recherche

L'OMS invite à mener des recherches supplémentaires de grande qualité afin de produire de nouveaux éléments de preuve sur :

- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/les conséquences inattendues des MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène dans les zones où les caractéristiques de la résistance aux insecticides chez les principaux vecteurs locaux diffèrent de celles des études disponibles ;
- les facteurs contextuels (par exemple l'acceptabilité, la faisabilité, l'utilisation des ressources, le rapport coût-efficacité, l'équité, et les valeurs et les préférences) liés à l'utilisation de MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène ;
- l'efficacité relative des moustiquaires imprégnées d'un pyréthriinoïde et de pyriproxifène ;
- la durabilité des différentes MII traitées par un pyréthriinoïde et du pyriproxifène au cours du cycle de réapprovisionnement des MII dans les conditions du terrain (généralement trois ans ou plus).

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Moustiquaires imprégnées d'insecticide : situation d'urgence humanitaire (2022)

Des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) doivent être déployées pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme confrontées à une situation d'urgence humanitaire.

Cette recommandation est limitée aux classes de MII qui sont actuellement recommandées par l'OMS. Comme pour les MII déployées dans des contextes plus stables, l'OMS recommande de sélectionner des MII [préqualifiées](#) dans le cadre de son programme de préqualification pour une utilisation dans les situations d'urgence humanitaire.

Lorsque l'on envisage de déployer des MII dans des situations d'urgence humanitaire, il convient de tenir compte de l'infrastructure, de l'accès, des capacités logistiques et des ressources disponibles car ces éléments peuvent avoir des répercussions en termes de faisabilité et de coût sur l'achat et le déploiement des moustiquaires.

Conseils pratiques

Pour décider s'il y a lieu de déployer ou non des MII dans les situations d'urgence, il convient de déterminer si elles sont appropriées pour l'endroit en question compte tenu des caractéristiques des vecteurs, des comportements humains et des infrastructures disponibles. Les MII sont les plus efficaces lorsque le principal ou les principaux vecteur(s) du paludisme pique(nt) principalement la nuit après que les gens se sont couchés sous leur moustiquaire et lorsque les moustiques sont sensibles aux insecticides utilisés pour le traitement des moustiquaires. Des données devront être recueillies pour évaluer si ces critères sont remplis. Il se peut que la capacité à recueillir ce type de données soit plus limitée dans les situations d'urgence humanitaire que dans des contextes plus stables. En plus de déterminer si les MII est adaptée à la situation, il est important d'examiner s'il est matériellement possible de distribuer des moustiquaires dans un contexte d'urgence particulier. En fonction de l'infrastructure, de l'accès, des capacités logistiques et des ressources disponibles, l'achat et la distribution de moustiquaires peuvent s'avérer plus difficiles que dans des contextes plus stables. L'instabilité dans de tels contextes peut s'opposer à une planification à long terme et plutôt raccourcir les délais de mise en œuvre, entraînant par conséquent des coûts plus élevés. Il est également important de déterminer si les abris ou les structures des habitations dans ces situations se prêtent à l'accrochage d'une moustiquaire. Dans certains cas, il est possible que la structure ne dispose d'aucun élément où accrocher une moustiquaire ou soit trop petite pour en installer une comme il convient.

D'autres aspects concernant le déploiement, le suivi et l'évaluation des moustiquaires sont à prendre en considération autant dans les situations d'urgence que dans les autres situations. Il convient de consulter les conseils pratiques donnés sous les recommandations de l'OMS pour les différentes classes de MII. Cependant, à l'instar de la collecte des données visant à déterminer si les moustiquaires sont adaptées dans une zone, il convient d'évaluer la faisabilité et la capacité de collecter régulièrement des informations pour le suivi et l'évaluation dans les situations d'urgence.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Dans la revue systématique (54) (Messenger *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)), l'impact épidémiologique des moustiquaires à imprégnation durable (MID) traitées uniquement par un pyréthrianoïde vis-à-vis du paludisme a été évalué par rapport à l'absence de moustiquaires dans les zones touchées par des urgences humanitaires prolongées – au Myanmar, à la frontière entre le Myanmar et la Thaïlande, et au Pakistan (52)(53)(54)(57) ; il n'a été trouvé aucune étude menée dans des zones en phase aiguë d'une situation d'urgence. Il est apparu que, par rapport à l'absence de moustiquaires, les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde étaient associées à une réduction de l'incidence des cas de paludisme à *P. falciparum* (rapport des taux : 0,55 ; IC à 95 % : 0,37–0,79 ; quatre études ; preuves fiables) et de la prévalence du parasite *P. falciparum* (rapport des taux : 0,60 ; IC à 95 % : 0,40–0,88 ; deux études ; preuves fiables). En outre, on a constaté que le déploiement des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde entraînait probablement une réduction de l'incidence des cas de paludisme à *P. vivax* (rapport des taux : 0,69 ; IC à 95 % : 0,51–0,94 ; trois études ; preuves modérément fiables). Il a été observé peu ou pas de différence concernant la prévalence du parasite *P. vivax* (rapport de risques : 1,00 ; IC à 95 % : 0,75–1,34 ; deux études ; preuves peu fiables).

La revue systématique n'a pas fait état de conséquences inattendues de l'intervention. Cela étant, le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a noté qu'il y a tout lieu de s'attendre à ce que les potentiels effets non souhaitables qui ont été identifiés en lien avec l'utilisation des MII dans des contextes stables seront également présents dans les situations d'urgence humanitaire. Le GDG a également noté que si les moustiquaires sont déployées dans des contextes où la population est logée dans des tentes ou de petites habitations (des structures qui sont généralement des abris dans les situations d'urgence), leur adoption et leur utilisation pourraient s'avérer compliquées. En effet, il est possible que l'espace restreint ne permette pas de suspendre facilement une moustiquaire et que celle-ci empiète sur l'espace requis pour les autres activités domestiques. Le GDG a estimé que ces potentiels effets non souhaitables étaient minimes.

Bien que les études incluses dans la revue systématique aient été limitées à l'utilisation de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, les autres types de moustiquaires imprégnées d'insecticide recommandées par l'OMS pour un déploiement à grande échelle dans des contextes plus stables (par exemple, les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO) devraient présenter les mêmes bénéfices. Le GDG a estimé que, pour prévenir et lutter contre le paludisme dans les situations d'urgence humanitaire, le rapport entre avantages et inconvénients était en faveur de l'utilisation des MII dont l'emploi a été recommandé dans des contextes plus stables.

Qualité de l'évidence

Elevée

D'après la revue systématique, les éléments de preuve indiquant que les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde ont un effet sur le paludisme dans les situations d'urgence humanitaire étaient globalement fiables.

Valeurs et préférences

Il n'a été trouvée aucune recherche portant sur les préférences et les valeurs. Le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé qu'il n'y avait probablement pas une grande incertitude ou variabilité concernant cet aspect.

Ressources

Les données sur les coûts qui ont été publiées en 2021 (36) indiquent que le coût économique médian des MII est de 1,39 dollar des États-Unis (USD) par personne protégée et par an, d'après des données en provenance d'endroits ne présentant pas de situation d'urgence. Le GDG a constaté que, pour un certain nombre de raisons, le coût du déploiement des moustiquaires pouvait être plus élevé dans les situations d'urgence humanitaire que dans les situations stables. Tout d'abord, le coût du transport des moustiquaires peut augmenter, en particulier pour les endroits difficiles d'accès. Ensuite, dans certaines situations d'urgence, il peut s'avérer nécessaire de réunir les capacités humaines requises pour livrer les moustiquaires, ce qui pourrait occasionner des coûts supplémentaires. Enfin, il est possible que, compte tenu de la nature des situations d'urgence, un déploiement immédiat des interventions soit nécessaire et exige des délais d'approvisionnement plus courts, entraînant une augmentation des coûts du produit. Le GDG a estimé que le déploiement des MII entraînerait donc des coûts modérés et serait plus onéreux que le déploiement des MII dans des contextes stables.

Une revue des coûts et du rapport coût-efficacité des interventions de lutte contre le paludisme (36) dans des contextes plus stables a mis en évidence que le rapport coût-efficacité des MII par rapport à l'absence de MII était de 5,85 USD par accès palustre évité, de 1 281,97 USD par décès évité et de 44,51 USD par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) évitée. Le GDG a noté que le rapport coût-efficacité du déploiement de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde peut être déterminé en grande partie par le contexte : le rapport coût-efficacité peut en effet varier en fonction de l'infrastructure présente et des capacités disponibles, ainsi que du niveau de transmission du paludisme dans la zone de déploiement. Le GDG a estimé que, bien qu'il puisse y avoir des coûts initiaux pour la distribution de moustiquaires dans

de tels contextes, le déploiement de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde serait d'un bon rapport coût-efficacité par rapport à l'absence de moustiquaires compte tenu des avantages associés à la protection des populations vulnérables.

Équité Le GDG a estimé que fournir des MII aux populations dans les zones de transmission active du paludisme touchées par des situations d'urgence humanitaire entraînerait une augmentation de l'équité en ce sens que dans ce type de contexte, le risque de contracter une infection palustre est accru.

Acceptabilité Aucune recherche portant sur l'acceptabilité des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde dans les situations d'urgence n'a été trouvée. Cela étant, le GDG a estimé que les MII seraient acceptables pour les principales parties prenantes étant donné qu'elles sont généralement bien acceptées dans des contextes plus stables. L'acceptabilité pourrait même s'améliorer au fil du temps, à mesure que les utilisateurs se rendent compte que se protéger contre le paludisme apporte un avantage.

Faisabilité Aucune recherche portant sur la faisabilité du déploiement de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde dans les situations d'urgence humanitaire n'a été trouvée. Le GDG a estimé que la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide devrait être matériellement possible, mais qu'il faudrait examiner si :

- les structures utilisées pour le couchage se prêtent à l'installation de moustiquaires ;
- les moustiquaires peuvent être achetées suffisamment rapidement et dans les limites du budget imparti ;
- les capacités humaines sont suffisantes pour distribuer des moustiquaires dans cette situation d'urgence ; et
- les ressources disponibles sont suffisantes pour couvrir les coûts supplémentaires qui pourraient être engendrés pour accéder aux populations, notamment aux populations difficiles à atteindre et à celles qui sont touchées par des conflits.

Justification

La revue systématique (58) (Messenger *et al.* [résultats non publiés](#)) a comparé les moustiquaires à imprégnation durable (MID) traitées uniquement par un pyréthrianoïde à l'absence de moustiquaires pour ce qui est des paramètres épidémiologiques du paludisme dans les zones touchées par des urgences humanitaires. La revue a conclu que le déploiement de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde était associé à une réduction de l'incidence des cas de paludisme à *P. falciparum*, de la prévalence du parasite *P. falciparum* et de l'incidence des cas de paludisme à *P. vivax* par rapport à l'absence de moustiquaires. Il s'est avéré difficile de savoir si les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde réduisaient la prévalence du parasite *P. vivax* dans ce contexte. Les études incluses avaient toutes été menées dans des situations d'urgence prolongée en Asie – au Myanmar, à la frontière entre le Myanmar et la Thaïlande, et au Pakistan. Il est possible qu'en raison de nombreux obstacles logistiques, le déploiement de moustiquaires au cours de la phase aiguë d'une situation d'urgence soit différent du déploiement de moustiquaires une fois que certaines infrastructures ont été mises en place. En outre, il est possible que dans d'autres parties du monde, les situations d'urgence humanitaire ne soient pas les mêmes pour ce qui est des capacités disponibles, de l'infrastructure, du comportement des communautés et de l'acceptation.

Étant donné que la revue systématique n'a recensé et inclus que quatre essais, un certain nombre d'éventuels facteurs de modification d'effets n'ont pas pu être examinés. Toutefois, comme pour les MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde déployées dans des contextes plus stables, l'impact des moustiquaires est susceptible de varier en fonction, par exemple, du comportement des espèces de moustiques, du niveau de résistance aux insecticides et du ou des mécanisme(s) associé(s), de la prévalence des parasites et de l'usage que la population fait des moustiquaires.

Alors que la revue comprenait des études qui ne se sont penchées que sur l'effet de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde, les autres moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) recommandées par l'OMS dans des contextes plus stables sont susceptibles de présenter un rapport avantages/inconvénients similaire lorsqu'elles sont déployées dans les situations d'urgence humanitaire. Dans l'ensemble, les éléments importants qu'il convient de prendre en considération concernant les besoins en ressources, l'acceptabilité et la faisabilité lors du déploiement de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde dans les situations d'urgence sont les mêmes pour les autres MII recommandées par l'OMS. Sur la base de ces

considérations et des conclusions de la revue, le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que, par rapport à l'absence de moustiquaires, les effets souhaitables du déploiement de MII recommandées par l'OMS – et pas seulement de MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde – dans les situations d'urgence humanitaire seraient plus importants que les effets non souhaitables. Compte tenu de la fiabilité élevée des résultats observés dans des situations d'urgence, et de la faisabilité, de l'acceptabilité et du rapport coût-efficacité des MII dans des contextes plus stables, le groupe a estimé que la recommandation devait être classée comme forte.

Besoins de recherche

L'OMS invite à financer des recherches de grande qualité afin de produire de nouveaux éléments de preuve sur :

- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des moustiquaires imprégnées d'insecticide au cours de la phase aiguë des situations d'urgence humanitaire (pendant laquelle les moyens logistiques et les priorités peuvent être différents) ; et
- les facteurs contextuels (c'est-à-dire l'acceptabilité, la faisabilité, l'utilisation des ressources, le rapport coût-efficacité, l'équité, et les valeurs et les préférences) liés aux produits qui font partie des différentes classes de MII et font l'objet d'une recommandation de l'OMS lorsqu'ils sont déployés dans les situations d'urgence humanitaire.

Recommandation de pratique clinique

Atteindre et maintenir une couverture optimale avec les MII pour la prévention et la lutte contre le paludisme (2019)

Pour atteindre et maintenir une couverture optimale avec les MII, les pays doivent avoir recours à une distribution de masse gratuite des moustiquaires en procédant à des campagnes spécifiques et en les associant à des dispositifs de distribution qui soient adaptés au niveau local, tels qu'une distribution régulière par l'intermédiaire des centres de soins prénatals et du Programme élargi de vaccination (PEV).

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

Conseils pratiques

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

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

La distribution régulière de MII par les services de soins prénatals et le PEV doit être fonctionnelle avant, pendant et après les campagnes de distribution de masse. Pour déterminer la meilleure combinaison possible de dispositifs de distribution à utiliser de manière à obtenir une couverture optimale avec le maximum d'efficacité, il convient de tenir compte du nombre requis de moustiquaires, du coût par moustiquaire distribuée et de la couverture dans le temps. Par exemple, les années où les campagnes de distribution de masse sont organisées, il pourrait s'avérer nécessaire de modifier les autres systèmes de distribution pour éviter qu'il y ait un excédent de MII.

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

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

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

- Services de soins prénatals, PEV et autres services de consultation pour la santé de l'enfant : ils doivent être considérés comme des canaux de distribution régulière des MII de priorité élevée dans les pays où ces services sont utilisés par une grande proportion de la population exposée au risque de paludisme, comme c'est le cas dans une grande partie de l'Afrique subsaharienne.
- Écoles, réseaux communautaires et confessionnels, et dispositifs d'accompagnement concernant l'agriculture et la sécurité alimentaire : ils peuvent également être envisagés comme canaux de distribution des MII dans les pays où ce type d'approche est réalisable et équitable. Il est particulièrement important d'étudier l'éventuel recours à ces canaux de distribution dans les situations d'urgence complexes.
- Canaux de distribution en lien avec l'activité professionnelle : dans certains endroits, en particulier en Asie, le risque de paludisme peut être fortement associé à certaines professions (par exemple, chez les ouvriers des plantations et les travailleurs agricoles et leurs familles, les mineurs, les soldats et les ouvriers forestiers). Dans ce contexte, on peut étudier les possibilités de distribution par des canaux tels que les employeurs du secteur privé, les organisations d'agriculteurs et des programmes organisés sur le lieu de travail.
- Canaux du secteur privé ou commercial : ces canaux peuvent compléter de manière non négligeable la distribution gratuite de MII entreprise par le biais des canaux du secteur public. L'accès aux MII peut également être accru en permettant l'échange de bons ou de coupons distribués par les canaux du secteur public contre une MII gratuite ou subventionnée dans des points de retrait ou de vente participants. Les MII distribuées par le secteur privé doivent faire l'objet d'une régulation selon le registre national des pesticides afin de faire en sorte que la qualité de ces produits soit conforme aux recommandations de l'OMS.

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

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

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

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

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

Justification

En décembre 2017, l'OMS a publié une mise à jour des recommandations sur [l'obtention et le maintien de la couverture universelle avec les MID dans le cadre de la lutte contre le paludisme](#) (67). Ces recommandations ont été élaborées et révisées d'après l'avis d'experts obtenu dans le cadre d'une vaste consultation comprenant plusieurs phases d'examen par le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG). Ces recommandations ont été synthétisées sous la section « Conseils pratiques » et légèrement révisées pour mettre en exergue le fait qu'elles ne sont pas spécifiques aux MID mais concernent les MII en général.

Recommandation de pratique clinique

Gestion des moustiquaires imprégnées d'insecticide usagées (2019)

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

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

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

Conseils pratiques

Il est important de déterminer si les bénéfices pour l'environnement sont supérieurs aux coûts lorsque l'on choisit la meilleure solution pour éliminer les MII usagées et leur emballage. Pour les programmes de lutte contre le paludisme de la plupart des pays d'endémie, les options visant à organiser la collecte des MII sont limitées. Dans la majeure partie des pays d'endémie palustre, le recyclage n'est, pour l'heure, pas une option envisageable en pratique (à quelques exceptions près pour les pays dans lesquels l'industrie du plastique est bien développée). L'incinération à haute température risque d'être onéreuse et difficile à organiser sur le plan logistique dans la plupart des contextes. En pratique, lorsque les programmes de lutte contre le paludisme ont conservé ou collecté des matériaux d'emballage au cours de la distribution de MII, ils ont le plus souvent été brûlés à l'air libre. Cette méthode d'élimination peut entraîner l'émission de dioxines qui sont dangereuses pour la santé humaine.

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

Étant donné que les matériaux des moustiquaires ne représentent qu'une petite proportion de la consommation totale de plastique, il sera souvent plus efficace de traiter les MII usagées dans le cadre de programmes de gestion des déchets solides plus vastes et plus généraux. Les autorités nationales en charge de la gestion de l'environnement ont l'obligation, en

collaboration avec d'autres partenaires concernés, d'étudier et de prévoir ce qu'il adviendra des MII usagées et du matériel d'emballage dans l'environnement.

Justification

Actuellement, les MII et la grande majorité de leur emballage (sacs et matériel de conditionnement) sont fabriquées à partir de matières plastiques non biodégradables (69). Le déploiement à grande échelle des MII a soulevé des questions concernant la manière la plus appropriée et la plus économique de gérer les déchets plastiques générés, notamment du fait que, pour l'heure, la plupart des pays d'endémie ne disposent pas des ressources nécessaires pour gérer des programmes de collecte des MII et d'élimination des déchets.

Une étude pilote a été menée pour examiner les pratiques concernant l'usage et l'élimination des MII dans trois pays d'Afrique (Kenya, Madagascar et République-Unie de Tanzanie). Les résultats de cette étude conjugués à d'autres informations ont été utilisés pour élaborer des recommandations, par l'intermédiaire du Groupe d'experts techniques spécialisé dans la lutte contre les vecteurs du paludisme (VCTEG) et du Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG) de l'OMS, sur les meilleures pratiques en matière de gestion des déchets.

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

- Les MII entrant dans l'usage domestique chaque année en Afrique comptent pour approximativement 100 000 tonnes de plastique et représentent un taux de consommation de plastique de 200 g par habitant par an. En valeur absolue, ce chiffre est considérable mais il ne représente que 1 à 5 % environ de la consommation totale de plastique en Afrique, ce qui est donc modeste par rapport à d'autres sources de plastique et à d'autres formes de consommation de matières plastiques.
- Le plastique des MII est traité par une petite quantité d'insecticide pyréthrianoïde (moins de 1 % par unité de masse pour la plupart des produits) et l'emballage en plastique est par conséquent considéré comme un produit pesticide/contenant de pesticide.
- Les MII et autres moustiquaires usagées peuvent être utilisées à de nombreuses autres fins, généralement en raison de l'inefficacité apparente de la moustiquaire, de l'altération de l'intégrité physique de la moustiquaire ou de la présence d'une autre moustiquaire.
- Les MII qui ne servent plus sont généralement éliminées au niveau de la communauté avec d'autres déchets ménagers : elles sont abandonnées dans la nature, brûlées à l'air libre ou bien déposées dans des fosses.
- Dans aucun des pays de l'étude pilote, une collecte des MII n'a été mise en œuvre sur une grande échelle, ni poursuivie sur la durée. Il pourrait être possible de recycler les MII, mais ce n'est ni pratique, ni économique pour l'heure, en ce sens qu'il faudrait adapter spécifiquement et moderniser les installations de recyclage avant que les matériaux contaminés par des insecticides ne puissent être incorporés à ce processus.
- Deux pratiques répandues et potentiellement dangereuses consistent à : i) retirer régulièrement les MII de leur sac au point de distribution et brûler les sacs avec les MII usagées qui ont été jetées, ce qui peut produire des fumées extrêmement toxiques contenant des dioxines et ii) jeter les MII usagées et leur emballage dans l'eau alors qu'il peut y avoir des concentrations élevées d'insecticide résiduel qui sont toxiques pour les organismes aquatiques, notamment les poissons.
- Les matières plastiques traitées par des insecticides peuvent être incinérées en toute sécurité dans des fours à haute température, mais la plupart des pays ne disposent pas des installations appropriées. L'enfouissement à distance des points d'eau et, de préférence, dans des sols non perméables est une méthode satisfaisante pour éliminer les sacs des moustiquaires et les MII usagées en l'absence d'incinérateur à haute température.
- Dans la majeure partie des pays, la mise en place et le renforcement des lois/réglementations relatives à la gestion des déchets plastiques au sens large incombent au ministère de l'environnement (autorité nationale en charge de la gestion de l'environnement). Même si certains pays ont des procédures en place pour gérer les plastiques contaminés par des pesticides, il est peu réaliste d'attendre des programmes nationaux de lutte antipaludique et d'élimination du paludisme qu'ils résolvent à eux seuls le problème de la gestion des déchets issus des MII. Il faut des réglementations en matière de protection de l'environnement, un encadrement et des orientations de la part des autorités nationales en charge de l'environnement, et une surveillance exercée par des organismes internationaux, tels que le Programme des Nations Unies pour l'environnement.

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Mis-à-jour

Pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (2023)

La pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations doit être déployée pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme.

Pour la PIH (également appelée pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent ou PID), l'OMS recommande de sélectionner des produits contenant des insecticides qui appartiennent aux classes indiquées sous la présente recommandation et qui ont été préqualifiés dans le cadre de son programme de préqualification, et de faire la sélection en fonction de la sensibilité aux insecticides du ou des vecteurs locaux du paludisme. La PIH est considérée comme une intervention appropriée lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- la majorité de la population de vecteurs s'alimente et se repose à l'intérieur des habitations ;
- la population dort majoritairement à l'intérieur la nuit ;
- le profil de transmission du paludisme est tel que la population peut être protégée par une ou deux tournée(s) de pulvérisation par an ; et
- la plupart des structures se prêtent à la pulvérisation.

Conseils pratiques

Les surfaces (intérieures et extérieures) pourraient éventuellement être traitées avec des insecticides à effet rémanent, ou d'autres principes actifs à effet rémanent ayant un effet contre les moustiques, par d'autres moyens que la pulvérisation, par exemple par l'application de peintures. La revue systématique avait pour objet de collecter des éléments de preuve sur d'autres méthodes d'application des insecticides et sur les traitements appliqués à l'extérieur des habitations. Cependant, aucune étude répondant aux critères d'inclusion n'a été recensée. En outre, les surfaces peuvent être traitées dans leur totalité ou partiellement (il est par exemple possible de traiter les parties basses ou hautes des murs, ou bien des pièces spécifiques). Cette dernière approche pourrait présenter un meilleur rapport coût-efficacité. Cela étant, les éléments dont on dispose actuellement ne sont pas suffisants pour déterminer si le traitement partiel des surfaces est aussi efficace ou présente un aussi bon rapport coût-efficacité que le traitement intégral des surfaces. Les conseils pratiques fournis ici font donc référence à la mise en œuvre de la PIH appliquée à l'ensemble des surfaces intérieures d'une structure.

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

- la majorité de la population de vecteurs s'alimente et se repose à l'intérieur des habitations ;
- la population dort majoritairement à l'intérieur la nuit ;
- le profil de transmission du paludisme est tel que la population peut être protégée par une ou deux tournée(s) de pulvérisation par an ;
- la plupart des structures se prêtent à la pulvérisation.

Il est possible que la PIH ne convienne pas à certaines structures, comme celles qui sont ouvertes sur les côtés, mais, en règle générale, les insecticides peuvent être appliqués sur un certain nombre de murs de nature variée (par exemple, ciment, brique, bois, boue, ou encore surfaces peintes). Il est toutefois important de déterminer si la composition de la surface altère la nature rémanente de l'insecticide (par exemple, certains matériaux utilisés dans les bâches en plastique). La durabilité de l'insecticide varie également en fonction de l'insecticide qui est utilisé et de sa formulation. Après l'application de l'insecticide sur le substrat, l'efficacité résiduelle, c'est-à-dire la capacité de l'insecticide à continuer à tuer les moustiques exposés aux surfaces pulvérisées, doit perdurer au minimum pendant la durée de la saison de transmission du paludisme. Si le traitement de certaines surfaces, ou l'utilisation d'un insecticide et/ou d'une formulation en particulier, réduit sa rémanence, il pourrait s'avérer nécessaire d'effectuer davantage de tournées de pulvérisation pour protéger la population tout au long de la (ou des) saison(s) de transmission. La publication de l'OMS intitulée *Operational manual on indoor residual spraying: control of vectors of malaria, Aedes-borne diseases, Chagas disease, leishmaniasis and lymphatic filariasis* (70) contient de plus amples informations sur ce sujet.*

Les formulations d'insecticide actuellement recommandées par l'OMS pour la pulvérisation à l'intérieur des habitations appartiennent à six grandes classes d'insecticides qui se répartissent quatre modes d'action différents, selon le site qu'elles ciblent préférentiellement dans le vecteur. La recommandation initiale relative à la PIH a été étendue aux néonicotinoïdes en 2017, en s'appuyant sur une évaluation comparative de l'efficacité de SumiShield® 50WG (87), et au broflanilide en 2023, d'après le même type d'évaluation effectuée pour Vectron™ T500 (88). Le protocole utilisé pour les évaluations comparatives de l'efficacité des nouvelles interventions de lutte antivectorielle a été publié par l'OMS en 2019 (50) et perfectionné par la

suite (60). Une mise à jour du protocole a été réalisée en 2023, d'après l'expérience tirée des activités de mise en œuvre et l'évaluation d'un certain nombre de nouveaux produits de lutte antivectorielle cette année-là. Pour résumer, l'extension des recommandations de l'OMS relatives à la lutte contre les vecteurs du paludisme, comme pour la recommandation actuelle sur la PIH, peut être examinée à titre exceptionnel par un groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) si la non-infériorité d'un nouveau produit par rapport à un ou plusieurs comparateurs actifs relevant déjà de la recommandation est démontrée. Selon le type de produit, son usage et d'autres aspects abordés lors des discussions visant à examiner les éléments probants pour éclairer la prise de décision, un GDG peut toutefois décider qu'un nouveau produit nécessite une nouvelle recommandation plutôt que l'extension d'une recommandation existante, et s'appuyer sur les données comparatives concernant l'efficacité entomologique comme preuve indirecte de l'effet probable sur la maladie pour justifier ce processus. Dans le cas de l'extension de la recommandation aux néonicotinoïdes, une comparaison entomologique directe de SumiShield® 50WG (dose cible : 300 mg de matière active [m.a.]/m²) a été effectuée avec le pyréthrianoïde deltaméthrine (K-Othrine 250 WDG ; dose cible : 25 mg m.a./m²), l'organophosphoré pirimiphos-méthyl (Actellic 300 CS ; dose cible : 1 g m.a./m²) et le carbamate bendiocarbe (Ficam 80WP ; dose cible : 400 mg m.a./m²). Dans le cas de l'extension de la recommandation au broflanilide, une comparaison entomologique directe de Vectron™ T500 (dose cible de 100 mg m.a./m²) a été effectuée avec l'organophosphoré pirimiphos-méthyl (Actellic 300 CS ; dose cible : 1 g m.a./m²). Pour ces deux dossiers, les données ont été examinées par des groupes d'experts techniques de l'OMS, qui ont ensuite émis un avis sur l'extension de la recommandation relative à la PIH sur la base de leurs conclusions. Cet avis a alors été examiné par le Groupe consultatif de l'OMS sur la politique de lutte contre le paludisme et, dans le cas du broflanilide, par le GDG compétent et le secrétariat du Comité d'examen des lignes directrices. Les évaluations comparatives de l'efficacité étant intégrées au processus d'évaluation dans le cadre de la lutte contre les vecteurs du paludisme, toute autre considération relative à l'extension des recommandations existantes de l'OMS nécessitera, au minimum, des données comparatives sur l'efficacité (49) (89).

Modulateurs des canaux sodiques

- Pyréthrianoïdes : alphacyperméthrine, deltaméthrine, lambda-cyhalothrine, étoufenprox, bifenthrine
- Organochlorés (DDT, par exemple) : aucun produit préqualifié disponible

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

- Organophosphorés : pirimiphos-méthyl
- Carbamates : bendiocarbe

Modulateurs compétitifs du récepteur nicotinique de l'acétylcholine

- Néonicotinoïdes : clothianidine

Modulateurs allostériques des canaux chlorures GABA-dépendants

- Méta-diamides : broflanilide

Des produits pour la PIH utilisant cinq de ces classes d'insecticides (pyréthrianoïdes, organophosphorés, carbamates, néonicotinoïdes et insecticides de type broflanilide) ont été préqualifiés par l'OMS ; en septembre 2023, aucune formulation contenant des organochlorés, même du DDT, n'était préqualifiée pour la PIH. De ce fait, l'efficacité, la sécurité et la qualité d'aucun produit contenant du DDT n'a été évalué par l'OMS pour la lutte antivectorielle, et il n'y a eu aucune inspection de sites de fabrication. Contrairement aux substances appartenant aux cinq autres classes qui font l'objet d'une recommandation de l'OMS pour la PIH, le DDT a été classé comme polluant organique persistant. En tant que tel, un accord international, la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants, en limite strictement sa production et son utilisation (71). L'objectif de la Convention est de protéger à la fois la santé humaine et l'environnement des polluants organiques persistants. Lorsque la Convention de Stockholm a été instituée en 2004, elle prévoyait une dérogation pour la production et l'utilisation de DDT dans le cadre la lutte contre les vecteurs pathogènes, principalement car il n'y avait pas de solutions de rechange tout aussi efficaces et efficaces à ce moment-là. L'augmentation récente de l'offre de produits pour la PIH et le développement global des interventions de lutte antivectorielle ont offert des options supplémentaires.

L'OMS soutient activement la promotion de la sécurité chimique et, avec le Programme des Nations Unies pour l'environnement, partage un engagement commun en faveur de l'objectif mondial qui consiste à diminuer et, à terme, à éliminer l'utilisation du DDT, tout en réduisant au minimum la charge des maladies à transmission vectorielle. L'utilisation du DDT pour la lutte contre les vecteurs du paludisme a diminué au fil des ans et l'OMS continue d'œuvrer en ce sens.

Dans certaines zones, l'utilisation du DDT peut se justifier. La décision d'avoir recours au DDT pour lutter contre les vecteurs du paludisme doit reposer sur une analyse détaillée de toutes les autres options possibles pour la lutte antivectorielle qui fournit une argumentation claire pour étayer le choix du DDT par rapport aux autres options. L'OMS considère que le DDT doit être envisagé en dernier recours, et non comme un premier choix. S'il est sélectionné, il doit être utilisé dans le cadre de mesures de contrôle strictes et uniquement aux fins prévues. Son utilisation implique de devoir respecter les conditions fixées dans la Convention de Stockholm. L'utilisation efficace et le stockage sûr du DDT reposent sur le respect de règles et réglementations bien établies et correctement appliquées, en accord avec les lignes directrices nationales et les orientations techniques que donne l'OMS dans son manuel opérationnel pour contrer la transmission du paludisme, et combattre et éliminer la maladie (70). Dans les endroits où le DDT est utilisé, il est essentiel que des ressources et un appui technique suffisants soient en place pour permettre la gestion rationnelle de ce polluant organique persistant.

Les pays qui se servent du DDT pour lutter contre les vecteurs du paludisme doivent réévaluer régulièrement (au moins une fois tous les deux ans) si cette utilisation est toujours justifiée. Le résultat de cette évaluation doit être communiqué au Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS et au Secrétariat de la Convention de Stockholm dans le cadre du processus officiel de notification (71).

Au moment de choisir les insecticides à utiliser pour la PIH, il est important d'étudier le profil de résistance des vecteurs locaux afin de sélectionner des insecticides auxquels les principaux vecteurs présents localement sont sensibles. Il n'est pas recommandé d'utiliser le même produit en continu dans la même zone pendant plusieurs saisons car cela pourrait exercer une pression de sélection chez les moustiques et faire apparaître une résistance. Il faut donc savoir à quels autres insecticides les moustiques sont sensibles et planifier le(s) changement(s) en amont. En outre, au moment de choisir les produits et formulations à acheter, il convient de prendre en compte l'efficacité résiduelle. Les insecticides doivent rester efficaces tout au long de la saison de transmission et ce, sur les diverses surfaces sur lesquelles ils sont appliqués (ciment, boue ou bois) (72). Les insecticides sont disponibles sous diverses formulations visant à accroître leur longévité sur différents types de surfaces.

L'acceptation de la PIH par la communauté est déterminante pour la réussite du programme, en particulier parce que les occupants doivent autoriser les équipes de pulvérisation à pénétrer dans leur logement. Cela implique également un bouleversement, obligeant les ménages à retirer les objets personnels de leur maison avant la pulvérisation. En outre, certaines formulations d'insecticide laissent des résidus inesthétiques sur les surfaces pulvérisées et peuvent entraîner une décoloration des surfaces peintes. Des pulvérisations fréquemment répétées sur de grandes périodes peuvent conduire à un refus de la part des habitants. Dans diverses régions du monde, une diminution de l'acceptation a été un obstacle à une mise en œuvre efficace de la PIH [72]. Il est donc important d'élaborer des stratégies d'information, d'éducation et de communication (IEC) pour tenir la communauté informée, et s'assurer de son soutien total et de sa pleine coopération.

En règle générale, la PIH est organisée sous forme de campagne qui s'étend sur une grande zone géographique ou qui concerne une zone à risque plus élevé avant le début de la saison de transmission du paludisme (on parle de pulvérisation préventive). Cependant, la PIH peut aussi être mise en œuvre de manière plus ciblée, à beaucoup plus petite échelle, dans le lieu où un cas index a probablement été infecté et chez ses voisins. C'est ce que l'on appelle la PIH réactive ; davantage d'informations et d'orientations sont fournies dans la section « Interventions au cours de la phase finale d'élimination et prévention de la reprise de la transmission » des présentes Lignes directrices. Lorsque la PIH est déployée de manière préventive dans des zones plus étendues qui sont associées à une transmission active du paludisme, il est important de maintenir une couverture optimale (voir la section 4.1.1 « Interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle » et le glossaire pour des informations plus détaillées sur la façon dont la couverture optimale est déterminée).

Après l'application de l'insecticide ou des insecticides, il est important de vérifier la qualité de l'application et de contrôler par la suite l'activité résiduelle en réalisant des bioessais en cône sur les murs. Il est également important d'analyser les répercussions de la PIH en exerçant des activités de surveillance entomologique et d'évaluer tout impact sur l'environnement.

La publication de l'OMS intitulée Indoor [Operational manual on indoor residual spraying: control of vectors of malaria, Aedes-borne diseases, Chagas disease, leishmaniases and lymphatic filariasis](#) (70) contient des informations plus détaillées sur ce sujet.* Ce manuel a été conçu pour aider les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme, les entomologistes et les agents de santé publique à concevoir, mettre en œuvre, et suivre et évaluer des programmes de PIH de grande qualité.

* Note : le manuel est en cours de traduction.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Dans une mise à jour de la revue systématique (Stone *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)), les répercussions du traitement des surfaces par des insecticides à effet rémanent (TSI) sur le paludisme ont été examinées par rapport à l'absence d'intervention de lutte antivectorielle. Le TSI peut être appliqué à l'intérieur ou à l'extérieur des habitations, sur une partie des murs/plafonds ou sur l'intégralité de ceux-ci, et fait intervenir différentes méthodes d'exécution. À l'heure actuelle, la PIH représente la procédure la plus aboutie dans ce domaine (voir la section 4.1.1). Seules des études sur l'effet de la PIH vis-à-vis du paludisme ont pu être recensées ; aucune étude portant sur des applications d'insecticides à l'extérieur des habitations ou sur d'autres types d'application n'a été isolée. Dix études sur la PIH en Afrique et en Asie ont été incluses dans la revue : cinq essais contrôlés randomisés (ECR) par cluster, une étude quasi-expérimentale et quatre études contrôlées avant/après.

La revue systématique de ces études de structure particulière a mis en évidence que la PIH a peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme par rapport à l'absence de pulvérisation (rapport des taux d'incidence [RTI] : 0,90 ; IC à 95 % : 0,63–1,29 ; preuves très peu fiables) et a fourni des preuves très peu fiables indiquant que la prévalence des parasites du paludisme quel que soit l'âge des participants était plus faible dans les zones où la PIH était utilisée que dans les zones sans PIH. Comme l'effet de la PIH n'a pas été mesuré à la même période post-intervention dans toutes les études, il n'a pas été possible de calculer une estimation globale du risque relatif (RR). Néanmoins, certaines études ont indiqué un RR de l'infection palustre de 0,70 (IC à 95 % : 0,65–0,75) un mois après l'application et de 0,68 (IC à 95 % : 0,66–0,70) un an après l'intervention, par rapport à l'absence de PIH.

La revue systématique a exclu les études dans lesquelles d'autres interventions de lutte antivectorielle étaient utilisées, notamment des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII). Dans le cadre d'une autre recommandation, le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a également examiné une revue systématique qui portait sur les répercussions du déploiement conjoint de la PIH et de MII par rapport à la distribution de moustiquaires uniquement (voir la section 4.1.2). Ce point n'est donc pas abordé ici. De plus, les études comparant la PIH aux MII ne remplissaient pas les conditions requises pour être incluses dans la revue. Cela étant, pour quelques-unes des études incluses, il y avait des moustiquaires dans les deux bras, mais le niveau de couverture était faible et n'a pas été considéré comme ayant un impact au niveau communautaire contre les populations de moustiques. Pour déterminer si la présence de moustiquaires à ces niveaux pouvait éventuellement avoir un effet sur l'incidence et la prévalence du paludisme, une analyse en sous-groupes a été effectuée. La revue a mis en évidence qu'une faible couverture des moustiquaires n'avait pas d'effet modificateur significatif, même si les analyses ont été réalisées à partir d'un petit nombre d'études.

Des analyses en sous-groupes ont également été entreprises pour déterminer si la classe d'insecticide et l'intensité de la transmission pouvaient avoir un effet modificateur sur l'incidence et la prévalence du paludisme. Le nombre d'études incluses pour chaque analyse était petit mais aucun effet n'a été considéré comme significatif. Aucune analyse en sous-groupes n'a pu être entreprise pour ce qui est du niveau de couverture de la PIH ou de l'effet de la résistance aux insecticides, car la plupart des études n'avaient pas notifié ces données. Le GDG a conclu qu'il y a tout lieu de s'attendre à ce que l'ampleur des effets de la PIH varie selon le contexte et dépende d'un certain nombre d'autres facteurs, tels que l'intensité de la transmission du paludisme, le comportement des principaux vecteurs du paludisme, l'intensité de la résistance aux insecticides et le(s) mécanisme(s) de résistance associé(s), la couverture de la PIH et des autres interventions de lutte antivectorielle, et les facteurs opérationnels qui sont associés à la mise en œuvre de la PIH.

Malgré le peu de preuves apportées par ces études de structures particulières, les répercussions de la PIH sur le paludisme ont été établies dans le passé au travers de nombreuses campagnes, comme lors de la campagne mondiale d'éradication du paludisme dans les années 1950 (73), le programme Pare-Taveta conduit entre 1954 et 1959 (73), le projet Garki au Nigeria mené en 1980 (74)(75)(76)(77)(78), et divers déploiements de la PIH dans le cadre de programmes nationaux (références, par exemple).

La fréquence des événements indésirables n'a été rapportée dans aucune des études incluses dans la revue systématique. Cependant, d'après trois études qui ont décrit des résultats inattendus, la plupart des événements indésirables ont été considérés comme bénins. Au Pakistan, des irritations cutanées et maux de tête passagers ont été signalés chez le personnel chargé des pulvérisations et les participants peu de temps après la pulvérisation. Ces effets se sont atténués au bout de quelques heures. Des événements indésirables similaires ont été signalés chez le personnel de pulvérisation dans une autre étude menée en République-Unie de Tanzanie où, malgré le port de lunettes de protection et de masques, les membres du personnel ont souffert de paresthésie au niveau de la peau du visage. Le GDG a estimé que, dans l'ensemble, l'ampleur des effets non souhaitables associés à la PIH était faible par rapport à l'absence de PIH.

Qualité de l'évidence
Très faible

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a considéré que, sur la base des études qui répondaient aux critères d'inclusion dans la revue systématique, les éléments de preuve étaient globalement très peu fiables (Stone *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Valeurs et préférences

Il n'a été trouvée aucune recherche portant sur les préférences et les valeurs. Le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé qu'il n'y avait probablement pas une grande incertitude ou variabilité concernant cet aspect.

Ressources

Le tableau ci-dessous, établi par le groupe d'élaboration des lignes directrices, énumère les ressources à prendre en compte pour le déploiement de la PIH. Il est à noter que ce tableau n'inclut pas les besoins en ressources concernant la sélection des produits ou l'évaluation des répercussions de l'intervention.

Postes budgétaires (ressources)	Description des ressources
Personnel	<ul style="list-style-type: none"> Agents recenseurs compétents, formés, supervisés et correctement rémunérés Spécialistes de la logistique du transport, chauffeurs Gestionnaires des stocks Personnel chargé des pulvérisations Entomologistes pour les contrôles de la qualité (CQ) Agents d'appui pour l'évaluation environnementale
Formation	<ul style="list-style-type: none"> Formation au recensement, à la gestion logistique, à la technique de pulvérisation, à la protection de l'environnement, à l'utilisation et à l'entretien des équipements de protection individuelle (EPI), au fonctionnement et à l'entretien des pompes de pulvérisation, au mélange et à la décontamination des insecticides, aux évaluations entomologiques de la qualité, à la CCC, et au suivi et à l'évaluation
Transport	<ul style="list-style-type: none"> Le déplacement de l'insecticide nécessite des véhicules respectueux de l'environnement et des plans de transport terrestre. Le déplacement de l'équipe de pulvérisation nécessite généralement un nombre important de petits véhicules capables de circuler sur des routes/terrains accidentés. Dans certains cas, il est également possible que les membres du personnel de pulvérisation aient besoin de vélos. Transport des pompes de pulvérisation et vêtements souillés de pesticides vers les sites de décontamination, généralement en ayant recours aux moyens de transport utilisés par l'équipe de pulvérisation

	<ul style="list-style-type: none"> • Collecte et transport des résidus d'insecticide et des emballages usagés contaminés par les insecticides à partir des sites de décontamination isolés vers des sites d'élimination certifiés dans le cadre d'un plan de transport respectueux de l'environnement, souvent en utilisant de petits camions. • Véhicules pour assurer le transport du personnel chargé des activités de CCC, du personnel spécialisé en entomologie, ainsi que des fournitures nécessaires aux bioessais en cône à réaliser sur les murs pour le CQ • Frais d'entretien des véhicules • Carburant
Matériel	<ul style="list-style-type: none"> • EPI • Pièces de rechange pour la réparation des pompes de pulvérisation • Insecticide et emballage (y compris l'emballage propre/de retour) • Savon/nécessaire de toilette • Formulaires de gestion des stocks • Documentation/formulaires au format papier ou appareils électroniques • Matériel entomologique pour les bioessais en cône sur les murs et la préservation des moustiques adultes • Formulaires de collecte des données de suivi et d'évaluation
Équipement	<ul style="list-style-type: none"> • Matériel informatique et de communication • Pompes de pulvérisation adaptées à l'insecticide utilisé • Cuves de collecte/seaux de lavage et produits de nettoyage (variable selon l'insecticide)
Infrastructures	<ul style="list-style-type: none"> • Stockage approprié aux niveaux national et régional/provincial • Entrepôts pour le stockage temporaire des insecticides au niveau local • Espace de bureau pour la gestion • Sites de décontamination (avec puits perdus/bassins d'évaporation) • Établissements de formation avec la possibilité de s'entraîner à la pulvérisation • Insectarium pour conserver les moustiques exposés dans le cadre des bioessais en cône réalisés sur les murs pour le CQ
Communication	<ul style="list-style-type: none"> • Communication avec d'autres ministères et secteurs, par exemple de l'environnement et des transports • Communication avec le grand public, par exemple en passant par le secteur de l'éducation et en faisant de la publicité dans les médias locaux pour faciliter l'adoption de l'intervention par les membres de la communauté • Communication avec les responsables de la communauté/les dirigeants locaux
Gouvernance/ gestion du programme	<ul style="list-style-type: none"> • Superviseurs de l'équipe de pulvérisation / superviseurs de district ou de niveau supérieur / gestionnaires des sites de décontamination • Supervision de la CCC • Aide pour le suivi et l'évaluation menés en vue du CQ • Superviseurs spécialisés en entomologie pour les tests de CQ

La revue systématique (Stone *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)) contient des données sur le coût et le rapport coût-efficacité de la PIH en provenance de quatre des études incluses dont la plus ancienne remonte à 1995 (80)(81)(82)(83)(84). Cependant, le rapport ne fournit pas une revue systématique complète des coûts, ni une revue du rapport coût-efficacité. Les coûts publiés étaient très variables selon le contexte et les méthodes utilisées pour les présenter n'étaient pas toujours les mêmes. Une revue systématique distincte publiée en 2021 sur le rapport coût-efficacité des interventions de lutte contre le paludisme sur la période 2005–2018, incluant les outils de lutte antivectorielle, a indiqué que le coût médian par personne protégée

par la PIH était de 5,70 dollars des États-Unis (USD). Des rapports d'analyse des coûts établis par les partenaires opérationnels sont susceptibles de fournir des chiffres plus récents (85).

Équité Aucune recherche portant sur les répercussions de la PIH sur l'équité n'a été trouvée. Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a fait observer qu'en raison de l'effet de communauté de la PIH, qui pourrait réduire l'ensemble des populations de moustiques, même les personnes chez qui la PIH n'est pas mise en œuvre pourraient en retirer des bénéfices, ce qui augmenterait l'équité. Cependant, le GDG a appelé l'attention sur le fait qu'il serait possible que la PIH soit déployée en priorité chez les populations de plus grande taille et plus denses et chez les populations plus facilement accessibles par rapport aux communautés dont les ménages sont répartis sur une zone géographique étendue, ce qui pourrait réduire l'équité. Pour accroître l'équité en santé, le GDG a souligné la nécessité de cibler les populations les plus exposées au paludisme lors du déploiement de la PIH.

Acceptabilité D'après la revue systématique, la décoloration des murs, l'odeur désagréable, une augmentation des nuisances dues aux punaises de lit et la contamination des céréales alimentaires avaient été signalées après une pulvérisation de dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) par les personnes qui avaient participé à une étude menée en Inde (86). Cependant, ces éléments peuvent dépendre de l'insecticide et de la formulation utilisés. Dans une autre étude menée au Pakistan (56), aucune odeur persistante ou résidu n'a été signalé après la pulvérisation de l'insecticide pyréthrianoïde alpha-cyperméthrine. Dans cette même étude, il a été rapporté que les membres des ménages appréciaient la PIH parce qu'elle permettait de lutter à la fois contre les moustiques vecteurs et contre les nuisances qu'ils occasionnent. Dans une autre étude menée en République-Unie de Tanzanie (80), les participants étaient généralement satisfaits de la pulvérisation de leur domicile et aucun ménage n'avait refusé la PIH. Cependant, le groupe d'élaboration des lignes directrices a fait observer que ces résultats ne provenaient que de quelques études, et qu'il était nécessaire d'examiner de manière plus approfondie l'acceptabilité et d'autres facteurs contextuels propres à la PIH.

Faisabilité Aucune recherche portant sur la faisabilité de la mise en œuvre de la PIH n'a été trouvée. Cependant, le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que, dans la mesure où la PIH est et a été déployée avec succès par de nombreux programmes à l'échelle mondiale, il y a tout lieu de s'attendre à ce que sa mise en œuvre soit possible.

Justification

La revue systématique avait pour objectif d'évaluer les répercussions du traitement des surfaces par des insecticides à effet rémanent (TSI) sur le paludisme lorsqu'il est appliqué à l'intérieur ou à l'extérieur des habitations par rapport à l'absence d'intervention de lutte antivectorielle, mais seules des études sur la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) répondaient aux critères d'inclusion. Le cadre de la dernière revue a été élargi pour inclure à la fois les essais contrôlés randomisés (ECR) et les études dont la structure est différente des ECR (c'est-à-dire des essais contrôlés non randomisés et des études contrôlées avant/après). Cela étant, même en intégrant ces études de structure différente, la revue a dégagé des preuves très peu fiables indiquant que la PIH avait un éventuel effet sur l'incidence du paludisme (RTI : 0,90 ; IC à 95 % : 0,63–1,29) et que la prévalence des parasites du paludisme quel que soit l'âge des participants était plus faible dans les zones où la PIH avait été utilisée que dans les zones sans PIH un mois après l'application (RR : 0,70 ; IC à 95 % : 0,65–0,75) et 12 mois après l'application (RR : 0,68 ; IC à 95 % : 0,66–0,70). Toutefois, dans le passé, lorsqu'elle était effectuée correctement, la PIH s'est avérée être une intervention programmatique efficace pour réduire la densité et la longévité des moustiques vecteurs adultes, ce qui a démontré son efficacité, au moins indirectement, pour réduire la transmission du paludisme. Bien que cette intervention soit utilisée depuis longtemps et que l'on dispose donc d'une expérience opérationnelle abondante, peu d'ECR ou autres études contrôlées ont évalué la PIH par rapport à l'absence de déploiement d'une intervention de lutte antivectorielle. De nombreuses études ont été menées il y a plus de 10 ans et toutes avaient évalué l'effet de la PIH effectuée avec des insecticides à action rapide. Étant donné que d'autres interventions de lutte antivectorielle connues pour conférer une protection contre le paludisme sont actuellement disponibles, il serait contraire à l'éthique de mener des ECR avec des bras témoins ne bénéficiant d'aucune intervention. Le groupe d'élaboration des lignes

directrices (GDG) a estimé qu'il était peu probable que des ECR de conception similaire soient menés à une échelle suffisante à l'avenir.

La revue systématique n'a pas inclus les études dans lesquelles d'autres interventions de lutte antivectorielle étaient utilisées. Des études ont été menées et une revue systématique a été entreprise pour évaluer les répercussions du déploiement de la PIH dans les endroits où les MII sont utilisées. Une recommandation relative au déploiement conjoint de la PIH et des MII est fournie à la section 4.1.2. Elle n'est pas abordée ici. En outre, un ECRc récent mené au Mozambique et en République-Unie de Tanzanie comparant la PIH aux MII a mis en évidence des effets très protecteurs ; cependant, encore une fois, ce type d'études ne remplissait pas les conditions requises pour être inclus dans la revue systématique car le bras de comparaison faisait intervenir une autre intervention de lutte antivectorielle.

Le GDG a estimé que, malgré les preuves très peu fiables fournies par la revue systématique, la forte recommandation de l'OMS en faveur de la PIH qui avait été précédemment publiée devait être maintenue. En effet, les activités d'éradication du paludisme entreprises par le passé, ainsi que les nombreux essais de mise en œuvre et déploiements programmatiques de la PIH ont apporté la preuve que la PIH a un effet vis-à-vis du paludisme (75)(76)(77)(78)(79). Le GDG a estimé que, lorsqu'ils sont considérés dans leur ensemble, ces éléments fournissent des preuves plus fiables (par rapport à celles de la revue systématique) de l'efficacité de la PIH en tant qu'intervention de prévention et de lutte contre le paludisme.

Besoins de recherche

L'OMS invite à mener des recherches supplémentaires de grande qualité afin de produire de nouveaux éléments de preuve sur :

- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues de la PIH dans les zones urbanisées avec une conception des logements en constante évolution ;
- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues d'autres méthodes d'exécution de la PIH, par exemple le traitement d'une partie de la surface des murs intérieurs par rapport au traitement intégral des surfaces ;
- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues du TSI à l'extérieur des habitations ;
- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues d'autres méthodes d'application du TSI, par exemple avec des peintures ;
- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues du TSI avec des principes actifs à action lente ; et
- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues d'autres modes de mise en œuvre du TSI, en comparant par exemple une application préventive et une application réactive dans les zones de faible transmission du paludisme.

Compte tenu des considérations éthiques relatives aux essais qui évaluent la PIH par rapport à l'absence d'intervention de lutte antivectorielle, l'OMS invite à mener des travaux de recherche comparant différents outils de lutte antivectorielle, comme la PIH et les MII, afin de générer des éléments de preuve sur leur effet relatif (incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou prévalence de l'infection palustre) et leurs dommages potentiels/conséquences inattendues.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations : situation d'urgence humanitaire (2022)

La pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations peut être déployée pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme qui sont confrontées à une situation d'urgence humanitaire.

La conditionnalité de cette recommandation s'explique en grande partie par le fait que les preuves selon lesquelles la PIH (également appelée pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent ou PID) réduit le paludisme dans ce type de contexte sont très peu fiables et par les préoccupations concernant sa faisabilité et son coût.

Pour savoir si la PIH serait indiquée pour prévenir et lutter contre le paludisme dans les situations d'urgence humanitaire, les administrateurs des programmes doivent déterminer :

- *si les structures se prêtent à la pulvérisation. Certains abris distribués dans les situations d'urgence peuvent ne pas convenir à l'application d'insecticides, comme les structures ouvertes sur les côtés et celles construites à partir de matériaux qui altèrent la nature rémanente des insecticides ;*
- *si la couverture ciblée avec la PIH peut être atteinte dans le contexte ;*
- *si les ressources existantes sont suffisantes pour couvrir les coûts relativement élevés qui sont associés à un programme de PIH. Dans de tels contextes, le transport des produits vers des zones difficiles d'accès, associé à l'obligation d'acheter rapidement tout le nécessaire et de réunir les capacités humaines pour mettre en œuvre l'intervention, est susceptible d'entraîner des coûts plus élevés que lorsque la PIH est déployée dans des environnements plus stables.*

*Pour une utilisation dans les situations d'urgence humanitaire, l'OMS recommande, comme pour le déploiement de la PIH dans des contextes plus stables, de sélectionner des produits contenant des insecticides qui appartiennent aux classes indiquées sous la recommandation et qui ont été **préqualifiés** dans le cadre de son programme de préqualification. Il est important de s'assurer que la population de vecteurs est sensible à l'insecticide choisi pour la pulvérisation.*

Conseils pratiques

Pour décider s'il y a lieu d'avoir recours ou non à la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH, ou PID pour pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent) dans les situations d'urgence, il convient de déterminer , comme dans les situations plus stables, si la PIH est une intervention qui se prête à l'endroit en question compte tenu des caractéristiques des vecteurs, des comportements humains et des infrastructures disponibles. La PIH est considérée comme une intervention appropriée lorsque la majorité de la population de vecteurs s'alimente et se repose à l'intérieur des habitations ; les vecteurs sont sensibles à l'insecticide employé ; la population dort majoritairement à l'intérieur la nuit ; la plupart des structures se prêtent à la pulvérisation ; et lorsqu'une couverture suffisamment élevée peut être atteinte pour conférer une protection à l'échelle de la communauté. Des données devront être recueillies pour évaluer si ces critères sont remplis. Les données sur la composition de la population de vecteurs, ainsi que sur la densité, le comportement et la sensibilité aux insecticides des vecteurs avant le déploiement de la PIH apportent non seulement des informations sur la pertinence de la PIH dans ce contexte, mais elles représentent également un point de comparaison par rapport auquel il est possible de repérer et suivre les changements. Combinées aux données sur la couverture, ces informations peuvent être utilisées pour évaluer l'efficacité et l'efficience de la PIH. Cela étant, il se peut que la capacité à recueillir ce type de données de façon régulière soit plus limitée dans les situations d'urgence humanitaire que dans des contextes plus stables. Des données sur les structures utilisées dans les situations d'urgence humanitaire sont également nécessaires pour évaluer si elles se prêtent à la PIH. Les structures ouvertes sur les côtés ou celles dont les surfaces sont construites à partir de matériaux qui altèrent la nature rémanente de la pulvérisation peuvent ne pas être adaptées.

L'instauration de n'importe quel programme de PIH nécessite de mettre en place un système de gestion bien défini qui soit doté de ses propres ressources humaines, logistiques et financières ainsi que de moyens de transport dédiés. Les administrateurs des programmes et les partenaires d'exécution doivent examiner si, dans les situations d'urgence, les besoins logistiques (acquisition de produits et de matériel, recrutement de personnel et transport) peuvent être satisfaits dans les délais impartis avec les ressources disponibles. La rapidité d'exécution est un facteur clé pour retirer le maximum de bénéfices de la PIH ; la pulvérisation devant être effectuée sur la période la plus courte possible, juste avant le début de la saison de transmission. Comme pour les moustiquaires imprégnées d'insecticide, l'instabilité que l'on observe dans les situations d'urgence humanitaire peut réduire les possibilités de planification à long terme, ce qui se traduit par des délais plus courts que dans des contextes plus stables pour mettre en œuvre un programme, et acquérir les fournitures et le matériel nécessaires. S'il faut se procurer les produits et réunir le personnel en peu de temps, les coûts peuvent s'avérer plus élevés.

Les coûts peuvent également augmenter si des moyens de transport plus coûteux sont nécessaires pour le déploiement dans des zones plus éloignées, moins accessibles ou touchées par des conflits.

Comme pour les contextes plus stables, il est essentiel d'obtenir une couverture optimale pour conférer une protection à l'échelle de la communauté. À cette fin, l'acceptation de la PIH par la communauté est déterminante. Étant donné que dans certaines situations d'urgence humanitaire, la langue locale peut être différente de celle de la population touchée, il convient de demander si les messages ne doivent pas être adaptés.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Dans la revue systématique (58) (Messenger *et al.* [éléments de preuve non publiés](#)), l'impact épidémiologique de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH, également appelée PID pour pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent) vis-à-vis du paludisme a été évalué par rapport à l'absence de pulvérisation dans les zones touchées par des urgences humanitaires prolongées ; il n'a été trouvé aucune étude menée dans des zones en phase aiguë d'une situation d'urgence. Un essai contrôlé randomisé a été réalisé au Soudan (92), et deux études avant-après contrôlées et une étude transversale ont été menées au Pakistan (55)(95)(96). L'incidence des cas de paludisme à *P. falciparum* était plus faible avec la PIH, mais seule une étude observationnelle a contribué à cette constatation (rapport des taux : 0,57 ; IC à 95 % : 0,53–0,61 ; preuves très peu fiables). Il y avait peu ou pas de différence entre les bras pour ce qui est de la prévalence du parasite *P. falciparum* (rapport des taux : 1,31 ; IC à 95 % : 0,91–1,88 ; une étude ; preuves peu fiables). L'incidence des cas de paludisme à *P. vivax* était plus faible avec la PIH qu'en absence de PIH (rapport des taux : 0,51 ; IC à 95 % : 0,49–0,52 ; preuves très peu fiables) ; cependant, une seule étude observationnelle a été incluse. Il y avait peu ou pas de différence entre les bras concernant la prévalence du parasite *P. vivax* (OR : 0,74 ; IC à 95 % : 0,25–2,14 ; deux études ; preuves très peu fiables).

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé qu'il y a tout lieu de s'attendre à ce que l'ampleur des effets souhaitables de la PIH par rapport à l'absence de PIH varie en fonction de divers facteurs. Bon nombre de ces facteurs sont également valables dans des contextes plus stables, à savoir : la PIH donne les meilleurs résultats lorsque la majorité des vecteurs se reposent à l'intérieur des habitations et sont sensibles aux insecticides utilisés ; lorsque les gens dorment à l'intérieur ; lorsque la population n'est pas nomade ; et lorsque les structures se prêtent à la pulvérisation et ne sont pas trop dispersées. Le fait que les structures puissent être traitées par pulvérisation est un facteur dont il est important de tenir compte dans les situations d'urgence. Les tentes sont souvent utilisées pour fournir un abri d'urgence et, selon le matériau dans lequel elles sont fabriquées, toutes ne supportent pas l'application d'insecticide par pulvérisation ; dans certaines zones, les structures sont ouvertes sur les côtés. Il se peut que la PIH soit plus appropriée dans la phase chronique d'une situation d'urgence que dans la phase aiguë en raison du type d'abri, des infrastructures et des capacités humaines susceptibles d'avoir été mis en place à ce stade ultérieur.

La revue systématique n'a pas fait état de conséquences inattendues de l'intervention. Cela étant, le GDG a fait observer que les effets non souhaitables pourraient être semblables à ceux qui sont susceptibles de survenir lorsque la PIH est déployée dans les situations où il n'y a pas d'urgence (voir la section « Éléments probants » de la recommandation en faveur de la PIH). Le GDG a estimé que ces effets non souhaitables étaient minimes.

Le GDG a considéré que, dans les situations d'urgence humanitaire, le rapport entre bénéfices et risques était probablement en faveur de l'utilisation de la PIH pour lutter contre le paludisme par rapport à l'absence de PIH.

Qualité de l'évidence

Très faible

D'après la revue systématique, les éléments de preuve indiquant que la PIH a un effet sur le paludisme dans les situations d'urgence humanitaire étaient globalement très peu fiables.

Valeurs et préférences Il n'a été trouvée aucune recherche portant sur les préférences et les valeurs. Le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé qu'il n'y avait probablement pas une grande incertitude ou variabilité concernant cet aspect.

Ressources Les ressources nécessaires pour la PIH dans les situations d'urgence humanitaire sont, au minimum, les mêmes que celles requises pour mettre en œuvre la PIH dans des contextes plus stables (voir le tableau « Ressources » à la section 4.1.1), mais il est probable que le coût global soit plus élevé en raison des diverses difficultés logistiques évoquées ci-dessous. Les données sur les coûts qui ont été publiées en 2021 (35) ont estimé le coût économique médian à 5,70 dollars des États-Unis (USD) par personne protégée par an dans les contextes stables. Que ce soit dans un environnement stable ou dans une situation d'urgence, la mise en place d'un programme de PIH dans une région pour la première fois mobilise de très nombreuses ressources. Dans les situations d'urgence, on suppose que l'augmentation des coûts est liée au transport des produits et du personnel vers des zones où l'accès est limité en raison de la topographie ou d'un conflit, au fait que des délais d'approvisionnement plus courts entraînent généralement un coût plus élevé des marchandises et à la nécessité de mettre rapidement des moyens d'action en place (recrutement et formation du personnel, établissement de sites opérationnels, c'est-à-dire entrepôts, puits perdus et zones de décontamination) pour protéger la population à risque et éviter une éventuelle épidémie de paludisme. Le GDG a donc estimé que le déploiement de la PIH dans de ce type de contextes entraînerait probablement des coûts élevés.

Les données issues d'une revue des coûts et du rapport coût-efficacité des interventions de lutte contre le paludisme déployées dans des contextes stables (35) ont indiqué que le rapport coût-efficacité de la PIH par rapport à l'absence de PIH était de 840,44 USD par décès évité et de 25,16 USD par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) évitée. Le GDG a fait observer qu'il y a tout lieu de s'attendre à ce que le rapport coût-efficacité du déploiement de la PIH varie en fonction du niveau de transmission du paludisme dans la zone d'intervention et d'autres facteurs contextuels. Cela étant, il a estimé que, compte tenu des bénéfices apportés par la protection des populations vulnérables vis-à-vis du paludisme, la PIH est probablement d'un bon rapport coût-efficacité par rapport à l'absence de PIH dans ce type de contexte.

Équité Le GDG a estimé que mettre la PIH en place pour les populations vivant dans des zones de transmission active du paludisme touchées par des situations d'urgence humanitaire favoriserait l'équité en fournissant aux plus vulnérables une intervention efficace pour prévenir le paludisme.

Acceptabilité Aucune recherche portant sur l'acceptabilité de la PIH dans les situations d'urgence n'a été trouvée. Malgré le manque d'éléments probants, le GDG a estimé que la PIH avait toutes les chances d'être acceptable pour les principales parties prenantes, étant donné qu'elle est généralement acceptée dans des contextes plus stables.

Faisabilité Aucun élément de preuve n'a été inclus dans la revue systématique et aucune étude n'a été recensée par le GDG pour ce qui est de la faisabilité de la mise en œuvre de la PIH dans les situations d'urgence humanitaire.

Le GDG a estimé que la faisabilité de la PIH varierait, probablement selon les éléments suivants :

- si les structures utilisées dans ces contextes se prêtent à la pulvérisation d'insecticide – les structures ouvertes sur les côtés et certains matériaux de surface ne sont pas adaptés à la pulvérisation ;
- s'il est possible de se procurer les produits et de recruter du personnel qualifié dans les délais impartis avec les ressources dont on dispose ;
- s'il est matériellement possible d'accéder à la population, ce qui peut entraîner des coûts

plus élevés que dans des contextes plus stables.

Le GDG a indiqué qu'il pourrait s'avérer plus pratique d'effectuer la PIH au cours de la phase prolongée d'une situation d'urgence humanitaire que dans la phase aiguë, lorsque les abris, l'infrastructure générale et les ressources humaines sont mieux établis. Durant la phase aiguë d'une situation d'urgence, il peut y avoir d'autres exigences en matière de ressources et de capacité globale.

Justification

La revue systématique (57) (Messenger *et al.* [éléments de preuve non publiés](#)) comprenait quatre études qui avaient été menées au Pakistan et au Soudan, et comparaient la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH, également appelée pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent ou PID) à l'absence de pulvérisation pour ce qui est des paramètres épidémiologique du paludisme dans les zones touchées par des urgences humanitaires. La revue n'a inclus qu'une seule étude observationnelle montrant que *P. falciparum* était moins présent et les preuves ont été considérées comme très peu fiables. Dans un essai contrôlé randomisé, il n'y a eu aucun effet de la PIH sur la prévalence du parasite *P. falciparum* (preuves peu fiables). Il a été rapporté, dans deux études observationnelles, que la PIH réduisait à la fois l'incidence des cas de paludisme à *P. vivax* et la prévalence du parasite *P. vivax*, mais les preuves ont été évaluées comme étant très peu fiables. Toutes les études avaient été menées pendant la phase prolongée de la situation d'urgence. Il est possible qu'en raison de nombreux obstacles logistiques, le déploiement de la PIH au cours de la phase aiguë d'une situation d'urgence soit différent du déploiement de la PIH une fois que certaines infrastructures ont été mises en place.

Étant donné que la revue systématique n'a recensé et inclus que quatre études, un certain nombre d'éventuels facteurs de modification d'effets n'ont pas pu être examinés et il est difficile de pouvoir généraliser les résultats. En outre, il est possible que dans d'autres parties du monde, les situations d'urgence humanitaire ne soient pas les mêmes pour ce qui est des capacités disponibles, de l'infrastructure, du comportement des communautés et de l'acceptation. Comme pour de nombreuses interventions de lutte antivectorielle, les répercussions de la PIH peuvent varier selon le contexte en fonction d'un certain nombre de facteurs, tels que le comportement de l'espèce de moustique, l'intensité de la résistance aux insecticides chez les vecteurs et le(s) mécanisme(s) de résistance associé(s), la prévalence des parasites et la couverture de la PIH au sein de la population. Comme lorsqu'elle est déployée dans des contextes plus stables, la PIH ne sera efficace que si les vecteurs se reposent principalement à l'intérieur des habitations et que les moustiques sont sensibles à l'insecticide utilisé.

D'après les conclusions de la revue, il n'y a que peu de preuves d'un effet sur les paramètres épidémiologiques du paludisme dans les situations d'urgence humanitaire. Toutefois, compte tenu de l'efficacité des programmes de PIH pour réduire la charge du paludisme dans des contextes plus stables, le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que les effets souhaitables du déploiement de la PIH par rapport à l'absence de PIH dans les situations d'urgence humanitaire seraient probablement plus importants que les effets non souhaitables. Compte tenu du faible degré de fiabilité des preuves, le groupe a estimé que la recommandation devait être classée comme conditionnelle. En outre, selon lui, il est important de tenir compte des aspects concernant la faisabilité, et les coûts et le rapport coût-efficacité de la mise en œuvre de la PIH dans ce type de contexte. Dans les situations d'urgence humanitaire, il est possible que les abris fournis ne se prêtent pas à la pulvérisation et que les coûts associés au déploiement de la PIH soient plus élevés que dans des contextes plus stables.

Besoins de recherche

L'OMS invite à financer des recherches de grande qualité afin de produire de nouveaux éléments de preuve sur :

- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations au cours de la phase aiguë des situations d'urgence humanitaire (pendant laquelle les moyens logistiques et les priorités peuvent être différents) ;
- les facteurs contextuels (c'est-à-dire l'acceptabilité, la faisabilité, l'utilisation des ressources, le rapport coût-efficacité, l'équité, et les valeurs et les préférences) liés à l'utilisation de la PIH dans les situations d'urgence humanitaire.

4.1.2 Déploiement conjoint des MII et de la PIH

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Privilégier une couverture optimale avec les MII ou la PIH, plutôt que la combinaison des deux (2019)

Le déploiement conjoint des MII et de la PIH n'est pas recommandé pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme. Il convient d'assurer en priorité une couverture optimale et une haute qualité soit à la distribution de MII, soit à la mise en œuvre de la PIH, plutôt que d'introduire la seconde intervention pour compenser d'éventuelles insuffisances dans la mise en œuvre de la première.

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

Conseils pratiques

Étant donné les contraintes en matière de ressources auxquelles les pays d'endémie palustre font face, le déploiement d'une deuxième intervention de lutte antivectorielle en plus d'une couverture optimale par une intervention déjà en place ne doit être envisagé que dans le cadre d'une analyse plus large pour l'établissement des priorités entreprise dans le but d'obtenir un impact maximal à partir des ressources disponibles. Il y a des chances que, dans bien des cas, passer des MII à la PIH, ou inversement, plutôt que de les associer, soit la seule option réalisable sur le plan financier. Le déploiement de l'une ou l'autre intervention doit permettre l'obtention d'une couverture optimale des populations exposées au paludisme et être associé à une mise en œuvre de grande qualité. Le manuel OMS intitulé *Operational manual on indoor residual spraying: control of vectors of malaria, Aedes-borne diseases, Chagas disease, leishmaniasis and lymphatic filariasis (70)*¹ et la [boîte à outils de l'Alliance pour la Prévention du Paludisme](#) contiennent d'autres orientations sur les meilleures pratiques auxquelles avoir recours pour faire en sorte que le déploiement des interventions soit de grande qualité.

¹ La traduction française est en cours.

Éléments probants**Bénéfices et risques**

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

Qualité de l'évidence

Modérée

Les éléments de preuve recensés dans le cadre de la revue systématique qui ne montrent aucun bénéfice lié à l'ajout de la PIH dans les situations où les MII sont déjà utilisées ont été évalués comme étant modérément fiables.

Ressources

- L'ampleur de la résistance aux pyréthrianoïdes et ses répercussions sur l'efficacité des MII traitées uniquement par un pyréthrianoïde doivent être prises en considération.
- Le statut de résistance des vecteurs vis-à-vis du principe actif utilisé dans la PIH proposée doit être connu.
- Dans les situations où les ressources sont limitées, il est peu probable qu'il soit

financièrement possible de procéder à la fois à la distribution de MII et à la mise en œuvre de la PIH.

Justification

La revue systématique publiée en 2019 (97) sur la mise en place de la PIH en association avec la distribution de MII (en particulier de moustiquaires à imprégnation durable [MID] traitées uniquement par un pyréthrianoïde) a démontré que, dans les endroits où la couverture par les MII est optimale et où celles-ci restent efficaces, l'utilité de la PIH pour réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme pourrait être limitée. Une revue systématique a comparé l'effet de la PIH contre le paludisme à celui des MII à partir d'un essai mené en République-Unie de Tanzanie : les résultats étaient variables et il a été conclu qu'il y avait peu de différence entre les deux interventions (91). Des orientations de l'OMS ont été élaborées en conséquence pour souligner la nécessité de mettre en œuvre correctement soit la distribution de MII, soit la PIH plutôt que d'avoir recours aux deux interventions dans la même zone (98). Toutefois, le déploiement conjoint de ces interventions peut être envisagé pour prévenir, réduire ou gérer la résistance aux insecticides dans la mesure où les ressources disponibles sont suffisantes. La résistance aux insecticides compromet l'efficacité des interventions à base d'insecticides et constitue donc un élément essentiel à prendre en considération lorsqu'il s'agit de sélectionner les interventions de lutte antivectorielle si l'on veut qu'elles aient un impact maximal. Une approche pour prévenir, réduire et gérer la résistance des vecteurs aux insecticides consiste à déployer conjointement (c'est-à-dire à associer) des interventions faisant intervenir différents insecticides (voir « Prévention, réduction et gestion de la résistance aux insecticides » dans la Section 4.1). En conséquence, les orientations de l'OMS qui ont été élaborées d'après la revue systématique (97) font la distinction entre l'effet de l'association des interventions sur la morbidité et la mortalité associées au paludisme, et l'utilité de cette approche dans une stratégie de gestion de la résistance (98).

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

- dans les endroits où la couverture par les MII est élevée et où les MII restent efficaces, la PIH pourrait avoir une utilité limitée pour réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme. Toutefois, la PIH pourrait être mise en œuvre dans le cadre d'une stratégie de gestion de la résistance aux insecticides dans les zones où les MII sont utilisées (21) ;
- les programmes de lutte contre le paludisme et d'élimination du paludisme doivent assurer en priorité la distribution de MII ou la mise en œuvre de la PIH à une couverture optimale et à un niveau élevé de qualité plutôt que d'introduire la seconde intervention pour compenser d'éventuelles insuffisances dans la mise en œuvre de la première ;
- si les MII et la PIH doivent être associées sur la même zone géographique, la pulvérisation devra être réalisée avec un insecticide non pyréthrianoïde ;
- des éléments probants sont nécessaires pour déterminer dans quelle mesure l'association de la PIH et des MII est efficace dans les foyers de transmission du paludisme, y compris dans les zones de faible transmission. Des éléments en provenance de différents contextes éco-épidémiologiques en dehors de l'Afrique sont également nécessaires ;
- tous les programmes, quel que soit le contexte de transmission, décidant de faire du déploiement conjoint des MII et de la PIH une priorité à défaut d'utiliser autrement leurs ressources financières devraient incorporer un programme rigoureux de suivi et d'évaluation (par exemple, avec une introduction de l'association par étapes) afin de déterminer si les moyens supplémentaires qui sont mis en œuvre ont l'effet escompté. De même, les pays qui utilisent déjà les deux interventions devraient procéder à une évaluation de l'efficacité de l'association par rapport aux MII ou à la PIH utilisée(s) seule(s) ;
- l'approche consistant à déployer conjointement des interventions pour gérer la résistance a été élaborée en grande partie en s'inspirant de la lutte contre les ravageurs dans l'agriculture et l'on dispose de peu d'éléments probants concernant la santé publique.

Besoins de recherche

- Il est nécessaire de disposer d'éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels et/ou les conséquences inattendues du déploiement conjoint de la pulvérisation d'insecticide non pyréthrianoïde à effet rémanent à l'intérieur des habitations et de moustiquaires imprégnées d'insecticide par rapport à la distribution de moustiquaires uniquement dans les zones où les populations de moustiques sont résistantes à l'insecticide.
- Déterminer s'il existe des bénéfices spécifiques (en matière d'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou de prévalence de l'infection palustre), ainsi que des dommages potentiels/conséquences inattendues liés à la pulvérisation d'insecticide non pyréthrianoïde à effet rémanent à l'intérieur des habitations en association avec la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide par rapport à la pulvérisation uniquement dans les zones où les populations de moustiques sont résistantes à l'insecticide.
- Vérifier l'acceptabilité du déploiement conjoint de la PIH et des MII parmi les occupants des habitations et les communautés.
- Évaluer de nouveaux outils pour suivre la qualité des interventions (PIH et MII).

Recommandation de pratique clinique

Accès aux MII ou à la PIH à des niveaux de couverture optimaux (2019)

Les mesures de lutte antivectorielle efficaces, à savoir les MII ou la PIH, doivent être accessibles à des niveaux de couverture optimaux pour l'ensemble des populations exposées au risque de paludisme dans la plupart des contextes épidémiologiques et écologiques.

Conseils pratiques

Les considérations financières, telles que le coût et le rapport coût-efficacité, sont des facteurs majeurs de la prise de décision. De ce fait, le choix des mesures de lutte contre les vecteurs du paludisme et la détermination de leur couverture doivent être intégrés dans un processus de hiérarchisation qui tient compte du coût et de l'efficacité de toutes les interventions antipaludiques disponibles, et qui vise à obtenir un impact maximum à partir des ressources à disposition. Des évaluations du coût et du rapport coût-efficacité relatifs des MII et de la PIH sont en cours et seront intégrées dans la révision des lignes directrices.

Justification

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) peuvent apporter une protection au niveau tant de l'individu que de la communauté lorsqu'elles sont distribuées à l'échelle communautaire plutôt qu'à l'échelle individuelle afin qu'il y ait suffisamment de moustiquaires pour protéger tous les habitants des ménages. De la même manière, la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) aura un effet plus important sur les populations de moustiques, et donc sur la transmission, si elle est déployée à une couverture élevée. Il est donc important d'accroître autant que possible l'accès aux MII ou à la PIH dans les communautés qui sont exposées au risque de paludisme. Cela nécessitera de quantifier les besoins au moment de passer les commandes et de mettre en place des structures appropriées pour que tous les habitants des ménages aient accès aux interventions. En ce qui concerne les mesures de lutte contre les vecteurs du paludisme recommandées pour un déploiement à grande échelle, à savoir la distribution de MII et la PIH, une couverture optimale consiste à fournir aux populations exposées au risque de paludisme un accès aux MII conjugué à des activités de promotion de la santé afin que leur utilisation soit aussi élevée que possible, et d'assurer un remplacement rapide ; ou à fournir à ces populations une mise en œuvre régulière de la PIH. Il convient de déployer l'une ou l'autre des interventions à un niveau qui offre le meilleur rapport qualité-prix tout en tenant compte des réalités programmatiques. Concrètement, cela implique souvent de quantifier les produits pour faire en sorte que la population à risque ait un accès complet à l'intervention tout en admettant que l'on n'obtiendra pas une couverture ou un accès de 100 % en raison des insuffisances du système. En ayant conscience de ces contraintes, c'est au moment de décider des interventions à mettre en œuvre qu'il convient alors d'envisager d'autres options, allant de la chimioprévention à des mesures de lutte antivectorielle complémentaires, au lieu d'essayer d'atteindre l'objectif utopique d'une couverture complète de la population.

Pour ce qui est de l'efficacité relative de la PIH par rapport aux MII traitées uniquement par un pyréthrianoïde, une revue systématique publiée en 2010 [66] a fait état de preuves peu fiables selon lesquelles, dans les zones de forte transmission du paludisme, la PIH pourrait être associée à une diminution de l'incidence du paludisme, sans qu'aucun effet ne soit évident concernant la prévalence des parasites. Dans les zones de transmission instable, les MII pourraient être associées à une diminution de l'incidence du paludisme et de la prévalence des parasites ; cela étant, les preuves ont été estimées comme étant très peu fiables. Le groupe n'a donc pas pu parvenir à une conclusion définitive quant à l'efficacité comparative de ces interventions. L'OMS considère actuellement que ces deux interventions sont des moyens tout aussi efficaces de délivrer un insecticide. L'efficacité réelle en matière de réduction de la charge du paludisme dépend de l'insecticide ou des insecticides utilisé(s) sur la moustiquaire ou appliqué(s) par pulvérisation à l'intérieur des habitations. La décision d'avoir recours à la PIH ou aux MII doit reposer sur un certain nombre de facteurs, tels que les données de résistance aux insecticides, l'expérience passée et actuelle de l'utilisation des interventions (y compris la faisabilité du déploiement, et l'acceptabilité et l'utilisation par les utilisateurs finaux), le comportement des vecteurs et les options actuellement disponibles dans le contexte. Compte tenu de ces divers éléments, de la grande diversité des contextes et de l'absence de corrélation entre les données sur la résistance aux insecticides évaluées à l'aide des bioessais et l'efficacité réelle d'une intervention avec un insecticide dans la lutte antivectorielle, aucune recommandation générale ne peut être formulée pour orienter le choix vers l'une de ces interventions plutôt que vers l'autre.

Recommandation de pratique clinique

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

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

Conseils pratiques

L'accès à des interventions de lutte antivectorielle efficaces devra être maintenu dans la majorité des pays et des localités où la lutte contre le paludisme s'est avérée efficace. Cela inclut les contextes de transmission active du paludisme, ainsi que ceux dans lesquels la transmission a été interrompue mais où persiste un certain niveau de réceptivité et de risque d'importation. L'élimination du paludisme est définie comme l'interruption de la transmission locale (réduction de l'incidence des cas de paludisme indigène à zéro) d'une espèce déterminée du parasite, dans une zone géographique définie, à la suite d'activités spécifiquement menées à cette fin (les interventions). Après l'élimination, les mesures doivent généralement être poursuivies pour empêcher une reprise de la transmission (30). Les interventions ne sont plus nécessaires une fois que l'éradication a été obtenue. Par éradication du paludisme, on entend la réduction permanente à zéro de l'incidence mondiale de l'infection causée par l'ensemble des parasites du paludisme humain à la suite d'activités délibérées.

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

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

¹ Note concernant la traduction : L'adjectif « indigène » qualifie le paludisme/la transmission et non la personne infectée par *Plasmodium*. Le terme « cas autochtone » est aussi communément utilisé.

Justification

D'après un examen exhaustif des données historiques et une modélisation mathématique de simulation qui ont été entrepris par l'OMS en 2015, la réduction de la lutte contre les vecteurs du paludisme est associée à une forte probabilité de résurgence du paludisme, y compris dans la plupart des scénarios élaborés pour les zones où la transmission du paludisme est très faible ou a été interrompue (99). L'analyse historique et l'établissement de modèles de simulation ont l'un et l'autre clairement indiqué que le risque de résurgence était significativement plus important lorsque les taux d'inoculation entomologique et les taux d'importation des cas étaient plus élevés, et lorsque la couverture de la détection active des cas et de la prise en charge des cas était plus faible.

Une fois que la transmission a été réduite à des niveaux très faibles proches de l'élimination, garantir un accès optimal à la lutte antivectorielle pour les populations à risque reste une priorité, même si l'effectif et les caractéristiques sociodémographiques de ces populations peuvent évoluer au fur et à mesure que la transmission du paludisme diminue. À mesure que l'incidence du paludisme diminue et que l'on s'approche de l'élimination, une transmission de plus en plus hétérogène va donner lieu à des foyers de transmission active où il se peut que la lutte antivectorielle doive être optimisée et renforcée. Ces foyers peuvent être le résultat d'une capacité vectorielle particulièrement élevée, de l'interruption des services préventifs et thérapeutiques, d'une évolution des parasites qui rend les stratégies en usage moins efficaces, ou de la réintroduction des parasites en raison du déplacement de personnes infectées ou de moustiques infectés. Le suivi de la couverture, de la qualité et de l'impact des interventions de lutte antivectorielle est essentiel pour en maintenir l'efficacité. Des orientations relatives à la surveillance entomologique tout au long du processus, allant de la lutte contre le paludisme à son élimination, sont données dans une autre publication (30).

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

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

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

4.1.3 Interventions complémentaires

Gestion des gîtes larvaires

Dans le contexte de la lutte contre le paludisme, la gestion des gîtes larvaires correspond à la gestion des masses d'eau qui sont de potentiels gîtes pour les larves de moustiques. Cette gestion des masses d'eau est destinée à empêcher les stades immatures (œufs, larves et nymphes) de se développer et de parvenir à maturité, et ainsi empêcher la formation de moustiques adultes, l'objectif global étant de prévenir ou de freiner la transmission du paludisme. Il existe quatre types de gestion des gîtes larvaires :

- la modification des gîtes larvaires, qui correspond à une altération permanente de l'environnement, par exemple un assèchement des sols ou un comblement des formations aquatiques ;
- la manipulation des gîtes larvaires, qui est une activité récurrente, par exemple le rinçage à haut débit des cours d'eau ou le curage des canaux d'écoulement ;
- les traitements larvicides, qui correspondent à l'application régulière d'insecticides biologiques ou chimiques aux formations aquatiques ; et
- la lutte biologique, qui consiste à introduire des prédateurs naturels dans les plans d'eau.

Répulsifs topiques, vêtements imprégnés d'insecticide et répulsifs aériens

Les répulsifs topiques, les vêtements imprégnés d'insecticide et les répulsifs aériens ont tous été proposés comme méthodes à envisager pour prévenir le paludisme dans les zones où les moustiques vecteurs piquent ou se reposent à l'extérieur, ou bien piquent en début de soirée ou tôt le matin lorsque les gens ne sont pas dans les logements. Ces solutions ont également été proposées pour des groupes de population spécifiques, comme les personnes qui n'habitent ou ne travaillent pas dans des structures en dur permanentes (par exemple, les migrants, les réfugiés, les personnes déplacées à l'intérieur du pays, le personnel militaire) ou les personnes qui travaillent à l'extérieur la nuit. Dans ces situations, l'efficacité des MII ou de la PIH peut être réduite. L'utilisation des répulsifs a également été proposée pour les groupes à haut risque, comme les femmes enceintes. Malgré la perspective de pouvoir fournir une protection individuelle contre les piqûres des vecteurs du paludisme, le

déploiement de ces méthodes de protection personnelle dans le cadre de campagnes de santé publique menées à grande échelle s'est avéré limité, ce qui peut s'expliquer au moins en partie par le manque de preuve de leur utilité pour la santé publique. L'observance au quotidien et la bonne utilisation des répulsifs semblent être les principaux obstacles à l'obtention de l'impact qu'ils pourraient avoir en matière de santé publique (100)(101). L'utilisation individuelle de l'intervention pour obtenir une protection personnelle est confrontée aux mêmes obstacles.

* Veuillez noter que des informations révisées concernant la recommandation de l'OMS pour l'utilisation de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations pour prévenir le paludisme et la recommandation conditionnelle contre l'utilisation de répulsifs topiques pour contrôler le paludisme au niveau de la communauté sont disponibles dans la version anglaise. Une traduction sera fournie dès que possible.

Pulvérisation spatiale

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

Solutions d'aménagement des habitations

Dans le contexte de la lutte contre le paludisme, les solutions d'aménagement des habitations sont définies comme toutes les modifications structurelles – apportées avant ou après la construction – d'un logement qui empêchent l'entrée de moustiques et/ou diminuent l'exposition des habitants aux vecteurs dans le but de prévenir ou de réduire la transmission du paludisme. Les solutions d'aménagement des habitations peuvent englober toute une variété d'interventions – allant de celles effectuées dès les plans de construction des logements

et le choix des matériaux utilisés, aux modifications apportées aux logements existants, telles que la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures ou la fermeture des ouvertures. En 2018, le Département OMS Santé publique, déterminants sociaux et environnementaux de la santé a publié les *Lignes directrices de l'OMS relatives au logement et à la santé* (102). Ce document rassemble les éléments de preuve les plus récents et donne des recommandations pratiques visant à réduire la charge pour la santé qui est imputable aux conditions de logement dangereuses et précaires. La revue a conclu que l'amélioration des conditions de logement peut permettre de sauver des vies, de prévenir des maladies, d'améliorer la qualité de vie, de réduire la pauvreté et d'atténuer les effets des changements climatiques. Il a toutefois été noté que de nouveaux éléments étaient nécessaires pour déterminer l'impact de l'amélioration des conditions de logement sur la prévention des maladies à transmission vectorielle.

Les éléments probants dont on dispose indiquent que la mauvaise qualité des logements et un environnement péri-domestique dont on ne prend pas soin sont des facteurs de risque de transmission pour un certain nombre de maladies à transmission vectorielle, telles que le paludisme, les arboviroses (par exemple, la dengue, la fièvre jaune, le chikungunya, la maladie à virus Zika), la maladie de Chagas et la leishmaniose (103). Conjugués à des toits et des plafonds métalliques, et à des murs intérieurs finis, la fermeture des avant-toits ouverts, l'installation d'écrans moustiquaires ou de tulles moustiquaires sur les portes et les fenêtres, et le rebouchage des fissures et des trous présents au niveau des murs et des toits pourraient réduire les points d'entrée des moustiques dans les habitations, et potentiellement diminuer la transmission du paludisme et d'autres maladies à transmission vectorielle. Une revue récente a établi que la qualité des logements est un facteur de risque important pour l'infection palustre en Afrique subsaharienne pour tous les niveaux d'endémicité (104).

Les interventions au niveau de la structure des habitations qui sont susceptibles de protéger les habitants des piqûres de moustiques se répartissent globalement en deux catégories :

1. La construction initiale du logement :

- la conception des habitations, comme l'élévation des maisons (par exemple, à l'aide de pilotis) et la pose de fenêtres en plus petit nombre ou de plus petites taille ;
- les matériaux de construction, comme avec les murs en ciment ou en briques, les toitures en tôle ondulée, les portes conçues avec moins d'ouvertures et la fermeture des avant-toits qui limitent les orifices par lesquels les moustiques peuvent entrer.

2. Les modifications apportées à la conception des maisons existantes :

- les interventions ne faisant pas intervenir d'insecticides, telles que la pose de grillages-moustiquaires sur les points d'entrée potentiels ou leur recouvrement, le remplissage des avant-toits avec de la boue, du sable, des gravats ou du ciment, l'installation de plafonds et l'entretien des murs pour combler les fissures ;
- les interventions faisant intervenir des insecticides, telles que la pose de grillages-moustiquaires traités par un insecticide aux points d'entrée des moustiques, en particulier les avant-toits, et l'installation d'appâts mortels dans les habitations.

Il y a tout lieu de s'attendre à ce que les solutions d'aménagement des habitations présentent le plus d'efficacité contre les moustiques avec un comportement endophile et/ou endophage (c'est-à-dire les moustiques qui se reposent et s'alimentent à l'intérieur des habitations, respectivement).

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Traitements larvicides (2019)

Dans les zones avec transmission active du paludisme où les habitats aquatiques sont peu nombreux, fixes et repérables, des insecticides (larvicides) peuvent être appliqués régulièrement aux formations aquatiques pour prévenir et lutter contre le paludisme chez les enfants et les adultes en complément des moustiquaires imprégnées d'insecticide ou de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations.

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

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

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

Conseils pratiques

Les traitements larvicides sont très souvent d'un bon rapport coût-efficacité dans les zones urbaines où l'on a le plus de chances de rencontrer les conditions appropriées. Ils ne sont généralement pas recommandés en milieu rural, hormis si des circonstances particulières limitent le nombre de gîtes larvaires et si des éléments spécifiques confirment que ce type de mesure peut réduire l'incidence du paludisme au niveau local. Il est essentiel de faire appel à des experts techniques pour déterminer si des habitats donnés contiennent des larves d'anophèles immatures et se prêtent aux traitements larvicides, ou non.

Dans son [manuel opérationnel sur la gestion des gîtes larvaires](#) qui a été publié en 2013 (105), l'OMS a conclu que les MII et la PIH restent les piliers de la lutte contre les vecteurs du paludisme, mais que la gestion des gîtes larvaires représente une autre stratégie (complémentaire) pour la lutte contre le paludisme en Afrique. Le traitement larvicide sera généralement l'option la plus efficace dans les zones où les habitats aquatiques sont peu nombreux, fixes et repérables, alors qu'il sera probablement moins faisable dans les zones où les habitats aquatiques sont abondants, éparpillés et changeants. C'est à un entomologiste qu'il revient de déterminer si des habitats donnés se prêtent, ou non, aux traitements larvicides. Le manuel opérationnel de l'OMS est axé sur l'Afrique subsaharienne, mais il y a tout lieu de penser que les principes préconisés peuvent s'appliquer à d'autres régions géographiques répondant aux mêmes critères. Les milieux suivants sont susceptibles de se prêter le mieux aux traitements larvicides en tant que mesure complémentaire mise en oeuvre parallèlement aux MII ou à la PIH :

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

Les traitements larvicides devraient être plus acceptables dans les communautés qui ont une bonne connaissance du cycle biologique des moustiques et du lien avec la transmission du paludisme ou d'autres maladies. Les membres de la communauté peuvent avoir des inquiétudes quant à l'utilisation de larvicides dans l'eau potable ou d'autres sources d'eau domestique. Un programme de sensibilisation des communautés bien conçu est nécessaire pour faire en sorte que les communautés comprennent pleinement l'intervention et que toute préoccupation concernant la santé et la sécurité puisse trouver réponse.

Éléments probants

Bénéfices et risques

D'après la revue systématique (77), les traitements larvicides pour les gîtes larvaires non étendus (moins de 1 km²) sont susceptibles de contribuer à la réduction de l'incidence du paludisme (rapport des taux : 0,24 ; un essai ; preuves peu fiables) et de la prévalence des parasites (rapport de risques : 0,79 ; IC à 95 % : 0,71–0,89 ; deux études ; preuves peu fiables) par rapport à l'absence de traitements. Cependant, on ne sait pas si les traitements larvicides ont un effet sur l'incidence du paludisme (OR : 1,97 ; IC à 95 % : 1,39–2,81 ; une étude ; preuves très peu fiables) ou sur la prévalence des parasites (OR : 1,49 ; IC à 95 % : 0,45–4,93 ; une étude ; preuves très peu fiables) par rapport à l'absence de larvicides dans les habitats aquatiques de grande envergure.

La revue systématique n'a mis en évidence aucun effet non souhaitable. Toutefois, les traitements larvicides pourraient avoir une incidence sur la faune non ciblée ; il est possible que les communautés refusent leur application dans les sources d'eau potable ou dans l'eau utilisée à d'autres fins domestiques.

Qualité de l'évidence

Faible

D'après la revue systématique, les éléments de preuve indiquant que les traitements larvicides appliqués aux gîtes larvaires de moins de 1 km² ont un effet sur le paludisme étaient globalement peu fiables. Pour les habitats de plus grande superficie, les preuves ont été qualifiées de très peu fiables.

Ressources

Le tableau ci-dessous, établi par le groupe d'élaboration des lignes directrices, énumère les ressources à prendre en compte pour la mise en œuvre des traitements larvicides. Il est à noter que ce tableau n'inclut pas les besoins en ressources concernant la sélection des produits ou l'évaluation des répercussions de l'intervention.

Postes budgétaires (ressources)	Description des ressources
Personnel	<ul style="list-style-type: none"> • Des agents compétents, formés, supervisés et correctement rémunérés, et des techniciens spécialisés en entomologie répartis dans des équipes distinctes pour la surveillance et l'application des larvicides • Des spécialistes de la logistique du transport et des chauffeurs • Des gestionnaires des stocks • Des techniciens en cartographie et des assistants • Des agents d'appui pour l'évaluation environnementale
Formation	<ul style="list-style-type: none"> • Identification et classification des gîtes larvaires des anophèles • Application et sécurité des larvicides • Prélèvement d'échantillons entomologiques, et identification des larves, des nymphes et des adultes des moustiques anophèles • Formation pour mener les campagnes de sensibilisation et favoriser l'acceptabilité
Transport	<ul style="list-style-type: none"> • Véhicules appropriés pour assurer le transport des larvicides, de l'équipement, du matériel nécessaire au prélèvement d'échantillons entomologiques et des travailleurs vers la communauté concernée • Frais d'entretien des véhicules

	<ul style="list-style-type: none"> • Carburant
Matériel	<ul style="list-style-type: none"> • Larvicide • EPI • Matériel entomologique pour surveiller les larves et élever les moustiques adultes /assurer leur survie
Équipement	<ul style="list-style-type: none"> • Équipement pour l'application des larvicides • Équipement pour la surveillance des larves, des nymphes et des adultes • Équipement pour l'identification des moustiques, par exemple microscopes • Matériel informatique/de communication
Infrastructures	<ul style="list-style-type: none"> • Lieux d'entreposage appropriés pour les larvicides et l'équipement • Espace de bureau pour la gestion • Insectarium pour conserver les larves collectées et élever les moustiques/ assurer leur survie
Communication	<ul style="list-style-type: none"> • Communication avec d'autres ministères et secteurs, par exemple environnement, transport, ministère des travaux publics/d'autres secteurs de l'infrastructure, et conseils municipaux/locaux • Communication avec le grand public, par exemple en passant par le secteur de l'éducation et les médias pour mener des campagnes de sensibilisation et faciliter l'acceptabilité de l'intervention • Communication avec les responsables de la communauté/les dirigeants locaux
Gouvernance/ gestion du programme	<ul style="list-style-type: none"> • Supervision de la cartographie et de l'application des larvicides • Supervision de la surveillance standard des populations de larves, de nymphes et d'adultes pour évaluer les effets entomologiques • Supervision de l'évaluation de l'impact sur l'environnement

Justification

Les traitements larvicides sont utilisés pour lutter contre le paludisme dans plusieurs pays, notamment la Somalie et le Soudan. Cependant, d'après la revue systématique qui a été effectuée en 2019 sur les larvicides (106), les éléments probants indiquant un effet sur l'incidence du paludisme ou la prévalence des parasites étaient modérément ou peu fiables pour les habitats non étendus. Puisque les traitements larvicides ne font que réduire la densité des vecteurs, ils ne peuvent pas avoir les mêmes répercussions sur la santé que les MII et la PIH – lesquelles réduisent la longévité du vecteur (un élément déterminant de l'intensité de la transmission) et confèrent une protection contre les piqûres des vecteurs. Il s'ensuit que l'on ne doit jamais considérer que les traitements larvicides peuvent se substituer aux MII ou à la PIH dans les zones où le risque de contracter le paludisme est important.

Besoins de recherche

- Il est nécessaire de disposer d'éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/ conséquences inattendues des traitements larvicides.
- Évaluer les nouvelles technologies pour repérer les habitats aquatiques.

Modification des gîtes larvaires et/ou manipulation des gîtes larvaires (2021)

Aucune recommandation ne peut être formulée car les éléments de preuve attestant de l'efficacité d'une intervention spécifique visant à modifier et/ou manipuler les gîtes larvaires pour prévenir et lutter contre le paludisme ont été jugés insuffisants.

Conseils pratiques

Bien que les éléments de preuve qui répondaient aux critères d'inclusion dans la revue systématique aient été considérés insuffisants pour élaborer des recommandations spécifiques, les programmes nationaux peuvent décider de recourir à l'aménagement de l'environnement (modification et/ou manipulation des gîtes larvaires) dans le but d'éviter de créer des gîtes larvaires, et d'en réduire l'accessibilité, dans les endroits où les conseils d'experts et les connaissances locales font ressortir la pertinence de ce type d'intervention. Si des stratégies de cette nature sont employées, la sélection de l'intervention ou des interventions quelles qu'elles soient doit vraiment dépendre du contexte, c'est-à-dire qu'il faut tenir compte des spécificités de l'environnement, des types d'interventions qui sont adaptés à cet environnement, des ressources nécessaires et de leur disponibilité, de la faisabilité de l'intervention ou des interventions, de l'acceptabilité par les parties prenantes locales et des conséquences potentielles sur l'équité. La sélection doit également tenir compte de l'expérience acquise par le passé au niveau local ou dans d'autres zones présentant des caractéristiques écologiques et épidémiologiques similaires et où ce type d'intervention(s) a été mis en œuvre. De plus, l'intervention de comparaison doit être choisie parmi d'autres qui sont connues pour être d'un bon rapport coût/efficacité, par exemple, les traitements larvicides. Lorsque décision est prise d'investir des ressources dans la modification et/ou la manipulation des gîtes larvaires, l'intervention ou les interventions doivent être conçues et menées dans le but clairement établi de générer des données démontrant leur efficacité dans la lutte contre le paludisme, lesquelles doivent de préférence être corroborées par des données environnementales et entomologiques comme critères d'évaluation secondaires.

Au moment d'évaluer l'effet de l'aménagement de l'environnement sur le paludisme, il est important que les tests portent spécifiquement sur l'effet que l'intervention ou les interventions examinées ont en matière de prévention ou de lutte contre le paludisme en réduisant l'accessibilité et la création des gîtes larvaires. Par exemple, les barrages sont généralement construits à des fins de gestion de l'eau, d'irrigation ou de production d'électricité, et non pour lutter contre le paludisme. Le fait est que, dans certains cas, leur construction peut être associée à la création de masses d'eau stagnante et entraîner une augmentation du nombre de larves. Cela étant, la libération contrôlée d'eau provenant de la retenue d'un barrage est considérée comme un exemple de manipulation des gîtes larvaires – une activité récurrente qui peut régulariser le nombre de larves de moustiques en augmentant le débit de l'eau en aval dans le but d'empêcher le développement des moustiques et ainsi enrayer la transmission du paludisme. Il s'agit d'un exemple d'intervention parmi tant d'autres qui entrent dans la grande catégorie des modifications et/ou manipulations des gîtes larvaires. Pour être en mesure de produire des preuves de l'efficacité de la modification et/ou de la manipulation des gîtes larvaires dans la prévention du paludisme, et pour en faciliter l'interprétation ensuite, il est important de bien définir les interventions évaluées et, surtout, de comparer l'évolution des conditions hydrologiques des gîtes larvaires entre les sites d'intervention et les sites témoins. Par exemple, si l'intervention visait à augmenter le débit de l'eau vers les zones en aval, l'évaluation doit déterminer si cet objectif a été atteint, dans quelle mesure cela a affecté le développement des stades immatures et adultes du moustique et, au bout du compte, s'il y a eu un effet sur l'épidémiologie du paludisme dans les zones où a eu lieu l'intervention par rapport aux zones témoins. Ces informations viendront ensuite étayer l'évolution des orientations de l'OMS dans ce domaine, puis permettront de choisir et mettre en œuvre des interventions efficaces.

Éléments probants**Bénéfices et risques**

Deux études ayant examiné l'effet de la manipulation des gîtes larvaires sur le paludisme ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Martello *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)). Dans ces études, de l'eau était libérée par les vannes de décharge des barrages ou des déversoirs (canaux de décharge) à travers les cours d'eau pour rincer les zones en aval. On ne sait pas si cette manipulation des gîtes larvaires a un effet sur la prévalence du parasite du paludisme par rapport à l'absence de manipulation (risque relatif : 0,01 ; IC à 95 % : 0,00–0,16 ; une étude ; preuves très peu fiables). On ne sait pas non plus si cette manipulation des gîtes larvaires combinée à la PIH a un effet sur l'incidence des cas cliniques de paludisme par rapport à la PIH seule (les odds ratios ou les risques relatifs n'ont pas pu être calculés car le nombre de participants dans chaque bras ou lors du suivi n'a pas été rapporté ; une étude ; preuves très peu fiables).

Les deux études avaient été menées dans des contextes très spécifiques.

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

Qualité de l'évidence D'après la revue systématique, les éléments de preuve indiquant que la manipulation des gîtes larvaires avait un effet sur le paludisme étaient globalement très peu fiables.

Valeurs et préférences Aucune recherche permettant d'évaluer les préférences et les valeurs n'a été trouvée. Le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé qu'il n'y avait probablement pas une grande incertitude ou variabilité concernant cet aspect.

Ressources Aucune recherche portant sur l'évaluation du rapport coût/efficacité ou des besoins en ressources n'a été trouvée.

Justification

Seules deux études avant-après contrôlées ayant examiné l'effet de la manipulation des gîtes larvaires uniquement et répondant aux critères d'inclusion en matière de résultats épidémiologiques ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Martello *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)) visant à éclairer les recommandations de l'OMS. Il n'a été trouvé aucune étude ayant examiné les répercussions de la modification des gîtes larvaires sur les paramètres épidémiologiques du paludisme. Parmi les autres études recensées, deux combinaient la manipulation des gîtes larvaires et les traitements larvicides, de sorte qu'il n'a pas été possible d'isoler l'effet de chacune des deux interventions. Une étude avait été menée dans une zone urbaine des Philippines en 1960 et l'autre dans une zone forestière en Inde en 2008 où une pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) annuelle était également effectuée. Les études ont apporté des preuves peu ou très peu fiables selon lesquelles la libération contrôlée d'eau par les vannes de décharge des barrages pour évacuer l'excès d'eau ou l'utilisation de déversoirs (canaux de décharge) à travers les cours d'eau pour rincer automatiquement les zones en aval (en continu ou par intermittence) réduisait l'incidence du paludisme clinique ou la prévalence des parasites. Les preuves ont été déclassées en raison d'une absence de randomisation appropriée ou d'une mauvaise présentation des données statistiques. Dans les études, des interventions très spécifiques avaient été examinées, et chacune sur un seul site. Le groupe d'élaboration des lignes directrices a donc estimé qu'il était difficile de pouvoir généraliser les résultats. La revue systématique a cité un certain nombre d'autres études n'ayant présenté que des résultats entomologiques. Celles-ci avaient examiné toute une variété d'interventions très hétérogènes relevant des termes génériques de manipulation et/ou modification des gîtes larvaires, et dont certaines ne peuvent convenir qu'à des conditions écologiques bien particulières. Étant donné le large éventail d'interventions et de milieux dans lesquels il est possible d'avoir recours à la manipulation et/ou à la modification des gîtes larvaires, le GDG a estimé que les répercussions potentielles, la faisabilité, l'acceptabilité et les besoins en ressources de chaque intervention sont susceptibles d'être très variables.

Il y a certes pléthore de recherches historiques sur l'aménagement de l'environnement pour lutter contre le paludisme, mais malgré tout, la littérature ne répondait pas aux critères d'éligibilité pour être incluse dans cette revue systématique. Il reste donc nécessaire de démontrer de manière rigoureuse l'impact épidémiologique de la gestion de l'environnement (modification et/ou manipulation des gîtes larvaires) sur l'incidence et la prévalence du paludisme au moyen d'autres études d'intervention bien conçues.

Besoins de recherche

Le groupe d'élaboration des lignes directrices invite à financer des recherches de grande qualité concernant les répercussions de la manipulation et/ou de la modification des gîtes larvaires sur la transmission du paludisme afin d'éclairer l'élaboration de recommandations spécifiques de l'OMS dans ce domaine. Un certain nombre de lacunes en matière de preuves et de besoins qui en découlent ont été recensés :

- déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des différentes interventions ;
- recueillir des données épidémiologiques sur l'efficacité vis-à-vis du paludisme d'une même intervention mise en œuvre dans différents contextes (où les espèces vectrices peuvent ne pas être les mêmes) ;
- décrire en détail les interventions déployées, ainsi que les types de gîtes larvaires et des espèces vectrices ciblées. Les répercussions de l'intervention sur les conditions hydrologiques des gîtes larvaires doivent être évaluées, c'est-à-dire les répercussions sur les propriétés de l'habitat que l'intervention vise à modifier, telles que le débit de l'eau, le volume, la pénétration de la lumière du soleil, la teneur en sel ou d'autres caractéristiques physiques ;

- produire des éléments de preuve sur les facteurs contextuels (c'est-à-dire l'acceptabilité, la faisabilité, l'utilisation des ressources, le rapport coût-efficacité, l'équité, les valeurs et les préférences) se rapportant à la modification et/ou la manipulation des gîtes larvaires.

Poissons larvivores (2019)

Aucune recommandation ne peut être formulée car aucun élément de preuve sur l'efficacité des poissons larvivores pour prévenir et lutter contre le paludisme n'a été recensé.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Aucune étude faisant état de résultats épidémiologiques vis-à-vis du paludisme n'a été recensée dans la revue systématique (107). La revue a établi qu'il n'y avait pas de preuve tangible d'un effet sur la densité des larves (preuves très peu fiables), mais qu'il se pourrait que les poissons larvivores réduisent le nombre d'habitats présentant des larves d'anophèles (preuves peu fiables). Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a fait observer que les poissons peuvent servir de source de nourriture supplémentaire.

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

Le GDG a constaté que l'intervention était actuellement mise en œuvre dans des contextes spécifiques dans lesquels les membres du personnel des programmes estiment qu'elle est efficace.

Qualité de l'évidence

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

Ressources

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

Justification

La revue systématique menée en 2017 sur l'utilisation de poissons larvivores (107) n'a pas identifié d'études montrant les répercussions de cette intervention sur le paludisme et les éléments permettant d'étayer une recommandation ne sont donc pas suffisants. Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a constaté que l'intervention était actuellement mise en œuvre dans des contextes spécifiques dans lesquels les membres du personnel des programmes estiment qu'elle est efficace. Dans certains des endroits où les poissons larvivores sont utilisés, les programmes ont généré des éléments probants ; toutefois, ils n'ont pas été inclus dans la revue systématique en raison de la structure inappropriée des études ou d'autres aspects. Le GDG a reconnu qu'il pouvait y avoir des données au niveau des pays et des programmes dont il n'a pas connaissance.

Besoins de recherche

Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues de l'utilisation de poissons larvivores.

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Mis-à-jour

Répulsifs topiques (2023)

L'utilisation des répulsifs topiques dans les zones avec une transmission active du paludisme n'est pas recommandée si l'objectif est de prévenir et de lutter contre le paludisme au niveau de la communauté.

En raison du manque de preuves attestant d'un effet significatif, le groupe s'est prononcé contre l'application de répulsifs topiques si le principal objectif est de lutter contre le paludisme au niveau de la communauté. Pour obtenir un impact au niveau communautaire, il y a tout lieu de penser que le niveau d'observance individuelle doit être élevé. Le groupe a fait observer que les répulsifs topiques peuvent toutefois offrir une protection aux personnes et aux groupes à haut risque qui ne bénéficient pas d'autres interventions de lutte antivectorielle ; cela étant, des études démontrant l'effet des répulsifs topiques vis-à-vis du paludisme au niveau individuel ou dans des groupes à risque spécifiques sont nécessaires si l'on veut pouvoir éayer une recommandation officielle.

Éléments probants**Bénéfices et risques**

La revue systématique (101) a inclus huit études ayant mesuré les répercussions de l'utilisation de répulsifs topiques dans les communautés pour ce qui est des paramètres épidémiologiques du paludisme. Cependant, seulement six d'entre elles ont été incluses dans la méta-analyse (cinq ECRc et un ECR). Deux études ont été incorporées dans la synthèse descriptive mais exclues de la méta-analyse car les auteurs n'ont pas été en mesure d'en extraire les données. Les études avaient été réalisées parmi les habitants de tous âges en Bolivie (État plurinational de), au Cambodge, en Équateur, au Myanmar, au Pérou, en République démocratique populaire lao et en République-Unie de Tanzanie, et dans des populations particulières (réfugiés) du Pakistan et de Thaïlande. Dans aucune des études menées dans des endroits où l'on observe une transmission de *Plasmodium vivax* il n'avait eu une guérison des infections au début, de sorte que seuls des résultats relatifs à *P. falciparum* ont été inclus.

Effet sur l'incidence du paludisme

Quatre études (trois ECRc et un ECR) avaient examiné l'effet des répulsifs topiques sur l'incidence du paludisme. Trois d'entre elles avaient mesuré l'incidence de l'infection six mois après la mise en place de l'intervention, et une étude avait rapporté l'incidence des cas après 12 mois. Aucune réduction significative de l'incidence de l'infection et de l'incidence des cas n'a été observée avec l'utilisation de répulsifs topiques (rapport des taux d'incidence [RTI] de l'infection : 0,76 ; IC à 95 % : 0,56–1,02 ; preuves peu fiables ; RTI des cas : 0,66 ; IC à 95 % : 0,32–1,36 ; preuves peu fiables). Le regroupement des études a montré un effet faible mais significatif sur l'incidence des cas de paludisme et l'incidence de l'infection palustre (RTI : 0,74 ; IC à 95 % : 0,56–0,98 ; preuves peu fiables).

Effet sur la prévalence du paludisme

Quatre études (trois ECRc et un ECR) avaient examiné l'effet des répulsifs topiques sur la prévalence du paludisme et montré que leur utilisation était associée à un effet significatif (OR : 0,81 ; IC à 95 % : 0,67–0,97 ; preuves peu fiables).

Effets dans les groupes à haut risque

Des analyses en sous-groupes ont été effectuées pour comparer l'effet des répulsifs topiques sur l'incidence et la prévalence du paludisme dans des groupes à haut risque et dans des groupes n'étant pas à haut risque. Une réduction non significative de l'incidence du paludisme a été observée sur la base de trois études menées dans des populations à haut risque (RTI : 0,76 ; IC à 95 % : 0,58–1,01). Aucun effet significatif n'a été mis en évidence dans la seule étude sur l'incidence du paludisme qui a été réalisée dans des populations qui n'étaient pas à haut risque (RTI : 0,18 ; IC à 95 % : 0,02–1,4). Toutes les études qui avaient rapporté des résultats sur la prévalence du paludisme incluaient au moins plusieurs personnes classées comme étant à haut risque de contracter le paludisme ; deux des études avaient même été menées dans des camps de réfugiés où tous les participants étaient à haut risque. Dans les analyses en sous-groupes, distinction a été faite entre les études dans lesquelles des répulsifs avaient été distribués dans

des camps de réfugiés et les études qui avaient été menées dans d'autres contextes. Elles ont montré une réduction significative de la prévalence du paludisme dans les camps de réfugiés (OR : 0,61 ; IC à 95 % : 0,44–0,86), alors qu'aucun effet n'a été observé dans les études menées en dehors de ce type de camps (OR : 0,90 ; IC à 95 % : 0,73–1,11).

Effets observés dans des études randomisées à l'échelle de l'individu

Les analyses en sous-groupes n'ont mis en évidence aucun effet significatif sur l'incidence du paludisme lorsque les participants étaient randomisés dans les groupes de traitement à l'échelle de l'individu (RTI : 0,71 ; IC à 95 % : 0,49–1,04) ou lorsque la randomisation avait lieu au niveau de groupes (RTI : 0,78 ; IC à 95 % : 0,51–1,18) ; cependant, seul un petit nombre d'études ont été incluses.

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a conclu que davantage de preuves sont nécessaires pour montrer un effet contre le paludisme qui soit significatif dans les communautés recevant des répulsifs topiques. Il a également constaté que le manque de preuves attestant d'un effet vis-à-vis du paludisme dans de nombreuses études pouvait être attribué à une faible observance individuelle de l'utilisation des répulsifs topiques et/ou à un manque de régularité dans l'application du produit.

Événements indésirables

Au total, 283 événements indésirables (0,6 %) ont été signalés dans les ECRc et dans l'ECR, tous ayant trait à une légère irritation cutanée. Le GDG a estimé que ces événements indésirables étaient peu nombreux et bénins.

Qualité de l'évidence

Faible

Les éléments de preuve ont été considérés comme étant globalement peu fiables.

Valeurs et préférences

Il n'a été trouvée aucune recherche portant sur les préférences et les valeurs. Le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé qu'il n'y avait probablement pas une grande incertitude ou variabilité concernant cet aspect.

Ressources

Aucune recherche portant sur l'évaluation du coût, du rapport coût/efficacité ou des besoins en ressources n'a été trouvée.

Équité

Il n'a été recensé aucune étude ayant examiné si la distribution de répulsifs topiques augmentait ou diminuait l'équité en santé.

Acceptabilité

Même si l'acceptabilité des répulsifs topiques n'a pas été décrite dans la revue systématique, une estimation du niveau d'observance de l'intervention a été incluse. En général, l'observance était hétérogène, dépendant de la façon dont elle avait été évaluée. Différentes méthodes avaient été utilisées, à savoir l'autodéclaration des participants, les observations par le personnel de l'étude et une combinaison des deux dans certaines études. Les méthodes d'observation étaient variables : estimer le poids des flacons de répulsif rapportés, compter le nombre de flacons distribués et renifler de manière aléatoire la peau des participants pour vérifier si le répulsif avait été appliqué. Trois études avaient décrit une observance très importante dans le groupe d'intervention (90–98 %) ; cependant, il y avait de grandes différences entre les niveaux d'observance qui étaient autodéclarés et ceux qui avaient été observés, avec des taux généralement plus élevés en cas d'autodéclaration. La revue a également décrit une variation de l'observance autodéclarée dans les deux études qui avaient été menées chez les participants à un même essai. Cette variation a été attribuée à la façon dont les participants avaient été interrogés sur leur utilisation des répulsifs.

Le GDG a fait remarquer qu'une bonne observance de l'intervention avec l'application régulière et suffisante des répulsifs topiques est probablement nécessaire si l'on veut obtenir un effet contre le paludisme.

Faisabilité Aucun élément de preuve n'a été inclus dans la revue concernant la faisabilité de la distribution de répulsifs topiques.

Justification

La revue systématique (101) a examiné l'effet protecteur des répulsifs topiques en matière d'incidence ou de prévalence globale du paludisme dans les communautés qui avaient reçu des répulsifs topiques et chez les personnes qui avaient été désignées par tirage au sort pour les recevoir. Cependant, seule une étude ayant distribué des répulsifs topiques à des personnes tirées au sort a été recensée et celle-ci n'avait rapporté aucun effet significatif vis-à-vis de l'incidence du paludisme. Pour cette étude et la plupart des études randomisées à l'échelle de la communauté incluses dans la revue, l'observance de l'intervention, c'est-à-dire l'utilisation du répulsif topique, s'est avérée faible.

D'autres études sont nécessaires pour déterminer si les répulsifs topiques confèrent une protection individuelle contre le paludisme, les résultats étant liés à une application correcte (à savoir une application régulière en quantités suffisantes sur la peau exposée). L'effet des répulsifs topiques sur les personnes peut parfois être déterminé dans les études randomisées à l'échelle communautaire en comparant les personnes rattachées au groupe intervention qui ont effectivement utilisé le produit, et celles qui ont été rattachées au groupe ne devant pas utiliser le produit et ne l'ont donc pas utilisé. Ce type d'analyse, que l'on appelle analyse « per protocole », pourrait permettre de mieux contextualiser les bénéfices individuels conférés par les répulsifs topiques, même lorsque les objectifs globaux de l'essai sont de fournir des preuves sur l'effet au niveau de la communauté.

Pour les études dans lesquelles les bras de traitement avaient été randomisés au niveau du groupe ou de la communauté, la revue systématique n'a mis en évidence aucun effet significatif des répulsifs topiques en matière de réduction de l'incidence de l'infection à *P. falciparum* ou de l'incidence des cas lorsque ces critères de jugement ont été évalués séparément (RTI de l'infection : 0,76 ; IC à 95 % : 0,56–1,02 ; preuves peu fiables ; RTI des cas : 0,66 ; IC à 95 % : 0,32–1,36 ; preuves peu fiables). En associant les données de ces quelques études, un effet faible mais significatif a été observé sur l'incidence du paludisme (RTI des cas et de l'infection combinés : 0,74 ; IC à 95 % : 0,56–0,98) ; cela étant, il a été estimé que les preuves étaient peu fiables.

Un effet significatif des répulsifs topiques a été observé sur la prévalence du paludisme (OR : 0,81 ; IC à 95 % : 0,67–0,97) ; cependant, les preuves ont été estimées comme étant peu fiables en raison de préoccupations concernant le risque de biais, l'imprécision et le caractère indirect des informations que présentent les études incluses dans la revue. Selon les auteurs de la revue, tout effet protecteur observé était probablement dû à deux études de grande envergure qui ont été incluses dans l'analyse ; celles-ci avaient été menées dans des camps de réfugiés où les populations n'avaient pas accès à des MII. Ces résultats donnent à penser que les répulsifs topiques pourraient avoir un effet bénéfique pour prévenir le paludisme chez certains groupes à haut risque qui ne bénéficieront probablement pas des stratégies classiques de lutte antivectorielle. D'autres études menées chez des populations à haut risque, avec et sans interventions classiques de lutte antivectorielle, sont nécessaires pour déterminer si l'utilisation de répulsifs topiques est associée à des bénéfices dans de tels contextes.

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a conclu que, même s'il est avéré que les répulsifs topiques préviennent les piquûres de moustiques, il n'y avait pas suffisamment de preuves pour déterminer s'ils ont un effet sur le paludisme à l'échelle de la communauté ou de l'individu. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si les populations dans des contextes spécifiques et les populations considérées comme étant à haut risque de contracter le paludisme peuvent retirer des bénéfices de l'utilisation de répulsifs topiques.

Besoins de recherche

L'OMS invite à mener des recherches supplémentaires de grande qualité afin de produire de nouveaux éléments de preuve sur :

- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des répulsifs topiques pour les populations considérées comme « à haut risque », telles que les migrants, les réfugiés, les personnes qui fréquentent les zones forestières, les militaires, les personnes qui dorment dehors, etc. ;
- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des répulsifs topiques chez les personnes qui utilisent les répulsifs (à l'échelle individuelle) ;

- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des répulsifs topiques chez les populations d'Afrique ;
- l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des répulsifs topiques lorsque le parasite en cause est *P. vivax* ; et
- les facteurs contextuels (par exemple l'acceptabilité, la faisabilité, l'utilisation des ressources, le rapport coût-efficacité, l'équité, et les valeurs et les préférences) liés à l'utilisation de répulsifs topiques.

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Vêtements imprégnés d'insecticide (2019)

Le port de vêtements imprégnés d'insecticide n'est pas recommandé pour prévenir et lutter contre le paludisme au niveau de la communauté dans les zones avec une transmission active du paludisme ; toutefois, les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient s'avérer bénéfiques en tant qu'intervention visant à fournir une protection individuelle contre le paludisme dans des groupes de population particuliers.

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a recommandé de ne pas utiliser les vêtements imprégnés d'insecticide à grande échelle en raison du manque de preuves attestant d'un effet dans la population générale. Certains éléments probants montrent qu'en l'absence de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII), les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient réduire le risque d'infection palustre dans des populations particulières telles que les réfugiés et le personnel militaire.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Deux essais contrôlés randomisés ont été inclus dans la revue systématique (100). Les études avaient été menées dans des populations particulières en Colombie (personnel militaire) et au Pakistan (réfugiés afghans). La revue a mis en évidence que les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient avoir un effet protecteur contre le paludisme clinique dû à *P. falciparum* (risque relatif : 0,49 ; IC à 95 % : 0,29–0,83 ; deux études ; preuves peu fiables) et à *P. vivax* (risque relatif : 0,64 ; IC à 95 % : 0,40–1,01 ; deux études ; preuves peu fiables) dans ces populations en l'absence de MII.

Aucun élément de preuve n'était disponible sur les effets épidémiologiques dans la population générale à risque.

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

Qualité de l'évidence

Faible

D'après la revue systématique, les éléments de preuve indiquant que les vêtements imprégnés d'insecticide ont un effet sur le paludisme dans des populations particulières étaient globalement peu fiables.

Ressources

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

Justification

La revue systématique effectuée en 2018 (99) a rassemblé des preuves peu fiables indiquant que les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient avoir une efficacité protectrice vis-à-vis des cas de *P. falciparum* et à *P. vivax*, au moins dans certaines populations particulières (réfugiés, personnel militaire et autres personnes exerçant des professions les exposant à un risque élevé) et lorsque les MII ne sont pas utilisées. Il n'y avait aucun élément de preuve sur les effets épidémiologiques dans la population générale à risque.

Besoins de recherche

- Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des vêtements imprégnés d'insecticide dans la population générale.
- Définir des approches visant à améliorer l'acceptabilité/la désirabilité, et accroître l'adoption et l'observance.
- Développer des formulations qui améliorent la durabilité de l'efficacité insecticide.

Répulsifs aériens (2019)

Aucune recommandation ne peut être formulée car les éléments de preuve attestant de l'efficacité des répulsifs aériens dans la prévention et la lutte contre le paludisme ont été jugés insuffisants.

Éléments probants

Bénéfices et risques

La revue systématique (100) comprenait deux essais contrôlés randomisés ayant été menés en Chine et en Indonésie. La méta-analyse a montré que les répulsifs aériens n'avaient aucun effet sur la parasitémie palustre (rapport de risques : 0,24 ; IC à 95 % : 0,03–1,72 ; preuves très peu fiables).

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

Qualité de l'évidence

D'après la revue systématique, les éléments de preuve indiquant que les vêtements imprégnés d'insecticide ont un effet sur le paludisme dans des populations particulières étaient globalement peu fiables.

Justification

D'après la revue systématique qui a été publiée en 2018 (100), les preuves selon lesquelles les répulsifs aériens pourraient avoir une efficacité protectrice vis-à-vis de la parasitémie palustre sont très peu fiables. En conséquence, aucune recommandation relative à l'utilisation de répulsifs aériens dans la prévention et la lutte contre le paludisme ne peut être formulée avant que davantage d'études évaluant leur impact épidémiologique sur le paludisme n'aient été menées.

Besoins de recherche

- Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des répulsifs aériens.
- Développer des formulations de répulsifs aériens dont l'effet durerait longtemps.

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Pulvérisation spatiale (2019)

La pulvérisation spatiale n'est pas recommandée pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme ; la priorité doit plutôt être donnée à la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations ou aux moustiquaires imprégnées d'insecticide.

Le groupe d'experts s'est prononcé contre le déploiement de la pulvérisation spatiale pour lutter contre le paludisme étant donné l'absence de preuves attestant de son effet sur le paludisme. En raison de la nature éphémère des insecticides utilisés, la pulvérisation spatiale est généralement onéreuse et entraîne un gaspillage des ressources.

Éléments probants

Bénéfices et risques

La revue systématique (108) a inclus une seule étude de séries chronologiques interrompues dans la méta-analyse, étude menée il y a plus de 30 ans en Inde. Aucun effet sur le nombre de

cas de paludisme par mois n'a été rapporté (rapport de taux d'échelon : 1,00 ; IC à 95 % : 0,51–1,92 ; rapport de taux de pente : 0,85 ; IC à 95 % : 0,79–0,91).

Le groupe d'experts a estimé que tout effet bénéfique que l'on serait susceptible d'attendre de la pulvérisation spatiale risque d'être faible car les formulations d'insecticide utilisées ont un effet de courte durée. On considère généralement que les moustiques *Anopheles* sont moins sensibles à la pulvérisation spatiale que les moustiques *Culex* ou *Aedes*.

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

Qualité de l'évidence

Très faible

D'après la revue systématique, les éléments de preuve indiquant que la pulvérisation spatiale a un effet sur le paludisme étaient globalement très peu fiables.

Ressources

La pulvérisation spatiale nécessite du matériel technique spécialisé. Si l'on tient compte des besoins en ressources humaines, des grandes quantités d'insecticides nécessaires et également de la faible rémanence des produits chimiques utilisés, les coûts devraient être élevés. Le rapport coût-efficacité est considéré comme limité pour cette intervention.

Justification

Seule une étude d'observation a été recensée dans le cadre de la revue systématique et les preuves ont été classées comme étant très peu fiables (108). Le manque de données issues d'essais contrôlés randomisés, d'autres types d'essais ou d'études quasi-expérimentales n'a par conséquent pas permis d'évaluer de manière circonstanciée cette intervention et d'après les conclusions de la revue, on ne sait pas si la pulvérisation spatiale entraîne une réduction de l'incidence du paludisme. Les effets bénéfiques que l'on serait susceptible d'attendre de la pulvérisation spatiale risquent d'être faibles car les formulations d'insecticide utilisées ont un effet de courte durée. On considère généralement que les moustiques *Anopheles* sont moins sensibles à la pulvérisation spatiale que les moustiques *Culex* ou *Aedes*. Souvent, la pulvérisation spatiale est utilisée lorsque le nombre de cas est à son maximum, ce qui est suivi d'une diminution du nombre de cas, que des mesures de lutte soient appliquées ou non. Il n'en reste pas moins que la pulvérisation spatiale est souvent déployée en riposte à des flambées de maladies transmises par les moustiques. En raison de la grande visibilité de cette intervention, on décide d'utiliser cette approche généralement pour montrer que les autorités agissent en réponse à la flambée. Cette pratique doit être fortement déconseillée étant donnée les preuves limitées de l'efficacité de l'intervention, son coût élevé et le risque de gaspiller des ressources. Le groupe d'élaboration des lignes directrices a par conséquent considéré qu'il était nécessaire d'élaborer une recommandation claire contre la pulvérisation spatiale dans la lutte contre le paludisme.

Besoins de recherche

Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues de la pulvérisation spatiale, en particulier dans les situations d'urgence.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures (2021)

La protection des habitations à usage résidentiel par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures peut être utilisée pour la prévention et la lutte contre le paludisme chez les enfants et les adultes vivant dans des zones avec transmission active du paludisme.

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a conclu que la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures devait être associée à une recommandation soumise à conditions étant donné que les preuves attestant d'un effet sur le paludisme étaient peu à modérément fiables. En outre, il faudrait que les administrateurs des programmes examinent un certain nombre de facteurs contextuels locaux lorsqu'ils envisagent de faire de la protection des habitations à usage résidentiel par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures une stratégie de santé publique. Leur attention devrait notamment être portée sur les éléments suivants :

- comment mettre en œuvre et maintenir l'intervention ?
- la structure et l'état des habitations à usage résidentiel dans la communauté permettent-ils l'installation de grillages-moustiquaires ?
- quelles sont la faisabilité et les ressources nécessaires à la mise en œuvre, en particulier si l'intervention est déployée à grande échelle ?

Les administrateurs des programmes doivent noter que cette recommandation concerne l'utilisation de grillages-moustiquaires au niveau des fenêtres, des plafonds, des portes et/ou des avant-toits, et n'inclut pas d'autres moyens de bloquer les points d'entrée dans les habitations.

Conseils pratiques

Si la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures est considérée comme un moyen de prévenir le paludisme, il est important de définir qui sera l'utilisateur final et comment l'intervention sera mise en œuvre, c'est-à-dire si la pose de grillages-moustiquaires sera un outil que les habitants ou les communautés seront encouragés à mettre en œuvre à leurs propres frais, ou si elle sera entreprise dans le cadre des programmes. Selon l'approche choisie, les ressources nécessaires, la faisabilité, l'adoption de l'intervention et les conséquences sur l'équité sont susceptibles de varier et il convient de les examiner.

Il est possible de protéger les habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures après leur construction ou d'en faire une caractéristique standard des maisons neuves. La collaboration intersectorielle, par exemple entre les secteurs de la santé, du logement et de l'environnement, est primordiale dans la mise en œuvre de cette intervention. Il est également important d'examiner les normes et les critères qui doivent être définis, le cas échéant, pour les matériaux et la conception des grillages-moustiquaires, comme c'est le cas pour les bâtiments.

La protection des habitations à usage résidentiel par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures doit faire partie d'une approche de gestion intégrée des vecteurs tel que cela est préconisé dans le cadre de l'Action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017-2030 (15). Le recours aux interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle (telles que les moustiquaires imprégnées d'insecticide [MII] ou la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations [PIH]) doit être maintenu, et les communautés doivent être encouragées à continuer d'utiliser régulièrement les MII ou à autoriser l'application d'insecticide par pulvérisation dans les logements, même si des grillages-moustiquaires ont été installés aux ouvertures.

Dans les endroits où les autorités gouvernementales nationales ou locales ne sont pas en mesure de fournir une protection des habitations à usage résidentiel en posant des grillages-moustiquaires aux ouvertures dans le cadre d'une stratégie de santé publique (par exemple en raison de problèmes de faisabilité/ressources), elles doivent promouvoir le recours à cette intervention dans les communautés touchées.

Si la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures est déployée ou adoptée par les communautés pour prévenir le paludisme, un suivi est nécessaire après la mise en œuvre de l'intervention pour évaluer la durabilité des matériaux, ainsi que l'utilisation effective et la couverture de l'intervention. Ces informations doivent permettre de déterminer la fréquence à laquelle les grillages-moustiquaires doivent être remplacés ou réparés, et fournir des indications sur la durabilité de l'intervention.

Éléments probants

Bénéfices et risques

La revue systématique (108) a inclus deux essais contrôlés randomisés menés en Éthiopie et en Gambie : ces essais avaient comparé des habitations protégées par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures (sans insecticide) à des habitations non protégées. Des preuves peu fiables indiquaient que la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures pourrait réduire l'incidence du paludisme clinique dû à *P. falciparum* (rapport des taux : 0,38 ; IC à 95 % : 0,18–0,82 ; un essai ; preuves peu fiables) et la prévalence du parasite (risque relatif : 0,84 ; IC à 95 % : 0,60–1,17 ; un essai ; preuves peu fiables). L'anémie était également réduite (risque relatif : 0,61 ; IC à 95 % : 0,42–0,89 ; un essai ; preuves modérément fiables). La pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures pourrait réduire le taux d'inoculation entomologique car dans les deux essais, le taux estimé était plus petit dans le bras d'intervention.

Dans la revue systématique, l'analyse groupée des deux études a montré que les personnes vivant dans des habitations protégées (au niveau des avant-toits, des fenêtres et des portes) étaient 16 % moins susceptibles de dormir sous une moustiquaire (risque relatif : 0,84 ; IC à 95 % : 0,65–1,09 ; deux essais, 203 participants). Cela étant, les résultats des deux études présentaient des divergences : en Éthiopie, l'étude (109) n'a mis en évidence aucune différence dans l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) que les logements aient été protégés ou non. Au contraire, dans l'étude menée en Gambie (110), les foyers déclarant utiliser des MII était moins nombreux dans les habitations où des grillages-moustiquaires avaient été posés aux plafonds (26 %, 70/272) que dans les habitations témoins (35 %, 57/162 ; $p = 0,04$). Dans l'étude menée en Gambie, le nombre de moustiques dans les maisons était réduit. Cela pourrait être la raison pour laquelle le nombre de participants ressentant le besoin d'utiliser une moustiquaire pour éviter de se faire piquer était moindre.

Les deux études incluses dans la revue ne portaient sur aucun des autres critères de jugement prédéfinis (mortalité toutes causes confondues ; incidence des autres maladies ; effets indésirables ; effets inattendus autres que l'utilisation de moustiquaires).

Sur la base des preuves présentées dans la revue, le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que, dans certains endroits, de potentiels effets non souhaitables pourraient être associés à la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures ; toutefois, tous les effets éventuels recensés par le GDG ont été considérés comme mineurs :

- Les habitants des logements protégés pourraient cesser ou réduire l'utilisation d'autres interventions efficaces telles que les MII, en particulier si la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures est perçue comme réduisant considérablement l'entrée des moustiques et/ou se suffisant à elle-même pour protéger contre le paludisme. La diminution ou l'arrêt de l'utilisation des interventions ne se limitera probablement pas à celles déployées avec la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures ; si une intervention déployée conjointement avec une autre est perçue comme suffisamment efficace à elle seule, l'utilisation de l'autre intervention est susceptible de diminuer.
- Par rapport aux ouvertures laissées telles quelles, la protection, par la pose de grillages-moustiquaires, des points d'entrée que les moustiques peuvent utiliser pour pénétrer dans les habitations pourrait entraîner une réduction de la circulation de l'air et de la ventilation, ainsi qu'une augmentation des températures intérieures. Le GDG a fait remarquer que, de ce fait, les occupants pourraient ouvrir les portes et les fenêtres (annulant ainsi le bénéfice conféré par la protection et augmentant de nouveau le risque d'exposition aux moustiques) ; il n'empêche que cela n'a pas été le cas en Côte d'Ivoire. Les domiciles dont les ouvertures étaient équipées d'un grillage-moustiquaire ne présentaient pas de différence avec ceux dont les ouvertures n'étaient pas protégées, pour ce qui est de l'ouverture et de la fermeture des fenêtres (111). Il a été démontré que la réduction de la circulation de l'air et de la ventilation entraîne une augmentation des problèmes et infections respiratoires (112), et une augmentation de la pollution de l'air intérieur, ce qui est néfaste pour la santé humaine (113)(114)(115). Toutefois, si les habitants des domiciles ferment régulièrement les points d'entrée la nuit, comme les fenêtres, la pose de grillages-moustiquaires à ces ouvertures permettrait d'augmenter la circulation de l'air et la ventilation par rapport à lorsqu'ils sont fermés, réduisant ainsi les températures intérieures, comme cela a été démontré en Gambie (116)(117).

Qualité de l'évidence

Faible

D'après la revue systématique, les éléments de preuve indiquant que la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures a un effet sur le paludisme étaient globalement peu fiables.

Valeurs et préférences

Il n'a été trouvée aucune recherche portant sur les préférences et les valeurs. Le groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé qu'il n'y avait probablement pas une grande incertitude ou variabilité concernant cet aspect.

Ressources

Les ressources nécessaires pour protéger les habitations en posant des grillages-moustiquaires aux ouvertures sont susceptibles de dépendre de la manière dont l'intervention est mise en œuvre : par le biais du programme ou par la communauté. Le tableau ci-dessous, établi par le groupe d'élaboration des lignes directrices, énumère les ressources à prendre en compte. Il est à noter que ce tableau n'inclut pas les besoins en ressources concernant la sélection des produits ou l'évaluation des répercussions de l'intervention.

Postes budgétaires (ressources)	Description des ressources
Personnel	<ul style="list-style-type: none"> • Charpentiers/ouvriers du bâtiment/membres de la communauté compétents, formés, supervisés et correctement rémunérés • Personnel pour la communication en faveur d'un changement de comportement (CCC) • Spécialistes de la logistique du transport et chauffeurs • Instructeurs/enseignants • Personnel chargé du suivi et de l'évaluation
Formation	<ul style="list-style-type: none"> • Formation aux techniques appropriées de construction/modification et/ou d'installation • Formation pour mener les campagnes de sensibilisation et favoriser l'adoption de l'intervention
Transport	<ul style="list-style-type: none"> • Véhicules pour assurer le transport du matériel et des travailleurs jusqu'à la communauté dans le but de pourvoir l'installation et l'entretien de l'intervention, et d'effectuer une CCC • Frais d'entretien des véhicules • Carburant
Matériel	<ul style="list-style-type: none"> • Matériaux de construction adaptés à la pose de grillages-moustiquaires (y compris, mais sans s'y limiter, le bois/l'encadrement, les éléments de fixation) • Matériel pour la CCC (par exemple chevalets bloc-notes, affiches, banderoles, tenues pour le personnel) • Formulaire de collecte des données de suivi et d'évaluation
Équipement	<ul style="list-style-type: none"> • Outils/ appareils de construction • Matériel informatique/de communication
Infrastructures	<ul style="list-style-type: none"> • Espace de stockage pour les matériaux de construction • Espace de bureau pour la gestion

Communication	<ul style="list-style-type: none"> • Communication avec d'autres ministères et secteurs, par exemple environnement, transport, logement, conseils municipaux/locaux et grands projets d'infrastructure, ainsi que coordination avec les organismes locaux de réglementation de la construction • Communication avec les responsables de la communauté/les dirigeants locaux • Communication avec le grand public, par exemple en passant par le secteur de l'éducation et les médias pour sensibiliser et faciliter l'adoption de l'intervention
Gouvernance/ gestion du programme	<ul style="list-style-type: none"> • Superviseurs de la construction/l'installation • Supervision de la CCC • Soutien aux enquêtes de suivi et d'évaluation destinées à évaluer la couverture

Equité Les administrateurs des programmes nationaux qui envisagent d'adopter la protection des habitations à usage résidentiel par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures en tant que stratégie de santé publique doivent évaluer de quelle manière la mise en œuvre d'un programme de protection des habitations affecterait l'équité en santé au sein de la communauté. Selon la façon dont l'intervention est déployée, il est possible que l'effet sur l'équité ne soit pas la même. Par exemple, si les membres de la communauté sont encouragés à poser eux-mêmes les grillages-moustiquaires aux ouvertures de leur habitation, l'équité pourrait s'avérer réduite. Si l'intervention est déployée dans le cadre du programme, elle pourrait être augmentée. Il est également possible que l'effet sur l'équité dépende de la structure et de l'état des habitations car certaines caractéristiques pourraient ne pas permettre la pose de grillages-moustiquaires.

Acceptabilité Les études incluses dans la revue systématique avaient eu recours à des entretiens approfondis et des discussions de groupe pour évaluer l'acceptation de l'intervention par la communauté. Dans les deux études, les participants avaient rapporté que l'intervention réduisait le nombre de moustiques et de mouches domestiques à l'intérieur des habitations. La plupart des participants des deux essais avaient choisi de protéger leur habitation en posant des grillages-moustiquaires aux ouvertures après l'essai. En outre, dans l'étude menée en Gambie, les participants avaient rapporté une réduction de l'entrée d'autres animaux, tels que chauves-souris, cafards, perce-oreilles, geckos, souris, rats, serpents et crapauds. Dans les deux essais, les participants avaient exprimé leur inquiétude quant au fait que le grillage-moustiquaire posé aux ouvertures puisse être endommagé par les animaux domestiques et les enfants, ou devenir sale. Dans l'étude menée en Éthiopie, certains participants avaient indiqué qu'ils avaient fait davantage d'efforts pour réduire l'entrée des moustiques après l'installation des grillages-moustiquaires, par exemple en comblant les trous dans les murs avec de la boue.

Faisabilité Les administrateurs des programmes nationaux qui envisagent d'adopter la protection des habitations à usage résidentiel par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures en tant que stratégie de santé publique doivent évaluer :

- si la structure et l'état des habitations à usage résidentiel dans la communauté permettent l'installation de grillages-moustiquaires, et si les ouvertures sont accessibles ;
- si les ressources nécessaires sont disponibles, en particulier si les habitations nécessitent des grillages-moustiquaires sur mesure et s'il faut en rénover certaines pour pouvoir poser les grillages-moustiquaires ;
- le niveau d'adhésion de la communauté (acceptabilité et/ou volonté de mettre en œuvre l'intervention) ;

- la faisabilité de la mise en œuvre à grande échelle, y compris les répercussions sur l'utilisation des ressources et les éventuels changements dans le rapport coût-efficacité du programme, en tenant également compte des valeurs, des préférences et des normes culturelles des principales parties prenantes ; et
- comment l'intervention sera mise en œuvre et maintenue.

Justification

Le processus de revue systématique (109) n'a recensé que deux études publiées – menées en Éthiopie et en Gambie – qui remplissaient les conditions requises et avaient évalué l'effet des modifications apportées aux habitations sur les paramètres épidémiologiques du paludisme. Les deux études avaient examiné l'effet de la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures (fenêtres, plafonds, portes et/ou avant-toits) avec des matériaux non traités contre le paludisme. Les auteurs ont conclu que la pose de grillages-moustiquaires est susceptible de réduire l'incidence du paludisme clinique, la prévalence des parasites, la prévalence de l'anémie et le taux d'inoculation entomologique. Dans les essais inclus dans la revue systématique, la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures avait été déployée à l'échelle de la communauté par les équipes de recherche. En conséquence, il n'existe actuellement aucun élément de preuve quant aux bénéfices et aux risques du déploiement de cette intervention par les personnes ou les communautés elles-mêmes. Les auteurs de la revue ont repéré plusieurs études encore non publiées qui portent sur l'efficacité de la pose de grillages-moustiquaires traités par un insecticide, de tubes installés au niveau des avant-toits ou d'autres formes de modifications des habitations, mais les données n'étaient pas disponibles au moment de la préparation de la revue.

Étant donné que seuls deux essais ont été inclus dans la revue systématique, un certain nombre d'éventuels facteurs de modification d'effets n'ont pas pu être examinés et il est difficile de pouvoir généraliser les résultats. Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a conclu que la protection des habitations à usage résidentiel par la pose de grillages-moustiquaires non traités aux ouvertures pourrait prévenir le paludisme et en réduire la transmission, et que ces effets souhaitables l'emporteraient sur les effets non souhaitables. Cependant, en transposant ces éléments probants en force de recommandation, le GDG a conclu que la recommandation devait être soumise à conditions car les preuves étaient peu à modérément fiables, et reposaient sur un certain nombre de facteurs contextuels. Le groupe a estimé que les décideurs qui envisagent d'avoir recours à la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures doivent évaluer la faisabilité, l'acceptabilité, les conséquences sur l'équité et les ressources nécessaires afin de déterminer si une telle intervention serait appropriée dans la situation qui est la leur.

Besoins de recherche

L'OMS invite à financer des recherches de grande qualité sur les répercussions des interventions entrant dans la vaste catégorie de la « protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures » afin d'éclairer plus avant l'élaboration de recommandations spécifiques. Les résultats de quatre essais en attente de publication sont susceptibles d'enrichir les éléments de preuve actuellement disponibles sur la protection des habitations dans le but de prévenir le paludisme et en enrayer la transmission. La publication de ces études est fortement encouragée.

Un certain nombre de lacunes en matière de preuves et de besoins qui en découlent ont été recensés :

- il est nécessaire de disposer d'éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues de la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures, ainsi que d'autres interventions visant à aménager les habitations qui seraient déployées seules ou en association ;
- recueillir des données épidémiologiques sur l'efficacité vis-à-vis du paludisme d'une même intervention mise en œuvre dans différents contextes (où les espèces vectrices peuvent ne pas être les mêmes) ;
- produire des éléments de preuve sur les facteurs contextuels (c'est-à-dire l'acceptabilité, la faisabilité, l'utilisation des ressources, le rapport coût-efficacité, l'équité, les valeurs et les préférences) se rapportant à la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures, ainsi qu'à d'autres interventions visant à aménager les habitations ;
- déterminer les besoins en ressources, les coûts et le rapport coût-efficacité des diverses options de déploiement pour la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures (au niveau du programme, de la communauté et de l'individu) ;
- mettre au point des mécanismes de déploiement et susciter l'adhésion de la communauté à la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures et à d'autres interventions visant à aménager les habitations.

4.1.4 Besoins en matière de recherche

Le processus d'élaboration des lignes directrices de l'OMS concernant les nouvelles interventions de lutte antivectorielle s'appuie sur des éléments de preuve provenant d'au moins deux études bien conçues et bien menées avec des critères d'évaluation épidémiologiques visant à démontrer l'utilité de l'intervention en matière de santé publique. Si les deux premières études donnent des résultats contradictoires ou incohérents, ou présentent des défauts de conception ne permettant pas d'évaluer complètement l'utilité potentielle d'une intervention en matière de santé publique, d'autres essais avec des critères d'évaluation épidémiologiques peuvent s'avérer nécessaires. À ce titre, l'OMS encourage à recourir à des structures d'étude appropriées qui, notamment, produisent des données de référence et utilisent des intervalles de suivi appropriés tenant compte des caractéristiques de l'intervention et du déploiement envisagé, de la durabilité/l'efficacité résiduelle attendue et des intervalles de remplacement, ainsi que de l'épidémiologie (par exemple, l'intensité de la transmission de l'agent pathogène) du site d'étude sélectionné. L'OMS encourage à réaliser des études dont la durée augmente autant que possible la probabilité que les objectifs de l'étude et la puissance statistique ciblée soient résolument atteints afin de renforcer les éléments de preuve dont un groupe d'élaboration de lignes directrices se servira pour servir de base aux délibérations concernant une éventuelle recommandation de l'OMS. Il est nécessaire de décrire avec précision l'endroit, les interventions déployées et les espèces vectrices ciblées. Les investigateurs sont invités à partager la structure et la méthodologie de leurs études avec l'OMS avant de la commencer afin que le Groupe consultatif de la lutte antivectorielle (VCAG) puisse vérifier si les données produites seront susceptibles de fournir des preuves de qualité pour éclairer l'élaboration d'une recommandation par l'OMS. Des normes de recherche rigoureuses doivent être utilisées pour réaliser les études, et analyser et publier les résultats, en veillant à y associer une puissance statistique suffisante et à utiliser des méthodes de randomisation et des analyses statistiques appropriées. L'OMS insiste sur le fait que les études doivent être menées conformément aux normes éthiques internationales, et aux bonnes pratiques cliniques et de laboratoire. De plus amples informations sur les normes d'évaluation des interventions de lutte antivectorielle sont disponibles dans la publication [Normes, standards et processus à l'appui de l'élaboration de recommandations de l'OMS sur la lutte antivectorielle](#) (119).

Intervention	Besoins en matière de recherche
MMI traitées uniquement par un pyréthrianoïde	Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/les conséquences inattendues* des nouveaux types de moustiquaires et d'insecticides dans les zones où la résistance aux pyréthrianoïdes est élevée.
	Comparer l'efficacité et la durabilité des différents types de moustiquaires.

	Déterminer l'efficacité des moustiquaires dans les situations de transmission résiduelle/à l'extérieur des habitations.
	Déterminer les répercussions de l'utilisation de MMI dans les « points chauds » de transmission et les contextes d'élimination.
MMI traitées par un pyréthrianoïde et du PBO	Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/les conséquences inattendues des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO dans les zones où les mécanismes de résistance chez les espèces vectrices sont indépendants des oxydases et dans les zones où l'intensité de la transmission du paludisme est plus faible.
	Acquérir des éléments de preuve supplémentaires sur la durabilité des moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO.
MMI dans les situations d'urgence humanitaire	Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des MMI au cours de la phase aiguë des situations d'urgence humanitaire (pendant laquelle les moyens logistiques et les priorités peuvent être différents).
PIH (PID)	Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues de la PIH dans les zones urbanisées avec une conception des logements en constante évolution.
	Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues d'autres méthodes d'exécution de la PIH, par exemple par le traitement d'une partie de la surface des murs intérieurs par rapport au traitement intégral des surfaces.
	Acquérir des éléments de preuve

	<p>supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues du TSI à l'extérieur des habitations.</p> <p>Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues d'autres méthodes d'application du TSI, par exemple avec des peintures.</p> <p>Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues du TSI avec des principes actifs à action lente.</p> <p>Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues d'autres modes de mise en œuvre du TSI, en comparant par exemple une application préventive et une application réactive dans les zones de faible transmission du paludisme.</p>		
PIH dans les situations d'urgence humanitaire	Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues de la PIH au cours de la phase aiguë des situations d'urgence humanitaire (pendant laquelle les moyens logistiques et les priorités peuvent être différents).	PIH et des MII	<p>l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues du déploiement conjoint de la PIH et des MII par rapport à la distribution de MII uniquement dans un plus grand nombre de situations, par exemple, dans les zones où les populations de moustiques sont résistantes aux insecticides autres que les pyréthrinoïdes.</p> <p>Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues de la combinaison des MII et la PIH par rapport à l'utilisation de la PIH uniquement.</p> <p>Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues du passage des MII à la PIH par rapport au déploiement conjoint des deux interventions.</p> <p>Vérifier l'acceptabilité de l'association de la PIH et des MII parmi les occupants des habitations et les communautés.</p> <p>Évaluer de nouveaux outils pour suivre la qualité des interventions (PIH et MII).</p>
Lutte antivectorielle dans les situations de crise humanitaire	Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues d'autres interventions de lutte antivectorielle dans les situations d'urgence humanitaire.	Traitements larvicides	<p>Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des traitements larvicides.</p> <p>Évaluer les nouvelles technologies pour repérer les habitats aquatiques.</p>
Déploiement conjoint de la	Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur	Manipulation/modification des gîtes larvaires	Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des différentes interventions. Recueillir des données épidémiologiques sur l'efficacité vis-à-vis du paludisme d'une même intervention mise en œuvre dans différents contextes (où les espèces vectrices peuvent ne pas être les mêmes).

	Décrire en détail les interventions déployées, ainsi que les types de gîtes larvaires et les espèces vectrices ciblées. Évaluer les répercussions de l'intervention sur les conditions hydrologiques des gîtes larvaires, c'est-à-dire sur les propriétés de l'habitat que l'intervention vise à modifier, telles que le débit de l'eau, le volume, la pénétration de la lumière du soleil, la teneur en sel ou d'autres caractéristiques physiques.		supplémentaires concernant les facteurs contextuels (par exemple l'acceptabilité, la faisabilité, l'utilisation des ressources, le rapport coût-efficacité, l'équité, et les valeurs et les préférences) liés à l'utilisation de répulsifs topiques.
Poissons larvivores	Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues de l'utilisation de poissons larvivores.	Vêtements imprégnés d'insecticide	Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des vêtements imprégnés d'insecticide dans la population générale.
Répulsifs topiques	Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des répulsifs topiques pour les populations considérées comme « à haut risque », telles que les migrants, les réfugiés, les personnes qui fréquentent les zones forestières, les militaires, les personnes qui dorment dehors, etc.		Définir des approches visant à améliorer l'acceptabilité/la désirabilité, et accroître l'adoption et l'observance.
	Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des répulsifs topiques chez les personnes qui utilisent les répulsifs (à l'échelle individuelle).	Répulsifs aériens	Développer des formulations qui améliorent la durabilité de l'efficacité insecticide.
	Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des répulsifs topiques chez les populations d'Afrique.		Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des répulsifs aériens.
	Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues des répulsifs topiques lorsque le parasite en cause est <i>P. vivax</i> .	Répulsifs en général	Développer des formulations de répulsifs aériens dont l'effet durerait longtemps.
Acquérir des éléments de preuve		Répulsifs en général	Acquérir des données épidémiologiques et/ou entomologiques pour déterminer si l'utilisation de répulsifs entraîne le passage des moustiques vecteurs du paludisme d'une zone traitée vers une zone voisine non traitée.
		Pulvérisation spatiale	Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues de la pulvérisation spatiale, en particulier dans les situations d'urgence.
		Solutions d'aménagement des habitations	Acquérir des éléments de preuve supplémentaires concernant l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre), ainsi que les dommages potentiels/conséquences inattendues de la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures, ainsi que d'autres interventions visant à aménager les habitations qui seraient déployées seules ou en association.
			Recueillir des données épidémiologiques

	sur l'efficacité vis-à-vis du paludisme d'une même intervention mise en œuvre dans différents contextes (où les espèces vectrices peuvent ne pas être les mêmes).
	Déterminer les besoins en ressources, les coûts et le rapport coût-efficacité des diverses options de déploiement pour la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures (au niveau du programme, de la communauté et de l'individu).
	Mettre au point des mécanismes de déploiement et susciter l'adhésion de la communauté à la protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures et à d'autres interventions visant à aménager les habitations.
Gestion de la résistance aux insecticides	Déterminer l'effet (sur l'incidence du paludisme [infection ou maladie clinique] et/ou la prévalence de l'infection palustre) de différentes stratégies de gestion de la résistance aux insecticides telles que la rotation des insecticides, la pulvérisation en mosaïque, etc.
	Déterminer les répercussions de la résistance aux insecticides sur les principaux paramètres étudiés (mortalité liée au paludisme, maladie clinique et prévalence de l'infection).

* Les dommages potentiels/les conséquences inattendues peuvent comprendre des effets non souhaitables sur les personnes, la communauté, la bionomie des moustiques et l'environnement.

Des lacunes en matière de preuves ont également été identifiées, permettant de cerner d'autres besoins en matière de recherche qu'il est nécessaire de combler pour continuer à mettre à jour les lignes directrices :

- des éléments de preuve sur le lien ou la corrélation entre les critères d'évaluation épidémiologiques et les critères d'évaluation entomologiques utilisés pour démontrer l'effet des interventions ;
- des éléments de preuve sur les facteurs contextuels (c'est-à-dire les défis structurels et les opportunités, l'acceptabilité, la faisabilité, l'utilisation des ressources, le rapport coût-efficacité, l'équité, les valeurs et les préférences dans divers contextes) en lien avec les différentes interventions de lutte antivectorielle, lorsqu'elles sont déployées dans des situations stables et des situations d'urgence humanitaire ;
- des éléments de preuve sur l'utilisation d'outils pour surveiller les interventions de lutte antivectorielle qui sont recommandées ;
- des éléments de preuve venant étayer la liste des ressources nécessaires et les autres aspects à prendre en considération pour ce qui est de l'utilisation des ressources fournis pour chaque intervention recommandée afin d'aider à éclairer la hiérarchisation des interventions (dans la mesure du possible, en suivant les exemples donnés dans d'autres orientations et lignes directrices de l'OMS) ; et
- des éléments de preuve sur les retombées (incidence du paludisme clinique et/ou prévalence de l'infection palustre) et les dommages potentiels/conséquences inattendues du déploiement d'interventions dans des situations particulières, par exemple, a) pour lutter contre la transmission du paludisme à l'extérieur des habitations et b) pour protéger des populations spécifiques fortement exposées au paludisme dans le cadre professionnel.

4.2 Chimiothérapies préventives

La chimioprévention et la chimioprophylaxie sont des chimiothérapies préventives, c'est-à-dire qu'elles correspondent à l'administration de médicaments antipaludiques pour prévenir l'infection palustre et le développement du paludisme. La chimioprévention a recours à des traitements thérapeutiques complets avec des médicaments antipaludiques à des moments préalablement définis, quel que soit le statut sérologique, pour traiter les infections existantes et prévenir de nouvelles infections, et réduire ainsi le paludisme chez les personnes vivant dans les zones d'endémie. La chimioprophylaxie consiste généralement à administrer des doses infrathérapeutiques de médicaments antipaludiques pour prévenir de nouvelles infections ; elle est principalement utilisée par les personnes non immunisées qui voyagent dans des zones d'endémie palustre. En dehors d'une brève description dans cette section, la chimioprophylaxie ne sera pas abordée en détail dans les présentes lignes directrices.

Les recommandations actuelles de l'OMS en matière de chimioprévention comprennent le traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (TPIg), la chimioprévention du paludisme pérenne (CPP) – que l'on appelait auparavant le traitement préventif intermittent du nourrisson (TPIIn) –, la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS), le traitement préventif intermittent des enfants d'âge scolaire (TPIes), la chimioprévention du paludisme après la sortie de l'hôpital (CPSH) et l'administration de masse de médicaments (AMM) pour réduire la charge et la transmission du paludisme, ainsi que l'administration de masse de médicaments pour la prévention des rechutes (AMMPR). Chacune de ces recommandations témoigne de la plausibilité biologique selon laquelle un traitement par un antipaludique efficace éliminera toute infection palustre existante et empêchera d'en contracter de nouvelles. C'est sur ce principe fondamental que les recommandations peuvent être adaptées afin de maximiser leur effet selon le contexte.

La mise à jour des recommandations relatives à la chimioprévention rend compte de la profonde transformation qui est décrite dans l'introduction et selon laquelle les programmes nationaux de lutte contre le paludisme disposent d'une plus grande souplesse pour adapter les stratégies à chaque situation. Des processus normalisés ont été utilisés pour élaborer des recommandations fondées sur des bases factuelles qui ne soient pas excessivement restrictives. Nous ne spécifions plus de tranches d'âge, de seuils d'intensité de la transmission, de nombre de doses ou de cycles, ou de médicaments spécifiques de manière catégorique. L'efficacité d'un programme de chimioprévention sera fonction d'un grand nombre de facteurs, notamment contextuels (par exemple, l'intensité de la transmission du paludisme, l'ampleur de la variation saisonnière de la transmission, la tranche d'âge ciblée par le programme de chimioprévention, l'efficacité des médicaments utilisés en matière de prévention, la fréquence d'administration, la durée de la protection conférée par chaque traitement, la disponibilité des médicaments, la couverture atteinte, l'observance du schéma thérapeutique recommandé), et de la combinaison des interventions déployées dans chaque contexte. Les administrateurs des programmes nationaux de lutte contre le paludisme sont donc encouragés à examiner les données locales pour déterminer comment adapter au mieux les stratégies de chimioprévention aux besoins locaux et définir les tranches d'âge auxquelles la priorité devrait être donnée, où, pendant combien de temps, à quelle fréquence et avec quels médicaments. Il est de plus en plus nécessaire d'adapter les interventions au niveau infranational ; par exemple la durée de la saison de transmission varie même à l'intérieur d'un pays, ce qui signifie qu'il peut y avoir lieu de dispenser 3, 4, 5 cycles, ou plus, de CPS selon les zones infranationales.

Pour étayer la prise de décisions, chaque recommandation en matière de chimioprévention est complétée par un résumé des données disponibles issues de la recherche, une explication de la façon dont ces données ont été utilisées pour servir de base à la recommandation et des conseils pratiques sur les principaux éléments qu'il convient de prendre en considération pour la mise en œuvre.

Protection des voyageurs se rendant dans des zones

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

Le traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (TPIg) correspond à l'administration d'un traitement par des médicaments antipaludiques à des intervalles prédéfinis, indépendamment de la présence de l'infection palustre chez la femme enceinte. L'infection palustre au cours de la grossesse présente des risques très importants non seulement pour la mère, mais aussi pour le fœtus qu'elle porte et le nouveau-né.

L'actualisation de cette recommandation sur le TPIg s'appuie sur les éléments issus de sept essais sur lesquels reposait la recommandation précédente (2012)¹ en faveur de l'administration d'au moins trois doses de sulfadoxine-pyriméthamine (SP) lors des consultations prénatales des

d'endémie palustre

Ces lignes directrices ciblent principalement les personnes vivant dans des zones d'endémie et aucune recommandation officielle en matière de chimiothérapie préventive ne concerne actuellement les personnes non immunisées qui voyagent dans des régions d'endémie palustre.

Parmi les personnes qui grandissent dans des pays d'endémie, il y aura de plus en plus de personnes non immunisées à mesure que la lutte contre le paludisme s'améliorera. Cela étant, les changements épidémiologiques seront hétérogènes et les futures lignes directrices devront envisager l'utilisation de la chimioprophylaxie chez les personnes qui grandissent dans des zones exemptes de paludisme (par exemple, dans certains milieux urbains) et voyagent ensuite dans leur propre pays vers des endroits où le paludisme est endémique (par exemple, de nombreuses zones rurales). L'intérêt de la chimioprophylaxie pour les personnes exposées au paludisme dans le cadre de leur activité professionnelle (tels que les agriculteurs et les mineurs) mérite également d'être pris en considération. Les lecteurs qui souhaitent en apprendre davantage sur l'utilisation des antipaludiques pour prévenir le paludisme chez les personnes qui voyagent de zones exemptes d'endémie vers des zones de transmission du paludisme sont invités à consulter les orientations de l'OMS relatives aux voyages internationaux et à la santé (2).

En résumé, les voyageurs doivent commencer la chimioprophylaxie avant de pénétrer dans une zone d'endémie afin d'en évaluer la tolérabilité et de faire en sorte que les médicaments qui sont éliminés lentement atteignent leur concentration thérapeutique. Le paludisme peut être évité en prenant des médicaments qui inhibent le développement du stade hépatique (pré-érythrocytaire) (prophylaxie étiologique) ou des médicaments qui éliminent les stades sanguins asexués (prophylaxie suppressive). Les agents utilisés pour la prophylaxie étiologique (atovaquone + proguanil) peuvent être arrêtés peu après que la personne a quitté la zone d'endémie, tandis que les agents utilisés en prophylaxie suppressive doivent être poursuivis pendant au moins 4 semaines après être sorti de la zone afin d'éliminer les parasites asexués qui sont libérés à partir du foie quelques semaines après l'exposition.

deuxième et troisième trimestres des première et deuxième grossesses afin d'améliorer l'issue de la grossesse. Les premiers éléments de preuve ont également mis en évidence que le TPIg réduisait l'anémie et l'infection palustre chez la mère. La présente mise à jour a évalué les potentiels effets de la gestité, de l'intensité de transmission du paludisme et de la résistance à l'association SP sur l'efficacité du TPIg par la SP (TPIg-SP), et la recommandation a été révisée en conséquence.

¹ Les éléments probants avaient montré que, par rapport à deux doses, trois doses ou plus de SP administrées dans le cadre du TPIg augmentaient le poids moyen à la naissance de 56 g (IC à 95 % : 29– 83 g plus élevé ; preuves faibles), réduisaient le nombre de nourrissons de faible poids de naissance

(risque relatif : 0,80 ; IC à 95 % : 0,69–0,94 ; preuves fiables), réduisaient la parasitémie placentaire (risque relatif : 0,51 ; IC à 95 % : 0,38–0,68 ; preuves

fiables) et réduisaient probablement la parasitémie maternelle (risque relatif : 0,68 ; IC à 95 % : 0,52–0,89 ; preuves modérément fiables).

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (2022)

Dans les zones d'endémie palustre, les femmes enceintes, quel que soit leur statut en matière de gestité, doivent recevoir des médicaments antipaludiques à des intervalles prédéfinis afin de réduire la charge de morbidité pendant la grossesse, et les issues défavorables de la grossesse et de la naissance.

- La sulfadoxine-pyriméthamine (SP) a été beaucoup utilisée pour la chimioprévention du paludisme pendant la grossesse et reste efficace pour améliorer les principales issues de la grossesse.
- Le TPIg-SP doit commencer le plus tôt possible au cours du deuxième trimestre de la grossesse, mais il ne doit pas être débuté avant la semaine 13.
- Les doses doivent être espacées d'un mois au minimum, en veillant à ce que la femme enceinte reçoive au moins trois doses.
- Les consultations prénatales représentent toujours un cadre adapté pour administrer le TPIg. Lorsqu'il existe des inégalités dans les services de soins prénatals et leur portée, d'autres stratégies d'exécution (telles que le recours à des agents de santé communautaires) peuvent être étudiées, en veillant à maintenir la participation aux soins prénatals et à remédier aux inégalités profondes concernant la délivrance des soins prénatals.
- Le TPIg est généralement d'un très bon rapport coût-efficacité, largement accepté, réalisable et justifié par un grand nombre d'éléments de preuve qui ont été générés sur plusieurs dizaines d'années.

Conseils pratiques

Médicaments antipaludiques

L'OMS recommande que les médicaments utilisés pour le TPIg soient différents de ceux utilisés pour le traitement de première intention du paludisme. L'association SP a été beaucoup utilisée pour la chimioprévention pendant la grossesse et s'est avérée efficace, sûre, bien tolérée, facilement disponible et peu coûteuse. Il est préférable d'avoir recours à un schéma thérapeutique qui peut être administré en dose unique sous surveillance directe, comme c'est le cas pour la SP, plutôt qu'à un protocole sur plusieurs jours.

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) n'a pas formellement examiné d'autres schémas thérapeutiques que l'association SP pour le TPIg, ni leurs coûts connexes. Cela étant, des études récentes sur la dihydroartémisinine-pipéraquline (DHAP) dans des zones de résistance élevée à la SP ont montré que, bien qu'elle soit supérieure à la SP pour réduire le paludisme pendant la grossesse, l'utilisation de l'association DHAP ne s'est pas traduite par de meilleures issues de la grossesse ; la SP a en effet été associée à une meilleure croissance fœtale, ce qui a entraîné un poids moyen à la naissance plus élevé quel que soit le statut en matière de gestité (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

Transmission

Dans les zones de transmission modérée à forte de *P. falciparum*, le TPIg-SP doit être administré à toutes les femmes enceintes. On ne sait pas si le TPIg continue de jouer un rôle dans les zones où la transmission du paludisme est tombée à un niveau faible. Il est avéré que même dans les zones où $PfPR_{2-10} < 3\%$, le TPIg-SP réduit l'anémie maternelle et peut réduire le faible poids à la naissance, ainsi que les infections maternelles et placentaires (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]). Il est possible que certains de ces effets ne soient pas dus aux effets du TPIg-SP sur le paludisme. À l'heure actuelle, les données dont on dispose ne permettent pas de définir le niveau de transmission au-dessous duquel le TPIg-SP pourrait ne plus présenter un bon rapport coût-efficacité. Les difficultés associées à la réintroduction du TPIg après l'avoir arrêté sont telles qu'elles incitent à faire preuve de prudence au moment de décider de mettre un terme à l'administration du TPIg-SP après une réduction récente de la transmission du paludisme.

Grossesse

Le TPIg améliore toute une série d'issues chez les femmes au cours de leur première et deuxième grossesse, notamment l'infection maternelle et l'infection placentaire, l'anémie maternelle et le faible poids à la naissance (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]). Il est maintenant avéré que le TPIg réduit également l'infection maternelle lors de la troisième grossesse ou des grossesses ultérieures, mais les essais sont actuellement trop peu nombreux pour pouvoir évaluer les effets du TPIg sur d'autres issues chez ces femmes (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]). L'administration du TPIg à toutes les femmes enceintes, quel que soit le nombre de grossesses, facilite la mise en œuvre du TPIg pour les agents de santé.

Posologie

Le TPIg-SP est un traitement qui doit être administré de préférence sous surveillance directe avec trois comprimés (chacun contenant 500 mg/25 mg de SP) pour obtenir la dose totale requise de 1500 mg/75 mg de SP.

Calendrier

Le TPIg-SP ne doit pas être administré avant la semaine 13 de la grossesse en raison de l'augmentation du risque de malformation fœtale. Le TPIg-SP doit commencer au cours du deuxième trimestre et les doses doivent être administrées à chaque consultation prénatale programmée jusqu'au moment de l'accouchement, à condition d'être espacées d'au moins un mois. Les femmes enceintes doivent recevoir au moins trois doses de TPIg-SP pendant la grossesse.

Délivrance

Les consultations prénatales représentent toujours un cadre adapté pour administrer le TPIg. Il est donc important de remédier aux inégalités en matière de services de soins prénatals et de leur portée. Rechercher d'autres approches pour délivrer le TPIg (par l'intermédiaire d'agents de santé communautaires, par exemple) peut être l'occasion de trouver des possibilités d'accroître la couverture même s'il faut veiller à maintenir la participation aux soins prénatals. Cela pourrait permettre d'accompagner la délivrance du TPIg pendant que des mesures visant à remédier aux inégalités en matière de soins prénatals sont mises en œuvre. Il convient de tenir compte des facteurs contextuels tels que les valeurs et les préférences des utilisatrices finales, les coûts, la couverture et la pérennité des autres solutions instaurées pour la délivrance de l'intervention.

Résistance aux médicaments

Le TPIg-SP semble être à l'origine de la sélection de mutations de résistance aux antifoliques qui sont associées à une augmentation faible à modérée de la pharmacorésistance. Cependant, aucun élément convaincant ne démontre une sélection favorisant des mutations clés, telles que *dhpsA581G*, qui est associée à la perte d'efficacité du TPIg-SP (Plowe, [éléments de preuve non publiés](#)). Les éléments ne sont pas non plus suffisants pour justifier un retrait du TPIg-SP dans les zones où la prévalence de la mutation *dhpsA581G* dépasse le seuil de 10 % (Plowe, [éléments de preuve non publiés](#)). Même si la capacité du TPIg-SP à éliminer les infections existantes et à prévenir les nouvelles est amoindrie dans les zones où une résistance élevée à très élevée est présente, l'intervention réduit malgré tout le faible poids à la naissance et l'anémie maternelle. Par conséquent, le TPIg-SP doit continuer à être utilisé dans les zones où la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine est élevée jusqu'à ce que des alternatives plus efficaces soient trouvées pour la chimioprévention du paludisme.

Contre-indications

Le TPIg n'est pas recommandé avant la semaine 13 de la grossesse, ni pour les femmes qui sont atteintes d'une maladie aiguë sévère, qui sont dans l'incapacité de prendre des médicaments par voie orale, qui ont reçu une dose de l'un des médicaments utilisés pour le TPIg au cours des 30 derniers jours ou qui sont allergiques à l'un des composants de l'association SP. Le TPIg-SP ne doit pas être administré aux femmes qui reçoivent un traitement ou une prophylaxie à base de sulfamide, y compris le cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) contre l'infection à VIH. Il a été démontré que de fortes doses d'acide folique (dose quotidienne ≥ 5 mg) nuisent à l'efficacité antipaludique de la SP et seules des formulations à faible dose (c'est-à-dire 0,4 mg par jour) doivent être co-administrées en concomitance avec la SP.

Autres considérations

L'ensemble des informations concernant le TPIg doivent être mises à la disposition des femmes enceintes. Comme pour toutes les interventions sanitaires, le consentement de la femme enceinte doit être obtenu avant de lui administrer le TPIg.

Éléments probants

Bénéfices et risques	Chez la mère
	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie : l'administration du traitement préventif intermittent pendant la grossesse par l'association sulfadoxine-pyriméthamine (TPIg-SP) pourrait réduire l'anémie maternelle (rapport de risques : 0,90 ; IC à 95 % : 0,87–0,93 ; preuves peu fiables) et augmenter le taux d'hémoglobine maternelle (différence moyenne : 0,19 g/dL plus élevée ; IC à 95 % : 0,15–0,22 g/dL plus élevée ; preuves peu fiables) pour chaque dose de SP reçue quel que soit le statut en matière de gestité. L'effet est plus faible mais reste significatif dans les zones où la résistance à la SP est la plus élevée¹ (réduction du risque relatif : 8,2 % ; IC à 95 % : 3–13 %). Le TPIg-SP a également réduit l'anémie maternelle dans les zones où le <i>PfPR</i>₂₋₁₀ <3 % (rapport de risques : 0,91 ; IC à 95 % : 0,85–0,97). • Infection palustre placentaire et maternelle à l'accouchement : par rapport à l'absence de TPIg-SP, le TPIg-SP réduit probablement l'infection placentaire (rapport de risques :

0,78 ; IC à 95 % : 0,74–0,84 ; preuves modérément fiables) et l'infection palustre maternelle à l'accouchement (rapport de risques : 0,80 ; IC à 95 % : 0,75–0,85 ; preuves modérément fiables) pour chaque dose de SP reçue quel que soit le statut en matière de gestité. Dans l'ensemble, le TPIg-SP était associé à une réduction de 20 % (IC à 95 % : 16–24 %) du paludisme placentaire ou maternel à l'accouchement par rapport à l'absence de TPIg-SP. L'effet était plus important au cours des première et deuxième grossesses (24 % ; IC à 95 % : 19–29 %) qu'au cours de la troisième grossesse ou des grossesses suivantes (17 % ; IC à 95 % : 13–20 %). L'efficacité avait tendance à être réduite à mesure que la résistance augmentait, avec une réduction du risque relatif de 28 % (IC à 95 % : 20–36 %) dans la strate de résistance la plus faible et de 22 % (IC à 95 % : 14–29 %), 8 % (IC à 95 % : 0–7 %) et -5 % (IC à 95 % : -16–5 %) dans les strates de résistance modérée, élevée et très élevée, respectivement. L'effet du TPIg-SP dans les zones avec un $PfPR_{2-10} < 3\%$ était variable (rapport des risques pour le paludisme maternel : 0,73 ; IC à 95 % : 0,53–1,01 ; et pour le paludisme placentaire : 0,89 ; IC à 95 % : 0,68–1,15).

- **Événements indésirables** : le TPIg-SP présentait une prévalence groupée d'événements indésirables de 14,3 % (IC à 95 % : 4,9–27,5 %) et une prévalence groupée d'événements indésirables graves de 3,84 % (IC à 95 % : 2,20–5,88 %). Dans deux essais comparant le TPIg-SP à un placebo ou à la prise en charge des cas, le rapport de risques groupé a montré que le TPIg-SP pouvait réduire les événements indésirables chez la mère (rapport de risques : 0,56 ; IC à 95 % : 0,30–1,01 ; preuves modérément fiables). Des réactions cutanées ont été rapportées dans de rares cas : la prévalence groupée était de 0,4 % (IC à 95 % : 0,2–0,7 %) chez toutes les femmes ayant pris le TPIg-SP, sans augmentation significative dans les deux essais comparant le TPIg-SP à un placebo ou à la prise en charge des cas (rapport de risques groupé : 1,24 ; IC à 95 % : 0,34–4,58).
- **Mortalité maternelle** : l'effet du TPIg-SP sur la mortalité maternelle est mal documenté. Il est possible que le TPIg-SP entraîne peu ou pas de différence sur la mortalité maternelle (rapport de risques : 1,17 ; IC à 95 % : 0,49–2,80 ; preuves peu fiables).

Aucune des études incluses dans la revue systématique n'a rendu compte de l'**infection palustre**, du **paludisme grave** ou de l'**hospitalisation maternelle**.

Chez le fœtus et le nourrisson

- **Poids à la naissance** : le TPIg-SP réduit probablement le faible poids à la naissance pour chaque dose de SP reçue par rapport à l'absence de TPIg-SP (rapport de risques : 0,75 ; IC à 95 % : 0,71–0,78 ; preuves peu fiables) quel que soit le statut en matière de gestité. La réduction du risque relatif est légèrement plus élevée pour la première et la deuxième grossesse (26 % ; IC à 95 % : 21–31 %) que pour la troisième grossesse ou les grossesses suivantes (21 % ; IC à 95 % : 16–26 %). Par rapport à l'absence de TPIg-SP, chaque dose de TPIg-SP reçue augmente vraisemblablement le poids moyen à la naissance des nouveau-nés quel que soit le statut en matière de gestité des mères (différence moyenne : 57 g plus élevée ; IC à 95 % : 44–69 g ; preuves modérément fiables). Le TPIg-SP était associé à une augmentation moyenne du poids à la naissance de 67 g (IC à 95 % : 50–85 g) chez les nouveau-nés issus d'une première ou d'une deuxième grossesses et de 43 g (IC à 95 % : 26–60 g) chez les nouveau-nés issus d'une troisième grossesse ou plus. La réduction du risque relatif d'un faible poids à la naissance diminuait avec l'augmentation de la résistance à l'association SP ; elle restait significative dans les zones où la résistance était élevée (réduction du risque relatif : 23 % ; IC à 95 % : 16–29 %), mais devenait non significative dans les zones où la résistance à la SP était la plus élevée (réduction du risque relatif : 16 % ; IC à 95 % : -4–32 %). La différence moyenne dans le poids à la naissance était de 65 g (IC à 95 % : 44–87 g), 66 g (IC à 95 % : 45–88 g) et 46 g (IC à 95 % : 27–66 g) dans les zones où la résistance à la SP était la plus faible, moyenne et élevée, respectivement. Il y avait une différence moyenne non significative de 11 g (IC à 95 % : -9–32 g) dans les zones où la résistance était la plus élevée.
- **Issues défavorables de la grossesse** : chaque dose de TPIg-SP reçue est susceptible de réduire la prématurité par rapport à l'absence de TPIg-SP (rapport de risques : 0,76 ; IC à 95 % : 0,71–0,81 ; preuves très peu fiables). Cependant, il est difficile d'évaluer le lien entre prématurité et nombre de doses de SP étant donné que par définition, la prématurité réduit

la possibilité de recevoir plus de doses de SP. On ne sait pas si le TPIg-SP réduit les mortalités et les avortements spontanés par rapport à l'absence de TPIg-SP (rapport de risques : 0,68 ; IC à 95 % : 0,59–0,78 ; preuves très peu fiables).

Aucune des études incluses dans la revue systématique n'a rendu compte de l'**infection palustre**, de l'**anémie**, du **paludisme grave**, des **hospitalisations** ou des **décès**.

La revue systématique contient davantage d'informations sur les éléments probants (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

¹ La résistance était définie comme faible (Ala437Gly <75 % en Afrique centrale/de l'Ouest ou Lys540Glu <40 % en Afrique orientale/australe), moyenne (Ala437Gly ≥75 % en Afrique centrale/de l'Ouest ou Lys540Glu 40–60 % et Ala581Gly <5 % en Afrique orientale/australe), élevée (Lys540Glu ≥60 % et Ala581Gly <5 % en Afrique orientale/australe) et très élevée (Lys540Glu ≥60 % et *dhps* Ala581Gly ≥5 % en Afrique orientale/australe).

Qualité de l'évidence

Modérée

Pour l'ensemble des critères évalués, les preuves étaient très peu à modérément fiables. Pour un certain nombre des critères que le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a jugés importants, les preuves étaient classées comme modérément fiables. Le GDG a noté que l'effet du TPIg-SP était important dans tous les contextes de transmission et de résistance. Par conséquent, le GDG a considéré que les éléments de preuve pour les critères d'intérêt étaient globalement modérément fiables. Cela découle du grand nombre d'études observationnelles qui fournissent des informations utiles à la mise à jour des présentes lignes directrices, en s'appuyant sur les données initiales plus robustes provenant d'essais contrôlés randomisés.

L'onglet « Preuve de recherche » qui est associé à cette recommandation en ligne (ou l'annexe correspondante dans la version PDF) contient davantage d'informations sur l'évaluation de la fiabilité des éléments de preuve.

Valeurs et préférences

Les préférences et les valeurs de la population cible ont été déterminées par :

- une consultation avec la société civile, qui a indiqué que la chimioprévention pour prévenir le paludisme chez les femmes enceintes était considérée comme une priorité dans les zones d'endémie (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)) ;
- une synthèse des facteurs contextuels issus des études sur le TPIg-SP, même si celles-ci manquaient de données sur la façon dont le TPIg-SP était accueilli (Rodriguez *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Le vote du GDG sur les valeurs et les préférences était réparti équitablement entre « Probablement pas d'incertitude ou de variabilité importante » et « Incertitude ou variabilité peut-être importante » pour ce qui est de la façon dont les résultats du TPIg sont appréciés dans les différents contextes. Le vote a été répété et est resté partagé. Les participants ayant voté pour « Incertitude ou variabilité peut-être importante » estimaient que le TPIg pouvait être accueilli de manière variable selon le contexte de transmission et de résistance. Le consensus auquel est parvenu le GDG n'était pas de dire que les valeurs et les préférences sont variables, mais plutôt de mettre en évidence les deux positions.

Le rapport de consultation de la société civile contient davantage d'informations (CS4ME, [éléments de preuves non publiés](#)).

Ressources

Un essai randomisé à l'échelle de l'individu et contrôlé contre placebo qui a été mené dans un contexte de transmission modérée au Mozambique a mis en évidence que le TPIg-SP est une intervention qui présente un très bon rapport coût-efficacité [92]. Sur la base de données datant

de 2007, le coût financier de l'administration de deux doses de TPIg-SP dans le cadre des soins prénatals était d'environ 435,79 dollars des États-Unis (USD) pour 1000 femmes enceintes. Au total, l'administration de deux doses de TPIg-SP à 1000 femmes enceintes a permis de faire une économie de 422,74 USD au système de santé, dont 43 % ont été attribués à la réduction du nombre d'hospitalisations. En conséquence, le coût net de l'intervention était de 13,17 USD pour 1000 femmes enceintes. Pour les femmes vues dans le service ambulatoire, le TPIg-SP a permis aux ménages de réaliser des économies non négligeables (33,89 USD pour les coûts directs ; IC à 95 % : 6,10–77,20 ; et 83,79 USD pour les coûts indirects ; IC à 95 % : 29,60–148,30). Cela étant, cela n'a pas permis de réaliser des économies statistiquement significatives pour les femmes qui ont dû être hospitalisées pour un paludisme (8,20 USD pour les coûts directs ; IC à 95 % : -42,80–55,80 ; et 11,44 USD pour les coûts indirects ; IC à 95 % : -20,50–42,70). L'administration du TPIg-SP à 1000 femmes enceintes devrait permettre d'éviter 18,9 décès néonataux (IC à 95 % : 4,4–33,8), soit 555,2 années de vie ajustées sur l'incapacité ou DALY (IC à 95 % : 129,0–992,0) . Cette étude a déterminé les valeurs seuils de certaines variables au-delà desquelles le TPIg-SP ne présentait plus un bon rapport coût-efficacité. C'était le cas lorsque la fréquentation des soins prénatals était inférieure à 37,5 %, que l'efficacité protectrice conférée par le TPIg-SP vis-à-vis de l'infection maternelle était inférieure à 15 %, que l'incidence du paludisme clinique chez la mère était inférieure à 0,15 personne-année d'exposition au risque ou que le taux de létalité maternelle était inférieur à 0,15 %.

D'après les données en provenance du Mozambique, les coûts d'intervention liés à l'administration de deux doses de SP pour le TPIg étaient de 41,46 USD par DALY évitée, contre 7,28 USD par DALY évitée pour trois doses (120)(121). Il a été établi que le coût d'une dose de TPIg-SP est compris entre 0,63 USD et 0,79 USD (121)(122).

Le GDG a estimé que la mise en œuvre du TPIg-SP était associée à des coûts négligeables et à des économies, et que les éléments de preuve sur les ressources nécessaires étaient modérément fiables. Le GDG a considéré que le TPIg est vraisemblablement d'un bon rapport coût-efficacité par rapport à l'absence d'intervention.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Rodriguez *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Équité Il s'est avéré que dans 13 études, l'âge, la situation matrimoniale, la religion et le fait de vivre dans une zone rurale avaient influencé l'adoption du TPIg-SP. Les femmes âgées de moins de 20 ans étaient généralement les moins susceptibles de recevoir trois doses de TPIg-SP alors que celles âgées de 25 à 34 ans avaient le plus tendance à bénéficier du TPIg-SP. Les conditions socioéconomiques, notamment le niveau d'instruction, le statut professionnel et l'indice de richesse, avaient également une influence sur le recours au TPIg. Le fait d'être mariée et d'avoir un niveau d'instruction plus élevé était associé à une augmentation de la participation, et certaines études ont mis en évidence une association forte entre le statut professionnel et le recours au TPIg-SP. Dans de nombreuses études, les femmes dont l'indice de richesse allait de « moyennement riches » à « les plus riches » avaient davantage recours au TPIg-SP que les femmes faisant partie des catégories de richesse « les plus pauvres » à « pauvres » ; cette observation concerne également le fait de recevoir au moins trois doses de SP dans le cadre du TPIg. Vivre en milieu rural n'était pas associé de façon systématique à une amélioration de la prise du TPIg-SP. Les études menées au Burkina Faso, en République de Côte d'Ivoire et en République de Sierra Leone ont mis en évidence que les femmes qui vivaient dans des zones rurales étaient plus susceptibles de prendre les doses recommandées de TPIg-SP, tandis que des études menées en République du Ghana, en République du Malawi et en République fédérale du Nigéria ont indiqué que vivre en milieu urbain était associé à une augmentation de la prise du TPIg-SP par rapport au fait de vivre en milieu rural. Vivre à plus de 5 km d'un établissement de santé était également associé à une plus faible prise du TPIg-SP.

Le GDG a considéré que l'équité en santé du TPIg varie en fonction des facteurs contextuels, en particulier ceux qui ont une influence sur l'accès aux services de soins prénatals. Les programmes de TPIg qui cherchent à lutter contre les inégalités amélioreront probablement la couverture du TPIg et les issues de la grossesse.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Rodriguez *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Acceptabilité Le TPIg a été généralement accepté par les femmes enceintes. Il a été démontré qu'une meilleure connaissance du TPIg augmentait l'acceptation de l'intervention et la prise du traitement. La fréquentation des centres de soins prénatals est l'un des principaux facteurs influençant l'acceptation du TPIg-SP par les patientes. Dans de nombreuses études, le recours au TPIg-SP augmentait avec l'instauration précoce de séances d'éducation et de conseil au centre de soins prénatals, en particulier au cours du premier trimestre, ainsi qu'avec la fréquence des consultations prénatales. En général, les femmes qui étaient préoccupées par les effets secondaires de la SP étaient moins enclines à prendre le nombre recommandé de doses de TPIg-SP.

Le GDG a estimé que le TPIg était vraisemblablement acceptable pour les principales parties prenantes.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Rodriguez *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Faisabilité Les connaissances et la formation limitées du personnel sur la prévention et la prise en charge du paludisme pendant la grossesse, y compris les indications du TPIg-SP, sont des facteurs contribuant à une faible utilisation de ce traitement. Certains agents de santé se sont dit préoccupés par le manque de formation continue pour mettre à jour leurs connaissances, même si cela était variable selon le pays et le lieu. Les ruptures de stock de SP, la prescription insuffisante de SP (moins de trois doses) et le manque de personnel font partie des autres facteurs compromettant la délivrance du TPIg. Le traitement sous surveillance directe était généralement, mais pas systématiquement, associé à une amélioration de la mise en œuvre du TPIg-SP. Le recours au traitement sous surveillance directe était variable : entre 5 % et 67 % des femmes enceintes ont déclaré avoir pris le TPIg-SP selon ce protocole (123)(124)(125)(126).

Le GDG a estimé que la mise en œuvre du TPIg était faisable, dans la mesure où elle est effectuée dans le cadre des soins prénatals.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Rodriguez *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Justification

Cette recommandation a été élaborée en suivant l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (127).

Sources des informations

L'élaboration de la recommandation a reposé sur une revue systématique (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]) et sur un rapport reprenant les éléments de preuve issus d'études publiées sur les facteurs contextuels liés à la mise en œuvre du TPIg (Rodriguez *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)), notamment le rapport coût-efficacité, la faisabilité, l'équité, les valeurs et l'acceptabilité. Ces sources d'information ont été complétées par un examen transversal de la chimioprévention et de la pharmacorésistance (Plowe, [éléments de preuve non publiés](#)), un rapport de consultation de la société civile sur la chimioprévention (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)) et la contribution des membres du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) qui comprenaient des représentants actuellement en fonction au sein de programmes nationaux de lutte contre le paludisme et leurs prédécesseurs. Le GDG a bénéficié de l'aide d'un groupe d'orientation composé de représentants des Départements OMS Santé sexuelle et reproductive, et recherche, et Santé et développement de l'enfant.

La revue systématique a porté sur la question PICO (*population, intervention, comparison, outcome*) du GDG visant à déterminer si les femmes, quel que soit leur statut en matière de gestité, doivent recevoir l'association SP en tant que chimioprévention du paludisme pour réduire la charge de morbidité pendant la grossesse, et/ou les issues défavorables de la grossesse et de la naissance. La revue systématique a notamment évalué l'influence potentielle de la gestité, de l'intensité de la transmission du paludisme et de la résistance à la SP sur l'efficacité du TPIg-SP.

Les critères qui présentaient le plus d'intérêt et que le GDG a examinés dans la revue systématique étaient l'anémie maternelle et le faible poids à la naissance. Parmi les autres critères d'intérêt figuraient pour la mère : le paludisme clinique, l'infection placentaire, le paludisme grave, les événements indésirables, l'hospitalisation et le décès ; pour le fœtus/nourrisson : les issues défavorables de la grossesse (avortement spontané, mortinaissance ou prématurité), l'infection palustre, l'anémie, le paludisme grave, les hospitalisations et le décès. Au total, la revue systématique a utilisé 102 études et les données de 105 276 participantes, à savoir sept essais comparant le TPIg-SP à un placebo ou à la détection passive des cas, 12 essais ou cohortes suivant des femmes qui avaient reçu le TPIg-SP et 83 études observationnelles. Tous les statuts en matière de gestité étaient couverts. Toutes les études incluses avaient été menées en Afrique subsaharienne ; davantage en Afrique centrale et de l'Ouest (59,3 %) qu'en Afrique orientale et australe (40,7 %). Étant donné que le TPIg est une intervention dont l'efficacité a été démontrée, aucun nouvel essai contrôlé contre placebo n'a été mené depuis la dernière mise à jour de la recommandation relative au TPIg pour des raisons éthiques. C'est pourquoi cette revue comprenait un grand nombre d'études observationnelles.

Récapitulatif des positions du GDG

Le tableau des éléments probants ayant éclairé la prise de décision restitue les preuves issues de la revue systématique dont le GDG a tenu compte. Le GDG a estimé que : le bilan des effets souhaitables et non souhaitables était en faveur du TPIg ; la mise en œuvre du TPIg par le biais des consultations prénatales était associée à des coûts négligeables et à des économies ; les éléments de preuve sur les ressources nécessaires étaient modérément fiables ; et le TPIg était vraisemblablement d'un bon rapport coût-efficacité, probablement acceptable pour les principales parties prenantes et possible à mettre en œuvre. Le GDG a conclu qu'une recommandation forte devait être formulée en faveur du TPIg compte tenu de ses effets bénéfiques modérés, du petit nombre de ses effets non souhaitables et des éléments de preuve modérément fiables.

Implementation

Voir le document d'orientation en matière de politiques de l'OMS sur le traitement préventif intermittent pour le paludisme lors de la grossesse à la sulfadoxine-pyriméthamine – TPIp-SP (en anglais) (128) et les [Recommandations de l'OMS concernant les soins prénatals pour que la grossesse soit une expérience positive](#) (130). Un [guide de terrain sur le déploiement communautaire du traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse avec la sulfadoxine-pyriméthamine](#) a été publié en janvier 2024 (129). Un manuel pour l'adaptation au niveau local des interventions contre le paludisme est en cours d'élaboration.

Evaluation

La sécurité et les répercussions des programmes de TPIg doivent faire l'objet d'un suivi régulier. L'effet du TPIg peut être évalué à l'aide des données de routine sur les accouchements à l'hôpital, et des données transmises par les centres de soins et/ou les agents de santé communautaires.

Lorsque les médicaments sont utilisés pour la chimioprévention, leur efficacité doit être surveillée en suivant le [protocole OMS d'étude de l'efficacité de la chimioprévention](#) (CPES, pour *chemoprevention efficacy study*). Même si l'effet potentiel de la chimioprévention sur la propagation de la pharmacorésistance peut être surveillé par l'analyse des marqueurs moléculaires qui sont associés aux résultats du traitement, la corrélation entre les marqueurs moléculaires et l'efficacité des antipaludiques utilisés pour la chimioprévention n'est pas claire et les résultats doivent être interprétés avec précaution. Étant donné que l'association SP continue de donner des résultats positifs pour la mère et l'enfant, même dans les zones de résistance élevée à la SP, il est possible que les administrateurs des programmes nationaux de lutte contre le paludisme souhaitent poursuivre les programmes de TPIg-SP malgré une efficacité moindre sur des paramètres spécifiques du paludisme.

Besoins de recherche

Plusieurs lacunes en matière de preuves ont été recensées concernant le TPIg. Aucune ne doit empêcher de l'adopter et de le mettre en œuvre. Cela étant, son effet pourrait vraisemblablement être renforcé en déterminant :

- l'efficacité d'autres schémas thérapeutiques, y compris l'association SP + dihydroartémisinine-pipéraquline (DHAP) ;
- l'effet non antipaludique de la SP sur les issues de la grossesse¹ ;
- l'efficacité d'autres approches pour délivrer le TPIg (par exemple, les approches communautaires) afin d'améliorer son adoption et de remédier aux inégalités dans la couverture par rapport à un investissement comparable dans les services de soins prénatals.

L'OMS examinera les données sur la sécurité et l'efficacité des solutions de remplacement de la SP pour le TPIg lorsque les méta-analyses correspondantes seront disponibles.

¹ Même si l'on observe une perte quasi-complète des effets antipaludiques de l'association SP dans les zones où la résistance est très élevée, la SP continue d'avoir des effets positifs sur la croissance fœtale et l'anémie maternelle. Cela peut passer par une voie sans lien avec le paludisme, ce qui concorde bien

avec les résultats de la méta-analyse de données individuelles de patientes, y compris les données issues de six essais ayant comparé le TPIg par DHAP et le TPIg par SP. Les données ont montré que le TPIg avec la DHAP était beaucoup plus efficace qu'avec la SP pour réduire le paludisme dans les zones où la résistance à la SP était élevée. Cependant, cela ne s'est pas traduit par une amélioration de l'issue de la grossesse, principalement parce que la SP était associée à une meilleure croissance fœtale et donc à des poids moyens plus élevés à la naissance quel que soit le statut en matière de gestité. Cela peut être dû aux propriétés antimicrobiennes à large spectre de la sulfadoxine, un sulfamide à action prolongée, et à la réduction du risque d'infections bactériennes persistantes qui en découle, et/ou à son influence sur le microbiome intestinal maternel et/ou à sa capacité à réduire l'inflammation (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

4.2.2 Chimio-prévention du paludisme pérenne (CPP) - auparavant appelé traitement préventif intermittent du nourrisson (TPIIn)

La chimio-prévention du paludisme pérenne (CPP) correspond à l'administration d'un traitement complet avec un médicament antipaludique à des intervalles prédéfinis, que l'enfant soit infecté ou non par le paludisme, afin de prévenir la maladie dans les contextes de transmission modérée à forte du paludisme pérenne. L'objectif de la CPP est de protéger les jeunes enfants en établissant des concentrations préventives de médicament antipaludique dans le sang de manière à éliminer les infections existantes et à prévenir les nouvelles infections pendant la période où le risque que les enfants

développent un paludisme grave est le plus élevé. Auparavant, cette recommandation renvoyait au traitement préventif intermittent du nourrisson (TPIIn). Depuis la recommandation initiale, des données supplémentaires sont venues démontrer l'utilité de la chimio-prévention du paludisme chez les enfants âgés de 12 à 24 mois. Le nom a été changé en CPP parce que la recommandation actualisée ne limite plus l'intervention spécifiquement aux nourrissons et mentionne les contextes de transmission du paludisme dans lesquels l'intervention doit être envisagée.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention, Modérée qualité de l'évidence

Chimio-prévention du paludisme pérenne (2022)

Dans les zones de transmission modérée à forte du paludisme pérenne, les enfants qui font partie des tranches d'âge présentant un risque élevé de développer un paludisme grave peuvent recevoir des médicaments antipaludiques à des intervalles prédéfinis pour réduire la charge de morbidité.

- *Le calendrier d'administration de la chimio-prévention du paludisme pérenne (CPP) doit reposer sur la courbe des hospitalisations pour paludisme grave en fonction de l'âge, sur la durée de la protection conférée par le médicament sélectionné, ainsi que sur la faisabilité et l'accessibilité économique de chaque traitement supplémentaire de CPP (voir « Conseils pratiques »).*
- *La sulfadoxine-pyriméthamine (SP) a été grandement utilisée pour la chimio-prévention en Afrique, y compris pour la CPP. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) se sont avérées efficaces lorsqu'elles ont été utilisées pour la CPP, mais les éléments de preuve concernant leur sécurité, leur efficacité, leur rapport coût-efficacité et l'observance des schémas thérapeutiques sur plusieurs jours dans le contexte de la CPP sont limités.*
- *Auparavant, la CPP était recommandée chez les nourrissons (<12 mois) en tant que traitement préventif intermittent du nourrisson (TPIIn). Depuis la recommandation initiale, des données supplémentaires sont venues démontrer l'utilité de la chimio-prévention du paludisme chez les enfants âgés de 12 à 24 mois.*
- *Le Programme élargi de vaccination (PEV) reste une plateforme importante pour la mise en œuvre de la CPP. D'autres méthodes de délivrance peuvent être explorées pour optimiser l'accès à la CPP et son intégration à d'autres interventions de santé.*
- *Les contextes de transmission modérée à forte du paludisme pérenne sont définis comme des zones dans lesquelles la prévalence du parasite *P. falciparum* est supérieure à 10 % ou dans lesquelles l'incidence parasitaire annuelle est supérieure à 250 pour 1000 (30). Ces seuils sont indicatifs et ne doivent pas être considérés comme immuables pour déterminer s'il est possible d'appliquer la recommandation relative à la CPP.*

Conseils pratiques

Médicaments antipaludiques

L'OMS recommande que les médicaments utilisés pour la CPP soient différents de ceux utilisés pour le traitement de première intention du paludisme. L'association SP a été beaucoup employée pour la chimio-prévention en Afrique et s'est avérée efficace, sûre, bien tolérée, facilement disponible et peu coûteuse. La SP a été évaluée dans 10 essais sur la CPP, l'artésunate-amodiaquine (AS+AQ) dans un essai, la DHAP dans un essai et la sulfadoxine-pyriméthamine + artésunate (SP+AS) dans un essai également (131). Tous les schémas thérapeutiques se sont avérés efficaces pour réduire le paludisme clinique. Même si les CTA se sont avérées efficaces lorsqu'elles ont été utilisées pour la CPP, les éléments de preuve concernant leur sécurité (notamment leur éventuelle toxicité cumulative), leur efficacité, leur rapport coût-efficacité et

l'observance des schémas thérapeutiques sur plusieurs jours dans le contexte de la CPP chez les jeunes enfants sont limités. Il est préférable d'avoir recours à un schéma thérapeutique qui peut être administré en dose unique sous surveillance directe, comme c'est le cas pour la SP, plutôt qu'à des protocoles sur plusieurs jours.

Tranche d'âge

La tranche d'âge cible doit être identifiée à l'aide des données locales sur la répartition des hospitalisations pour paludisme et du paludisme grave selon l'âge. Auparavant, la CPP était recommandée chez les nourrissons (<12 mois) en tant que TPI n d'après les éléments de preuve générés dans cette tranche d'âge et la constatation de la charge de morbidité qu'ils supportent. Depuis la recommandation initiale, des données supplémentaires sont venues démontrer l'utilité de la chimioprévention du paludisme chez les enfants âgés de 12 à 24 mois. Trois études ont évalué des doses de CPP chez des enfants âgés de 12 à 15 mois (132)(133)(134) et une étude a évalué l'administration de doses mensuelles chez des enfants dont l'âge allait jusqu'à 24 mois (135). Les éléments de preuve issues des programmes de chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS), où l'âge de la population cible coïncide en partie avec celui de la CPP, montrent également que l'effet de la chimioprévention sur la charge de morbidité peut être maintenu au-delà de la première enfance avec des doses supplémentaires. Cependant, on dispose de peu d'informations sur la sécurité et l'efficacité de la chimioprévention du paludisme chez les enfants âgés de >15 mois dans les contextes de transmission permanente.

Posologie

Les enfants qui font partie des tranches d'âge où le risque de développer une forme grave de la maladie est accru doivent recevoir un traitement antipaludique complet, à la dose thérapeutique recommandée, sous forme de CPP. Dans la mesure du possible, la posologie du médicament doit être déterminée en fonction du poids de l'enfant, la dose devant être choisie selon l'âge uniquement dans les situations où le poids de l'enfant n'est pas connu.

Fréquence

Le calendrier de la CPP doit reposer sur la durée de l'efficacité protectrice du médicament sélectionné, ainsi que sur la possibilité d'administrer chaque traitement supplémentaire de CPP. Les doses de SP doivent être administrées à au moins un mois d'intervalle. Huit essais ont évalué l'administration de 3 à 6 doses de SP pour la CPP au cours de la première année de vie. Quatre essais ont évalué l'administration de 1 à 12 doses de SP pour la CPP au cours de la deuxième année de vie. La sécurité et les répercussions des programmes de CPP doivent faire l'objet d'un suivi régulier.

Délivrance

Le Programme élargi de vaccination (PEV) reste une plateforme importante pour administrer la CPP, en particulier au cours de la première année de vie. Pour les enfants âgés de plus de 1 an, il peut être possible de mettre à profit le PEV ou d'autres consultations médicales de routine, ou d'instituer de nouvelles rencontres. Des recherches sur d'autres approches visant à fournir la CPP en dehors du calendrier du PEV peuvent se justifier. Il convient de tenir compte des facteurs contextuels tels que les valeurs et les préférences des utilisateurs finaux, les coûts, la couverture et la pérennité des autres solutions instaurées pour la délivrance de l'intervention.

Résistance aux médicaments

Les répercussions de la pharmacorésistance sur la protection conférée par la CPP avec l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) ne sont actuellement pas clairement définies. Il a été démontré que la durée de protection apportée par la SP était de 42 jours lorsque les parasites ne présentaient pas de mutations de résistance. Elle était réduite à 21 jours lorsque 89 % des parasites étaient porteurs de la quintuple mutation (136). Lorsque la fréquence de la mutation *Pfdhps540* allait jusqu'à 50 %, 3 à 4 doses de CPP avec la SP ont réduit le paludisme clinique à hauteur de 30 % au cours de la première année de vie (136). Cependant, lorsque la fréquence de la mutation *Pfdhps540* était de 89 %, aucun effet protecteur global de la CPP n'a été observé (136). L'efficacité de la SP pour le traitement est affectée par la fréquence des parasites porteurs de mutations, mais il existe peu de preuves selon lesquelles la fréquence des marqueurs moléculaires est prédictive de l'efficacité de la CPP.

Contre-indications

La CPP n'est pas recommandée pour les personnes qui reçoivent déjà d'autres formes de chimioprévention du paludisme (par exemple, une chimioprévention du paludisme saisonnier [CPS] ou une administration de masse de médicaments [AMM]). Même si, en principe, la CPP et la CPS pourraient être dispensées à différentes tranches d'âge au sein de la même zone géographique, par exemple dans les endroits où l'on observe une transmission permanente du paludisme avec des pics saisonniers, on ne dispose pas d'expérience opérationnelle de la mise en œuvre conjointe de ces stratégies. Pour l'heure, la CPP n'a encore jamais été administrée en concomitance avec le vaccin antipaludique RTS,S/AS01.

La CPP n'est pas recommandée chez les enfants qui sont atteints d'une maladie aiguë sévère, qui sont dans l'incapacité de prendre des médicaments par voie orale, qui ont reçu une dose de l'un des médicaments utilisés pour la CPP au cours des 30 derniers jours ou qui sont allergiques à l'un des médicaments utilisés pour la CPP. La CPP avec la SP ne doit pas être

administrée aux personnes qui reçoivent un traitement ou une prophylaxie à base de sulfamide, y compris le cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole).

Autres considérations

L'ensemble des informations concernant la CPP doivent être mises à la disposition des personnes qui ont la charge des enfants et des principales parties prenantes, telles que les responsables gouvernementaux et les chefs religieux. Comme pour toutes les interventions sanitaires, le consentement de la personne qui s'occupe de l'enfant doit être obtenu au nom de l'enfant avant l'administration de la CPP.

Éléments probants

Bénéfices et risques

- **Paludisme clinique**: la chimioprévention du paludisme pérenne (CPP) réduit probablement le risque de paludisme clinique par rapport au placebo ou à l'absence de CPP lors de l'utilisation de SP (rapport des taux : 0,78 ; IC à 95 % : 0,69–0,88), d'AS-AQ (rapport des taux : 0,75 ; IC à 95 % : 0,61–0,94), de DHAP (rapport des taux : 0,42 ; IC à 95 % : 0,33–0,54) (preuves toutes modérément fiables) ou de SP+SA (rapport des taux : 0,78 ; IC à 95 % : 0,62–0,97 ; preuves fiables).
- **Paludisme grave** : la CPP pourrait réduire le risque de paludisme grave par rapport au placebo ou à l'absence de CPP lors de l'utilisation de SP (rapport des taux : 0,92 ; IC à 95 % : 0,47–1,81 ; preuves peu fiables), mais pourrait augmenter le risque de paludisme grave lors de l'utilisation de DHAP (rapport des taux : 1,29 ; IC à 95 % : 0,28–5,98 ; preuves peu fiables). Les études incluses n'ont fait état d'aucun élément de preuve concernant l'effet de la CPP sur le paludisme grave avec les associations AS-AQ ou SP+AS.
- **Anémie** : la CPP réduit probablement le risque d'anémie par rapport au placebo ou à l'absence de CPP lors de l'utilisation de SP (rapport des taux : 0,82 ; IC à 95 % : 0,68–0,98), d'AS-AQ (rapport des taux : 0,77 ; IC à 95 % : 0,53–1,12) ou de SP+AS (rapport des taux : 0,72 ; IC à 95 % : 0,49–1,07) (preuves toutes modérément fiables). Aucune donnée n'était disponible avec la DHAP pour ce critère dans la méta-analyse.
- **Hospitalisations toutes causes confondues** : la CPP réduit probablement les hospitalisations par rapport au placebo ou à l'absence de CPP lors de l'utilisation de SP (rapport des taux : 0,85 ; IC à 95 % : 0,78–0,93 ; preuves modérément fiables) et a probablement peu d'effet lors de l'utilisation d'AS-AQ (rapport des taux : 0,98 ; IC à 95 % : 0,76–1,27 ; preuves modérément fiables), de SP+AS (rapport des taux : 0,92 ; IC à 95 % : 0,71–1,20 ; preuves modérément fiables) ou de DHAP (rapport des taux : 1,58 ; IC à 95 % : 0,46–5,42 ; preuves peu fiables). La revue systématique n'a pas porté sur les hospitalisations dues spécifiquement au paludisme.
- **Mortalité toutes causes confondues**: la CPP réduit probablement le risque de décès par rapport au placebo ou à l'absence de CPP lors de l'utilisation de SP (rapport de risques : 0,93 ; IC à 95 % : 0,74–1,15 ; preuves modérément fiables) ou de SP+AS (rapport de risques : 0,83 ; IC à 95 % : 0,36–1,89 ; preuves modérément fiables), et pourrait réduire la mortalité lors de l'utilisation de DHAP (rapport de risques : 0,33 ; IC à 95 % : 0,01–8,08 ; preuves peu fiables). Même si les preuves disponibles donnent à penser que l'association AS-AQ augmente probablement le risque de décès (rapport de risques : 1,21 ; IC à 95 % : 0,58–2,55 ; preuves modérément fiables), ce n'est pas ce qui est constaté en pratique et il est possible qu'il y ait peu ou pas de différence.
- **Parasitémie** : la CPP réduit probablement le risque de parasitémie par rapport au placebo ou à l'absence de CPP lors de l'utilisation de SP (rapport des taux : 0,66 ; IC à 95 % : 0,56–0,79 ; preuves modérément fiables). Aucune donnée n'était disponible avec l'AS-AQ, la SP+AS ou la DHAP pour ce critère dans la méta-analyse.
- **Événements indésirables** : dans une étude, la fréquence des symptômes gastro-intestinaux était plus élevée chez les enfants ayant reçu une CPP avec la SP par rapport au placebo (rapport de risques : 2,25 ; IC à 95 % : 1,51–3,35) (132).
- La revue systématique n'a pas porté sur les interactions potentielles entre médicaments et vaccins, ni sur la nécessité de procéder à des transfusions sanguines. Cependant, une étude réalisée auprès d'un sous-ensemble d'enfants participant à cinq essais contrôlés randomisés au Ghana, au Kenya, au Mozambique et en République-Unie de Tanzanie a mis en évidence que la CPP avec la SP n'affectait pas la réponse sérologique aux vaccins relevant du PEV (135).

La revue systématique contient davantage d'informations sur les éléments probants (131).

Qualité de l'évidence

Modérée

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a considéré que les éléments de preuve pour les critères d'intérêt étaient globalement modérément fiables. Même si les preuves qui sont synthétisées dans le paragraphe « Bénéfices et risques » étaient peu fiables à fiables, celles relatives aux principaux critères que sont le paludisme clinique et l'anémie ont été évaluées comme étant modérément fiables, tandis que celles relatives au paludisme grave ont été considérées comme étant peu fiables.

L'onglet « Preuve de recherche » qui est associé à cette recommandation en ligne (ou l'annexe correspondante dans la version PDF) contient davantage d'informations sur l'évaluation de la fiabilité des éléments de preuve.

Valeurs et préférences

Les préférences et les valeurs de la population cible ont été déterminées par :

- une consultation avec la société civile, qui a indiqué que la chimioprévention pour prévenir le paludisme chez les enfants de moins de 5 ans était considérée comme une priorité dans les zones d'endémie (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)) ;
- une synthèse des facteurs contextuels issus des essais et des projets pilotes sur la CPP, principalement en Afrique subsaharienne, qui ont montré que la CPP est généralement largement acceptée par les personnes qui s'occupent des enfants (Steinhardt, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

Le GDG a considéré qu'il n'y avait probablement pas une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est de la façon dont les résultats de la CPP sont appréciés dans les différents contextes.

Davantage d'informations sont disponibles dans le rapport synthétisant les facteurs contextuels (Steinhardt, [éléments de preuve non publiés](#) [a]) et dans le rapport de consultation de la société civile (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)).

Ressources

La CPP est généralement considérée comme d'un bon ou d'un très bon rapport coût-efficacité étant donné que la plateforme d'exécution du PEV est utilisée pour administrer l'association SP, un médicament peu coûteux. Dans presque toutes les études, le coût par dose administrée était inférieur à 0,25 \$ pour la CPP avec SP, mais plus cher avec d'autres médicaments. La CPP présente un moins bon rapport coût-efficacité dans les endroits où la charge de morbidité palustre est plus faible, car le risque de contracter la maladie à éviter est plus faible, et lorsque les médicaments utilisés coûtent plus chers. Le GDG a estimé que les coûts globaux associés à la mise en œuvre de la CPP avec SP chez les enfants étaient modérés et que la CPP présente vraisemblablement un bon rapport coût-efficacité par rapport à l'absence d'intervention.

Les données issues de la recherche qui sont associées à cette recommandation contiennent davantage d'informations sur les éléments probants (voir "Preuve de recherche").

Équité

On dispose de peu d'information sur l'équité de la CPP. Dans une étude, aucune association n'a été trouvée entre quintile de richesse et couverture de la CPP (137).

Le GDG a estimé que la CPP augmente probablement l'équité en santé lorsqu'elle est dispensée via la plateforme du PEV puisque l'accès au PEV est généralement équitable et que la couverture est le plus souvent élevée.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Steinhardt, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

Acceptabilité La CPP a été largement acceptée par les personnes s'occupant des enfants, en particulier lorsqu'elle était administrée en parallèle des vaccinations effectuées via le PEV. Le PEV a également été généralement bien accepté et perçu comme bénéfique. Même si certains n'ont pas apprécié le processus d'administration de la CPP et que d'autres se sont plaints de l'augmentation de leur charge de travail, la plupart des agents de santé avaient une bonne image de la CPP et plusieurs ont même laissé entendre qu'elle améliorerait la participation au PEV.

Le GDG a estimé que la CPP était vraisemblablement acceptable pour les principales parties prenantes.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Steinhardt, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

Faisabilité Malgré les problèmes logistiques tels que l'accès à l'eau potable, la nécessité de devoir écraser les comprimés et les pénuries occasionnelles de médicaments, la mise en œuvre de la CPP semble matériellement possible lorsqu'elle est effectuée via la plateforme du PEV. Une étude des temps et mouvements menée en République-Unie de Tanzanie a mis en évidence que le temps médian requis pour administrer la CPP était de 12,4 minutes (intervalle : 1,6 minute à 28,9 minutes) par infirmier/ère par séance de vaccination (138).

Le GDG a estimé que la mise en œuvre de la CPP était faisable.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Steinhardt, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

Justification

Cette recommandation a été élaborée en suivant l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (127).

Sources des informations

L'élaboration de la recommandation a reposé sur une revue systématique (131) qui a été évaluée de façon indépendante à l'aide de la liste de contrôle AMSTAR-2 (139) (Steinhardt *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]) et sur un rapport reprenant les éléments de preuve issus d'études publiées sur les facteurs contextuels liés à la mise en œuvre de la CPP (Steinhardt *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]), notamment le rapport coût-efficacité, la faisabilité, l'équité, les valeurs et l'acceptabilité. Ces sources d'information ont été complétées par un examen transversal de la chimioprévention et de la pharmacorésistance (Plowe, [éléments de preuve non publiés](#)), un rapport de consultation de la société civile sur la chimioprévention (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)) et la contribution des membres du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) qui comprenaient des représentants actuellement en fonction au sein de programmes nationaux de lutte contre le paludisme et leurs prédécesseurs.

La revue systématique a porté sur la question PICO (*population, intervention, comparison, outcome*) du GDG visant à déterminer si les enfants vivant dans des contextes de transmission permanente du paludisme doivent recevoir des médicaments antipaludiques en chimioprévention pour réduire la charge de morbidité. Les critères de jugement qui présentaient le plus d'intérêt étaient les répercussions de la CPP sur le paludisme clinique confirmé, le paludisme grave et l'anémie. Les autres critères d'intérêt comprenaient : les hospitalisations (toutes causes confondues et dues spécifiquement au paludisme) ; la mortalité toutes causes confondues ; les événements indésirables ; les interactions entre médicaments et vaccins ; la prévalence du parasite ; et la nécessité de procéder à des transfusions sanguines. Douze essais ont été inclus dans la revue, parmi lesquels trois étaient des essais contrôlés randomisés par cluster. Tous les essais avaient été menés en Afrique subsaharienne : Gabon, Ghana, Kenya, Mali, Mozambique, Ouganda et République-Unie de Tanzanie. La SP avait été évaluée dans 10 essais, l'amodiaquine dans un essai, l'AS-AQ dans un essai, la DHAP dans un essai et l'association SP+AS dans un essai également¹. La revue systématique incluait des essais qui avaient comparé la CPP à l'absence d'intervention chez les jeunes enfants (âgés de huit semaines à 24 mois) avec un suivi allant de neuf à 36 mois, trois à quatre doses d'antipaludique ayant été administrées dans la plupart des études. L'évaluation de la revue systématique au moyen de la liste de contrôle AMSTAR-2 a conclu qu'elle avait été bien menée et qu'elle avait couvert la plupart des critères recensés par le

GDG dans la question PICO (Steinhardt *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Trois critères qui présentaient un intérêt pour le GDG n'avaient pas été abordés dans la revue systématique, à savoir les hospitalisations dues spécifiquement au paludisme, la nécessité de procéder à des transfusions sanguines et les potentielles interactions entre médicaments et vaccins.

Récapitulatif des positions du GDG

Le tableau des éléments probants ayant éclairé la prise de décision restitue les preuves issues de la revue systématique dont le GDG a tenu compte. Le GDG a estimé que : le bilan des effets souhaitables et non souhaitables était en faveur de la CPP ; la mise en œuvre de la CPP par le biais du PEV était associée à des coûts modérés ; la CPP présentait vraisemblablement un bon rapport coût-efficacité, mais le recours à d'autres stratégies de mise en œuvre que le PEV et l'utilisation d'antipaludiques plus coûteux pourraient avoir une incidence sur son intérêt économique ; et la CPP était probablement acceptable pour les principales parties prenantes et possible à mettre en œuvre. Le GDG a conclu qu'une recommandation soumise à conditions devrait être formulée en faveur de la CPP compte tenu de son effet bénéfique modéré et des éléments de preuve modérément fiables.

¹ Trois essais avaient évalué plus d'un médicament pour la CPP.

Implementation

Voir la publication [Traitement préventif intermittent du nourrisson à la sulfadoxine-pyriméthamine \(TPIIn-SP\) pour lutter contre le paludisme en Afrique : guide de la mise en œuvre sur le terrain](#) (140).

Evaluation

L'effet de l'introduction de la CPP peut être évalué à l'aide des données de routine transmises par les hôpitaux, les centres de soins et/ou les agents de santé communautaires.

Lorsque les médicaments sont utilisés pour la chimioprévention, leur efficacité doit être surveillée en suivant le [protocole OMS d'étude de l'efficacité de la chimioprévention](#) (CPES, pour *chemoprevention efficacy study*). Même si l'effet potentiel de la chimioprévention sur la propagation de la pharmacorésistance peut être surveillé par l'analyse des marqueurs moléculaires qui sont associés aux résultats du traitement, la corrélation entre les marqueurs moléculaires et l'efficacité des antipaludiques utilisés pour la chimioprévention n'est pas claire et les résultats doivent être interprétés avec précaution.

Besoins de recherche

Plusieurs lacunes en matière de preuves ont été recensées concernant la CPP. Aucune ne doit empêcher de l'adopter et de la mettre en œuvre. Cela étant, son effet pourrait vraisemblablement être renforcé en déterminant :

- l'efficacité de la CPP avec SP, et celle d'autres schémas thérapeutiques de CPP, dans les 28 jours qui suivent l'administration ;
- les coûts et le rapport coût-efficacité actualisés de la CPP dispensée dans le cadre du PEV, y compris dans les endroits où la couverture de la vaccination systématique des enfants est faible ;
- l'efficacité de différents schémas posologiques pour la SP dans la CPP chez les enfants âgés de huit semaines à 24 mois ;
- l'effet de l'administration d'une CPP aux enfants âgés de plus de 24 mois ;
- la sécurité, l'efficacité et le rapport coût-efficacité d'autres associations de médicaments pour la CPP (par exemple, sulfadoxine-pyriméthamine plus amodiaquine [SP+AQ]) ;
- le coût d'autres approches de mise en œuvre de la CPP et les couvertures obtenues ;
- l'efficacité de la CPP dans différents contextes de résistance aux médicaments antipaludiques.

4.2.3 Chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS)

La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) correspond à l'administration intermittente d'une dose curative de médicament antipaludique pendant la saison du paludisme, que l'enfant soit infecté ou non par des plasmodies. L'objectif de la CPS est d'établir des concentrations d'antipaludique dans le

sang qui permettent d'éliminer les infections existantes et d'empêcher de nouvelles infections pendant la période où le risque de contracter le paludisme est le plus élevé. La CPS est recommandée dans les zones de transmission saisonnière du paludisme.

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Chimioprévention du paludisme saisonnier (2022)

Dans les zones où la transmission du paludisme est saisonnière, les enfants qui font partie des tranches d'âge présentant un risque élevé de développer un paludisme grave doivent recevoir des médicaments antipaludiques pendant les saisons de transmission du paludisme afin de réduire la charge de morbidité.

- *Le caractère saisonnier de la transmission du paludisme et les tranches d'âge exposées à un risque de développer un paludisme grave définissent les critères pour recevoir la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS). Les seuils d'évaluation de ces critères évoluent au fil du temps et en fonction de l'endroit. Il revient aux administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme d'évaluer la pertinence de la CPS sur la base de l'épidémiologie locale du paludisme et des fonds disponibles (voir « Conseils pratiques »). La valeur ajoutée d'une intervention saisonnière ciblée sera sans doute la plus importante dans les zones où la saisonnalité de la transmission est intense.*
- *Des cycles mensuels de sulfadoxine-pyriméthamine plus amodiaquine (SP+AQ) ont été couramment utilisés pour la CPS chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique et se sont révélés efficaces, sûrs, bien tolérés, facilement disponibles et peu coûteux (Thwing et al., éléments de preuve non publiés).*

Conseils pratiques

Médicaments antipaludiques

Pour la CPS, l'OMS recommande d'avoir recours à une association de médicaments différente de celle utilisée pour le traitement de première intention du paludisme. La pharmacologie de chacun des médicaments doit être comparable, de sorte qu'un composant ne puisse être présent en l'absence des autres composants que pendant la durée la plus courte possible afin de réduire le risque de contracter de nouvelles infections lorsqu'il ne reste qu'un seul des médicaments. L'association SP+AQ a été évaluée dans 12 études portant sur la CPS et a été largement utilisée pour la CPS en Afrique. Elle s'est avérée efficace, sûre, bien tolérée, facilement disponible et peu coûteuse (Thwing et al., éléments de preuve non publiés). Les marqueurs moléculaires de résistance à l'association SP+AQ étaient peu présents dans la population générale avant et deux ans après la mise en œuvre de la CPS dans sept pays d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale (Bhattarai et al., éléments de preuve non publiés). La sécurité et l'efficacité ont été évaluées pour d'autres associations de médicaments, mais étant donné qu'elles n'ont pas été utilisées à grande échelle, on dispose de moins de données sur les risques de toxicité cumulative et sur les répercussions en matière de pharmacorésistance.

Tranche d'âge

La plupart des études de recherche ont évalué la CPS chez des enfants âgés de 3 à 59 mois. La CPS administrée aux enfants de moins de 5 ans a réduit le risque de paludisme clinique de près de 75 % (rapport de risque : 0,27 ; IC à 95 % : 0,25–0,29) pendant la saison de transmission (Thwing et al., éléments de preuve non publiés). Il a également été démontré que la CPS réduisait l'incidence du paludisme clinique chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Dans des études menées dans un seul pays, l'effet de la CPS a été comparé chez des enfants de moins de 5 ans et chez des enfants âgés de 5 à 9 ans. Il s'est avéré que l'ampleur de l'effet était le même pour l'incidence ou la prévalence du paludisme, le paludisme grave ou l'anémie (Thwing et al., éléments de preuve non publiés). La tranche d'âge ciblée pour la CPS doit être définie selon la répartition locale des hospitalisations pour paludisme grave en fonction de l'âge. Le rapport coût-efficacité de la CPS deviendra moins favorable à mesure que les programmes s'étendront aux tranches d'âge les moins susceptibles de développer une forme grave de la maladie et aux zones où la transmission du paludisme est plus faible (141).

Posologie

Les enfants qui font partie des tranches d'âge présentant un risque accru de développer une forme grave de la maladie doivent recevoir un traitement antipaludique complet, à la dose thérapeutique recommandée, sous forme de CPS. Dans la mesure du possible, la posologie du médicament doit être déterminée en fonction du poids de l'enfant ; la posologie doit être choisie en fonction de l'âge de l'enfant uniquement dans les situations où son poids n'est pas connu.

Fréquence

Le nombre de cycles doit être défini en fonction de la durée de la saison de forte transmission, qui dépend de l'épidémiologie du paludisme au niveau local, et de la durée de l'efficacité préventive de l'association de médicaments choisie. La CPS doit être utilisée pour protéger les enfants pendant toute la saison de forte transmission. D'après les éléments de preuve actuels, l'administration mensuelle de la CPS devrait avoir lieu pendant 3 à 4 cycles dans les contextes de transmission plus courts et une durée allant jusqu'à six cycles a été évaluée dans les contextes où les saisons de transmission sont plus longues (Thwing et al., éléments de preuve non publiés).

Délivrance

La CPS peut être dispensée sur des lieux fixes ou en procédant à du porte-à-porte. Une étude menée en République du Mali a mis en évidence que le porte-à-porte permettait d'obtenir une couverture significativement plus élevée que l'administration sur des sites fixes (76,1 % contre 62,2 %, $p = 0,0028$) (142). D'autres études menées au Mali et en Gambie ont confirmé le fait qu'avec le porte-à-porte, la couverture atteinte peut être élevée (143)(144). Les études ont mis en évidence que la couverture était similaire chez les enfants ayant reçu la chimioprévention sous surveillance directe par rapport à ceux n'ayant pas reçu la CPS sous surveillance directe (142)(143).

Résistance aux médicaments

Certains essais prospectifs et des études écologiques sur la CPS avec l'association SP+AQ en Afrique de l'Ouest ont fait état d'une augmentation de la prévalence des quadruples et quintuples mutants dans les gènes *dhfr/dhps*, tandis que d'autres études n'ont mis en évidence aucun élément attestant d'une sélection. Rien n'a permis d'établir que la CPS soit suivie d'une augmentation de la prévalence de mutations de résistance de niveau plus élevé qui perturbent le plus l'efficacité curative de la SP, et la CPS ne semble pas non plus sélectionner les parasites qui sont porteurs de mutations associées à une diminution de la sensibilité à l'AQ (Plowe, éléments de preuve non publiés).

Contre-indications

La CPS n'est pas recommandée pour les personnes qui bénéficient d'autres formes de chimioprévention du paludisme (par exemple, une administration de masse de médicaments ou une chimioprévention du paludisme pérenne). En théorie, la chimioprévention du paludisme pérenne et la chimioprévention du paludisme saisonnier pourraient être dispensées à différentes tranches d'âge au sein de la même zone géographique (par exemple, dans les endroits dans lesquels la transmission a lieu tout au long de l'année avec des pics saisonniers). Cela étant, ces stratégies n'ont jamais été mises en œuvre conjointement.

La CPS n'est pas recommandée pour les enfants présentant une maladie aiguë grave ou qui sont dans l'incapacité de prendre des médicaments par voie orale, pour les enfants qui ont reçu une dose de l'un des médicaments utilisés pour la CPS au cours des 30 derniers jours, ni pour les enfants allergiques à l'un ou l'autre des médicaments utilisés pour la CPS. Les enfants ne doivent pas recevoir de CPS comprenant de la SP s'ils reçoivent un traitement ou une prophylaxie à base de sulfamide, notamment par le cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole).

Autres considérations

L'ensemble des informations concernant la CPS doivent être mises à la disposition des personnes qui ont la charge des enfants et des principales parties prenantes, telles que les responsables gouvernementaux et les chefs religieux. Comme pour toutes les interventions sanitaires, le consentement de la personne qui s'occupe de l'enfant doit être obtenu au nom de l'enfant avant l'administration de la CPS.

Éléments probants

Bénéfices et risques

- **Paludisme clinique** : la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) réduit probablement l'incidence du paludisme clinique confirmé chez les enfants (<5 ans : rapport des taux : 0,27 ; IC à 95 % : 0,25–0,29 ; preuves modérément fiables ; 5–15 ans : rapport des taux : 0,27 ; IC à 95 % : 0,25–0,30 ; preuves peu fiables). L'ampleur de l'effet était similaire quel que soit le nombre de cycles (3–6 cycles), le contexte de transmission (intensité modérée vs forte) ou le schéma thérapeutique utilisé (SP+AQ, AS-AQ ou SP+AS). Les études menées dans un pays ont montré que l'ampleur de l'effet était le même chez les enfants âgés de moins de 5 ans et chez ceux âgés de 5 à 9 ans pour ce qui est de l'incidence du paludisme clinique. Cependant, l'effet en termes absolus dans les tranches d'âge plus âgées variera en fonction de la répartition de la maladie selon l'âge dans les différents contextes.
- **Prévalence du parasite** : la CPS réduit probablement la prévalence de l'infection palustre à la fin de la saison de transmission chez les enfants de moins de 5 ans (rapport de risques : 0,38 ; IC à 95 % : 0,34–0,43 ; preuves modérément fiables) et réduit la prévalence de l'infection palustre à la fin de la saison de transmission chez les enfants de moins de 10 ans (rapport de risques : 0,28 ; IC à 95 % : 0,17–0,44 ; preuves fiables). L'effet était similaire quel que soit le nombre de cycles (3–6 cycles), le contexte de transmission (modérée vs forte) ou le schéma thérapeutique (SP+AQ, AS-AQ ou SP+AS).
- **Paludisme grave** : une CPS par 3 à 4 cycles de SP+AQ réduit l'incidence du paludisme grave chez les enfants âgés de moins de 5 ans (rapport des taux : 0,57 ; IC à 95 % : 0,37–0,89 ; preuves fiables) et réduit probablement l'incidence du paludisme grave chez les

enfants âgés de 5 à 9 ans (rapport des taux : 0,44 ; IC à 95 % : 0,23–0,84 ; preuves modérément fiables).

- **Anémie** : la CPS réduit probablement la prévalence de l'anémie (taux d'hémoglobine <11 mg/dL) à la fin de la saison de transmission chez les enfants âgés de moins de 5 ans (risque relatif : 0,84 ; IC à 95 % : 0,80–0,88 ; preuves modérément fiables). La CPS réduit la prévalence de l'anémie (taux d'hémoglobine <11 mg/dL) à la fin de la saison de transmission chez les enfants âgés de 5 à 9 ans (rapport de risques : 0,70 ; IC à 95 % : 0,52–0,95 ; preuves fiables).
- **Hospitalisations** : la CPS réduit probablement l'incidence des hospitalisations toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans les zones de forte transmission (SP+AQ, forte transmission, 3–4 cycles : rapport des taux : 0,54 ; IC à 95 % : 0,31–0,94 ; preuves fiables ; AS-AQ, 5–6 cycles : rapport des taux : 0,42 ; IC à 95 % : 0,20–0,87 ; preuves fiables ; SP+AQ, 3–4 cycles : rapport des taux : 1,38 ; IC à 95 % : 0,71–2,67 ; preuves modérément fiables).
- **Mortalité toutes causes confondues** : il n'y a guère de signes d'un effet de la CPS sur la mortalité toutes causes confondues au sein de la communauté (preuves peu fiables). Voir les notes pour plus d'informations.
- **Événements indésirables** : la CPS augmente les événements indésirables légers à modérés chez les enfants jusqu'à l'âge de 15 ans (rapport de risques : 1,40 ; IC à 95 % : 1,31–1,51 ; preuves fiables). Les événements les plus fréquemment rapportés chez les enfants recevant une CPS (avec SP+AQ ou SP+AS) étaient des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales.
- **L'incidence de l'infection, la nécessité de recourir à des transfusions sanguines et la fréquentation scolaire** n'ont été décrites dans aucune des études éligibles.

La revue systématique contient davantage d'informations (Thwing *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Notes

Les résultats des études non randomisées étaient cohérents avec ceux des études randomisées pour tous les critères de jugement décrits (incidence du paludisme clinique confirmé ; prévalence de l'infection à la fin de la saison de transmission ; prévalence de l'anémie modérée ; incidence du paludisme grave ; hospitalisation ; et mortalité toutes causes confondues, tous pour les enfants âgés de moins de 5 ans), à l'exception de la prévalence de l'anémie modérée, où aucun effet n'a été observé. Les événements indésirables n'ont pas été présentés.

Il n'y avait guère de signes d'un effet sur la mortalité toutes causes confondues. Il est tout à fait possible qu'une réduction du paludisme grave puisse se traduire par un effet sur la mortalité. Cela a été observé dans l'une des études qui n'a pas été incluse dans la revue systématique car elle n'utilisait pas un modèle contrôlé (145). Cependant, les éléments de preuve sont difficiles à confirmer en raison du risque de biais lié à la structure des études (les essais dont le critère de jugement principal est le paludisme clinique sont susceptibles de minimiser la mortalité) et aux systèmes de notification des décès dans les études. Dans les hôpitaux, la mise en œuvre de la CPS a été associée à une réduction des décès dus au paludisme de 42,4 % (IC à 95 % : 5,9–40,9) au Burkina Faso et de 56,6 % (IC à 95 % : 28,9–73,5) en Gambie (145).

Qualité de l'évidence

Elevée

Les éléments de preuve pour les critères d'intérêt ont été considérés comme étant globalement modérément fiables. Les preuves synthétisées dans le paragraphe « Bénéfices et risques » étaient peu fiables à fiables. Pour le paludisme clinique confirmé, critère prioritaire, les preuves ont été évaluées comme étant modérément fiables.

L'onglet « Preuve de recherche » qui est associé à cette recommandation en ligne (ou l'annexe correspondante dans la version PDF) contient davantage d'informations sur l'évaluation de la fiabilité des éléments de preuve.

Valeurs et préférences

Les préférences et les valeurs de la population cible ont été déterminées par :

- une consultation avec la société civile, qui a indiqué que la chimioprévention pour prévenir le paludisme chez les enfants de moins de 5 ans était considérée comme une priorité dans les zones d'endémie (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)) ;
- une synthèse des facteurs contextuels issus des essais et des projets pilotes sur la CPS (Bhattarai *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)), mais aucune recherche décrivant les valeurs et les préférences liées à la CPS n'a été recensée.

Le GDG a considéré qu'il n'y avait probablement pas une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est de la façon dont les principaux résultats de la CPS sont appréciés.

Davantage d'informations sont disponibles dans le rapport synthétisant les facteurs contextuels (Bhattarai *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)) et dans le rapport de consultation de la société civile (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)).

Ressources

Le GDG a estimé que les coûts globaux associés à la mise en œuvre de la CPS étaient modérés. Le médicament utilisé et le mode de délivrance (par exemple en porte-à-porte ou sur des sites fixes) représentent les principaux facteurs de coût de la CPS. La CPS est considérée comme un complément aux soins standard qui est d'un bon rapport coût-efficacité ; l'on estime que le coût économique total moyen par cas de paludisme évité est compris entre 2,91 et 67,77 dollars des États-Unis (USD) en fonction, notamment, du médicament choisi (Bhattarai *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)). Élargir la CPS aux enfants qui ne font pas partie des tranches d'âge pour lesquelles le risque de développer une forme grave de la maladie est le plus élevé ou aux zones dans lesquelles la transmission du paludisme est moins importante, et avoir recours à des antipaludiques plus onéreux auront probablement un effet sur le rapport coût-efficacité de la CPS.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels pour la CPS contient davantage d'informations (Bhattarai *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Équité

Étant donné que la couverture de l'intervention s'est avérée similaire pour l'ensemble des quintiles de richesse dans tous les pays où elle a été mise en œuvre, le GDG a estimé qu'avec la CPS, l'équité de la prestation de services était susceptible d'être renforcée (Bhattarai *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)). L'âge ou le genre n'était généralement associé à aucune différence significative dans la couverture de la CPS.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Bhattarai *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Acceptabilité

La CPS était généralement bien acceptée, le taux de refus global étant <1 % dans cinq pays (Bhattarai *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)). En conséquence, le GDG a estimé que la CPS était acceptable pour les principales parties prenantes.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels pour la CPS contient davantage d'informations (Bhattarai *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Faisabilité

Les approches visant à acheminer la CPS et la couverture de l'intervention ne sont pas les mêmes dans tous les pays. Par exemple, en République du Mali, la couverture de la CPS était significativement plus élevée chez les enfants ayant reçu la CPS en porte-à-porte par rapport à l'administration sur des sites fixes (76,1 % contre 62,2 %, $p = 0,0028$) alors qu'en République de Gambie, l'administration de la CPS par les agents de santé des villages a généré un niveau de couverture nettement plus élevé que par les équipes de santé reproductive et santé de l'enfant (74 % contre 48 %, soit une différence de 27 % ; IC à 95 % : 16 %–38 %) (142). Dans l'ensemble, le GDG a estimé que la mise en œuvre de la CPS était faisable.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels pour la CPS contient davantage d'informations (Bhattarai *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Justification

Cette recommandation a été élaborée en suivant l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (127).

Sources des informations

L'OMS a commandé une revue systématique pour servir de base à ces orientations sur la CPS (Thwing *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)), ainsi qu'un rapport distinct reprenant les éléments de preuve issus d'études publiées sur les facteurs contextuels liés à la mise en œuvre de la CPS (Bhattarai *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)), notamment le rapport coût-efficacité, la faisabilité, l'équité, les valeurs et l'acceptabilité. Ces sources d'information ont été complétées par un examen transversal de la résistance aux médicaments utilisés pour la chimioprévention (Plowe, [éléments de preuve non publiés](#)), un rapport de consultation de la société civile sur la chimioprévention (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)) et la contribution des membres du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) qui comprenaient des représentants actuellement en fonction au sein de programmes nationaux de lutte contre le paludisme et leurs prédécesseurs.

La revue systématique avait pour objectifs d'évaluer l'effet de la CPS avec des antipaludiques sur la charge de morbidité palustre chez les enfants vivant dans des zones où la transmission du paludisme est saisonnière, en s'intéressant notamment à l'âge des enfants (3–59 mois par rapport à 60–120 mois), au nombre de cycles de traitement à effectuer au cours d'une saison (3–4 cycles par rapport à 5–6 cycles) et au schéma thérapeutique; et de faire la synthèse des informations contextuelles concernant l'acceptabilité, la faisabilité, l'équité, la sécurité, la pharmacorésistance, le coût et le rapport coût-efficacité. Le principal critère d'intérêt était l'incidence du paludisme clinique confirmé. Les autres critères de jugement comprenaient : la prévalence des parasites ; l'incidence de l'infection ; la prévalence de l'anémie ; le recours aux transfusions sanguines ; les hospitalisations ; le paludisme grave ; la mortalité toutes causes confondues ; les effets indésirables ; et la fréquentation scolaire. Dix-sept études répondaient aux critères d'inclusion (12 études randomisées et cinq études non randomisées) et ont été incluses dans la revue. Toutes les études avaient été menées en Afrique subsaharienne, notamment au Burkina Faso, en Gambie, au Ghana, au Mali, au Niger, au Nigéria et au Sénégal. Douze études avaient utilisé l'association SP+AQ, trois études avaient utilisé l'association AS-AQ, une étude avait utilisé l'association SP+SA et une étude avait utilisé l'association AL. Les essais ayant eu recours à trois ou quatre cycles étaient généralement situés dans des sites où les saisons de transmission étaient plus courtes, tandis que les études ayant eu recours à cinq ou six cycles étaient menées dans des zones où les saisons de transmission étaient plus longues. Aucune des études incluses n'avait décrit l'incidence de l'infection ou le recours aux transfusions sanguines dans les critères de jugement. Une étude a fait état des acquis scolaires, mais pas de la fréquentation scolaire.

Récapitulatif des positions du GDG

En octobre 2021, le GDG a évalué les éléments probants issus de la revue systématique (Thwing *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)) et les éléments d'appréciation complémentaires (Bhattarai *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) ; CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#) ; Plowe, [éléments de preuve non publiés](#)) qui sont résumés dans le tableau des éléments probants ayant éclairé la prise de décision. Le GDG a estimé que : la CPS a un effet bénéfique important, et le bilan des effets souhaitables et non souhaitables était en faveur de la CPS ; les coûts associés à la mise en œuvre de la CPS sont modérés, bien que le coût global dépende du médicament utilisé et du mode de délivrance de la CPS ; la CPS présente un bon rapport coût-efficacité, mais l'élargir aux enfants qui ne font pas partie des tranches d'âge pour lesquelles le risque de développer une forme grave de la maladie est le plus élevé ou aux zones dans lesquelles la transmission du paludisme est moins importante, et avoir recours à des antipaludiques plus onéreux pourrait affaiblir son intérêt économique ; la CPS est une intervention acceptable ; les approches visant à acheminer la CPS et la couverture de l'intervention n'étaient pas les mêmes dans tous les pays, mais elles ont été jugées réalisables. En résumé, le GDG a estimé que les éléments de preuve étaient globalement modérément fiables et a fortement recommandé la CPS pour les tranches d'âge présentant un risque élevé de développer un paludisme grave et qui vivent dans des zones où la transmission du paludisme est saisonnière afin de réduire la charge de morbidité.

Implementation

Voir la publication [Chimioprévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants : guide de terrain](#) (146).

Evaluation

L'effet de l'introduction de la CPS peut être évalué à l'aide des données de routine transmises par les hôpitaux, les centres de soins et/ou les agents de santé communautaires.

Lorsque les médicaments sont utilisés pour la chimioprévention, leur efficacité doit être surveillée en suivant le [protocole OMS d'étude de l'efficacité de la chimioprévention](#) (CPES, pour *chemoprevention efficacy study*). Même si l'effet potentiel de la chimioprévention sur la propagation de la pharmacorésistance peut être surveillé par l'analyse des marqueurs moléculaires qui sont associés aux résultats du traitement, la corrélation entre les marqueurs moléculaires et l'efficacité des antipaludiques utilisés pour la chimioprévention n'est pas claire et les résultats doivent être interprétés avec précaution.

Besoins de recherche

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a mis en lumière des lacunes en matière de preuves qui nécessitent davantage de recherches. Elles portent sur les aspects suivants :

- l'efficacité opérationnelle de la CPS ;
- l'intérêt d'administrer la CPS aux enfants âgés de 10 ans et plus ;
- l'efficacité de la CPS dans les zones où la transmission du paludisme est saisonnière mais >6 mois ;
- l'efficacité de la CPS dans les zones où une résistance aux antipaludiques est présente ;
- une meilleure compréhension de la pharmacocinétique des médicaments utilisés pour la chimioprévention et des concentrations nécessaires pour empêcher la croissance du parasite (par opposition aux concentrations thérapeutiques) ;
- l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle de la CPS lorsqu'elle est administrée avec d'autres associations médicamenteuses et des intervalles entre les cycles.

4.2.4 Traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants d'âge scolaire (TPIes)

Le traitement préventif intermittent des enfants d'âge scolaire (TPIes) correspond à l'administration d'un traitement complet avec un médicament antipaludique, à intervalles réguliers, afin

de traiter et prévenir les infections palustres chez les enfants qui ont l'âge d'aller à l'école.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants d'âge scolaire (TPIes)

Les enfants d'âge scolaire qui vivent dans des zones d'endémie palustre où la transmission du paludisme, pérenne ou saisonnier, est modérée à forte peuvent recevoir un traitement thérapeutique complet avec des médicaments antipaludiques à des moments préalablement définis en tant que chimioprévention pour réduire la charge de morbidité.

- *Le traitement préventif intermittent des enfants d'âge scolaire (TPIes) a été évalué chez les enfants âgés de 5 à 15 ans. La charge du paludisme et les bénéfices apportés par le TPIes peuvent varier dans cette tranche d'âge, mais les éléments de preuve sont limités.*
- *Les administrateurs des programmes nationaux de lutte contre le paludisme peuvent envisager de recourir au TPIes si les ressources permettent son introduction parmi les enfants d'âge scolaire sans compromettre les interventions de chimioprévention pour les personnes qui sont les plus touchées par la forme grave de la maladie, comme les enfants <5 ans.*
- *Il peut être possible d'administrer la chimioprévention aux enfants d'âge scolaire pour un coût modique par le biais des établissements scolaires. Cela étant, en fonction de la variation saisonnière de la transmission du paludisme, du calendrier scolaire et des problèmes d'équité, d'autres canaux de distribution peuvent s'avérer nécessaires pour en maximiser les répercussions.*
- *Les traitements antipaludiques de première et de deuxième intention ne doivent pas être utilisés pour le TPIes si des alternatives sûres et efficaces sont disponibles (voir « Conseils pratiques »).*
- *Le schéma d'administration du TPIes doit être défini en fonction de l'épidémiologie locale du paludisme et programmé de manière à conférer une protection pendant la période où le risque de contracter le paludisme est le plus élevé (voir « Conseils pratiques »).*
- *Les zones avec une transmission du paludisme modérée à forte sont définies comme des zones où la prévalence du parasite *P. falciparum* est supérieure à 10 % ou dont l'incidence parasitaire annuelle est supérieure à 250 cas pour 1 000 habitants (30). Ces seuils sont indicatifs et ne doivent pas être considérés comme immuables pour déterminer si la recommandation relative au TPIes est applicable ou non.*

Conseils pratiques

Médicaments antipaludiques

Les schémas thérapeutiques qui ont été évalués pour le TPIes et jugés efficaces comprennent l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) combinée à une aminoquinoléine (amodiaquine [AQ] ou pipéraquline), l'association sulfadoxine-pyriméthamine + artésunate (SP+AS) et des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine comprenant une aminoquinoléine (AS-AQ ou dihydroartémisinine-pipéraquline [DHAP])¹. L'association SP+AQ a été couramment utilisée pour la chimioprévention en Afrique de l'Ouest. Elle s'est avérée efficace, sûre, bien tolérée, facilement disponible et peu coûteuse. Afin de diminuer le risque de résistance aux médicaments d'importance vitale, les traitements antipaludiques de première et de deuxième intention ne doivent pas être utilisés pour le TPIes si des alternatives sûres et efficaces sont disponibles.

Des interactions avec d'autres médicaments administrés dans le cadre des programmes de santé en milieu scolaire sont possibles et il convient d'en tenir compte.

Tranche d'âge

La tranche d'âge cible doit être déterminée à l'aide des données locales sur la répartition selon l'âge (i) des admissions pour paludisme et (ii) des formes graves de la maladie. Comme les jeunes enfants (≤ 59 mois) sont les plus susceptibles de développer un paludisme grave, les interventions de chimioprévention visant à protéger cette tranche d'âge doivent être privilégiées par rapport à celles destinées aux enfants d'âge scolaire. Si les ressources permettent l'introduction de la chimioprévention chez les enfants d'âge scolaire sans compromettre la chimioprévention des enfants plus jeunes, les administrateurs des programmes nationaux de lutte contre le paludisme peuvent envisager de mettre en place le TPIes.

La majorité des études sur le TPIes ont évalué l'intervention chez des enfants âgés de moins de 15 ans. Certains éléments indiquent que l'effet sur l'anémie associée au paludisme est plus important chez les enfants de moins de 10 ans que chez ceux âgés de 10 à 15 ans. Cependant, l'effet du TPIes sur l'infection à *P. falciparum* était similaire dans ces deux tranches d'âge.

Si des groupes plus âgés sont inclus dans le TPIes, une attention particulière doit être accordée à la meilleure façon d'inclure les jeunes filles ayant eu leurs premières menstruations. En effet, certains antipaludiques ne doivent pas être administrés en chimioprévention en cas de grossesse et il faut donc confirmer l'absence de grossesse au préalable. Pour la plupart des antipaludiques, on ne dispose pas de suffisamment d'informations sur la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique pendant la grossesse, en particulier le premier trimestre. Dans les études sur le TPIes qui ont inclus des filles ayant déjà eu leurs premières menstruations, le statut vis-à-vis d'une éventuelle grossesse a été déterminé soit par déclaration volontaire, soit par l'utilisation de tests de grossesse. Davantage de travaux sont nécessaires pour déterminer la meilleure façon d'inclure sans difficulté les jeunes filles en âge de procréer dans le TPIes.

Posologie

En guise de TPIes, les enfants d'âge scolaire doivent recevoir un traitement antipaludique complet à la dose thérapeutique recommandée. Dans la mesure du possible, la posologie du médicament doit être déterminée en fonction du poids de l'enfant ; la posologie doit être choisie en fonction de l'âge de l'enfant uniquement dans les situations où son poids n'est pas connu ou ne peut être déterminé.

Fréquence

Le calendrier du TPIes doit être défini en fonction de l'épidémiologie locale du paludisme, en particulier l'intensité de la transmission et la saisonnalité, de la pharmacocinétique du médicament utilisé et de la possibilité de fournir chaque TPIes supplémentaire. Le TPIes doit être programmé de manière à conférer une protection pendant la période où le risque de contracter le paludisme est le plus élevé. Dans la plupart des essais, le TPIes était administré une fois par mois ou par trimestre. Dans les endroits où la chimioprévention du paludisme pérenne est mise en œuvre, il peut s'avérer nécessaire de l'administrer à intervalles réguliers tout au long de l'année. Dans les contextes de transmission permanente, plus l'intensité de la transmission est élevée, plus on s'attend à ce que les effets soient positifs avec des médicaments dont la demi-vie est longue ou une administration plus fréquente, augmentant ainsi la durée de la période à risque pendant laquelle le TPIes confère une protection. Si le TPIes ne peut pas être maintenu tout au long de l'année dans des contextes de transmission permanente en raison de la limitation des ressources, il peut être programmé de manière à assurer une protection pendant les pics de transmission.

Délivrance

Le TPIes peut être dispensé soit en passant par les écoles, soit par le biais d'approches à assise communautaire. La méthode choisie doit tenir compte de l'épidémiologie locale du paludisme et du fait que la délivrance en milieu scolaire offrira ou non une protection pendant la période où le risque de contracter le paludisme est le plus élevée. Tous les types d'établissements

accueillant des enfants âgés de 15 ans au maximum dans la zone cible doivent être inclus dans le programme de TPIes. Il peut s'avérer possible d'intégrer les programmes nationaux de lutte contre le paludisme aux programmes de santé existants qui ciblent les enfants d'âge scolaire afin de faciliter la délivrance du TPIes. Les enfants non scolarisés sont susceptibles d'être les plus exposés au paludisme et si la fréquentation scolaire n'est pas élevée, il peut être nécessaire de fournir des efforts particuliers pour cibler les enfants non scolarisés. Dans les zones de transmission saisonnière, la mise en œuvre dans les écoles peut ne pas correspondre au pic de transmission du paludisme. Dans ce cas, il peut donc s'avérer plus approprié d'utiliser les approches à assise communautaire qui existent déjà pour atteindre les enfants d'âge scolaire, telles que les stratégies employées pour la chimioprévention du paludisme saisonnier. Il faut veiller à assurer une communication appropriée avec les communautés, le corps enseignant, les personnes qui s'occupent des enfants et les enfants eux-mêmes afin de porter la compréhension et l'acceptabilité à un niveau aussi élevé que possible parmi les parties prenantes. Si l'administration du TPIes inclut des groupes plus âgés, les jeunes filles en âge de procréer ne doivent pas être oubliées dans la communication avec les principales parties prenantes (voir la section « Tranche d'âge » ci-dessus).

Résistance aux médicaments

L'effet de la résistance aux médicaments sur la protection conférée par le TPIes n'est actuellement pas bien compris. Une nouvelle analyse des données sur les marqueurs de résistance après le TPIes administré une fois par mois n'a mis en évidence aucun élément évoquant une augmentation de la prévalence des marqueurs de résistance après l'administration de DHAP² (Plowe, [éléments de preuve non publiés](#)).

Le lien susceptible d'exister entre les différentes stratégies de chimioprévention (traitement préventif intermittent pendant la grossesse, chimioprévention du paludisme pérenne, chimioprévention du paludisme saisonnier, administration de masse de médicaments, traitement préventif intermittent chez les enfants d'âge scolaire) et la résistance aux médicaments a été examiné. Il a été conclu que la chimioprévention du paludisme telle qu'elle est utilisée pour l'heure n'entraîne pas systématiquement une augmentation de la résistance, et même des taux élevés de résistance n'altèrent pas automatiquement l'efficacité de la chimioprévention (Plowe, [éléments de preuve non publiés](#)). Cela étant, l'accroissement de l'utilisation des médicaments antipaludiques pourrait augmenter la résistance et finir par compromettre leur efficacité. Utiliser des médicaments différents pour la chimioprévention et le traitement, et associer des médicaments dont les mécanismes de résistance se contrebalancent pourraient aider à en préserver l'efficacité (Plowe, [éléments de preuve non publiés](#)).

Contre-indications

Le TPIes n'est pas recommandé pour les personnes qui bénéficient d'autres formes de chimioprévention du paludisme (par exemple, une chimioprévention du paludisme saisonnier ou une administration de masse de médicaments). Les enfants atteints de drépanocytose doivent être inclus dans le TPIes à moins qu'ils ne reçoivent déjà une chimioprévention régulière en lien avec la drépanocytose. La mise en œuvre conjointe du TPIes avec d'autres programmes de santé en milieu scolaire doit tenir compte des conseils des fabricants de médicaments concernant l'administration du TPIes : peut-il être administré sans risque avec d'autres médicaments et existe-t-il de ce fait des contre-indications supplémentaires ? Il est également nécessaire de déterminer comment inclure les filles en âge de procréer qui ne doivent pas recevoir certains antipaludiques à des fins prophylactiques sans avoir vérifié au préalable qu'elles ne sont pas enceintes (voir le paragraphe « Tranche d'âge » ci-dessus pour plus d'informations).

Le TPIes n'est pas recommandé pour les enfants présentant une maladie aiguë grave ou qui sont dans l'incapacité de prendre des médicaments par voie orale, pour les enfants qui ont reçu une dose de l'un des médicaments utilisés pour le TPIes au cours des 30 derniers jours, ni pour les enfants allergiques à l'un ou l'autre des médicaments utilisés pour le TPIes. Le TPIes par sulfadoxine-pyriméthamine (SP) ne doit pas être administré aux personnes qui reçoivent un traitement ou une prophylaxie à base de sulfamide, notamment par le cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) contre l'infection à VIH.

Autres considérations

L'ensemble des informations concernant le TPIes doivent être mises à la disposition des enfants d'âge scolaire, des personnes qui en ont la charge et des principales parties prenantes, telles que les enseignants. Comme pour toutes les interventions sanitaires, le consentement des personnes qui s'occupent des enfants doit être obtenu en leur nom avant l'administration du TPIes. En fonction de leur âge, il convient d'obtenir également le consentement des enfants eux-mêmes.

¹ Risque relatif d'infection à *P. falciparum* : SP plus aminoquinoléine (0,35 ; IC à 95 % : 0,25–0,44) ; SP + SA (0,04 ; IC à 95 % : 0,01–0,07) ; dérivé de l'artémisinine avec aminoquinoléine (0,18 ; IC à 95 % : 0,11–0,24).

² L'analyse originale limitait les résultats en matière de résistance à la prévalence des allèles mutants homozygotes pour chaque locus d'intérêt parmi tous les échantillons positifs pour la parasitémie à *P. falciparum*, peu importe que la maladie soit déclarée ou non. La nouvelle analyse a été effectuée pour déterminer

la proportion d'infections présentant des parasites résistants de quelque sorte qu'ils soient – pas seulement ceux avec des allèles mutants homozygotes –, en partant du principe que toute présence de résistance indique un risque d'échec du traitement.

Éléments probants

Bénéfices et risques

- **Paludisme clinique** : le TPIes pourrait réduire le paludisme clinique pendant la période de suivi (allant de 6 à 103 semaines) (risque relatif ajusté¹ : 0,5 ; IC à 95 % : 0,36–0,60 ; preuves peu fiables).
- **Anémie** : le TPIes pourrait réduire l'anémie (risque relatif ajusté¹ : 0,85 ; IC à 95 % : 0,77–0,92 ; preuves peu fiables).
- **Prévalence parasitaire** : le TPIes pourrait réduire la prévalence du parasite *P. falciparum* (risque relatif ajusté¹ : 0,46 ; IC à 95 % : 0,40–0,53 ; preuves peu fiables).
- **Événements indésirables** : onze études ont fait état d'événements indésirables. Aucun décès n'a été imputé aux médicaments étudiés. Trois études ont rapporté davantage d'événements indésirables dans le groupe d'intervention (147)(148)(149). Les événements indésirables les plus fréquents étaient des étourdissements, des nausées et des vomissements peu de temps après la prise du traitement. Parmi les trois études, une étude (TPIes avec SP+AQ chez 6 758 enfants scolarisés) (147) a fait état de 23 événements indésirables graves (EIG) – 19 dans le bras TPIes, dont trois ont été jugés comme étant liés au médicament. Les événements indésirables graves les plus fréquents étaient des problèmes d'équilibre, des étourdissements, des sensations de malaise, des nausées et des vomissements. Une autre étude ayant inclus 794 participants n'a signalé aucun EIG (148), mais les événements indésirables comprenaient des maux de tête, de la toux, des douleurs abdominales, du coryza, des éruptions cutanées, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. L'association SP+AQ a été associée à un nombre plus important d'événements indésirables et à davantage de vomissements au cours des trois premiers jours par rapport au placebo. Au jour 42, il n'y avait pas de différence en matière d'événements indésirables cumulés entre les bras. Parmi les 404 enfants qui ont reçu le TPIes avec SP ou SP + pipéraquline par rapport au groupe témoin (149), aucun décès ou EIG n'a été signalé. Il n'y avait pas de différence entre le bras SP et le bras témoin pour ce qui est de la proportion d'enfants ayant présenté des événements indésirables ; cependant, dans le bras SP + pipéraquline, le nombre d'enfants ayant présenté des étourdissements était plus important que dans le bras témoin.

Aucune des études qui remplissaient les critères pour être incluses dans la revue n'avait recueilli de manière systématique des données sur la **fréquentation scolaire**, le **paludisme grave**, les **hospitalisations** (toutes causes confondues ou dues spécifiquement au paludisme) ou la **mortalité** (toutes causes confondues ou due spécifiquement au paludisme)².

La revue systématique contient davantage d'informations sur les éléments probants (150).

¹ Ajusté en fonction de l'âge, du sexe et de l'intensité de la transmission.

² Le groupe d'élaboration des lignes directrices n'a pas considéré que la réussite scolaire était un critère de jugement déterminant et ne l'a donc pas prise en compte. Cela étant, la revue systématique a mis en évidence un effet marginal du TPIes sur la fonction cognitive chez les enfants âgés de 10 à 15 ans (différence moyenne ajustée au niveau des scores obtenus avec un test standardisé : 0,36 ; IC à 95 % : 0,01–0,71 ; valeur de *p* pour l'interaction = 0,004), mais aucun effet significatif n'a été identifié lorsque les données ont été combinées pour tous les âges (risque relatif ajusté* : 0,12 ; IC à 95 % : -0,20–0,43 ; *p* = 0,4564).

Qualité de l'évidence

Faible

Les éléments de preuve pour tous les critères de jugement déterminants étaient peu fiables en raison du risque important de biais et de l'incohérence importante entre les études ayant été incluses dans la revue. Par conséquent, le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que pour les critères d'intérêt, les éléments de preuve étaient globalement peu fiables.

L'onglet « Preuve de recherche » qui est associé à cette recommandation en ligne (ou l'annexe correspondante dans la version PDF) contient davantage d'informations sur l'évaluation de la fiabilité des éléments de preuve.

Valeurs et préférences

Les préférences et les valeurs de la population cible ont été déterminées par :

- une consultation avec la société civile, qui a indiqué que la chimioprévention pour prévenir le paludisme chez les enfants était considérée comme importante dans les zones d'endémie – les enfants de moins de 5 ans apparaissant comme la priorité absolue (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)) ;
- une synthèse des facteurs contextuels issus des essais et des projets pilotes sur le TPIes en Afrique subsaharienne, qui ont généré très peu de données sur les valeurs et les préférences (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés \[b\]](#)). Dans une étude, les parents ont estimé que la chimioprévention était fort utile et ont recommandé qu'elle soit élargie de manière à inclure les enfants plus âgés et même les adultes (151).

Le GDG a considéré qu'il n'y avait probablement pas une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est de la façon dont les résultats du TPIes sont appréciés dans les différents contextes.

Davantage d'informations sont disponibles dans le rapport synthétisant les facteurs contextuels (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés \[b\]](#)) et dans le rapport de consultation de la société civile (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)).

Ressources

Il existe relativement peu de données sur le coût du TPIes. Les principaux facteurs de coût étaient les ressources humaines (la formation du corps enseignant) et le médicament utilisé, les coûts de l'intervention variant considérablement selon le schéma thérapeutique choisi. Au Mali, le coût d'un traitement par SP+AS était de 2,72 dollars des États-Unis (USD) par enfant. Il est passé à 1,00 USD par enfant pour l'association SP+AQ (152). La modélisation des coûts du TPIes au Kenya a permis d'estimer le coût de l'intervention à 1,88 USD par enfant traité par an, dont 0,25 USD par enfant pour les coûts de mise en place et 1,63 USD par enfant pour les coûts récurrents.

Le rapport coût-efficacité du TPIes au Kenya obtenu par la modélisation était de 5,36 USD par infection à *P. falciparum* évitée et de 29,84 USD par cas d'anémie évité [124]. Les déterminants les plus importants du rapport coût-efficacité étaient l'efficacité réelle de l'intervention et la prévalence de l'anémie.

Le GDG a considéré que les ressources nécessaires pour mettre en œuvre le TPIes étaient variables et que les éléments de preuve relatifs aux ressources nécessaires étaient peu fiables. Il a conclu que le TPIes est probablement une intervention d'un bon rapport coût-efficacité et que si des interventions sanitaires sont déjà dispensées dans les établissements scolaires, y intégrer le TPIes pourrait permettre de réaliser des économies. L'efficacité globale du TPIes est susceptible d'être influencée par l'épidémiologie locale du paludisme et la charge de morbidité de la tranche d'âge concernée : si les enfants scolarisés sont exposés à un risque élevé pendant la période scolaire, il y a tout lieu de s'attendre à ce que le rapport coût-efficacité du TPIes augmente.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Équité

Il existe très peu de données sur la manière dont l'administration de la chimioprévention du paludisme aux enfants en milieu scolaire influencerait sur l'équité et l'égalité en santé.

Le GDG a estimé que l'équité du TPIes variait en fonction de la proportion d'enfants scolarisés. Étant donné que les enfants qui ne fréquentent pas l'école sont plus susceptibles d'appartenir à des groupes socioéconomiques défavorisés et d'être de sexe féminin, la délivrance du TPIes uniquement via les établissements scolaires pourrait influencer sur l'équité de la stratégie. Certains

éléments indiquent que l'effet du TPIes sur les résultats scolaires peut être différent entre les filles et les garçons (154).

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]).

Acceptabilité Peu d'études ont évalué directement l'acceptabilité du TPIes. Pour l'améliorer, il a été jugé important de sensibiliser les communautés. Dans une étude, 93 % des enfants ont déclaré qu'ils seraient disposés ou très disposés à prendre les comprimés pour le TPIes lors de chaque trimestre scolaire (148). Dans une autre étude qui a évalué le TPIes parmi d'autres interventions (enrichissement en fer et administration d'anthelminthiques), deux cycles de TPIes-SP ont été administrés à trois mois d'intervalle. Un seul enfant (0,15 %) a refusé de participer et le taux d'observance était élevé (93,7 %) parmi les participants, ce qui porte à croire que le traitement était acceptable (155). Dans une étude qui a ajouté le traitement du paludisme à un programme existant d'administration de masse de médicaments en milieu scolaire, 87 % des enfants ont reçu le TPIes. Cela tend à indiquer que combiner cette intervention avec des programmes de santé en cours pourrait être acceptable (156). Dans une autre étude, le personnel a noté des problèmes d'acceptation par les parents, en particulier lorsque les médicaments avaient des effets secondaires. En effet, les parents refusaient les deuxième et troisième jours de traitement, et l'acceptation était plus faible lors des cycles ultérieurs (151).

Le GDG a estimé que le TPIes était probablement acceptable pour les principales parties prenantes.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]).

Faisabilité Le schéma thérapeutique choisi a des répercussions sur la faisabilité du TPIes. Il est ressorti d'une étude que plus simple serait le traitement antipaludique, meilleure serait l'observance car les schémas thérapeutiques à dose unique pourraient être administrés sous surveillance directe. De plus, la faisabilité peut être compromise chez les jeunes filles en âge de procréer, étant donné qu'il est nécessaire de confirmer l'absence de grossesse avant d'administrer certains antipaludiques sous forme de TPIes (157). La faible adoption du TPIes dans une étude a été attribuée à la mauvaise perception du TPIes par la communauté et à la nécessité d'obtenir le consentement éclairé des parents (157). La délivrance du TPIes en milieu scolaire est probablement plus réalisable que les stratégies à assise communautaire, mais les taux de scolarisation et l'absentéisme pourraient constituer un obstacle pour atteindre les enfants par ce biais (157). Dans certains pays, les établissements scolaires fournissent déjà des services de nutrition, et sont des sites de distribution ciblée de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) et de programmes de vermifugation (Gutman *et al.* [données non publiées](#) [b]).

Le GDG a estimé qu'il était probablement faisable de mettre en œuvre le TPIes.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]).

Justification

Cette recommandation a été élaborée en suivant l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (127).

Sources des informations

L'élaboration de la recommandation a reposé sur une revue systématique (150), qui a été évaluée de manière indépendante à l'aide de la liste de contrôle AMSTAR-2 (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [c])(139), et sur un rapport reprenant les éléments probants issus d'études publiées sur les facteurs contextuels liés à la mise en œuvre du TPIes (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]), notamment le rapport coût-efficacité, la faisabilité, l'équité, les valeurs et l'acceptabilité. Ces sources d'information ont été complétées par un examen transversal de la chimioprévention et de la résistance aux médicaments (Plowe, [éléments de preuve non publiés](#)), un rapport de consultation de la société civile sur la chimioprévention (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)) et la contribution des membres du groupe d'élaboration des lignes directrices

(GDG) qui comprenaient des représentants actuellement en fonction au sein de programmes nationaux de lutte contre le paludisme et leurs prédécesseurs.

La revue systématique était axée sur la question PICO du GDG qui visait à déterminer si les enfants d'âge scolaire vivant dans des contextes de transmission du paludisme doivent recevoir des médicaments antipaludiques à titre de chimioprévention pour réduire la charge de morbidité. Le principal critère d'intérêt était les répercussions du TPIes sur le paludisme clinique confirmé. Parmi les autres critères d'intérêt figuraient l'anémie, la fréquentation scolaire, la prévalence parasitaire, le paludisme grave, les hospitalisations (toutes causes confondues ou dues spécifiquement au paludisme), les événements indésirables et la mortalité (toutes causes confondues ou due spécifiquement au paludisme). Treize essais randomisés ont été inclus dans la revue, parmi lesquels onze ont fourni des données pour une méta-analyse des données individuelles des participants. Tous les essais avaient été menés en Afrique subsaharienne : Côte d'Ivoire, Ouganda, République démocratique du Congo, Ghana, Kenya, Mali et Sénégal. Les schémas thérapeutiques évalués dans les différentes études comprenaient l'association dihydroartémisinine-pipéraquline (DHAP) dans trois essais, la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) dans trois essais, l'association sulfadoxine-pyriméthamine plus amodiaquine (SP+AQ) dans trois essais, l'association sulfadoxine-pyriméthamine plus artésunate (SP+AS) dans deux essais, la SP avec pipéraquline dans un essai, l'association artéméter-luméfántrine (AL) dans deux essais, l'association AS+AQ dans deux essais, la doxycycline dans un essai, la primaquine dans un essai, la méfloquine plus des préparations multivitaminiques dans un essai et le proguanil plus la chloroquine dans un essai. Dans la revue systématique, les schémas thérapeutiques ont été regroupés par classe de médicaments et caractéristiques pharmacocinétiques : SP seule, SP associée à une aminoquinoléine (AQ ou pipéraquline), SP+AS, combinaison thérapeutique à base d'artémisinine incluant une aminoquinoléine (AS+AQ ou DHAP) et AL. Les intervalles entre chaque administration étaient variables, allant de tous les jours (avec des doses infrathérapeutiques de primaquine et de doxycycline) à tous les quatre mois. Toutefois, dans la majorité des études, le TPIes était administré une fois par mois ou par trimestre (c'est-à-dire à des intervalles de 3 à 4 mois). Les essais inclus dans la revue systématique portaient sur le TPIes chez des enfants âgés de 5 à 15 ans, avec une période de suivi allant de 6 à 103 semaines et l'administration de 1 à 12 cycles de traitement antipaludique dans la plupart des études. Pour chacune des études, les auteurs de la revue ont estimé la proportion de la période de suivi pendant laquelle le traitement conférait une protection ; cela variait de 2 % à 100 %. L'évaluation menée à partir de la liste de contrôle AMSTAR-2 a permis de conclure que la revue systématique était de qualité suffisante et l'inclusion d'une nouvelle étude recensée depuis la publication de la revue systématique n'a pas modifié notablement les conclusions (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [c]). Quatre critères de jugement présentant un intérêt pour le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) n'ont pas été abordés dans la revue systématique, à savoir la fréquentation scolaire, le paludisme grave, les hospitalisations (toutes causes confondues ou dues spécifiquement au paludisme) et la mortalité (toutes causes confondues ou dues spécifiquement au paludisme).

Récapitulatif des positions du GDG

Le tableau des éléments probants ayant éclairé la prise de décision restitue les preuves issues de la revue systématique dont le GDG a tenu compte. Le GDG a estimé que : le bilan des effets souhaitables et non souhaitables était probablement en faveur du TPIes ; les coûts associés à la mise en œuvre du TPIes sont variables ; et les éléments de preuve sur les ressources nécessaires sont peu fiables. En outre, le TPIes a été considéré comme étant vraisemblablement d'un bon rapport coût-efficacité ; l'équité du TPIes a été jugée comme n'étant pas constante car elle est fonction de la proportion d'enfants scolarisés ; et le TPIes a été jugé comme étant probablement acceptable pour les principales parties prenantes et probablement possible à mettre en œuvre. Le GDG a conclu qu'une recommandation soumise à conditions devait être formulée pour le traitement préventif intermittent des enfants d'âge scolaire dans des contextes de transmission palustre modérée à forte, compte tenu de ses effets bénéfiques modérés et de ses effets indésirables légers.

Implementation

Un guide sera élaboré ultérieurement pour faciliter la mise en œuvre du TPIes et un manuel pour aider à adapter les interventions de lutte contre le paludisme au niveau infranational est en cours d'élaboration.

Evaluation

La sécurité et les répercussions des programmes de TPIes doivent faire l'objet d'un suivi régulier. L'effet de l'introduction du TPIes peut être évalué à l'aide des données de routine transmises par les hôpitaux, les centres de soins et/ou les agents de santé communautaires. Les enquêtes menées dans les écoles sont l'occasion d'évaluer les critères en lien avec la fréquentation et les résultats scolaires.

L'efficacité des médicaments utilisés pour la chimioprévention doit être surveillée en suivant le [protocole OMS d'étude de l'efficacité de la chimioprévention](#) (CPES, pour *chemoprevention efficacy study*). Même si l'effet potentiel de la chimioprévention sur la propagation de la pharmacorésistance peut être surveillé par l'analyse des marqueurs moléculaires qui sont associés aux résultats du traitement, la corrélation entre les marqueurs moléculaires et l'efficacité des antipaludiques utilisés pour la chimioprévention n'est pas claire et les résultats doivent être interprétés avec précaution.

Besoins de recherche

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a mis en lumière des lacunes en matière de preuves qui nécessitent davantage de recherches. Elles portent sur les aspects suivants :

- l'efficacité d'autres schémas thérapeutiques de TPIs (par exemple, une fois par mois contre une fois par trimestre) à différentes intensités de transmission ;
- la comparaison des effets bénéfiques du TPIs chez les enfants de 10 ans et moins et chez les enfants de plus de 10 ans ;
- l'ensemble des coûts économiques et financiers (y compris le coût de la participation des communautés, des parents, des enseignants, etc.) liés à l'introduction et au déploiement du TPIs ;
- le rapport coût-efficacité du TPIs lorsqu'il est combiné avec d'autres programmes sanitaires en milieu scolaire ;
- les coûts et la faisabilité d'autres stratégies pour administrer la chimioprévention du paludisme aux enfants d'âge scolaire ;
- le développement de médicaments adaptés à la chimioprévention chez les enfants d'âge scolaire ;
- l'effet du TPIs sur la transmission au niveau de la communauté ;
- les répercussions du TPIs sur la fonction cognitive et les résultats scolaires ;
- le développement de médicaments pour la chimioprévention du paludisme pouvant être administrés en une seule dose ;
- l'évaluation d'approches pour inclure sans difficulté les jeunes filles en âge de procréer dans le TPIs, y compris l'étude d'autres schémas thérapeutiques ne présentant aucun danger pendant la grossesse.

4.2.5 Chimioprévention du paludisme après la sortie de l'hôpital (CPSH)

La chimioprévention du paludisme après la sortie de l'hôpital (CPSH) correspond à l'administration d'un traitement antipaludique complet à intervalles réguliers aux enfants hospitalisés avec une anémie sévère. La CPSH a pour objectif de prévenir une nouvelle infection palustre chez les enfants hospitalisés avec une anémie sévère pendant la période qui suit leur sortie de l'hôpital, lorsque le risque de nouvelle hospitalisation ou de décès est élevé. L'OMS définit l'anémie sévère dans sa publication [Concentrations en hémoglobine](#)

[permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité \(158\)](#). L'étiologie de l'anémie sévère est multifactorielle et il est souvent difficile d'identifier la cause principale d'un épisode d'anémie sévère sans effectuer des analyses de laboratoire plus poussées, notamment une numération formule sanguine. La CPSH doit être administrée même lorsque la ou les causes de l'anémie sévère ne peuvent pas être identifiées chez la personne.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention, Modérée qualité de l'évidence

Chimioprévention du paludisme après la sortie de l'hôpital (2022)

Les enfants hospitalisés avec une anémie sévère qui vivent dans des contextes de transmission du paludisme modérée à forte doivent recevoir un traitement thérapeutique complet avec un médicament antipaludique à des moments préalablement définis après leur sortie de l'hôpital afin de réduire les nouvelles hospitalisations et les décès.

- *La chimioprévention du paludisme après la sortie de l'hôpital (CPSH) doit être administrée aux enfants ayant été hospitalisés avec une anémie sévère (158) qui n'est pas due à une perte de sang des suites d'un trauma, d'une intervention chirurgicale, d'une tumeur maligne ou d'un trouble de la coagulation.*
- *La mise en œuvre de la CPSH doit être réservée aux enfants hospitalisés avec une anémie sévère et tenir compte de la durée de la protection conférée par l'antipaludique sélectionné, ainsi que de la faisabilité et de l'accessibilité économique de chaque CPSH supplémentaire (voir « Conseils pratiques »).*
- *Les zones avec une transmission permanente du paludisme qui est modérée à forte sont définies comme des zones où la prévalence du parasite *P. falciparum* est supérieure à 10 % ou dont l'incidence parasitaire annuelle est supérieure à 250 cas pour 1 000 habitants (30). Ces seuils sont indicatifs et ne doivent pas être considérés comme immuables pour déterminer si la recommandation relative à la CPSH est applicable ou non.*

Conseils pratiques

Médicaments antipaludiques

Les médicaments utilisés pour la CPSH peuvent être les mêmes que ceux utilisés pour le traitement de première intention du paludisme, mais il est préférable d'avoir recours à d'autres médicaments. Les associations sulfadoxine-pyriméthamine (SP), artéméther-luméfantine (AL) et dihydroartémisinine-pipéraquline (DHAP) ont été utilisées dans trois essais et tous les schémas thérapeutiques se sont avérés efficaces pour la CPSH (Phiri *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Tranche d'âge

Il convient de consulter les données locales sur la répartition de l'anémie sévère selon l'âge lorsque l'on détermine la tranche d'âge cible pour la CPSH. Des doses de CPSH ont été évaluées dans deux études chez des enfants âgés de moins de 59 mois (159)(160) et dans une étude chez des enfants âgés de 3 mois à 9 ans (161).

Posologie

Les enfants sous CPSH doivent recevoir un traitement antipaludique complet à la dose thérapeutique recommandée. Dans la mesure du possible, la posologie du médicament doit être déterminée en fonction du poids de l'enfant ; la posologie doit être choisie en fonction de l'âge de l'enfant uniquement dans les situations où son poids n'est pas connu ou ne peut être déterminé.

Fréquence

La fréquence d'administration de la CPSH doit être définie en fonction de la durée de l'efficacité protectrice du médicament choisi, de la durée de la saison de transmission et de la possibilité d'administrer chaque traitement supplémentaire de CPSH en pratique. Trois traitements de CPSH ont été étudiés dans deux des trois essais ayant généré des éléments de preuve en faveur de cette recommandation. Dans un essai, l'association SP a été administrée une fois par mois en commençant sept jours après la sortie de l'hôpital jusqu'à la fin de la saison de transmission (161) ; dans un autre essai, l'association AL a été administrée à la sortie de l'hôpital, puis quatre semaines et huit semaines après la sortie (159) ; et dans le troisième essai, l'association AL a été administrée à la sortie de l'hôpital et a été suivie de l'administration de l'association DHAP à trois reprises : 14 jours après la sortie, puis une fois par mois (160).

Délivrance

Deux approches visant à prodiguer la CPSH ont été évaluées dans une étude d'efficacité : la stratégie à assise communautaire et la stratégie en établissement de santé. Pour la délivrance à assise communautaire, les personnes ayant la charge des enfants ont reçu la totalité du traitement pour la CPSH lorsque leur enfant est rentré à la maison, tandis que pour la délivrance en établissement de santé, la personne s'occupant de l'enfant devait aller chercher les médicaments pour la CPSH dans un établissement de santé chaque mois. Les aidants préféraient la délivrance à assise communautaire qui était d'ailleurs associée à une augmentation de l'observance par rapport aux stratégies en établissement de santé (en communauté : 70,6 % ; en établissement de santé : 52,0 % ; $p = 0,006$) (162). Les aidants ont estimé que les instructions relatives à l'administration de la CPSH qui étaient écrites sur la fiche de santé de l'enfant étaient suffisantes et qu'ils n'avaient pas besoin de recevoir des rappels par messages SMS ou par les agents de santé communautaires. Il n'y avait aucune preuve statistique attestant que les rappels par SMS entraînaient une plus grande observance (rapport des taux d'incidence : 1,03 ; IC à 95 % : 0,88–1,21 ; $p = 0,68$) (163).

Résistance aux médicaments

L'effet de la résistance aux médicaments sur la protection conférée par la CPSH n'est actuellement pas bien compris. Une proportion relativement faible de la population remplit les conditions requises pour bénéficier de la CPSH par rapport à d'autres interventions de chimioprévention du paludisme telles que la chimioprévention du paludisme saisonnier, la chimioprévention du paludisme pérenne ou le traitement préventif intermittent pendant la grossesse. Par voie de conséquence, la pression de sélection exercée par la CPSH sur la population de parasites et donc le risque que la CPSH augmente la résistance aux antipaludiques dans l'ensemble de la population ont toutes chances d'être faibles.

Contre-indications

Les sujets ne doivent pas recevoir en même temps une CPSH et d'autres formes de chimioprévention du paludisme (une chimioprévention du paludisme saisonnier [CPS], une chimioprévention du paludisme pérenne [CPP] ou une administration de masse de médicaments [AMM], par exemple). Si, dans les autres programmes de chimioprévention du paludisme, il n'est pas possible de repérer efficacement et d'exclure les sujets qui reçoivent une CPSH, alors celle-ci ne doit pas être administrée pendant les périodes où la population reçoit une CPS, une CPP ou une AMM. Les enfants atteints de drépanocytose doivent être inclus dans la CPSH à moins qu'ils ne reçoivent déjà une chimioprévention régulière en lien avec la drépanocytose.

La CPSH n'est pas recommandée pour les enfants qui développent une maladie aiguë grave après leur sortie de l'hôpital ou qui sont dans l'incapacité de prendre des médicaments par voie orale, pour les enfants qui ont reçu une dose de l'un des médicaments utilisés pour la CPSH au cours des 30 derniers jours, ni pour les enfants allergiques à l'un ou l'autre des médicaments utilisés pour la CPSH. La CPSH par sulfadoxine-pyriméthamine (SP) ne doit pas être administrée aux personnes qui reçoivent un traitement ou une prophylaxie à base de sulfamide, notamment par le cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) contre l'infection à VIH.

Autres considérations

L'ensemble des informations concernant la CPSH doivent être mises à la disposition des personnes qui ont la charge des enfants. Comme pour toutes les interventions sanitaires, le consentement de la personne qui s'occupe de l'enfant doit être obtenu au nom de l'enfant avant l'administration de la CPSH.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Les critères de jugement des études ont été examinés pendant la période d'intervention et pendant la période juste après l'intervention. La période d'intervention commençait à la première dose du premier cycle de CPSH et se terminait quatre semaines après la première dose du dernier cycle de CPSH. La période post-intervention commençait le lendemain de la fin de la période d'intervention et se poursuivait pendant une durée allant jusqu'à 26 semaines (six mois).

- **Réhospitalisation (toutes causes confondues et due à une anémie sévère)** : la CPSH réduit probablement les nouvelles hospitalisations toutes causes confondues pendant la période d'intervention (rapport de risques : 0,42 ; IC à 95 % : 0,34–0,52 ; preuves modérément fiables). Au cours de la période post-intervention, l'effet de la CPSH est variable et pourrait entraîner peu ou pas de différence sur la réhospitalisation toutes causes confondues (rapport de risque : 1,04 ; IC à 95 % : 0,83–1,30 ; preuves modérément fiables). La CPSH réduit probablement la réhospitalisation pour anémie sévère pendant la période d'intervention (rapport de risque : 0,38 ; IC à 95 % : 0,26–0,56 ; preuves modérément fiables) et pendant la période post-intervention (rapport de risque : 0,74 ; IC à 95 % : 0,52–1,05 ; preuves modérément fiables). La CPSH réduit probablement la réhospitalisation pour paludisme grave pendant la période d'intervention (rapport de risque : 0,32 ; IC à 95 % : 0,22–0,48 ; preuves modérément fiables), mais pourrait avoir peu d'effet pendant la période post-intervention (rapport de risque : 1,06 ; IC à 95 % : 0,81–1,39 ; preuves modérément fiables).
- **Décès (toutes causes confondues)** : la CPSH réduit la mortalité toutes causes confondues pendant la période d'intervention (rapport de risques : 0,23 ; IC à 95 % : 0,08–0,70 ; preuves fiables). L'effet au cours de la période post-intervention est variable et pourrait entraîner peu ou pas de différence sur la mortalité toutes causes confondues (rapport de risques : 1,61 ; IC à 95 % : 0,81–3,19 ; preuves modérément fiables). Dans l'ensemble, la CPSH réduit probablement la mortalité toutes causes confondues (rapport de risques : 0,77 ; IC à 95 % : 0,47–1,28 ; preuves modérément fiables).
- **Paludisme clinique** : la CPSH réduit probablement le paludisme clinique (rapport de risque : 0,64 ; IC à 95 % : 0,58–0,72 ; preuves modérément fiables), la majeure partie des effets bénéfiques étant observés pendant la période d'intervention (rapport de risque : 0,43 ; IC à 95 % : 0,36–0,50 ; contre 0,96 ; IC à 95 % : 0,83–1,11 pendant la période post-intervention ; preuves modérément fiables).
- **Événements indésirables** : les trois études contrôlées randomisées ont généré des preuves modérément fiables sur les événements indésirables associés à l'utilisation de différents antipaludiques, à savoir les associations sulfadoxine-pyriméthamine (SP), artéméther-luméfantrine (AL) et dihydroartémisinine-pipéraquline (DHAP). Les symptômes mineurs qui ont été enregistrés pour les sujets du bras SP 30 jours après l'administration de chaque traitement étaient similaires à ceux observés dans le bras placebo (161). L'administration de DHAP était associée à des vomissements dans les 60 minutes qui suivaient la prise du médicament (12,4 % contre 3,8 % avec le placebo) (160). Aucun événement indésirable grave lié au médicament n'a été signalé dans le bras qui recevait l'association AL une fois par mois (159). L'association DHAP était associée à une augmentation de 18,6 ms (IC à 95 % : 15,6–21,8 ; preuves modérément fiables) de l'intervalle QTc (après correction selon la formule de Fridericia) après la troisième dose de chaque cycle. Tous les événements d'allongement de l'intervalle QTc étaient asymptomatiques et les valeurs de l'intervalle QTc n'étaient supérieures à 500 ms (après correction selon la formule de Fridericia) chez aucun des enfants du groupe DHAP.

La revue systématique ne contient aucun élément sur le **paludisme grave**, l'**anémie** ou l'**anémie sévère non associée à une réhospitalisation**, la **transfusion sanguine** ou la **prévalence parasitaire**.

La revue systématique contient davantage d'informations sur les éléments probants (Phiri *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Qualité de l'évidence

Modérée

Les éléments de preuve pour l'ensemble des critères d'intérêt ont été considérés comme étant modérément fiables à faibles. Seules les preuves concernant l'effet de la CPSH sur la mortalité toutes causes confondues pendant la période d'intervention de 2 à 14 semaines étaient fiables. Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a donc considéré que les éléments de preuve étaient globalement modérément fiables.

L'onglet « Données de la recherche » qui est associé à cette recommandation en ligne (ou l'annexe correspondante dans la version PDF) contient davantage d'informations sur l'évaluation de la fiabilité des éléments de preuve.

Valeurs et préférences

Les préférences et les valeurs de la population cible ont été déterminées par :

- une consultation avec la société civile, qui a indiqué que la chimioprévention pour prévenir le paludisme chez les enfants de moins de 5 ans était considérée comme importante dans les zones d'endémie, même si la période qui fait suite à la sortie de l'hôpital n'était pas spécifiquement mentionnée (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)) ;
- une synthèse des facteurs contextuels issus des essais sur la CPSH menés en Afrique subsaharienne (Lange *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)). Le rapport a montré que les personnes qui s'occupent des enfants percevaient généralement la CPSH de manière positive. Elles comprenaient l'intérêt de donner des médicaments préventifs contre le paludisme pendant la période qui suivait la sortie de l'hôpital car leur enfant avait été hospitalisé récemment (164). Les agents de santé communautaires considéraient également la CPSH comme une intervention importante et bénéfique (162).

Le GDG a considéré qu'il n'y avait probablement pas une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est de la façon dont les résultats de la CPSH sont appréciés dans les différents contextes.

Davantage d'informations sont disponibles dans le rapport synthétisant les facteurs contextuels (Lange *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)) et dans le rapport de consultation de la société civile (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)).

Ressources

Le coût moyen estimé de la mise en œuvre de la CPSH à assise communautaire était compris entre 22,91 et 28,33 dollars des États-Unis (USD) par enfant traité dans les trois pays où les études ont été menées. Ces coûts de mise en œuvre ont été plus que compensés par les économies réalisées au niveau des réhospitalisations par rapport aux soins standard, avec une économie moyenne attendue par enfant comprise entre 22,08 et 45,24 USD. Le montant net des économies réalisées au niveau des prestataires de santé par enfant recevant une CPSH, y compris les soins de santé (notamment la transfusion sanguine) et les coûts sociétaux, se situait entre 19,12 et 25,71 USD. Deux approches ont été évaluées pour la délivrance de la CPSH : (i) en établissement de santé (les enfants devaient être amenés dans un établissement de santé pour recevoir chaque dose de CPSH), et (ii) à assise communautaire (la personne qui avait la charge de l'enfant recevait la totalité du traitement pour la CPSH au moment de rentrer à la maison, avec les instructions et les dates d'administration écrites sur la fiche de santé de l'enfant, et elle bénéficiait – ou pas – de rappels de la part d'agents de santé communautaires ou de rappels par SMS). Il a été constaté que la CPSH dispensée en milieu communautaire

permettait de réaliser davantage d'économies que la délivrance en établissement de santé en raison des coûts liés aux déplacements répétés pour venir chercher les médicaments, lesquels ont également représenté un frein à l'observance thérapeutique.

Le GDG a estimé que la CPSH se traduisait probablement par des économies modérées et qu'elle était donc vraisemblablement financièrement avantageuse, mais les éléments de preuve concernant les ressources nécessaires étaient peu fiables.

Le rapport sur le rapport coût-efficacité de la CPSH contient davantage d'informations sur les éléments probants (Kühl *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Équité Aucune des études incluses dans le rapport sur les facteurs contextuels de la CPSH n'avait été conçue pour appréhender les questions relatives à l'équité. Cependant, les personnes ayant la charge des enfants qui recevaient la CPSH par l'établissement de santé ont signalé que les déplacements répétés à l'hôpital pour récupérer les médicaments étaient chers et prenaient beaucoup de temps. L'alphabétisme des personnes qui s'occupent des enfants a été identifié comme un facteur susceptible de faire obstacle à l'équité de la délivrance de la CPSH chez les participants qui ont reçu tous les médicaments au moment de la sortie de l'hôpital (délivrance à assise communautaire), car certaines personnes peuvent ne pas être en mesure de lire les dates d'administration de la CPSH inscrites sur la fiche de santé de leur enfant. Les rappels par SMS (voir la section « Faisabilité » ci-dessous) peuvent également soulever des préoccupations quant à l'équité.

Le GDG a estimé que l'effet de la CPSH sur l'équité en santé est variable et a fait remarquer que la CPSH renforce probablement les inégalités existantes en matière de santé étant donné qu'elle est administrée aux enfants qui ont déjà pu se rendre dans un hôpital. Cela étant, parmi les enfants qui ont pu se rendre à l'hôpital, l'intervention semble être équitable, même si cela peut dépendre de la façon dont la CPSH est administrée, la délivrance à assise communautaire étant potentiellement plus équitable que celle en établissement de santé.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Lange *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Acceptabilité Une étude a montré que l'observance autodéclarée était plus élevée avec la CPSH à assise communautaire qu'avec la CPSH en établissement de santé (71 % contre 52 % d'observance des trois cycles complets). Il est possible que dans le cas de l'intervention à assise communautaire, l'observance ait été influencée par le fait que le personnel de l'étude vienne compter le nombre de comprimés après chaque cycle de traitement. La stigmatisation qui pourrait être suscitée par les visites répétées des agents de santé communautaires pourrait s'avérer problématique pour l'observance dans ce cas.

Le GDG a estimé que la CPSH était probablement acceptable pour les principales parties prenantes.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Lange *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Faisabilité En ce qui concerne la délivrance à assise communautaire de la CPSH, les agents de santé communautaires ont indiqué être animés d'un niveau élevé de motivation pour effectuer les visites à domicile visant à rappeler aux personnes qui s'occupent des enfants de leur administrer les doses de CPSH. Cela étant, le nombre demandé de visites faites à domicile n'était que peu respecté car moins de la moitié des agents de santé communautaires effectuaient les rappels nécessaires au domicile des familles. Le fait de connaître l'efficacité de la CPSH, et d'être appréciés et reconnus par la communauté et le système de santé étaient des facteurs qui encourageaient les agents de santé communautaires à effectuer des visites à domicile. Parmi les freins qu'ils ont signalés figuraient une formation insuffisante, un manque de supervision et une charge de travail élevée.

Les participants ont perçu de manière positive les rappels des dates de traitement de la CPSH qui étaient écrits sur les fiches de santé des enfants. La plupart des personnes qui avaient la charge des enfants préféraient recevoir des rappels par SMS que des visites des agents de santé communautaires, mais celles qui n'avaient pas de téléphone devaient recevoir les rappels par l'intermédiaire de voisins et/ou de membres de leur famille, ce qui entraînait des retards. Même si l'observance de la CPSH était plus élevée chez les destinataires de SMS (66,2 %) que chez les participants qui ne recevaient pas de SMS (56,9 %), il n'y avait aucune preuve statistique que les rappels par SMS entraînaient une plus grande observance (rapport des taux d'incidence : 1,03 ; IC à 95 % : 0,88–1,21 ; $p = 0,68$).

Le GDG a conclu que l'on ignorait si la mise en œuvre de la CPSH était globalement réalisable étant donné que les preuves actuelles ne proviennent que de trois essais, dont une étude de mise en œuvre. La meilleure approche visant à mettre en œuvre la CPSH pourrait varier selon les endroits et lorsque des agents de santé communautaires interviennent, le lien direct entre les établissements de santé et les soins communautaires pourrait s'avérer avantageux.

Le rapport synthétisant les facteurs contextuels contient davantage d'informations sur les éléments probants (Lange *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Justification

Cette recommandation a été élaborée en suivant l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (127).

Sources des informations

L'élaboration de la recommandation a reposé sur une revue systématique (Phiri *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)), qui a été évaluée de manière indépendante à l'aide de la liste de contrôle AMSTAR-2 [110] (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [d]), et sur un rapport reprenant les éléments probants issus d'études publiées sur les facteurs contextuels liés à la mise en œuvre de la CPSH (Lange *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)), notamment la faisabilité, l'équité, les valeurs et l'acceptabilité, ainsi que sur une analyse coût-efficacité (Kühl *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)). Ces sources d'information ont été complétées par un examen transversal de la chimioprévention et de la résistance aux médicaments (Plowe, [éléments de preuve non publiés](#)), un rapport de consultation de la société civile sur la chimioprévention (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)) et la contribution des membres du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) qui comprenaient des représentants actuellement en fonction au sein de programmes nationaux de lutte contre le paludisme et leurs prédécesseurs.

La revue systématique a porté sur la question PICO (*population, intervention, comparison, outcome*) du GDG visant à déterminer si les enfants hospitalisés avec une anémie sévère dans des contextes d'endémie palustre doivent recevoir des médicaments antipaludiques à titre de chimioprévention après leur sortie de l'hôpital. Les principaux critères de jugement présentant un intérêt étaient les effets de la CPSH sur les réhospitalisations (toutes causes confondues et due à une anémie sévère), la mortalité (toutes causes confondues), l'anémie sévère et la transfusion sanguine. Parmi les autres critères d'intérêt figuraient le paludisme clinique confirmé, le paludisme grave, l'anémie, les événements indésirables et la prévalence parasitaire. Trois essais randomisés contrôlés contre placebo en double aveugle ont été inclus dans la revue. Ils avaient tous été menés en Afrique subsaharienne : Gambie, Kenya, Malawi et Ouganda. Un essai a évalué l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) administrée une fois par mois jusqu'à la fin de la saison de transmission du paludisme ; un autre essai a évalué l'administration mensuelle d'artéméter-luméfantrine (AL) quatre et huit semaines après la sortie de l'hôpital ; et le troisième essai a évalué l'administration mensuelle de dihydroartémisinine-pipéraquline (DHAP) 14, 42 et 70 jours après la sortie de l'hôpital. La revue systématique incluait des essais qui avaient comparé la CPSH à l'absence d'intervention chez des enfants âgés <9 ans présentant une anémie, définie comme un taux d'hémoglobine <7 g/dL (un essai), ou une anémie sévère, définie comme un taux d'hémoglobine <5 g/dL. La période d'intervention commençait à partir de la première dose du premier cycle de CPSH et se poursuivait jusqu'à quatre semaines après la première dose du dernier cycle de CPSH, soit une période de suivi de 2 à 14 semaines. La période post-intervention commençait le lendemain de la fin de la période d'intervention et se poursuivait pendant une durée allant jusqu'à 26 semaines. D'après l'évaluation effectuée à l'aide de la liste de contrôle AMSTAR-2, la revue systématique s'est avérée être de bonne qualité dans l'ensemble (Gutman *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [d]). Cinq critères de jugement présentant un intérêt n'ont pas été abordés dans la revue systématique, à savoir le paludisme grave, l'anémie, l'anémie sévère, la transfusion sanguine et la prévalence parasitaire.

Récapitulatif des positions du GDG

Le tableau des éléments probants ayant éclairé la prise de décision restitue les preuves issues de la revue systématique dont le GDG a tenu compte. Le GDG a estimé que : le bilan des effets souhaitables et non souhaitables était en faveur de la CPSH ; la mise en œuvre de la CPSH était probablement associée à des économies modérées ; la CPSH présente donc

vraisemblablement un bon rapport coût-efficacité même si les preuves concernant les ressources nécessaires sont peu fiables ; et la CPSH est probablement acceptable pour les principales parties prenantes, encore que la faisabilité de sa mise en œuvre à grande échelle ne soit pas connue. Le GDG a conclu qu'une recommandation soumise à conditions devrait être formulée en faveur de la CPSH sur la base des éléments de preuve modérément fiables à fiables attestant d'effets bénéfiques importants et de coûts vraisemblablement faibles.

Implementation

Un guide sera élaboré ultérieurement pour faciliter la mise en œuvre de la CPSH et un manuel pour aider à adapter les interventions de lutte contre le paludisme au niveau infranational est en cours d'élaboration.

Evaluation

La sécurité, l'efficacité, la pharmacorésistance et l'efficacité des programmes de CPSH doivent faire l'objet d'un suivi régulier. L'effet de l'introduction de la CPSH peut être évalué à l'aide des données de routine transmises par les hôpitaux, les centres de soins et/ou les agents de santé communautaires.

L'effet potentiel de la CPSH sur la propagation de la résistance aux médicaments devrait être léger, étant donné la faible proportion de la population susceptible de bénéficier de l'intervention. La pharmacorésistance peut être surveillée par l'analyse des marqueurs moléculaires qui sont associés aux résultats du traitement, mais la corrélation entre les marqueurs moléculaires et l'efficacité des antipaludiques utilisés pour la chimioprévention n'est pas claire et les résultats doivent être interprétés avec précaution.

Le guide de mise en œuvre de la CPSH qui sera élaboré ultérieurement contiendra davantage de conseils.

Besoins de recherche

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a mis en lumière des lacunes en matière de preuves qui nécessitent davantage de recherches. Elles portent sur les aspects suivants :

- déterminer la durée optimale de la CPSH selon la situation géographique et le contexte de transmission, et comprendre les bénéfices à court, moyen et long terme de différentes durées de CPSH ; ces évaluations doivent tenir compte des mécanismes à l'origine des décès et/ou des réhospitalisations après la sortie de l'hôpital, ainsi que du risque plus élevé de décès après la sortie chez certains groupes ; afin de réduire les biais autant que possible, il faut prendre en considération les répercussions globales pendant toute la période d'intervention et de suivi ;
- mieux comprendre les facteurs de risque (y compris l'âge) des issues défavorables lorsque les enfants sortent de l'hôpital avec une anémie sévère, et l'éventuelle variabilité des effets de la CPSH dans différents groupes à risque ;
- évaluer l'observance de la CPSH par les patients en cas de déploiement à grande échelle ;
- estimer les coûts d'autres approches visant à distribuer la CPSH et la couverture qu'elles permettent d'obtenir ;
- déterminer s'il est possible d'avoir recours à différents mécanismes de coordination entre le milieu hospitalier et le secteur des soins communautaires/ambulatoires pour la CPSH ;
- déterminer s'il est possible de mettre en œuvre la CPSH en parallèle d'autres interventions de chimioprévention du paludisme (par exemple, la chimioprévention du paludisme saisonnier et la chimioprévention du paludisme pérenne) ;
- évaluer l'effet à long terme (par exemple, 12 mois et plus) de la CPSH sur la survie des enfants ;
- étudier l'efficacité de la CPSH sur l'anémie sévère de différentes étiologies ;
- étudier l'efficacité de la CPSH chez les enfants présentant un diagnostic d'anémie sévère et de paludisme dans les zones de faible transmission ;
- évaluer la faisabilité, les coûts et les effets de l'association de la CPSH à des interventions supplémentaires (par exemple, la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide) pour réduire le risque d'infection supplémentaire et d'effets néfastes sur le plan de la santé au sein du foyer.

4.2.6 Administration de masse de médicaments (AMM)

L'administration de masse de médicaments (AMM) contre le paludisme correspond à l'administration d'un traitement thérapeutique complet avec un médicament antipaludique à peu près au même moment, et souvent à intervalles répétés, à toutes les tranches d'âge d'une population dans une zone géographique donnée. Les médicaments antipaludiques sont administrés sans réaliser de test de dépistage au préalable et donc quel que soit le statut infectieux des personnes vis-à-vis du paludisme. Par voie de conséquence, toutes les infections

existantes sont traitées et les nouvelles infections, évitées pendant la durée de la période de prophylaxie médicamenteuse. L'AMM est une composante importante des programmes de lutte contre le paludisme et d'élimination du paludisme depuis des dizaines d'années (165). Certains documents précédents de l'OMS faisaient référence à une « AMM ciblée selon l'âge » : cependant, ces cas d'utilisation ne sont plus considérés comme de l'AMM et les recommandations pour ce type d'utilisation ciblée sont présentées séparément –

voir les recommandations relatives à la chimioprévention du paludisme pérenne (CPP) (section 4.2.2) et à la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) (section 4.2.3). L'utilisation de la chimioprévention dans les groupes vulnérables eu égard à leur profession, tels que les ouvriers forestiers, est considérée comme une administration ciblée de médicaments (ACM) et non comme une AMM. De la même manière, l'utilisation de la chimioprévention dans l'entourage d'un cas confirmé pour éviter une réapparition du paludisme dans les zones où il a été éliminé ou dans les zones proches de l'élimination est connue sous le nom d'administration réactive de médicaments (ARM). Bien qu'elles ne soient pas appelées AMM, toutes ces stratégies reposent sur le même principe – celui selon lequel l'administration d'une dose thérapeutique d'un médicament antipaludique soignera les infections déjà présentes et préviendra l'apparition de nouvelles infections.

Historiquement, l'AMM était administrée soit pour réduire la charge de morbidité palustre, soit pour réduire la transmission du paludisme. En ce qui concerne *P. falciparum*, la distinction entre les deux cas d'utilisation de l'AMM est quelque peu subjective en ce sens que toute intervention qui réduit la transmission réduira également la charge de morbidité et que les interventions réduisant la charge de la maladie réduiront également la transmission si elles touchent une proportion suffisante de la population. Cela étant, les éléments de preuve relatifs à l'utilisation de l'AMM pour réduire, d'une part, la charge de morbidité et, d'autre part, la transmission ont été examinés séparément par deux groupes d'élaboration de lignes directrices (GDG). Les deux GDG ont, pour l'essentiel, recommandé que les programmes puissent envisager de recourir à l'AMM dans le but de réduire la transmission de *P. falciparum* dans les zones de transmission très faible à faible, et de réduire la charge de morbidité dans les zones de transmission modérée à forte. Une prévalence de *P. falciparum* (*PfPR*₂₋₁₀) d'environ 10 % (ou une incidence de l'infection d'environ 250 cas pour 1000 habitants par an) peut être utilisée pour faire la distinction entre les zones de transmission faible à très faible et les zones de transmission modérée à forte. Ces seuils ne doivent pas être considérés comme des valeurs absolues et, sur le plan biologique, il est tout à fait concevable que dans des endroits où le seuil est proche de 10 %, l'AMM puisse réduire à la fois la charge de morbidité et l'intensité de la transmission. Cela étant, les effets relatifs de la réduction du fardeau de la maladie par rapport à la réduction de la transmission diffèrent en fonction de toutes les différentes intensités de transmission. Les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme doivent donc examiner les recommandations et les conseils pratiques concernant l'AMM à la fois pour ce qui est de la réduction de la charge de morbidité et la réduction de la transmission, et déterminer si une intervention par AMM est susceptible, ou non, de donner des résultats dans le contexte qui est le leur.

L'utilisation de l'AMM contre *P. vivax* est plus compliquée car on peut assister à une rechute des infections à *P. vivax* en l'espace de quelques mois si elles ne sont pas traitées par un médicament antipaludique comprenant une 8-aminoquinoléine pour éliminer les hypnozoïtes. Un médicament à base de

8-aminoquinoléine est susceptible de provoquer une hémolyse sévère chez les personnes qui présentent un déficit en enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Pour ne présenter aucun danger, l'administration d'une 8-aminoquinoléine nécessite un test de dépistage du déficit en G6PD, un système de pharmacovigilance efficace et un accès d'urgence à des services de transfusion sanguine. Les deux GDG qui ont examiné les éléments de preuve relatifs à l'effet de l'AMM sur *P. vivax* n'ont pas priorisé les mêmes critères de jugement et sont arrivés à des recommandations différentes. Bien que les preuves n'aient pas été considérées comme suffisantes pour recommander l'AMM pour réduire le paludisme à *P. vivax*, il a été reconnu que, dans certaines situations, l'AMM pouvait s'avérer fort utile pour aider à réduire la transmission de *P. vivax*. Les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme doivent donc examiner les recommandations relatives à l'AMM pour lutter contre *P. vivax* et déterminer si une intervention par AMM est susceptible, ou non, de donner des résultats dans le contexte qui est le leur.

La prévention de masse des rechutes (PMR) est une stratégie de chimioprévention apparentée à l'AMM qui vise à réduire la transmission de *P. vivax*. La PMR est similaire à l'AMM en ce sens que l'ensemble de la population d'une zone géographique donnée reçoit un médicament antipaludique à peu près au même moment. Dans le cas de la PMR, cependant, seule une 8-aminoquinoléine est administrée. Dans le passé, on utilisait la primaquine et la stratégie était connue sous le nom de « traitement préventif de masse par la primaquine ». L'appellation de cette stratégie a depuis été revue pour inclure la possibilité d'avoir recours à de nouveaux médicaments avec des propriétés similaires vis-à-vis d'une rechute du paludisme. Généralement utilisé dans des zones où les hivers sont froids et où la transmission de *P. vivax* est fortement saisonnière, le médicament est fourni à la population au début du printemps, lorsqu'il n'y a pas ou très peu de transmission du parasite, afin de traiter les hypnozoïtes et de prévenir les rechutes qui pourraient être à l'origine de l'infection d'une nouvelle population de moustiques pendant les mois d'été.

L'OMS recommande que les interventions déployées dans le cadre des programmes de lutte contre le paludisme soient adaptées au contexte local. Les recommandations relatives à l'AMM font l'objet de considérations – identifiées par les groupes d'élaboration des lignes directrices – qui vont influencer la probabilité que l'intervention donne de bons résultats. Ces considérations contextuelles sont décrites dans les remarques sous chaque recommandation et dans les sections « Conseils pratiques ».

- Les recommandations concernant l'utilisation de l'AMM pour réduire le fardeau de la maladie sont présentées à la section 4.2.6.1 *Administration de masse de médicaments pour réduire la charge de morbidité* ; et les recommandations pour réduire le fardeau de la maladie dans les situations d'urgence sont présentées à la section 4.2.6.2 *Administration de masse de médicaments pour réduire le fardeau de la maladie dans les situations d'urgence*.

- Les recommandations relatives à la réduction de la transmission se trouvent à la section 4.2.6.3 *Administration de masse de médicaments pour réduire la transmission de P. falciparum dans les contextes de transmission très faible à faible* ; à la section 4.2.6.4 *Administration de masse de médicaments pour réduire la transmission de P. falciparum dans les contextes de transmission modérée à forte* ; et à la section 4.2.6.5 *Administration de masse de médicaments pour réduire la transmission de P. vivax*.
- La recommandation relative à la PRM se trouve à la section 4.2.6.6 *Prévention de masse des rechutes pour réduire la transmission de P. vivax*.

4.2.6.1 AMM pour réduire la charge de morbidité

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Administration de masse de médicaments pour réduire la charge de morbidité (2022)

Dans les zones de transmission modérée à forte de *P. falciparum*, des médicaments antipaludiques peuvent être administrés en tant que chimioprévention dans le cadre d'une administration de masse de médicaments (AMM) afin de réduire la charge de morbidité à brève échéance.

- *L'AMM peut réduire rapidement l'incidence du paludisme clinique dans les endroits où la transmission de P. falciparum est modérée à forte, mais l'effet s'estompe en l'espace de 1 à 3 mois. Par conséquent, si l'AMM est mise en œuvre, elle doit n'être que l'un des éléments qui composent un programme solide de lutte contre le paludisme (avec notamment une bonne couverture par une prise en charge efficace des cas, et des outils et stratégies de prévention appropriés).*
- *Il revient aux administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme de déterminer si l'AMM peut être utilisée dans leur contexte, en fonction des répercussions souhaitées, du niveau d'endémicité et des ressources nécessaires. L'AMM pour réduire la charge de morbidité doit être appliquée dans les zones de transmission modérée à forte, quel que soit le caractère saisonnier de la transmission (voir « Conseils pratiques »).*
- *Les zones avec une transmission du paludisme modérée à forte sont définies comme des zones où la prévalence du parasite P. falciparum est supérieure à 10 % ou dont l'incidence est supérieure à 250 cas de paludisme à P. falciparum par an pour 1 000 habitants (29). Ces seuils ne doivent pas être considérés comme immuables pour déterminer si l'AMM peut être mise en œuvre ou non. Sur le plan biologique, il est tout à fait concevable que dans des endroits où la transmission est intermédiaire, l'AMM puisse réduire à la fois la charge de morbidité et l'intensité de la transmission.*

Conseils pratiques

Contexte de transmission

L'effet de l'administration de masse de médicaments (AMM) sur la charge de morbidité varie selon que la transmission est faible ou forte dans la zone. Dans les zones de forte transmission, l'effet de l'AMM sur la maladie a des chances d'être important et peut présenter un bon rapport coût-efficacité étant donné que la charge de morbidité est élevée dans l'environnement. Cependant, à mesure que l'intensité de la transmission et la charge de morbidité correspondante diminuent, l'effet de l'AMM diminue également et elle devient moins avantageuse sur le plan économique pour ce qui est de réduire la charge de morbidité. L'effet sur d'autres critères, notamment l'incidence et la prévalence des parasites, et l'incidence de la forme grave de la maladie, semble également varier en fonction de l'intensité de la transmission. Aucune étude n'a comparé directement l'effet de l'AMM et l'effet d'approches plus ciblées de chimioprévention (par exemple, la chimioprévention du paludisme saisonnier) sur la réduction de la charge de morbidité (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]). L'AMM pour réduire la charge de morbidité doit être appliquée dans les zones de transmission modérée à forte, quel que soit le caractère saisonnier de la transmission.

Médicaments antipaludiques

Pour l'AMM, l'OMS recommande d'avoir recours à une association de médicaments différente de celle utilisée pour le traitement de première intention du paludisme. La pharmacologie de chacun des médicaments doit être comparable, de sorte qu'un composant ne puisse être présent en l'absence des autres composants que pendant la durée la plus courte possible afin de réduire le risque de contracter de nouvelles infections lorsqu'il ne reste qu'un seul des médicaments. Il est préférable de recourir à un traitement médicamenteux qui peut être administré en dose unique sous surveillance directe qu'à un schéma thérapeutique de plusieurs jours. Les données n'étaient pas suffisantes pour pouvoir déterminer si une dose unique de primaquine a un effet spécifique. D'après les éléments de preuve disponibles, les bénéfices sont à leur point culminant dans les 1 à 3 mois qui suivent le dernier cycle de l'intervention (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

Posologie

Tous les adultes et enfants qui répondent aux conditions voulues dans une zone géographique définie doivent recevoir un traitement antipaludique complet à la dose recommandée par le fabricant. Dans la mesure du possible, la posologie des médicaments doit être déterminée en fonction du poids ; la posologie doit être choisie en fonction de l'âge de la personne uniquement dans les situations où son poids n'est pas connu.

Fréquence

La fréquence des cycles d'AMM doit tenir compte de l'épidémiologie locale du paludisme, de la demi-vie de l'antipaludique utilisé, ainsi que de la possibilité de fournir chaque cycle supplémentaire et du coût associé. En accord avec les données issues des essais, les modèles mathématiques prédisent qu'un seul cycle d'AMM entraînerait une diminution initiale des infections, mais que l'effet serait de courte durée. Procéder à des cycles supplémentaires devrait améliorer considérablement l'effet de l'AMM et sa durée. L'AMM ne doit pas être administrée aux personnes qui reçoivent d'autres formes de chimioprévention du paludisme (par exemple, une chimioprévention du paludisme saisonnier, une chimioprévention du paludisme pérenne ou un traitement préventif intermittent pendant la grossesse) (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

Résistance aux médicaments

Il existe peu de preuves à ce jour sur la question de savoir si l'AMM accélère l'apparition et la propagation de la résistance aux antipaludiques. Cependant, là où les données ont été recueillies, l'AMM avait peu ou pas d'effet sur les marqueurs de résistance aux médicaments (nombre de copies des gènes *PfKelch13* et *Pfplasmepsin2/3*) parmi les infections à *P. falciparum* (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a] ; Plowe, [éléments de preuve non publiés](#)).

Contre-indications

Selon le médicament choisi, il est possible que certains groupes de la population doivent être exclus de l'AMM. Il s'agit notamment des femmes enceintes au cours du premier trimestre de leur grossesse ; des nourrissons âgés de <6 mois ou pesant <5 kg ; des personnes ayant été récemment traitées avec le même médicament ; des personnes ayant une allergie connue au médicament ; des personnes atteintes d'une maladie aiguë grave ou dans l'incapacité de prendre des médicaments par voie orale ; des personnes prenant des médicaments connus pour interagir avec le médicament utilisé pour l'AMM ; et des personnes présentant des contre-indications spécifiques au médicament utilisé (136).

Autres considérations

L'ensemble des informations concernant l'AMM doivent être mises à la disposition des aidants et des personnes qui ont la charge des enfants, des agents de santé et des principales parties prenantes, telles que les responsables gouvernementaux et les chefs religieux. Comme pour toutes les interventions sanitaires, le consentement, y compris celui des personnes qui s'occupent des enfants, doit être obtenu avant l'AMM.

Éléments probants

Bénéfices et risques	Zones de transmission modérée à forte
	<ul style="list-style-type: none"> • Paludisme clinique : l'administration de masse de médicaments (AMM) pourrait réduire l'incidence du paludisme clinique 1 à 3 mois après l'AMM¹ (rapport des taux : 0,41 ; IC à 95 % : 0,04–4,42 ; preuves peu fiables). Les preuves relatives à l'effet sur la charge du paludisme 4 à 12 mois après l'AMM ou 12 à 24 mois après l'AMM étaient limitées. • Mortalité toutes causes confondues : l'effet sur la mortalité au cours du premier mois après l'AMM (rapport des risques : 0,68 ; IC à 95 % : 0,57–0,81 ; preuves très peu fiables) ou 1 à 3 mois après l'AMM (odds ratio : 1,77 ; IC à 95 % : 1,54–2,04 ; preuves très peu fiables) est très incertain. Aucun élément de preuve n'était disponible à partir d'essais randomisés et les données issues des essais non randomisés ont été classées comme étant très peu fiables. • Parasitémie : l'AMM réduit probablement l'incidence de l'infection à <i>P. falciparum</i> 1 à 3 mois après l'AMM (rapport des taux : 0,61 ; IC à 95 % : 0,40–0,92 ; preuves modérément fiables), mais pourrait avoir peu ou pas d'effet sur l'incidence 4 à 12 mois après l'AMM car les éléments de preuve sont très incertains (rapport des taux : 0,91 ; IC à 95 % : 0,55–1,50 ; preuves très peu fiables). L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence de <i>P. falciparum</i> 1 à 3 mois (rapport de risques : 1,76 ; IC à 95 % : 0,58–5,36 ; preuves peu fiables) ou 4 à 12 mois après l'AMM (rapport de risques : 1,18 ; IC à 95 % : 0,89–1,56 ; preuves peu fiables). D'après les résultats des essais non randomisés, l'AMM pourrait réduire la prévalence parasitaire 12 à 24 mois après

l'administration (rapport de risques : 0,77 ; IC à 95 % : 0,70–0,84 ; preuves peu fiables), 1 à 3 mois après l'administration (rapport de risque : 0,85 ; IC à 95 % : 0,78–0,93 ; preuves très peu fiables) et 4 à 12 mois après l'administration (rapport de risques : 0,60 ; IC à 95 % : 0,55–0,67 ; preuves très peu fiables), mais les éléments probants sont très incertains.

- **Événements indésirables** : on ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue les événements indésirables 1 à 3 mois après l'administration (odds ratio : 3,25 ; IC à 95 % : 0,68–15,53 ; preuves très peu fiables). Aucune donnée n'était disponible pour évaluer l'effet de l'AMM sur la survenue d'événements indésirables graves dans les contextes de transmission modérée à forte, mais le risque absolu est très faible (0,01 pour 1 000 doses).
- **Anémie, résistance aux médicaments, hospitalisation, paludisme grave ou transfusions sanguines** : dans les études qui répondaient aux critères d'inclusion, aucune n'a recueilli de manière systématique des données sur ces critères de jugement dans les zones de transmission modérée à forte, en dehors de ce qui avait été rapporté en tant qu'événements indésirables graves.

Zones de transmission très faible à faible

- **Paludisme clinique** : l'AMM pourrait réduire l'incidence du paludisme clinique dû à *P. falciparum* 1 à 3 mois après l'administration (rapport des taux : 0,58 ; IC à 95 % : 0,12–2,73 ; preuves peu fiables) et 12 à 24 mois après l'administration (rapport des taux : 0,77 ; IC à 95 % : 0,20–3,03 ; preuves peu fiables). On ne sait pas avec certitude si l'AMM réduit le paludisme clinique 4 à 12 mois après l'administration car les éléments probants sont très incertains (rapport des taux : 0,47 ; IC à 95 % : 0,21–1,03 ; preuves très peu fiables).
- **Anémie** : l'AMM augmente le taux moyen d'hémoglobine (différence moyenne : 0,53 ; IC à 95 % : 0,27–0,79 ; preuves fiables).
- **Parasitémie** : l'AMM réduit probablement l'incidence de l'infection à *P. falciparum* 1 à 3 mois après l'administration (rapport des taux : 0,37 ; IC à 95 % : 0,21–0,66 ; preuves modérément fiables). L'AMM pourrait réduire la prévalence de *P. falciparum* 0 à 1 mois après l'administration (rapport de risques : 0,12 ; IC à 95 % : 0,03–0,52 ; preuves modérément fiables) et réduit probablement la prévalence de *P. falciparum* 1 à 3 mois après l'administration (rapport de risques : 0,25 ; IC à 95 % : 0,15–0,41 ; preuves modérément fiables). L'AMM pourrait réduire la prévalence de *P. falciparum* 4 à 12 mois après l'administration (rapport de risques : 0,82 ; IC à 95 % : 0,56–1,22 ; preuves peu fiables). L'AMM pourrait réduire la prévalence de *P. falciparum* 12 à 24 mois après l'administration, mais les éléments probants sont très incertains (rapport de risques : 0,34 ; IC à 95 % : 0,06–1,97 ; preuves très peu fiables).
- **Résistance aux médicaments** : rien ne permettait d'affirmer qu'il y avait un effet sur le gène *Pfkelch13* ou sur la présence de plusieurs copies du gène *Pfplasmepsin2/3*, des marqueurs de résistance aux médicaments, chez les personnes qui avaient reçu trois cycles d'AMM sur trois mois, par rapport aux personnes témoins.
- **Événements indésirables** : l'AMM pourrait augmenter le nombre d'événements indésirables graves dans les trois mois (odds ratio : 3,61 ; IC à 95 % : 0,43–30,03 ; preuves modérément fiables) et dans les 4 à 12 mois qui suivent l'administration (odds ratio : 1,47 ; IC à 95 % : 0,68–3,20 ; preuves modérément fiables). Cependant, le taux absolu d'événements est très faible (0,03 pour 1 000). Quatre études n'ont présenté qu'une synthèse descriptive des événements indésirables. Aucune donnée n'était disponible pour évaluer l'effet de l'AMM sur les événements indésirables dans les contextes de transmission très faible à faible.
- **Mortalité toutes causes confondues, hospitalisation, paludisme grave ou transfusions sanguines** : dans les études qui répondaient aux critères d'inclusion, aucune n'a recueilli de manière systématique des données sur ces critères de jugement dans les zones de transmission très faible à faible, en dehors de ce qui avait été rapporté en tant qu'événements indésirables graves.

P. vivax

- **Paludisme clinique** : on ne sait pas avec certitude si l'AMM augmente ou réduit le paludisme à *P. vivax* 4 à 12 mois après l'administration car les éléments probants sont très incertains (rapport des taux : 1,38 ; IC à 95 % : 0,97–1,95 ; preuves très peu fiables). Les essais non randomisés ont montré que l'AMM pourrait réduire l'incidence du paludisme à *P. vivax* <1 mois (rapport des taux : 0,23 ; IC à 95 % : 0,21–0,25 ; preuves très peu fiables), 1 à 3 mois (rapport des taux : 0,29 ; IC à 95 % : 0,26–0,31 ; preuves très peu fiables), 4 à 12 mois (rapport des taux : 0,72 ; IC à 95 % : 0,68–0,76 ; preuves très peu fiables) et 12 à 24 mois après l'administration (rapport des taux : 0,04 ; IC à 95 % : 0,02–0,07 ; preuves très peu fiables), mais les éléments probants sont très incertains.
- **Parasitémie** : l'AMM réduit probablement la prévalence de *P. vivax* 0 à 1 mois après l'administration (rapport de risques : 0,18 ; IC à 95 % : 0,08–0,40 ; preuves modérément fiables), et pourrait réduire la prévalence de *P. vivax* 1 à 3 mois (rapport de risques : 0,15 ; IC à 95 % : 0,10–0,24 ; preuves peu fiables) et 12 à 24 mois après l'administration (rapport de risques : 0,81 ; IC à 95 % : 0,44–1,48 ; preuves peu fiables). Cependant, elle pourrait avoir peu ou pas d'effet 4 à 12 mois après l'administration (rapport de risques : 1,01 ; IC à 95 % : 0,87–1,18 ; preuves peu fiables). Les éléments de preuve sur l'incidence de l'infection à *P. vivax* issus d'essais non randomisés montrent que l'AMM pourrait réduire l'incidence <1 mois après l'administration (rapport des taux : 0,15 ; IC à 95 % : 0,12–0,19 ; preuves peu fiables). L'AMM pourrait réduire l'incidence de *P. vivax* à 1 à 3 mois (rapport des taux : 0,37 ; IC à 95 % : 0,32–0,43 ; preuves très peu fiables) et 4 à 12 mois après l'administration (rapport des taux : 0,15 ; IC à 95 % : 0,07–0,34 ; preuves très peu fiables), mais les éléments probants sont très incertains.
- **Événements indésirables** : avec les médicaments utilisés dans les études incluses dans la revue, l'AMM augmente probablement la fréquence des événements indésirables graves 0 à 3 mois après l'administration (odds ratio : 3,61 ; IC à 95 % : 0,43–30,03 ; preuves modérément fiables) et 4 à 12 mois après l'administration (odds ratio : 1,47 ; IC à 95 % : 0,68–3,20 ; preuves modérément fiables).
- **Anémie, mortalité toutes causes confondues, résistance aux médicaments, hospitalisation, paludisme grave ou transfusions sanguines** : dans les études qui répondaient aux critères d'inclusion, aucune n'a recueilli de manière systématique des données sur ces critères de jugement dans les zones de transmission de *P. vivax*, en dehors de ce qui avait été rapporté en tant qu'événements indésirables graves.

La revue systématique contient davantage d'informations sur les éléments probants (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

¹ Dans les études comportant plusieurs cycles, « après l'administration » fait référence à la période qui suit le dernier cycle d'AMM au cours d'une saison ou d'une année de transmission donnée.

Qualité de l'évidence

Faible

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que pour les critères d'intérêt, les éléments de preuve étaient globalement peu fiables. Les preuves synthétisées dans « Avantages et inconvénients » ont été classées comme étant très peu fiables à fiables. Pour le paludisme clinique confirmé, principal critère de jugement, les éléments de preuve ont été évalués comme étant principalement peu fiables pour les zones de transmission de *P. falciparum* et très peu fiables pour les contextes où l'on observe une transmission de *P. vivax*. La plupart des études ont rapporté les résultats après le dernier cycle de l'AMM et non pendant la période d'intervention. Il est possible que les études avec plusieurs cycles d'AMM n'aient pas enregistré les effets importants qui se sont produits entre le premier et le dernier cycle, et que les résultats rendent compte d'un effet cumulatif de l'AMM. On manque d'éléments probants sur les résultats cliniques dans le mois qui suit l'intervention, au moment

où l'on peut s'attendre à ce que l'effet soit le plus important. On ne dispose d'aucune information au sujet de l'efficacité si les cycles d'AMM sont poursuivis pendant >1 an.

L'onglet « Preuve de recherche » qui est associé à cette recommandation en ligne (ou l'annexe correspondante dans la version PDF) contient davantage d'informations sur l'évaluation de la fiabilité des éléments de preuve.

Valeurs et préférences

Les préférences et les valeurs de la population cible ont été déterminées par :

- une consultation avec la société civile, qui a indiqué que la chimioprévention pour prévenir le paludisme est généralement considérée comme une priorité, en particulier chez les enfants de moins de 5 ans et chez les femmes enceintes ;
- une synthèse des facteurs contextuels issus des essais et des projets pilotes sur l'AMM. D'après une étude portant sur les valeurs des participants, c'est le désir de protéger sa famille ou sa communauté contre de futures infections palustres qui explique le plus le fait d'adopter l'AMM.

Le GDG a considéré qu'il pouvait y avoir une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est de la façon dont les principaux résultats sont appréciés dans les différents contextes, selon le degré de transmission et la charge de morbidité.

La revue systématique (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)) et le rapport de consultation de la société civile (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)) contiennent davantage d'informations sur les éléments probants.

Ressources

Les coûts estimatifs par personne et par cycle étaient compris approximativement entre 1,04 dollar des États-Unis et 19,40 dollars des États-Unis (USD) ; une étude a estimé que les médicaments représentaient 70 % du coût de l'AMM (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]). Les coûts associés à l'AMM sont susceptibles de varier en fonction de la mesure dans laquelle l'intervention pourrait s'intégrer dans les campagnes et plateformes déjà en place.

Zones de transmission modérée à forte

On ne dispose que de très peu de données sur le rapport coût-efficacité de l'AMM. Cela étant, le GDG a estimé que l'AMM est susceptible de présenter un bon rapport coût-efficacité dans les contextes de transmission modérée à forte car dans ces situations, elle permet d'éviter un plus grand nombre de cas.

Zones de transmission très faible à faible

Étant donné que le nombre de cas de paludisme évités sera plus petit, le GDG a estimé que l'AMM ne présentait probablement pas un bon rapport coût-efficacité pour réduire la charge de morbidité dans les contextes de faible transmission.

La revue systématique contient davantage d'informations (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

Équité

Le GDG a estimé qu'en améliorant l'accès aux médicaments pour les personnes qui sont à risque de contracter le paludisme, l'AMM augmenterait probablement l'équité en santé mais il n'y avait aucune preuve démontrant un effet direct. Des efforts particuliers peuvent s'avérer nécessaires pour atteindre les communautés exposées à un risque élevé, parmi lesquelles le taux de participation a tendance à être plus faible, et les communautés ethniques minoritaires qui peuvent être géographiquement isolées.

La revue systématique contient davantage d'informations (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

Acceptabilité L'AMM est probablement acceptable pour les principales parties prenantes. Des études ont montré que pour améliorer l'acceptabilité, il est très important de sensibiliser, d'éduquer et d'intégrer les dirigeants locaux, tels que les personnalités politiques, les chefs religieux et les autorités de santé. La crainte des événements indésirables supposés représente l'obstacle le plus courant à l'acceptabilité. Dans deux études, les participants craignaient que les événements indésirables puissent entraver leur productivité économique, même si, dans une autre étude, les répondants ont estimé que l'infection palustre risquait de limiter davantage leur activité économique que les événements indésirables.

L'expérience passée avec l'AMM jouait un rôle dans l'idée que la population se faisait de cette intervention : les personnes qui avaient participé à des essais racontaient leur vécu aux membres de leur communauté qui avaient une impression négative de l'AMM si ces expériences avaient été décevantes. Dans les régions où d'autres interventions de lutte contre le paludisme avaient été mises en œuvre efficacement, l'AMM contre le paludisme était perçue de manière plus positive.

La revue systématique contient davantage d'informations (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

Faisabilité La faisabilité de la mise en œuvre de l'AMM est variable et dépend fortement du contexte, les populations plus éloignées ou mobiles étant plus difficiles à atteindre.

La revue systématique contient davantage d'informations (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]).

Justification

Cette recommandation a été élaborée en suivant l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [99].

Sources des informations

Une revue systématique des éléments de preuve existants a été commandée pour servir de base aux présentes orientations relatives à l'utilisation de l'AMM pour réduire la charge de morbidité palustre (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]). L'équipe chargée de la revue a préparé un rapport distinct pour répondre aux besoins du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) qui élaborait la recommandation relative à l'AMM pour réduire la transmission. Le principal objectif de la revue était de synthétiser les éléments probants relatifs à l'efficacité et à la sécurité d'un traitement thérapeutique complet avec un médicament antipaludique qui est administré à peu près au même moment à des personnes résidant dans des zones géographiques définies où il existe une transmission du paludisme à l'homme dans le but de réduire la charge de la maladie clinique due à *P. falciparum* et à *P. vivax*. Les objectifs secondaires étaient notamment de synthétiser les éléments probants sur les facteurs contextuels qui influent sur la mise en œuvre de l'AMM et les résultats d'études de modélisation mathématique concernant l'impact de différents facteurs opérationnels sur l'efficacité de l'AMM. Le principal critère d'intérêt était le paludisme clinique confirmé 0–1 mois, 1–3 mois, 4–12 mois et 12–24 mois après l'AMM. Les critères d'intérêt secondaires comprenaient : les hospitalisations (toutes causes confondues ou dues spécifiquement au paludisme) ; la mortalité toutes causes confondues ; la prévalence parasitaire ; la survenue d'événements indésirables ; l'anémie ; la résistance aux médicaments ; le paludisme grave ; et le recours aux transfusions sanguines. La revue systématique a été complétée par un examen transversal de la résistance aux médicaments utilisés pour la chimioprévention (Plowe, [éléments de preuve non publiés](#)), un rapport de consultation de la société civile sur la chimioprévention (CS4ME, [éléments de preuve non publiés](#)) et la contribution des membres du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) qui comprenaient des représentants de programmes nationaux de lutte contre le paludisme.

Dans le cadre de la revue systématique, 20 études ont été recensées : huit avec des données sur *P. falciparum* (cinq études contrôlées randomisées par grappes et trois études non randomisées) ; cinq essais contrôlés randomisés par grappes ayant fourni des données sur *P. falciparum* et *P. vivax* ; et sept autres études avec des données sur *P. vivax* uniquement (études avant-après non randomisées) (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [a]). Les médicaments utilisés dans les études qui ont évalué l'effet de l'administration de masse sur *P. falciparum* étaient : l'amodiaquine (1) ; l'association artésunate-amodiaquine (AS-AQ) (1) ; la chloroquine (1) ; l'association dihydroartémisinine-pipéraquline (DHAP) (8) ; l'association pyronaridine-artésunate (1) ; l'association sulfalène-pyriméthamine (1) ; et l'association sulfadoxine-pyriméthamine plus artésunate (SP+AS) (2). Les médicaments utilisés dans les études qui ont évalué l'effet de l'administration de masse sur *P. vivax* étaient : l'atébriane (1) ; la chloroquine (2) ; la

chloroquine plus la pyriméthamine (1) ; l'association DHAP (5) ; et la pyriméthamine (3). Sept des 13 études qui ont évalué l'effet sur *P. falciparum* et sept des 12 études qui ont évalué l'effet sur *P. vivax* comprenaient une 8-aminoquinoléine, telle que de la primaquine à faible dose. Les gamétocytes de *P. falciparum* et les hypnozoïtes de *P. vivax* sont éliminés par les 8-aminoquinoléines, mais ce sont des médicaments qui peuvent provoquer une hémolyse chez les personnes présentant un déficit en G6PD. Aucune des études portant sur *P. vivax* n'incluait de traitement anti-rechute. Le suivi post-AMM était compris entre 0 et 24 mois pour les études portant sur *P. falciparum* et les études portant à la fois sur *P. falciparum* et *P. vivax*, tandis que pour les études sur *P. vivax* uniquement, le suivi post-AMM était compris entre 0 et 12 mois. Les études qui avaient présenté des données sur *P. falciparum* ont été stratifiées en fonction de l'intensité de transmission en raison de l'hétérogénéité des résultats : zones de transmission modérée à forte (prévalence de l'infection à *P. falciparum* >10 %) et zones de transmission faible à très faible (prévalence de l'infection à *P. falciparum* ≤10 %). Trois études n'ont pas été incluses dans la revue car les interventions de base étaient trop inégales. En outre, l'expérience opérationnelle à grande échelle de l'AMM en Asie centrale, en République populaire de Chine et dans la Fédération de Russie, entre autres, n'a pas été prise en compte, bien que l'AMM ait été un élément important des efforts de lutte et d'élimination entrepris dans ces contextes.

Récapitulatif des positions du GDG

En octobre 2021, le GDG a évalué les éléments probants issus de la revue systématique (Schneider *et al.*, éléments de preuve non publiés [a]) et les éléments d'appréciation complémentaires (CS4ME, éléments de preuve non publiés ; Plowe, éléments de preuve non publiés). Les éléments de preuve et les décisions qui ont été prises à leur sujet sont consignés dans le tableau des éléments probants ayant éclairé la prise de décision. Lorsque le GDG a estimé qu'il y avait des différences entre les zones de transmission modérée à forte et les zones de transmission très faible à faible, une évaluation distincte a été effectuée pour chaque contexte de transmission. Le GDG a établi que le bilan des effets était en faveur de l'AMM pour réduire à court terme la charge de morbidité dans les contextes de transmission modérée à forte de *P. falciparum* ; en effet, des preuves modérément fiables montrent que l'AMM réduit l'incidence de l'infection à *P. falciparum* 1 à 3 mois après l'intervention et que l'ampleur de son effet sur les paramètres cliniques est constante. Le GDG a également estimé qu'il était tout à fait possible qu'une réduction de l'incidence de l'infection se traduise par un effet sur la maladie. Le bilan des effets était donc en faveur de la mise en œuvre de l'AMM dans les milieux de transmission modérée à forte de *P. falciparum* afin de réduire à court terme la charge de morbidité. Les preuves provenant des essais sur le terrain n'étaient pas suffisantes pour déterminer les répercussions sur la charge de morbidité dans les zones de transmission modérée à forte lorsque l'AMM est utilisée en tant qu'intervention à long terme (par exemple >1 an). Dans les contextes de transmission très faible à faible de *P. falciparum*, le GDG s'est prononcé en faveur des soins standard plutôt que de l'AMM pour réduire la charge de morbidité palustre dans la mesure où les preuves attestant des effets souhaitables étaient peu fiables et où la charge de morbidité dans les contextes de faible transmission de *P. falciparum* est faible : la réduction de la charge de morbidité à elle seule n'a pas été considérée comme suffisante pour justifier la mise en œuvre de l'AMM dans ce type de contexte étant donné que l'amélioration était de faible ampleur. Le GDG n'a pas examiné le bilan des effets de l'AMM sur la réduction de la charge de morbidité dans les zones de transmission de *P. vivax*, étant donné que les éléments disponibles étaient faibles et contradictoires. Le GDG a estimé que la mise en œuvre de l'AMM était associée à des coûts modérés et que l'AMM présentait un bon rapport coût-efficacité pour réduire la charge de morbidité dans les contextes de transmission modérée à forte ; cela étant, elle n'a pas été jugée comme financièrement avantageuse pour réduire le fardeau dans les contextes de transmission très faible à faible en raison du plus petit nombre de cas évités dans ces conditions. L'AMM était probablement acceptable pour les principales parties prenantes mais la faisabilité de sa mise en œuvre a été estimée comme étant variable car elle est très spécifique au contexte.

Les études évaluant l'AMM ont généralement examiné s'il s'agit d'une intervention susceptible de pouvoir réduire la transmission. Ce type d'études donnent la priorité aux critères d'évaluation en lien avec l'infection, ce qui peut limiter leur capacité à détecter les résultats cliniques. Les éléments de preuve concernant les résultats cliniques ont été considérés comme peu fiables et les intervalles de confiance comprenaient la valeur zéro. Cependant, le GDG a estimé que, sur le plan biologique, il était concevable qu'une réduction de l'incidence de l'infection puisse se traduire par des répercussions sur la maladie et a admis que les estimations ponctuelles de l'ampleur de l'effet par rapport à ces critères d'évaluation concordaient les unes avec les autres. Le GDG a conclu qu'une recommandation soumise à conditions devait être formulée pour l'administration de masse de médicaments utilisée dans le but de réduire à court terme la charge de morbidité dans les contextes de transmission modérée à forte, compte tenu de l'importance de l'effet, du faible risque d'événements indésirables, des coûts modérés, de la probabilité d'accroître l'équité en matière d'accès aux interventions sanitaires et de l'acceptabilité vraisemblable de l'AMM de courte durée dans la plupart des situations. Cependant, la faisabilité de la mise en œuvre de l'intervention pourrait être variable et mérite d'être examinée attentivement en fonction du contexte. Le GDG a déterminé que la recommandation devait s'appliquer aux zones où l'on observe principalement une transmission de *P. falciparum* car il y avait peu d'éléments de preuve pour *P. vivax* et que ceux-ci étaient contradictoires.

Implementation

Voir la publication *Administration de masse de médicaments contre le paludisme à falciparum – Manuel pratique* (136).

Evaluation

Il convient d'assurer le suivi des programmes d'AMM mis en place en vue de réduire la charge de morbidité en s'aidant de la publication *Administration de masse de médicaments contre le paludisme à falciparum – Manuel pratique* [137]. Les programmes doivent inclure un suivi de l'efficacité, de la sécurité des médicaments et des événements indésirables, de la résistance aux médicaments et de l'effet de l'AMM sur la morbidité et la mortalité. Les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme sont également encouragés à évaluer l'efficacité opérationnelle et les coûts de la mise en œuvre de l'AMM dans le contexte qui est le leur.

Besoins de recherche

Les lacunes en matière de preuves qui nécessitent davantage de recherches comprennent :

- la valeur comparative de la chimioprévention ciblée selon l'âge (par exemple la chimioprévention du paludisme saisonnier) par rapport à l'AMM en matière de réduction de la charge de morbidité ;
- le rapport coût-efficacité relatif de l'AMM par rapport à celui de la chimioprévention ciblée (par exemple, la chimioprévention du paludisme saisonnier) pour réduire la charge de morbidité ;
- l'efficacité de l'AMM en fonction du schéma posologique utilisé et de la durée d'administration ;
- les options de médicaments possibles pour les jeunes nourrissons ;
- les options de médicaments possibles pour les femmes au cours du premier trimestre de grossesse.

4.2.6.2 AMM pour réduire la charge de morbidité dans les situations d'urgence

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Administration de masse de médicaments pour réduire la charge de morbidité dans les situations d'urgence (2022)

Dans les situations d'urgence ou en cas de perturbation des services de santé, les antipaludiques peuvent être utilisés pour une administration de masse de médicaments (AMM) dans des zones géographiques définies afin de réduire la charge de morbidité due à *P. falciparum* à brève échéance.

- *L'AMM peut réduire rapidement l'incidence du paludisme clinique dans les endroits où la transmission de *P. falciparum* est modérée à forte, mais l'effet s'estompe en l'espace de 1 à 3 mois. Dans la mesure du possible, l'AMM doit être mise en œuvre dans le cadre d'un ensemble de mesures de lutte contre le paludisme (y compris une prise en charge efficace des cas, et le recours à des outils et stratégies de prévention appropriés).*
- *Il revient aux administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme de déterminer si l'AMM peut être utilisée dans leur contexte, en fonction des répercussions souhaitées, du niveau d'endémicité et des ressources nécessaires (voir la section « Conseils pratiques »).*
- *Il existe très peu d'éléments probants concernant les répercussions de l'AMM sur la maladie dans les situations d'urgence. Cependant, dans ce cas, il y a des chances que, chez les personnes qui reçoivent une AMM, l'on retrouve les effets biologiques de l'AMM qui sont observés sur la maladie dans les situations où il n'y a pas d'urgence. L'ampleur de l'effet dépendra du type d'urgence et du niveau de perturbation des services de santé, ainsi que de l'intensité de la transmission locale, du médicament choisi, de la méthode d'acheminement et d'autres facteurs.*

Conseils pratiques

Voir la section 4.2.6.1 sur la recommandation relative à l'AMM pour réduire la charge de morbidité pour prendre connaissance des considérations pratiques qu'il convient de prendre en compte.

Éléments probants

Bénéfices et risques

- **Mortalité toutes causes confondues** : l'effet de l'AMM dans les situations d'urgence sur la mortalité toutes causes confondues <1 mois (rapport de risques : 0,68 ; IC à 95 % : 0,57–0,81 ; preuves très peu fiables) et 1–3 mois (odds ratio : 1,77 ; IC à 95 % : 1,54–2,04 ; preuves très peu fiables) après l'AMM est très incertain, quel que soit l'âge.

- **Hospitalisation** : l'AMM dans les situations d'urgence pourrait réduire les hospitalisations toutes causes confondues et dues spécifiquement au paludisme 0–1 mois après l'intervention, mais les éléments probants sont très incertains.
- **Paludisme clinique confirmé** : l'AMM dans les situations d'urgence pourrait réduire le nombre de cas de paludisme confirmés par examen parasitologique 0–1 mois après l'intervention, mais les éléments probants sont très incertains.
- **Parasitémie, événements indésirables, anémie, résistance aux médicaments, paludisme sévère ou transfusions sanguines** : dans les études qui répondaient aux critères d'inclusion, aucun élément de preuve ne permettait d'évaluer ces paramètres.

La revue systématique contient davantage d'informations sur les éléments probants (Sayre *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Qualité de l'évidence

Faible

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a considéré que pour tous les critères déterminants, les éléments de preuve étaient globalement peu fiables.

L'onglet « Preuve de recherche » qui est associé à cette recommandation en ligne (ou l'annexe correspondante dans la version PDF) contient davantage d'informations sur l'évaluation de la fiabilité des éléments de preuve.

Valeurs et préférences

Aucune preuve n'était disponible pour évaluer les préférences ou les valeurs. Le GDG a considéré qu'il n'y avait probablement pas une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est de la façon dont les principaux résultats évalués pour l'AMM sont appréciés dans les différents contextes.

Ressources

Les éléments de preuve sur le rapport coût-efficacité de l'AMM dans les situations d'urgence étaient limités. Dans une étude, il a été estimé que l'AMM dans un contexte d'urgence coûtait 46 dollars des États-Unis (USD) par cas de paludisme évité.

La revue systématique contient davantage d'informations sur les éléments probants (Sayre *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Équité

Aucun élément de preuve n'était disponible pour évaluer l'équité.

Acceptabilité

L'acceptabilité de l'AMM était élevée malgré les difficultés rencontrées pour sa mise en œuvre dans les situations d'urgence.

La revue systématique contient davantage d'informations sur les éléments probants (Sayre *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Faisabilité

L'estimation précise de la population cible, la supervision du personnel de terrain et les incohérences dans l'approvisionnement en médicaments figuraient parmi les difficultés mentionnées dans les rapports sur l'utilisation de l'AMM dans les situations d'urgence.

La revue systématique contient davantage d'informations sur les éléments probants (Sayre *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

Justification

Cette recommandation a été élaborée en suivant l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (127).

Sources des informations

L'OMS a commandé une revue systématique pour servir de base à la présente recommandation sur l'AMM dans les situations d'urgence ou en cas de perturbation des services de santé. L'objectif de la revue systématique était de déterminer si, pendant une situation d'urgence, en cas d'interruption des services de santé ou lors d'une épidémie de maladie fébrile, les personnes qui résident dans des zones d'endémie palustre doivent recevoir un antipaludique en chimioprévention par le biais d'une AMM. Les objectifs secondaires étaient notamment de synthétiser les éléments probants sur les facteurs contextuels qui influent sur la mise en œuvre de l'AMM dans les situations d'urgence. Deux études ont été incluses dans l'évaluation quantitative – aucune ne correspondait à un essai contrôlé randomisé. Ces études ont été menées en Sierra Leone et en République démocratique du Congo avec, respectivement, deux cycles d'artésunate-amodiaquine (AS-AQ) administrés à cinq semaines d'intervalle et deux cycles d'AS-AQ suivis d'un cycle de pyronaridine-artésunate à 4–7 semaines d'intervalle (Sayre *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)). En octobre 2021, le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a examiné les éléments de preuve en se servant du tableau des éléments probants ayant éclairé la prise de décision.

Les éléments de preuve concernant l'utilisation de l'AMM dans les situations d'urgence étaient globalement peu fiables et le GDG a fait observer qu'il était compliqué de mener des recherches dans les situations d'urgence. Bien que l'on dispose d'éléments limités quant à l'effet de l'AMM sur la maladie dans les situations d'urgence, le GDG a estimé que selon toute vraisemblance, les effets biologiques de l'AMM qui sont observés dans les situations où il n'y a pas d'urgence devraient être retrouvés chez les personnes qui reçoivent une AMM dans les situations d'urgence. L'ampleur de l'effet dépendra probablement du type d'urgence et du niveau de perturbation des services de santé, ainsi que des facteurs qui influent sur les répercussions d'une AMM tels que l'intensité de la transmission locale, la méthode utilisée pour acheminer l'intervention et autres.

Récapitulatif des positions du GDG

Le GDG a estimé que, dans les situations d'urgence, le bilan des effets souhaitables et non souhaitables était en faveur de l'AMM et que les besoins en ressources varieraient probablement en fonction de la nature de l'urgence et du lieu. De plus, le GDG a estimé que l'AMM dans les situations d'urgence présente probablement un bon rapport coût-efficacité ; peut être réalisable même si cela variera selon le contexte ; augmenterait l'équité en santé ; et est probablement acceptable pour les principales parties prenantes. Par conséquent, le GDG a conclu qu'une recommandation soumise à conditions devait être formulée en faveur de l'administration de masse de médicaments dans les situations d'urgence, insistant sur l'obligation éthique et morale de prévenir le paludisme dans ces contextes.

Evaluation

Il est reconnu qu'il est particulièrement difficile de suivre et d'évaluer l'AMM dans les situations d'urgence. Cela étant, les administrateurs des programmes doivent sérieusement envisager d'inclure des systèmes de suivi et d'évaluation afin que les examens ultérieurs de la présente recommandation puissent s'appuyer sur des éléments probants.

4.2.6.3 AMM pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission très faible à faible

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Administration de masse de médicaments pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission très faible à faible (2022)

Dans les zones où les niveaux de transmission de *P. falciparum* sont très faibles à faibles, des médicaments antipaludiques peuvent être administrés en tant que chimioprévention dans le cadre d'une administration de masse de médicaments (AMM) afin de réduire la transmission.

- *L'AMM peut réduire rapidement la transmission de *P. falciparum* dans les zones de transmission très faible à faible, mais l'effet s'estompe en l'espace de 1 à 3 mois. Par conséquent, si l'AMM est mise en œuvre, elle doit n'être que l'un des éléments qui composent un programme solide d'élimination du paludisme (lequel doit comprendre, au minimum, une bonne couverture par une surveillance basée sur les cas diagnostiqués par un examen parasitologique, un traitement antipaludique efficace, et des outils et stratégies de prévention appropriés) afin de réduire le risque de résurgence après la fin du programme d'AMM.*
- *L'AMM ne doit être envisagée que pour les zones géographiques où le risque d'importation du paludisme – soit à partir des communautés voisines, soit par le déplacement de la population vers des zones d'endémie – est limité.*
- *Les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme doivent déterminer si les ressources disponibles sont suffisantes pour mettre en œuvre l'AMM sans que cela ne porte atteinte aux autres composantes d'un programme solide d'élimination du paludisme.*
- *Les zones avec une transmission du paludisme très faible à faible sont définies comme des zones où la prévalence du parasite *P. falciparum* est inférieure à 10 % ou dont l'incidence du paludisme à *P. falciparum* est inférieure à 250 cas par an pour 1000 habitants [29]. Ces seuils ne doivent pas être considérés comme immuables pour déterminer si l'AMM peut être mise en œuvre pour réduire la transmission, ou non. Lorsqu'elle est mise en œuvre dans des zones où les niveaux de transmission sont proches de ces valeurs, l'AMM est susceptible de réduire à la fois la charge de morbidité et l'intensité de la transmission.*

Conseils pratiques

Le document de l'OMS intitulé [Administration de masse de médicaments contre le paludisme à *falciparum* – Manuel pratique](#) fournit des orientations techniques et opérationnelles sur les aspects pratiques de l'organisation d'un programme d'AMM réussi (166).

Il a été observé que l'AMM a un effet rapide (1–3 mois) sur la transmission de *P. falciparum* dans les zones où la transmission est très faible à faible. Pour que l'AMM joue réellement un rôle dans l'obtention de l'élimination du paludisme, des activités doivent déjà être en place pour tirer parti de la réduction de la transmission obtenue. C'est pourquoi, si l'AMM est mise en œuvre, elle doit n'être que l'un des éléments qui composent un programme solide d'élimination du paludisme comprenant, au minimum, une bonne couverture par une surveillance basée sur les cas, un diagnostic parasitologique de qualité garantie, un traitement antipaludique efficace, et d'autres stratégies de prévention telles que la lutte antivectorielle. L'AMM sera des plus utiles à un programme d'élimination si l'objectif est de réduire la transmission à un niveau tel qu'il devient possible de commencer une surveillance intensive et un suivi de chaque cas.

L'efficacité de l'AMM pour réduire la transmission est probablement à son niveau le plus élevé dans les zones géographiques où le risque d'importation du paludisme – soit à partir des communautés voisines, soit par le déplacement de la population vers des zones d'endémie – est limité. De plus, les cycles d'AMM doivent être programmés aux périodes où la population ne se déplace pas beaucoup à l'intérieur et à l'extérieur de la zone afin d'augmenter la couverture de l'intervention et réduire le risque d'importation. Les répercussions de l'AMM seront plus importantes et dureront plus longtemps si une grande partie de la population présente dans la zone reçoit le traitement et bénéficie de la prophylaxie apportée par le médicament, et si le taux d'importation du parasite est faible.

La fréquence des cycles de traitement et la durée du programme d'AMM doivent être fonction de l'épidémiologie locale du paludisme, de la durée de la période de prophylaxie conférée par l'antipaludique utilisé, ainsi que de la possibilité de fournir chaque cycle supplémentaire et du coût associé. En accord avec les données issues des essais, les modèles mathématiques ont indiqué qu'un seul cycle d'AMM entraînerait une diminution initiale des infections, mais que l'effet serait de courte durée. Procéder à des cycles supplémentaires devrait améliorer considérablement l'effet de l'AMM et sa durée, mais il faut essayer d'atteindre les personnes qui n'ont pas participé aux cycles précédents.

L'obtention d'une couverture élevée de la population et d'une bonne observance du traitement antipaludique sont des aspects essentiels des programmes d'AMM. Dans le cadre de ces programmes, il est demandé à un grand nombre de personnes asymptomatiques et en bonne santé de prendre un médicament alors qu'elles ne se sentent pas malades, avec

le risque de subir des effets indésirables. Pour améliorer la couverture et l'observance, la population doit comprendre l'intervention et avoir confiance dans les institutions qui mettent en œuvre le programme. La mobilisation de la communauté est donc un facteur clé de la réussite de l'AMM, qui permet aussi d'améliorer les taux de participation et l'observance du traitement complet.

Tous les adultes et enfants qui répondent aux conditions voulues au sein de la zone géographique définie doivent recevoir un traitement antipaludique complet à la dose recommandée par le fabricant. Dans la mesure du possible, la posologie des médicaments doit être déterminée en fonction du poids ; la posologie doit être choisie en fonction de l'âge de la personne uniquement dans les situations où son poids n'est pas connu. Les médicaments antipaludiques choisis pour l'AMM doivent : a) être recommandés et préqualifiés par l'OMS ; b) être efficaces contre les parasites locaux ; c) être différents du médicament utilisé comme traitement de première intention et, si possible, présenter un meilleur profil de sécurité et de tolérabilité ; d) conférer une durée de prophylaxie post-traitement plus longue avec des médicaments dont la pharmacologie est comparable afin de réduire le risque de contracter de nouvelles infections lorsqu'il ne reste qu'un seul des médicaments ; e) bénéficier d'une bonne réputation auprès de la population et d'une bonne acceptabilité et f) être disponibles et peu coûteux. Les administrateurs des programmes peuvent envisager d'inclure une faible dose unique de primaquine dans les AMM afin d'augmenter l'effet gamétocytocide, bien que les preuves n'aient pas été suffisantes pour repérer un bénéfice supplémentaire d'une faible dose unique de primaquine. Il est préférable de recourir à un traitement médicamenteux qui peut être administré en dose unique sous surveillance directe qu'à des schémas thérapeutiques de plusieurs jours.

Selon le médicament choisi, il est possible que certains groupes de la population doivent être exclus de l'AMM, notamment : les femmes enceintes au cours du premier trimestre de la grossesse ; les nourrissons âgés de <6 mois ou pesant <5 kg ; les personnes ayant été récemment traitées avec le même médicament ; les personnes ayant une allergie connue au médicament ; les personnes atteintes d'une maladie aiguë grave ou dans l'incapacité de prendre des médicaments par voie orale ; les personnes prenant des médicaments connus pour interagir avec le médicament utilisé pour l'AMM ; et les personnes présentant des contre-indications spécifiques au médicament utilisé (166). L'AMM ne doit pas être administrée aux personnes qui reçoivent d'autres formes de chimioprévention du paludisme (par exemple, une chimioprévention du paludisme saisonnier, une chimioprévention du paludisme pérenne ou un traitement préventif intermittent pendant la grossesse).

Éléments probants

Bénéfices et risques

Huit essais contrôlés randomisés communautaires (ECRc) qui avaient été menés dans des contextes de transmission très faible à faible dans six pays (la République démocratique populaire lao, le Viet Nam, la République-Unie de Tanzanie, le Myanmar, la Zambie et le Cambodge) et avaient évalué les répercussions de l'AMM sur *P. falciparum* par rapport à l'absence d'AMM ont été recensés dans le cadre de la revue systématique (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Les résultats ont été regroupés comme suit : 1–3, 4–12 et 12–24 mois après le dernier cycle d'AMM. Ils sont présentés ci-dessous sous la forme des effets absolus (différences de risque) de l'intervention, tels qu'ils ont été utilisés par le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) pour prendre position ; l'ampleur des effets relatifs est disponible dans la rubrique « Preuve de recherche ».

Bénéfice immédiat ou à court terme 1–3 mois après le dernier cycle de l'AMM

- L'AMM réduit probablement la prévalence de *P. falciparum* (différence de risque [DR] : -18 cas pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -20 à -14 pour 1000 personnes ; huit ECRc ; preuves modérément fiables).
- L'AMM réduit probablement l'incidence de la parasitémie à *P. falciparum* (DR : -8 cas pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -10 à -4 pour 1000 personnes-années ; un ECRc ; preuves modérément fiables).
- L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme clinique à *P. falciparum* (DR : -3 cas pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -5 à 11 pour 1000 personnes-années ; deux ECRc ; preuves peu fiables).

Bénéfice à moyen terme 4–12 mois après le dernier cycle de l'AMM

- L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence de *P. falciparum* (DR : -3 cas pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -8 à 4 pour 1000 personnes ; six ECRc ; preuves peu

fiables).

- L'effet de l'AMM sur l'incidence du paludisme clinique à *P. falciparum* est très incertain (DR : -6 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -9 à 0 pour 1000 personnes-années ; quatre ECRc ; preuves très peu fiables).

Bénéfice à long terme 12–24 mois après le dernier cycle de l'AMM

- L'effet de l'AMM sur la prévalence de *P. falciparum* est très incertain (DR : -21 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -30 à 31 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves très peu fiables).
- L'AMM pourrait réduire l'incidence du paludisme clinique à *P. falciparum* (DR : -4 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : 14 à 34 pour 1000 personnes-années ; un ECRc ; preuves peu fiables).

Événements indésirables graves

- À 0–3 mois, l'AMM a probablement peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables graves (DR : 1 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : 0 à 11 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves modérément fiables).
- À 4–12 mois, l'AMM pourrait augmenter la survenue d'événements indésirables graves (DR : 2 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -1 à 8 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves modérément fiables).
- Parmi les personnes qui avaient participé à l'AMM, le taux d'événements indésirables graves était de 0,03 pour 1000 doses de médicaments antipaludiques (quatre ECRc ; n'a pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE car aucune information n'était disponible pour le bras de comparaison).

Événements indésirables

- À 1–3 mois, l'effet de l'AMM sur la survenue d'événements indésirables est très incertain (DR : 300 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -43 à 1 937 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves très peu fiables).
- Parmi les personnes qui avaient participé à l'AMM, le taux d'événements indésirables était de 4,6 pour 1000 doses de médicaments antipaludiques (quatre ECRc ; n'a pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE car aucune information n'était disponible pour le bras de comparaison).

Marqueurs de résistance à l'artémisinine (PfKelch13)

- Entre 1 et 3 mois après le dernier cycle, l'effet de l'AMM sur les marqueurs de résistance à l'artémisinine (PfKelch13) parmi les infections à *P. falciparum* est très incertain (DR : -109 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -334 à 310 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves très peu fiables).
- De 1 à 3 mois après le dernier cycle, l'AMM pourrait réduire la proportion de marqueurs de résistance à l'artémisinine (PfKelch13) parmi tous les participants (DR : -56 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -61 à -45 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves peu fiables).
- Entre 4 et 12 mois après le dernier cycle, l'effet de l'AMM sur la proportion d'infections présentant des marqueurs de résistance à l'artémisinine (PfKelch13) parmi l'ensemble des infections à *P. falciparum* est très incertain (DR : 98 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -104 à 372 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves très peu fiables).
- Entre 4 et 12 mois après le dernier cycle, l'AMM pourrait réduire la proportion de marqueurs de résistance à l'artémisinine (PfKelch13) parmi tous les participants (DR : -15 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -21 à -4 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves peu fiables).
- Entre 12 et 24 mois après le dernier cycle, l'effet de l'AMM sur la proportion d'infections présentant des marqueurs de résistance à l'artémisinine (PfKelch13) parmi l'ensemble

des infections à *P. falciparum* est très incertain (DR : 50 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -129 à 286 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves très peu fiables).

- De 12 à 24 mois après le dernier cycle, l'AMM pourrait réduire la proportion de marqueurs de résistance à l'artémisinine (PfKelch13) parmi tous les participants (DR : -9 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -15 à 3 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves peu fiables).

Position du GDG

Le GDG a fait observer qu'il était difficile d'estimer l'effet de l'AMM sur *P. falciparum* dans les contextes de transmission très faible à faible, étant donné que seul un petit nombre d'études avec des critères de jugement présentant un intérêt ont été recensées dans le cadre de la revue systématique et que les preuves étaient globalement peu fiables. Le GDG a déterminé que l'ampleur des effets souhaitables était modérée et que celle des effets non souhaitables était faible. Le GDG a estimé que le bilan des effets était probablement en faveur de l'AMM pour ce qui est de *P. falciparum* dans les zones où la transmission est très faible à faible, bien qu'il ait été préoccupé par la durabilité de l'effet si seulement un ou deux cycles sont effectués.

Qualité de l'évidence

Faible

Les éléments de preuve ont été considérés comme étant globalement peu fiables.

Valeurs et préférences

Aucune étude concernant les préférences et les valeurs n'a été recensée.

Le GDG a considéré qu'il pouvait y avoir une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est des préférences ou des valeurs qui n'ont pas pu être déterminées en raison du manque d'études.

Ressources

Quatre études contenant des informations sur les besoins en ressources pour l'AMM ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Le coût de l'AMM était compris entre ~1,04 et 19,40 dollars des États-Unis (USD) par personne et par cycle ; dans une étude, il a été estimé que les médicaments représentaient 70 % du coût de l'AMM. Par rapport à l'administration réactive de médicaments (AMR), l'AMM s'était montrée supérieure pour toutes les mesures du rapport coût-efficacité, notamment le coût par infection évitée, le coût par cas évité, le coût par décès évité et le coût par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) évitée. En outre, le coût de l'AMM par personne que l'on avait réussi à atteindre était nettement plus faible dans un cadre opérationnel (2,90 USD) que dans un cadre de recherche (4,71 USD).

Le GDG a estimé que la mise en œuvre de l'AMM nécessitait des ressources importantes. Il a trouvé qu'il était difficile d'apprécier le rapport coût-efficacité de l'AMM étant donné que les preuves d'un effet étaient peu fiables, et que l'efficacité et le coût de l'intervention sont susceptibles de varier en fonction de la période au cours de laquelle les résultats sont mesurés et selon que l'élimination est atteinte ou non. Cela étant, le GDG a conclu que le rapport coût-efficacité dans les zones de transmission très faible à faible était probablement en faveur de l'intervention.

Équité

Il n'a été recensé aucune étude ayant examiné si l'AMM augmentait ou diminuait l'équité en santé.

Le GDG a estimé que l'effet de l'AMM sur l'équité est susceptible d'être variable. S'il est vrai que l'AMM est de nature à atteindre des personnes qui pourraient rencontrer des difficultés à

accéder à d'autres services de prévention et de traitement du paludisme, elle pourrait également exposer de nombreux individus aux antipaludiques alors qu'ils ne sont pas infectés. Pour le GDG, l'AMM pourrait aggraver encore les inégalités si elle n'était pas mise en œuvre comme il faut ou si sa mise en œuvre n'avait qu'un effet limité et temporaire. Cependant, si la mise en œuvre de l'AMM contribuait à l'élimination de *P. falciparum*, l'intervention améliorerait probablement l'équité.

Acceptabilité Dix-huit études contenant des informations sur l'acceptabilité ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Dans la littérature, la crainte des événements indésirables représente l'obstacle le plus courant à l'acceptabilité de l'AMM. Dans deux études, les participants craignaient que les événements indésirables de l'AMM puissent entraver leur productivité économique, même si, dans une autre étude, les répondants ont estimé que l'infection palustre risquait de limiter davantage leur activité économique que les événements indésirables de l'AMM.

Selon une étude, en plus de sensibiliser aux bénéfices de l'AMM, prodiguer des soins de santé aux communautés qui participaient à l'AMM a aidé à réduire les inquiétudes concernant les effets indésirables ; cependant, une autre étude a mis en évidence que la présence de médecins étrangers, d'une ambulance et d'un processus inhabituel de consentement éclairé augmentait les inquiétudes au lieu de les diminuer. L'expérience passée avec l'AMM jouait un rôle dans l'idée que la population se faisait de cette intervention : les personnes qui avaient participé à des essais racontaient leur vécu aux membres de leur communauté qui avaient une impression négative de l'AMM si ces expériences avaient été décevantes. Dans les régions où d'autres interventions de lutte contre le paludisme avaient été mises en œuvre efficacement, l'AMM contre le paludisme était perçue de manière plus positive. Dans une étude, l'acceptabilité déclarée de l'AMM est passée de 62 % avant l'intervention à 98 % après, alors même que la proportion de répondants ayant déclaré que l'AMM pouvait provoquer des effets secondaires a diminué de 30 % à 20 % au cours de la même période.

Dans les analyses des facteurs d'acceptation, la sensibilisation ou l'éducation à propos de l'intervention, le soutien de divers représentants des autorités locales et un soutien supplémentaire en matière de santé étaient les thèmes qui revenaient systématiquement. Une étude a rapporté que « les répondants qui estimaient avoir reçu suffisamment d'informations [...] étaient plus susceptibles de participer à tous les cycles d'AMM », un thème qui a également été exprimé dans cinq autres études.

Une étude a mis en évidence qu'un manque de coopération avec les prestataires de soins de santé locaux limitait l'observance en raison des messages contradictoires qui étaient véhiculés sur l'efficacité de l'AMM

Le GDG a estimé que l'acceptabilité de l'AMM contre *P. falciparum* dans des contextes de transmission très faible à faible variait selon que les facteurs qui influent sur l'acceptabilité par la communauté et par les personnes ont bien été pris en compte dans la conception de l'intervention. Le GDG a estimé que l'expérience passée d'un pays en matière d'AMM, qu'elle soit positive ou négative, était susceptible de se répercuter sur son niveau d'acceptation de l'intervention. Il a suggéré qu'un élément essentiel était de savoir si le personnel des programmes de lutte contre le paludisme considérait que l'AMM était une intervention acceptable ou non, mais aucune enquête menée auprès de cette partie prenante déterminante n'a été recensée.

Faisabilité Treize études contenant des informations sur la faisabilité de la mise en œuvre de l'AMM ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Dix études ont décrit les obstacles à la mise en œuvre de l'AMM dus à l'absence des habitants. Parmi elles, trois études ont fait observer que l'absentéisme était l'un des principaux éléments à l'origine de la non-observance du traitement. Une étude a remarqué que le fait de déterminer la mobilité saisonnière des participants au préalable avait

contribué à la réussite de la campagne d'AMM. Trois études ont relevé les éléments à cause desquels il est difficile de définir le moment idéal de la campagne d'AMM : la variabilité des conditions météorologiques, les activités agricoles, les chevauchements avec les événements religieux, en particulier si ceux-ci s'accompagnent d'un jeûne, les changements de politique imprévisibles au niveau national et le calendrier scolaire. Des questions de faisabilité liées à la religion des participants ont également été soulevées dans une étude : l'administration des médicaments sous surveillance directe a été tentée, mais certaines femmes ne souhaitaient pas retirer le vêtement qui couvre leur visage devant des étrangers. Ce problème a été résolu en créant des sites isolés pour l'administration, avec le personnel local habituel.

Le GDG a estimé que la faisabilité de la mise en œuvre de l'AMM variait en fonction de la taille de la population, la faisabilité étant meilleure dans les populations plus petites et les communautés insulaires.

Justification

Une hétérogénéité significative dans la méta-analyse d'un critère de jugement déterminant a été mise en évidence dans le cadre de la revue systématique qui a évalué les répercussions de l'AMM sur *P. falciparum* (prévalence de l'infection 1–3 mois après le dernier cycle d'AMM) (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Une analyse en sous-groupes a montré que l'hétérogénéité entre les études pouvait s'expliquer par des différences entre les contextes de transmission plus élevés et plus faibles. Dans la revue systématique, un seuil de 10 % pour la prévalence de l'infection à *P. falciparum* et une incidence de 250 cas de paludisme à *P. falciparum* pour 1000 habitants par an ont été utilisés pour faire la distinction entre les zones de transmission très faible à faible et les zones de transmission modérée à forte. Étant donné que les contextes de transmission plus élevés présentent un réservoir de parasites plus important, un taux plus élevé de nouvelles infections et souvent une capacité vectorielle plus grande que les contextes de transmission plus faibles, il est tout à fait concevable, sur le plan biologique, que l'AMM ait un effet différent sur la réduction de la transmission en fonction du contexte initial. En conséquence, les auteurs de la revue systématique ont stratifié toutes les analyses selon le contexte de transmission et des recommandations distinctes ont été élaborées sur l'utilisation de l'AMM dans le but de réduire la transmission de *P. falciparum* dans les zones de transmission très faible à faible et modérée à forte.

Le GDG a conclu que le bilan des effets était probablement en faveur de la mise en œuvre de l'AMM pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans des contextes de transmission très faible à faible, bien qu'il ait été préoccupé par la durabilité de l'effet si seulement un ou deux cycles sont effectués. Le GDG a estimé que la mise en œuvre de l'AMM nécessitait des ressources importantes, ce qui pourrait menacer la mise en œuvre d'autres stratégies recommandées pour la prévention du paludisme. Bien qu'il y ait peu de données sur le rapport coût-efficacité, le GDG a estimé qu'il était probablement en faveur de l'AMM, mais qu'il dépendait de la période au cours de laquelle les résultats étaient mesurés ; si l'élimination était atteinte en partie grâce à l'AMM, le rapport coût-efficacité serait très élevé. Le GDG a estimé que l'acceptabilité de l'intervention était susceptible de varier en fonction du groupe de personnes impliquées et de l'expérience passée de la population en matière d'AMM. La faisabilité de la mise en œuvre de l'intervention a été considérée comme étant fonction de la taille de la population à couvrir. Le GDG a conclu qu'une recommandation soumise à conditions devait être formulée en faveur de l'AMM contre *P. falciparum* dans des contextes de transmission très faible à faible en raison des preuves modérément fiables attestant d'un bénéfice à court terme, de la variabilité autour de questions telles que l'acceptabilité et la faisabilité, et des besoins importants en ressources.

Besoins de recherche

- Accumuler des preuves supplémentaires sur les répercussions (incidence ou prévalence de l'infection palustre au niveau communautaire) et les éventuels effets néfastes/conséquences involontaires de l'AMM contre *P. falciparum* dans les zones de transmission très faible à faible, y compris la survenue d'une résistance aux médicaments antipaludiques. Il est nécessaire de ventiler les preuves par sexe, âge et statut socioéconomique pour comprendre s'il y a des aspects d'équité à prendre en considération.
- Déterminer le meilleur moment pour mettre en œuvre l'AMM et le nombre optimal de cycles à effectuer afin d'obtenir un effet (incidence ou prévalence de l'infection palustre au niveau communautaire) aussi important que possible de l'AMM sur *P. falciparum* dans les zones de transmission très faible à faible.
- Déterminer la couverture efficace minimale de l'AMM dans la population afin d'obtenir un effet (incidence ou prévalence de l'infection palustre au niveau communautaire) aussi important que possible de l'AMM sur *P. falciparum* dans les zones de transmission très faible à faible.
- Déterminer s'il est faisable et acceptable d'obtenir une couverture efficace de l'AMM sur plusieurs années dans le

cadre d'un programme d'élimination, et si cela peut contribuer à interrompre la transmission de *P. falciparum* dans les zones de transmission très faible à faible.

- Étudier des approches visant à améliorer l'acceptabilité de l'AMM et l'observance du traitement antipaludique dans les zones de transmission très faible à faible.
- Déterminer si l'ajout d'une dose faible unique de primaquine modifie l'effet (incidence ou prévalence de l'infection palustre au niveau communautaire) de l'AMM sur *P. falciparum* dans les zones de transmission très faible à faible.

4.2.6.4 AMM pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission modérée à forte

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Administration de masse de médicaments pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission modérée à forte (2022)

Dans les zones où les niveaux de transmission de *P. falciparum* sont modérés à élevés, il n'est pas recommandé de donner des antipaludiques par une administration de masse de médicaments (AMM) pour réduire la transmission.

- *Les études incluses dans la revue systématique n'ont pas mis en évidence que l'AMM a un effet, que ce soit à court ou à long terme, sur la transmission de P. falciparum dans les contextes de transmission modérée à forte.*
- *La section 4.2.4.1 Administration de masse de médicaments pour réduire la charge de morbidité contient des recommandations sur l'AMM pour réduire la charge de morbidité palustre dans les contextes de transmission modérée à forte. Les zones avec une transmission du paludisme modérée à forte sont définies comme des zones où la prévalence du parasite P. falciparum est supérieure à 10 % ou dont l'incidence du paludisme à P. falciparum est supérieure à 250 cas par an pour 1000 habitants [29]. Ces seuils ne doivent pas être considérés comme immuables pour déterminer si l'AMM peut être utilisée ou non.*

Éléments probants

Bénéfices et risques Deux ECRc et deux études non randomisées (ENR) qui avaient été menés dans des contextes de transmission modérée à forte dans quatre pays (Burkina Faso, Nigéria, Gambie et Zambie) et avaient évalué les répercussions de l'AMM sur *P. falciparum* par rapport à l'absence d'AMM ont été recensés dans le cadre de la revue systématique (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Les résultats ont été regroupés comme suit : 1–3, 4–12 et 12–24 mois après le dernier cycle d'AMM ; les ECRc et les ENR ont été analysés et évalués séparément selon la méthode GRADE. Les résultats sont présentés ci-dessous sous la forme des effets absolus (différences de risque) de l'intervention, tels qu'ils ont été utilisés par le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) pour prendre position ; l'ampleur des effets relatifs est disponible dans la rubrique « Données de la recherche ».

Bénéfices immédiats ou à court terme 1–3 mois après le dernier cycle de l'AMM

- L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence de *P. falciparum* (DR : 38 cas pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -21 à 219 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves peu fiables).
- L'effet de l'AMM sur la prévalence de *P. falciparum* est très incertain (DR : -108 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -159 à -51 pour 1000 personnes ; une ENR ; preuves très peu fiables).
- L'AMM réduit probablement l'incidence de la parasitémie à *P. falciparum* (DR : -22 cas pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -34 à -5 pour 1000 personnes-années ; un ECRc ; preuves modérément fiables).
- L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme clinique à *P. falciparum* (DE : -3 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -2 à 8 pour 1000 personnes-années ; un ECRc ; preuves peu fiables).

- **Bénéfice à moyen terme 4–12 mois après le dernier cycle de l'AMM**
- L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence de *P. falciparum* (DR : -87 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -53 à 271 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves peu fiables).
- L'AMM pourrait réduire la prévalence de *P. falciparum* (DR : -167 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -188 à -138 pour 1000 personnes ; une ENR ; preuves peu fiables).
- L'effet de l'AMM sur l'incidence de la parasitémie à *P. falciparum* est très incertain (DR : -10 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -49 à 54 pour 1000 personnes-années ; un ECRc ; preuves très peu fiables).

Bénéfice à long terme 12–24 mois après le dernier cycle de l'AMM

- L'AMM pourrait réduire la prévalence de *P. falciparum* (DR : -99 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -129 à -69 pour 1000 personnes-années ; une ENR ; preuves peu fiables).

Événements indésirables graves

- Parmi les personnes qui avaient participé à l'AMM, le taux d'événements indésirables graves était de 0,01 pour 1000 doses de médicaments antipaludiques (un ECRc ; n'a pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE car aucune information n'était disponible pour le bras de comparaison).

Événements indésirables

- L'effet de l'AMM sur la survenue d'événements indésirables est très incertain (DR : 200 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -39 à 572 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves très peu fiables).
- Parmi les personnes qui avaient participé à l'AMM, le taux d'événements indésirables était de 2,0 pour 1000 doses de médicaments antipaludiques (un ECRc ; n'a pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE car aucune information n'était disponible pour le bras de comparaison).

Position du GDG

Le GDG a fait observer qu'il était difficile d'estimer l'effet de l'AMM sur *P. falciparum* dans les contextes de transmission modérée à forte, étant donné que seul un petit nombre d'études avec des critères de jugement présentant un intérêt ont été recensées dans le cadre de la revue systématique et que les preuves étaient globalement très peu fiables. Le GDG a estimé que l'ampleur des effets tant souhaitables que non souhaitables était faible, et que le bilan des effets n'était probablement pas en faveur de l'AMM pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission modérée à forte. En outre, le GDG craignait que toute répercussion de l'AMM soit de très courte durée dans ce contexte de transmission.

Qualité de l'évidence

Très faible

Les éléments de preuve ont été considérés comme étant globalement très peu fiables.

Valeurs et préférences

Aucune étude concernant les préférences et les valeurs n'a été recensée.

Le GDG a considéré qu'il pouvait y avoir une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est des préférences ou des valeurs qui n'ont pas pu être déterminées en raison du manque d'études.

Ressources Quatre études contenant des informations sur les besoins en ressources pour l'AMM ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Le coût de l'AMM était compris entre ~1,04 et 19,40 dollars des États-Unis (USD) par personne et par cycle ; dans une étude, il a été estimé que les médicaments représentaient 70 % du coût de l'AMM. Par rapport à l'administration réactive de médicaments (AMR), l'AMM s'était montrée supérieure pour toutes les mesures du rapport coût-efficacité, notamment le coût par infection évitée, le coût par cas évité, le coût par décès évité et le coût par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) évitée. En outre, le coût de l'AMM par personne que l'on avait réussi à atteindre était nettement plus faible dans un cadre opérationnel (2,90 USD) que dans un cadre de recherche (4,71 USD).

Le GDG a estimé que la mise en œuvre de l'AMM nécessitait des ressources importantes. Il a considéré que le rapport coût-efficacité était probablement en faveur de l'absence d'AMM, mais il a trouvé difficile d'apprécier le rapport coût-efficacité de l'AMM car les preuves d'un effet étaient très peu fiables, et que l'efficacité et le coût de l'intervention sont l'un et l'autre susceptibles de varier en fonction de la période au cours de laquelle ils sont mesurés.

Équité Aucune recherche ayant examiné de quelle manière l'AMM influait sur l'équité en santé n'a été trouvée dans le cadre de la revue systématique.

Le GDG a estimé que les répercussions de la mise en œuvre de l'AMM sur l'équité étaient variables. S'il est vrai que l'AMM est de nature à atteindre des personnes qui pourraient rencontrer des difficultés à accéder à d'autres services de prévention et de traitement du paludisme, elle expose également de nombreux individus qui ne sont pas infectés aux potentiels effets indésirables des antipaludiques. Pour le GDG, l'AMM pourrait aggraver encore les inégalités si elle n'était pas mise en œuvre comme il faut ou si sa mise en œuvre n'avait qu'un effet limité et temporaire.

Acceptabilité Dix-huit études contenant des informations sur l'acceptabilité ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Dans la littérature, la crainte des événements indésirables représente l'obstacle le plus courant à l'acceptabilité de l'AMM. Dans deux études, les participants craignaient que les événements indésirables de l'AMM puissent entraver leur productivité économique, même si, dans une autre étude, les répondants ont estimé que l'infection palustre risquait de limiter davantage leur activité économique que les événements indésirables de l'AMM.

Selon une étude, en plus de sensibiliser aux bénéfices de l'AMM, prodiguer des soins de santé aux communautés qui participaient à l'AMM a aidé à réduire les inquiétudes concernant les effets indésirables ; cependant, une autre étude a mis en évidence que la présence de médecins étrangers, d'une ambulance et d'un processus inhabituel de consentement éclairé augmentait les inquiétudes au lieu de les diminuer. L'expérience passée avec l'AMM jouait un rôle dans l'idée que la population se faisait de cette intervention : les personnes qui avaient participé à des essais racontaient leur vécu aux membres de leur communauté qui avaient une impression négative de l'AMM si ces expériences avaient été décevantes. Dans les régions où d'autres interventions de lutte contre le paludisme avaient été mises en œuvre efficacement, l'AMM contre le paludisme était perçue de manière plus positive. Dans une étude, l'acceptabilité déclarée de l'AMM est passée de 62 % avant l'intervention à 98 % après, alors même que la proportion de répondants ayant déclaré que l'AMM pouvait provoquer des effets secondaires a diminué de 30 % à 20 % au cours de la même période.

Dans les analyses des facteurs d'acceptation, la sensibilisation ou l'éducation à propos de l'intervention, le soutien de divers représentants des autorités locales et un soutien supplémentaire en matière de santé étaient les thèmes qui revenaient systématiquement. Une étude a rapporté que « les répondants qui estimaient avoir reçu suffisamment d'informations [...] étaient plus susceptibles de participer à tous les cycles d'AMM », un thème qui a également été exprimé dans cinq autres études.

Une étude a mis en évidence qu'un manque de coopération avec les prestataires de soins de santé locaux limitait l'observance en raison des messages contradictoires qui étaient véhiculés sur l'efficacité de l'AMM

Le GDG a estimé que l'acceptabilité de l'AMM contre *P. falciparum* dans des contextes de transmission modérée à forte variait selon que les facteurs qui influent sur l'acceptabilité par la communauté et par les personnes ont bien été pris en compte dans la conception de l'intervention. Le GDG a estimé que l'expérience passée d'un pays en matière d'AMM, qu'elle soit positive ou négative, était susceptible de se répercuter sur son niveau d'acceptation de l'intervention. Il a suggéré qu'un élément essentiel était de savoir si le personnel des programmes de lutte contre le paludisme considérait que l'AMM était une intervention acceptable ou non, mais aucune enquête menée auprès de cette partie prenante déterminante n'a été recensée.

Faisabilité Treize études contenant des informations sur la faisabilité de la mise en œuvre de l'AMM ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Dix études ont décrit les obstacles à la mise en œuvre de l'AMM dus à l'absence des habitants. Parmi elles, trois études ont fait observer que l'absentéisme était l'un des principaux éléments à l'origine de la non-observance du traitement. Une étude a remarqué que le fait de déterminer la mobilité saisonnière des participants au préalable avait contribué à la réussite de la campagne d'AMM. Trois études ont relevé les éléments à cause desquels il est difficile de définir le moment idéal de la campagne d'AMM : la variabilité des conditions météorologiques, les activités agricoles, les chevauchements avec les événements religieux, en particulier si ceux-ci s'accompagnent d'un jeûne, les changements de politique imprévisibles au niveau national et le calendrier scolaire. Des questions de faisabilité liées à la religion des participants ont également été soulevées dans une étude : l'administration des médicaments sous surveillance directe a été tentée, mais certaines femmes ne souhaitaient pas retirer le vêtement qui couvre leur visage devant des étrangers. Ce problème a été résolu en créant des sites isolés pour l'administration, avec le personnel local habituel.

Le GDG a estimé que la faisabilité de la mise en œuvre de l'AMM variait en fonction de la taille de la population, la faisabilité étant meilleure dans les populations plus petites et les communautés insulaires.

Justification

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que le bilan des effets allait probablement à l'encontre de la mise en œuvre de l'AMM pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission modérée à forte. Le GDG a estimé que la mise en œuvre de l'AMM nécessitait des ressources importantes, ce qui pourrait menacer la mise en œuvre d'autres stratégies recommandées pour la prévention du paludisme. Les données sur le rapport coût-efficacité étaient certes limitées, mais le GDG a considéré que le rapport coût-efficacité n'était probablement pas en faveur de l'AMM dans les contextes de transmission modérée à forte. Le GDG a estimé que l'acceptabilité de l'intervention était susceptible de varier en fonction du groupe de personnes impliquées et de l'expérience passée de la population en matière d'AMM. La faisabilité de la mise en œuvre de l'intervention a été considérée comme étant fonction de la taille de la population à couvrir. Le GDG a conclu qu'une recommandation soumise à conditions devait être formulée contre la mise en œuvre de l'AMM pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission modérée à forte, compte tenu du manque de preuves attestant d'un bénéfice que ce soit à court ou à long terme, de la variabilité autour de questions telles que l'acceptabilité et la faisabilité, et des besoins importants en ressources.

4.2.6.5 AMM pour réduire la transmission de *P. vivax*

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Administration de masse de médicaments pour réduire la transmission de *P. vivax* (2022)

Dans les zones avec une transmission de *P. vivax*, des médicaments antipaludiques peuvent être administrés en tant que chimioprévention dans le cadre d'une administration de masse de médicaments (AMM) afin de réduire la transmission.

- *L'AMM pourrait réduire rapidement la transmission de P. vivax, mais l'effet s'estompe en l'espace de 1 à 3 mois. Par conséquent, si l'AMM est mise en œuvre, elle doit n'être que l'un des éléments qui composent un programme solide d'élimination du paludisme (lequel doit comprendre, au minimum, une bonne couverture par une surveillance basée sur les cas diagnostiqués par un examen parasitologique, un traitement antipaludique efficace, notamment contre les hypnozoïtes, et des outils et stratégies de prévention appropriés) afin de réduire le risque de résurgence après la fin du programme d'AMM.*
- *L'AMM ne doit être envisagée que pour les zones géographiques où le risque d'importation du paludisme – soit à partir des communautés voisines, soit par le déplacement de la population vers des zones d'endémie – est limité.*
- *Les administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme doivent déterminer si les ressources disponibles sont suffisantes pour mettre en œuvre l'AMM sans que cela ne porte atteinte aux autres composantes d'un programme solide d'élimination du paludisme.*
- *Les administrateurs des programmes qui envisagent de mettre en œuvre l'AMM contre P. vivax doivent réfléchir attentivement à la manière dont il est possible d'administrer en toute sécurité un traitement pour prévenir les rechutes.*

Conseils pratiques

L'AMM sans 8-aminoquinoléine peut avoir un effet à court terme (1–3 mois) sur la transmission de *P. vivax*. Pour que l'AMM joue réellement un rôle dans l'obtention de l'élimination du paludisme, des activités doivent déjà être en place pour tirer parti de la réduction de la transmission obtenue. C'est pourquoi, l'AMM qui est mise en œuvre doit faire partie d'un programme solide d'élimination du paludisme comprenant, au minimum, une bonne couverture par une surveillance basée sur les cas, un diagnostic parasitologique de qualité garantie, un traitement antipaludique efficace, et d'autres stratégies de prévention telles que la lutte antivectorielle. L'AMM sera des plus utiles à un programme d'élimination si l'objectif est de réduire la transmission à un niveau tel qu'il devient possible de commencer une surveillance intensive et un suivi de chaque cas.

L'efficacité de l'AMM pour réduire la transmission est probablement à son niveau le plus élevé dans les zones géographiques où le risque d'importation du paludisme – soit à partir des communautés voisines, soit par le déplacement de la population vers des zones d'endémie – est limité. De plus, les cycles d'AMM doivent être programmés aux périodes où la population ne se déplace pas beaucoup à l'intérieur et à l'extérieur de la zone afin d'augmenter la couverture de l'intervention et réduire le risque d'importation. Les répercussions de l'AMM seront plus importantes et dureront plus longtemps si une grande partie de la population présente dans la zone reçoit le traitement et bénéficie de la prophylaxie apportée par le médicament, et si le taux d'importation du parasite est faible.

La fréquence des cycles de traitement et la durée du programme d'AMM doivent être fonction de l'épidémiologie locale du paludisme, de la demi-vie de l'antipaludique utilisé, ainsi que de la possibilité de fournir chaque cycle supplémentaire et du coût associé. En accord avec les données issues des essais, les modèles mathématiques ont indiqué qu'un seul cycle d'AMM entraînerait une diminution initiale des infections, mais que l'effet serait de courte durée. Procéder à des cycles supplémentaires devrait améliorer considérablement l'effet de l'AMM et sa durée.

L'obtention d'une couverture élevée de la population et d'une bonne observance du traitement antipaludique sont des aspects essentiels des programmes d'AMM. Dans le cadre de ces programmes, il est demandé à un grand nombre de personnes asymptomatiques et en bonne santé de prendre un médicament alors qu'elles ne se sentent pas malades, avec le risque de subir des effets indésirables. Pour améliorer la couverture et l'observance, la population doit comprendre l'intervention et avoir confiance dans les institutions qui mettent en œuvre le programme. La mobilisation de la communauté est donc un facteur clé de la réussite de l'AMM, qui permet aussi d'améliorer les taux de participation et l'observance du traitement complet.

Tous les adultes et enfants qui répondent aux conditions voulues au sein de la zone géographique définie doivent recevoir un traitement antipaludique complet à la dose recommandée par le fabricant. Dans la mesure du possible, la posologie des médicaments doit être déterminée en fonction du poids ; la posologie doit être choisie en fonction de l'âge de la personne uniquement dans les situations où son poids n'est pas connu. Les médicaments antipaludiques choisis pour l'AMM doivent : a) être recommandés et préqualifiés par l'OMS ; b) être efficaces contre les parasites locaux ; c) être différents du médicament utilisé comme traitement de première intention et, si possible, présenter un meilleur profil de sécurité et de

tolérabilité ; d) conférer une durée de prophylaxie post-traitement plus longue avec des médicaments dont la pharmacologie est comparable afin de réduire le risque de contracter de nouvelles infections lorsqu'il ne reste qu'un seul des médicaments ; e) bénéficier d'une bonne réputation auprès de la population et d'une bonne acceptabilité, et f) être disponibles et peu coûteux. Il est préférable de recourir à un traitement médicamenteux qui peut être administré en dose unique sous surveillance directe qu'à des schémas thérapeutiques de plusieurs jours.

Selon le médicament choisi, il est possible que certains groupes de la population doivent être exclus de l'AMM, notamment : les femmes enceintes au cours du premier trimestre de la grossesse ; les nourrissons âgés de <6 mois ou pesant <5 kg ; les personnes ayant été récemment traitées avec le même médicament ; les personnes ayant une allergie connue au médicament ; les personnes atteintes d'une maladie aiguë grave ou dans l'incapacité de prendre des médicaments par voie orale ; les personnes prenant des médicaments connus pour interagir avec le médicament utilisé pour l'AMM ; et les personnes présentant des contre-indications spécifiques au médicament utilisé (166). L'AMM ne doit pas être administrée aux personnes qui reçoivent d'autres formes de chimioprévention du paludisme (par exemple, une chimioprévention du paludisme saisonnier, une chimioprévention du paludisme pérenne ou un traitement préventif intermittent pendant la grossesse).

L'AMM contre *P. vivax* est compliquée parce que de nombreuses infections à *P. vivax* sont susceptibles d'être à l'état quiescent dans le foie (sous forme d'hypnozoïtes) et ne seront pas guéries à moins qu'une 8-aminoquinoléine, le seul type de médicament qui élimine les hypnozoïtes, ne soit administrée. En l'absence d'une 8-aminoquinoléine, une grande partie des cas à *P. vivax* traités dans le cadre du programme d'AMM présenteront une rechute en l'espace de quelques mois. Cependant, les programmes qui envisagent d'administrer des médicaments pour obtenir une guérison radicale de *P. vivax* dans le cadre de l'AMM doivent examiner attentivement s'il est possible d'administrer ce schéma thérapeutique en toute sécurité, c'est-à-dire avec un test de dépistage du déficit en G6PD avant le traitement, un système de pharmacovigilance efficace et un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine. Les administrateurs des programmes doivent également déterminer s'il est possible d'assurer une couverture suffisante et l'observance de l'ensemble du traitement radical.

Éléments probants

Bénéfices et risques Cinq ECRc et six ENR qui avaient été menés dans huit pays (Cambodge, Inde, République démocratique populaire lao, Myanmar, Panama, Îles Salomon, République bolivarienne du Venezuela, Viet Nam) et avaient évalué les répercussions de l'AMM sur la transmission de *P. vivax* par rapport à l'absence d'AMM ont été recensés dans le cadre de la revue systématique (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Aucun des ECRc et seulement une des ENR avait utilisé une 8-aminoquinoléine à une posologie suffisante pour obtenir une guérison radicale des hypnozoïtes de *P. vivax*¹. Les résultats ont été regroupés comme suit : 1–3, 4–12 et 12–24 mois après le dernier cycle d'AMM. Ils sont présentés ci-dessous sous la forme des effets absolus (différences de risque) de l'intervention, tels qu'ils ont été utilisés par le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) pour prendre position ; l'ampleur des effets relatifs est disponible dans la rubrique « Preuve de recherche ».

Bénéfices immédiats ou à court terme 1–3 mois après le dernier cycle de l'AMM

- L'AMM pourrait réduire la prévalence de *P. vivax* (DR : -113 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -119 à -101 pour 1000 personnes ; cinq ECRc ; preuves peu fiables).
- L'effet de l'AMM sur la prévalence de *P. vivax* est très incertain (DR : -189 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -208 à -155 pour 1000 personnes ; deux ENR ; preuves très peu fiables).
- L'effet de l'AMM sur l'incidence de la parasitémie à *P. vivax* est très incertain (DR en cas de faible transmission : -3 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -3 à -3 pour 1000 personnes-années. DR en cas de forte transmission : -113 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -122 à -103 pour 1000 personnes-années ; deux ENR ; preuves très peu fiables).
- L'effet de l'AMM sur l'incidence du paludisme clinique à *P. vivax* est très incertain (DR en cas de faible transmission : -16 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -16 à -15 pour 1000 personnes-années. DR en cas de forte transmission : -111 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -115 à -108 pour 1000 personnes-années ; deux ENR ; preuves très peu fiables).

Bénéfice à moyen terme 4–12 mois après le dernier cycle de l'AMM

- L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence de *P. vivax* (DR : 1 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -12 à 17 pour 1000 personnes ; cinq ECRc ; preuves peu fiables).
- L'effet de l'AMM sur la prévalence de *P. vivax* est très incertain (DR : -47 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -60 à -16 pour 1000 personnes ; une ENR ; preuves très peu fiables).
- L'effet de l'AMM sur l'incidence du paludisme clinique à *P. vivax* est très incertain (DR : -4 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -4 à -3 pour 1000 personnes-années ; une ENR ; preuves très peu fiables).
- L'effet de l'AMM sur l'incidence du paludisme clinique à *P. vivax* est très incertain (DR : -44 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -50 à -37 pour 1000 personnes-années ; un ECRc ; preuves très peu fiables).

Bénéfice à long terme 12–24 mois après le dernier cycle de l'AMM

- L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence de *P. vivax* (DR : -33 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -98 à 84 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves peu fiables).
- L'effet de l'AMM sur l'incidence du paludisme clinique à *P. vivax* est très incertain (DR : -150 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -153 à -145 pour 1000 personnes-années ; une ENR ; preuves très peu fiables).

Événements indésirables graves

- L'AMM a probablement peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables graves dans les 0–3 mois qui suivent le dernier cycle (DR : 1 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : 0 à 11 pour 1000 personnes ; un ECR ; preuves modérément fiables).
- L'AMM a probablement peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables graves dans les 4–12 mois qui suivent le dernier cycle (DR : 2 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -1 à 8 pour 1000 personnes ; un ECR ; preuves modérément fiables).
- Parmi les personnes qui avaient participé à l'AMM, les taux d'événements indésirables et d'événements indésirables graves étaient de 19,9 et de 0,30 pour 1000 doses de médicaments antipaludiques, respectivement (deux ECRc ; n'a pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE car aucune information n'était disponible pour le bras de comparaison).

Position du GDG

Le GDG a fait remarquer qu'il y avait des différences importantes entre les quelques études incluses dans la revue systématique pour ce qui est de l'intensité de la transmission du paludisme et d'autres facteurs, ce qui a compliqué l'évaluation du bilan des avantages et des inconvénients. Une 8-aminoquinoléine a été utilisée à une posologie suffisante pour obtenir la guérison radicale du réservoir d'hypnozoïtes de *P. vivax* dans une seule des ENR et aucun des ECRc qui ont été recensés dans le cadre de la revue systématique. Le GDG a fait remarquer que le bilan des effets pourrait être différent si un traitement radical contre le paludisme à *P. vivax* était dispensé dans le cadre de l'AMM. On pourrait s'attendre à un impact plus important de l'AMM sur *P. vivax* si les rechutes étaient évitées en traitant les hypnozoïtes, mais les inconvénients potentiels pourraient augmenter à cause de l'exposition des personnes présentant un déficit en G6PD à une 8-aminoquinoléine. Les niveaux d'acceptabilité et de faisabilité pourraient diminuer en raison de la nécessité de procéder à des tests de dépistage du déficit en G6PD, de mettre en place ou de maintenir un système de pharmacovigilance efficace, et de fournir un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine. Par conséquent, le GDG était d'avis que les preuves sur les avantages et les

inconvenients d'inclure la guérison radicale dans le cadre de l'AMM contre *P. vivax* étaient peu nombreuses pour servir de base à la recommandation.

Considérant les limites des éléments de preuve disponibles, le GDG a estimé que l'ampleur des effets tant souhaitables que non souhaitables était faible, et que le bilan des effets n'était en faveur ni de l'AMM, ni de l'absence d'AMM contre *P. vivax*.

¹Dans la revue systématique, la posologie de médicaments à base de 8-aminoquinoléine considérée comme minimale pour obtenir une guérison radicale chez les adultes était : 210 mg de primaquine sur huit semaines ; 1,25 g de pamaquine sur 14 jours. Dans une étude, il a été considéré que le schéma posologique de primaquine utilisé pour les adultes (40 mg de primaquine toutes les deux semaines pendant deux ans) était un traitement permettant d'obtenir une guérison radicale, mais comme la dose totale pour une période de huit semaines (soit 160 mg) était inférieure à 210 mg, les auteurs de la revue systématique n'ont pas considéré qu'il s'agissait d'une guérison radicale (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]).

Qualité de l'évidence

Très faible

Les éléments de preuve ont été considérés comme étant globalement très peu fiables.

Valeurs et préférences

Aucune étude concernant les préférences et les valeurs n'a été recensée.

Le GDG a considéré qu'il pouvait y avoir une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est des préférences ou des valeurs qui n'ont pas pu être déterminées en raison du manque d'études.

Ressources

Quatre études contenant des informations sur les besoins en ressources pour l'AMM ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Le coût de l'AMM était compris entre ~1,04 et 19,40 dollars des États-Unis (USD) par personne et par cycle ; dans une étude, il a été estimé que les médicaments représentaient 70 % du coût de l'AMM. Par rapport à l'administration réactive de médicaments (AMR), l'AMM s'était montrée supérieure pour toutes les mesures du rapport coût-efficacité, notamment le coût par infection évitée, le coût par cas évité, le coût par décès évité et le coût par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) évitée. En outre, le coût de l'AMM par personne que l'on avait réussi à atteindre était nettement plus faible dans un cadre opérationnel (2,90 USD) que dans un cadre de recherche (4,71 USD).

Le GDG a estimé que la mise en œuvre de l'AMM nécessitait des ressources importantes. Il a trouvé qu'il était difficile d'apprécier le rapport coût-efficacité de l'AMM étant donné que les études sur *P. vivax* ne contenaient pas de données sur le coût ou le rapport coût-efficacité. Le GDG a estimé que l'efficacité et le coût de l'AMM étaient susceptibles de varier en fonction de la période au cours de laquelle ils sont mesurés et selon que l'élimination est atteinte ou non.

Équité

Aucune recherche ayant examiné de quelle manière l'AMM influait sur l'équité en santé n'a été trouvée dans le cadre de la revue systématique.

Le GDG a estimé que les répercussions de la mise en œuvre de l'AMM sur l'équité étaient variables. S'il est vrai que l'AMM est de nature à atteindre des personnes qui pourraient rencontrer des difficultés à accéder à d'autres services de prévention et de traitement du paludisme, elle expose également de nombreux individus qui ne sont pas infectés aux potentiels effets indésirables des antipaludiques. Pour le GDG, l'AMM pourrait aggraver encore les inégalités si elle n'était pas mise en œuvre comme il faut ou si sa mise en œuvre n'avait qu'un effet limité et temporaire.

Acceptabilité Dix-huit études contenant des informations sur l'acceptabilité ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Dans la littérature, la crainte des événements indésirables représente l'obstacle le plus courant à l'acceptabilité de l'AMM. Dans deux études, les participants craignaient que les événements indésirables de l'AMM puissent entraver leur productivité économique, même si, dans une autre étude, les répondants ont estimé que l'infection palustre risquait de limiter davantage leur activité économique que les événements indésirables de l'AMM.

Selon une étude, en plus de sensibiliser aux bénéfices de l'AMM, prodiguer des soins de santé aux communautés qui participaient à l'AMM a aidé à réduire les inquiétudes concernant les effets indésirables ; cependant, une autre étude a mis en évidence que la présence de médecins étrangers, d'une ambulance et d'un processus inhabituel de consentement éclairé augmentait les inquiétudes au lieu de les diminuer. L'expérience passée avec l'AMM jouait un rôle dans l'idée que la population se faisait de cette intervention : les personnes qui avaient participé à des essais racontaient leur vécu aux membres de leur communauté qui avaient une impression négative de l'AMM si ces expériences avaient été décevantes. Dans les régions où d'autres interventions de lutte contre le paludisme avaient été mises en œuvre efficacement, l'AMM contre le paludisme était perçue de manière plus positive. Dans une étude, l'acceptabilité déclarée de l'AMM est passée de 62 % avant l'intervention à 98 % après, alors même que la proportion de répondants ayant déclaré que l'AMM pouvait provoquer des effets secondaires a diminué de 30 % à 20 % au cours de la même période.

Dans les analyses des facteurs d'acceptation, la sensibilisation ou l'éducation à propos de l'intervention, le soutien de divers représentants des autorités locales et un soutien supplémentaire en matière de santé étaient les thèmes qui revenaient systématiquement. Une étude a rapporté que « les répondants qui estimaient avoir reçu suffisamment d'informations [...] étaient plus susceptibles de participer à tous les cycles d'AMM », un thème qui a également été exprimé dans cinq autres études.

Une étude a mis en évidence qu'un manque de coopération avec les prestataires de soins de santé locaux limitait l'observance en raison des messages contradictoires qui étaient véhiculés sur l'efficacité de l'AMM.

Le GDG a estimé que l'acceptabilité de l'AMM contre *P. vivax* variait selon que les facteurs qui influent sur l'acceptabilité par la communauté et par les personnes ont bien été pris en compte dans la conception de l'intervention.

Le GDG a estimé que l'expérience passée d'un pays en matière d'AMM, qu'elle soit positive ou négative, était susceptible de se répercuter sur son niveau d'acceptation de l'intervention. Il a suggéré qu'un élément essentiel était de savoir si le personnel des programmes de lutte contre le paludisme considérait que l'AMM était une intervention acceptable ou non, mais aucune enquête menée auprès de cette partie prenante déterminante n'a été recensée. Pour le GDG, inclure une 8-aminoquinoléine à l'AMM pour obtenir une guérison radicale aurait probablement un effet négatif sur l'acceptabilité de l'intervention en raison des problèmes de sécurité associés et de la durée de la période de traitement.

Faisabilité Treize études contenant des informations sur la faisabilité de la mise en œuvre de l'AMM ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Schneider *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [b]). Dix études ont décrit les obstacles à la mise en œuvre de l'AMM dus à l'absence des habitants. Parmi elles, trois études ont fait observer que l'absentéisme était l'un des principaux éléments à l'origine de la non-observance du traitement. Une étude a remarqué que le fait de déterminer la mobilité saisonnière des participants au préalable avait contribué à la réussite de la campagne d'AMM. Trois études ont relevé les éléments à cause desquels il est difficile de définir le moment idéal de la campagne d'AMM : la variabilité des conditions météorologiques, les activités agricoles, les chevauchements avec les événements religieux, en particulier si ceux-ci s'accompagnent d'un jeûne, les changements de politique imprévisibles au niveau national et le calendrier scolaire. Des questions de

faisabilité liées à la religion des participants ont également été soulevées dans une étude : l'administration des médicaments sous surveillance directe a été tentée, mais certaines femmes ne souhaitaient pas retirer le vêtement qui couvre leur visage devant des étrangers. Ce problème a été résolu en créant des sites isolés pour l'administration, avec le personnel local habituel.

Le GDG a estimé que la faisabilité de la mise en œuvre de l'AMM contre *P. vivax* variait en fonction de la taille de la population, la faisabilité étant meilleure dans les populations plus petites et les communautés insulaires. La faisabilité varierait également si la stratégie d'AMM incluait la guérison radicale à l'aide d'un médicament à base de 8-aminoquinoléine, ce qui nécessiterait la réalisation de tests de dépistage du déficit en G6PD, un système de pharmacovigilance efficace et un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine.

Justification

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a conclu que le bilan des effets n'était en faveur ni de l'AMM, ni de l'absence d'AMM pour réduire la transmission de *P. vivax*. Il n'y avait pas suffisamment d'études évaluant l'efficacité et la sécurité des schémas thérapeutiques d'AMM qui comprenaient une 8-aminoquinoléine pour la guérison radicale de *P. vivax* ; le GDG s'est dit préoccupé tout à la fois par la diminution probable de l'efficacité à long terme de l'AMM contre *P. vivax* sans 8-aminoquinoléine et par l'augmentation de la complexité de l'AMM liées à l'administration d'une 8-aminoquinoléine en toute sécurité. Le GDG a estimé que la mise en œuvre de l'AMM nécessitait des ressources importantes, ce qui pourrait menacer la mise en œuvre d'autres stratégies recommandées contre le paludisme. Malgré le peu de données sur le rapport coût-efficacité, le GDG a estimé qu'il était probablement en faveur de l'AMM pour réduire la transmission de *P. vivax*, mais qu'il était susceptible de varier en fonction de la période au cours de laquelle il était mesuré, et selon que l'élimination était atteinte ou non. Le GDG a estimé que l'acceptabilité de l'intervention était susceptible de varier en fonction du groupe de personnes impliquées, en fonction de l'expérience passée de la population en matière d'AMM, et selon qu'un traitement radical avec une 8-aminoquinoléine est inclus ou non. La faisabilité de la mise en œuvre de l'intervention a été considérée comme étant fonction de la taille de la population à couvrir et de l'inclusion ou non d'un traitement radical dans le programme d'AMM, lequel nécessite la réalisation d'un test de dépistage du déficit en G6PD, un système de pharmacovigilance efficace et un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine.

Le GDG a conclu que l'AMM pourrait être une intervention utile si elle réduisait rapidement la transmission de *P. vivax* pour permettre l'instauration d'activités de surveillance intensive. Le GDG a donc proposé une recommandation soumise à conditions en faveur de l'utilisation de l'AMM contre *P. vivax*.

Besoins de recherche

- Accumuler des preuves supplémentaires sur les répercussions (incidence ou prévalence de l'infection palustre au niveau communautaire) et les éventuels effets néfastes/conséquences involontaires de l'AMM contre *P. vivax*.
- Accumuler des preuves sur l'acceptabilité, la faisabilité, les répercussions (incidence ou prévalence de l'infection palustre au niveau communautaire) et les éventuels effets néfastes/conséquences involontaires (décès, hospitalisation, anémie sévère ou événement indésirable grave quel qu'il soit) de l'administration d'une 8-aminoquinoléine en toute sécurité (y compris avec le dépistage du déficit en G6PD, ainsi qu'un système de pharmacovigilance efficace et un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine) dans le cadre de l'AMM pour obtenir la guérison radicale de *P. vivax*.
- Déterminer le meilleur moment pour mettre en œuvre l'AMM et le nombre optimal de cycles à effectuer afin d'obtenir un effet (incidence ou prévalence de l'infection palustre au niveau communautaire) aussi important que possible de l'AMM sur *P. vivax*.
- Déterminer la couverture efficace minimale de l'AMM dans la population afin d'obtenir un effet (incidence ou prévalence de l'infection palustre au niveau communautaire) aussi important que possible de l'AMM sur *P. vivax*.
- Déterminer si l'ampleur de l'isolement géographique des communautés ou la mobilité de la population modifie les répercussions (incidence ou prévalence de l'infection palustre au niveau communautaire) de l'AMM sur *P. vivax*.

4.2.6.6 Administration de masse de médicaments pour la prévention des rechutes (AMMPR) afin de réduire la transmission de *P. vivax*

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Administration de masse de médicaments pour la prévention des rechutes afin de réduire la transmission de *P. vivax* (2022)

Il n'est pas recommandé d'administrer un traitement de masse avec seulement un médicament à base de 8-aminoquinoléine pour réduire la transmission de *P. vivax*.

- Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a fait observer que, sans test de dépistage du déficit en G6PD, l'utilisation d'une 8-aminoquinoléine à une dose thérapeutique pour obtenir la guérison radicale des hypnozoïtes de *P. vivax* était associée à un risque de dommages graves. Cela étant, réaliser des tests de dépistage du déficit en G6PD pour une population de grande taille complexifierait considérablement l'intervention et la rendrait beaucoup plus chère.
- Le GDG a signalé qu'il pouvait y avoir des circonstances très exceptionnelles dans lesquelles l'administration de masse de médicaments pour la prévention des rechutes (AMMPR) pouvait être indiquée, par exemple pour un petit foyer épidémique de *P. vivax* dans une zone tempérée. Cependant, le GDG a considéré que dans ce cas, une meilleure stratégie consisterait probablement à administrer un schizonticide en plus d'une 8-aminoquinoléine dans le cadre d'un programme d'AMM.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Deux ENR contenant des données sur l'AMMPR contre *P. Vivax* ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Shah *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)). Les études avaient été menées en République populaire démocratique de Corée en 2002 et en Azerbaïdjan en 1970-1971. Dans les deux études, de la primaquine avait été administrée pendant 14 jours à raison de 0,25 mg/kg par jour, sous forme d'un seul cycle avant le pic saisonnier de la transmission. Les résultats sont présentés ci-dessous sous la forme des effets absolus (différences de risque) de l'intervention, tels qu'ils ont été utilisés par le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) pour prendre position ; l'ampleur des effets relatifs est disponible dans la rubrique « Preuve de recherche ».

Bénéfice immédiat ou à court terme 1–3 mois après le dernier cycle de l'AMMPR

- L'effet de l'AMMPR sur l'incidence de l'infection à *P. vivax* est très incertain (DR : -102 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -103 à -102 pour 1000 personnes-années ; deux ENR ; preuves très peu fiables).

Bénéfice à moyen terme 4–12 mois après le dernier cycle de l'AMMPR

- L'effet de l'AMMPR sur la prévalence de l'infection à *P. vivax* est très incertain (DR : -3 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -4 à -2 pour 1000 personnes ; une ENR ; preuves très peu fiables).
- L'effet de l'AMMPR sur l'incidence de l'infection à *P. vivax* est très incertain (DR : -11 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -11 à -10 pour 1000 personnes-années ; deux ENR ; preuves très peu fiables).

Événements indésirables

- L'effet de l'AMMPR sur la survenue d'événements indésirables est très incertain (une ENR ; preuves très peu fiables).

Position du GDG

Le GDG n'a pas été en mesure d'apprécier l'ampleur des effets bénéfiques étant donné que les éléments de preuve étaient très peu fiables. Cependant, le GDG a clairement indiqué qu'il y avait un risque d'effets indésirables importants dans la mesure où une hémolyse sévère est susceptible de survenir chez les personnes qui présentent un déficit en G6PD et prennent

	<p>une 8-aminoquinoléine. Dans l'ensemble, le GDG a estimé que le bilan des effets était probablement en faveur de la non-réalisation d'une AMMPR.</p>
<p>Qualité de l'évidence</p>	<p>Très faible</p> <p>Les éléments de preuve ont été considérés comme étant globalement très peu fiables.</p>
<p>Valeurs et préférences</p>	<p>Aucune étude concernant les préférences et les valeurs n'a été recensée.</p> <p>Le GDG a considéré qu'il pouvait y avoir une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est des préférences ou des valeurs qui n'ont pas pu être déterminées en raison du manque d'études.</p>
<p>Ressources</p>	<p>Aucune étude concernant les coûts de mise en œuvre de l'AMMPR n'a été recensée.</p> <p>Le GDG a estimé que les coûts seraient probablement élevés.</p>
<p>Équité</p>	<p>Il n'a été recensé aucune étude ayant examiné si l'AMMPR augmentait ou diminuait l'équité en santé.</p> <p>Le GDG a considéré que l'AMMPR pourrait réduire l'équité étant donné que les effets indésirables étaient susceptibles d'être concentrés dans un sous-groupe de la population présentant un déficit en G6PD mais par ailleurs en bonne santé.</p>
<p>Acceptabilité</p>	<p>Aucune étude concernant l'acceptabilité de l'AMMPR n'a été recensée.</p> <p>Le GDG n'a pas été en mesure de déterminer si l'intervention était acceptable ou non.</p>
<p>Faisabilité</p>	<p>Une étude sur la faisabilité de la mise en œuvre de l'AMMPR a été recensée dans le cadre de la revue systématique : elle contenait des informations sur l'effectif et la composition des équipes de mise en œuvre, et sur la façon dont les événements indésirables avaient été repérés et pris en charge (Shah <i>et al.</i>, éléments de preuve non publiés).</p> <p>Le GDG a estimé que le dépistage du déficit en G6PD dans la population, ainsi qu'un système de pharmacovigilance efficace et un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine, seraient nécessaires pour mettre en œuvre l'AMMPR en toute sécurité, ce qui augmenterait considérablement la complexité et le coût de l'intervention.</p>

Justification

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a déploré la très faible qualité des éléments de preuve utilisés pour évaluer les répercussions de l'AMMPR sur la transmission de *P. vivax*. Il a estimé que le bilan des effets était probablement en faveur de la non-réalisation de l'AMMPR en partant du principe que la faisabilité de la mise en œuvre d'un tel programme était très faible étant donné qu'il est très compliqué d'administrer en toute sécurité un traitement radical contre les hypnozoïtes de *P. vivax*, ce qui occasionnerait par ailleurs un coût élevé. En outre, le GDG était préoccupé par le fait que la stratégie de l'AMMPR n'incluait pas d'antipaludique ciblant les stades sanguins du parasite (c'est-à-dire pas de schizonticide) alors qu'il est avéré que l'efficacité de la primaquine contre les rechutes augmente lorsqu'elle est administrée avec un schizonticide. Le GDG a conclu que la recommandation contre la mise en œuvre de la stratégie devait être soumise à conditions car il a estimé qu'il pouvait y avoir des circonstances très exceptionnelles, telles qu'un petit foyer épidémique de *P. vivax* dans une zone tempérée, dans lesquelles une AMMPR pourrait être une intervention indiquée.

Besoins de recherche

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a suggéré que la stratégie pourrait être reconsidérée si un nouveau médicament pour traiter les hypnozoïtes sans avoir besoin de dépister le déficit en G6PD était mis au point.

4.3 Vaccin

L'utilisation de vaccins dans la prévention du paludisme

La vaccination est un véritable succès en termes de santé et de développement dans le monde, sauvant des millions de vies chaque année. Entre 2010 et 2018, le vaccin antirougeoleux a permis à lui seul d'éviter 23 millions de décès. Le nombre de nourrissons vaccinés chaque année – plus de 116 millions, soit 86 % des enfants qui naissent – a atteint le plus haut niveau jamais enregistré. Plus de 20 maladies potentiellement mortelles peuvent désormais être évitées par la vaccination. Depuis 2010, 116 pays ont introduit des vaccins qu'ils n'utilisaient pas auparavant, notamment ceux contre les grandes maladies tueuses comme la pneumonie à pneumocoque, la diarrhée, le cancer du col de l'utérus, la fièvre typhoïde, le choléra et la méningite (167).

Un vaccin pourrait permettre d'augmenter la proportion d'enfants ayant accès à un ou plusieurs outils utilisés dans les approches de prévention contre le paludisme (tels que les moustiquaires imprégnées d'insecticides [MII]). L'introduction du vaccin RTS,S/AS01 dans le [Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique](#) a étendu la portée des outils de prévention du paludisme : dans les trois pays pilotes, plus des deux tiers des enfants qui ne dormaient pas sous une MII ont reçu au moins la première dose de RTS,S/AS01. Dans l'ensemble, l'introduction du vaccin a fait passer la proportion d'enfants ayant accès à un ou plusieurs outils de prévention du paludisme (MII ou RTS,S/AS01) à plus de 90 % dans chacun de ces trois pays. L'adoption du vaccin était équitablement répartie selon le sexe et le statut socioéconomique, et n'a eu aucun effet négatif sur l'adoption d'autres vaccins pédiatriques, l'utilisation de MII ou les comportements de recours aux soins en cas de maladie fébrile ([éléments de preuve non publiés](#)).

Développement du vaccin antipaludique

Le vaccin RTS,S/AS01 est le premier et actuellement le seul vaccin contre le paludisme recommandé par l'OMS. Il est le résultat de décennies de partenariats scientifiques public-privé dont l'origine remonte à 1983. Bien qu'un petit nombre de vaccins candidats contre le paludisme à *P. falciparum* soient en cours d'évaluation clinique, le vaccin RTS,S/AS01 est le premier à avoir terminé les évaluations de phase 3 (168) et à être administré à des enfants via des services de vaccination systématique dans le cadre d'introductions pilotes échelonnées. En 2015, le RTS,S/AS01 a reçu un avis scientifique favorable de l'Agence européenne des médicaments (169) et en 2019, il a reçu une autorisation réglementaire nationale pour être utilisé dans les zones pilotes de la République du Ghana, de la République du Kenya et de la République du Malawi pour le Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique. Un autre essai visant à évaluer le RTS,S/AS01 a tiré parti de la grande efficacité initiale du vaccin en administrant un schéma de primovaccination de trois doses espacées d'un mois, puis des doses annuelles juste avant

la saison de forte transmission qui dure pendant 4 à 5 mois. Le vaccin n'était pas inférieur à la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) ; la combinaison du vaccin et de la CPS était significativement plus efficace que la CPS seule ou le RTS,S/AS01 seul (170).

Deux vaccins candidats sont proches de la phase avancée de l'évaluation clinique : le vaccin candidat R21/MatrixM qui cible la protéine PfCSP (171) et le vaccin à sporozoïtes entiers atténués PfSPZ (172). D'autres vaccins candidats ciblent d'autres stades du cycle de vie du parasite palustre : le vaccin candidat Rh5 contre le stade sanguin (173) et les vaccins candidats Pfs25 et Pfs230 contre les antigènes au stade sexuel pour prévenir la transmission de l'humain au moustique (NCT02942277). De nouvelles technologies, telles que les vaccins à base d'ADN et d'ARNm (174), des adjuvants (175), et des plateformes d'administration, telles que les particules pseudovirales (la plateforme d'administration utilisée pour le vaccin RTS,S/AS01) et les technologies à base de vésicules, sont à l'étude pour une utilisation dans les vaccins antipaludiques. L'OMS a élaboré des lignes directrices sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des vaccins antipaludiques recombinants ciblant les stades pré-érythrocytaire et sanguin de *P. falciparum* (176) et un ensemble de caractéristiques à privilégier pour les produits. Les caractéristiques à privilégier comprennent des attributs allant de la sécurité et de l'efficacité à la voie d'administration, à la stabilité et à la conservation du produit, et visent à faciliter la mise au point de nouveaux vaccins antipaludiques. Ces [caractéristiques](#) (177) sont en cours de mise à jour pour refléter les progrès récemment accomplis dans la recherche et le développement des vaccins antipaludiques.

Programmes nationaux de vaccination et de lutte contre le paludisme

Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 doit être fourni dans le cadre d'une stratégie globale de lutte contre le paludisme. Toutes les interventions de lutte contre le paludisme offrent une protection partielle et la mise en œuvre de plusieurs d'entre elles de manière concomitante permet d'en maximiser les répercussions. Il convient d'identifier des combinaisons d'interventions adaptées aux différentes strates infranationales. Celles-ci sont définies par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme sur la base de l'épidémiologie locale du paludisme (par exemple l'intensité de la transmission, les tranches d'âge touchées par des formes graves, les espèces vectrices, les profils de résistance aux insecticides) et de facteurs contextuels (tels que la structure et la fonction du système de santé).

Lorsque cela est possible, le vaccin antipaludique doit être intégré aux lignes directrices sur la vaccination et aux stratégies de lutte contre le paludisme, notamment aux plans stratégiques nationaux

qui définissent l'ensemble des interventions nécessaires à l'optimisation de la lutte contre le paludisme et son élimination au sein d'un pays. L'OMS élabore actuellement des orientations opérationnelles sur les principes d'adaptation des interventions de lutte contre le paludisme au niveau infranational.

Les réflexions des pays et la planification de l'introduction du vaccin antipaludique doivent reposer sur une approche factuelle dans le cadre de laquelle le personnel du programme national de lutte contre le paludisme et du Programme élargi de vaccination (PEV) tient compte, entre autres, de la prévalence du parasite, de la charge de morbidité, des interventions contre le paludisme déjà en place, de la distribution du vaccin, de la logistique, de la solidité et de l'appui du programme de vaccination, et de l'accès à un soutien financier. Le choix d'adopter et de mettre en place la vaccination antipaludique doit se faire en étroite collaboration entre le programme national de lutte contre le paludisme et le PEV, et d'autres départements concernés du ministère de la santé. Dans les pays pilotes, les programmes nationaux de lutte contre le paludisme ont participé activement aux activités liées à l'introduction et à la mise en œuvre de la vaccination afin de veiller à les replacer dans le contexte de la lutte contre le paludisme et de maximiser les chances d'intégration. Des groupes de travail techniques sur le vaccin antipaludique ont été mis en place avec la participation conjointe des membres du PEV et du programme national de lutte contre le paludisme dans le but d'élaborer des orientations techniques sur la prise de décision et un dispositif d'harmonisation. Le PEV se charge de la logistique du déploiement du vaccin, et de sa distribution aux

établissements de santé concernés. Il gère la planification et les activités nécessaires à l'introduction du vaccin et à la mise en œuvre du programme, telles que l'achat du vaccin et des fournitures, les activités de sensibilisation, la communication et la mobilisation sociale, la formation et la supervision du personnel de santé, la logistique et la chaîne du froid pour le stockage du vaccin, l'administration du vaccin, ainsi que le suivi et l'évaluation. Il convient d'envisager de procéder à la vaccination à la fois sur des sites fixes dans les établissements de santé, et sur des sites mobiles ou via des services de proximité. Pour augmenter l'adoption, des campagnes périodiques de vaccination de masse ou l'intensification périodique des activités de vaccination systématique peuvent être déployées. Le suivi des taux de couverture vaccinale se fait par le biais des données de routine des établissements de santé ; le vaccin antipaludique peut être intégré à la plateforme DHIS2 (*District Health Information Software 2*) aux côtés des indicateurs du programme national de lutte contre le paludisme et du PEV.

Pour plus d'informations sur le vaccin, il convient de consulter la [note de synthèse sur la position de l'OMS](#) à propos du vaccin antipaludique (178).

Les lecteurs sont invités à consulter la page du [Département Vaccination, vaccins et produits biologiques](#) sur le site de l'OMS pour avoir accès à d'autres publications et ressources, notamment le guide pour l'introduction d'un vaccin antipaludique qui sera publié prochainement.

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Vaccin antipaludique (2021)

*Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 doit être utilisé pour prévenir le paludisme à *P. falciparum* chez les enfants vivant dans des régions où la transmission est modérée à forte, telle que définie par l'OMS.*

- *Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 doit être administré selon un schéma à quatre doses aux enfants à partir de l'âge de cinq mois.*
- *Les pays peuvent envisager d'administrer le vaccin RTS,S/AS01 de façon saisonnière, avec une stratégie à cinq doses, dans les zones où la transmission du paludisme est fortement saisonnière ou permanente avec des pics saisonniers.*
- *Les pays qui choisissent d'introduire le vaccin selon une stratégie saisonnière à cinq doses sont encouragés à documenter leur expérience, notamment les manifestations postvaccinales indésirables.*
- *Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 doit être fourni dans le cadre d'une stratégie globale de lutte contre le paludisme.*

Conseils pratiques

Caractéristiques, composition, posologie, administration et conservation des vaccins

Le RTS,S/AS01 est un vaccin à base de protéine recombinante au stade pré-érythrocytaire produit à partir de l'antigène recombinant RTS,S. Il contient le polypeptide hybride RTS, dans lequel les régions de la protéine circumsporozoïte de *P. falciparum* qui induit une réponse immunitaire humorale (région R) ou cellulaire (région T) sont liées par covalence à l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (S). Le vaccin est actuellement produit sous la forme de RTS,S en poudre (deux doses) à reconstituer avec une suspension de système adjuvant AS01 (deux doses). Après reconstitution, le volume total est de 1 ml (deux doses de 0,5 ml). Aucun conservateur n'est inclus dans la formulation du RTS,S ni dans le système adjuvant AS01. Les flacons doivent donc être jetés à la fin de la séance de vaccination, au plus tard dans un délai de six heures après ouverture. Le volume de 0,5 ml de vaccin reconstitué doit être administré par injection dans le muscle deltoïde chez les enfants âgés de 5 mois ou plus. La durée de conservation du vaccin RTS,S/AS01 est de trois ans. Une pastille de contrôle du vaccin est apposée sur le flacon de l'AS01 (139).

Schéma vaccinal

L'OMS recommande d'administrer la première dose de vaccin à partir de l'âge de 5 mois. L'intervalle entre les doses doit être de quatre semaines au minimum. Le vaccin doit être administré selon un schéma initial de trois doses, suivi d'une quatrième dose administrée environ 12 à 18 mois après la troisième dose pour prolonger la durée de la protection. Toutefois, ce schéma peut être adapté pour optimiser l'administration, par exemple, en programmant la quatrième dose en même temps que d'autres vaccins administrés au cours de la deuxième année de vie. Les enfants qui commencent leur série vaccinale doivent recevoir les quatre doses de vaccin (148).

Schéma vaccinal optionnel pour les zones où la transmission du paludisme est fortement saisonnière ou permanente avec des pics saisonniers

Les pays peuvent envisager d'administrer le vaccin RTS,S/AS01 de façon saisonnière, avec une stratégie à cinq doses, dans les zones où la transmission du paludisme est fortement saisonnière ou permanente avec des pics saisonniers. Cette stratégie vise à maximiser l'impact du vaccin en faisant coïncider la période d'efficacité vaccinale la plus élevée (juste après la vaccination) avec la période de transmission palustre la plus forte. La série initiale de trois doses doit être administrée en respectant des intervalles mensuels et les doses supplémentaires, fournies une fois par an, avant le pic de transmission saisonnière. Les pays qui choisissent le déploiement saisonnier du vaccin RTS,S/AS01 sont fortement encouragés à documenter leur expérience, notamment l'efficacité du vaccin en population, la faisabilité de la vaccination et la survenue de toute manifestation postvaccinale indésirable – cela constituera des données supplémentaires pour les futures mises à jour des présentes orientations. L'OMS encourage également les bailleurs de fonds internationaux et nationaux à soutenir ce type de possibilités d'apprentissage.

Co-administration

L'administration concomitante du RTS,S/AS01 et des vaccins systématiques de l'enfant a été évaluée dans plusieurs essais (153)(154). Les critères de non-infériorité ont été remplis pour tous les vaccins administrés avec le RTS,S/AS01, par rapport à ces mêmes vaccins administrés sans le RTS,S/AS01. Le RTS,S/AS01 peut être administré en concomitance avec les vaccins monovalents ou combinés suivants : antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux à cellules entières, anticoquelucheux acellulaire, anti-hépatite B, anti-*Haemophilus influenzae* de type b, antipoliomyélitique oral, antirougeoleux, antirubéoleux, anti-morbilli, antirotavirus et les vaccins conjugués antipneumococciques [140]. Aucune étude n'a été menée sur l'administration concomitante du vaccin RTS,S/AS01 et des vaccins contre le méningocoque A, la typhoïde (vaccin conjugué), le choléra, l'encéphalite japonaise, l'encéphalite à tiques, la rage, les oreillons, la grippe ou la varicelle (148).

Identification des zones pour l'introduction du vaccin

Les décisions concernant les endroits où le vaccin antipaludique sera introduit doivent être prises dans le cadre de la planification nationale des combinaisons d'interventions et de stratégies de lutte contre le paludisme, et en tenant compte de la nécessité d'adapter les ensembles d'interventions au niveau infranational. L'adaptation infranationale se fonde sur les variations de l'épidémiologie du paludisme, la structure et le fonctionnement du système de santé, ainsi que des éléments contextuels plus larges.

Selon les orientations actuelles de l'OMS, les zones de transmission palustre modérée à forte sont celles dans lesquelles l'incidence annuelle est supérieure à environ 250 cas pour 1000 habitants ou dans lesquelles la prévalence de l'infection à *P. falciparum* chez les enfants âgés de 2 à 10 ans (*PfPR*₂₋₁₀) est d'environ 10 % ou plus. Il s'agit de valeurs indicatives qui ne doivent pas être utilisées comme des seuils stricts.

Sécurité du vaccin

Le vaccin RTS,S/AS01 est sûr et bien toléré. Il existe un faible risque de convulsions fébriles dans les sept jours (principalement dans les 2 à 3 jours) suivant la vaccination. Comme pour toute introduction de vaccin, une planification adéquate et la formation du personnel pour assurer la pharmacovigilance sont un préalable indispensable.

La seule contre-indication à l'utilisation du vaccin RTS,S/AS01 est une forte hypersensibilité à l'un des composants du vaccin (139).

Vaccination de populations particulières

Les enfants malnutris ou séropositifs pour le VIH peuvent être vaccinés avec le RTS,S/AS01 en suivant le schéma vaccinal standard. Ces enfants peuvent être particulièrement exposés à un risque d'infection palustre et le vaccin s'est avéré sans danger pour eux.

Le vaccin devrait être administré aux nourrissons et aux jeunes enfants âgés de 5 à 17 mois qui déménagent dans une zone de transmission modérée à forte, notamment lors de situations d'urgence.

Ce vaccin a été mis au point pour être utilisé chez les jeunes enfants vivant dans des zones d'endémie palustre ; il n'a pas fait l'objet d'essais cliniques complets chez les adultes et il n'est pas recommandé pour les adultes. Le vaccin n'est pas indiqué pour

les voyageurs ; ces derniers doivent recourir à la chimioprophylaxie et aux méthodes de lutte antivectorielle pour se protéger du paludisme lorsqu'ils se rendent dans des zones d'endémie.

Surveillance

Comme pour tous les nouveaux vaccins, l'efficacité en population et la sécurité du vaccin RTS,S/AS01 doivent être surveillées après son introduction. Les pays qui choisissent d'introduire le vaccin selon une stratégie saisonnière à cinq doses sont encouragés à documenter leur expérience, notamment les manifestations postvaccinales indésirables.

Priorités de la recherche

Le Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique coordonné par l'OMS se poursuivra jusqu'en 2023, avec une surveillance continue des données sur l'innocuité, l'impact, la couverture atteinte et les avantages supplémentaires conférés par la quatrième dose. Dans les zones où la transmission du paludisme est fortement saisonnière ou permanente avec des pics saisonniers, il est nécessaire de mener des travaux de recherche opérationnelle spécifiquement liée à l'administration saisonnière de doses vaccinales, notamment aux doses annuelles administrées avant la saison palustre après une série initiale administrée dans le cadre de la vaccination systématique. Il sera nécessaire de poursuivre l'évaluation afin de déterminer la meilleure façon de fournir la combinaison chimioprévention-vaccination contre le paludisme saisonnier dans ces zones. Des données doivent être recueillies sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité en population de doses annuelles au-delà de la cinquième dose.

Considérations relatives à la vaccination et aux systèmes de santé

Les visites supplémentaires nécessaires pour administrer le RTS,S/AS01 sont autant d'occasions de fournir d'autres services de santé intégrés et préventifs. Il faut s'efforcer de profiter de ces visites pour rattraper les vaccinations manquées, administrer de la vitamine A, effectuer une vermifugation et d'autres interventions préventives, et rappeler aux parents l'importance de continuer à utiliser une moustiquaire imprégnée d'insecticide tous les soirs et de consulter rapidement à des fins de diagnostic et de traitement en cas de fièvre.

Un cadre pour l'attribution des vaccins en cas de stocks limités

On s'attend à ce que les stocks de vaccin RTS,S/AS01 soient limités à court et à moyen terme, et à ce que la demande soit élevée. L'OMS travaille avec ses partenaires à l'élaboration d'un cadre pour guider l'attribution des doses initiales limitées de vaccin antipaludique, en utilisant un processus transparent qui intègre les contributions des principales parties prenantes, avec une représentation et une consultation appropriées. Ce cadre tiendra compte de la dynamique du marché, des enseignements tirés de l'expérience, des données scientifiques pour maximiser l'impact, des considérations de mise en œuvre et des valeurs sociales, notamment la justice et l'équité.

Éléments probants

- Bénéfices et risques** Les essais cliniques et les études pilotes de mise en œuvre ont montré que le vaccin RTS,S/AS01 administré selon un schéma à quatre doses avait un impact des plus importants, avec une réduction notable des hospitalisations pour paludisme grave mettant en jeu le pronostic vital, un paramètre qui est considéré comme un indicateur de substitution de l'effet sur la mortalité.
- Dans l'essai de phase 3, l'administration des trois premières doses a entraîné une réduction significative du nombre de cas de paludisme clinique (51 %) et de paludisme grave (45 %) après 12 mois de suivi (138).
 - Dans l'essai de phase 3, une réduction significative du paludisme clinique (39 %), du paludisme grave (29 %), de l'anémie palustre sévère (61 %), des hospitalisations liées au paludisme (37 %) et de la nécessité de recourir à des transfusions sanguines (30 %) a été observée après les 46 mois du suivi entrepris à la suite de l'administration des trois premières doses chez les enfants qui avaient reçu une quatrième dose 18 mois après la troisième dose (138).
 - Dans l'essai de phase 3, 1774 cas de paludisme clinique ont été évités pour 1000 enfants vaccinés avec quatre doses de RTS,S/AS01 sur 46 mois de suivi (138).
 - Après 7 ans de suivi post-vaccination, une réduction significative du paludisme clinique (24 %) a été observée chez un sous-ensemble d'enfants de l'essai de phase 3 qui vivaient dans des zones de transmission modérée à forte ; ils n'ont pas présenté un excès de risque de paludisme clinique ou grave (149).
 - Parmi les enfants en âge de recevoir les trois doses de vaccin administrées dans le cadre des services de vaccination systématique organisés par les ministères de la santé dans certaines régions du Ghana, du Kenya et du Malawi, une réduction significative des hospitalisations avec un paludisme grave (29 %) et des hospitalisations avec une parasitémie ou une antigénémie palustres (21 %) ont été mises en évidence (Milligan *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)).

- Les estimations médianes indiquent que 200 à 700 décès pourraient être évités pour 100 000 enfants vaccinés selon un schéma à quatre doses dans les zones de transmission modérée à forte (151).
- Il y a eu des réductions nettement plus importantes du paludisme non compliqué (63 %), des admissions à l'hôpital avec un paludisme grave (70 %) et des décès dus au paludisme (73 %) chez les enfants qui ont reçu la vaccination saisonnière avec RTS, S/AS01 et la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) par rapport à la CPS seule. La vaccination saisonnière avec le vaccin RTS,S/AS01 avant le pic saisonnier de la transmission ne s'est pas montrée inférieure à la CPS pour prévenir le paludisme clinique (140).

Le vaccin RTS,S/AS01 est sûr et bien toléré (148).

- Il existe un faible risque de convulsions fébriles dans les sept jours (principalement dans les 2 à 3 jours) suivant la vaccination (139).
- Comme pour toute introduction de vaccin, une planification adéquate et la formation du personnel pour assurer la pharmacovigilance sont un préalable indispensable (148).
- Comme pour tous les nouveaux vaccins, l'efficacité en population et la sécurité du vaccin RTS,S/AS01 doivent être surveillées après son introduction (148).

De plus amples informations sont disponibles dans le rapport reprenant tous les éléments probants du document d'information relatif au vaccin antipaludique RTS,S/AS01 ([éléments de preuve non publiés](#)) : sections 5.3.2 et 6.1 (méthodes et résultats de l'évaluation de la sécurité du Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique [MVIP]) ; sections 5.3.3 et 6.2 (méthodes et résultats de l'évaluation des répercussions du MVIP) ; section 7.2 (résultats de l'essai de phase 3) ; section 8 (données supplémentaires depuis l'achèvement de l'essai de phase 3) ; section 9 (Estimations modélisées de l'impact sur la santé publique et du rapport coût-efficacité).

Le tableau des éléments probants ayant éclairé les recommandations qui a été établi par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) et le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG) ([éléments de preuve non publiés](#)) contient également de plus amples détails sur les « Bénéfices et risques ».

Qualité de
l'évidence

Elevée

L'appréciation globale des éléments de preuve sur le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 est considérée comme ÉLEVÉE. Les preuves étaient très peu fiables à fiables.

Les critères déterminants en lien avec l'efficacité du RTS,S/AS01 ont été pour la plupart évalués comme FIABLES dans l'essai clinique de phase 3 à grande échelle et MODÉRÉMENT FIABLES (en raison d'intervalles de confiance [IC] larges) dans l'étude pilote de mise en œuvre.

Les éléments de preuve pour les critères de sécurité ont été considérés comme étant globalement MODÉRÉMENT FIABLES. Trois signaux de sécurité, considérés comme des événements fortuits, ont été identifiés dans l'essai de phase 3 ; les éléments de preuve relatifs à ces événements rares et inexpliqués ont été considérés comme étant PEU FIABLES et TRÈS PEU FIABLES :

- un excès de méningite et de neuropaludisme (dans le contexte d'une réduction globale du paludisme grave) ;
- un excès de décès chez les filles ayant reçu le RTS,S/AS01 (observé dans une analyse post hoc par rapport aux garçons).

Les évaluations pilotes du vaccin antipaludique ont été conçues pour répondre aux questions en suspens concernant la sécurité. Les éléments probants relatifs aux critères de sécurité que sont la méningite, le neuropaludisme et la mortalité selon le sexe sont maintenant classés comme MODÉRÉMENT FIABLES, ce qui découle de la largeur des IC en lien avec des événements

relativement rares. Plusieurs comités consultatifs de l'OMS ont examiné les données de l'étude pilote de mise en œuvre et ont conclu qu'aucun élément ne permet d'affirmer qu'il existe un lien de causalité entre les signaux de sécurité de l'essai de phase 3 et le vaccin RTS,S/AS01. En outre, ces signaux de sécurité n'ont pas été observés dans les essais de phase 2 (152) ou les essais de phase 3 ultérieurs (149)(140).

De plus amples informations sont disponibles dans le tableau récapitulatif des éléments de preuve évalués selon la méthodologie GRADE par l'unité *Cochrane Response* dans le rapport reprenant tous les éléments probants du document d'information relatif au vaccin antipaludique RTS,S/AS01 ([éléments de preuve non publiés](#)) et dans le tableau des éléments probants ayant éclairé les recommandations qui a été établi par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) et le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG) ([éléments de preuve non publiés](#)).

Valeurs et préférences

Pas de variabilité importante attendue

Le paludisme demeure l'une des principales causes de morbidité et de mortalité de l'enfant dans une grande partie de l'Afrique subsaharienne.

Les préférences et les valeurs de la population cible ont été évaluées de plusieurs façons :

- des entretiens qualitatifs avec des personnes ayant la charge d'enfants et des prestataires de santé ont mis en évidence que selon eux, le vaccin était utile pour réduire la gravité et la fréquence du paludisme. L'attitude positive et la confiance des personnes chargées des enfants ont considérablement augmenté au fil du temps, principalement parce qu'elles voyaient les bienfaits du vaccin pour la santé de leurs propres enfants et de la communauté en général ;
- la couverture de la vaccination antipaludique a été déterminée à partir d'enquêtes transversales menées auprès des ménages et de données administratives de routine des établissements de santé. Elle a montré que le vaccin était acceptable pour la population cible avec une progression relativement rapide pour un nouveau vaccin avec un schéma vaccinal unique et un taux d'abandon entre les doses comparable à celui d'autres vaccins (voir la section « Faisabilité ») ;
- la couverture d'autres interventions a été déterminée à partir d'enquêtes auprès des ménages et de données administratives de routine dans les zones où le vaccin a été introduit. Elle a mis en évidence que le vaccin n'a pas eu d'effets négatifs sur l'adoption d'autres vaccins pédiatriques, sur l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide ou sur les comportements de recours aux soins en cas de maladie fébrile

Note : Les enquêtes intermédiaires et la deuxième étape de l'étude qualitative ont été menées entre l'administration de la troisième dose et l'administration de la quatrième dose. Elles n'ont donc pas permis de recueillir de données sur l'adoption/la couverture/l'acceptabilité de la quatrième dose.

De plus amples informations sont disponibles dans le rapport reprenant tous les éléments probants du document d'information relatif au vaccin antipaludique RTS,S/AS01 ([éléments de preuve non publiés](#)) : sections 5.3.4.2 et 6.3.1 (méthodes et résultats du recueil des données de routine) ; sections 5.3.4.3 et 6.3.2 (méthodes et résultats de l'enquête auprès des ménages) et sections 5.3.4.5 et 6.3.4 (méthodes et résultats de l'étude qualitative sur l'utilisation des soins de santé ; [éléments de preuve non publiés](#)).

Le tableau des éléments probants ayant éclairé les recommandations qui a été établi par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) et le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG) ([éléments de preuve non publiés](#)) contient également de plus amples détails sur les « Valeurs et préférences ».

Ressources

Il est fort probable que les ressources nécessaires soient comparables à celles requises pour l'introduction d'autres nouveaux vaccins.

L'ajout du vaccin aux interventions de lutte contre le paludisme et à l'arsenal de traitements antipaludiques qui existent déjà a été examiné à partir de modèles mathématiques (151).

- En supposant que le prix du vaccin soit de 5 dollars des États-Unis (USD) par dose et que le *PfPR*₂₋₁₀ soit compris entre 10 % et 65 %, les modèles ont prédit un rapport coût-efficacité différentiel médian par rapport à l'absence de vaccination de 25 USD (IC à 95 % : 16–222) par cas clinique évité et de 87 USD (IC à 95 % : 48–244) par DALY évitée pour le schéma à quatre doses.
- Les répercussions sur la santé publique et le rapport coût-efficacité étaient généralement meilleurs lorsque les niveaux de transmission étaient élevés.
- Dans l'ensemble, le modèle a estimé que les rapports coût-efficacité différentiels n'étaient que légèrement inférieurs pour les stratégies de vaccination saisonnière (c'est-à-dire plus avantageux sur le plan financier) malgré le nombre plus élevé de doses administrées globalement.
- La prudence est de mise lorsque l'on compare des estimations du rapport coût-efficacité pour différentes interventions évaluées avec des méthodes, des mesures de résultats, des intervalles de temps et des contextes différents (par exemple, lorsque les interventions sanitaires concomitantes et les normes de soins sont différentes). Néanmoins, les prévisions du coût du vaccin RTS,S/AS01 par DALY évitée sont globalement positives et comparables à celles obtenues pour d'autres nouveaux vaccins, d'après les modèles mathématiques, et pour d'autres interventions de lutte contre le paludisme.

Le tableau 1 repose sur les éléments de preuve qui ont été examinés par le groupe de travail du SAGE/MPAG sur les prévisions du coût différentiel lié à l'introduction et à l'administration du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 dans le cadre des programmes de vaccination systématique dans des zones infranationales des pays pilotes de la vaccination antipaludique : la République du Ghana, la République du Kenya et la République du Malawi. Les postes budgétaires prennent en considération les activités menées au cours des deux premières années de mise en œuvre de la vaccination (jusqu'en décembre 2020).

De plus amples informations sont disponibles dans le rapport reprenant tous les éléments probants du document d'information relatif au vaccin antipaludique RTS,S/AS01 ([éléments de preuve non publiés](#)) : sections 5.3.4.6 et 6.3.5 (méthodes et résultats de l'étude sur le coût de l'introduction et de la délivrance du vaccin) et section 9 ([éléments de preuve non publiés](#)). Le tableau des éléments probants ayant éclairé les recommandations établi par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) et le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG) ([éléments de preuve non publiés](#)) contient également de plus amples détails sur l'« Utilisation des ressources » et le « Rapport coût-efficacité » ([éléments de preuve non publiés](#)).

Tableau 1: Postes budgétaires d'après l'étude sur le coût de l'introduction et de la délivrance du vaccin RTS,S/AS01

Postes budgétaires (ressources)	Description des ressources
Personnel	<ul style="list-style-type: none"> • Membres du PEV et du programme national de lutte contre le paludisme, entre autres membres du personnel du ministère de la santé, notamment les vaccinateurs des établissements de santé • Coordinateurs de la gestion de l'information sur la santé et le paludisme au niveau des districts pour l'analyse des données <i>via</i> la plateforme DHIS2
Formation	<ul style="list-style-type: none"> • Élaboration de supports de formation • Évaluation de la préparation opérationnelle des animateurs au niveau national (orientation) • Formation de formateurs au niveau national, de formateurs au niveau des régions ou des sous-comtés, d'agents de santé (au niveau des établissements) • Formation de perfectionnement pour les agents de santé et supervision de soutien

	<ul style="list-style-type: none"> • Formation des agents de santé à l'intensification périodique de la vaccination systématique
Transport	<ul style="list-style-type: none"> • Acheminement des vaccins dans les différents entrepôts frigorifiques (du niveau national vers le niveau régional, puis vers le niveau du district/comté)
Matériel	<ul style="list-style-type: none"> • Flacons de deux doses de vaccin RTS,S • Seringues de reconstitution de 2 ml • Seringues pour injection de 0,5 ml qui se détruisent après usage • Collecteurs sécurisés (capacité de 100 seringues) • Impression des livrets de formation
Équipement	<ul style="list-style-type: none"> • Équipement de la chaîne du froid (réfrigérateurs, glacières) • Fournitures de bureau telles qu'imprimantes, cartouches/toners, tablettes, écrans, projecteurs, ordinateurs portables • Véhicules et motocyclettes
Suivi et évaluation	<ul style="list-style-type: none"> • Élaboration de documents pour l'enregistrement des données et la production de rapports • Impression de diagrammes de suivi, de carnets de pointage, de formulaires de notification, de registres des enfants de moins de 2 ans, de registres pour la recherche des sujets perdus de vue et d'autres outils • Distribution des outils de suivi • Évaluations préalables à l'introduction aux niveaux national, régional et districlal/comtal • Supervision de soutien après l'introduction • Réunions d'analyse au niveau des établissements de santé pour valider et vérifier les données du PEV • Supervision de soutien au niveau national, régional et districlal/comtal • Cartographie des enfants non vaccinés et insuffisamment vaccinés
Communication	<ul style="list-style-type: none"> • Élaboration, validation, test préalable et traduction des messages et informations, des documents pédagogiques et des supports de communication • Impression des supports de communication et des guides pratiques • Communiqués de presse dans les journaux, système de diffusion publique (sonorisation), diffusion de messages dans les stations de radio et les centres communautaires, et par des véhicules en circulation • Formation de porte-paroles • Planification de réunions • Activités de mobilisation sociale, y compris formation par les pairs, séances d'orientation, annonces sur les réseaux sociaux, intensification périodique de la vaccination systématique • Sensibilisation des équipes de gestion sanitaire dans les districts, des dirigeants communautaires, des chefs religieux, des assistants sanitaires et des volontaires communautaires, ainsi que des communautés par du porte-à-porte • Événements de lancement au niveau national et/ou régional pour la première vaccination • Mobilisation des parties prenantes aux niveaux national, régional et districlal/comtal
Gouvernance/ gestion des programmes	<ul style="list-style-type: none"> • Réunions de coordination nationale, sous-comités, groupes de travail techniques • Réunions conjointes entre le Programme élargi de vaccination et le programme national de lutte contre le paludisme • Réunions de planification et de budgétisation • Microplanification au niveau districlal

Équité L'adoption du vaccin était équitablement répartie selon le sexe et le statut socio-économique.

- L'adoption du vaccin n'a eu aucun effet négatif sur l'adoption d'autres vaccins pédiatriques, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ou les comportements de recours aux soins en cas de maladie fébrile.
- L'introduction du RTS,S/AS01 a étendu la portée des outils de prévention du paludisme ; dans les trois pays pilotes, plus des deux tiers des enfants qui ne dormaient pas sous une MII ont reçu au moins leur première dose du vaccin antipaludique.
- Dans l'ensemble, l'introduction du vaccin a fait passer la proportion d'enfants ayant accès à un ou plusieurs outils de prévention du paludisme (MII ou RTS,S/AS01) à plus de 90 % dans chacun des trois pays pilotes.

De plus amples informations sont disponibles dans le rapport reprenant tous les éléments probants du document d'information relatif au vaccin antipaludique RTS,S/AS01 ([éléments de preuve non publiés](#)) : section 10 (Considérations relatives à l'équité). Le tableau des éléments probants ayant éclairé les recommandations qui a été établi par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) et le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG) ([éléments de preuve non publiés](#)) contient également de plus amples détails sur l'« Équité ».

Acceptabilité Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 est considéré comme étant acceptable pour les groupes suivants :

- **La population cible (à savoir les enfants en âge d'être vaccinés et les personnes qui s'occupent d'eux)**, d'après les données administratives et les enquêtes menées auprès des ménages qui indiquent une bonne participation et une bonne couverture, ainsi que des taux d'abandon faibles. La hausse continue du recours à la vaccination laisse entendre que les visites supplémentaires nécessaires pour recevoir le vaccin sont acceptables pour la population cible. Les données qualitatives indiquent que le vaccin est très bien accepté et particulièrement opportun.
- **Les principales parties prenantes (notamment les ministères de la santé et les responsables des programmes de vaccination)**, d'après les évaluations post-introduction, la bonne adoption et la bonne couverture du vaccin antipaludique, et des entretiens menés avec des prestataires de santé dans le cadre d'études qualitatives. Les principales préoccupations des prestataires de santé concernaient les difficultés opérationnelles rencontrées lors de l'introduction et de l'administration du RTS,S/AS01 (c'est-à-dire l'augmentation de la charge de travail, la formation et les critères d'admissibilité).

D'après les enquêtes auprès des ménages, l'introduction du vaccin RTS,S/AS01 n'a eu aucune répercussion sur l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) dans les zones d'intervention, ce qui indique que les deux interventions sont acceptables et que le vaccin n'a pas supplanté l'utilisation des MII. Dans l'ensemble, la propension à recourir aux soins en cas de maladies fébriles était également similaire entre les groupes d'intervention et les groupes témoins, ainsi qu'entre les enquêtes de référence et les enquêtes intermédiaires.

De plus amples informations sont disponibles dans le rapport reprenant tous les éléments probants du document d'information relatif au vaccin antipaludique RTS,S/AS01 ([éléments de preuve non publiés](#)) : sections 5.3.4.2 et 6.3.1 (méthodes et résultats du recueil des données de routine) ; sections 5.3.4.3 et 6.3.2 (méthodes et résultats de l'enquête auprès des ménages), sections 5.3.4.4 et 6.3.3 (méthodes et résultats de l'évaluation post-introduction), et sections 5.3.4.5 et 6.3.4 (méthodes et résultats de l'étude qualitative sur l'utilisation des soins de santé). Le tableau des éléments probants ayant éclairé les recommandations qui a été établi par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) et le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG) ([éléments de preuve non publiés](#)) contient également de plus amples détails sur l'« Acceptabilité » ([éléments de preuve non publiés](#)).

Faisabilité **L'introduction du vaccin est faisable, avec une couverture à la fois bonne et équitable du RTS,S/AS01 telle qu'elle a été constatée en recourant aux systèmes de vaccination systématique, même dans le contexte de la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).**

Les données administratives issues du début du programme pilote de vaccination en 2019 et avril 2021 (24 mois en République du Ghana et en République du Malawi, et 18 mois en République du Kenya) ont montré que :

- plus de 1,7 million de doses de vaccin RTS,S/AS01 ont été administrées à travers les trois pays pilotes et plus de 650 000 enfants ont reçu leur première dose du vaccin ;
- les trois pays ont atteint plus de 70 % de leur population cible avec la première dose du vaccin RTS,S/AS01 et au moins 62 % avec la troisième dose du vaccin ([éléments de preuve non publiés](#)).

De plus amples informations sont disponibles dans le rapport reprenant tous les éléments probants du document d'information relatif au vaccin antipaludique RTS,S/AS01 ([éléments de preuve non publiés](#)) : sections 5.3.4.2 et 6.3.1 (méthodes et résultats du recueil des données de routine). Le tableau des éléments probants ayant éclairé les recommandations qui a été établi par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) et le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG) ([éléments de preuve non publiés](#)) contient également de plus amples détails sur la « Faisabilité ».

Justification

Un Cadre pour l'élaboration d'une recommandation sur le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 par l'OMS ([éléments de preuve non publiés](#)), approuvé en 2019 par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) et le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG), a fourni des orientations sur la manière dont les données issues du Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique devaient servir de base aux recommandations de l'OMS. Le but était de faire en sorte qu'une recommandation puisse être formulée dès le rapport bénéfice-risque du vaccin établi avec le niveau de confiance nécessaire afin que le vaccin ne soit pas indûment refusé aux pays qui en ont besoin s'il s'avère être sûr et bénéfique.

D'après le Cadre, l'OMS pouvait formuler une recommandation dès lors que les préoccupations concernant les signaux de sécurité étaient dissipées de manière satisfaisante et que l'évaluation des éléments de preuve relatifs au paludisme grave ou à la mortalité indiquait que le vaccin était associé à des répercussions bénéfiques.

Le Cadre apportait des précisions sur le fait qu'une recommandation ne devrait pas être fondée sur l'obtention d'une couverture élevée, notamment avec la quatrième dose de vaccin, et cette préconisation reposait sur les éléments suivants : (1) les données issues de l'étude de suivi à long terme de phase 3 montrant que les enfants vivant dans des zones de transmission permanente modérée à forte du paludisme retirent des bénéfices que ce soit de trois ou quatre doses du vaccin ; et (2) l'expérience selon laquelle il faut généralement du temps pour que les nouveaux vaccins atteignent une couverture élevée, en particulier lorsqu'ils sont administrés au cours de la deuxième année de vie.

Le vaccin RTS,S/AS01 est considéré comme sûr et bien toléré. Il existe un faible risque de convulsions fébriles dans les sept jours (principalement dans les 2 à 3 jours) suivant la vaccination. Comme pour toute introduction de vaccin, une planification adéquate et la formation du personnel pour assurer la pharmacovigilance sont un préalable indispensable.

Le vaccin RTS,S/AS01 a démontré sa capacité à atteindre rapidement une couverture élevée et entraîner des répercussions importantes lorsqu'il est administré par le biais de systèmes de vaccination systématique, avec une réduction de 30 % du paludisme grave observée après l'introduction du vaccin dans des zones où les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) sont couramment utilisées et où il existe un bon accès au diagnostic et au traitement. La modélisation montre que le vaccin est d'un bon rapport coût/efficacité dans les zones de transmission modérée à forte du paludisme.

Avec le vaccin RTS,S/AS01, l'accès aux outils de prévention du paludisme se trouve renforcé sans effet négatif sur l'adoption d'autres vaccins pédiatriques, l'utilisation de MII ou les comportements de recours aux soins en cas de maladie fébrile.

5. Prise en charge des cas

Contexte

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

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

Principes fondamentaux

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

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

Le paludisme non compliqué à *falciparum* peut évoluer rapidement vers des formes graves de la maladie, en particulier chez les

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

2. Un usage rationnel des médicaments antipaludiques

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

3. L'utilisation d'associations médicamenteuses

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

4. Une posologie adaptée au poids

Afin de prolonger leur durée de vie thérapeutique et de faire en sorte que tous les malades disposent des mêmes possibilités de guérison, la qualité des antipaludiques doit être garantie. En outre, les médicaments doivent être administrés aux posologies optimales. Le traitement doit augmenter autant que possible la probabilité d'obtenir une guérison clinique et parasitologique rapide, et limiter le risque de transmission de l'infection traitée. À cette fin, les schémas thérapeutiques doivent être établis sur la base du poids du malade et apporter les concentrations efficaces d'antipaludiques pendant une durée suffisante pour éliminer l'infection dans l'ensemble des populations cibles. Voir la publication *Malaria case management: operations manual* (en anglais) (187).

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

Dans les zones d'endémie palustre, le paludisme doit être suspecté chez tout patient présentant des antécédents de fièvre ou une température $\geq 37,5$ °C, et aucune autre cause évidente de

5.1 Diagnostic du paludisme

Suspicion de paludisme

Les manifestations cliniques du paludisme ne sont pas spécifiques. Ce sont principalement la présence de fièvre ou des antécédents de fièvre qui entraînent une suspicion clinique de paludisme. Aucune association de signes ou symptômes ne permet de faire la différence de manière fiable entre le paludisme et les autres affections fébriles ; un diagnostic posé uniquement sur la base du tableau clinique n'est pas très spécifique et conduit à un surtraitement. Il faut toujours envisager la possibilité d'une

fièvre. Dans les zones où la transmission du paludisme est stable (ou durant la période de forte transmission dans le cas du paludisme saisonnier), il convient également de suspecter un paludisme chez les enfants qui présentent une pâleur palmaire ou une concentration d'hémoglobine <8 g/dL. Les zones de forte transmission incluent de nombreuses régions de l'Afrique subsaharienne et certaines régions d'Océanie.

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

Dans toutes les situations, tout cas suspect de paludisme doit être confirmé par un test parasitologique. Les résultats du diagnostic parasitologique doivent être disponibles peu de temps après que le malade est venu consulter (<2 h). Lorsqu'il n'est pas possible de procéder à un diagnostic parasitologique, la décision d'administrer un traitement antipaludique doit reposer sur la probabilité qu'il s'agisse du paludisme. Pour les enfants <5 ans, il faut utiliser les algorithmes pratiques élaborés pour la prise en charge des enfants malades dans le cadre de la stratégie OMS – Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) de prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (188) afin de procéder à un bilan complet et d'assurer une prise en charge appropriée dans les services de santé du premier niveau et au niveau communautaire.

Diagnostic parasitologique

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

Tant la microscopie que les TDR doivent être accompagnés d'un programme d'assurance de la qualité. Le traitement antipaludique doit être réservé aux cas dont les tests sont positifs, les malades dont les résultats sont négatifs devant faire l'objet d'un nouveau bilan à la recherche d'autres causes courantes de fièvre et être traités en conséquence.

Dans pour ainsi dire tous les cas de paludisme symptomatique, l'examen de gouttes de sang épaisses ou de frottis sanguins par un microscopiste compétent montrera la présence de plasmodies. Les TDR du paludisme doivent être utilisés si l'examen microscopique de qualité garantie n'est pas disponible immédiatement. Les TDR permettant de détecter la présence de PfHRP2 peuvent s'avérer utiles pour les malades ayant reçu un traitement antipaludique incomplet chez lesquels l'examen des étalements de sang peut être négatif. Cette éventualité est

d'autant plus probable si le malade a été récemment traité par un dérivé de l'artémisinine. Si l'examen initial de l'étalement sanguin est négatif chez des personnes dont les manifestations cliniques sont compatibles avec un paludisme grave, il faut examiner plusieurs étalements à des intervalles compris entre 6 et 12 h, ou bien procéder à un TDR (pouvant détecter la protéine PfHRP2, de préférence). Si les résultats tant de l'examen microscopique que du TDR sont négatifs, il est fort peu probable qu'il s'agisse de paludisme et il faut alors rechercher d'autres causes pouvant être à l'origine de la maladie afin d'instaurer le traitement adéquat. Le présent document ne comprend pas de recommandations relatives à l'utilisation de TDR spécifiques ou à l'interprétation des résultats. Pour des conseils pratiques, consulter le manuel de l'OMS [Accès universel aux tests diagnostiques du paludisme](#) (189).

Diagnostic du paludisme

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

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

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

Microscopie optique

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

Même si les tests basés sur l'amplification des acides nucléiques sont plus sensibles, on estime qu'en pratique, la microscopie optique reste la référence par rapport à laquelle il faut évaluer la sensibilité et la spécificité des autres méthodes. Un microscopiste compétent peut déceler les formes asexuées à des densités <10 par μL de sang, mais dans la pratique, la limite de sensibilité est d'environ 100 parasites par μL (190). Cette limite de détection correspond approximativement à la limite inférieure de l'intervalle de densité parasitaire pyrogène. La microscopie présente donc une bonne spécificité pour confirmer que le paludisme est bien responsable de l'état fébrile d'une personne malade. Des méthodes plus sensibles permettent de détecter une proportion de plus en plus importante de cas de parasitémie secondaire (n'étant pas la cause de la maladie) dans les zones d'endémie, ce qui réduit la spécificité d'un test positif. La microscopie optique a d'autres avantages importants :

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

Les bonnes performances associées au diagnostic microscopique peuvent être difficiles à conserver. La microscopie nécessite en effet une formation et une supervision adéquates du personnel de laboratoire afin de maintenir les compétences en matière de diagnostic du paludisme, une alimentation électrique, des lames et des colorants de bonne qualité, la mise à disposition et l'entretien de microscopes de bonne facture, ainsi que le maintien de l'assurance de la qualité (191) et du contrôle de la qualité des services de laboratoire.

De nombreuses tentatives ont été faites pour améliorer le diagnostic microscopique du paludisme mais aucune ne s'est révélée supérieure à la méthode classique de coloration au Giemsa et à la microscopie à immersion dans les structures de soins de santé courantes (192).

Tests de diagnostic rapide

Les tests de diagnostic rapide (TDR) sont des épreuves immunochromatographiques qui détectent la présence d'antigènes spécifiques du parasite dans un échantillon de sang prélevé par piqûre au bout du doigt. Certains d'entre eux ne permettent de mettre en évidence qu'une seule espèce (*P. falciparum*) ; d'autres une ou plusieurs des autres espèces qui parasitent les humains (*P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*) (193)(194)(195). Ils existent dans le commerce sous différentes formes : bandelettes réactives, cassettes et cartes, par exemple. Les cassettes et les cartes sont d'une utilisation plus commode dans les conditions difficiles que l'on peut rencontrer en dehors des établissements de santé. Les TDR sont relativement simples à utiliser et à interpréter, et ils ne nécessitent ni électricité, ni matériel particulier (196).

Depuis 2012, l'OMS recommande de sélectionner les TDR sur la base des critères suivants, qui reposent sur les résultats des évaluations effectuées dans le cadre du programme OMS d'évaluation des TDR du paludisme (197) :

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

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

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

Cela étant, ils peuvent également avoir des inconvénients :

- dans le cas des TDR basés sur la détection de PfHRP2, l'incapacité de faire la différence entre les nouvelles infections et les infections récemment traitées avec succès (car PfHRP2 persiste dans le sang pendant 1 à 5 semaines après un traitement efficace) ;
- la présence, à des fréquences variables, de souches de *P. falciparum* présentant des délétions du gène HRP2 dans les pays de la région amazonienne, ce qui rend les tests basés sur la détection de HRP2 inutilisables dans cette région (198) ;
- une faible sensibilité pour la détection de *P. malariae* et *P. ovale* ; et
- la qualité hétérogène des produits disponibles dans le commerce et l'existence de variations d'un lot à l'autre.

Dans une revue systématique (199), la sensibilité et la spécificité des TDR pour détecter la présence de *P. falciparum* dans des échantillons de sang prélevés chez des malades dans des zones d'endémie s'étant rendus dans des structures de soins ambulatoires avec des symptômes évocateurs du paludisme ont été comparées à celles de la microscopie optique ou de l'amplification en chaîne par polymérase. La sensibilité moyenne des TDR détectant PfHRP2 était de 95,0 % (IC à 95 % : 93,5–96,2 %) et la spécificité était de 95,2 % (93,4–99,4 %). Les TDR détectant la pLDH de *P. falciparum* sont généralement moins sensibles et plus spécifiques que ceux détectant HRP2, avec une sensibilité moyenne (IC à 95 %) de 93,2 % (88,0–96,2 %) et une spécificité de 98,5 % (96,7–99,4 %). Selon plusieurs études, les agents de santé, les bénévoles et les prestataires de soins du secteur privé sont capables, moyennant une formation et une supervision appropriées, d'utiliser correctement les TDR et de poser un diagnostic fiable du paludisme. Les critères pour la sélection et l'achat des TDR sont disponibles sur le [site Web de l'OMS](#).

Établir le diagnostic de paludisme soit par un examen microscopique, soit par un TDR devrait réduire la surutilisation qui

est faite des antipaludiques en permettant de ne traiter que les sujets dont l'infection palustre a été confirmée et non pas tous les malades fébriles (200). Même si les prestataires de soins sont disposés à pratiquer des tests de diagnostic, il n'en reste pas moins qu'ils ne tiennent pas toujours compte des résultats, surtout s'ils sont négatifs. Il est donc important de faire en sorte que le diagnostic basé sur la détection du parasite soit fiable et d'en faire la démonstration aux utilisateurs tout en leur donnant les moyens de prendre en charge les sujets dont les résultats sont positifs comme ceux pour qui ils sont négatifs (189).

Immunodiagnostic et tests d'amplification des acides nucléiques

La détection des anticorps dirigés contre les parasites, qui peut être utile aux études épidémiologiques, n'est pas suffisamment sensible, ni spécifique pour avoir sa place dans la prise en charge des sujets suspectés de présenter un paludisme (201).

Les techniques de détection des acides nucléiques des parasites, telles que l'amplification en chaîne par polymérase et l'amplification isotherme induite par boucle, sont très sensibles et

d'une grande utilité pour mettre en évidence des infections mixtes, en particulier lorsque la densité parasitaire est trop faible pour être détectée par l'examen microscopique classique ou les TDR. Elles sont également intéressantes pour les études sur la pharmacorésistance et autres enquêtes épidémiologiques spécialisées (202) ; cela étant, elles ne sont généralement pas disponibles pour une utilisation à grande échelle sur le terrain dans les zones d'endémie palustre et elles ne sont pas adaptées non plus pour les activités quotidiennes de diagnostic dans les zones d'endémie où une grande proportion de la population est susceptible de présenter une faible densité parasitaire. Ces techniques peuvent être des plus utiles pour les enquêtes en population et l'investigation des foyers qui sont réalisées dans le cadre des programmes d'élimination du paludisme.

Pour l'heure, les techniques d'amplification des acides nucléiques n'interviennent pas dans la prise en charge clinique du paludisme, ni dans les systèmes de surveillance systématique (203).

Recommandation de pratique clinique

Diagnostic du paludisme (2015)

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

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

Justification

Une prise en charge efficace de la maladie nécessite un diagnostic rapide et précis. Tous les cas suspects de paludisme doivent être traités après confirmation du diagnostic par examen microscopique ou TDR effectué à partir d'un échantillon de sang. Dans les zones d'endémie palustre, il est particulièrement important de poser le bon diagnostic pour les groupes de population les plus vulnérables, tels que les jeunes enfants et les sujets non immunisés, chez lesquels le paludisme à *P. falciparum* peut rapidement s'avérer fatal. Une spécificité élevée réduira les traitements inutiles par les antipaludiques et améliorera le diagnostic des autres affections fébriles dans toutes les situations.

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

5.2 Traitement du paludisme

5.2.1 Traitement du paludisme non compliqué

Définition du paludisme non compliqué

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

Objectifs thérapeutiques

Le traitement du paludisme non compliqué a pour objectifs cliniques de guérir l'infection le plus rapidement possible et de prévenir l'évolution vers une forme grave de la maladie.

« Guérir l'infection » signifie éliminer tous les parasites de l'organisme. En matière de santé publique, le traitement a pour objectifs de prévenir la transmission ultérieure de l'infection à d'autres personnes, et d'éviter l'apparition et la propagation d'une résistance aux antipaludiques.

Approches thérapeutiques inappropriées

Recours à la monothérapie

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

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

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

Schéma posologique incomplet

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

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

Autres aspects de la prise en charge clinique

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

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

Recours aux antipyrétiques

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

Recours aux antiémétiques

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

Prise en charge des convulsions

Les convulsions généralisées sont plus fréquentes chez les enfants présentant un paludisme à *P. falciparum* que chez ceux dont le paludisme est dû aux autres espèces. Cela donne à penser qu'il y a un chevauchement entre la pathologie cérébrale résultant du paludisme à falciparum et les convulsions fébriles. Comme les convulsions pourraient être le prodrome d'un neuropaludisme, les malades qui font plus de deux crises convulsives par période de 24 heures doivent être traités comme pour un paludisme grave. Si les crises convulsives ne cessent pas, les voies aériennes doivent être maintenues dégagées et des anticonvulsivants doivent être administrés (benzodiazépines par voie parentérale ou rectale, ou paraldehyde en intramusculaire). Lorsque la crise a cessé, l'enfant doit être traité comme indiqué à la Section 5.5 si sa température centrale est de $>38,5$ °C. Rien ne permet de penser que les anticonvulsivants employés à titre prophylactique présentent un intérêt dans un accès palustre par ailleurs sans complications, aussi ils sont déconseillés dans ce cas.

5.2.1.1 Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (2015)

Traiter les enfants et les adultes présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* par l'une des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) suivantes* :

- artéméther-luméfantrine (AL) ;
- artésunate-amodiaquine (AS+AQ) ;
- artésunate-méfloquine (ASMQ) ;
- dihydroartémisinine-pipéraquline (DHAP) ;
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (AS+SP) ;
- artésunate-pyronaridine (ASPY) (2022).

* L'utilisation des associations artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine et artésunate-pyronaridine n'est pas recommandée au cours du premier trimestre de la grossesse. Pour plus de détails sur le traitement par CTA au cours du premier trimestre de la grossesse, voir la section 5.2.1.4.1 ci-après.

L'artésunate-pyronaridine fait maintenant partie de la liste des options pour le traitement du paludisme non compliqué (2022). Voir la recommandation complète et les éléments de preuve l'étayant ci-dessous.

Conseils pratiques

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

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

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

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

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

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

Voir les [Bonnes pratiques d'achat pour les antipaludéens à base d'artémisinine](#) (204).

Éléments probants

Bénéfices et risques

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

Effets souhaitables :

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

Effets non souhaitables :

- Augmentation des coûts.

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

Effets souhaitables :

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

Effets non souhaitables :

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

Qualité de l'évidence

Elevée

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

Justification

Approche GRADE

Il a été montré dans de nombreux essais réalisés dans différents contextes qu'en l'absence de résistance au médicament associé, les cinq CTA recommandées permettent toutes d'obtenir un taux d'échec thérapeutique de 5 % après correction par PCR, tant chez l'adulte que chez l'enfant (preuves de grande qualité) (205) (206).

Autres considérations

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

Remarques

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

Les CTA de première intention approuvées par l'OMS sont : artéméther + luméfantrine, artésunate + amodiaquine, artésunate + méfloquine, dihydroartémisinine + pipéraquline et artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine.

Ces options sont recommandées pour les adultes et les enfants, y compris les nourrissons, les femmes allaitantes, et les femmes enceintes au deuxième et troisième trimestre de la grossesse.

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

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

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

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

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

D'autres études sur le risque d'allongement de l'intervalle QT ont été demandées par l'Agence européenne des médicaments.

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

Le GDG a recommandé l'utilisation de l'association dihydroartémisinine + pipéraquline en 2009, mais a réévalué les éléments probants en 2013 car des données supplémentaires sur sa sécurité étaient disponibles. Le Groupe a pris note du petit allongement, en valeur absolue, de l'intervalle QT avec la dihydroartémisinine + pipéraquline mais a estimé que l'augmentation était d'ampleur comparable à celle observée avec la chloroquine et n'était pas importante sur le plan clinique (204)(207).

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Association artésunate-pyronaridine pour le traitement du paludisme non compliqué (2022)

L'association artésunate-pyronaridine (ASPY) est une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine qui est recommandée comme option pour le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum*.

- L'ASPY doit être évitée chez les personnes que l'on sait atteintes d'une maladie hépatique (cliniquement apparente) car l'ASPY est associée à une élévation des transaminases hépatiques.
- La pharmacovigilance doit être renforcée lorsque l'ASPY est utilisée dans le traitement du paludisme.

Conseils pratiques

Comme pour le déploiement de tout nouveau traitement contre le paludisme, les systèmes de pharmacovigilance et de surveillance de la résistance doivent être renforcés.

Éléments probants

Bénéfices et risques

- Ses effets thérapeutiques sont importants et en matière d'efficacité, l'ASPY ne s'est pas montrée inférieure aux CTA actuellement recommandées. L'avantage de cette nouvelle CTA réside dans le fait qu'elle permet de disposer d'un traitement de substitution, réduisant la pression de sélection exercée sur les médicaments associés à l'artémisinine lorsqu'une résistance apparaît.
- Par rapport à d'autres CTA, il semble que l'ASPY soit associée à moins d'échecs thérapeutiques au jour 28, que ce soit avant et après correction par PCR, tandis que les résultats pour le jour 42 ne sont pas concluants. Les données concernant les enfants sont limitées.
- Des examens minutieux de la sécurité ont permis de conclure que l'utilisation de l'ASPY peut s'accompagner d'élévations légères, réversibles et asymptomatiques de certaines enzymes hépatiques, mais que ces élévations ne sont pas associées à une hépatotoxicité détectée en clinique. Par rapport aux associations artéméther-luméfantrine et artésunate-méfloquine, l'ASPY tend davantage à augmenter l'aspartate transaminase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT) d'un facteur >5, mais par rapport à l'artésunate-amodiaquine, les risques sont similaires ; il n'y a pas d'association nette entre l'ASPY et une augmentation de la bilirubine. À ce jour, rien ne permet d'affirmer que l'élévation transitoire de ces transaminases entraîne des lésions hépatiques graves.
 - Le risque de vomissements semble être significativement plus élevé chez les jeunes enfants (7,7 %) et les nourrissons (11,2 %) que chez les enfants plus âgés (3,1 %) et les adultes (2,8 %) [179]. Cependant, le risque global de vomissements avec l'ASPY est similaire au risque observé avec d'autres CTA (OR : 0,91 ; IC à 95 % : 0,71–1,17 ; neuf études ; n = 5534) [180].
- Aucune donnée n'est disponible sur les malades présentant des affections hépatiques préexistantes (par exemple, l'hépatite B ou C) ou des facteurs de risque de maladie du foie (par exemple, prise de médicaments connus pour être hépatotoxiques, utilisation de médicaments à base de plantes potentiellement hépatotoxiques ou consommation excessive d'alcool). Cela étant, d'après une étude [179] qui comprenait des données limitées sur des expositions accidentelles de patients vivant avec le VIH (15 expositions) et de 158 personnes présentant une élévation des enzymes hépatiques (taux d'ASAT ou d'ALAT >2 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) à leur inclusion dans l'étude, les premières données sont rassurantes. La prudence est recommandée chez ces malades lorsqu'un traitement par ASPY est envisagé car ces facteurs de risque, tout comme l'administration concomitante de médicaments potentiellement hépatotoxiques (parmi lesquels le paracétamol qui est couramment utilisé chez les malades du paludisme), pourraient avoir un effet indésirable cumulatif sur le foie.

Qualité de l'évidence

Faible

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que les éléments de preuve évalués étaient globalement peu fiables, principalement en raison de leur imprécision et de leur caractère indirect.

Valeurs et préférences

Le GDG a considéré qu'il n'y avait probablement pas une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est des valeurs et préférences des malades. Cela étant, les jugements de valeur au niveau national restent importants car ils pourraient être influencés par la prévalence de la résistance au médicament antipaludique qui est associé à l'artémisinine et à la prévalence des maladies hépatiques.

Ressources

Des recherches portant sur l'analyse rigoureuse des coûts et l'estimation des coûts par rapport à l'ampleur de l'utilisation de l'ASPY sont nécessaires. L'on sait déjà que modifier le traitement de première ou de deuxième intention du paludisme nécessite des ressources très importantes, implique de former le personnel et d'informer les patients, et fait apparaître des problèmes de chaîne d'approvisionnement et de logistique. Il n'en reste pas moins que l'introduction de l'ASPY ne devrait pas engendrer des différences par rapport aux autres CTA déjà utilisées car, si l'on se base sur le coût constaté du médicament, les coûts supplémentaires devraient être minimes.

Équité

Le GDG a estimé que l'ASPY est susceptible d'améliorer l'équité, en particulier dans les zones où une résistance aux combinaisons thérapeutiques déjà utilisées apparaît. L'ajout de l'ASPY comme option thérapeutique pour le paludisme améliorera probablement l'équité en santé.

Acceptabilité

Bien que dans certains pays, l'expérience de son utilisation soit limitée, l'ASPY est vraisemblablement acceptable étant donné que d'autres pays l'incluent déjà dans les études d'efficacité thérapeutique. Mis à part les incidences supplémentaires sur le plan des ressources, inévitables avec l'introduction d'un nouveau schéma thérapeutique, les traitements par voie orale sont généralement bien acceptés. Certaines préoccupations pourraient voir le jour lorsque les profils de risque au niveau hépatique devront être évalués dans la population cible.

Faisabilité

Des changements de politique sont matériellement possibles car certains pays ont déjà commencé à utiliser l'ASPY. Le médicament est disponible et le schéma thérapeutique est similaire à celui des autres CTA approuvées. L'ASPY a également reçu un avis scientifique favorable de l'Agence européenne des médicaments au titre de l'Article 58 et a de ce fait été inclus dans la liste OMS des médicaments antipaludiques préqualifiés. Cependant, la possibilité de renforcer la pharmacovigilance sera très variable d'un pays à l'autre.

Justification

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) est parvenu à un consensus sur une recommandation forte en faveur de l'intervention malgré le fait que les éléments de preuve aient été évalués comme peu fiables. Les raisons en étaient les suivantes :

- l'ampleur de l'effet du traitement, ainsi que sa non-infériorité et sa comparabilité avec les autres CTA actuellement recommandées ;
- sa tolérabilité et ses effets indésirables généralement légers et réversibles ; et
- l'augmentation probable de l'équité grâce à un accès à une option de traitement supplémentaire, en particulier face à l'augmentation de la résistance aux médicaments associés des CTA.

Besoins de recherche

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a mis en lumière des lacunes en matière de preuves qui nécessitent davantage de recherches. Elles portent sur les aspects suivants :

- la méta-analyse des données individuelles des patients comparant la sécurité hépatique et la tolérabilité gastro-intestinale (en particulier les vomissements chez les jeunes enfants et les nourrissons dans l'heure qui suit l'administration car cela pourrait compromettre l'efficacité du traitement) entre l'ASPY et d'autres CTA ;
- la poursuite de l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de la tolérabilité de toutes les CTA, y compris l'ASPY, dans les régions d'endémie palustre, en particulier chez les enfants d'Afrique ;
- le renforcement de la surveillance de l'efficacité, en particulier chez les enfants selon le contexte, et la surveillance des événements indésirables résultant d'expositions accidentelles pendant la grossesse ; et
- l'identification et la validation de marqueurs moléculaires de la résistance à la pyronaridine.

5.2.1.1.1 Durée du traitement

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

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

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Durée d'un traitement par une CTA (2015)

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

Éléments probants

Bénéfices et risques

Effets souhaitables

- Les malades prenant des CTA contenant un dérivé de l'artémisinine administré sur 3 jours sont moins nombreux à présenter un échec thérapeutique dans les 28 premiers jours (preuves de grande qualité).
- Les patients prenant des CTA contenant un dérivé de l'artémisinine administré sur 3 jours sont moins nombreux à présenter une gamétocytémie au jour 7 (preuves de grande qualité).

Qualité de l'évidence

Elevée

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

Justification

Approche GRADE

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

- Trois jours d'artésunate ont réduit le taux d'échec thérapeutique après correction par PCR dans les 28 premiers jours par rapport à 1 jour d'artésunate (RR : 0,45 ; IC à 95 % : 0,36–0,55 ; quatre essais, 1202 participants, preuves de grande qualité).
- Trois jours d'artésunate ont réduit le nombre de participants ayant présenté une gamétocytémie au jour 7 par rapport à 1 jour d'artésunate (RR : 0,74 ; IC à 95 % : 0,58–0,93 ; quatre essais, 1260 participants, preuves de grande qualité).

Autres considérations

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

Remarques

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

Justification de la recommandation

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

5.2.1.1.2 Posologie des CTA

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

Il est indispensable que les concentrations efficaces des antipaludiques soient obtenues pendant une période suffisante (exposition) dans l'ensemble des populations cibles afin d'obtenir des taux de guérison élevés. Les posologies recommandées ci-après découlent de la relation connue entre la dose et les profils d'exposition au médicament (pharmacocinétique), et l'efficacité thérapeutique (pharmacodynamique) et la sécurité qui y sont associées. Certains groupes de patients, en particulier les jeunes enfants, ne reçoivent pas des doses optimales avec les schémas posologiques qui sont recommandés par les fabricants, ce qui compromet l'efficacité du traitement et favorise l'apparition de résistances. Lors de l'élaboration des présentes lignes directrices, lorsque des données pharmacologiques indiquaient que certains groupes de malades ne reçoivent pas des doses optimales, les schémas posologiques ont été adaptés pour faire en sorte que l'exposition soit similaire dans tous les groupes de patients.

Les posologies recommandées en fonction du poids corporel (p.c.) sont résumées ci-après. S'il est vrai qu'avoir recours à des posologies en fonction de l'âge peut s'avérer plus pratique chez les enfants, la relation entre l'âge et le poids est variable selon les populations. La posologie en fonction de l'âge peut donc entraîner un sous-dosage ou un surdosage de certains malades, à moins que d'importantes bases de données régionales répertorient le poids par rapport à l'âge soient disponibles pour aider à établir la posologie dans ladite région.

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

Artéméther + luméfantrine

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

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

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

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

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

- une diminution de l'exposition à la luméfantrine a été mise en évidence chez les jeunes enfants (<3 ans), ainsi que chez les femmes enceintes, les adultes corpulents, les malades sous méfloquine, rifampicine ou éfavirenz, et les fumeurs. Dans la mesure où ces populations cibles peuvent présenter un risque accru d'échec thérapeutique, leur observance du traitement doit être complète et leur réponse au traitement doit être surveillée plus étroitement ;
- une augmentation de l'exposition à la luméfantrine a été observée chez les malades prenant simultanément des traitements antirétroviraux contenant le lopinavir ou l'association lopinavir/ritonavir, mais sans augmentation de la toxicité. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est préconisé dans ce contexte.

Autres remarques

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

Artésunate + amodiaquine

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

Dose cible et intervalle posologique : les doses cibles (et les intervalles) sont de 4 (2–10) mg/kg de p.c. par jour d'artésunate et de 10 (7,5–15) mg/kg de p.c. par jour d'amodiaquine, une fois par jour pendant 3 jours.

L'intervalle recommandé pour la dose thérapeutique totale est le suivant : 6 à 30 mg/kg de poids corporel par jour pour

l'artésunate et 22,5 à 45 mg/kg de poids corporel par jour pour l'amodiaquine.

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

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

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

Autres remarques

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

Artésunate + méfloquine

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

220 mg de chlorhydrate de méfloquine (équivalent à 200 mg de méfloquine base).

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

Poids corporel (kg)	Dose d'artésunate + amodiaquine (mg) administrée par jour pendant 3 jours
5 à <9	25 + 55
9 à <18	50 + 110
18 à <30	100 + 220
≥30	200 + 440

Autres remarques

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

Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine

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

Dose cible et intervalle posologique : doses cibles (intervalles) de 4 (2–10) mg/kg de p.c. par jour pour l'artésunate administré une fois par jour pendant 3 jours et d'au moins 25/1,25 (25–70/1,25–3,50) mg/kg de p.c. pour la sulfadoxine-pyriméthamine administrée en prise unique le jour 1.

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

Facteurs associés à une modification de l'exposition aux médicaments et de la réponse au traitement : la faible dose d'acide folique (0,4 mg une fois par jour) qui est nécessaire pour protéger le fœtus contre les malformations du tube neural chez la femme enceinte ne réduit pas l'efficacité de la SP, mais des doses plus élevées (5 mg par jour) réduisent significativement son efficacité et ne doivent pas être administrées simultanément.

Autres remarques

- l'inconvénient de cette CTA réside dans le fait qu'elle n'est pas disponible sous forme d'association à dose fixe. Cela peut être un frein à l'observance du traitement et accroître le risque de distribution de comprimés d'artésunate en vrac, malgré l'interdiction de l'OMS concernant l'artésunate en monothérapie ;
- l'utilisation généralisée et continue de SP, sulfalène-pyriméthamine et cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) est susceptible d'accroître la résistance. Fort heureusement, les marqueurs moléculaires de la résistance aux antifoliques et aux sulfamides présentent une bonne corrélation avec les réponses thérapeutiques. Ils doivent donc être surveillés dans les zones où ce médicament est utilisé.

Recommandation forte en faveur de l'intervention

Recommandation révisée en ce qui concerne la posologie de l'association dihydroartémisinine + pipéraquine chez les jeunes enfants

Les enfants pesant <25 kg traités par dihydroartémisinine + pipéraquine doivent recevoir au minimum 2,5 mg de dihydroartémisinine par kilogramme de poids corporel par jour et 20 mg de pipéraquine par kilogramme de poids corporel par jour pendant 3 jours.

*Recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE.

Conseils pratiques

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

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

Schéma posologique recommandé : le schéma posologique actuellement recommandé par le fabricant permet d'obtenir une exposition adéquate à la pipéraquline et donne d'excellents taux de guérison ($> 95\%$), hormis chez les enfants < 5 ans qui présentent un risque trois fois supérieur d'échec thérapeutique. Les enfants appartenant à cette tranche d'âge obtiennent des concentrations plasmatiques de pipéraquline significativement moins importantes que les enfants plus âgés et les adultes pour la même dose en mg/kg de p.c. Les enfants pesant < 25 kg doivent recevoir au minimum 2,5 mg de dihydroartémisinine par kilogramme de poids corporel et 20 mg de pipéraquline par kilogramme de poids corporel pour obtenir la même exposition que les enfants pesant ≥ 25 kg et les adultes.

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

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

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

Les enfants malnutris présentant un risque accru d'échec thérapeutique, leur réponse au traitement doit être étroitement surveillée.

- L'exposition à la dihydroartémisinine est moins importante chez la femme enceinte. La pipéraquline est éliminée plus rapidement chez la femme enceinte, ce qui réduit l'effet prophylactique après traitement de l'association dihydroartémisinine + pipéraquline. Dans la mesure où cela n'altère pas l'efficacité première du traitement, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé pour les femmes enceintes.

Autres remarques

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

Justification

Le sous-groupe dédié à la posologie a examiné l'ensemble des données de pharmacocinétique de l'association dihydroartémisinine-pipéraquline qui étaient disponibles (6 études publiées et 10 études provenant de la base de données WWARN ; 652 patients au total) [(177)(180), puis a effectué des simulations de l'exposition à la pipéraquline pour chaque catégorie de poids. Ces analyses ont montré que l'exposition était plus faible chez les jeunes enfants et associée à des risques plus élevés d'échec thérapeutique. Les schémas posologiques révisés devraient permettre d'obtenir des expositions à la pipéraquline équivalentes dans toutes les tranches d'âge.

Autres considérations

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

5.2.1.2 Récurrence du paludisme à *falciparum*

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

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

Échec survenant dans les 28 jours

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

Échec survenant au-delà de 28 jours

La réapparition d'une fièvre et d'une parasitémie >4 semaines après le traitement peut être due soit à une recrudescence, soit à une nouvelle infection. Le seul moyen de faire la distinction consiste à procéder à un génotypage par PCR des parasites responsables de l'infection initiale et de l'infection récidivante.

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

5.2.1.3 Réduire la transmissibilité post-traitement des infections à *P. falciparum* dans les zones de faible transmission

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Réduire la transmissibilité post-traitement des infections à *P. falciparum* (2015)

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

Conseils pratiques

Eu égard aux craintes quant à la sécurité de la dose précédemment recommandée de 0,75 mg/kilogramme de poids corporel (p.c.) chez les personnes présentant un déficit en G6PD, l'OMS a mis sur pied un groupe qui a examiné la sécurité de la primaquine en tant que gamétocytocide contre le paludisme à *P. falciparum* et a conclu qu'une prise unique de 0,25 mg de primaquine base par kilogramme de poids corporel ne présente vraisemblablement pas une toxicité inquiétante, même chez les personnes avec un déficit en G6PD (213). En conséquence, s'il y a lieu, une dose unique de 0,25 mg de primaquine base par kilogramme de poids corporel doit être administrée le premier jour du traitement, en sus d'une CTA, à tous les patients présentant un paludisme à *P. falciparum* confirmé par un examen parasitologique, à l'exception des femmes enceintes, des nourrissons <6 mois et des femmes allaitant des nourrissons <6 mois car les données sur la sécurité de la primaquine dans ces groupes sont insuffisantes.

Tableau posologique reposant sur le dosage du comprimé actuellement disponible le plus largement utilisé (7,5 mg, base)

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

^a La posologie pour les jeunes enfants pesant <10 kg est limitée par la taille des comprimés actuellement disponibles. Voir la [Note d'orientation sur la primaquine en dose unique comme gamétocytocide dans le paludisme à Plasmodium falciparum](#) (214).

Éléments probants

Bénéfices et risques

Effets souhaitables

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

Effets non souhaitables

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

Qualité de l'évidence

Faible

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

Justification

Approche GRADE

Dans le cadre de l'analyse d'études observationnelles sur la primaquine en prise unique, les données issues d'études sur l'alimentation des moustiques menées sur 180 personnes semblent indiquer qu'ajouter 0,25 mg de primaquine par kilogramme au traitement par une CTA peut rapidement réduire l'infectivité des gamétocytes vis-à-vis du moustique. Dans la revue systématique de huit essais contrôlés randomisés visant à étudier l'efficacité de l'adjonction d'une dose unique de primaquine aux CTA pour réduire la transmission du paludisme par rapport aux CTA seules (211):

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

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

Autres considérations

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

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

Remarques

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

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

On estime qu'avec la dose de 0,25 mg/kg de p.c. utilisée sans dépistage du déficit en G6PD, il est peu probable qu'une hémolyse engageant le pronostic vital survienne (212).

Justification de la recommandation

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a tenu compte d'une part des éléments probants sur les relations dose-réponse dans les études observationnelles sur l'alimentation des moustiques montrant une réduction de la transmissibilité avec la dose de 0,25 mg/kg de p.c. et d'autre part de l'avis du Groupe OMS d'examen des données probantes (novembre 2012). Selon eux, les effets bénéfiques potentiels pour la santé publique d'une faible dose unique de primaquine (0,25 mg/kg de p.c.) en plus d'une CTA pour traiter le paludisme à *falciparum*, sans dépistage du déficit en G6PD, l'emportent sur le risque d'effets indésirables.

5.2.1.4 Traitement de groupes à risque particuliers

Chez un certain nombre de sous-populations importantes de malades, parmi lesquelles les jeunes enfants, les femmes enceintes et les patients prenant de puissants inducteurs enzymatiques (par exemple, la rifampicine ou l'éfavirenz), la pharmacocinétique est modifiée, ce qui entraîne une exposition insuffisante aux antipaludiques et augmente le taux d'échec thérapeutique avec les schémas posologiques actuels. Les taux d'échec thérapeutique sont nettement supérieurs chez les sujets hyperparasitémiques et chez les malades vivant dans des zones où *P. falciparum* est résistant

à l'artémisinine, et ces groupes nécessitent une exposition plus importante aux antipaludiques (durée plus longue des concentrations thérapeutiques) que celle qui est obtenue avec les posologies actuellement recommandées pour les CTA. Dans bien des cas, on ne sait pas comment y parvenir. Il est notamment possible d'augmenter les doses, de modifier la fréquence des prises ou la durée d'administration, ou d'ajouter un autre antipaludique. Toutefois, lorsque l'on augmente les doses, il est possible de ne pas réussir à atteindre l'exposition souhaitée (par exemple, on observe une

saturation de l'absorption de la luméfántrine) ou d'obtenir une élévation passagère des concentrations plasmatiques qui s'avère toxique (pipéraqúine, méfloquina, amodiaquina, pyronaridine). L'augmentation de la durée du traitement (à 5 jours) a pour avantage supplémentaire de prolonger l'exposition à la composante artémisinique et au médicament associé pendant le cycle asexué. Il convient d'évaluer sans plus attendre l'acceptabilité, la tolérabilité, la sécurité et l'efficacité des CTA renforcées dans ces situations particulières.

Adultes corpulents et obèses

Les adultes corpulents risquent de prendre une dose insuffisante si la dose est déterminée en fonction de l'âge ou si l'on utilise des traitements standards pré-emballés dosés en fonction du poids corporel moyen d'un adulte. En principe, pour chaque traitement antipaludique, la posologie des adultes corpulents doit être déterminée en fonction de la dose cible à atteindre, en mg/kg de p.c. Il en résulte qu'en pratique, il est possible de devoir ouvrir deux boîtes d'un antipaludique

pour traiter convenablement le malade. Pour les patients obèses, il arrive souvent qu'une quantité moindre de médicament soit distribuée dans le tissu adipeux par rapport aux autres tissus ; par conséquent, pour ces malades, la dose doit reposer sur une estimation de la masse maigre de l'organisme qui correspond au poids corporel idéal. Les patients qui sont « forts », mais pas obèses, nécessitent les mêmes doses en mg/kg de p.c. que les patients plus légers.

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

5.2.1.4.1 Femmes enceintes ou allaitantes

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

Premier trimestre de grossesse

Un paludisme contracté pendant la grossesse est associé à un faible poids de naissance chez les nourrissons, une anémie plus importante et, dans les zones de faible transmission, un risque accru de paludisme grave, de fausse couche et de décès. De ce fait, le paludisme pendant la grossesse est considéré comme un problème prioritaire. On considère que le risque d'infection palustre est le plus élevé au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse (215). Dans une étude menée au Bénin, la prévalence de l'infection palustre au cours du premier trimestre était de 21,8 % et il y avait une association significative entre l'infection du premier trimestre et la présence d'une anémie maternelle au cours du troisième trimestre (odds ratio ajusté [ORa] : 2,25 ; IC à 95 % : 1,11–4,55) (216). D'après une étude de modélisation menée chez des femmes vivant dans des zones où la transmission du paludisme est stable, plus de 60 % des infections palustres pendant la grossesse surviennent avant la fin du premier trimestre (217).

Par rapport à la quinine administrée par voie orale, les CTA se sont montrées plus efficaces et mieux tolérées, et procurent une prophylaxie post-traitement plus longue au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Cela étant, jusqu'ici, l'OMS avait recommandé la quinine + la clindamycine, et non les CTA pour le premier trimestre. Cette recommandation s'explique par les préoccupations concernant le potentiel effet tératogène de l'artémisinine qui avait été observé dans les études précliniques effectuées chez l'animal (218)(219).

L'OMS a formulé une nouvelle recommandation fondée sur l'analyse de l'ensemble des éléments probants disponibles à ce jour sur les risques et les avantages liés à l'utilisation d'une CTA par rapport à la quinine pour le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* au cours du premier trimestre de la grossesse. La nouvelle recommandation est indiquée dans l'encadré ci-dessous.

Deuxième et troisième trimestres

L'expérience avec les dérivés de l'artémisinine administrés au cours des deuxième et troisième trimestres (plus de 4000 grossesses documentées) est de plus en plus rassurante : aucun effet indésirable n'a été signalé chez la mère ou le fœtus. L'évaluation actuelle du rapport bénéfice/risque permet de penser que les CTA doivent être utilisées pour traiter le paludisme non compliqué à *falciparum* au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Le schéma thérapeutique standard actuellement utilisé pour traiter le paludisme non compliqué à *falciparum*, à savoir six doses d'artéméthér + luméfántrine, a été évalué chez >1000 femmes aux deuxième et troisième trimestres de grossesse dans le cadre d'essais contrôlés, et il s'est avéré être bien toléré et sans danger. Dans une zone de faible transmission située à la frontière entre le Myanmar et la Thaïlande, ce schéma thérapeutique s'est toutefois révélé moins efficace

qu'une monothérapie de 7 jours par l'artésunate. Cette diminution de l'efficacité pourrait être due à des concentrations médicamenteuses plus faibles au cours de la grossesse, si l'on considère qu'elle a également été observée récemment dans une zone de forte transmission en Ouganda et en République-Unie de Tanzanie. Bien qu'en Afrique, beaucoup de femmes au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse aient été exposées à l'association artéméther + luméfantrine, d'autres études sont en cours pour évaluer son efficacité, sa pharmacocinétique et sa sécurité chez la femme enceinte. Toujours en Afrique, un grand nombre de femmes enceintes ont reçu l'amodiaquine soit seule, soit en association avec la SP ou l'artésunate, mais l'utilisation de l'amodiaquine pour le traitement du paludisme pendant la grossesse n'est officiellement documentée que pour >1300 grossesses. Au Ghana, l'administration d'amodiaquine à des femmes au cours des deuxième et troisième trimestres de leur grossesse a été fréquemment accompagnée d'effets secondaires mineurs, mais pas d'hépatotoxicité, d'aplasie médullaire, ni d'effets indésirables chez le nouveau-né.

L'association dihydroartémisinine + pipéraquine a été utilisée avec succès au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse chez >2000 femmes à la frontière entre le Myanmar et la Thaïlande en tant que traitement de secours, et en Indonésie en tant que traitement de première intention. Dans de nombreuses régions, l'utilisation de la SP, pourtant considérée comme sûre, n'est pas appropriée au titre de médicament associé à l'artésunate en raison d'une résistance. Si l'on a recours à un traitement par l'artésunate + SP, toute supplémentation concomitante par de fortes doses journalières d'acide folique (5 mg) est à proscrire dans la mesure où cela réduit l'efficacité de la SP. Il convient d'utiliser une dose d'acide folique plus faible (0,4–0,5 mg/jour) ou d'avoir recours à un autre traitement que l'association artésunate + SP.

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

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

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

Posologie durant la grossesse

Les données sur la pharmacocinétique des médicaments antipaludiques utilisés au cours de la grossesse sont

limitées. Il ressort toutefois des données disponibles que les propriétés pharmacocinétiques sont souvent modifiées pendant la grossesse, mais que les changements ne sont pas suffisants pour justifier des modifications de la posologie pour le moment. Avec la quinine, aucune variation significative de l'exposition n'a été observée au cours de la grossesse.

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

Femmes allaitantes

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

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

Traitement pendant le premier trimestre de la grossesse (2022)

Traiter les femmes enceintes présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* au cours du premier trimestre par l'association artéméter-luméfantrine.

- *Un nombre limité d'expositions à d'autres CTA (artésunate-amodiaquine, artésunate-méfloquine et dihydroartémisinine-pipéraquline) semble indiquer que les éléments de preuve actuels sont insuffisants pour recommander leur utilisation systématique au cours du premier trimestre de la grossesse. Cela étant, conformément à la recommandation précédente de l'OMS qui prévoyait une utilisation limitée des CTA si le médicament recommandé en première intention n'était pas disponible, ces autres CTA peuvent être envisagées dans les endroits où l'association artéméter-luméfantrine n'est pas recommandée pour le paludisme non compliqué ou n'est pas disponible, étant donné que le traitement par la quinine donne de moins bons résultats et s'accompagne de difficultés liées à l'observance d'un traitement de sept jours.*
- *Les antifoliques sont contre-indiqués au cours du premier trimestre de la grossesse. Par conséquent, les CTA contenant de la sulfadoxine-pyriméthamine ne doivent pas être utilisées au cours du premier trimestre de la grossesse.*
- *Il n'existe actuellement aucune trace écrite de l'utilisation de l'association artésunate-pyronaridine au cours du premier trimestre de la grossesse.*
- *La pharmacovigilance et la recherche clinique, notamment la tenue d'essais prospectifs contrôlés sur l'efficacité et la sécurité des médicaments antipaludiques pour le traitement du paludisme pendant la grossesse, doivent être soutenues et financées.*

Conseils pratiques

Comme pour la mise en œuvre de toute nouvelle recommandation sur le traitement du paludisme, les systèmes de pharmacovigilance, et de surveillance des événements indésirables et des issues de la grossesse doivent être renforcés.

Éléments probants**Bénéfices et risques**

Par rapport à la quinine, les CTA ont des effets positifs importants en matière d'efficacité théorique, d'efficacité en population et de tolérabilité chez les patientes qui ne sont pas enceintes et chez les femmes qui sont aux deuxième et troisième trimestres de grossesse. Des revues systématiques ont mis en évidence qu' au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, le risque d'échec thérapeutique est six fois plus important avec la quinine qu'avec l'association artéméter-luméfantrine (220)(221).

Dans plusieurs études effectuées chez les animaux (notamment rongeurs et singes), l'artémisinine a entraîné une diminution des érythroblastes embryonnaires à des doses relativement faibles de 1/200–1/400 de la DL50 (soit >10 mg/kg de poids corporel), entraînant des malformations ou la mort embryonnaire (218)(222). Les effets indésirables comprennent : résorption embryonnaire, fausse couche et anomalies congénitales, y compris raccourcissement des os longs et malformations cardiaques (communication interventriculaire et transposition des gros vaisseaux) (223)(224). C'est pourquoi, en 2015, l'OMS a retenu la quinine (en association avec la clindamycine) pour un traitement au cours du premier trimestre même s'il était avéré que son efficacité était plus faible au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Lorsque le nombre d'expositions humaines à l'artémisinine a été suffisant, la sécurité a pu être davantage évaluée dans la population humaine.

Lors de l'évaluation du rapport bénéfices/risques, les risques du traitement antipaludique en matière de sécurité doivent être mis en balance avec les effets indésirables du paludisme au cours du premier trimestre (225).

La méta-analyse récemment mise à jour des données individuelles de patientes portant sur 34 178 grossesses a inclus 737 grossesses exposées à l'artémisinine bien documentées et 1076 grossesses exposées à des traitements sans composante artémisinine au cours du premier trimestre. Parmi les expositions à l'artémisinine, 71 %

(525) étaient des expositions à l'artéméther-luméfantrine (226). Cette méta-analyse a servi de base à la réévaluation du traitement du paludisme au cours du premier trimestre de la grossesse.

Cet examen actualisé des données individuelles de patientes a montré qu'au cours du premier trimestre, le traitement par l'association artéméther-luméfantrine était associé à beaucoup moins d'issues défavorables de la grossesse que le traitement par la quinine. Avec le traitement par l'artéméther-luméfantrine au cours du premier trimestre, le risque d'issues défavorables de la grossesse était plus faible (42 %) qu'avec le traitement avec la quinine par voie orale, et cette différence était statistiquement significative (RRa : 0,58 ; IC à 95 % : 0,36–0,92) (226). Le nombre d'expositions aux autres CTA (hormis à l'artésunate-pyronaridine) était trop faible pour permettre une analyse en sous-groupes (226). Il n'existe actuellement aucune trace écrite de l'utilisation de l'association artésunate-pyronaridine au cours du premier trimestre de la grossesse. Avec ses propriétés (meilleures tolérabilité et efficacité, et prophylaxie post-traitement plus longue), l'association artéméther-luméfantrine présente un profil risque-bénéfice manifestement plus favorable que la quinine pour le traitement du paludisme non compliqué à falciparum au cours du premier trimestre de la grossesse.

L'analyse de toutes les expositions à un traitement à base d'artémisinine (TBA) au cours du premier trimestre de la grossesse pour tenter de répondre aux préoccupations précédemment soulevées dans les études menées chez l'animal n'a montré aucune différence entre les grossesses exposées à l'artémisinine au cours du premier trimestre et celles exposées à des traitements à base d'autres molécules pour ce qui est du critère composite « issue défavorable de la grossesse » (TBA = 42/736 [5,7 %] vs. non-TBA = 96/1074 [8,9 %] ; RRa : 0,71 ; IC à 95 % : 0,49–1,03). L'analyse des paramètres individuels relatifs aux issues défavorables de la grossesse, notamment les fausses couches, les mortinaissances et les anomalies congénitales, n'a pas non plus mis en évidence de différence statistiquement significative. Lorsque les expositions étaient limitées à la période présumée sensible pour l'embryon, il n'y avait pas non plus de différence pour ce qui est du risque de survenue de ces issues défavorables de la grossesse. Cette méta-analyse a porté sur 8126 grossesses de plus, avec 60 expositions supplémentaires à l'artémisinine au cours du premier trimestre par rapport à la revue qui avait été publiée en 2017 (227). Cette analyse (226) renforce les conclusions précédentes de la revue de 2017 selon lesquelles le risque d'embryotoxicité liée à l'artémisinine qui avait été observé dans les études effectuées chez l'animal ne se retrouve pas dans la population humaine traitée pour un paludisme. L'analyse démontre également à quel point le nombre d'issues documentées de la grossesse est faible après exposition à une CTA au cours du premier trimestre.

L'effet tératogène de l'artémisinine observé dans les études effectuées chez l'animal n'est apparu dans aucune des données examinées sur l'exposition aux CTA au cours du premier trimestre de la grossesse chez la femme. Cependant, avant de tirer une conclusion définitive sur la sécurité des dérivés de l'artémisinine dans leur ensemble, il convient de faire preuve de prudence pour les raisons suivantes : la possibilité qu'il existe un biais de temps d'immortalité entraînant une incapacité à détecter les pertes fœtales précoces ; un biais potentiel dans la structure des études observationnelles en utilisant l'exposition à la quinine comme principal point de comparaison ; et le fait que les évaluations postnatales soient actuellement limitées, par exemple pour les malformations cardiovasculaires et autres (228). En outre, la plupart des données en matière de sécurité concernent l'association artéméther-luméfantrine. Même si les dérivés de l'artémisinine sont rapidement convertis en dihydroartémisinine, le métabolite actif, des différences entre les dérivés ou des différences dues aux diverses molécules avec lesquelles ils sont associés ne peuvent être exclues.

En ce qui concerne la sécurité et la tolérabilité des antipaludiques associés dans les CTA actuellement recommandées, la sulfadoxine-pyriméthamine, un antifolique, est contre-indiquée pendant le premier trimestre de la grossesse car elle est connue pour son potentiel tératogène chez l'humain aux doses thérapeutiques [200]. Il n'existe

actuellement aucune exposition documentée à la pyronaridine au cours du premier trimestre de la grossesse. Dans une étude, 3428 femmes enceintes ont été traitées par une CTA pour un paludisme à *P. falciparum* (quels que soient les symptômes et la densité parasitaire) au cours du deuxième ou du troisième trimestre de leur grossesse. Les événements indésirables liés aux médicaments tels qu'asthénie, manque d'appétit, vertiges, nausées et vomissements sont survenus plus fréquemment dans le groupe artésunate-méfloquine (50,6 %) et le groupe artésunate-amodiaquine (48,5 %) que dans le groupe dihydroartémisinine-pipéraquline (20,6 %) et le groupe artéméther-luméfantrine (11,5 %), et cette différence était significative ($p < 0,001$ pour la comparaison entre les quatre groupes) (230).

On manque d'expositions documentées très tôt dans la grossesse (âge gestationnel de 4–10 semaines), à la période considérée comme critique pour le risque tératogène. Le risque qu'un médicament donné, y compris la quinine, ait un effet tératogène spécifique ne peut être déterminé de manière fiable que lorsqu'il est administré pendant cette période sensible, ce qui est presque impossible à étudier étant donné que cette fenêtre critique intervient rapidement après les dernières règles (228).

Qualité de l'évidence

Faible

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que les éléments de preuve évalués étaient globalement peu fiables pour tous les critères en raison du biais qui est inhérent aux études observationnelles. Il s'est avéré difficile de généraliser à l'ensemble des CTA étant donné le nombre limité de femmes enceintes incluses dans la revue qui ont été traitées par des CTA autres que l'association artéméther-luméfantrine au cours du premier trimestre.

Valeurs et préférences

Le GDG a estimé qu'il pouvait y avoir une incertitude ou une variabilité importante dans les valeurs et les préférences des malades pour ce qui est de choisir entre l'association artéméther-luméfantrine, d'autres CTA et les traitements à base de quinine, et dans la façon dont les critères surveillés – tels que les pertes de grossesse au début du trimestre, l'insuffisance pondérale à la naissance et l'anémie – seraient perçus et accueillis selon les cultures. Cependant, par rapport à la quinine, l'association artéméther-luméfantrine est susceptible d'être une option plus attrayante en raison de sa plus grande disponibilité et de son caractère pratique (traitement plus court et mieux toléré). À l'évidence, la préférence des décideurs politiques et des responsables de la mise en œuvre ira vers des recommandations simplifiées en faveur d'une utilisation de l'artéméther-luméfantrine ou d'autres CTA pour traiter les femmes enceintes atteintes d'un paludisme non compliqué à *P. falciparum* quel que soit le trimestre de la grossesse.

Selon une revue systématique des facteurs socioculturels (231), le paludisme pendant la grossesse est incorporé dans des catégories de maladies définies localement, malgré l'augmentation du risque de paludisme qui est associée à la grossesse. Le contexte local, ainsi que les points de vue et commentaires des agents de santé influencent les préoccupations concernant les interventions contre le paludisme pendant la grossesse. L'accès des femmes enceintes à ces interventions et le comportement de recours aux soins sont influencés par des facteurs tels que la compréhension de l'intérêt des soins prénatals, les interactions entre agents de santé et patients, la prise de décision au sein du ménage, les rapports entre femmes et hommes, la distance par rapport aux établissements de santé et le coût pour s'y rendre. Il est difficile de savoir si la préférence pour l'artéméther-luméfantrine ou d'autres ACT par rapport au traitement par la quinine pourrait varier en fonction de facteurs socioculturels.

Ressources Les CTA, parmi lesquelles l'association artéméther-luméfantrine est la plus largement utilisée, représentent le traitement de choix pour le paludisme non compliqué à *falciparum* dans presque tous les pays d'endémie palustre et sont donc facilement disponibles. À l'inverse, l'approvisionnement en quinine est devenu problématique car seule une faible proportion de la population totale reçoit ce traitement antipaludique. La clindamycine, qui est recommandée pour être utilisée en association avec la quinine, est généralement indisponible et inabordable dans la plupart des régions d'endémie. De plus, le schéma quinine + clindamycine est associé à une lourde charge médicamenteuse, nécessitant l'ingestion de 56 à 70 comprimés sur une période de sept jours. Dans la plupart des programmes nationaux, la quinine est donc actuellement recommandée en monothérapie au cours du premier trimestre de la grossesse. Cela étant, d'après les rapports des programmes nationaux de lutte contre le paludisme de certains pays d'Afrique orientale et australe, la quinine est rarement disponible dans les établissements publics et de nombreuses femmes enceintes au cours du premier trimestre sont déjà traitées par l'association artéméther-luméfantrine.

Harmoniser le traitement de première intention du paludisme non compliqué à *P. falciparum* pour le premier trimestre avec ce qui est actuellement recommandé pour les deuxième et troisième trimestres simplifierait la prise en charge des cas, la prestation des services, la communication et la gestion de la chaîne d'approvisionnement. En outre, cela devrait permettre de réaliser d'importantes économies. On manque toutefois encore de recherches bien définies sur l'analyse et les estimations des coûts pour ce qui est de l'utilisation de l'association artéméther-luméfantrine ou d'autres CTA par rapport à la quinine au cours du premier trimestre de la grossesse.

Équité Malgré l'augmentation manifeste de l'efficacité qui résulterait de l'harmonisation des schémas thérapeutiques tout au long de la grossesse, aucune étude n'a été trouvée à ce sujet. Cependant, l'équité en santé augmentera, en particulier pour les populations vulnérables, si ce traitement plus efficace, plus accessible et mieux toléré est recommandé pour la prise en charge du paludisme à tous les trimestres de la grossesse.

Acceptabilité En examinant l'acceptabilité du traitement par l'association artéméther-luméfantrine par rapport au traitement par la quinine, le GDG a regardé la façon dont la quinine est actuellement utilisée et acceptée.

L'adhésion au traitement par la quinine est faible car il est fréquemment associé à des effets indésirables, notamment cinchonisme, nausées et hypoglycémie (220)(232)(233). L'examen de 35 lignes directrices nationales a mis en évidence que 66 % d'entre elles ont recommandé la quinine par voie orale comme traitement de première intention du paludisme non compliqué au cours du premier trimestre de la grossesse. En revanche, seulement 29 % des lignes directrices recommandaient l'utilisation combinée avec la clindamycine, faisant ressortir le manque de disponibilité et/ou le coût de cette dernière (234). La confiance des prestataires de soins de santé vis-à-vis du seul diagnostic clinique et leur manque d'adhésion à la politique de traitement, en particulier au cours du premier trimestre, ont été systématiquement rapportés. Les pratiques de prescription reposaient sur les préoccupations concernant les effets secondaires et la sécurité des médicaments, les préférences des patients, ainsi que la disponibilité et le coût des médicaments (235).

Compte tenu de la faible adhésion aux traitements à base de quinine qui sont actuellement recommandés et du meilleur accès aux CTA, il semble que l'association artéméther-luméfantrine sera plus acceptable. Un schéma thérapeutique de trois jours par une CTA est susceptible d'être plus acceptable qu'un traitement de sept jours par la quinine.

Il est fort probable que les décideurs politiques et les agents de santé accueilleront favorablement la décision fondée sur des bases factuelles recommandant l'association

artéméther-luméfantrine pour tous les trimestres de la grossesse. Dans les situations où cette association n'est plus recommandée pour le traitement du paludisme car elle est moins efficace et/ou qu'elle n'est pas disponible rapidement, il peut être envisagé d'utiliser certaines des autres CTA recommandées dans les lignes directrices nationales étant donné que le traitement par la quinine donne de moins bons résultats et que la durée du traitement de sept jours entraîne des difficultés d'observance. Cependant, l'artésunate associé à la sulfadoxine-pyriméthamine ne peut pas être recommandé au cours du premier trimestre de la grossesse en raison du risque d'effet tératogène des antifoliques. En outre, l'absence de résultats documentés après utilisation de l'artésunate-pyronaridine s'oppose à son utilisation au cours du premier trimestre.

Faisabilité Des éléments sont à prendre en considération pour déterminer la faisabilité de la recommandation sur le traitement du paludisme au cours du premier trimestre de la grossesse. Par exemple, la mise en garde actuelle contre l'utilisation de l'artémisinine au cours du premier trimestre implique de devoir dépister systématiquement toute grossesse chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement contre le paludisme. Cependant, en pratique, des tests de grossesse sont rarement effectués avant le traitement antipaludique. Il a été observé dans les programmes nationaux que la contre-indication de l'artémisinine au cours du premier trimestre a donné lieu à une certaine confusion qui a eu pour conséquence fâcheuse de ne pas administrer d'artésunate par voie parentérale aux femmes enceintes atteintes de paludisme grave au cours du premier trimestre alors qu'il s'agit du traitement recommandé. Cela a entraîné une augmentation de la morbidité et de la mortalité dues au paludisme dans ce sous-groupe particulièrement vulnérable (236)(237).

Étant donné que les CTA, et notamment l'artéméther-luméfantrine, sont déjà largement utilisées dans le traitement du paludisme pendant la grossesse, même si c'est principalement au cours des deuxième et troisième trimestres, la prise d'artéméther-luméfantrine (et d'autres CTA) devrait être possible au cours du premier trimestre de la grossesse. Il y aura également moins de confusion une fois que les recommandations seront harmonisées entre tous les trimestres de la grossesse, ce qui laisse supposer que l'association artéméther-luméfantrine ou d'autres CTA devraient être plus pratiques et que l'adhésion aux stratégies de mise en œuvre devrait s'améliorer par rapport au traitement à base de quinine.

Justification

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) est parvenu à un consensus sur une recommandation forte en faveur de l'association artéméther-luméfantrine en tant que traitement à privilégier contre le paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* au cours du premier trimestre de la grossesse, même si les preuves sont peu fiables. Les raisons en sont les suivantes :

- par rapport aux traitements à base de quinine actuellement recommandés, le traitement par l'association artéméther-luméfantrine avait un effet positif de grande ampleur sur l'efficacité (tel que démontré au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse), étant notamment associé à six fois moins d'échecs thérapeutiques après traitement ;
- l'association artéméther-luméfantrine était associée à des effets indésirables mineurs et à un risque significativement plus faible d'issues défavorables de la grossesse lorsqu'elle est utilisée pendant le premier trimestre ;
- l'association artéméther-luméfantrine présentait une bien meilleure tolérabilité que les traitements à base de quinine ; et
- il y a probablement une augmentation de l'équité, de l'acceptabilité et de la faisabilité qui résulte d'un meilleur accès à l'artéméther-luméfantrine et d'une mise en application plus efficace des CTA par rapport aux traitements à base de quinine.

Même si les expositions à d'autres CTA (artésunate-amodiaquine, artésunate-méfloquine et dihydroartémisinine-pipéraquline) sont limitées, les éléments de preuve actuels ne soulèvent aucune inquiétude. Conformément à la

recommandation précédente de l'OMS qui prévoyait une utilisation limitée des CTA si le médicament recommandé en première intention n'était pas disponible, ces autres CTA peuvent être utilisées dans les endroits où l'association artéméther-luméfántrine n'est pas recommandée pour le paludisme non compliqué ou n'est pas disponible, étant donné que le traitement par la quinine donne de moins bons résultats et s'accompagne de difficultés liées à l'observance d'un traitement de sept jours. Il existe des exceptions : lorsque le médicament associé de la CTA est contre-indiqué, par exemple la sulfadoxine-pyriméthamine, ou lorsque l'on ne dispose pas d'éléments concernant son innocuité, par exemple la pyronaridine. Ces trois autres CTA (artésunate-amodiaquine, artésunate-méfloquine et dihydroartémisinine-pipéraquline) sont considérées comme préférables aux traitements à base de quinine au cours du premier trimestre, car ces derniers ne sont pas aussi efficaces, sont mal tolérés et sont plus difficiles à observer. De plus, les risques d'issues défavorables de l'accouchement associés aux CTA en général sont similaires à ceux qui sont associés à la quinine, le traitement actuellement recommandé par l'OMS.

Besoins de recherche

- Les données sur la sécurité des CTA sont rassurantes et, d'après la méta-analyse indépendante des données des patientes, l'âge gestationnel n'a pas d'effet apparent sur l'efficacité thérapeutique après correction par PCR. Cependant, il reste nécessaire de poursuivre et financer la collecte de preuves supplémentaires à partir d'études cliniques et d'une surveillance étroite de la sécurité des traitements par CTA au cours du premier trimestre. Ceci est particulièrement vrai pour les associations artésunate-amodiaquine, artésunate-méfloquine, dihydroartémisinine-pipéraquline et artésunate-pyronaridine, étant donné qu'il existe relativement peu d'expositions documentées des femmes enceintes à ces médicaments au cours du premier trimestre par rapport à l'association artéméther-luméfántrine.
- Des études opérationnelles, y compris la tenue de registres des grossesses, sont nécessaires pour renforcer les activités de pharmacovigilance chez les femmes enceintes, et recueillir des données en provenance des programmes d'administration de masse de médicaments et d'autres interventions susceptibles d'entraîner des expositions accidentelles aux CTA au cours du premier trimestre de la grossesse.
- La poursuite de la pharmacovigilance et de la recherche clinique, avec notamment des études expérimentales contrôlées sur l'efficacité et la sécurité des médicaments antipaludiques – y compris les nouveaux antipaludiques – pour le traitement du paludisme pendant la grossesse, doit être encouragée et financée compte tenu de la forte charge du paludisme pendant la grossesse à l'échelle mondiale.

5.2.1.4.2 Jeunes enfants et nourrissons

Les dérivés de l'artémisinine sont sans danger et bien tolérés par les jeunes enfants, si bien que le choix de la CTA sera en grande partie déterminé par l'innocuité et la tolérabilité du médicament associé.

La SP (associée à l'artésunate) est à éviter au cours des premières semaines de la vie car elle est à l'origine d'un déplacement compétitif de la bilirubine et pourrait donc aggraver l'hyperbilirubinémie néonatale. La primaquine est à éviter pendant les 6 premiers mois de la vie (même s'il n'existe aucune donnée sur sa toxicité chez les nourrissons) tandis que les tétracyclines doivent être écartées pendant toute la petite enfance.

À ces exceptions près, aucun des autres traitements antipaludiques actuellement recommandés n'a montré de toxicité notable chez le nourrisson. Tout retard dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* chez le nourrisson et le jeune enfant peut avoir des conséquences fatales, en particulier en cas d'infection grave. Les incertitudes évoquées plus haut ne doivent en aucun cas retarder le traitement avec les médicaments les plus efficaces dont on dispose. Lorsque l'on traite les jeunes enfants, il est important de respecter la bonne posologie et de veiller à ce qu'ils gardent bien la dose qui leur est administrée, car les

nourrissons sont plus enclins à vomir ou à régurgiter le traitement antipaludique que les enfants plus grands ou les adultes. Le goût, le volume, la consistance et la tolérabilité gastro-intestinale jouent un rôle important dans le fait que l'enfant va garder ou non son traitement. Les mères ont souvent besoin de conseils au sujet des techniques d'administration des médicaments et il faut également leur faire comprendre qu'il est important de renouveler l'administration si le médicament a été régurgité dans l'heure qui suit. Étant donné que l'état de santé d'un nourrisson peut s'aggraver rapidement, le seuil de déclenchement du traitement par voie parentérale doit être beaucoup plus bas.

Posologie optimale des antipaludiques chez les jeunes enfants

Bien que la posologie basée sur la surface corporelle soit recommandée pour de nombreux médicaments chez le jeune enfant, les antipaludiques sont administrés, pour plus de simplicité, sous la forme d'une dose standard par kilogramme de poids corporel pour tous les malades, y compris les nourrissons et les jeunes enfants. Cette stratégie ne tient pas compte des modifications qui se produisent au cours du développement en ce qui concerne le métabolisme des médicaments. Les doses actuellement

recommandées de luméfántrine, pipéraqúine, SP, artésunate et chloroquine donnent lieu à des concentrations plus faibles chez les jeunes enfants et les nourrissons que chez les malades plus âgés. Des ajustements par rapport aux schémas posologiques précédents sont maintenant recommandés pour l'association dihydroartémisinine + pipéraqúine dans le cas du paludisme non compliqué et pour l'artésunate dans le cas du paludisme grave afin d'améliorer l'exposition au médicament dans cette population vulnérable. D'après les données disponibles concernant l'association artéméther + luméfántrine, la SP et la chloroquine, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie pour le moment, mais les jeunes enfants doivent être étroitement surveillés dans la mesure où une réduction de l'exposition au médicament peut accroître le risque d'échec thérapeutique. Des études limitées portant sur l'amodiaquine et la méfloquine n'ont pas mis en évidence d'effet significatif de l'âge sur les profils de concentrations plasmatiques.

Au sein de la communauté, lorsqu'un traitement parentéral s'avère nécessaire – par exemple dans le cas d'un nourrisson ou d'un jeune enfant qui vomit ses médicaments à répétition, qui est trop faible pour avaler correctement ou qui est très malade – mais que ce traitement ne peut pas être administré, il convient de donner de l'artésunate par voie rectale et de transférer l'enfant dans un établissement où il pourra recevoir le traitement par voie parentérale. L'administration d'une dose unique d'artésunate par voie rectale comme traitement pré-transfert réduit le risque de décès et de séquelles neurologiques dans la mesure où ce premier geste est effectivement suivi d'un traitement parentéral approprié à l'hôpital. D'autres données concernant l'administration pré-transfert d'artésunate ou d'autres antipaludiques par voie rectale sont présentées dans la Section 5.5.3 Traitement du paludisme grave – Options thérapeutiques pré-transfert.

Posologie optimale des antipaludiques chez les nourrissons

Voir la recommandation pour les Nourrissons pesant moins de 5 kg de poids corporel ci-dessous.

Posologie optimale des antipaludiques chez les jeunes enfants malnutris

Paludisme et malnutrition coexistent souvent. La malnutrition peut conduire à l'administration de doses

incorrectes lorsque celles-ci sont établies à partir de l'âge (une dose peut être trop élevée pour un nourrisson dont le poids est faible par rapport à son âge) ou du poids (une dose peut être trop faible pour un nourrisson dont le poids est faible par rapport à son âge). En dépit du fait que de nombreuses études aient été consacrées à l'efficacité des antipaludiques dans des populations et des milieux où sévit la malnutrition, il n'existe que quelques études portant spécifiquement sur le métabolisme des antipaludiques chez les personnes malnutries et celles-ci ont rarement fait la différence entre malnutrition aiguë et malnutrition chronique. L'absorption orale des médicaments peut être réduite en présence d'une diarrhée ou de vomissements, d'un transit intestinal rapide ou d'une atrophie de la muqueuse intestinale. Chez les malades en état de malnutrition, l'absorption des médicaments administrés par voie intramusculaire, et peut-être aussi par voie rectale, peut être plus lente et les injections par voie intramusculaire répétées peuvent être compliquées par la diminution de la masse musculaire. Il est possible que le volume de distribution de certains médicaments soit plus important et les concentrations plasmatiques, plus faibles. Une hypoalbuminémie est susceptible de réduire la fixation protéique et d'accroître la clairance métabolique, mais le dysfonctionnement hépatique concomitant pourrait réduire le métabolisme de certains médicaments ; les conséquences sont mal connues.

Des études de faible envergure ont montré des modifications de la pharmacocinétique de la quinine et de la chloroquine chez des personnes présentant divers degrés de malnutrition. Les études portant sur la SP dans le TPIg, et sur la monothérapie par amodiaquine et l'association dihydroartémisinine + pipéraqúine pour le traitement tendent à indiquer que l'efficacité est moindre chez les enfants malnutris. L'analyse groupée de données individuelles a montré que les concentrations de luméfántrine au jour 7 étaient plus petites chez les enfants <3 ans présentant une insuffisance pondérale que chez les enfants nourris convenablement et les adultes. Même si ces données sont préoccupantes, elles sont insuffisantes pour justifier des modifications de dose (en mg/kg de p.c.) des antipaludiques chez les malades en état de malnutrition.

Recommandation forte en faveur de l'intervention

Jeunes enfants et nourrissons (2015)

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

*recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE.

Conseils pratiques

Les propriétés pharmacocinétiques de nombreux médicaments diffèrent nettement chez les nourrissons par rapport aux adultes en raison des modifications physiologiques qui se produisent durant la première année de vie. Il est particulièrement important d'utiliser la bonne posologie chez le nourrisson. La primaquine est le seul antipaludique qui soit actuellement contre-indiqué pour le nourrisson (<6 mois).

Le traitement recommandé est une CTA : elle doit être administrée en fonction du poids corporel, à la même dose en mg/kg de p.c. pour tous les nourrissons, y compris ceux pesant <5 kg, et associée à un suivi étroit de la réponse au traitement. Pour la majorité des antipaludiques, l'absence de formulations pédiatriques oblige souvent à diviser les comprimés pour adultes, ce qui peut conduire à l'administration de doses incorrectes. Lorsqu'ils existent, il est préférable d'utiliser les formulations et dosages à usage pédiatrique dans la mesure où cela améliore l'efficacité des CTA ainsi que l'exactitude des doses administrées.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Effets non souhaitables :

- Selon les données disponibles, les concentrations plasmatiques obtenues avec les associations artéméter + luméfántrine et dihydroartémisinine + pipéraquline pourraient être plus faibles chez les nourrissons que chez les enfants plus âgés et les adultes.

Justification

Éléments probants étayant la recommandation

Les données disponibles n'étaient pas adaptées pour une évaluation selon la méthodologie GRADE. Dans la majeure partie des études cliniques, il n'a pas été fait de différence entre les nourrissons et les enfants plus âgés, et les éléments concernant les jeunes nourrissons (<5 kg) ne sont pas suffisants pour que l'on puisse avoir confiance dans les recommandations thérapeutiques actuelles. Cela étant, malgré ces incertitudes, les nourrissons ont besoin d'un traitement antipaludique rapide et efficace. Des données limitées montrent que les concentrations plasmatiques obtenues avec les associations artéméter + luméfántrine et dihydroartémisinine + pipéraquline sont plus faibles chez les nourrissons que chez les enfants plus âgés et les adultes.

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que les données actuellement disponibles n'étaient pas suffisantes pour justifier une analyse formelle des éléments probants à ce stade et n'a pas été en mesure de recommander un changement en dehors du statu quo. D'autres recherches sur cette question se justifient.

Justification de la recommandation

Traiter les nourrissons de moins de 5 kg présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* par une CTA. La dose ajustée en fonction du poids doit atteindre la même dose cible (en mg/kg de p.c.) que pour les enfants pesant 5 kg.

5.2.1.4.3 Malades co-infectés par le VIH

Les zones géographiques où sévissent le paludisme et l'infection à VIH se recouvrent très largement et bon nombre de personnes sont co-infectées. L'aggravation de l'immunodépression liée au VIH peut entraîner une aggravation des manifestations du paludisme. Chez les femmes enceintes et porteuses du VIH, les effets indésirables de l'infection palustre du placenta sur le poids de naissance de l'enfant sont accrus. Dans les zones d'endémie palustre stable, les malades porteurs du VIH partiellement immunisés contre le paludisme peuvent souffrir d'infections plus fréquentes avec une charge parasitaire plus élevée, alors que dans les zones où la transmission est instable, l'infection à VIH est associée à un risque accru de paludisme grave et de décès dû au

paludisme. Il existe peu de données sur la façon dont l'infection à VIH modifie la réponse thérapeutique aux CTA. Les premières études donnaient à penser que l'aggravation de l'immunodépression due au VIH était associée à une diminution de la réponse aux antipaludiques. Actuellement, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour modifier les recommandations générales relatives au traitement du paludisme chez les sujets présentant une infection à VIH/sida.

Co-infection VIH/tuberculose

Les rifamycines, en particulier la rifampicine, sont de puissants inducteurs du CYP3A4 qui possèdent une faible activité antipaludique. L'administration concomitante de rifampicine pendant un traitement par la quinine chez des

adultes impaludés a été associée à une diminution significative de l'exposition à la quinine et à un taux de recrudescence cinq fois plus élevé. De la même manière, l'administration concomitante de rifampicine et de méfloquine à des adultes en bonne santé a été associée à une diminution par trois de l'exposition à la méfloquine. Chez des adultes présentant une co-infection VIH/tuberculose sous traitement par la rifampicine, l'administration d'artéméther + luméfántrine a entraîné une

diminution significative de l'exposition à l'artéméther, à la dihydroartémisinine et à la luméfántrine (d'un facteur neuf, six et trois, respectivement). Pour l'heure, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments qui justifieraient de modifier les recommandations actuelles en matière de posologie (en mg/kg de p.c.) ; toutefois, ces malades présentant un risque accru de recrudescence, ils doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Recommandation de pratique clinique

Malades co-infectés par le VIH (2015)

Chez les personnes infectées par le VIH/sida qui présentent un paludisme non compliqué à *P. falciparum*, éviter l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine si elles sont traitées par cotrimoxazole et éviter l'association artésunate + amodiaquine si elles sont traitées par éfavirenz ou zidovudine.

Justification

On dispose de davantage de données sur l'utilisation de l'association artéméther + luméfántrine avec un traitement antirétroviral. Une étude menée chez des enfants présentant un paludisme non compliqué dans une zone de forte transmission en Afrique a montré une diminution du risque de récurrence du paludisme après un traitement par artéméther + luméfántrine chez les enfants recevant un traitement antirétroviral à base de lopinavir-ritonavir par rapport aux enfants recevant un traitement antirétroviral contenant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. L'évaluation de la pharmacocinétique chez ces enfants et chez des volontaires en bonne santé a montré une exposition significativement plus élevée à la luméfántrine et une exposition plus faible à la dihydroartémisinine avec le traitement antirétroviral à base de lopinavir-ritonavir, mais sans que cela n'ait d'effets indésirables. À l'inverse, le traitement antirétroviral à base d'éfavirenz était associé à une diminution d'un facteur deux à quatre de l'exposition à la luméfántrine chez les volontaires en bonne santé, et les adultes et enfants impaludés, avec des taux plus élevés de récurrence du paludisme après le traitement. Une surveillance étroite s'avère nécessaire. Une augmentation de la posologie de l'association artéméther + luméfántrine en cas de traitement antirétroviral à base d'éfavirenz n'a pas encore été étudiée. L'exposition à la luméfántrine et à un traitement antirétroviral contenant un autre inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, à savoir la névirapine et l'étravirine, n'a pas montré de variations systématiques qui nécessiteraient un ajustement posologique.

Les études sur l'administration de quinine avec le lopinavir-ritonavir ou le ritonavir seul chez des volontaires en bonne santé ont donné des résultats contradictoires. Les données combinées ne sont pas suffisantes pour justifier un ajustement posologique. Une dose unique d'atovaquone-proguanil avec l'éfavirenz, l'association lopinavir-ritonavir ou l'association atazanavir-ritonavir a systématiquement été associée à une diminution significative de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps pour l'atovaquone (d'un facteur deux à quatre) et le proguanil (d'un facteur deux), ce qui pourrait bien compromettre l'efficacité du traitement ou de la prophylaxie. On ne dispose pas de suffisamment d'éléments qui justifieraient de modifier les recommandations actuelles en matière de posologie (en mg/kg de p.c.) ; toutefois, ces patients doivent également faire l'objet d'une surveillance étroite.

5.2.1.4.4 Voyageurs non immunisés

Les voyageurs qui contractent le paludisme sont souvent des personnes non immunisées résidant dans des villes situées dans des pays d'endémie où la transmission est faible ou absente, ou des visiteurs en provenance de pays exempts d'endémie qui se rendent dans des zones de transmission palustre. Les uns comme les autres sont exposés à un risque plus important de paludisme grave. Dans un pays d'endémie palustre, ils doivent être traités conformément à la politique nationale, du moins s'il a été récemment démontré que le traitement recommandé donne

un taux de guérison >90 %. Les voyageurs qui regagnent un pays exempt d'endémie palustre et développent ensuite un paludisme posent des problèmes particuliers et présentent un taux de létalité souvent élevé ; dans ces pays, il est possible que les médecins ne connaissent pas bien le paludisme et de ce fait, le diagnostic est généralement posé tardivement. Il se peut aussi que les antipaludiques efficaces n'aient pas été homologués ou ne soient pas disponibles. Cela étant, il n'y a pas lieu de prévenir la transmission du paludisme ou l'apparition d'une

pharmacorésistance en dehors des zones d'endémie. Si le malade a pris une chimioprophylaxie, il ne faut pas utiliser le même médicament pour le traitement. Le traitement du paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* chez les voyageurs doit être le même que pour les malades des zones d'endémie (voir la Section 5.4).

En dehors des zones d'endémie, obtenir de l'artésunate, de l'artéméther ou de la quinine pour la prise en charge d'un paludisme grave peut prendre du temps. Si l'on ne dispose que de quinidine pour administration parentérale, ce produit sera administré sous surveillance clinique et électrocardiographique étroite (voir la Section 5.5 – Traitement du paludisme grave).

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Voyageurs non immunisés (2015)

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

Éléments probants

Qualité de l'évidence

Elevée

Justification

Approche GRADE

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

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a considéré que les éléments montrant la supériorité des CTA par rapport aux autres traitements dans les zones d'endémie pouvaient tout aussi bien s'appliquer aux voyageurs en provenance de zones exemptes d'endémie.

5.2.1.4.5 Hyperparasitémie sans complications

On parle d'hyperparasitémie non compliquée chez les malades qui présentent une parasitémie ≥ 4 % en l'absence de signes de gravité. Ces malades présentent un risque

accru de paludisme grave et d'échec thérapeutique, et sont considérés comme une source importante de résistance aux antipaludiques.

Recommandation de pratique clinique

Hyperparasitémie (2015)

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

Justification

Dans le paludisme à *falciparum*, le risque d'évoluer vers un paludisme grave qui s'accompagne d'un dysfonctionnement des organes vitaux augmente lorsque la densité parasitaire est plus forte. Dans les zones de faible transmission, la mortalité commence à augmenter lorsque la densité parasitaire est supérieure à 100 000/ μ L (parasitémie d'environ 2 %). À la frontière nord-ouest de la Thaïlande, avant l'introduction généralisée des CTA, une parasitémie >4 % sans signes de gravité était associée à un taux de mortalité de 3 % (environ 30 fois supérieur à celui du paludisme non compliqué à *falciparum* avec des densités parasitaires plus faibles) et à un risque six fois plus élevé d'échec thérapeutique.

La relation entre parasitémie et risques est fonction du contexte épidémiologique : dans les zones de forte transmission, le risque de développer un paludisme grave chez les patients présentant une parasitémie élevée est plus faible, mais « l'hyperparasitémie non compliquée » reste associée à un taux d'échec thérapeutique significativement plus important.

Les malades présentant une parasitémie comprise entre 4 et 10 %, mais pas de signes de gravité ont également besoin d'être surveillés étroitement et, si possible, hospitalisés. Ils présentent des taux élevés d'échec thérapeutique. Les sujets non immunisés, tels que les voyageurs et les personnes vivant dans des zones de faible transmission, avec une parasitémie >2 % sont à risque accru et doivent également être surveillés de près. Quel que soit le contexte, on considère qu'une parasitémie >10 % est évocatrice d'un paludisme grave.

Il est difficile d'émettre une recommandation générale en ce qui concerne le traitement de l'hyperparasitémie non compliquée. Ceci pour plusieurs raisons : dépister ces malades nécessite une numération parasitaire quantitative précise (ils ne seront pas identifiés avec une numération semi-quantitative effectuée à partir d'une goutte de sang épaisse, ni avec les TDR) et les risques de paludisme grave sont très variables, tout comme les risques d'échec thérapeutique. En outre, on ne dispose que de peu d'informations sur les réponses thérapeutiques dans l'hyperparasitémie non compliquée. Si l'on considère que la composante artémisinique d'une CTA est indispensable pour empêcher l'évolution vers un paludisme grave, il faut faire en sorte que les malades reçoivent la première dose (l'association atovaquone-proguanil seule ne doit pas être utilisée pour les voyageurs présentant une hyperparasitémie non compliquée). Des traitements d'une durée plus longue sont plus efficaces ; aussi bien l'administration de CTA sur une durée plus longue que l'administration d'artésunate par voie parentérale ou orale avant une CTA standard de 3 jours ont été utilisées.

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

Plasmodium vivax est à l'origine d'à peu près la moitié de tous les cas de paludisme en dehors de l'Afrique (3)(238)(239). Il est prédominant au Moyen-Orient, en Asie, dans le Pacifique occidental ainsi qu'en Amérique du Sud et en Amérique centrale. À l'exception de la Corne, il est plus rare en Afrique où la prévalence du phénotype Duffy-négatif est élevée, en particulier en Afrique de l'Ouest, même si des cas sont signalés en Mauritanie et au Mali (239). Dans la plupart des régions où *P. vivax* est répandu, les taux de transmission du paludisme sont faibles (en dehors de l'île de la Nouvelle-Guinée). Les populations touchées n'acquièrent qu'une immunité partielle vis-à-vis de ce parasite et les personnes de tous âges sont donc exposées au risque de paludisme à *P. vivax* (239). Dans les endroits où *P. falciparum* et *P. vivax* sont tous les deux répandus, les taux d'incidence de l'infection à *P. vivax* ont tendance à culminer à un âge plus jeune que pour *P. falciparum*. Cela tient au fait que chaque inoculation de *P. vivax* peut être suivie de plusieurs rechutes. Les autres espèces de plasmodies infectieuses pour les humains, *P. malariae* et *P. ovale* (deux espèces sympatriques), sont moins courantes. *P. knowlesi*, un parasite simien, provoque des cas occasionnels de paludisme dans ou à proximité des zones forestières de l'Asie du Sud-Est et du sous-continent indien (?). Dans certaines zones de l'île de Bornéo, *P. knowlesi* est la principale espèce responsable du paludisme chez les humains et une cause importante de paludisme grave.

Parmi les six espèces de plasmodies qui infectent les humains, seules *P. vivax* et les deux espèces de *P. ovale* (241) forment des hypnozoïtes (stades parasitaires à l'état quiescent présents dans le foie qui provoquent des rechutes plusieurs semaines, voire plusieurs années, après la

primo-infection). *P. vivax* envahit de préférence les réticulocytes et des affections répétées donnent lieu à une anémie chronique qui peut être débilitante et parfois mortelle, notamment chez les jeunes enfants (242). La récurrence du paludisme à *vivax* représente un obstacle considérable au développement humain et économique des populations touchées. Dans les régions où *P. falciparum* et *P. vivax* coexistent, une lutte intensive contre le paludisme a souvent un impact plus important sur *P. falciparum*, *P. vivax* étant plus résistant aux interventions.

Bien que l'on ait considéré que *P. vivax* entraîne une forme bénigne de la maladie, il peut parfois provoquer un paludisme grave (243). La principale complication est l'anémie chez les jeunes enfants. Dans la province indonésienne de Papouasie (243) et dans l'État indépendant de Papouasie-Nouvelle-Guinée (244), où la transmission du paludisme est forte, *P. vivax* est une cause importante de morbidité et de mortalité palustres, notamment chez les nourrissons et les jeunes enfants. De temps à autre, chez les malades plus âgés, les organes vitaux sont touchés de manière semblable à un paludisme grave à *P. falciparum* et ses complications (245)(246). Comme pour *P. falciparum*, une infection à *vivax* contractée pendant la grossesse augmente le risque d'avortement et entraîne une réduction du poids de naissance (247)(236). Chez les primigestes, la réduction du poids de naissance représente environ les deux tiers de celle qu'entraîne le paludisme à *P. falciparum*. Dans une grande série, cet effet était accru avec les grossesses successives (247).

Le paludisme à *P. knowlesi* est une zoonose qui touche d'ordinaire les singes macaques à longue queue ou à queue

de cochon. Le cycle asexué de *P. knowlesi* dure 24 heures, ce qui entraîne une multiplication rapide et une parasitémie élevée. Il peut provoquer une affection fulminante comparable au paludisme grave à *falciparum* (à l'exception du coma, qui ne se produit pas) (248)(249). Il est fréquent d'observer une co-infection avec d'autres espèces.

Diagnostic

Le diagnostic du paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* repose sur l'examen microscopique. Il arrive souvent, en revanche, qu'au microscope, *P. knowlesi* soit mal diagnostiqué : les formes annulaires sont semblables à celles de *P. falciparum*, les trophozoïtes sont semblables à ceux de *P. malariae* et le développement du parasite est asynchrone. Il existe des tests de diagnostic rapide basés sur des méthodes immunochromatographiques qui mettent en évidence la présence de *P. vivax* ; toutefois, ils ne permettent pas bien de détecter les parasitémies à *P. malariae* et *P. ovale*. Les tests antigéniques pour le diagnostic rapide des espèces de Plasmodium infectant les humains ont une faible sensibilité pour détecter les infections à *P. knowlesi* associées à une faible parasitémie chez l'homme (250).

Traitement

Le traitement du paludisme à *vivax* a un double objectif : guérir l'infection sanguine aiguë et éliminer les hypnozoïtes du foie afin d'éviter des rechutes ultérieures. Il s'agit de ce que l'on appelle la « guérison radicale ».

Dans les zones où *P. vivax* est sensible à la chloroquine

En ce qui concerne le paludisme à *vivax* sensible à la chloroquine, une dose totale de 25 mg de chloroquine base par kilogramme de poids corporel administrée par voie orale est efficace et bien tolérée. Il n'est pas recommandé d'utiliser une dose totale plus faible car cette pratique pourrait favoriser l'apparition d'une résistance. Le traitement consiste à administrer une dose initiale de 10 mg de chloroquine base par kilogramme de poids corporel (kg de p.c.), suivie de 10 mg/kg de p.c. le deuxième jour et de 5 mg/kg de p.c. le troisième jour. Auparavant, la dose initiale de 10 mg/kg de p.c. était suivie de 5 mg/kg de p.c. au bout de 6, 24 et 48 h. Si l'on considère que la chloroquine résiduelle empêche la première rechute avec la forme tropicale de *P. vivax* (qui a lieu environ 3 semaines après l'apparition de la maladie initiale), les rechutes commencent à se produire 5 à 7 semaines après le traitement si l'on n'administre pas le traitement par la primaquine qui donne lieu à une guérison radicale.

Les CTA sont très efficaces pour traiter le paludisme à *vivax*, tout en permettant de simplifier (unifier) le traitement du paludisme ; cela signifie que toutes les infections palustres peuvent être traitées par une CTA. Seule l'efficacité de l'association artésunate + SP est nettement compromise en raison d'une résistance. En effet, même si cette association a montré une bonne efficacité dans une étude effectuée en Afghanistan, *P. vivax* est devenu résistant à la SP plus rapidement que *P. falciparum* dans plusieurs autres régions (telles que l'Asie du Sud-Est). La réponse initiale à toutes les CTA est rapide dans le cas du paludisme à *vivax*, témoignant

de la sensibilité élevée vis-à-vis des dérivés de l'artémisinine, mais, à moins que la primaquine ne soit administrée, les rechutes sont fréquentes. Les profils de récurrence ultérieure sont variables, faisant écho à la cinétique d'élimination des médicaments associés. Par conséquent, les récurrences, que l'on assimile à des rechutes, apparaissent plus tôt avec l'association artéméther + luméfantine qu'avec les associations dihydroartémisinine + pipéraquline ou artésunate + méfloquine car la luméfantine est éliminée plus rapidement que la méfloquine ou la pipéraquline. Une évolution temporelle similaire de la récurrence est observée avec chacun des médicaments dans le cas des infections à *P. vivax* qui font suite à une proportion allant jusqu'à un tiers des infections aiguës à *falciparum* en Asie du Sud-Est.

Dans les zones où *P. vivax* est résistant à la chloroquine

Le traitement recommandé est une CTA contenant la pipéraquline, la méfloquine ou la luméfantine, même si l'association artésunate + amodiaquine peut également se montrer efficace dans certaines zones.

Dans la revue systématique des CTA pour le traitement du paludisme à *P. vivax*, l'association dihydroartémisinine + pipéraquline a eu un effet prophylactique plus long que les CTA de demi-vie plus courte (artéméther + luméfantine, artésunate + amodiaquine), avec une récurrence de la parasitémie significativement plus faible au cours des 9 semaines de suivi (RR : 0,57 ; IC à 95 % : 0,40–0,82 ; trois essais, 1066 participants). La demi-vie de la méfloquine est semblable à celle de la pipéraquline, mais l'association dihydroartémisinine + pipéraquline pour traiter les mono-infections à *P. vivax* n'a pas été comparée directement à l'association artésunate + méfloquine dans les essais.

Paludisme non compliqué à *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi*

La résistance de *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* aux antipaludiques n'est pas bien caractérisée et les infections provoquées par ces trois espèces sont généralement considérées comme sensibles à la chloroquine. Une résistance à la chloroquine a été décrite chez *P. malariae* dans une seule étude effectuée en Indonésie. Les stades sanguins de *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* doivent par conséquent être traités par le schéma thérapeutique standard de CTA ou de chloroquine, comme pour le paludisme à *vivax*.

Infections palustres mixtes

Les infections palustres mixtes sont courantes dans les zones d'endémie. Par exemple, en Thaïlande, malgré une faible transmission, 8 % des malades qui souffrent d'un paludisme aigu à *vivax* sont également porteurs d'une infection à *P. falciparum* et un tiers des malades avec une infection aiguë à *P. falciparum* présentent par la suite une rechute présumée de paludisme à *vivax* (ce qui fait du paludisme à *vivax* la complication la plus fréquente du paludisme à *falciparum*).

C'est à partir des techniques d'amplification des acides nucléiques, telles que la PCR, que les infections mixtes sont le mieux diagnostiquées ; elles peuvent être sous-estimées avec l'examen microscopique classique. Dans 75 % des cas

environ, les infections inapparentes à *P. falciparum* dans le paludisme à *vivax* peuvent être mises en évidence par des TDR basés sur la détection de l'antigène PfHRP2, mais un certain nombre de TDR ne sont pas en mesure de détecter une infection mixte ou présentent une sensibilité trop faible

pour détecter un paludisme à *vivax* inapparent. Les CTA sont efficaces contre toutes les espèces de plasmodies et constituent de ce fait le traitement de choix pour les infections mixtes.

Recommandation de pratique clinique

Stade sanguin de l'infection (2015)

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

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

Stade sanguin de l'infection (2015)

Dans les zones où les espèces de plasmodie sont sensibles à la chloroquine, les adultes et les enfants présentant un paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* doivent être traités par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) ou par la chloroquine.

Dans les zones où les espèces de plasmodie sont résistantes à la chloroquine, les adultes et les enfants présentant un paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* doivent être traités par une CTA.

* Pour davantage d'informations sur le traitement par CTA au cours du premier trimestre de la grossesse, voir la Section 5.2.1.4.1.

Conseils pratiques

Dans les zones où *P. vivax* est sensible à la chloroquine

En ce qui concerne le paludisme à *vivax* sensible à la chloroquine, une dose totale de 25 mg de chloroquine base par kilogramme de poids corporel administrée par voie orale est efficace et bien tolérée. Il n'est pas recommandé d'utiliser une dose totale plus faible car cette pratique pourrait favoriser l'apparition d'une résistance. Le traitement consiste à administrer une dose initiale de 10 mg de chloroquine base par kilogramme de poids corporel (kg de p.c.), suivie de 10 mg/kg de p.c. le deuxième jour et de 5 mg/kg de p.c. le troisième jour. Auparavant, la dose initiale de 10 mg/kg de p.c. était suivie de 5 mg/kg de p.c. au bout de 6, 24 et 48 h. Si l'on considère que la chloroquine résiduelle empêche la première rechute avec la forme tropicale de *P. vivax* (qui a lieu environ 3 semaines après l'apparition de la maladie initiale), les rechutes commencent à se produire 5 à 7 semaines après le traitement si l'on n'administre pas le traitement par la primaquine qui donne lieu à une guérison radicale.

Les CTA sont très efficaces pour traiter le paludisme à *vivax*, tout en permettant de simplifier (unifier) le traitement du paludisme ; cela signifie que toutes les infections palustres peuvent être traitées par une CTA. Seule l'efficacité de l'association artésunate + SP est nettement compromise en raison d'une résistance. En effet, même si cette association a montré une bonne efficacité dans une étude effectuée en Afghanistan, *P. vivax* est devenu résistant à la SP plus rapidement que *P. falciparum* dans plusieurs autres régions (telles que l'Asie du Sud-Est). La réponse initiale à toutes les CTA est rapide dans le cas du paludisme à *vivax*, témoignant de la sensibilité élevée vis-à-vis des dérivés de l'artémisinine, mais, à moins que la primaquine ne soit administrée, les rechutes sont fréquentes. Les profils de récurrence ultérieure sont variables, faisant écho à la cinétique d'élimination des médicaments associés. Par conséquent, les récurrences, que l'on assimile à des rechutes, apparaissent plus tôt avec l'association artémether + luméfantine qu'avec les associations dihydroartémisinine + pipéraquline ou artésunate + méfloquine car la luméfantine est éliminée plus rapidement que la méfloquine ou la pipéraquline. Une évolution temporelle similaire de la récurrence est observée avec chacun des médicaments dans le cas des infections à *P. vivax* qui font suite à une proportion allant jusqu'à un tiers des infections aiguës à *falciparum* en Asie du Sud-Est.

Dans les zones où *P. vivax* est résistant à la chloroquine

Le traitement recommandé est une CTA contenant la pipéraquline, la méfloquine ou la luméfantine, même si l'association artésunate + amodiaquine peut également se montrer efficace dans certaines zones.

Dans la revue systématique des CTA pour le traitement du paludisme à *P. vivax*, l'association dihydroartémisinine + pipéraquline a eu un effet prophylactique plus long que les CTA de demi-vie plus courte (artéméther + luméfántrine, artésunate + amodiaquine), avec une récurrence de la parasitémie significativement plus faible au cours des 9 semaines de suivi (RR : 0,57 ; IC à 95 % : 0,40–0,82 ; trois essais, 1066 participants). La demi-vie de la méfloquine est semblable à celle de la pipéraquline, mais l'association dihydroartémisinine + pipéraquline pour traiter les mono-infections à *P. vivax* n'a pas été comparée directement à l'association artésunate + méfloquine dans les essais.

Paludisme non compliqué à *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi*

La résistance de *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* aux antipaludiques n'est pas bien caractérisée et les infections provoquées par ces trois espèces sont généralement considérées comme sensibles à la chloroquine. Une résistance à la chloroquine a été décrite chez *P. malariae* dans une seule étude effectuée en République d'Indonésie.

Les stades sanguins de *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* doivent par conséquent être traités par le schéma thérapeutique standard de CTA ou de chloroquine, comme pour le paludisme à *vivax*.

Infections palustres mixtes

Les infections palustres mixtes sont courantes dans les zones d'endémie. Par exemple, en Thaïlande, malgré une faible transmission, 8 % des malades qui souffrent d'un paludisme aigu à *vivax* sont également porteurs d'une infection à *P. falciparum* et un tiers des malades avec une infection aiguë à *P. falciparum* présentent par la suite une rechute présumée de paludisme à *vivax* (ce qui fait du paludisme à *vivax* la complication la plus fréquente du paludisme à *falciparum*).

C'est à partir des techniques d'amplification des acides nucléiques, telles que la PCR, que les infections mixtes sont le mieux diagnostiquées ; elles peuvent être sous-estimées avec l'examen microscopique classique. Dans 75 % des cas environ, les infections inapparentes à *P. falciparum* dans le paludisme à *vivax* peuvent être mises en évidence par des TDR basés sur la détection de l'antigène PfHRP2, mais un certain nombre de TDR ne sont pas en mesure de déceler une infection mixte ou présentent une sensibilité trop faible pour détecter un paludisme à *vivax* inapparent. Les CTA sont efficaces contre toutes les espèces de plasmodies et constituent de ce fait le traitement de choix pour les infections mixtes.

Éléments probants

Bénéfices et risques	<p>Effets souhaitables :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les CTA éliminent les parasites plus rapidement que la chloroquine (preuves de grande qualité). • Les CTA présentant une longue demi-vie confèrent une période plus longue de prophylaxie suppressive post-traitement contre les rechutes et les nouvelles infections (preuves de grande qualité). • Des protocoles nationaux simplifiés pour toutes les formes de paludisme non compliqué. • Traitement approprié d'une infection à <i>P. falciparum</i> non diagnostiquée dans les infections mixtes.
Qualité de l'évidence	<p style="text-align: center;">Elevée</p> <p>Fiabilité globale des preuves pour tous les critères déterminants : élevée (preuves fiables).</p>

Justification

Approche GRADE

Dans une revue systématique des CTA pour le traitement du paludisme à *P. vivax* [222], cinq essais menés en Afghanistan, au Cambodge, en Inde, en Indonésie et en Thaïlande entre 2002 et 2011 ont comparé les CTA directement à la chloroquine chez un total de 1622 participants. Par rapport à la chloroquine :

- les CTA ont éliminé les parasites du sang périphérique plus rapidement (pour la parasitémie après 24 h de traitement, RR : 0,42 ; IC à 95 % : 0,36-0,50 ; quatre essais, 1 652 participants, preuves de grande qualité) ; et
- les CTA se sont avérées au moins aussi efficaces pour prévenir une récurrence de la parasitémie avant le jour 28 (RR : 0,58 ; IC à 95 % : 0,18-1,90 ; cinq essais, 1622 participants, preuves de grande qualité).

Dans quatre de ces essais, quelques cas de récurrence de la parasitémie ont été observés avant le jour 28, tant avec la chloroquine qu'avec les CTA. Dans le cinquième essai, mené en Thaïlande en 2011, la récurrence de la parasitémie s'est trouvée accrue après le traitement par la chloroquine (9 %), mais n'a été que peu fréquemment observée après la CTA (2 %) (RR : 0,25 ; IC à 95 % : 0,09-0,66 ; un essai, 437 participants).

Les CTA avec de longues demi-vies ont présenté un effet prophylactique plus long après le traitement, avec un nombre de cas de récurrence de la parasitémie significativement moins important entre le jour 28 et le jour 42 ou le jour 63 (RR : 0,57 ; IC à 95 % : 0,40-0,82 ; trois essais, 1 066 participants, preuves de qualité modérée).

Autres considérations

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a admis que, dans les quelques endroits où *P. vivax* est la seule espèce endémique et où la résistance à la chloroquine reste faible, il est possible que les petits bénéfices supplémentaires qui sont apportés par la CTA ne valent pas l'augmentation du coût. Les pays dans lesquels la chloroquine est utilisée dans le traitement du paludisme à *vivax* doivent surveiller la résistance à cette molécule et passer à une CTA lorsque le taux d'échec thérapeutique est >10 % au jour 28.

Remarques

Les méthodes actuelles ne permettent pas de faire la distinction entre recrudescence et rechute ou entre rechute et nouvelle infection, mais l'objectif du traitement est de s'assurer que les taux de récurrence de la parasitémie quelle qu'en soit l'origine sont <10 %. La primaquine présente une activité significative contre le stade asexué dans le paludisme à *vivax* et augmente la réponse thérapeutique à la chloroquine. Lorsque la primaquine est administrée systématiquement pendant 14 jours, elle peut masquer un faible niveau de résistance à la chloroquine et prévenir la récurrence de l'infection à *vivax* dans les 28 jours.

Justification de la recommandation

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a admis que, dans les quelques endroits où *P. vivax* est la seule espèce endémique et où la résistance à la chloroquine reste faible, il est possible que les petits bénéfices supplémentaires qui sont apportés par la CTA ne valent pas l'augmentation du coût. Dans ce contexte, l'utilisation de la chloroquine peut encore être envisagée, mais les pays doivent surveiller la résistance à cette molécule et passer à une CTA lorsque le taux d'échec thérapeutique est >10 % au jour 28.

Remarques

Les méthodes actuelles ne font pas la distinction entre recrudescence et rechute ou entre rechute et nouvelle infection, mais l'objectif du traitement est de s'assurer que les taux de récurrence de la parasitémie quelle qu'en soit l'origine sont <10 % dans les 28 jours. Lorsque la primaquine n'est pas administrée pour une guérison radicale, il convient d'avoir recours à une CTA qui est éliminée lentement et qui prévient une récurrence de la parasitémie avant le jour 28 (dihydroartémisinine + pipéraquline ou artésunate + méfloquine). La primaquine présente une activité significative contre le stade asexué dans le paludisme à *vivax* et augmente la réponse thérapeutique à la chloroquine. Lorsque la primaquine est administrée systématiquement pendant 14 jours, elle peut masquer un faible niveau de résistance à la chloroquine et prévenir la récurrence de l'infection à *vivax* dans les 28 jours. De même, lorsque la primaquine est administrée systématiquement pendant 14 jours, les CTA dont la demi-vie est plus courte (artéméther + luméfántrine ou artésunate + amodiaquine) peuvent être suffisantes pour maintenir le taux de récurrence de la parasitémie avant le jour 28 en dessous de 10 %.

Justification de la recommandation

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a admis que, dans les quelques endroits où *P. vivax* est la seule espèce endémique et où la résistance à la chloroquine reste faible, il est possible que les petits bénéfices supplémentaires qui sont apportés par la CTA ne valent pas l'augmentation du coût. Dans ce contexte, l'utilisation de la chloroquine peut encore être envisagée, mais les pays doivent surveiller la résistance à cette molécule et passer à une CTA lorsque le taux d'échec thérapeutique est >10 % au jour 28.

Recommandation de pratique clinique

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

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

Conseils pratiques

Voir les publications [Dépistage du déficit en G6PD pour une utilisation sans risque de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* \(Note d'orientation\) \(252\)](#) et [Guide to G6PD deficiency rapid diagnostic testing to support *P. vivax* radical cure](#) (en anglais) (253).

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Elevée qualité de l'évidence

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

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

Conseils pratiques

Prévention des rechutes par la primaquine

Pour obtenir une guérison radicale (guérison plus prévention des rechutes), il faut donner de la primaquine aux malades pour empêcher que des rechutes ne surviennent à partir des hypnozoïtes présents dans le foie. La fréquence et les caractéristiques des rechutes varient selon la zone géographique, les taux de rechute étant généralement compris entre 8 et 80 %. Les souches tempérées de *P. vivax* qui ont une longue période de latence sont encore très répandues dans de nombreuses régions. Des éléments récents donnent à penser que, dans les zones d'endémie où il est très fréquent que des moustiques infectés inoculent *P. vivax* aux gens, une part importante de la population est porteuse d'hypnozoïtes quiescents, mais « activables ». On ne connaît pas le mécanisme exact qui est à l'origine de l'activation de ces hypnozoïtes quiescents. Il est avéré que les infections systémiques d'origine parasitaire et bactérienne, mais pas les infections virales, peuvent activer les hypnozoïtes de *P. vivax*, ce qui explique pourquoi les infections à *P. falciparum* sont souvent suivies d'infections à *P. vivax* dans les zones d'endémie où les deux parasites sont présents. Il faut donc estimer l'efficacité de la primaquine en matière de guérison radicale par rapport à la fréquence des rechutes observées et à la charge possible d'hypnozoïtes « activables ». Des études expérimentales sur le paludisme à *vivax* et le paludisme récurrent à *P. cynomolgi* (souche simienne) semblent indiquer que la dose totale de 8-aminoquinoléine administrée est le principal facteur qui détermine l'efficacité en matière de guérison radicale. Dans la majorité des évaluations thérapeutiques, la primaquine a été administrée pendant 14 jours. Des doses totales de 3,5 mg de base par kilogramme de poids corporel (0,25 mg/kg de p.c./jour) sont nécessaires pour les souches tempérées et 7 mg de base/kg de p.c. (0,5 mg/kg de p.c./jour) pour la forme tropicale de *P. vivax* qui donne souvent lieu à des rechutes et qui est répandue en Asie du Sud-Est et en Océanie. La primaquine provoque une gêne abdominale limitant la posologie lorsqu'elle est prise l'estomac vide ; il faut toujours la prendre avec de la nourriture.

L'utilisation de la primaquine pour prévenir les rechutes dans les zones de forte transmission n'était pas recommandée par le passé, en ce sens que l'on considérait que le risque de nouvelles infections était supérieur aux bénéfices apportés par la prévention des rechutes. Il est possible que cette décision ait reposé sur une sous-estimation de la morbidité et de la mortalité associées aux rechutes à répétition, en particulier chez les jeunes enfants. Au regard des avantages liés à la prévention des rechutes, de l'évolution de l'épidémiologie dans le monde et des objectifs plus ambitieux pour la lutte contre le paludisme et l'élimination de la maladie, le groupe d'élaboration des lignes directrices recommande dorénavant d'utiliser la primaquine dans tous les contextes.

Forme pharmaceutique de la primaquine : si l'on dispose de cette forme galénique, administrer des comprimés sécables dosés à 7,5 ou 15 mg de primaquine. Des comprimés plus faiblement dosés, contenant 2,5 et 5 mg de primaquine base, sont disponibles dans certaines zones et aident à administrer la bonne posologie chez les enfants. À défaut de comprimés sécables, il est possible d'utiliser des comprimés de 5 mg.

Dose thérapeutique : 0,25–0,5 mg de primaquine par kilogramme de poids corporel, une fois par jour pendant 14 jours.

L'utilisation de la primaquine pour prévenir les rechutes dans les zones de forte transmission n'était pas recommandée par le passé, en ce sens que l'on considérait que le risque de nouvelles infections était supérieur aux bénéfices apportés par la prévention des rechutes. Il est possible que cette décision ait reposé sur une sous-estimation de la morbidité et de la mortalité associées aux rechutes à répétition, en particulier chez les jeunes enfants. Au regard des avantages liés à la prévention des rechutes, de l'évolution de l'épidémiologie dans le monde et des objectifs plus ambitieux pour la lutte contre le paludisme et l'élimination de la maladie, le groupe d'élaboration des lignes directrices recommande dorénavant d'utiliser la primaquine dans tous les contextes.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Effets souhaitables :

- Les cures de primaquine de 14 jours ajoutées à la chloroquine réduisent davantage les taux de rechute que la chloroquine seule (preuves de grande qualité).
- Les cures de primaquine de 14 jours ajoutées à la chloroquine sont susceptibles d'entraîner un nombre moins important de rechutes que les cures de 7 jours (preuves de faible qualité).

Effets non souhaitables :

- La primaquine est connue pour provoquer une hémolyse chez les personnes présentant un déficit en G6PD.
- Sur les quinze essais inclus dans la revue Cochrane, douze ont expressément exclu les personnes présentant un déficit en G6PD ; pour les trois autres essais, il est difficile de savoir si les participants avaient été testés pour un déficit en G6PD ou si les personnes présentant un déficit avaient été exclues de l'étude. Aucun des essais n'a fait mention d'événements indésirables graves ou limitant le traitement.

Qualité de l'évidence

Elevée

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

Justification

Approche GRADE

Dans le cadre d'une revue systématique de la primaquine utilisée pour la guérison radicale du paludisme à *P. vivax* (?), on a comparé 14 jours de primaquine à un placebo ou à l'absence de traitement (10 essais), et 14 jours de primaquine à 7 jours (un essai). Les essais avaient été menés en Colombie, en Éthiopie, en Inde, au Pakistan et en Thaïlande entre 1992 et 2006.

Par rapport au placebo ou à l'absence de primaquine :

- 14 jours de primaquine (0,25 mg/kg de p.c./jour) ont réduit les rechutes d'environ 40 % au cours des 15 mois de suivi (RR : 0,60 ; IC à 95 % : 0,48-0,75 ; 10 essais, 1740 participants, preuves de grande qualité).

Par rapport à 7 jours de primaquine :

- 14 jours de primaquine (0,25 mg/kg de p.c./jour) ont réduit les rechutes de plus de 50 % au cours des 6 mois de suivi (RR : 0,45 ; IC à 95 % : 0,25-0,81 ; un essai, 126 participants, preuves de faible qualité).

Aucune comparaison directe n'a été faite entre des doses plus élevées (0,5 mg/kg de p.c. pendant 14 jours) et le schéma thérapeutique standard (0,25 mg/kg de p.c. pendant 14 jours).

Douze des 15 essais inclus dans la revue ont expressément exclu les personnes présentant un déficit en G6PD ; les trois autres n'ont pas indiqué d'information sur cet aspect. Aucun événement indésirable grave n'a été notifié.

Autres considérations

En l'absence d'éléments probants permettant de recommander d'autres traitements, le Groupe d'élaboration des lignes directrices considère que l'administration de 0,75 mg de primaquine par kilogramme de poids corporel une fois par semaine pendant 8 semaines représente le schéma thérapeutique le plus sûr pour les personnes présentant un déficit léger à modéré en G6PD.

Remarques

Le schéma thérapeutique de 0,25 mg de primaquine base par kilogramme de poids corporel par jour pendant 14 jours qui est couramment utilisé a été établi d'après des études sur le parasite *P. vivax* coréen qui présente une longue période de latence.

En Asie du Sud-Est et en Océanie, *P. vivax* donne lieu à des rechutes à des intervalles de 3 semaines et est plus résistant à la primaquine. De ce fait, des doses plus élevées de primaquine ont été utilisées (0,375-0,5 mg de primaquine base/kg de p.c./jour), mais il existe peu de données provenant d'essais comparatifs.

La primaquine est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement dans les premiers 6 mois qui suivent l'accouchement, à moins que le nourrisson n'ait fait l'objet d'un dépistage du déficit en G6PD. Elle pourrait être administrée aux femmes qui ont accouché et qui n'allaitent plus.

Justification de la recommandation

L'utilisation de la primaquine n'était auparavant pas recommandée dans les contextes de forte transmission où l'on estimait que le risque de nouvelles infections était supérieur aux bénéfices apportés par la réduction des rechutes spontanées.

Au regard de l'évolution de l'épidémiologie dans le monde et des objectifs plus ambitieux pour la lutte contre le paludisme et l'élimination de la maladie, le Groupe recommande dorénavant la primaquine pour la guérison radicale du paludisme à *P. vivax* dans tous les contextes.

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Traitement de courte durée par une dose standard de primaquine (2022)

Pour prévenir les rechutes, une option thérapeutique supplémentaire consistant à administrer de la primaquine à la dose de 0,5 mg/kg/jour pendant sept jours est recommandée pour traiter le paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* chez les enfants et les adultes (à l'exception des femmes enceintes, des nourrissons de moins de 6 mois, des femmes allaitant un nourrisson de moins de 6 mois, des femmes allaitant des nourrissons plus âgés à moins qu'ils ne soient connus pour ne pas être déficients en G6PD, et des personnes présentant un déficit en G6PD).

- *Comme recommandé précédemment, le statut des malades vis-à-vis du déficit en G6PD doit être utilisé pour déterminer s'il est possible d'administrer la primaquine pour prévenir les rechutes.*
- *Un schéma thérapeutique plus court peut aboutir à une meilleure observance par rapport au schéma thérapeutique classique de 14 jours et donc donner lieu à moins de rechutes.*

Conseils pratiques

- Les établissements de santé doivent continuer à surveiller l'apparition de vomissements, d'une anémie et d'une hémolyse chez les malades, et leur adhésion au traitement.
- La surveillance de la sécurité est essentielle, de sorte qu'il est généralement nécessaire de renforcer les systèmes de pharmacovigilance.
- Le risque d'obtention de résultats faux-négatifs avec les tests de dépistage du déficit en G6PD et l'absence de dépistage doivent absolument être surveillés.

Éléments probants**Bénéfices et risques**

Il semble n'y avoir aucune différence entre le schéma thérapeutique de sept jours et le schéma thérapeutique de 14 jours avec la dose standard pour ce qui est de la réapparition de la parasitémie. En conséquence, l'effet souhaitable du traitement est considéré comme modéré. On peut raisonnablement supposer que l'observance du traitement sera plus importante avec un schéma plus court qu'avec un schéma de 14 jours, et que cela diminuera donc la charge liées aux rechutes du paludisme à *P. vivax*. Il semble n'y avoir aucune différence en matière de sécurité et de tolérabilité entre la dose de 0,5 mg/kg/jour pendant sept jours et la dose de 0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours.

Qualité de l'évidence

Très faible

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que les éléments de preuve étaient globalement très peu fiables en raison du risque de biais, du caractère indirect des informations et de l'imprécision importante.

Valeurs et préférences

Dans de nombreux endroits, il peut s'avérer difficile de faire comprendre pourquoi la primaquine est prescrite. En effet, la prise de cette molécule intervient après le traitement des stades asexués et n'a donc pas d'incidence sur le soulagement des symptômes du paludisme, et il n'est pas évident pour les malades de s'approprier la notion de « guérison radicale » du paludisme. Ces facteurs se répercutent sur l'intérêt qui est porté à l'intervention. Il est possible que les prescripteurs fassent leur choix en fonction de la manière dont les malades accueillent les répercussions d'un schéma thérapeutique plus court, et du rapport entre obtention d'une meilleure adhésion et éventualité d'une augmentation des événements indésirables.

Ressources

Étant donné que la dose totale sera la même mais sur une durée plus courte, les différences en matière de coûts et d'économies seront négligeables. Cela étant, il pourrait être nécessaire de former les prescripteurs et d'informer les utilisateurs finaux pour améliorer les taux de prescription de la primaquine et l'observance de ce traitement. Comme c'est le cas pour la recommandation actuelle concernant l'utilisation de la primaquine, le dépistage du déficit en G6PD éclairant l'administration de la primaquine doit être inclus dans le chiffrage des ressources.

Équité

L'équité peut varier selon les populations touchées. Le paludisme étant une maladie liée à la pauvreté, l'amélioration de l'efficacité du traitement augmentera probablement l'équité. Il y a des chances que des traitements plus courts associés à une information sanitaire appropriée entraînent moins de rechutes. On suppose que la charge imputable à ces rechutes pèse bien plus sur la population la plus pauvre. Cependant, il est possible que l'équité soit diminuée si les populations les plus pauvres ont un accès plus limité au dépistage du déficit en G6PD qu'il est nécessaire d'effectuer avant le traitement.

Acceptabilité

Par rapport à l'intervention actuelle qui consiste à prendre 0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours, la prise de 0,5 mg/kg/jour pendant sept jours est probablement plus acceptable et pourrait être privilégiée par les parties prenantes.

Faisabilité

À condition que des directives thérapeutiques actualisées et une formation avec l'infrastructure d'exécution appropriée puissent être fournies, la faisabilité devrait s'améliorer avec un traitement plus court.

Justification

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) est parvenu à un consensus sur une recommandation forte en faveur de l'intervention, même si les preuves sont très peu fiables. Les raisons en sont les suivantes :

- l'ampleur modérée de l'effet du traitement était comparable à celle du schéma thérapeutique classique de 0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours ;
- aucun événement indésirable grave significatif n'a été relevé ;
- il y a probablement une augmentation de l'équité en raison de l'accès à une option de traitement supplémentaire ; et
- l'observance devrait être accrue en raison de la durée plus courte du traitement.

Besoins de recherche

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a mis en lumière des lacunes en matière de preuves qui nécessitent davantage de recherches. Elles portent sur les aspects suivants.

- Il est nécessaire de mener des études sur les critères d'aide à la prise de décision, tels que les valeurs et les

préférences des malades en ce qui concerne les critères déterminants, les coûts, l'équité et l'acceptabilité, ainsi que des études de faisabilité sur les différentes options de traitement antipaludique.

- Il est nécessaire de mener des études sur la posologie optimale de la primaquine par région (périodicité des rechutes élevée ou faible) et par sous-groupe (notamment les jeunes enfants).

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Traitement de courte durée par une dose élevée standard de primaquine (2022)

Pour prévenir les rechutes, l'OMS recommande de ne pas avoir recours à l'option thérapeutique supplémentaire consistant à administrer la primaquine à la dose de 1,0 mg/kg/jour pendant sept jours pour traiter un paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale*.

- *Il existe un risque significativement accru d'événements indésirables graves (effets indésirables modérés à importants) à cette dose quotidienne élevée standard.*

Éléments probants

Bénéfices et risques

- Avec un schéma thérapeutique à dose élevée, il ne semble pas y avoir de différence entre le schéma de sept jours et le schéma de 14 jours pour ce qui est de la récurrence de la parasitémie. On peut raisonnablement supposer que l'observance du traitement sera plus importante avec un schéma thérapeutique plus court, ce qui devrait pouvoir diminuer la charge liées aux rechutes du paludisme à *P. vivax*. En conséquence, l'effet souhaitable du schéma thérapeutique de sept jours par rapport au schéma thérapeutique de 14 jours est considéré comme modéré.
- Cependant, il existe un risque significativement accru d'événements indésirables graves (c'est-à-dire des effets indésirables modérés à importants) avec la dose élevée standard (1 mg/kg) administrée sur sept jours.
- Il est à noter que la revue systématique n'a pas été en mesure d'évaluer si les effets hématologiques indésirables de la primaquine (lorsqu'elle est administrée avec la chloroquine) peuvent être compensés par l'effet de prévention de l'anémie en raison de la diminution des rechutes du paludisme au jour 42 (comme cela avait été montré dans la méta-analyse indépendante des données sur les malades (255)).
- L'hémolyse survenant chez les patientes hétérozygotes pour le déficit en G6PD qui présentent des taux intermédiaires d'enzyme non détectés car le test de dépistage utilisé n'est pas quantitatif reste un aspect problématique.
- La tolérabilité gastro-intestinale du schéma posologique à dose élevée sur sept jours semble être pire que celle du traitement standard sur 14 jours, mais cela pourrait être atténué en prenant le médicament avec de la nourriture.

Qualité de l'évidence

Très faible

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que les éléments de preuve étaient globalement très peu fiables en raison du caractère indirect des informations, de l'imprécision et du risque de biais pour les résultats relatifs aux événements indésirables.

Valeurs et préférences

Les préférences peuvent éventuellement varier selon les contextes, en fonction de l'importance que les programmes nationaux de lutte contre le paludisme accordent aux répercussions d'un schéma thérapeutique plus court – susceptible d'entraîner une meilleure adhésion – au regard de l'augmentation probable du risque d'événements indésirables graves.

Ressources Donner les consignes qui s'imposent et exercer un suivi approprié (en particulier pour les complications dues à l'hémolyse), et prendre en charge les événements indésirables peuvent représenter un facteur de coût supplémentaire. Le coût du dépistage du déficit en G6PD doit être inclus dans l'analyse des coûts si le schéma thérapeutique à 1 mg/kg/jour est utilisé.

Équité Les répercussions sur l'équité peuvent varier en fonction de la population et du risque d'événements indésirables graves. Bien qu'un schéma thérapeutique plus court puisse entraîner une meilleure adhésion et donc moins de rechutes, l'augmentation significative des événements indésirables peut faire infléchir la balance. Il est possible que l'équité soit réduite si les populations les plus pauvres ont moins accès au dépistage du déficit en G6PD. L'hémolyse survenant chez les patientes hétérozygotes pour le déficit en G6PD qui présentent des taux intermédiaires d'enzyme non détectés car le test de dépistage utilisé n'est pas quantitatif reste un aspect problématique.

Acceptabilité Le schéma thérapeutique plus court est probablement plus acceptable. Ce faisant, l'augmentation significative des événements indésirables est probablement inacceptable dans la plupart des contextes. La tolérabilité gastro-intestinale du schéma posologique à dose élevée sur sept jours semble être pire que celle du traitement standard sur 14 jours, même si cela pourrait être atténué en prenant le médicament avec de la nourriture.

Faisabilité La faisabilité s'améliore avec un traitement plus court, mais le dépistage nécessaire du déficit en G6PD, et la surveillance et la prise en charge des événements indésirables attendus pourraient ne pas être réalisables ou abordables dans certains contextes.

Justification

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) est parvenu à un consensus sur une recommandation contre ce schéma thérapeutique car :

- il y a eu un nombre significatif d'événements indésirables graves à cette dose quotidienne plus élevée.

Besoins de recherche

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a mis en lumière des lacunes en matière de preuves qui nécessitent davantage de recherches. Elles portent sur les aspects suivants.

- Des études d'efficacité et de sécurité de plus grande ampleur sont nécessaires. Elles doivent être axées sur la tolérabilité gastro-intestinale avec et sans prise de nourriture, et sur les répercussions du dépistage du déficit en G6PD sur le risque d'hémolyse (en particulier chez les femmes hétérozygotes).
- Des études sur la posologie optimale de la primaquine dans les régions où la souche Chesson est répandue s'imposent car des doses totales plus élevées de primaquine peuvent être nécessaires dans ces endroits.
- Des recherches sur la mise en œuvre sont nécessaires pour accroître l'acceptabilité et l'utilisation des tests de dépistage du déficit en G6PD sur le lieu de prestation des soins.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Prévention des rechutes chez les sujets présentant un déficit en G6PD (2015)

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

Conseils pratiques

Conseils pratiques

- Chez les malades dont on sait qu'ils sont porteurs d'un déficit en G6PD, on peut envisager d'administrer de la

primaquine base à la dose de 0,75 mg de base par kilogramme de poids corporel une fois par semaine pendant 8 semaines. La décision d'administrer ou non la primaquine doit reposer sur la possibilité de donner le traitement sous supervision médicale étroite, avec un accès facile aux établissements de santé possédant des services de transfusion sanguine.

- Certaines femmes hétérozygotes dont les résultats aux tests qualitatifs de dépistage du déficit en G6PD sont normaux, ou indiquent qu'elles n'ont pas de déficit, présentent une activité G6PD intermédiaire et peuvent malgré tout souffrir d'une hémolyse importante. Il est possible de faire la différence entre un déficit intermédiaire (30–80 % de la normale) et une activité enzymatique normale (>80 % de la normale) uniquement à partir d'un test quantitatif. En l'absence de tests quantitatifs, il faut considérer que toutes les femmes présentent potentiellement une activité G6PD intermédiaire et leur prescrire le schéma thérapeutique de 14 jours de primaquine tout en leur prodiguant des conseils pour reconnaître les symptômes et les signes de l'anémie hémolytique. Elles doivent recevoir pour consigne d'arrêter la primaquine si ces signes apparaissent et savoir où aller se faire soigner, le cas échéant.
- Si le dépistage du déficit en G6PD n'est pas disponible, la décision de prescrire ou non la primaquine doit tenir compte de la probabilité et des avantages de prévenir les rechutes en comparaison des risques d'anémie hémolytique induite par la primaquine. Cela dépend de la prévalence du déficit en G6PD dans la population, de la sévérité des principaux génotypes et de la capacité des services de santé à diagnostiquer et à prendre en charge les réactions hémolytiques induites par la primaquine.

Éléments probants

Bénéfices et risques	<p>Effets souhaitables :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il n'existe pas d'essais comparatifs sur l'efficacité ou l'innocuité de la primaquine chez les personnes présentant un déficit en G6PD. <p>Effets non souhaitables :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La primaquine est connue pour provoquer une hémolyse chez les personnes présentant un déficit en G6PD. • Sur les quinze essais inclus dans la revue systématique, douze ont expressément exclu les personnes présentant un déficit en G6PD ; pour les trois autres essais, il est difficile de savoir si les participants avaient été testés pour un déficit en G6PD ou si les personnes présentant un déficit avaient été exclues de l'étude. Aucun des essais n'a fait mention d'événements indésirables graves ou limitant le traitement.
-----------------------------	---

Qualité de l'évidence	<p>Très faible</p> <p>Fiabilité globale des preuves pour tous les critères déterminants: très faible (preuves très peu fiables).</p>
------------------------------	--

Justification

Approche GRADE

Dans le cadre d'une revue systématique de la primaquine utilisée pour la guérison radicale du paludisme à *P. vivax* (?), on a comparé 14 jours de primaquine à un placebo ou à l'absence de traitement (10 essais), et 14 jours de primaquine à 7 jours (un essai). Les essais avaient été menés en Colombie, en Éthiopie, en Inde, au Pakistan et en Thaïlande entre 1992 et 2006.

Par rapport au placebo ou à l'absence de primaquine :

- 14 jours de primaquine (0,25 mg/kg de p.c./jour) ont réduit les rechutes d'environ 40 % au cours des 15 mois de suivi (RR : 0,60 ; IC à 95 % : 0,48-0,75 ; 10 essais, 1 740 participants, preuves de grande qualité).

Par rapport à 7 jours de primaquine :

- 14 jours de primaquine (0,25 mg/kg de p.c./jour) ont réduit les rechutes de plus de 50 % au cours des 6 mois de suivi (RR : 0,45 ; IC à 95 % : 0,25-0,81 ; un essai, 126 participants, preuves de faible qualité).

Aucune comparaison directe n'a été faite entre des doses plus élevées (0,5 mg/kg de p.c. pendant 14 jours) et le schéma thérapeutique standard (0,25 mg/kg de p.c. pendant 14 jours).

Douze des 15 essais inclus dans la revue ont expressément exclu les personnes présentant un déficit en G6PD ; les trois autres n'ont pas indiqué d'information sur cet aspect. Aucun événement indésirable grave n'a été notifié.

Autres considérations

En l'absence d'éléments probants permettant de recommander d'autres traitements, le Groupe d'élaboration des lignes directrices considère que l'administration de 0,75 mg de primaquine par kilogramme de poids corporel une fois par semaine pendant 8 semaines représente le schéma thérapeutique le plus sûr pour les personnes présentant un déficit léger à modéré en G6PD.

Primaquine et déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Toute personne (homme ou femme) dont l'activité de la G6PD dans les globules rouges est <30 % de la moyenne normale présente un déficit en G6PD et développera une hémolyse après avoir pris de la primaquine. Les femmes hétérozygotes dont l'activité moyenne dans les globules rouges est plus élevée peuvent malgré tout présenter une hémolyse importante. Le déficit en G6PD est une maladie héréditaire liée au sexe qui est associée à une certaine protection contre le paludisme à *P. falciparum* et à *P. vivax*, mais aussi à un risque accru d'hémolyse due à des agents oxydants. La prévalence du déficit en G6PD est variable, mais elle est généralement comprise entre 3 et 35 % dans les zones tropicales. Sa fréquence n'est élevée que dans les zones où le paludisme est, ou a été, endémique. Il existe de nombreux variants génétiques différents (>180) qui sont responsables du déficit en G6PD ; presque tous rendent les hématies sensibles à l'hémolyse oxydative, mais la gravité de l'hémolyse peut varier. La primaquine est à l'origine de métabolites intermédiaires réactifs qui sont des oxydants et provoquent une hémolyse d'intensité variable chez les sujets porteurs d'un déficit en G6PD. Elle provoque également une méthémoglobinémie. L'anémie hémolytique est plus ou moins sévère selon la dose de primaquine et le variant enzymatique de la G6PD. Heureusement, la primaquine est rapidement éliminée de sorte que l'hémolyse est spontanément résolutive dès lors que l'on arrête le médicament. En l'absence d'exposition à la primaquine ou à un autre agent oxydant, le déficit en G6PD provoque rarement des manifestations cliniques. Beaucoup de malades ignorent donc leur statut vis-à-vis du déficit en G6PD. Le dépistage du déficit en G6PD n'est généralement pratiqué qu'en milieu hospitalier, mais des tests de dépistage rapide pouvant être utilisés sur le lieu des soins ont été mis sur le marché depuis peu.

Remarques

La primaquine est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement à moins que le nourrisson n'ait fait l'objet d'un dépistage du déficit en G6PD. Elle pourrait être administrée aux femmes dès lors qu'elles ont accouché et qu'elles n'allaitent plus.

Justification de la recommandation

En l'absence d'éléments probants permettant de recommander d'autres traitements, le Groupe d'élaboration des lignes directrices considère que le plus sûr pour les personnes présentant un déficit en G6PD consiste à administrer un schéma thérapeutique de 0,75 mg de primaquine par kilogramme de poids corporel une fois par semaine pendant 8 semaines.

Recommandation de pratique clinique

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

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

Justification

Si le dépistage du déficit en G6PD n'est pas disponible, la décision de prescrire ou non la primaquine doit tenir compte de la probabilité et des avantages de prévenir les rechutes en comparaison des risques d'anémie hémolytique induite par la primaquine. Cela dépend de la prévalence du déficit en G6PD dans la population, de la sévérité des principaux génotypes et de la capacité des services de santé à diagnostiquer et à prendre en charge les réactions hémolytiques induites par la primaquine.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

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

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

Conseils pratiques

La primaquine est contre-indiquée chez la femme enceinte et la femme allaitante (à moins que l'on ait déterminé que le nourrisson ne présente pas de déficit en G6PD).

À la place, une prophylaxie par la chloroquine peut être administrée afin d'empêcher les rechutes après un paludisme aigu à *vivax* au cours de la grossesse. Après l'accouchement et la fin de l'allaitement au sein, il est alors possible d'administrer la primaquine dans le but d'obtenir une guérison radicale.

On dispose de peu de données sur l'innocuité de la primaquine durant la petite enfance et il fut un temps où la primaquine n'était pas recommandée pour les nourrissons. Toutefois, il n'existe aucune raison spécifique pour que la primaquine ne soit pas administrée aux enfants âgés de 6 mois à 1 an (pour autant qu'ils ne présentent pas de déficit en G6PD) si l'on considère que dans cette tranche d'âge, les rechutes du paludisme à *vivax* peuvent être nombreuses. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a par conséquent recommandé d'abaisser la limite d'âge à 6 mois.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Effets souhaitables :

- La prophylaxie par la chloroquine a réduit la récurrence du paludisme à *P. vivax* chez les femmes enceintes (preuves de qualité modérée).

Qualité de l'évidence

Modérée

Fiabilité globale des preuves pour tous les résultats déterminants : modérée (preuves modérément fiables).

Justification

Approche GRADE

Dans une revue systématique de la chimioprophylaxie du paludisme chez la femme enceinte (257), la prophylaxie par la chloroquine contre *P. vivax* durant la grossesse a été évaluée directement dans un essai mené en Thaïlande en 2001. Par rapport à l'absence de chimioprophylaxie :

- la prophylaxie par la chloroquine a nettement réduit la récurrence du paludisme à *P. vivax* (RR : 0,02 ; IC à 95 % : 0,00-0,26 ; un essai, 951 participantes, preuves de qualité modérée).

Recommandation

La primaquine est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante présentant un paludisme à *P. vivax*. Par conséquent, il convient d'envisager une chimioprophylaxie hebdomadaire par la chloroquine jusqu'à l'accouchement ou la fin de l'allaitement au sein, puis de traiter par la primaquine pendant 14 jours afin de prévenir des rechutes éventuelles.

5.2.2 Traitement du paludisme grave

En l'absence de traitement (du neuropaludisme en particulier), le taux de mortalité du paludisme grave avoisine les 100 %. Si

un traitement antipaludique efficace accompagné de soins de soutien est administré sans délai, le taux tombe globalement à

10–20 %. Dans la définition élargie du paludisme grave, certains syndromes sont associés à des taux de mortalité plus petits (l'anémie sévère par exemple) et d'autres, à des taux de mortalité plus importants (comme l'acidose). Le risque de décès augmente en présence de complications.

Un malade qui n'est pas en mesure de prendre des médicaments par voie orale de façon sûre, qui montre des signes de dysfonctionnement des organes vitaux ou dont la densité parasitaire est élevée présente un risque accru de mourir. Le risque exact dépend de l'espèce de plasmodie responsable de l'infection, du nombre de systèmes touchés, de l'ampleur du dysfonctionnement des organes vitaux, de l'âge, de l'immunité générale, des affections antérieures et concomitantes, et de l'accès au traitement approprié. Des tests tels qu'une numération parasitaire, un hématoците et une glycémie peuvent être réalisés tout de suite, sur le lieu des soins, mais il est possible que les résultats d'autres analyses biologiques, le cas échéant, ne soient disponibles qu'au bout de quelques heures, voire quelques jours. Le paludisme grave étant potentiellement fatal, tout malade considéré comme étant à risque accru doit se voir offrir la possibilité de bénéficier du niveau de soins le plus élevé possible. Le clinicien consulté ne doit pas s'inquiéter outre mesure à propos des définitions : le patient gravement malade a besoin de soins de soutien immédiats et, si le paludisme grave fait partie des diagnostics possibles, le traitement antipaludique par voie parentérale doit être débuté sans attendre.

Définitions

Paludisme grave à *falciparum* : sur le plan épidémiologique, le paludisme grave à *falciparum* est défini par la présence d'une ou plusieurs des manifestations suivantes survenant en l'absence d'autre cause identifiée et si le patient présente une parasitémie asexuée à *P. falciparum*.

- **Troubles de la conscience** : un score de coma de Glasgow <11 chez l'adulte ou un score de Blantyre <3 chez l'enfant.
- **Prostration** : le malade est si faible qu'il est incapable de s'asseoir, de se mettre debout ou de marcher sans assistance.
- **Convulsions répétées** : plus de deux épisodes en l'espace de 24 h.
- **Acidose** : un déficit en base >8 mEq/L ou, en l'absence de cette donnée, un taux de bicarbonate plasmatique <15 mmol/L ou une lactatémie veineuse \geq 5 mmol/L. L'acidose sévère se manifeste au niveau clinique par une détresse respiratoire (respiration laborieuse, rapide et profonde).
- **Hypoglycémie** : glycémie <2,2 mmol/L (<40 mg/dL).
- **Anémie palustre sévère** : concentration d'hémoglobine \leq 5 g/dL ou hématoците \leq 15 % chez l'enfant <12 ans (<7 g/dL et <20 %, respectivement, chez l'adulte), avec une numération parasitaire >10 000/ μ L.
- **Insuffisance rénale** : créatinine sérique ou plasmatique >265 μ mol/L (3 mg/dL) ou urée sanguine >20 mmol/L.
- **Ictère** : bilirubine sérique ou plasmatique >50 μ mol/L (3 mg/dL) avec une numération parasitaire >100 000/ μ L.
- **Œdème pulmonaire** : confirmé par examen radiologique, ou saturation en oxygène <92 % à l'air ambiant avec une

fréquence respiratoire >30/min, souvent accompagnées d'un tirage thoracique et de râles crépitants à l'auscultation.

- **Saignements importants** : dont saignements récurrents ou prolongés du nez, des gencives ou des sites de ponction veineuse ; hématomème ou méléna.
- **État de choc** : le choc compensé se définit par un temps de remplissage capillaire \geq 3 s ou un gradient de température au niveau des jambes (du milieu des membres vers l'extrémité proximale), mais sans hypotension. Le choc décompensé se définit par une tension systolique <70 mmHg chez l'enfant ou <80 mmHg chez l'adulte, accompagnée de signes de troubles circulatoires (extrémités froides ou allongement du temps de remplissage vasculaire).
- **Hyperparasitémie** : parasitémie à *P. falciparum* >10 %.

Paludisme grave à *vivax* et à *knowlesi* : défini de la même manière que le paludisme à *falciparum*, mais sans seuil de densité parasitaire.

Le paludisme grave à *knowlesi* se définit de la même manière que le paludisme à *falciparum*, à deux différences près :

- hyperparasitémie à *P. knowlesi* : densité parasitaire >100 000/ μ L ;
- ictère et densité parasitaire >20 000/ μ L.

Objectifs thérapeutiques

Le principal objectif du traitement du paludisme grave est d'éviter le décès du patient, les objectifs secondaires étant la prévention des séquelles et d'une recrudescence.

Le décès consécutif à un paludisme grave survient fréquemment dans les heures qui suivent l'admission à l'hôpital ou au dispensaire, aussi est-il indispensable que les concentrations thérapeutiques d'un antipaludique de grande efficacité soient obtenues le plus vite possible. La prise en charge du paludisme grave comporte essentiellement une évaluation clinique du malade, un traitement antipaludique spécifique, un traitement supplémentaire et des soins de soutien.

Évaluation clinique

Le paludisme grave est une urgence médicale. Chez un sujet inconscient, il faut dégager les voies aériennes, et faire un bilan respiratoire et circulatoire. Le malade doit être pesé ou son poids estimé de façon que les médicaments, notamment les antipaludiques et les liquides, puissent être administrés correctement. Il faut poser une canule intraveineuse et mesurer immédiatement la glycémie (test rapide), l'hématoците ou le taux d'hémoglobine, et la parasitémie, avec, chez l'adulte, une évaluation de la fonction rénale. Un examen clinique détaillé doit être effectué et inclure une mesure du score de coma. Plusieurs échelles d'évaluation de la profondeur du coma ont été préconisées : l'échelle de Glasgow, pour les adultes, et l'échelle de Blantyre (échelle modifiée facile à utiliser), chez les enfants. Chez un sujet inconscient, on pratique une ponction

lombaire de façon à analyser le liquide céphalo-rachidien pour exclure une méningite bactérienne.

Le degré d'acidose est un élément important du pronostic ; il faut donc déterminer, si possible, la concentration en bicarbonate plasmatique ou en acide lactique veineux.

Si l'on dispose du plateau technique nécessaire, on mesurera également le pH et les gaz du sang artériel ou capillaire chez les sujets inconscients, en hyperventilation ou en état de choc. On procèdera également à un prélèvement sanguin pour, si possible, une épreuve de compatibilité, une numération formule sanguine (NFS), une numération plaquettaire, des tests de la coagulation, une hémoculture et la détermination de tous les paramètres biochimiques. Il convient de faire particulièrement attention à l'équilibre hydrique du malade en cas de paludisme grave afin d'éviter une hyperhydratation ou une sous-hydratation. Les besoins individuels varient grandement et sont fonction des pertes hydriques ayant eu lieu avant l'admission.

Le diagnostic différentiel de la fièvre est vaste chez un patient gravement malade. L'état fébrile et le coma peuvent être dus à une méningo-encéphalite ou à un paludisme. Le neuropaludisme ne comporte pas de signes d'irritation méningée (raideur de la nuque, photophobie ou signe de Kernig), mais le malade peut avoir une posture opisthotonique. Non traitée, une méningite bactérienne est presque toujours mortelle. Il convient donc de pratiquer une ponction lombaire pour exclure cette possibilité. Il existe une grande superposition des manifestations cliniques d'une septicémie, d'une pneumonie et d'un paludisme grave, et ces pathologies peuvent coexister. Dans la mesure du possible, il faut systématiquement effectuer, dès l'admission, un prélèvement sanguin pour faire une culture bactérienne. Dans les zones d'endémie palustre, notamment lorsque la parasitémie est courante chez les sujets jeunes, il est difficile d'exclure tout de suite une septicémie chez un enfant en état de choc ou en état d'obnubilation sévère. Dans ce cas, il convient de commencer immédiatement un traitement empirique par un antibiotique à large spectre par voie parentérale, en même temps que le traitement antipaludique.

Traitement du paludisme grave

Il est essentiel d'administrer sans délai les doses complètes d'un traitement antipaludique efficace par voie parentérale (ou rectale) pour le traitement initial du paludisme grave. Cela doit être poursuivi par un traitement complet au moyen d'une CTA efficace par voie orale. Deux classes de médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement du paludisme grave par voie parentérale : les dérivés de l'artémisinine (artésunate ou artéméthér) et les alcaloïdes du quinquina (quinine et quinidine). L'artésunate par voie parentérale représente le traitement de choix pour toutes les formes de paludisme grave. Les essais cliniques randomisés les plus importants jamais conduits sur le paludisme grave à falciparum ont montré une réduction importante de la mortalité avec l'artésunate par voie intraveineuse ou intramusculaire par rapport à la quinine par voie parentérale. La réduction de la mortalité n'était pas associée à une augmentation des séquelles neurologiques chez les personnes traitées par l'artésunate qui avaient

survécu. En outre, l'artésunate est plus simple à utiliser et plus sûr.

Options thérapeutiques pré-transfert

Voir la recommandation.

Ajustement de la posologie des traitements parentéraux en cas d'insuffisance rénale ou de dysfonctionnement hépatique

Il n'y a pas lieu de modifier la posologie des dérivés de l'artémisinine en cas de dysfonctionnement des organes vitaux. En revanche, s'il y a un dysfonctionnement sévère des organes vitaux, la quinine peut s'accumuler. Si un malade atteint de paludisme grave présente une atteinte rénale aiguë persistante ou s'il n'y a pas d'amélioration clinique au bout de 48 h, il faut réduire la dose de quinine d'un tiers et passer à 10 mg de sel par kilogramme de poids corporel toutes les 12 h. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets sous hémodialyse ou hémofiltration.

Poursuite du traitement

En cas de paludisme grave, les experts recommandent actuellement d'administrer des antipaludiques par voie parentérale pendant les 24 premières heures au minimum (que le malade se soit auparavant montré capable, ou non, de prendre des médicaments oraux), ou jusqu'à ce que le malade puisse prendre des médicaments oraux, avant de poursuivre le traitement par voie orale.

À la suite du traitement parentéral initial, une fois que le malade est capable de tolérer une thérapie orale, il est essentiel de poursuivre et d'achever le traitement au moyen d'un antipaludique efficace par voie orale, en menant à son terme un schéma thérapeutique basé sur l'administration d'une CTA efficace (artésunate + amodiaquine, artéméthér + luméfántrine ou dihydroartémisinine + pipéraquine). Si le malade a présenté des troubles de la conscience au début, les CTA contenant de la méfloquine sont à éviter car la méfloquine est associée à une incidence accrue de complications neuropsychiatriques. À défaut de CTA, il est possible d'avoir recours aux associations artésunate + clindamycine, artésunate + doxycycline, quinine + clindamycine ou quinine + doxycycline pour la poursuite du traitement. La doxycycline est préférable aux autres tétracyclines parce qu'on peut la donner une fois par jour et qu'elle ne s'accumule pas en cas d'insuffisance rénale, mais elle ne doit pas être administrée aux enfants <8 ans, ni aux femmes enceintes. Comme le traitement de 7 jours par la doxycycline ne commence que lorsque le malade a suffisamment récupéré, il se termine après le traitement par l'artésunate, l'artéméthér ou la quinine. Lorsqu'elle est disponible, il est possible d'utiliser la clindamycine à la place de la doxycycline chez l'enfant et la femme enceinte.

Soins de soutien continus

Les malades atteints de paludisme grave ont besoin de soins infirmiers intensifs, de préférence dans une unité de soins intensifs. Des contrôles cliniques doivent être effectués le plus souvent possible. Il s'agit notamment de surveiller les signes vitaux, d'évaluer la profondeur du coma et de vérifier la diurèse. La glycémie doit être vérifiée si possible toutes les 4 h, en particulier chez les malades inconscients.

Prise en charge des complications

Le paludisme grave est associé à de nombreuses manifestations et complications qui doivent être décelées rapidement et traitées comme indiqué ci-après.

Prise en charge clinique immédiate des manifestations et complications graves du paludisme à *P. falciparum*

Manifestation ou complication	Prise en charge immédiate ^a
Coma (neuropaludisme)	Maintenir les voies aériennes dégagées, placer le malade sur le côté, exclure toute autre cause de coma pouvant être traitée (p. ex. hypoglycémie, méningite bactérienne) ; éviter tout traitement d'appoint potentiellement nocif, intuber si nécessaire.
Hyperpyrexie	Éponger le malade à l'eau tiède, l'éventer, le placer sous couverture rafraîchissante et lui donner du paracétamol.
Convulsions	Maintenir les voies aériennes dégagées ; administrer sans délai du diazépam, du lorazépam ou du midazolam par voie intraveineuse ou rectale, ou du paraldéhyde en intramusculaire. Contrôler la glycémie.
Hypoglycémie	Contrôler la glycémie, corriger l'hypoglycémie et maintenir une glycémie normale par perfusion de glucose. Bien que l'hypoglycémie soit définie par un taux de glucose <2,2 mmol/L, le seuil d'intervention est <3 mmol/L pour les enfants <5 ans et <2,2 mmol/L pour les enfants plus âgés et les adultes.
Anémie sévère	Transfuser du sang total frais dûment contrôlé.
Œdème pulmonaire aigu^b	Maintenir le malade en position semi-assise à 45°, lui donner de l'oxygène et un diurétique, arrêter les apports liquidiens par voie intraveineuse, intuber et en cas d'hypoxémie engageant le pronostic vital, maintenir une pression expiratoire positive ou une pression positive continue.
Lésions rénales aiguës	Exclure les causes pré-rénales, vérifier l'équilibre hydrique et le sodium urinaire ; en cas d'insuffisance rénale installée, mettre le malade sous hémofiltration ou hémodialyse ou, à défaut, sous dialyse péritonéale.

Hémorragie spontanée et troubles de la coagulation	Transfuser du sang total frais dûment contrôlé (cryoprécipité, plasma frais congelé et plaquettes, si on en dispose) ; administrer une préparation injectable de vitamine K.
Acidose métabolique	Exclure ou traiter une hypoglycémie, une hypovolémie ou une septicémie. En cas d'acidose grave, mettre le malade sous hémofiltration ou sous hémodialyse.
État de choc	Suspecter une septicémie, faire un prélèvement sanguin pour une hémoculture ; administrer des antibiotiques à large spectre par voie parentérale, corriger les troubles hémodynamiques.

^a On suppose qu'un traitement antipaludique approprié aura été commencé dans tous les cas.

^b Prévenir l'œdème pulmonaire aigu en évitant une hydratation excessive.

Autres aspects de la prise en charge**Réhydratation**

Les besoins liquidiens doivent être évalués au cas par cas. Un adulte qui souffre de paludisme grave est très vulnérable à une surcharge hydrique, tandis qu'un enfant risque davantage d'être déshydraté. L'apport liquidien doit également être calculé en fonction de la perfusion d'antipaludiques. La perfusion en bolus de colloïdes ou de cristalloïdes est contre-indiquée. Si on a la possibilité de pratiquer une hémofiltration, celle-ci doit démarrer rapidement en cas de lésion rénale aiguë ou d'acidose métabolique sévère, lesquelles ne répondent pas à la réhydratation. Comme le degré de déplétion hydrique est très variable chez les malades atteints de paludisme grave, il n'est pas possible de formuler des recommandations générales sur le remplacement liquidien ; un bilan hydrique doit être effectué pour chaque malade et la réanimation liquidienne (réhydratation) doit être basée sur le déficit liquidien estimé. Dans un contexte de forte transmission, on observe souvent chez l'enfant une anémie sévère et une hyperventilation (parfois qualifiée de « détresse respiratoire ») qui résulte de cette anémie et d'une acidose métabolique grave, et il faut alors procéder à une transfusion sanguine. Chez l'adulte, la ligne de démarcation entre l'hyperhydratation – qui peut provoquer un œdème pulmonaire – et la sous-hydratation – qui contribue à l'état de choc, et aggrave l'acidose et l'insuffisance rénale – est très ténue. Un contrôle minutieux et fréquent de la pression veineuse jugulaire, de l'irrigation périphérique, du remplissage vasculaire, du degré d'hydratation de la peau et de la diurèse est nécessaire.

Transfusion sanguine

Le paludisme grave entraîne l'apparition rapide d'une anémie du fait que les érythrocytes, parasités ou non, sont hémolysés et/ou éliminés de la circulation par la rate. L'idéal est de pouvoir transfuser du sang frais compatible ; cependant, dans la plupart des contextes, on ne dispose pas de beaucoup de sang exempt

de virus qui ait subi des épreuves de compatibilité croisée. Comme dans le cas de la réanimation liquidienne, on ne dispose pas de suffisamment d'études sur lesquelles s'appuyer pour formuler des recommandations fortes fondées sur des bases factuelles concernant les indications d'une transfusion sanguine ; ce qui est recommandé ici repose sur l'avis des experts. Dans les zones de forte transmission, une transfusion sanguine est généralement recommandée chez les enfants dont le taux d'hémoglobine est <5 g/100 mL (hématocrite <15 %). Dans les zones de faible transmission, le seuil recommandé est de 20 % (taux d'hémoglobine : 7 g/100 mL). Il s'agit là de recommandations générales qu'il faut adapter à chaque cas individuel car les conséquences de l'apparition rapide d'une anémie sont plus graves que celles d'une anémie aiguë ou chronique dans laquelle il y a eu adaptation et compensation par un déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxygène.

Exsanguino-transfusion

Un grand nombre de rapports isolés et plusieurs séries de cas ont revendiqué les avantages de l'exsanguino-transfusion en cas de paludisme grave, mais aucun essai comparatif n'a été entrepris et il n'y a pas de consensus sur la question de savoir si elle réduit ou non la mortalité, ni sur son mode d'action. Diverses explications ont été proposées :

- en éliminant les hématies infectées de la circulation, elle abaisserait la charge parasitaire (encore que seuls les stades sanguins relativement non pathogènes soient ainsi éliminés – ce qui est également obtenu rapidement avec les dérivés de l'artémisinine) ;
- elle réduirait rapidement la charge antigénique et la quantité de toxines provenant des parasites, et de métabolites et de médiateurs toxiques produits par l'hôte ; et
- en remplaçant les hématies non parasitées rigides par des globules plus facilement déformables, elle réduirait les obstacles à la microcirculation.

L'exsanguino-transfusion exige des soins infirmiers intensifs et un volume de sang relativement important. En outre, elle comporte des risques non négligeables. Il n'y a pas de consensus sur ses indications, ses avantages et ses risques, ni sur les aspects pratiques comme le volume de sang à échanger. Dans ces conditions, il n'est pas possible de formuler une recommandation concernant le recours à l'exsanguino-transfusion.

Utilisation concomitante d'antibiotiques

Le seuil à partir duquel il faut administrer une antibiothérapie doit être fixé assez bas en cas de paludisme grave. Septicémie et paludisme grave sont associés et les signes diagnostiques se recouvrent beaucoup, notamment chez les enfants dans les zones de transmission modérée et forte. Par conséquent, *il faut administrer* un antibiotique à large spectre avec les antipaludiques à tous les enfants chez qui l'on suspecte un paludisme grave dans les zones de transmission modérée et forte, jusqu'à ce que l'on ait exclu une infection bactérienne. Après le début du traitement antipaludique, il est possible qu'une aggravation inexplicite de l'état du malade résulte

d'une surinfection bactérienne. Dans nombre de séries d'essais en Afrique, ce sont les entérobactéries (notamment les salmonelles) qui prédominaient, mais diverses autres bactéries ont été mises en évidence par hémoculture de prélèvements sanguins effectués sur des malades pour lesquels un diagnostic de paludisme grave avait été posé.

En cas de pneumopathie secondaire ou devant des signes évidents de pneumopathie de déglutition, il faut entreprendre un traitement empirique au moyen d'un antibiotique à large spectre. Chez un enfant qui présente une fièvre persistante malgré l'élimination des parasites, il faut exclure les autres causes possibles de fièvre, telles qu'une infection systémique par des salmonelles ou une infection des voies urinaires, comme cela arrive chez les malades qui portent une sonde. Cela étant, dans la plupart des états fébriles persistants, on ne trouve pas d'autre agent pathogène une fois les parasites éliminés. L'antibiothérapie doit être basée sur les résultats des tests de sensibilité après mise en culture ; à défaut, on prendra en compte le profil de sensibilité aux antibiotiques au niveau local.

Utilisation d'anticonvulsivants

Dans les cas de neuropaludisme, le traitement des convulsions au moyen de benzodiazépines par voie intraveineuse (ou à défaut, par voie rectale) ou de paraldéhyde par voie intramusculaire est analogue à celui qui est pratiqué pour des crises convulsives répétées quelle qu'en soit la cause. Dans un essai de grande ampleur en double aveugle contre placebo portant sur une injection intramusculaire unique de 20 mg de phénobarbital par kilogramme de poids corporel à titre prophylactique à des enfants atteints de neuropaludisme, la fréquence des convulsions a été réduite, mais le taux de mortalité a augmenté de manière significative. Cette augmentation de la mortalité résultait d'un arrêt respiratoire et était associée à l'administration complémentaire d'une benzodiazépine.

Une dose de 20 mg de phénobarbital par kilogramme de poids corporel ne doit pas être administrée sans assistance respiratoire. On ignore si une dose plus faible serait efficace et moins nocive, ou si une ventilation permettrait d'éviter cette augmentation de la mortalité. Faute d'informations supplémentaires, il est déconseillé d'administrer des anticonvulsivants à titre prophylactique.

Traitements déconseillés

Pour tenter de réduire le taux élevé de mortalité du paludisme grave, divers traitements adjuvants ont été évalués, mais aucun ne s'est montré efficace et nombre d'entre eux se sont même révélés nocifs. L'héparine, la prostacycline, la déféroxamine, la pentoxifylline, le dextrane de faible poids moléculaire, l'urée, les corticoïdes à haute dose, l'acide acétylsalicylique, les anticorps anti-facteur de nécrose tumorale (anti-TNF), la cyclosporine A, l'acide dichloracétique, l'adrénaline, le sérum hyperimmun, la N-acétylcystéine et l'albumine administrée en bolus sont déconseillés. Par ailleurs, l'administration de corticoïdes augmente le risque d'hémorragie gastro-intestinale et de crises convulsives, et a été associée à la prolongation du temps de sortie du coma lors d'essais contre placebo.

Traitement du paludisme grave pendant la grossesse

Au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, les femmes enceintes ont plus de risques de présenter un paludisme grave que les autres adultes, et dans les contextes de faible transmission, ce paludisme est souvent compliqué par un œdème pulmonaire et une hypoglycémie. La mortalité maternelle est d'environ 50 %, ce qui est plus élevé que chez les autres adultes. La mort fœtale et le déclenchement prématuré du travail sont fréquents.

Des doses complètes d'antipaludiques doivent être administrées sans délai par voie parentérale aux femmes enceintes atteintes de paludisme grave. L'artésunate par voie parentérale représente le traitement de choix quel que soit le trimestre de la grossesse. Le traitement doit être administré sans attendre. À défaut d'artésunate, il faut administrer de l'artémether par voie intramusculaire, et si ce dernier n'est pas disponible, la quinine par voie parentérale doit être commencée tout de suite jusqu'à ce que l'on dispose d'artésunate.

Un avis obstétrical doit être demandé très tôt. Il faut également avertir un pédiatre et contrôler fréquemment la glycémie. Il faut s'attendre à une hypoglycémie, qui est souvent récurrente si la malade est traitée par la quinine. Un paludisme grave peut également se déclarer immédiatement après l'accouchement. Une infection bactérienne du post-partum constitue une

complication courante qui doit être prise en charge comme il convient.

Traitement du paludisme grave à *P. vivax*

Bien que le paludisme à *P. vivax* soit considéré comme bénin étant donné son très faible taux de létalité, il peut néanmoins provoquer un état fébrile débilitant accompagné d'une anémie évolutive et, occasionnellement, prendre également une forme grave, comme dans le cas du paludisme à *P. falciparum*. Les manifestations du paludisme grave à *P. vivax* qui ont été rapportées comprennent : anémie sévère, thrombocytopenie, œdème pulmonaire aigu et, moins fréquemment, neuropaludisme, pancytopenie, ictère, rupture de la rate, hémoglobinurie, insuffisance rénale aiguë et choc.

Le malade doit être traité et pris en charge aussi rapidement et efficacement que pour un paludisme grave à *P. falciparum* (voir la Section 5.5.1). Après l'artésunate par voie parentérale, le traitement peut être complété par une CTA complète par voie orale ou un traitement complet par la chloroquine (dans les pays où la chloroquine est le traitement de choix). Un traitement radical complet par la primaquine doit être administré une fois que le malade s'est rétabli.

Voir la publication [La prise en charge du paludisme grave – Guide pratique, 3^e édition \(258\)](#).

5.2.2.1 Artésunate

Recommandation forte en faveur de l'intervention, Élevée qualité de l'évidence

Traitement du paludisme grave (2015)

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

Conseils pratiques

L'artésunate se présente sous la forme d'une poudre d'acide artésunique que l'on dissout dans une solution de bicarbonate de sodium (à 5 %) pour obtenir de l'artésunate de sodium. Cette solution est ensuite diluée dans environ 5 mL de dextrose à 5 % et administrée par injection intraveineuse ou injection intramusculaire au niveau de la partie antérieure de la cuisse.

La solution doit être préparée extemporanément avant chaque injection et ne doit pas être conservée. *In vivo*, l'artésunate est rapidement hydrolysé en dihydroartémisinine, la principale molécule qui est à l'origine de l'effet antipaludique. Les études sur la pharmacocinétique de l'artésunate administré par voie parentérale chez les enfants présentant un paludisme grave semblent indiquer que l'exposition tant à l'artésunate qu'à son métabolite biologiquement actif, la dihydroartémisinine, est moins importante que chez les enfants plus âgés et les adultes. Le poids corporel a été défini comme une covariable importante dans les études sur la pharmacocinétique de l'artésunate administré par voie orale et rectale, ce qui permet de penser que les jeunes enfants présentent un volume apparent de distribution plus important pour les deux composés et doivent par conséquent recevoir une dose d'artésunate par voie parentérale légèrement plus élevée afin d'atteindre une exposition comparable à celle des enfants plus âgés et des adultes.

Artésunate et hémolyse post-traitement

Une hémolyse tardive, apparaissant >1 semaine après le traitement du paludisme grave par l'artésunate, a été rapportée chez des voyageurs non immunisés hyperparasitémiques. Entre 2010 et 2012, il y a eu six rapports concernant un total de 19 voyageurs européens souffrant de paludisme grave qui ont été traités par des injections d'artésunate et ont développé une hémolyse par la suite. Tous les malades, sauf un, étaient des adultes (âge médian : 50 ans ; intervalle : 5 à 71 ans). Dans une étude prospective portant sur des enfants d'Afrique, le même phénomène a été signalé chez 5 (7 %) des 72 enfants hyperparasitémiques étudiés. L'artésunate tue rapidement les parasites au stade annulaire, lesquels sont alors éliminés des hématies par la rate ; ces érythrocytes infectés retournent ensuite dans la circulation, mais avec une durée de vie plus courte, entraînant l'hémolyse observée. L'hémolyse post-traitement est donc un événement prévisible accompagnant l'effet salvateur de l'artésunate. Les malades hyperparasitémiques doivent être suivis attentivement afin de diagnostiquer toute anémie d'apparition tardive.

Voir la [Note d'information de l'OMS sur l'anémie hémolytique tardive après le traitement à l'artésunate](#) (260).

Éléments probants

Bénéfices et risques	<p>Effets souhaitables :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tant chez les adultes que chez les enfants, l'artésunate administré par voie parentérale a évité davantage de décès que la quinine par voie parentérale (preuves de grande qualité). • Pour la voie intraveineuse, l'artésunate est administré en bolus alors que la quinine nécessite une perfusion lente. • Pour la voie intramusculaire, l'artésunate est administré dans un volume plus petit que la quinine. <p>Effets non souhaitables :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'artésunate est associé à une légère augmentation des séquelles neurologiques au moment de la sortie de l'hôpital (preuves de qualité modérée). La différence n'est plus visible au jour 28 après la sortie (preuves de qualité modérée).
-----------------------------	--

Qualité de l'évidence	<div style="background-color: #008080; color: white; padding: 2px 5px; display: inline-block;">Elevée</div>
Fiabilité globale des preuves pour tous les critères déterminants : élevée (preuves fiables).	

Justification

Approche GRADE

Dans une revue systématique de l'artésunate pour le traitement du paludisme grave (259), huit essais contrôlés randomisés avec un total de 1664 adultes et 5765 enfants ont comparé directement l'artésunate par voie parentérale à la quinine par voie parentérale. Les essais ont été menés dans divers pays d'Afrique et d'Asie, entre 1989 et 2010.

Par rapport à la quinine, l'artésunate par voie parentérale :

- a réduit la mortalité due au paludisme grave d'environ 40 % chez les adultes (RR : 0,61 ; IC à 95 % : 0,50-0,75 ; cinq essais, 1664 participants, preuves de grande qualité) ;
- a réduit la mortalité due au paludisme grave d'environ 25 % chez les enfants (RR : 0,76 ; IC à 95 % : 0,65-0,90 ; quatre essais, 5765 participants, preuves de grande qualité) ; et
- a été associé à une légère augmentation des séquelles neurologiques chez les enfants au moment de la sortie de l'hôpital (RR : 1,36 ; IC à 95 % : 1,01-1,83 ; trois essais, 5163 participants, preuves de qualité modérée), la majorité s'étant toutefois résolues spontanément petit à petit, avec peu ou pas de différence entre l'artésunate et la quinine 28 jours plus tard (preuves de qualité modérée).

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que la légère augmentation des séquelles neurologiques à la sortie après le traitement par l'artésunate était due au fait que les patients gravement malades, qui seraient décédés s'ils avaient reçu de la quinine, avaient mis plus de temps à se rétablir. Cela ne doit pas être interprété comme un signe de neurotoxicité. Bien que l'innocuité de l'artésunate administré au cours du premier trimestre de la grossesse n'ait pas été établie de manière certaine, le Groupe a estimé que les bénéfices avérés pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus en développement.

Remarques

L'artésunate par voie parentérale est recommandé comme traitement de première intention pour les adultes, les enfants, les nourrissons et les femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse.

Justification de la recommandation

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que la légère augmentation des séquelles neurologiques qui était associée à l'artésunate à la sortie de l'hôpital était due au fait que la convalescence avait été plus longue chez les patients gravement malades qui seraient décédés s'ils avaient reçu de la quinine. Cela ne doit pas être interprété comme un signe de neurotoxicité.

Bien que l'innocuité de l'artésunate au cours du premier trimestre de la grossesse n'ait pas été établie de manière certaine, le Groupe a estimé que les bénéfices avérés pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus en développement.

Recommandation forte en faveur de l'intervention

Traitement du paludisme grave chez les enfants (2015)

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

**recommandation n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE ; recommandation basée sur la modélisation pharmacocinétique.

Conseils pratiques

L'artésunate se présente sous la forme d'une poudre d'acide artésunique que l'on dissout dans une solution de bicarbonate de sodium (à 5 %) pour obtenir de l'artésunate de sodium. Cette solution est ensuite diluée dans environ 5 mL de dextrose à 5 % et administrée par injection intraveineuse ou injection intramusculaire au niveau de la partie antérieure de la cuisse.

La solution doit être préparée extemporanément avant chaque injection et ne doit pas être conservée. In vivo, l'artésunate est rapidement hydrolysé en dihydroartémisinine, la principale molécule qui est à l'origine de l'effet antipaludique. Les études sur la pharmacocinétique de l'artésunate administré par voie parentérale chez les enfants présentant un paludisme grave semblent indiquer que l'exposition tant à l'artésunate qu'à son métabolite biologiquement actif, la dihydroartémisinine, est moins importante que chez les enfants plus âgés et les adultes. Le poids corporel a été défini comme une covariable importante dans les études sur la pharmacocinétique de l'artésunate administré par voie orale et rectale, ce qui permet de penser que les jeunes enfants présentent un volume apparent de distribution plus important pour les deux composés et doivent par conséquent recevoir une dose d'artésunate par voie parentérale légèrement plus élevée pour atteindre une exposition comparable à celle des enfants plus âgés et des adultes.

Artésunate et hémolyse post-traitement

Une hémolyse tardive, apparaissant >1 semaine après le traitement du paludisme grave par l'artésunate, a été rapportée chez des voyageurs non immunisés hyperparasitémiques. Entre 2010 et 2012, il y a eu six rapports concernant un total de 19 voyageurs européens souffrant de paludisme grave qui avaient été traités par des injections d'artésunate et avaient développé une hémolyse par la suite. Hormis un malade, tous étaient des adultes (âge médian : 50 ans ; intervalle : 5–71 ans). Dans une étude prospective portant sur des enfants d'Afrique, le même phénomène a été signalé chez 5 (7 %) des 72 enfants hyperparasitémiques étudiés. L'artésunate tue rapidement les parasites au stade annulaire, lesquels sont alors éliminés des hématies par la rate ; ces érythrocytes infectés retournent ensuite dans la circulation, mais avec une durée de vie plus courte, entraînant l'hémolyse observée. L'hémolyse post-traitement est donc un événement prévisible accompagnant l'effet salvateur de l'artésunate. Les malades hyperparasitémiques doivent être suivis attentivement afin de diagnostiquer toute anémie d'apparition tardive.

Justification

Le sous-groupe dédié à la posologie a examiné l'ensemble des données de pharmacocinétique qui étaient disponibles sur l'artésunate et la dihydroartémisinine – principal métabolite biologiquement actif – après l'administration d'artésunate en cas de paludisme grave (études pharmacocinétiques publiées portant sur 71 adultes et 265 enfants) (261)(262). Des simulations de l'exposition à l'artésunate et à la dihydroartémisinine ont été effectuées pour chaque tranche d'âge. Elles ont montré une sous-exposition chez les plus jeunes enfants. Les schémas thérapeutiques révisés pour l'administration parentérale devraient permettre d'obtenir une exposition à l'artésunate et à la dihydroartémisinine équivalente dans toutes les tranches d'âge.

Autres considérations

Des doses d'artésunate par voie parentérale comprises entre 1,75 et 4 mg/kg ont été étudiées et aucune toxicité n'a été observée. Le Comité d'examen des directives de l'OMS a conclu que les bénéfices attendus par l'amélioration de l'exposition à l'antipaludique chez les enfants ne se font pas au prix d'un risque accru.

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

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Basse qualité de l'évidence

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

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

Conseils pratiques

Artéméther

L'artéméther est deux à trois fois moins actif que son principal métabolite, la dihydroartémisinine. Il peut être administré sous forme de solution huileuse pour injection intramusculaire ou par voie orale. Dans le paludisme grave à *falciparum*, la concentration de la molécule-mère reste importante après injection intramusculaire tandis que l'artésunate administré par voie parentérale est hydrolysé rapidement et presque totalement en dihydroartémisinine. Administré en intramusculaire, l'artéméther peut être absorbé plus lentement et plus irrégulièrement que l'artésunate hydrosoluble qui est absorbé de manière rapide et certaine après injection intramusculaire. Ces avantages pharmacologiques peuvent expliquer pourquoi, en clinique, l'artésunate par voie parentérale se montre supérieur à l'artéméther en cas de paludisme grave.

L'artéméther se présente sous la forme d'une solution huileuse (huile d'arachide ou de sésame) et il est administré par injection intramusculaire au niveau de la partie antérieure de la cuisse.

Dose thérapeutique : la dose initiale d'artéméther est de 3,2 mg/kg de p.c. en intramusculaire (au niveau de la partie antérieure de la cuisse). La dose d'entretien est de 1,6 mg/kg de p.c. en intramusculaire une fois par jour.

Quinine

Le traitement du paludisme grave par la quinine a été mis en place avant que les méthodes pour les essais cliniques actuels ne soient élaborées. Plusieurs sels de quinine ont été formulés pour un usage par voie parentérale, mais c'est le dichlorhydrate qui est le plus largement utilisé. Dans le cas du paludisme grave, le pic de concentration après injection intramusculaire est analogue à celui que l'on obtient après perfusion intraveineuse. Les études de pharmacocinétique montrent qu'une dose de charge de 20 mg de sel de quinine par kilogramme de poids corporel (le double de la dose d'entretien) permet d'atteindre les concentrations plasmatiques thérapeutiques en l'espace de 4 h. La dose d'entretien est de 10 mg de sel de quinine par kilogramme de poids corporel, administrée à des intervalles de 8 h, en commençant 8 h après la première dose. Si l'état du malade ne s'améliore pas sous 48 h, la dose doit être réduite d'un tiers, c'est-à-dire ramenée à 10 mg de sel de quinine par kilogramme de poids corporel toutes les 12 h.

Une administration intraveineuse rapide de la quinine est dangereuse. Chaque dose doit être administrée lentement, par perfusion à débit contrôlé (en général diluée dans du dextrose à 5 % sur une durée de 4 h). Le débit de la perfusion ne doit pas dépasser 5 mg de sel par kilogramme de poids corporel et par heure.

Alors que de nombreux antipaludiques sont prescrits sous forme de base, la quinine, pour des raisons historiques, est le plus souvent recommandée sous forme de sel (en général, du sulfate pour la voie orale et du dichlorhydrate pour la voie parentérale). Les recommandations concernant les doses de quinine et des autres antipaludiques doivent indiquer clairement s'il est fait référence au sel ou à la base ; les doses des différents sels doivent correspondre aux mêmes équivalents de base. Il ne faut jamais faire une injection intraveineuse de quinine en bolus car une hypotension mortelle peut s'ensuivre.

Le dichlorhydrate de quinine doit être administré par perfusion à débit contrôlé dans une solution saline ou une solution de dextrose. Si ce n'est pas possible, on l'administrera en intramusculaire au niveau de la partie antérieure de la cuisse ; la quinine ne doit pas être injectée dans la fesse pour éviter toute lésion du nerf sciatique. La première dose doit être divisée à raison de 10 mg/kg de p.c. dans chaque cuisse. Le dichlorhydrate de quinine non dilué à la concentration de 300 mg/mL est acide (pH 2) et son administration par voie intramusculaire est douloureuse. Il est donc préférable de l'injecter sous forme de formulation tamponnée ou dilué à une concentration comprise entre 60 et 100 mg/mL. Le gluconate est moins acide et mieux toléré que le dichlorhydrate lorsqu'il est administré par voie intramusculaire ou rectale.

Étant donné que la première dose (dose de charge) est la plus importante pour le traitement du paludisme grave, elle ne doit être réduite que si l'on est absolument certain qu'il y a eu un traitement convenable préalablement à la consultation. Bien que la quinine soit susceptible de provoquer une hypotension si elle est administrée rapidement et qu'en cas de surdosage, il y ait un risque de cécité ou de surdité, ces effets indésirables sont rares dans le traitement du paludisme grave. Les dangers d'un traitement insuffisant (à savoir une issue fatale) sont bien supérieurs à ceux que peut comporter un traitement initial excessif.

Éléments probants

Bénéfices et risques

L'artésunate par voie parentérale est-il supérieur à la quinine par voie parentérale pour prévenir les décès consécutifs au paludisme grave ?

Effets souhaitables :

- Chez les enfants >12 ans et les adultes, l'artésunate par voie parentérale évite probablement plus de décès que l'artéméther par voie intramusculaire (preuves de qualité modérée).
- Aucun essai contrôlé randomisé n'a été mené chez des enfants âgés ≤12 ans.

--

L'artéméther par voie intramusculaire est-il supérieur à la quinine par voie parentérale pour prévenir les décès consécutifs au paludisme grave ?

Effets souhaitables :

- Chez les enfants, l'artéméther est probablement équivalent à la quinine pour prévenir le décès (preuves de qualité modérée).
- Chez les enfants >5 ans et les adultes, l'artéméther pourrait être supérieur à la quinine (preuves de qualité modérée).
- L'artéméther est plus facile à administrer, nécessitant un plus petit volume de liquide pour l'injection par voie intramusculaire.

Qualité de l'évidence

Faible

L'artésunate par voie parentérale est-il supérieur à la quinine par voie parentérale pour prévenir les décès consécutifs au paludisme grave ?

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

--

L'artéméther par voie intramusculaire est-il supérieur à la quinine par voie parentérale pour prévenir les décès consécutifs au paludisme grave ?

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

Justification

Approche GRADE

Une revue systématique de l'artéméther par voie intramusculaire pour traiter le paludisme grave a compris deux essais contrôlés randomisés menés au Viet Nam dans lesquels l'artéméther a été comparé à l'artésunate chez 494 adultes, et 16 essais menés en Afrique et en Asie dans lesquels l'artéméther a été comparé à la quinine chez 716 adultes et 1447 enfants (263). Les essais ont été réalisés entre 1991 et 2009.

Par rapport à l'artésunate, l'artéméther par voie intramusculaire ne s'est pas montré aussi efficace pour prévenir les décès chez l'adulte en Asie (RR : 1,80 ; IC à 95 % : 1,09-2,97 ; deux essais, 494 participants, preuves de qualité modérée).

L'artéméther et l'artésunate n'ont pas été comparés directement dans les essais randomisés menés chez les enfants d'Afrique.

Par rapport à la quinine :

- l'artéméther par voie intramusculaire a évité un nombre similaire de décès parmi les enfants en Afrique (RR : 0,96 ; IC à 95 % : 0,76-1,20 ; 12 essais, 1447 participants, preuves de qualité modérée) ;
- l'artéméther par voie intramusculaire a évité davantage de décès chez l'adulte en Asie (RR : 0,59 ; IC à 95 % : 0,42-0,83 ; quatre essais, 716 participants, preuves de qualité modérée).

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a effectué une comparaison indirecte en examinant les comparaisons artésunate par voie parentérale/quinine et artéméther/quinine au regard de ce que l'on sait à propos de la pharmacocinétique des deux médicaments. Il a estimé que les preuves indirectes accumulées étaient suffisantes pour recommander d'utiliser l'artésunate par voie parentérale plutôt que l'artéméther par voie intramusculaire dans toutes les tranches d'âge.

--

L'artésunate par voie parentérale est-il supérieur à la quinine par voie parentérale pour prévenir les décès consécutifs au paludisme grave ?

Remarques

L'artéméther par voie intramusculaire ne doit être envisagé que lorsque l'on ne dispose pas d'artésunate par voie parentérale.

Recommandation

Traiter les enfants et les adultes présentant un paludisme grave avec de l'artésunate par voie parentérale pendant au moins 24 h.

Force de la recommandation : recommandation forte.

Justification de la recommandation

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a effectué une comparaison indirecte en examinant les comparaisons artésunate/quinine et artéméther/quinine au regard de ce que l'on sait à propos de la pharmacocinétique des deux médicaments. Le groupe a estimé que les preuves indirectes accumulées sont suffisantes pour recommander l'artésunate par rapport à l'artéméther pour toutes les tranches d'âge.

--

L'artéméther par voie intramusculaire est-il supérieur à la quinine par voie parentérale pour prévenir les décès consécutifs au paludisme grave ?

Remarques

La quinine reste une alternative pour traiter le paludisme grave lorsque l'artésunate et l'artéméther ne sont pas disponibles ou sont contre-indiqués.

Recommandation

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

Force de la recommandation : recommandation soumise à conditions.

Justification de la recommandation

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a estimé que la supériorité possible, la facilité d'administration et le meilleur profil de sécurité (événements indésirables) de l'artéméther étaient suffisants pour recommander l'artéméther par rapport à la quinine en tant qu'option de traitement de deuxième intention pour le paludisme grave.

5.2.2.3 Options thérapeutiques de pré-transfert

En cas de paludisme grave, le risque de décès est le plus élevé pendant les premières 24 heures. Pourtant, dans la plupart des pays d'endémie palustre, la durée qui s'écoule entre la décision de transfert et l'arrivée dans un établissement de santé équipé pour administrer un traitement par voie intraveineuse est généralement longue et dans ces conditions, le traitement approprié commence tardivement. Pendant ce temps, le malade peut voir son état s'aggraver ou mourir. Il est donc recommandé de lui administrer, en particulier s'il s'agit d'un jeune enfant, une première dose de l'un des traitements préconisés avant le transfert (à moins que la durée du transfert ne soit inférieure à 6 h).

Les options de traitement préalable au transfert recommandées pour les enfants <6 ans sont, par ordre de préférence, l'artésunate par voie intramusculaire, l'artésunate par voie rectale, l'artéméther par voie intramusculaire et la quinine par voie intramusculaire. Pour les enfants plus âgés et les adultes, les options thérapeutiques de pré-transfert recommandées sont, par ordre de préférence, les injections intramusculaires d'artésunate, d'artéméther et de quinine.

L'administration d'un dérivé de l'artémisinine par la voie rectale avant le transfert du malade est matériellement possible et acceptable, même au niveau de la communauté. Le seul essai sur l'utilisation de l'artésunate par voie rectale en tant que traitement de pré-transfert a montré la réduction

attendue de la mortalité des jeunes enfants, mais a mis en évidence, contre toute attente, un accroissement de la mortalité chez les enfants plus âgés et les adultes. De ce fait, l'utilisation de l'artésunate par voie rectale n'est recommandée que chez les enfants <6 ans, et uniquement lorsque l'artésunate par voie intramusculaire n'est pas envisageable.

Lorsque les malades reçoivent de l'artésunate par voie rectale, ils doivent être transportés immédiatement vers un établissement de santé de plus haut niveau disposant du traitement par voie intramusculaire ou intraveineuse. S'il est impossible de transférer le malade, le traitement par voie rectale peut être poursuivi jusqu'à ce qu'il puisse prendre des médicaments par voie orale. À ce stade, un traitement complet au moyen de la CTA recommandée pour le paludisme non compliqué devra être administré.

La dose unique d'artésunate en suppositoire égale à 10 mg/kg de p.c. doit être administrée par voie rectale dès qu'un diagnostic présomptif de paludisme grave est posé. Dans l'éventualité où le suppositoire serait expulsé dans les 30 minutes suivant son introduction dans le rectum, on introduira un second suppositoire et on tiendra les fesses serrées pendant 10 minutes pour faire en sorte que la dose d'artésunate contenue dans le suppositoire soit gardée.

Recommandation forte en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Options thérapeutiques pré-transfert (2015)

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

Lorsqu'il n'est pas possible de procéder à une injection intramusculaire d'artésunate, les enfants <6 ans doivent être traités par une dose unique d'artésunate par voie rectale (10 mg/kg de poids corporel) et orientés immédiatement vers un établissement approprié pour la suite des soins. L'artésunate ne doit pas être utilisé par voie rectale chez les enfants plus âgés et les adultes.

Conseils pratiques

Ajustement de la posologie des traitements parentéraux en cas d'insuffisance rénale ou de dysfonctionnement hépatique

Il n'y a pas lieu de modifier la posologie des dérivés de l'artémisinine en cas de dysfonctionnement des organes vitaux. En revanche, s'il y a un dysfonctionnement sévère des organes vitaux, la quinine peut s'accumuler. Si un malade atteint de

paludisme grave présente une atteinte rénale aiguë persistante ou s'il n'y a pas d'amélioration clinique au bout de 48 h, il faut réduire la dose de quinine d'un tiers et passer à 10 mg de sel par kilogramme de poids corporel toutes les 12 h. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets sous hémodialyse ou hémofiltration.

Poursuite du traitement

En cas de paludisme grave, les experts recommandent actuellement d'administrer des antipaludiques par voie parentérale pendant les 24 premières heures au minimum (que le malade se soit auparavant montré capable, ou non, de prendre des médicaments oraux), ou jusqu'à ce que le malade puisse prendre des médicaments oraux, avant de poursuivre le traitement par voie orale.

À la suite du traitement parentéral initial, une fois que le malade est capable de tolérer une thérapie orale, il est essentiel de poursuivre et d'achever le traitement au moyen d'un antipaludique efficace par voie orale, en menant à son terme un schéma thérapeutique basé sur l'administration d'une CTA efficace (artésunate + amodiaquine, artéméthér + luméfántrine ou dihydroartémisinine + pipéraquine). Si le malade a présenté des troubles de la conscience au début, les CTA contenant de la méfloquine sont à éviter car la méfloquine est associée à une incidence accrue de complications neuropsychiatriques. À défaut de CTA, il est possible d'avoir recours aux associations artésunate + clindamycine, artésunate + doxycycline, quinine + clindamycine ou quinine + doxycycline pour la poursuite du traitement. La doxycycline est préférable aux autres tétracyclines parce qu'on peut la donner une fois par jour et qu'elle ne s'accumule pas en cas d'insuffisance rénale, mais elle ne doit pas être administrée aux enfants <8 ans, ni aux femmes enceintes. Comme le traitement de 7 jours par la doxycycline ne commence que lorsque le malade a suffisamment récupéré, il se termine après le traitement par l'artésunate, l'artéméthér ou la quinine. Lorsqu'elle est disponible, il est possible d'utiliser la clindamycine à la place de la doxycycline chez l'enfant et la femme enceinte.

Soins de soutien continus

Les malades atteints de paludisme grave ont besoin de soins infirmiers intensifs, de préférence dans une unité de soins intensifs. Des contrôles cliniques doivent être effectués le plus souvent possible. Il s'agit notamment de surveiller les signes vitaux, d'évaluer la profondeur du coma et de vérifier la diurèse. La glycémie doit être vérifiée si possible toutes les 4 h, en particulier chez les malades inconscients.

Voir la publication [L'utilisation de l'artésunate rectal comme traitement pré-transfert pour le paludisme grave à Plasmodium falciparum, mise à jour 2023 \(265\)](#). Un guide de terrain est [disponible en anglais](#) – la traduction est en cours.

Éléments probants

Bénéfices et risques	<p>Effets souhaitables :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucune étude n'a comparé directement l'artésunate par voie rectale aux antipaludiques administrés par voie parentérale pour le traitement de pré-transfert. • En milieu hospitalier, l'artésunate par voie parentérale réduit davantage le nombre de décès que la quinine par voie parentérale (preuves de grande qualité) et réduit probablement davantage le nombre de décès que l'artéméthér par voie intramusculaire (preuves de qualité modérée).
Qualité de l'évidence	<p>Modérée</p> <p>Fiabilité globale des preuves pour tous les résultats déterminants : modérée (preuves modérément fiables).</p>

Justification

Approche GRADE

Dans une revue systématique du traitement de pré-transfert en cas de suspicion de paludisme grave, l'artésunate administré par voie rectale avant le transfert a été comparé à un placebo dans un seul essai contrôlé randomisé de grande envergure mené chez 17 826 enfants et adultes au Bangladesh, au Ghana et en République-Unie de Tanzanie (264).

Par rapport au placebo :

- l'artésunate par voie rectale a réduit la mortalité d'environ 25 % chez les enfants de moins de 6 ans (RR : 0,74 ; IC à 95 % : 0,59-0,93 ; un essai, 8 050 participants, preuves de qualité modérée).

- l'artésunate par voie rectale était associé à un nombre plus élevé de décès chez les enfants plus âgés et les adultes (RR : 2,21 ; IC à 95 % : 1,18-4,15 ; un essai, 4 018 participants, preuves de faible qualité).

Autres considérations

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices n'a pu trouver aucune explication plausible concernant l'augmentation de la mortalité parmi les enfants plus âgés et les adultes d'Asie ayant reçu l'artésunate par voie rectale, laquelle est peut-être due au hasard. D'autres essais apporteraient des éclaircissements, mais il est peu probable qu'ils soient menés. Le Groupe n'a par conséquent pas été en mesure de recommander son utilisation chez les enfants plus âgés et les adultes.

À défaut d'évaluations directes d'antipaludiques administrés par voie parentérale pour le traitement préalable au transfert, le Groupe d'élaboration des lignes directrices a tenu compte des bénéfices connus de l'artésunate chez les malades hospitalisés et a rétrogradé la qualité des éléments probants pour les situations de traitement de pré-transfert. Lorsque des injections intramusculaires peuvent être administrées, le Groupe recommande l'artésunate par voie intramusculaire plutôt que l'artésunate par voie rectale.

Remarques

Cette recommandation s'applique à toutes les personnes chez qui l'on suspecte un paludisme grave, y compris les nourrissons, les femmes allaitantes et les femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse.

À défaut d'artésunate par voie intramusculaire, administrer de l'artésunate par voie rectale (chez les enfants <6 ans), de l'artéméthér par voie intramusculaire ou de la quinine par voie intramusculaire.

Justification de la recommandation

À défaut de comparaisons directes avec des antipaludiques administrés par voie parentérale pour le traitement de pré-transfert, le Groupe d'élaboration des lignes directrices a tenu compte des bénéfices connus de l'artésunate chez les malades hospitalisés et a rétrogradé la qualité des éléments probants pour les situations de traitement de pré-transfert. Lorsque des injections intramusculaires peuvent être administrées, le Groupe recommande l'artésunate par voie intramusculaire plutôt que l'artésunate par voie rectale.

5.2.3 Autres aspects à prendre en considération dans le traitement du paludisme

5.2.3.1 Prise en charge des cas de paludisme dans des situations particulières

Épidémies et situations d'urgence humanitaire

Les changements environnementaux, politiques et économiques, les mouvements de population et les guerres peuvent contribuer à l'apparition ou à la réapparition du paludisme dans des zones où il a été bien contrôlé ou d'où il a été éliminé par le passé. En cas de déplacement d'un grand nombre de personnes présentant une faible immunité, voire aucune immunité, dans des zones d'endémie palustre, il y a un accroissement du risque d'épidémie de paludisme au sein de la population déplacée, tandis que le déplacement de personnes d'une zone d'endémie vers une zone où le paludisme a été éliminé peut entraîner une reprise de la transmission et un risque d'épidémie au sein de la population résidente.

Les changements climatiques peuvent également modifier les profils de transmission et la charge que le paludisme fait peser sur la planète en créant des conditions propices à la reproduction du vecteur, augmentant ainsi le risque de transmission et d'épidémie palustre.

Diagnostic parasitologique durant une épidémie

Pendant la phase aiguë d'une épidémie ou dans une situation d'urgence complexe, les locaux dotés d'équipements et de réactifs de bonne qualité pour le diagnostic en laboratoire, et

avec des techniciens compétents, sont souvent inexistants ou débordés. Il faut essayer d'améliorer la capacité diagnostique rapidement, dont l'approvisionnement en tests de diagnostic rapide. S'il n'est pas possible de réaliser des tests diagnostiques, la solution la plus pratique consiste à traiter l'ensemble des patients fébriles comme des cas suspects de paludisme, avec ce que cela comprend comme conséquences inévitables du traitement excessif du paludisme et de la prise en charge potentiellement insuffisante des autres maladies fébriles. Si cette stratégie est utilisée, il est indispensable de contrôler par intermittence la prévalence du paludisme afin de déterminer s'il s'agit de la véritable cause de la fièvre, et de modifier la politique en conséquence. Cette stratégie a parfois été désignée sous le nom de « traitement de masse des sujets fébriles ». Cela n'a rien à voir avec « l'administration de masse de médicaments », qui correspond à l'administration d'un traitement complet à base d'antipaludiques à chaque personne située dans une zone géographique définie, sans dépistage de l'infection et indépendamment de la présence de symptômes, et il ne faut pas les confondre.

Prise en charge du paludisme non compliqué à *falciparum* durant une épidémie

Les principes du traitement du paludisme non compliqué sont les mêmes que ceux décrits dans la Section 5.2. Il faut entreprendre une détection active des cas afin de faire en sorte qu'un nombre aussi important que possible de malades reçoivent le traitement adéquat, et non s'attendre à ce que les malades se rendent dans un dispensaire.

Épidémie de paludisme mixte à *falciparum* et *vivax*, ou de paludisme à *vivax*

Au cours d'une épidémie d'infection mixte, on aura recours aux CTA (à l'exception de l'artésunate + SP) pour le traitement du paludisme non compliqué car ces associations sont très efficaces contre toutes les espèces de plasmodies. Dans les zones d'épidémies à *P. vivax* uniquement, il faudra utiliser les CTA ou la chloroquine (si les souches présentes y sont sensibles).

Traitement anti-rechute pour le paludisme à *P. vivax*

Dans les situations d'épidémie, l'administration du traitement anti-rechute contre le paludisme à *vivax* (14 jours de primaquine) peut être difficile à mettre en œuvre en raison de la durée du traitement et de la difficulté à en vérifier l'observance. Si les dossiers sont bien tenus, ce traitement peut être administré au cours de la période qui fait suite à l'épidémie aux malades ayant reçu des schizonticides sanguins.

Contexte d'élimination du paludisme

Recours aux gamétocytocides pour réduire la transmission

Les CTA réduisent notablement le portage de gamétocytes et la transmission de *P. falciparum*, mais cet effet n'est pas total et les malades présentant une gamétocytemie peuvent être infectieux pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, malgré une CTA. La stratégie consistant à administrer une dose unique de primaquine pour réduire l'infectivité et ainsi la transmission de *P. falciparum* a été beaucoup utilisée dans les zones de faible transmission. La primaquine utilisée en tant que gamétocytocide de *P. falciparum* joue un rôle bien précis dans les programmes visant à éliminer le paludisme à *P. falciparum*. Pour que les gamétocytocides puissent réduire la transmission du paludisme au sein de la population, ces médicaments doivent être administrés à une grande partie des malades. L'OMS recommande d'ajouter une dose unique de primaquine (0,25 mg de base par kilogramme de poids corporel) à la CTA dans le cas du paludisme non compliqué à *falciparum*, pour faire office de gamétocytocide, en particulier dans le cadre de programmes d'élimination. D'après une analyse récente des éléments probants relatifs à la sécurité et à l'efficacité de la primaquine utilisée en tant que gamétocytocide de *P. falciparum*, une dose unique de 0,25 mg de base par kilogramme de poids corporel est efficace pour contrer l'infectivité vis-à-vis du moustique tout en présentant peu de risque de provoquer une toxicité grave chez les personnes traitées, quel que soit les variants G6PD dont elles sont porteuses. Par voie de conséquence, le statut du malade vis-à-vis du déficit en G6PD n'a pas besoin d'être

déterminé avant que la primaquine ne soit utilisée dans cette indication.

Paludisme à *falciparum* résistant à l'artémisinine

La résistance à l'artémisinine dans le paludisme à *P. falciparum* s'observe désormais dans certaines régions du Cambodge, de la République démocratique populaire lao, du Myanmar, de la Thaïlande et du Viet Nam. Il n'existe actuellement aucun élément attestant d'une résistance à l'artémisinine en dehors de ces zones. L'avantage des artémisines par rapport aux autres antipaludiques réside dans le fait qu'elles tuent les parasites circulants au stade annulaire, accélérant ainsi la réponse thérapeutique. En cas de résistance, cet effet est perdu. Il s'ensuit que l'élimination des parasites est ralentie, et que les taux d'échec des CTA et la gamétocytemie augmentent. La réduction de l'efficacité de l'artémisinine fait peser une pression de sélection plus importante sur les médicaments associés vis-à-vis desquels la résistance augmente également. Cette situation constitue une grave menace. Par le passé, des parasites résistants à la chloroquine ont émergé près de la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande, puis se sont propagés à travers l'Asie et l'Afrique, au détriment de millions de vies. Au Cambodge, où la résistance à l'artémisinine est la plus préoccupante, aucun des schémas thérapeutiques actuellement recommandés ne donne des taux de guérison acceptables (>90 %) et continuer à avoir recours à des protocoles de traitement inefficaces exacerbe la propagation de la résistance. Dans ce pays, l'utilisation de l'association atovaquone-proguanil au lieu des CTA a entraîné l'émergence très rapide d'une résistance à l'atovaquone.

Cette situation est dangereuse et évolue rapidement. Dans ces circonstances, il n'est pas possible d'établir des directives thérapeutiques locales qui reposent sur des bases factuelles solides ; toutefois, il y a tout lieu de craindre que les risques associés à la poursuite de l'utilisation de protocoles inefficaces sont supérieurs aux risques associés à l'utilisation de nouveaux protocoles n'ayant pas fait l'objet d'essais au préalable, mais constitués d'antipaludiques généralement sans danger. Aux niveaux de résistance actuels, l'activité antipaludique des dérivés de l'artémisinine est encore non négligeable ; de ce fait, des traitements plus longs avec des associations déjà utilisées ou de nouvelles associations, ou encore des traitements avec de nouveaux médicaments associés (artésunate + pyronaridine, par exemple), peuvent s'avérer efficaces. Il faut d'urgence mener des études afin de déterminer les traitements les plus appropriés pour le paludisme résistant à l'artémisinine.

Il est fortement recommandé d'ajouter la primaquine en dose unique (en tant que gamétocytocide) à tous les schémas thérapeutiques du paludisme à *falciparum*, comme décrit dans la Section 5.2.5. Pour le traitement du paludisme grave dans les zones où la résistance à l'artémisinine est déjà présente, il est recommandé d'administrer des doses complètes d'artésunate et de quinine par voie parentérale, comme décrit dans la Section 5.5.

5.2.3.2 Qualité des antipaludiques

Les deux grandes classes de médicaments de mauvaise qualité comprennent d'une part les médicaments *falsifiés* (contrefaits), pour lesquels il y a intention criminelle de tromper et qui contiennent une faible quantité de principe actif, voire aucun principe actif (et souvent d'autres substances potentiellement nocives), et d'autre part, les médicaments de *qualité inférieure* dans lesquels le fabricant légal n'a pas incorporé les bonnes quantités de principe actif et/ou d'excipients, ou bien qui n'ont pas été conservés correctement ou qui ont été conservés trop longtemps, et qui se sont dégradés. Dans certaines régions, l'existence de comprimés ou d'ampoules falsifiés ne contenant aucun principe actif pharmaceutique ou en quantités minimales pose un grave problème. Sur le lieu des soins, ils peuvent être impossibles à distinguer du produit original. Ils peuvent entraîner un risque d'administration de doses insuffisantes et des taux élevés d'échec thérapeutique, donnant lieu à une fausse impression de résistance. Ils peuvent également favoriser l'apparition d'une pharmacorésistance en entraînant des taux sanguins infrathérapeutiques de médicaments. En outre, certains de leurs composants peuvent être toxiques.

Les médicaments de qualité inférieure découlent d'une fabrication et d'une formulation de mauvaise qualité, d'une instabilité chimique ou d'une conservation inappropriée ou trop longue. L'artémisinine et ses dérivés, en particulier, présentent une instabilité chimique intrinsèque qui est nécessaire à leur action biologique mais qui pose des problèmes sur le plan pharmaceutique, tant lors de leur fabrication que lors de leur association avec d'autres composés (coformulation). Ces problèmes d'instabilité sont accentués en milieu tropical. Il est donc particulièrement important de disposer de normes de qualité rigoureuses pour cette classe de produits. Les antipaludiques sont souvent

conservés dans des conditions de chaleur et d'humidité importantes, et vendus après la date de péremption.

Dans bien des zones d'endémie palustre, une grande partie des antipaludiques utilisés sont des génériques achetés dans le secteur privé. Ils peuvent contenir la quantité appropriée de médicament antipaludique mais, à cause de leur formulation, ne pas être correctement absorbés. Les antipaludiques doivent être fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication, contenir les quantités adéquates de médicament et d'excipients, présenter une biodisponibilité (démontrée) similaire à celle du produit de référence, avoir été conservés dans des conditions appropriées et être administrés avant leur date de péremption.

Des outils permettant d'évaluer la qualité des médicaments aux points de vente sont en développement, mais dans la plupart des pays, la capacité des organismes de réglementation pharmaceutique pour contrôler la qualité des médicaments reste limitée. Les cadres juridique et réglementaire doivent être renforcés et la collaboration entre les organismes de réglementation pharmaceutique et les autorités chargées de faire respecter la loi, les douanes et les autorités fiscales devrait être accentuée afin de s'attaquer de manière plus efficace au problème que représentent les médicaments falsifiés. Les points de distribution du secteur privé devraient recevoir plus d'informations et travailler plus activement avec les organismes de réglementation. En collaboration avec d'autres institutions des Nations Unies, l'OMS a mis en place un système international de préqualification des fabricants de CTA qui repose sur le respect des normes de fabrication et de qualité recommandées au niveau international. La liste des fabricants d'antipaludiques qui ont été préqualifiés figure sur le site Web du Programme de préqualification géré par l'OMS (266).

Recommandation de pratique clinique

Qualité des antipaludiques (2015)

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

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

Lors de l'adaptation et de la mise en œuvre des présentes lignes directrices, les pays devront également renforcer leurs systèmes visant à suivre et évaluer leurs programmes nationaux. Les systèmes doivent permettre aux pays de suivre la mise en œuvre et les répercussions des nouvelles recommandations, de mieux orienter leurs programmes vers les zones et les populations qui en ont le plus besoin, et de

détecter une perte d'efficacité des antipaludiques et une pharmacorésistance dans les meilleurs délais.

Surveillance systématique

L'OMS s'attache à promouvoir la couverture universelle par les tests diagnostiques et le traitement antipaludique, ainsi que le renforcement des systèmes de surveillance du

paludisme. Dans l'initiative *Test, Treat, Track* (Tester, Traiter, Suivre [TTS]), il est recommandé de soumettre tous les cas *suspects* de paludisme à un test de diagnostic, de traiter tous les cas *confirmés* avec des antipaludiques de qualité garantie et de suivre la maladie de manière régulière grâce à des systèmes de surveillance précis. La surveillance et le traitement effectués sur la base des cas de paludisme confirmés se traduira par une meilleure compréhension de la charge de morbidité et permettra aux programmes nationaux de lutte contre le paludisme d'affecter leurs ressources là où elles sont le plus nécessaire.

Efficacité thérapeutique

Le suivi de l'efficacité thérapeutique dans le paludisme à falciparum nécessite d'évaluer les résultats obtenus sur le plan clinique et parasitologique pendant au minimum les 28 premiers jours qui suivent l'instauration d'un traitement approprié, et de surveiller la réapparition des plasmodies dans le sang. La durée précise du suivi post-thérapeutique est déterminée par la demi-vie d'élimination du médicament associé présent dans la CTA évaluée. Des outils pour le suivi de l'efficacité des médicaments antipaludiques sont disponibles sur le [site Web de l'OMS](#).

Le génotypage par PCR doit être utilisé pour suivre l'efficacité thérapeutique des antipaludiques contre *P. falciparum* en faisant la différence entre recrudescence (véritable échec thérapeutique) et nouvelle infection.

Un antipaludique qui est recommandé dans la politique nationale en matière de traitement antipaludique doit être modifié si la proportion totale d'échecs thérapeutiques est $\geq 10\%$, telle qu'évaluée *in vivo* par le suivi de l'efficacité thérapeutique. Lorsque l'efficacité du traitement a tendance à baisser significativement au fil du temps, cela doit attirer l'attention des responsables des programmes qui doivent alors entreprendre un suivi plus fréquent et se préparer à un éventuel changement de politique, même si les taux d'échec n'atteignent pas encore le seuil $\geq 10\%$.

Résistance

On entend par résistance aux antipaludiques la capacité qu'a une souche plasmodiale à survivre et/ou à se multiplier malgré l'administration et l'absorption d'un médicament donné à des doses égales ou supérieures à celles qui sont habituellement recommandées, sous réserve que l'exposition au médicament soit suffisante. La résistance aux médicaments antipaludiques survient à la suite de la sélection de plasmodies porteuses de modifications génétiques (mutations ou amplifications géniques) qui leur confèrent une sensibilité réduite. Une pharmacorésistance est attestée vis-à-vis de toutes les classes d'antipaludiques, y compris les

dérivés de l'artémisinine, et elle représente une menace importante pour la lutte contre le paludisme.

L'utilisation généralisée et inappropriée des antipaludiques exerce une forte pression de sélection sur les parasites du paludisme et entraîne des niveaux de résistance élevés. Associer des antipaludiques dotés de mécanismes d'action différents et assurer des taux de guérison élevés grâce à une parfaite observance des bons schémas thérapeutiques peuvent permettre d'éviter cette résistance ou de considérablement ralentir son apparition. Si l'on associe des médicaments dont les mécanismes de résistance sont différents, l'apparition et la propagation de la résistance devraient également être ralenties.

L'évaluation clinique et parasitologique de l'efficacité thérapeutique doit comprendre les éléments suivants :

- la confirmation de la qualité des antipaludiques étudiés ;
- le génotypage moléculaire afin de faire la différence entre réinfection et recrudescence, et d'identifier les marqueurs génétiques de la pharmacorésistance ;
- des études pour déterminer la sensibilité des parasites aux antipaludiques en culture ; et
- la mesure des concentrations des médicaments antipaludiques afin d'évaluer l'exposition en cas de réponse thérapeutique lente ou d'échec thérapeutique.

Pharmacovigilance

Les gouvernements devraient disposer de systèmes de pharmacovigilance efficaces (à l'instar du registre des grossesses de l'OMS) pour surveiller l'innocuité de l'ensemble des médicaments, dont les antipaludiques. Les profils d'innocuité des antipaludiques actuellement recommandés sont plutôt bien décrits et s'appuient sur une base de données factuelles générée à partir de plusieurs milliers de participants (données issues principalement d'essais cliniques) ; toutefois les effets indésirables rares, mais graves des médicaments, ne seront pas détectés au cours des essais cliniques de cette envergure, en particulier s'ils se produisent principalement chez les jeunes enfants, les femmes enceintes ou les personnes présentant une comorbidité, ces populations étant généralement sous-représentés dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares mais graves ne sont par conséquent mis en évidence que dans les études prospectives de phase IV après mise sur le marché ou dans les systèmes de pharmacovigilance basés sur la population. Il y a notamment urgence à recueillir davantage de données sur l'innocuité des CTA au cours du premier trimestre de la grossesse, ainsi que sur les interactions potentielles entre les antipaludiques et d'autres médicaments d'usage courant.

Recommandation de pratique clinique

Suivi de l'efficacité des antipaludiques (2015)

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

Conseils pratiques

Un suivi systématique de l'efficacité des médicaments antipaludiques est nécessaire pour assurer une prise en charge efficace des cas et une détection précoce de la résistance. L'OMS recommande de tester l'efficacité des traitements antipaludiques de première et de deuxième intention au moins une fois tous les 24 mois dans l'ensemble des sites sentinelles. Les données recueillies à partir des tests menés selon le protocole standard servent de base aux politiques nationales de traitement.

Voir les [outils pour le suivi de l'efficacité des médicaments antipaludiques](#) et la publication *Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy* (267) qui comprennent des outils et matériels pour mener des tests typiques d'efficacité thérapeutique. Il s'agit d'une référence pour les programmes nationaux et les investigateurs qui mènent des études de surveillance systématique visant à évaluer l'efficacité des médicaments qui ont déjà été homologués.

Citons également les autres références bibliographiques suivantes :

- [Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy: genotyping to identify parasite populations](#) (268)
- [Report on antimalarial drug efficacy, resistance and response: 10 years of surveillance \(2010-2019\)](#) (269)

5.3 Adaptation et mise en œuvre au niveau national

Les présentes lignes directrices offrent un cadre général pour les politiques relatives au diagnostic et au traitement du paludisme dans le monde. Toutefois, les responsables de l'élaboration des politiques nationales devront adapter ces recommandations en fonction des priorités locales, de l'épidémiologie du paludisme, de la pharmacorésistance du parasite et des ressources nationales.

Le processus de prise de décision au niveau national

Les décideurs nationaux sont encouragés à adopter des stratégies susceptibles de profiter à tous, transparentes et rigoureuses. Une participation large et sans restriction des parties prenantes dans la conception et la mise en œuvre des programmes nationaux de lutte contre le paludisme aidera à garantir leur faisabilité, leur adéquation, leur équité et leur acceptabilité. La transparence et l'absence de tout conflit d'intérêts financiers atténuera la méfiance et les conflits, tandis que des processus rigoureux reposant sur des bases factuelles permettront de prendre les meilleures décisions possibles pour la population.

Informations requises pour la prise de décision au niveau national

La sélection des antipaludiques de première et deuxième intention nécessitera des données nationales fiables sur leur efficacité et la résistance des parasites, ce qui, par voie de conséquence, nécessite que des systèmes de surveillance et de suivi appropriés soient en place (voir la section Suivi de l'efficacité et de la sécurité des antipaludiques). Dans certains pays, le groupe qui adapte les lignes directrices pour un usage national

peut avoir à réévaluer l'ensemble des données mondiales en les remplaçant dans le contexte propre auxdits pays. Les tableaux GRADE peuvent servir de base pour cette évaluation. Les décisions relatives à la couverture, à la faisabilité, à l'acceptabilité et au coût peuvent nécessiter la contribution de divers professionnels de santé, représentants de la communauté, économistes de la santé, universitaires et administrateurs du système de santé.

Possibilités et risques

Les recommandations formulées dans les présentes lignes directrices offrent la possibilité d'améliorer encore la prise en charge des cas de paludisme, de réduire la morbidité et la mortalité qui sont évitables, et de contribuer à la poursuite des efforts en vue de l'élimination. Si l'on ne parvient pas à mettre en œuvre les principes fondamentaux de la polythérapie et de l'usage rationnel des antipaludiques, cela risque de faciliter l'apparition et la propagation de la pharmacorésistance, ce qui pourrait anéantir tous les acquis récents en matière de lutte contre le paludisme et d'élimination du paludisme.

Choix de la stratégie et des outils pour la prise en charge des cas : principes généraux**Choisir une stratégie diagnostique**

Les deux méthodes que l'on considère actuellement comme étant adaptées pour la prise en charge courante des malades sont l'examen au microscope optique et les tests de diagnostic rapide (TDR). Il est possible d'adopter différentes stratégies en fonction des structures de soins de santé. Le choix entre les TDR et la

microscopie dépend de la situation locale, notamment des compétences disponibles, du nombre de cas, de l'épidémiologie du paludisme et de l'utilisation de l'examen microscopique pour le diagnostic d'autres maladies. Lorsque le nombre de malades fébriles est important, l'examen microscopique sera probablement moins coûteux que les TDR ; toutefois, la microscopie à haut débit et de grande qualité peut s'avérer plus difficile à réaliser d'un point de vue opérationnel. Bien qu'un certain nombre de TDR permettent de diagnostiquer tant les infections à *P. falciparum* que les infections à *P. vivax*, la microscopie présente d'autres avantages, parmi lesquels la possibilité de procéder à une numération parasitaire précise (et ainsi de caractériser une densité parasitaire élevée), d'établir un pronostic dans le cas du paludisme grave, de déterminer les autres espèces de plasmodies et d'évaluer la réponse au traitement antipaludique dans le temps. La microscopie peut aider à trouver d'autres causes à la fièvre. Une microscopie optique de qualité élevée nécessite un personnel qualifié et parfaitement formé, de bons réactifs pour la coloration, des lames propres et, généralement, de l'électricité pour faire fonctionner le microscope. Elle nécessite également un système d'assurance de la qualité qui, souvent, n'est pas bien organisé dans les pays d'endémie palustre.

Dans nombre de régions, les sujets impaludés sont traités en dehors des services de santé formels, par exemple dans la communauté, à domicile ou par des prestataires privés. Généralement, l'examen microscopique n'est pas réalisable dans la communauté, mais il se peut que les TDR soient disponibles, permettant de poser avec certitude le diagnostic du paludisme et d'assurer une prise en charge adaptée des affections fébriles. La sensibilité moyenne des TDR mettant en évidence HRP2 est généralement supérieure à celle des TDR détectant la pLDH de *P. falciparum*. Mais ces derniers sont légèrement plus spécifiques car l'antigène HRP2 peut persister dans le sang pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, après un traitement efficace. Les TDR mettant en évidence la présence d'HRP2 ne sont pas adaptés pour détecter un échec thérapeutique. Les TDR sont légèrement moins sensibles pour détecter *P. malariae* et *P. ovale*. Le programme OMS d'évaluation des TDR du paludisme fournit des données comparatives sur les performances des TDR afin d'aider les acheteurs à faire leur choix. Depuis 2008, 210 produits ont été évalués dans le cadre de cinq séries de tests (197).

Pour le diagnostic du paludisme grave, l'examen microscopique est préférable en ce sens qu'il permet de poser le diagnostic du paludisme et d'évaluer d'autres paramètres importants pour le pronostic chez les sujets gravement malades (tels que la numération parasitaire, le stade de développement des parasites et le pigment présent dans les leucocytes). Dans les cas de paludisme grave, un TDR peut toutefois être utilisé pour confirmer le diagnostic de paludisme rapidement de façon que le traitement antipaludique par voie parentérale puisse être initié immédiatement. Mais dans la mesure du possible, il convient d'examiner des frottis sanguins au microscope et de suivre la parasitémie fréquemment (par exemple, toutes les 12 h) au cours des 2 à 3 premiers jours de traitement afin de surveiller la réponse.

Choisir la CTA

Il a été montré qu'en l'absence de résistance, toutes les CTA recommandées entraînent des taux de guérison parasitologique >95 %. Même si les dérivés de l'artémisinine présentent de légères différences en ce qui concerne l'absorption, la biodisponibilité et la tolérabilité après administration par voie orale, rien n'indique que ces différences sont significatives sur le plan clinique pour les formes pharmaceutiques actuellement disponibles. Ce sont les propriétés du médicament associé et le niveau de résistance vis-à-vis de ce dernier qui déterminent l'efficacité d'une forme pharmaceutique.

Les responsables de l'élaboration des politiques doivent également prendre en considération les éléments suivants :

- les données locales sur l'efficacité thérapeutique de la CTA ;
- les données locales sur la pharmacorésistance ;
- le profil des effets indésirables des médicaments associés utilisés dans les CTA ;
- la disponibilité de formes pharmaceutiques appropriées afin de garantir l'observance ;
- le coût.

Dans certaines régions d'Asie du Sud-Est, la résistance à l'artémisinine nuit à l'efficacité des CTA et fait peser une pression de sélection plus importante sur les médicaments associés. Ailleurs, rien ne prouve de manière concluante qu'il y ait une réduction de la sensibilité aux artémisinines ; en conséquence, l'efficacité des médicaments associés est le facteur qui détermine le choix de la CTA et l'on doit tenir compte des éléments suivants :

- une résistance à la méfloquine a été observée dans certaines régions continentales d'Asie du Sud-Est où ce médicament a été utilisé de manière intensive. Il n'en reste pas moins que l'association de la méfloquine avec l'artésunate est très efficace, sauf en présence d'une résistance à l'artémisinine. La résistance aux deux constituants de l'association artésunate + méfloquine a amoindri son efficacité dans l'ouest du Cambodge, à l'est du Myanmar et à l'est de la Thaïlande ;
- la luméfántrine partage une certaine résistance croisée avec la méfloquine, mais cela n'a altéré son efficacité dans aucune des zones où l'association artéméter + luméfántrine a été utilisée, en dehors de l'Asie du Sud-Est ;
- jusqu'à récemment, rien n'indiquait qu'il y ait une résistance à la pipéraquline où que ce soit, mais on observe désormais une réduction de la sensibilité dans l'ouest du Cambodge. Ailleurs, l'association dihydroartémisinine + pipéraquline est très efficace ;
- la résistance à la SP restreint son utilisation en association avec l'artésunate dans les quelques zones où l'on observe encore une sensibilité ;
- l'amodiaquine reste efficace en association avec l'artésunate dans certaines régions d'Afrique et dans les Amériques, même si ailleurs, la résistance à ce médicament était répandue avant son introduction dans une CTA.

Aspects à prendre en considération pour l'utilisation d'une

combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

L'artémisinine par voie orale et ses dérivés (tels que l'artésunate, l'artéméther et la dihydroartémisinine) ne doivent pas être utilisés seuls. Afin de simplifier le processus, d'améliorer l'observance et de limiter la possibilité d'utiliser l'artémisinine par voie orale en monothérapie, on préférera nettement les CTA à dose fixe aux comprimés coemballés sous plaquette thermoformée ou présentés en vrac et distribués simultanément, et on aura recours aux CTA lorsqu'elles sont immédiatement disponibles. Des associations à dose fixe sont désormais disponibles pour l'ensemble des CTA recommandées, à l'exception de l'artésunate + SP. L'association à dose fixe artésunate + amodiaquine est plus efficace que les comprimés en vrac, vraisemblablement car elle permet d'assurer la posologie voulue. Malheureusement, des formulations pédiatriques ne sont pas encore disponibles pour l'ensemble des CTA.

Le choix des CTA dans un pays ou une région donné(e) doit reposer sur une efficacité et une observance optimales, lesquelles peuvent être obtenues en :

- réduisant au minimum le nombre de formes pharmaceutiques en réserve pour chaque schéma thérapeutique recommandé ;
- utilisant, lorsqu'elles sont disponibles, les formulations solides au lieu des formulations liquides, même pour les jeunes malades.

Même si les dérivés de l'artémisinine présentent de légères différences en ce qui concerne l'absorption et la biodisponibilité après administration par voie orale, rien n'indique que ces différences sont significatives sur le plan clinique pour les formes pharmaceutiques actuellement disponibles. Ce sont les propriétés pharmacocinétiques du médicament associé et le niveau de résistance vis-à-vis de ce dernier qui déterminent en grande partie l'efficacité et le choix des associations thérapeutiques. En dehors de l'Asie du Sud-Est, rien ne prouve pour l'heure de manière concluante qu'il y ait une réduction de la sensibilité aux artémisines ; en conséquence, l'efficacité du médicament associé est le principal facteur qui détermine le choix de la CTA, selon les principes suivants :

- les médicaments utilisés dans le cadre du TPIg, de la CPS ou de la chimioprophylaxie ne doivent pas être utilisés comme traitements de première intention dans le pays ou la région concerné(e) ;
- la résistance à la SP restreint l'utilisation de l'association artésunate + SP aux zones où l'on observe encore une sensibilité. En conséquence, dans la majorité des pays d'endémie palustre, les CTA de première intention restent très efficaces même si les profils de résistance évoluent au fil du temps et doivent faire l'objet d'un suivi étroit.

Choix des formes pharmaceutiques

Grâce à l'utilisation d'associations à dose fixe, le principe fondamental de la combinaison thérapeutique sera scrupuleusement respecté. Les monothérapies ne doivent pas être utilisées, si ce n'est en tant que traitement par voie

parentérale du paludisme grave ou chimioprophylaxie par SP, et des mesures doivent être prises pour réduire leur présence sur le marché et finir par les en retirer totalement. Des associations à dose fixe sont désormais disponibles pour l'ensemble des CTA recommandées, à l'exception de la combinaison artésunate + SP.

Les formulations pédiatriques doivent permettre d'obtenir une posologie précise sans avoir à casser de comprimés et devraient favoriser l'observance du fait de leur acceptabilité par les enfants. Des formulations pédiatriques sont actuellement disponibles pour les associations artéméther + luméfantrine, dihydroartémisinine + pipéraquline et artésunate + méfloquine.

Autres aspects opérationnels liés à la gestion d'un traitement efficace

Un malade retirera le plus de bénéfices d'une CTA s'il peut recevoir le traitement dans les 24 à 48 h qui suivent l'apparition des symptômes. La capacité de ces traitements à réduire la transmission au niveau de la population est conditionnée par l'obtention d'un taux élevé de couverture et par l'intensité de la transmission. Par conséquent, pour optimiser les bienfaits du déploiement des CTA, il faut que celles-ci soient disponibles dans les services de santé publique, le secteur privé et la communauté, sans qu'il n'y ait aucun obstacle financier ou matériel à leur accessibilité. Une stratégie visant à garantir un accès à tous (notamment la prise en charge du paludisme dans la communauté dans le cadre de la prise en charge intégrée des cas) doit reposer sur une analyse des systèmes de santé nationaux et locaux, et pourra nécessiter la modification des dispositions législatives et une autorisation réglementaire avec, éventuellement, des ajustements locaux complémentaires basés sur le suivi du programme et la recherche opérationnelle. Afin de tirer le meilleur parti des avantages que présente un traitement efficace, il s'avère nécessaire de diffuser à grande échelle les directives thérapeutiques nationales, d'émettre des recommandations claires, de rédiger des documents appropriés d'information, d'éducation et de communication, de suivre le processus de déploiement, l'accès et la couverture, et de distribuer des antipaludiques bien conditionnés.

Prise en charge du paludisme dans la communauté

La prise en charge communautaire est une stratégie recommandée par l'OMS afin d'améliorer l'accès à un traitement rapide et efficace des accès palustres qui soit dispensé par des membres de la communauté dûment formés et vivant le plus près possible des malades. Dans ce contexte, l'utilisation des CTA est pratique, acceptable et efficace (270). Le traitement pré-transfert par l'artésunate rectal en cas de paludisme grave et l'utilisation des TDR sont également recommandés dans ce cadre. La prise en charge communautaire du paludisme doit être associée à la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant dans la communauté, laquelle assure la couverture des maladies de l'enfance prioritaires en dehors des établissements de santé. Éducation pour la santé

Depuis l'hôpital jusqu'à la communauté, l'éducation est essentielle pour optimiser le traitement antipaludique. Des directives claires rédigées dans la langue utilisée localement, des affiches, des panneaux muraux, des vidéos et autres matériels pédagogiques, des campagnes de sensibilisation du grand public,

l'éducation des vendeurs et autres dispensateurs à qui l'on fournira des matériels d'information, tout cela peut améliorer la connaissance qu'a la population du paludisme, et contribuer à ce que les prescriptions et l'observance du traitement soient plus satisfaisantes et que les malades soient effectivement transférés si cela est nécessaire. Cela permettra en outre de réduire l'utilisation inutile d'antipaludiques.

Observance du traitement

L'observance du traitement par le patient est un déterminant majeur de la réponse aux antipaludiques étant donné que la plupart des traitements sont pris au domicile sans supervision médicale. Les études qui portent sur l'observance du traitement indiquent que les schémas thérapeutiques en 3 jours, comme

ceux que l'on utilise pour les CTA, sont relativement bien suivis à condition que les malades ou les personnes qui s'en occupent aient reçu des explications suffisantes au moment de la prescription ou de la délivrance. Les prescripteurs, les vendeurs et les prestataires de services doivent donc fournir une explication claire et compréhensible sur la façon d'utiliser les médicaments. La coformulation (association de plusieurs médicaments dans une même forme pharmaceutique) contribue probablement de manière considérable à l'observance. Des conditionnements pratiques comme les plaquettes thermoformées favorisent également la prise complète du traitement et de doses correctes.

Recommandation de pratique clinique

Adaptation et mise en œuvre au niveau national (2015)

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

Conseils pratiques

La pharmacovigilance est la pratique consistant à surveiller les effets des médicaments après leur homologation, en particulier pour identifier et évaluer les effets indésirables qui n'ont encore jamais été signalés. Le document [A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines](#) (en anglais) (271) fournit une approche étape par étape pour la pharmacovigilance des antipaludiques. Conçu pour les responsables de la santé, les planificateurs et les autres agents de santé, il porte sur la pharmacovigilance active et passive, la notification, la surveillance des événements et d'autres facteurs clés.

Recommandation de pratique clinique

Adaptation et mise en œuvre au niveau national (2022)

Les médicaments utilisés comme traitements de première intention ne doivent pas être utilisés dans le cadre du traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIg), de la chimioprévention du paludisme pérenne (CPP), de la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS), du traitement préventif intermittent des enfants d'âge scolaire (TPIes) ou de l'administration de masse de médicaments (AMM).

Recommandation de pratique clinique

Adaptation et mise en œuvre au niveau national (2015)

Dans la mesure du possible :

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

6. Interventions au cours de la phase finale d'élimination et prévention de la reprise de la transmission

Dans la *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030* (4), tous les pays d'endémie palustre sont instamment invités à accélérer les efforts vers l'élimination et l'obtention du statut exempt de paludisme. L'OMS recommande à tous les pays de garantir l'accès à la prévention, au diagnostic et au traitement du paludisme dans le cadre de la couverture sanitaire universelle ; les recommandations relatives à ces stratégies se trouvent dans les Sections 4 (Prévention) et 5 (Prise en charge des cas) des présentes lignes directrices.

Dans les pays ou les zones où la transmission a été ramenée à de très faibles ou faibles niveaux, d'autres interventions sont nécessaires pour éliminer le paludisme. Ces interventions doivent :

- accélérer la diminution de la transmission du paludisme à un niveau tel qu'il devienne possible d'exercer une surveillance intensive, c'est-à-dire un suivi de chaque cas ;
- cibler les groupes spécifiques qui présentent un risque accru d'infection et qui sont susceptibles de ne pas être suffisamment atteints par les services classiques de prévention et de traitement ; et
- intervenir en réponse à chaque cas et chaque foyer pour interrompre la transmission.

Les activités menées dans des contextes proches de l'élimination seront plus efficaces pour réduire la transmission si elles sont adaptées à la répartition du réservoir des infections palustres. Les recommandations pour la phase finale de l'élimination se divisent donc en trois catégories d'interventions possibles :

- les stratégies de « masse », appliquées à l'ensemble de la population d'une zone géographique définie, qu'il s'agisse d'un hameau, d'un canton ou d'un district ;
- les stratégies « ciblées », appliquées aux personnes qui présentent un risque accru d'infection par rapport à la

population générale ; et

- les stratégies « réactives », mises en œuvre en réponse à des cas individuels.

À des niveaux de transmission très faibles et faibles, les cas de paludisme ont tendance à être regroupés d'un point de vue géographique et en fonction de facteurs de risque communs(272) (273). Les stratégies ciblées et réactives reposent sur le principe selon lequel des interventions appliquées à un petit sous-ensemble de la population ou à une petite zone de la communauté présumé(e) englober le réservoir infectieux pourraient réduire la transmission globale. Pour donner une bonne représentation des répercussions potentielles de l'intervention sur la transmission, les critères clés sont mesurés à l'échelle de la communauté et pas seulement parmi les personnes qui reçoivent réellement l'intervention ou y participent.

Dans les contextes de post-élimination, les programmes de lutte contre le paludisme doivent continuer à intervenir activement afin d'empêcher la reprise de la transmission. Les pays devront veiller à ce que les services de diagnostic et de traitement soient disponibles partout dans le cadre de la couverture sanitaire universelle car des cas importés peuvent être découverts n'importe où et n'importe quand. Toutefois, l'ampleur et l'intensité des activités supplémentaires au cours de la période qui suit l'élimination dépendront du système de santé et du potentiel paludogène de la zone, c'est-à-dire du degré de réceptivité à la transmission, et du risque ou du taux d'importation des infections palustres. Des stratégies ciblant des zones ou des groupes particuliers – parce qu'ils sont à risque élevé ou qu'une infection importée ou introduite a été identifiée – sont nécessaires dans les contextes de post-élimination où l'on s'efforce de prévenir la reprise de la transmission.

6.1 Interventions recommandées pour une mise en œuvre massive dans des zones géographiques définies

Dans les régions proches de l'élimination où la transmission concerne toute la population d'une zone géographique définie (c'est-à-dire un district, un village ou un foyer), il peut s'avérer nécessaire de mettre en place des stratégies s'étendant à l'ensemble de la population si l'on veut réduire la transmission. Ces stratégies peuvent inclure l'administration de masse de médicaments (AMM), l'administration de masse de médicaments pour la prévention des rechutes (AMMPR) ou le dépistage de

masse et traitement des cas (DMeT). Les recommandations relatives à l'AMM et à l'AMMPR pour réduire la transmission de *P. falciparum* et de *P. vivax* sont présentées à la Section 4.2.6 (Administration de masse de médicaments) dans le chapitre sur la chimioprévention des présentes lignes directrices sur le paludisme. Les stratégies de masse ne sont généralement pas recommandées pour les contextes de post-élimination, à moins qu'il n'y ait une reprise de la transmission locale du paludisme.

6.1.1 Dépistage de masse et traitement des cas (DMeT)

La stratégie de dépistage de masse et traitement des cas (DMeT) consiste à pratiquer des tests parasitologiques sur l'ensemble de la population d'une zone géographique définie et à traiter tous les cas positifs avec un médicament antipaludique approprié à peu près au même moment. Le DMeT est une

stratégie de détection active des cas qui peut améliorer la rapidité à laquelle le traitement est administré et sa couverture. Avec la stratégie DMeT, le diagnostic et le traitement du paludisme sont élargis aux personnes qui rencontrent des obstacles pour se faire soigner ou qui ne se sentent pas

malades. Elle est généralement effectuée avec des tests de diagnostic rapide du paludisme au point de contact avec la population, mais il est arrivé que la microscopie et les tests de détection des acides nucléiques soient également utilisés dans ce contexte. Seules les personnes positives pour l'infection reçoivent un traitement complet avec un antipaludique efficace. En conséquence, l'intervention n'est pas assortie d'une période

de prophylaxie à l'échelle de la population, contrairement à l'AMM. Toutefois, le fait de ne faire prendre des médicaments antipaludiques qu'aux personnes dont on sait qu'elles sont infectées peut améliorer l'observance thérapeutique, l'acceptation de l'intervention par la population et l'équité, tout en diminuant le risque de conséquences imprévues.

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Dépistage de masse et traitement des cas pour réduire la transmission du paludisme (2022)

La stratégie de test et traitement de masse (DMeT) pour réduire la transmission du paludisme n'est pas recommandée.

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a fait observer qu'il peut y avoir des circonstances exceptionnelles dans lesquelles la stratégie DMeT pourrait être indiquée, comme pour un foyer de transmission dans un contexte de transmission très faible ou de post-élimination où l'AMM n'est pas une stratégie acceptable ou réalisable.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Sept études sur la stratégie DMeT ont été incluses dans la revue systématique : quatre ECRc, menés au Kenya, en Indonésie, en Zambie et au Burkina Faso ; et trois ENR au Sénégal, au Ghana et en Inde (Bhamani et al., [éléments de preuve non publiés](#)).

Résultats bénéfiques

- Le DMeT ne réduit pas la prévalence du paludisme deux mois après le dernier cycle (différence de risque [DR] : -26 pour 1000 personnes ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : -68 à 15 pour 100 personnes ; un ECRc ; preuves fiables).
- Le DMeT ne réduit pas l'incidence du paludisme 0–12 mois après le début de l'intervention (DR : -117 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -303 à 93 pour 1000 personnes-années ; un ECRc ; preuves fiables).
- Le DMeT a probablement peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme (mesurée uniquement chez les enfants) 6–12 mois après le début de l'intervention (DR : 4 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -2 à 8 pour 1000 personnes-années ; deux ECRc ; preuves modérément fiables).
- Le DMeT réduit l'incidence du paludisme clinique 0–12 mois après le début de l'intervention (DR : -44 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -70 à -12 pour 1000 personnes-années ; deux ECRc ; preuves fiables).

Événements indésirables

Parmi les personnes traitées dans le cadre du DMeT, les événements indésirables les plus fréquents étaient la fièvre (0,023/personne-jour), les maux de tête (0,008/personne-jour), les vomissements (0,006/personne-jour), la toux (0,004/personne-jour), les frissons (0,003/personne-jour) et la congestion nasale (0,002/personne-jour) (un ECRc ; n'a pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE car aucune information n'était disponible pour le bras de comparaison).

Position du GDG

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que les répercussions bénéfiques du DMeT sur l'incidence et la prévalence du paludisme au niveau de la communauté étaient négligeables et les éventuels événements indésirables, anodins.

Qualité de l'évidence

Modérée

Les éléments de preuve ont été considérés comme étant globalement modérément fiables.

Valeurs et préférences

Aucune étude concernant les préférences et les valeurs n'a été recensée.

Le GDG a considéré qu'il pouvait y avoir une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est des préférences ou des valeurs qui n'ont pas pu être déterminées en raison du manque d'études.

Ressources

Deux études ayant examiné le coût et le rapport coût-efficacité du TeTM dans le sud de la Zambie ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Bhamani et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Le coût global par test effectué était de 4,39 dollars des États-Unis (USD), tandis que le coût global du traitement par l'artéméthér-luméfantrine (AL) était de 34,74 USD. Le personnel et les véhicules représentaient les principaux facteurs de coûts, suivis des formations et des tests de diagnostic rapide. Le coût par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) évitée était estimé à 804 USD, ce qui, dans le contexte de la Zambie, était considéré comme étant d'un très bon rapport coût/efficacité pour une intervention sanitaire.

Le GDG a estimé que la mise en œuvre du TeTM nécessitait des ressources importantes. Bien que dans une étude, le TeTM soit apparu comme une intervention présentant un bon rapport coût/efficacité dans le contexte du sud de la Zambie, le GDG a estimé que les répercussions de l'intervention en général étaient probablement anecdotiques. En conséquence, compte tenu des coûts élevés, le rapport coût-efficacité irait probablement à l'encontre de la réalisation du TeTM.

Équité

Il n'a été recensé aucune étude ayant examiné si le TeTM augmentait ou diminuait l'équité en santé.

Le GDG a estimé que le TeTM pourrait favoriser les couches sociales les plus défavorisées qui, autrement, auraient un accès limité, voire aucun accès, au système de santé pour les tests de diagnostic et le traitement du paludisme. En conséquence, pour le GDG, le TeTM augmenterait probablement l'équité en santé.

Acceptabilité

Trois études qualitatives recensées dans le cadre de la revue systématique ont examiné l'acceptabilité du TeTM (Bhamani et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Dans une étude menée dans l'ouest du Kenya, la communauté participant à une intervention de TeTM a fait part de ses inquiétudes quant au dépistage en l'absence de symptômes. Ces préoccupations étaient principalement liées à la peur de subir secrètement un dépistage du VIH et au fait de ne pas avoir bien compris que le paludisme pouvait être asymptomatique. La non-observance de l'ensemble du traitement, l'efficacité du traitement et la nécessité de mener des activités intensives de sensibilisation représentaient d'autres aspects problématiques en lien avec l'acceptabilité. Au cours de la phase qui a suivi la mise en œuvre, alors que de nombreux participants avaient apprécié l'intervention et considéré l'expérience comme étant globalement positive, certaines préoccupations subsistaient, notamment la crainte de faire l'objet d'un dépistage du VIH en secret et le non-respect du traitement. Une étude menée en Zambie visait à déterminer la manière dont les agents de santé communautaires et les membres de la communauté voyaient le TeTM. L'intervention était perçue de manière très positive par la plupart des agents de santé communautaires et des membres de la communauté. Cela étant, les agents de santé communautaires avaient répertorié certains obstacles, notamment : la complexité de se rendre jusqu'aux zones difficiles à atteindre ; la difficulté de charger les assistants numériques personnels pour la collecte des données en raison de l'absence de sources de recharge ; et les pénuries de produits de base. Parmi les participants au sein de la communauté, la plupart des obstacles étaient liés à des craintes au sujet du dépistage secret du VIH et de l'utilisation des échantillons de sang à des fins de « satanisme ». Le manque de compétences et de formation des agents de santé communautaires concernant la réalisation des tests et le traitement était également perçu comme un obstacle par certains membres de la communauté. Enfin, cette étude a également identifié la sensation de bien-être ressentie une fois les symptômes atténués

comme un obstacle à l'observance thérapeutique. Une étude menée au Ghana visait à évaluer la manière dont les agents de santé et les membres de la communauté voyaient le TeTM. Dans l'ensemble, les agents de santé et les participants au sein de la communauté percevaient le TeTM comme une intervention réalisable associée à de nombreux bénéfices et avantages, notamment la réduction de l'incidence chez les enfants, l'augmentation de la sensibilisation de la communauté au paludisme, la réduction des hospitalisations, l'augmentation de la productivité au travail, la réduction des dépenses liées au traitement, l'accès rapide au traitement à domicile et la diminution des déplacements vers les établissements de santé. Cependant, les agents de santé se disaient préoccupés par la perte de revenus de l'établissement de santé en raison du manque à gagner normalement généré par les consultations pour les états fébriles. Parmi les défis rencontrés au cours du TeTM figuraient la propagation d'idées fausses et de rumeurs (par exemple, la peur que les agents de santé infectent la population par l'épilepsie), des préoccupations concernant la sécurité des médicaments, et un manque de confiance dans les compétences et les connaissances des agents de santé.

Le GDG a estimé que le TeTM était probablement acceptable pour les principales parties prenantes.

Faisabilité Deux études ayant examiné la faisabilité des campagnes de TeTM au Kenya et au Ghana ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Bhamani et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Cependant, au Kenya, la campagne de TeTM a été mise en œuvre dans le cadre d'un système de surveillance sanitaire et démographique bien développé et bien tenu à jour, tandis que dans l'autre étude qui a été menée au Ghana, il a été déterminé dans quelle mesure les agents de santé et les membres de la communauté percevaient le TeTM comme réalisable.

Le GDG a relevé que le type de test parasitologique utilisé (test de diagnostic rapide, microscopie ou test de détection des acides nucléiques) aurait une incidence sur la faisabilité de la mise en œuvre de la stratégie. En effet, les tests qui ne sont pas effectués au point de contact avec la population seraient plus difficiles à réaliser, nécessiteraient davantage de personnel ayant une formation technique plus poussée, et retarderaient probablement l'identification et le traitement des cas positifs.

La faisabilité de la mise en œuvre du TeTM dépendrait également de la question de savoir si la guérison radicale de *P. vivax* avec une 8-aminoquinoléine fait partie de la stratégie car cela nécessiterait un dépistage du déficit en G6PD, un système de pharmacovigilance efficace et un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine.

Le GDG a estimé que le TeTM était vraisemblablement une intervention possible à mettre en œuvre.

Justification

Le GDG a estimé qu'il y avait des preuves modérément fiables selon lesquelles les répercussions du DMeT sur la prévalence et l'incidence du paludisme étaient négligeables. Il pourrait y avoir un certain bénéfice pour ce qui est de l'équité en santé, permettant d'atteindre les personnes qui, autrement, rencontrent des difficultés à accéder aux services de dépistage et de diagnostic du paludisme, et l'intervention a été considérée comme acceptable pour les parties prenantes et matériellement possible à exécuter, mais les ressources nécessaires à la mise en œuvre du DMeT ont été considérées comme importantes. Même si une intervention de DMeT pourrait être bénéfique pour des foyers de transmission dans des contextes de très faible transmission, le GDG a décidé de fournir une recommandation soumise à condition contre la mise en œuvre du DMeT pour réduire la transmission du paludisme.

Besoins de recherche

D'autres éléments de preuve sont nécessaires concernant les répercussions (prévalence et incidence de l'infection palustre au niveau communautaire) de l'intervention lorsque le DMeT est effectué à des intervalles plus fréquents (au moins une fois par mois en cas de transmission du paludisme). Ces travaux de recherche doivent inclure l'évaluation de la faisabilité de la mise en œuvre et de l'acceptabilité de la stratégie pour les agents de santé et les membres de la communauté. Des données sur le coût de la stratégie et son rapport coût-efficacité par rapport à la surveillance passive sont également attendues.

6.2 Interventions ciblant les personnes présentant un risque plus élevé de contracter l'infection

Quel que soit le niveau de transmission du paludisme, il peut arriver que dans certaines situations, des personnes soient exposées à un risque d'infection plus élevé que la population générale. Lorsque la transmission diminue à des niveaux faibles ou très faibles, les infections palustres peuvent être plus fréquentes chez les personnes qui travaillent ou qui profitent de leur temps libre dans les endroits où elles sont plus exposées aux vecteurs du paludisme. Les situations à plus haut risque sont souvent associées aux activités d'extérieur ou de nuit, parmi lesquelles les activités minières et forestières, les activités de gardiennage, d'extraction du caoutchouc et de déplacement du bétail, ainsi que les exercices militaires et policiers, les sports nocturnes, les activités sociales en extérieur et le fait de dormir dehors.

Si des situations précises conduisent à une grande proportion des infections dans une zone donnée, il peut s'avérer tout aussi efficace, et plus équitable, acceptable et financièrement avantageux d'axer les interventions sur les personnes exposées à ces situations plutôt que de cibler l'ensemble de la population. S'il est évident que les personnes qui reçoivent l'intervention bénéficieront du traitement de toute infection existante dont elles pourraient être atteintes ainsi que de la prévention de l'infection pendant la période de prophylaxie, les répercussions des stratégies ciblées sur la transmission du paludisme au niveau de la communauté dépendront de la mesure dans laquelle le paludisme est transmis dans d'autres contextes.

Le terme « ciblé » est utilisé ici pour faire la distinction entre les stratégies basées sur un environnement précis qui est associé à un risque plus élevé et les stratégies « de masse » basées sur une zone géographique définie. Les stratégies ciblées peuvent comprendre la chimioprévention (administration ciblée de médicaments [ACM]) ou le dépistage et le traitement des cas confirmés (dépistage ciblé et traitement des cas [DCiT]). Il existe des parallèles entre les différentes stratégies « ciblées » et « de masse » ayant trait au type d'intervention et à la population concernée (Tableau 1).

Tableau 1. Désignation des stratégies potentielles d'élimination du paludisme en fonction de la population concernée et de l'intervention

Intervention	Population couverte	
	Chaque membre	Personnes exposées à

	de la population d'une zone géographique définie	des situations précises qui sont associées à un risque plus élevé
Chimioprévention	Administration de masse de médicaments	Administration ciblée de médicaments
Dépistage et traitement	Dépistage de masse et traitement des cas	Dépistage ciblé et traitement des cas

Le dépistage aux frontières est un type particulier de DCiT qui est organisé aux points d'entrée d'une zone. Il s'agit d'une stratégie de dépistage et de traitement utilisée pour détecter les infections chez les personnes qui traversent la frontière par voie terrestre, maritime ou aérienne pour se rendre dans une zone en situation de post-élimination ou présentant des niveaux de transmission très faibles à faibles. Le dépistage peut prendre la forme d'un dépistage systématique de toutes les personnes franchissant un poste frontalier qui y consentent. Il est également possible d'avoir recours à diverses approches pour tester et traiter les groupes organisés ou identifiables dans les jours qui suivent leur arrivée ou leur retour.

Dans les contextes de post-élimination, il serait probablement plus efficace d'utiliser une chimioprophylaxie pour prévenir les infections chez les résidents non immunisés qui se rendent dans des zones d'endémie palustre que de les traiter à leur retour. L'on recourt à la chimioprophylaxie pour réduire les infections, les formes graves de la maladie et les décès chez les personnes non immunisées qui voyagent dans des zones où le paludisme est endémique. Les personnes qui vivent dans des zones proches de l'élimination ou ayant atteint l'élimination perdront leur immunité vis-à-vis du paludisme au fil du temps. Par conséquent, les recommandations relatives à la chimioprophylaxie pour les déplacements des personnes non immunisées vers des zones d'endémie palustre s'appliquent dans ces contextes. La publication de l'OMS Voyages internationaux et santé donne des conseils sur la chimioprophylaxie du paludisme à l'intention des voyageurs (2).

6.2.1 Administration ciblée de médicaments (ACM)

L'administration ciblée de médicaments (ACM) est une forme de chimioprévention qui consiste à administrer un schéma thérapeutique complet avec un antipaludique aux personnes qui présentent un risque accru de contracter l'infection palustre par rapport à la population générale. En fonction de la fréquence et de la durée de l'exposition, l'ACM peut avoir lieu avant, pendant ou après l'exposition potentielle à la transmission du paludisme.

Les médicaments antipaludiques donnés pendant l'ACM traitent toutes les infections existantes et préviennent les nouvelles infections pendant la période de prophylaxie conférée par le médicament après le traitement. Une stratégie d'ACM fait usage au minimum d'un médicament antipaludique qui cible les plasmodies asexués du stade sanguin (par exemple, une CTA ou la chloroquine). Les interventions d'ACM peuvent inclure des

médicaments supplémentaires qui ciblent les hypnozoïtes présents dans le foie (par exemple, la primaquine pour la guérison radicale de *P. vivax*) ou les gamétocytes présents dans le sang (comme une faible dose unique de primaquine contre *P. falciparum*).

Contrairement à l'AMM, l'ACM, est dispensée à des personnes spécifiques ou à un sous-ensemble de la population, et non à toutes les personnes présentes au sein d'une zone géographique donnée. La stratégie repose sur l'hypothèse

suivante : la chimioprévention du paludisme chez des personnes dont la profession ou le comportement les expose à un risque accru d'infection palustre pourrait réduire la transmission dans la communauté si l'infection de ces personnes représente une grande proportion du réservoir infectieux. Si elle s'avère efficace, une stratégie ciblée est susceptible d'utiliser les ressources de manière plus rationnelle qu'une stratégie de masse, et d'être plus acceptable, faisable et équitable

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Administration ciblée de médicaments pour réduire la transmission du paludisme (2022)

Dans les zones de transmission très faible à faible et dans les contextes de post-élimination où l'on cherche à prévenir la reprise de la transmission, les antipaludiques peuvent être administrés en tant que chimioprévention aux personnes présentant un risque accru d'infection comparativement à la population générale afin de réduire la transmission.

- *Les personnes qui reçoivent les antipaludiques doivent présenter un risque plus important de contracter l'infection par rapport à la population générale et elles doivent représenter une grande proportion du réservoir parasite dans la zone.*
- *Les facteurs permettant d'identifier les individus ou les groupes présentant un risque accru d'infection doivent être faciles à reconnaître pour améliorer l'acceptabilité et la faisabilité de l'intervention.*
- *Les administrateurs des programmes qui envisagent de mettre en œuvre une administration ciblée de médicaments contre *P. vivax* doivent examiner attentivement comment il est possible d'administrer le traitement en toute sécurité de manière à prévenir les rechutes.*
- *Il faut veiller à ne pas stigmatiser les groupes qui présentent un risque accru de contracter l'infection.*
- *D'autres stratégies complémentaires doivent être en place pour éliminer ou prévenir la reprise de la transmission du paludisme.*

Conseils pratiques

L'ACM dépend des connaissances récentes et détaillées concernant l'épidémiologie et l'écologie du paludisme dans une zone donnée. Ces connaissances reposent généralement sur un système solide de surveillance passive qui permet de détecter tous les cas suspects, de diagnostiquer les infections, de collecter et d'analyser les données relatives aux cas, et de caractériser les cas en fonction des éventuels facteurs de risque. (La capacité à mener des investigations sur les cas au domicile de la personne chez qui un paludisme a été diagnostiqué n'est pas une obligation pour un programme d'ACM, mais cela serait susceptible d'améliorer la qualité des données recueillies.)

Les personnes à qui l'on donne des antipaludiques dans le cadre d'un programme d'ACM doivent présenter un risque accru d'infection par rapport à la population générale. Il peut s'agir de personnes appartenant à des groupes démographiques clés, ou qui exercent certaines professions ou ont des comportements connus pour être associés à des taux accrus d'infection. De plus, les données provenant du système de surveillance doivent montrer que les infections de ces personnes sont susceptibles de représenter une grande partie du réservoir infectieux de la zone. Enfin, les caractéristiques ou les facteurs de risque qui définissent le groupe présentant un risque accru d'infection doivent être faciles à reconnaître ou à identifier ; si ce n'est pas le cas, le programme d'ACM sera plus difficile à mettre en œuvre et peut-être moins acceptable pour les parties prenantes.

Les administrateurs des programmes d'élimination du paludisme qui mettent en œuvre l'ACM doivent avoir conscience qu'à mesure que les zones se rapprochent de l'élimination, les infections palustres se concentrent davantage dans certaines zones géographiques et certaines populations qui peuvent déjà être socialement défavorisées, notamment les migrants, les personnes déplacées, les minorités ethniques et les communautés rurales pauvres. Dans le cadre d'un programme d'ACM, il convient vraiment de tout faire pour éviter que ces groupes ne pâtissent d'autres retombées sociales négatives. Les choix linguistiques peuvent façonner la façon dont ils vont être perçus et il faut éviter de donner des étiquettes aux groupes de personnes telles que « réservoirs » d'infection ou populations « dangereuses ». Parler de chimioprévention du paludisme dans les « situations » associées à un risque plus élevé plutôt que dans les « groupes » présentant un risque plus élevé peut détourner l'attention et éviter de montrer du doigt certaines populations. En instaurant un dialogue avec les communautés touchées par le paludisme dans les contextes d'élimination, y compris celles qui peuvent être socialement marginalisées, il est possible pour les programmes d'élimination du paludisme de mieux comprendre la dynamique sociale locale et de définir des stratégies pour améliorer les services fournis aux personnes qui sont à risque de contracter l'infection palustre. Les

programmes d'ACM doivent surveiller les retombées sociales de leurs interventions afin de déterminer si les populations touchées par le paludisme sont mises au ban ou si les efforts entrepris pour éviter la stigmatisation fonctionnent.

L'obtention d'une couverture élevée de la population touchée et d'une bonne adhésion au traitement antipaludique sont des aspects déterminants des programmes d'ACM. Dans le cadre de ces programmes, il est demandé à de nombreuses personnes asymptomatiques et en bonne santé de prendre un médicament alors qu'elles ne se sentent pas malades, avec le risque que cela entraîne des réactions indésirables. L'amélioration de la couverture et de l'adhésion implique que les populations concernées comprennent l'intervention et qu'elles aient confiance dans les institutions qui mettent en œuvre le programme. Le dialogue avec la communauté est donc un facteur clé qui contribue à la réussite de l'ACM, permettant d'améliorer les taux de participation et l'observance du traitement complet.

Tous les adultes et enfants qui remplissent les conditions requises doivent recevoir un traitement complet par un médicament antipaludique, aux doses recommandées par le fabricant. Dans la mesure du possible, la posologie du médicament doit être déterminée en fonction du poids ; la posologie ne doit être déterminée en fonction de l'âge que dans les situations où le poids n'est pas connu. Les médicaments antipaludiques choisis pour l'ACM doivent : a) être recommandés et préqualifiés par l'OMS ; b) être efficaces contre les parasites locaux ; c) être différents du médicament utilisé pour le traitement de première intention, et dans la mesure du possible c) avoir un profil de sécurité et de tolérabilité supérieur ; d) conférer une prophylaxie post-traitement d'une durée plus longue, la pharmacologie des médicaments utilisés devant avoir des caractéristiques fortement comparables pour que le risque de contracter de nouvelles infections en présence d'un seul des médicaments soit réduit ; e) bénéficier d'une bonne réputation et d'une bonne acceptabilité auprès du public ; et f) être disponibles et peu coûteux. Dans les zones où *P. falciparum* est présent, les administrateurs des programmes peuvent envisager d'inclure une faible dose unique de primaquine dans les ACM afin d'augmenter l'effet gamétocytocide, même si la preuve d'un bénéfice supplémentaire apporté par l'administration d'une faible dose unique de primaquine dans un programme d'ACM n'a jamais été examinée. Il est préférable d'avoir recours à un schéma thérapeutique à dose unique qui peut être administré sous surveillance directe qu'à un protocole sur plusieurs jours.

Selon le médicament choisi, il peut s'avérer nécessaire d'exclure certains groupes de population de l'ACM, comme par exemple : les femmes enceintes au cours du premier trimestre de la grossesse ; les nourrissons âgés <6 mois ou pesant <5 kg ; les personnes ayant été récemment traitées avec le même médicament ; les personnes présentant une allergie connue au médicament ; les personnes atteintes d'une maladie aiguë grave ou dans l'incapacité de prendre des médicaments par voie orale ; les personnes prenant des médicaments connus pour interagir avec le médicament utilisé pour l'ACM ; et les personnes présentant des contre-indications spécifiques au médicament utilisé. Même si elles sont rarement mises en œuvre dans la même zone, l'ACM ne doit pas être employée chez les personnes qui reçoivent d'autres formes de chimioprévention du paludisme (par exemple, une chimioprévention du paludisme saisonnier, une chimioprévention du paludisme pérenne ou un traitement préventif intermittent pendant la grossesse) (166).

Lorsqu'il est envisagé de fournir des médicaments pour la guérison radicale des hypnozoïtes de *P. vivax* dans le cadre du programme d'ACM, il convient d'examiner attentivement s'il est matériellement possible d'administrer ce schéma thérapeutique en toute sécurité, c'est-à-dire s'il est possible de dépister le déficit en G6PD avant le traitement, et si l'on dispose d'un système de pharmacovigilance efficace et d'un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine. Les administrateurs des programmes doivent également déterminer s'il est possible d'atteindre une couverture suffisante et de parvenir à l'observance de l'ensemble du traitement radical.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Deux ECRc, menés au Kenya et en Ouganda, et trois ENR, menées au Ghana, en Grèce et au Sri Lanka, ayant évalué les répercussions de l'ACM sur la transmission du paludisme par rapport à l'absence d'ACM ont été recensés dans le cadre de la revue systématique (Tusell et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Une seule étude a fait état de mesures de la transmission du paludisme au niveau de la communauté : les autres études ont présenté des critères concernant uniquement les personnes ciblées par l'intervention. Trois études (les deux ECRc et une ENR) ont été menées dans des zones de transmission modérée à forte, et deux ENR ont été menées dans des zones œuvrant à la prévention de la reprise de la transmission.

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a déterminé que l'ACM serait parfaitement adaptée dans des contextes de transmission très faible à faible, ou des contextes de post-élimination. Le GDG a décidé que la question PICO devait être modifiée en conséquence (c'est-à-dire limitée à ce type d'environnement) et que seules les deux ENR qui avaient été menées

dans des contextes de post-élimination devaient être considérées comme une preuve directe des répercussions de l'ACM.

Résultats bénéfiques

- L'effet de l'ACM sur la prévalence du paludisme est très incertain. (Dans les deux ENR, aucun cas de paludisme n'a été diagnostiqué dans le groupe ciblé par l'intervention ou dans la communauté après l'utilisation de l'ACM chez les travailleurs migrants parmi lesquels des cas de paludisme avaient été détectés avant l'intervention ; preuves très peu fiables.)

Événements indésirables

- Dans une ENR, les événements indésirables ont été surveillés de façon suivie pendant 1–5 mois après l'intervention et aucun événement indésirable grave n'a été signalé pendant ou après le traitement.
- Une ENR a relevé des effets indésirables chez 397 des 1094 personnes traitées ; la majorité avaient été classés comme mineurs : principalement des étourdissements et des maux de tête pour la chloroquine, et des douleurs abdominales pour la primaquine. Un seul cas d'hémolyse induite par la primaquine a été enregistré chez une personne dont le résultat du test de dépistage du déficit en G6PD était erroné.

Position du GDG

En ce qui concerne les événements indésirables, les données présentées étaient limitées, mais le GDG a considéré la quantité considérable d'éléments de preuve sur la sécurité et l'efficacité des médicaments antipaludiques provenant d'autres études comme une preuve indirecte permettant d'estimer le niveau des éventuels effets indésirables de la stratégie.

Le GDG a estimé que les bénéfices possibles de la stratégie d'ACM dans certains contextes étaient importants, en particulier si l'ACM contribue à empêcher la reprise de la transmission. Les effets indésirables potentiels de l'ACM ont été jugés minimes. Le GDG a estimé que les effets de l'ACM étaient probablement en faveur de l'intervention dans des contextes de transmission du paludisme très faible à faible, ou dans des contextes de post-élimination.

Qualité de l'évidence

Très faible

Les éléments de preuve ont été considérés comme étant globalement très peu fiables.

Valeurs et préférences

Aucune étude concernant les préférences et les valeurs n'a été recensée.

Le GDG a considéré qu'il pouvait y avoir une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est des préférences ou des valeurs qui n'ont pas pu être déterminées en raison du manque d'études.

Ressources

Aucune étude sur le coût ou le rapport coût-efficacité de l'ACM dans des contextes de transmission très faible à faible, ou après élimination, n'a été recensée.

Le GDG a estimé que les coûts nécessaires à la mise en œuvre de l'ACM étaient modérés et que le rapport coût-efficacité était probablement en faveur de la mise en œuvre de l'ACM.

Équité

Il n'a été recensé aucune étude ayant examiné si l'ACM augmentait ou diminuait l'équité en santé. Cependant, un article a tout de même évoqué le risque que des stratégies telles que l'ACM mènent à une stigmatisation sociale si l'on ne choisit pas soigneusement les termes et les descriptions, et si l'on se concentre sur des groupes spécifiques plutôt que sur des situations associées à un risque plus élevé (274).

Le GDG a estimé qu'une stratégie ciblée qui est mise en place auprès d'un petit groupe de personnes plus touchées par le paludisme que la population qui les entoure améliorerait vraisemblablement l'équité en santé. Toutefois, le GDG a admis que, même si le paludisme n'est pas à proprement dit une maladie stigmatisante, le fait de cibler des groupes spécifiques pourrait faire craindre qu'ils ne soient des sources de contagion, ce qui pourrait entraîner un isolement social et une stigmatisation.

Acceptabilité Il n'a été recensé aucune étude portant sur la question de l'acceptabilité de l'ACM dans les zones de transmission du paludisme très faible à faible, ou après son élimination.

Le GDG a estimé que l'ACM était vraisemblablement acceptable pour les parties prenantes.

Faisabilité Il n'a été recensé aucune étude portant sur la question de la faisabilité de la mise en œuvre de l'ACM dans les zones de transmission du paludisme très faible à faible, ou après son élimination.

Le GDG a recensé plusieurs facteurs susceptibles d'affecter la faisabilité de la mise en œuvre de la stratégie, notamment le choix du médicament et la superficie de la zone à couvrir. La faisabilité de la mise en œuvre de l'ACM varierait également selon que la guérison radicale de l'infection à *P. vivax* avec une 8-aminoquinoléine fait partie de la stratégie ou non, car cela nécessiterait un dépistage du déficit en G6PD, un système de pharmacovigilance efficace et un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine.

Le GDG a estimé que la mise en œuvre de la stratégie était faisable avec une bonne planification et l'accord des autorités locales.

Justification

Malgré la faible qualité des éléments de preuve, le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a conclu que les effets de l'ACM étaient probablement en faveur de sa mise en œuvre, en particulier dans les contextes de post-élimination pour éviter la reprise de la transmission. Tant qu'il est relativement simple d'identifier les individus ou les groupes qui présentent un risque accru de contracter l'infection et que l'on prend soin d'éviter de stigmatiser ces groupes, l'ACM a des chances d'être plus équitable, acceptable et réalisable que les stratégies de masse impliquant l'ensemble de la population d'une zone.

Besoins de recherche

- D'autres éléments de preuve sont nécessaires concernant l'effet (sur la prévalence et l'incidence de l'infection palustre au niveau de la communauté) et les dommages potentiels/conséquences inattendues de l'ACM contre le paludisme dans les contextes de transmission très faible à faible ou de post-élimination.
- Des éléments de preuve sont nécessaires sur l'acceptabilité, la faisabilité, l'effet (sur la prévalence et l'incidence de l'infection palustre au niveau de la communauté) et les dommages potentiels/conséquences inattendues (décès, hospitalisation, anémie sévère ou tout événement indésirable grave) de la distribution en toute sécurité (incluant le dépistage du déficit en G6PD, ainsi qu'un système de pharmacovigilance efficace et un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine) d'une 8-aminoquinoléine dans le cadre de l'ACM pour la guérison radicale des infections à *P. vivax*.
- Il convient d'étudier des méthodes permettant de caractériser dans quelle mesure les situations présentant un risque plus élevé contribuent au réservoir infectieux humain global.
- Des éléments de preuve sont nécessaires pour optimiser l'exécution de l'ACM s'agissant de la synchronicité des traitements, des intervalles de temps entre les cycles de traitement, du nombre de cycles nécessaires par an et du nombre d'années nécessaires pour réduire durablement la transmission du paludisme.
- D'autres éléments de preuve sont nécessaires pour déterminer si l'ACM est à l'origine d'une stigmatisation des groupes qui pourraient déjà être socialement isolés, tels que les migrants ou les réfugiés.

6.2.2 Dépistage ciblé et traitement des cas (DCiT)

La stratégie de dépistage ciblé et traitement des cas (DCiT) consiste à pratiquer des tests parasitologiques chez les personnes qui présentent un risque accru de contracter l'infection palustre et à traiter tous les cas positifs avec un

médicament antipaludique approprié. Le DCiT est une stratégie de détection active des cas qui est mise en œuvre parmi les personnes considérées comme présentant un risque plus élevé de contracter le paludisme que le reste de la population et chez

qui les infections représentent vraisemblablement une grande proportion du réservoir infectieux dans une zone. Elle est généralement effectuée à l'aide de tests de diagnostic rapide du paludisme au point de contact avec la population, mais il est arrivé que la microscopie et les tests de détection des acides nucléiques soient également utilisés.

Contrairement au dépistage de masse et traitement des cas (DMeT), le DCiT est dispensé à des personnes spécifiques ou à un sous-ensemble de la population, et non à toutes les personnes présentes au sein d'une zone géographique donnée. Comme pour l'administration ciblée de médicaments (ACM), la stratégie repose sur l'hypothèse suivante : le diagnostic et le traitement du paludisme chez des personnes dont la profession

ou le comportement les expose à un risque accru d'infection palustre pourrait réduire la transmission dans la communauté si l'infection de ces personnes représente une grande proportion du réservoir infectieux. Cependant, contrairement à l'ACM, dans le cas du DCiT, les médicaments ne sont fournis qu'aux cas positifs, ce qui réduit le nombre de personnes qui bénéficient d'une protection pendant la période de prophylaxie post-traitement. Toutefois, le fait de ne faire prendre des médicaments antipaludiques qu'aux personnes dont l'infection a été confirmée peut améliorer l'observance thérapeutique, l'acceptation de l'intervention par la population et l'équité, tout en diminuant le risque de conséquences imprévues.

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Dépistage ciblé et traitement des cas pour réduire la transmission du paludisme (2022)

Il n'est pas recommandé de dépister et de traiter les personnes présentant un risque accru d'infection comparativement à la population générale en vue de réduire la transmission du paludisme.

*Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a fait observer qu'il pourrait y avoir des circonstances bien précises dans lesquelles la stratégie de dépistage ciblé et traitement des cas (DCiT) pourrait s'avérer bénéfique. Par exemple, le DCiT pourrait être utilisé lorsque les personnes présentant un risque plus élevé de contracter l'infection peuvent être facilement identifiées et que la chimioprévention n'est pas acceptable pour la population. De plus, le DCiT pourrait être utilisé si la mise en œuvre sûre et efficace de la guérison radicale pour prévenir les rechutes à *P. vivax* n'est matériellement possible que pour les personnes dont l'infection a été confirmée.*

Éléments probants

Bénéfices et risques

Trois études à inclure dans la revue systématique ont été recensées : deux ECRc au Ghana et au Kenya, et une ENR au Malawi (Allen et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Une seule étude a présenté des résultats relatifs à la transmission du paludisme au niveau de la communauté. Aucune étude n'a été menée dans des contextes de transmission très faible à faible, ou de post-élimination.

Le GDG a déterminé que la stratégie DCiT serait mieux adaptée dans les contextes de transmission très faible à faible, ou de post-élimination, et a donc décidé que la question PICO devait être modifiée en conséquence (c'est-à-dire limitée à ce type d'environnement). De ce fait, le GDG n'a pas tenu compte des éléments de preuve portant sur les avantages qui étaient issus des études incluses dans la revue.

Les dommages potentiels (c'est-à-dire les événements indésirables) de l'intervention ont été considérés comme étant probablement négligeables car les personnes qui ont reçu un traitement étaient infectées par le paludisme et auraient de toute manière été traitées conformément aux lignes directrices nationales.

La position du GDG vis-à-vis des effets du DCiT a reposé sur l'avis de ses membres et sur les informations indirectes provenant d'interventions du même ordre, telles que le DMeT et l'ACM. Le GDG a estimé que les effets du DCiT allaient vraisemblablement à l'encontre de sa mise en œuvre.

Qualité de l'évidence

Très faible

Les éléments de preuve ont été considérés comme étant globalement très peu fiables.

Valeurs et préférences

Aucune étude concernant les préférences et les valeurs n'a été recensée.

Le GDG a considéré qu'il pouvait y avoir une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est des préférences ou des valeurs qui n'ont pas pu être déterminées en raison du manque d'études.

Ressources

Aucune étude sur le coût ou le rapport coût-efficacité du TCiT dans des contextes de transmission très faible à faible ou après élimination n'a été recensée.

Le GDG a estimé que les coûts nécessaires à la mise en œuvre du TCiT étaient modérés et que le rapport coût-efficacité allait vraisemblablement à l'encontre de sa mise en œuvre.

Équité

Il n'a été recensé aucune étude ayant examiné si le TCiT augmentait ou diminuait l'équité en santé.

Le GDG a estimé qu'une stratégie ciblée qui est mise en place auprès d'un petit groupe de personnes plus touchées par le paludisme que la population qui les entoure améliorerait l'équité en santé.

Acceptabilité

Il n'a été recensé aucune étude ayant porté sur la question de l'acceptabilité du TCiT dans les zones de transmission du paludisme très faible à faible, ou après son élimination.

Le GDG a estimé que le TCiT est probablement acceptable pour les parties prenantes car il s'agit d'un type de détection active des cas.

Faisabilité

Il n'a été recensé aucune étude ayant porté sur la question de la faisabilité du TCiT dans les zones de transmission du paludisme très faible à faible, ou après son élimination.

Le GDG a relevé que le type de test parasitologique utilisé (test de diagnostic rapide, microscopie ou test de détection des acides nucléiques) aurait une incidence sur la faisabilité de la mise en œuvre de la stratégie. En effet, les tests qui ne sont pas effectués au point de contact avec la population seraient plus difficiles à réaliser, nécessiteraient davantage de personnel technique, et retarderaient l'identification et le traitement des cas positifs.

La faisabilité de la mise en œuvre du TCiT dépendrait également de la question de savoir si la guérison radicale de l'infection à *P. vivax* avec une 8-aminoquinoléine fait partie de la stratégie car cela nécessiterait un dépistage du déficit en G6PD, un système de pharmacovigilance efficace et un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine.

Le GDG a estimé que la mise en œuvre du TCiT était probablement faisable.

Justification

Sur la base de ce que l'on sait sur le DMeT, des difficultés à détecter de très faibles densités parasitaires et du manque d'outils diagnostiques pour les hypnozoïtes, le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé que les répercussions probables du DCiT sur la transmission du paludisme dans les contextes de transmission très faible à faible ou de post-élimination seraient négligeables. Toutefois, le GDG était d'avis qu'il pourrait y avoir des situations particulières où le DCiT pourrait s'avérer bénéfique, par exemple, lorsque le réservoir parasitaire est très clairement restreint à un petit groupe de personnes et que les infections sont détectables. En outre, le DCiT pourrait être utilisé si la chimioprévention n'est pas acceptable pour la population ou si la mise en œuvre sûre et efficace d'un traitement radical pour prévenir les infections à *P. vivax* n'est matériellement possible que pour les personnes dont l'infection a été confirmée. Mais dans la plupart des contextes, le DCiT ne devrait pas réduire la transmission du paludisme.

Besoins de recherche

Même si d'autres éléments de preuve concernant l'effet (sur la prévalence et l'incidence de l'infection palustre au niveau de la communauté) du DCiT pourraient modifier l'orientation ou la force de la recommandation étant donné le nombre insuffisant d'études publiées sur le sujet, le groupe d'élaboration des lignes directrices n'a pas considéré que cette lacune dans la recherche était une priorité.

6.2.3 Dépistage et traitement aux points d'entrée pour réduire l'importation du paludisme

Le dépistage et le traitement aux points d'entrée (c'est-à-dire le dépistage aux frontières) consistent à pratiquer des tests parasitologiques chez les personnes qui traversent la frontière que ce soit par voie terrestre, maritime ou aérienne, et à traiter tous les cas positifs avec un médicament antipaludique approprié. Le dépistage aux frontières a été utilisé pour tenter de réduire le nombre de cas importés dans une zone afin d'éliminer la transmission du paludisme ou d'en éviter la reprise. Généralement parlant, il a été appliqué plus souvent aux points de passage terrestres que dans les aéroports ou les ports maritimes.

Le dépistage et le traitement systématiques du paludisme aux points de passage terrestres sont souvent mis en œuvre aux frontières entre des pays proches de l'élimination du paludisme et leurs voisins qui présentent des niveaux de transmission plus élevés. Cependant, de nombreuses frontières sont très poreuses, avec des points de passage officiels qui ne sont pas comptabilisés, ce qui ne facilite pas l'obtention d'une couverture élevée des activités de dépistage et traitement. Plutôt que d'essayer de tester et de traiter chaque personne à un point de passage terrestre, plusieurs programmes d'élimination du

paludisme ciblent des groupes organisés, tels que les militaires ou les pèlerins, ou mettent en place des activités de dépistage et traitement aux endroits où les travailleurs migrants seront employés, comme les plantations. Cette dernière approche peut améliorer l'acceptabilité et la faisabilité de la stratégie, mais elle dépend d'une bonne collaboration multisectorielle et d'une bonne connaissance des habitudes de mobilité.

En vertu du Règlement sanitaire international (RSI) et à des fins de santé publique, les autorités nationales du pays d'arrivée peuvent exiger des voyageurs qu'ils se soumettent à un examen médical non invasif qui permettrait d'atteindre l'objectif de santé publique, à savoir prévenir la propagation de la maladie à l'échelle internationale, tout en respectant la dignité des voyageurs, les droits humains et les libertés fondamentales (?). Le RSI recommande aux pays qui partagent une frontière terrestre d'envisager de conclure des accords concernant la prévention ou la maîtrise de la transmission internationale de maladies aux postes-frontières ; des mesures de santé publique visant à prévenir la transmission internationale du paludisme peuvent être appliquées.

Recommandation soumise à conditions contre l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Dépistage et traitement systématiques du paludisme aux points d'entrée (2022)

Il n'est pas recommandé de procéder à des tests de dépistage du paludisme et de traiter systématiquement les personnes arrivant aux points d'entrée (terrestres, maritimes ou aériens) pour réduire l'importation de cas.

Aucune étude ayant évalué les répercussions du dépistage et du traitement aux points d'entrée sur le taux d'importation du paludisme n'a été trouvée dans le cadre de la revue systématique. Il est peu probable que le dépistage et le traitement systématiques du paludisme aux points d'entrée soient acceptables ou possibles à mettre en œuvre.

Éléments probants

Qualité de l'évidence

Très faible

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Dépistage et traitement du paludisme de groupes organisés ou identifiables arrivant ou revenant de zones d'endémie palustre (2022)

Dans les zones proches de l'élimination ou dans les contextes de post-élimination où l'on cherche à prévenir la reprise de la transmission, les groupes organisés ou identifiables arrivant ou revenant de zones d'endémie palustre peuvent être testés à des fins de dépistage et traités peu de temps après leur entrée afin de réduire l'importation du paludisme.

Pour que cette stratégie soit réalisable et acceptable, il faut qu'il soit relativement facile d'atteindre ces groupes rapidement après leur entrée sur le territoire. Cette stratégie peut être particulièrement décisive pour les zones en contexte de post-élimination qui s'efforcent de prévenir la reprise de la transmission.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Sept ENR menées dans six pays (Cambodge, Chine, Guinée équatoriale, Grèce, Myanmar et Émirats arabes unis) et ayant porté sur le dépistage et le traitement aux points d'entrée ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Coma-Cros et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Aucune des études n'a fourni d'informations sur le critère que le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) considère comme déterminant, à savoir le nombre de cas positifs identifiés par la stratégie par rapport à l'ensemble des cas importés retrouvés dans le pays au cours de la même période.

Le GDG a constaté que le dépistage aux frontières peut prendre deux formes : l'approche traditionnelle consistant à tester et à traiter les personnes au moment de leur arrivée par les points de passage terrestres, les ports maritimes ou les aéroports ; et le dépistage et le traitement des groupes organisés ou identifiables (par exemple, militaires, travailleurs migrants ou pèlerins) récemment arrivés ou revenus de zones où le paludisme est endémique. Étant donné que ces deux approches présentent des différences manifestes quant à leur faisabilité et à leur acceptabilité, le GDG a formulé deux recommandations distinctes.

Les avantages du dépistage et du traitement aux points d'entrée n'ont pas pu être évalués car aucune étude traitant des critères déterminants n'a été recensée dans le cadre de la revue.

Les dommages potentiels (c'est-à-dire les événements indésirables) de l'intervention ont été considérés comme étant probablement négligeables car les personnes qui ont reçu un traitement étaient infectées par le paludisme et auraient de toute manière été traitées conformément aux lignes directrices nationales.

Le GDG a estimé que les effets variaient probablement en fonction de la population, de la rigueur des procédures d'entrée dans la zone, de la couverture de l'intervention, de l'espèce parasitaire en cause, du type de test parasitologique effectué et du profil épidémiologique de la zone concernant le paludisme.

Qualité de l'évidence

Très faible

Les éléments de preuve ont été considérés comme étant globalement très peu fiables.

Valeurs et préférences

Aucune étude concernant les préférences et les valeurs n'a été recensée.

Le GDG a considéré qu'il pouvait y avoir une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est des préférences ou des valeurs qui n'ont pas pu être déterminées en raison du manque d'études.

Ressources

Une étude contenant des données sur le coût du dépistage et du traitement aux points d'entrée a été recensée dans le cadre de la revue systématique (Coma-Cros et al., [éléments de preuve](#)

non publiés). D'après cette étude non randomisée, le coût du programme de dépistage et de traitement des travailleurs migrants récemment arrivés a été estimé à 226 080 dollars des États-Unis (USD) par an entre 2013 et 2017. Aucune étude sur le rapport coût-efficacité du dépistage et du traitement aux points d'entrée n'a été recensée.

Le GDG a estimé que les coûts nécessaires à la mise en œuvre du dépistage et du traitement aux points d'entrée étaient modérés, et que le rapport coût-efficacité variait probablement selon que l'intervention était appliquée aux personnes à leur point d'entrée, ou à des groupes organisés ou identifiables juste après leur arrivée. Dans ce dernier cas, le GDG a estimé que l'intervention était probablement d'un bon rapport coût/efficacité par rapport à l'absence de dépistage et de traitement des groupes organisés ou identifiables.

Équité Il n'a été recensé aucune étude ayant examiné si le dépistage et le traitement aux points d'entrée augmentait ou diminuait l'équité en santé.

Le GDG a estimé que le dépistage et le traitement des groupes organisés ou identifiables étaient susceptibles d'être plus équitables que le dépistage et le traitement systématiques des personnes à leur point d'entrée.

Acceptabilité Deux études d'acceptabilité ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Coma-Cros et al., éléments de preuve non publiés). Une étude a évalué le nombre de refus de se faire tester aux points de passage frontaliers entre le Cambodge et la Thaïlande, le Viet Nam et la République démocratique populaire lao. Sur 4110 personnes approchées, 904 (22 %) ont refusé de faire un test de dépistage du paludisme. Les principaux motifs de refus étaient notamment : le manque de temps (51,6 %) ; ne pas se percevoir comme étant à risque de paludisme et donc penser ne pas avoir besoin de se faire tester (40,6 %) ; la peur de donner son sang (34,2 %) ; et une barrière linguistique ou culturelle apparente (23,9 %) (plusieurs réponses étaient possibles). D'après une étude qualitative de faisabilité et d'acceptabilité menée en 2010 aux Îles Salomon, tester tous les voyageurs avec des tests de diagnostic rapide et proposer un traitement aux personnes positives serait une approche acceptée qui bénéficierait d'une bonne coopération.

Le GDG a estimé que l'acceptation du dépistage et du traitement aux points d'entrée était susceptible de varier selon la partie prenante (intervention moins acceptable pour les voyageurs au moment de leur arrivée, mais potentiellement plus acceptable pour les groupes organisés juste après leur arrivée). Parmi les voyageurs, l'acceptabilité est susceptible de varier considérablement en fonction de facteurs tels que le lieu du dépistage, le temps nécessaire et le niveau d'inquiétude des voyageurs quant à une éventuelle infection palustre.

Faisabilité Aucune étude sur la faisabilité de la mise en œuvre du dépistage et du traitement aux points d'entrée n'a été recensée.

Le GDG a relevé que le type de test parasitologique utilisé (test de diagnostic rapide, microscopie ou test de détection des acides nucléiques) aurait une incidence sur la faisabilité de la mise en œuvre de la stratégie. En effet, les tests qui ne sont pas effectués au point de contact avec la population seraient plus difficiles à réaliser, nécessiteraient davantage de personnel technique, et retarderaient l'identification et le traitement des cas positifs.

Le GDG a estimé que la faisabilité de la mise en œuvre du dépistage et du traitement systématiques aux points d'entrée risquait d'être variable. Une telle intervention ne paraît guère pouvoir être réalisable dans les aéroports ou les ports maritimes en raison du nombre important de voyageurs et du temps nécessaire aux activités de dépistage et de traitement. La faisabilité de la mise en œuvre du dépistage et du traitement aux points de passage terrestres a été considérée comme étant plus réalisable, mais fonction du nombre de voyageurs. En outre, la possibilité matérielle d'assurer la couverture d'une forte proportion des personnes arrivant dans le pays par les points de passage terrestres dépendrait de la rigueur avec laquelle l'entrée dans le pays est contrôlée et de la porosité de la frontière. Le GDG a estimé que dans la plupart des

zones aux frontières poreuses, la mise en œuvre d'un dépistage et d'un traitement avec une couverture suffisante aux points de passage terrestres serait peu réaliste.

Cependant, la faisabilité de la mise en œuvre du dépistage et du traitement parmi les groupes organisés ou identifiables arrivant ou revenant de zones d'endémie palustre a été jugée élevée. Le GDG a eu connaissance de nombreux rapports sur des groupes militaires, des travailleurs migrants et des groupes religieux qui, après une période passée dans des zones d'endémie palustre, ont été testés et traités pour le paludisme après leur retour dans des pays proches de l'élimination du paludisme ou empêchant sa réapparition.

Justification

En ce qui concerne le dépistage et le traitement systématiques aux points d'entrée (terrestres, maritimes ou aériens), le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a estimé, en l'absence de preuves directes, que les répercussions sur l'importation du paludisme étaient susceptibles d'être faibles, si ce n'est dans les zones proches de l'élimination ou en situation de post-élimination. Le GDG a estimé que l'acceptabilité et la faisabilité du dépistage et du traitement du paludisme aux points d'entrée seraient faibles compte tenu des perturbations probables que cela entraînerait dans le déplacement des gens.

Pour ce qui est des groupes organisés ou identifiables de personnes (les militaires, les travailleurs migrants ou les pèlerins, par exemple) arrivant ou revenant de zones d'endémie palustre, le GDG a estimé que le dépistage du paludisme dans ces groupes et le traitement des personnes positives pourraient être bénéfiques aux pays proches de l'élimination du paludisme ou empêchant sa réapparition car cela réduirait les importations. L'acceptabilité et la faisabilité de cette stratégie ont été considérées plus élevées que le dépistage et le traitement systématiques aux points d'entrée, mais elles dépendraient de la situation locale.

Besoins de recherche

- Des éléments de preuve sont nécessaires concernant l'utilité en matière d'importation du paludisme (c'est-à-dire le nombre de cas importés dépistés par rapport à l'ensemble des cas importés dépistés au cours de la même période) de la stratégie de dépistage et traitement des groupes organisés ou identifiables de personnes arrivant ou revenant de zones d'endémie palustre.
- Étudier de nouvelles méthodes pour améliorer l'efficacité du repérage des groupes organisés ou identifiables, et de la mise en œuvre du dépistage et du traitement parmi ces groupes, comme dans le programme des ambassadeurs dans les plantations en Malaisie.

6.3 Interventions en réponse à la détection de cas confirmés de paludisme

À mesure que la transmission diminue et se rapproche de zéro, les cas de paludisme sont en règle générale davantage regroupés qu'aux niveaux de transmission plus élevés (272). Ce regroupement peut se produire sur le plan géographique – dans de petites zones telles que les ménages et les quartiers – ou sur le plan social – parmi des personnes exposées au même moment et au même endroit, par exemple par le biais d'une activité professionnelle ou d'un voyage fait en commun dans des zones d'endémie (273). Si les groupes de cas peuvent être identifiés et ciblés par des interventions efficaces, la transmission du paludisme au niveau de la communauté pourrait s'en trouver réduite.

Lorsque les niveaux de transmission sont très faibles, le suivi des cas confirmés de paludisme est une manière de repérer et de cibler les éventuels groupes de cas. Un cas confirmé de paludisme, généralement identifié par une détection passive des cas, fait l'objet d'une investigation pour déterminer le lieu probable de l'infection. Des interventions sont ensuite mises en œuvre dans le lieu probable de l'infection et autour, ainsi que chez toute personne ayant été exposée avec le cas index. Ces stratégies sont dites « réactives » parce qu'elles sont

déclenchées « en réaction » à l'identification d'un cas confirmé de paludisme.

Le rayon de mise en œuvre des interventions autour du cas index devra être déterminé en fonction de la stratégie utilisée, de la probabilité que les cas de paludisme ne présentent pas de fièvre et de la mesure dans laquelle les cas sont regroupés. En ce qui concerne l'administration réactive de médicaments (ARM), et la détection réactive et le traitement des cas (DRTAC), les programmes peuvent commencer par un rayon de mise en œuvre large, puis évaluer leurs données pour déterminer si réduire la taille de la zone ou limiter l'activité au seul ménage du cas index pourrait être le plus efficace. Dans le cas de la pulvérisation réactive d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH réactive), des informations sur le comportement et la distance probable de vol des moustiques vecteurs locaux devront être recueillies afin de déterminer un rayon raisonnable d'action.

Étant donné que des cas de paludisme, qu'ils soient importés ou acquis localement, peuvent être identifiés dans des contextes de post-élimination, les stratégies réactives présentent également un intérêt pour les zones qui s'efforcent de prévenir la réapparition du paludisme. Même si les données sur l'efficacité des stratégies

dans ces contextes sont extrêmement rares, les éléments de preuve provenant de zones avec transmission active peuvent servir de preuve indirecte des répercussions que l'on a toutes les chances d'observer dans les contextes de post-élimination.

Les recommandations relatives à ces trois stratégies réactives, c'est-à-dire l'ARM, la DRTAC et la PIH réactive, sont présentées ci-après.

6.3.1 Administration réactive de médicaments (ARM)

L'administration réactive de médicaments (ARM) consiste à fournir des médicaments antipaludiques à titre de chimioprévention à toute personne vivant avec ou à proximité d'une personne atteinte d'une infection palustre confirmée, ou à toute personne susceptible d'avoir été exposée à l'infection au même moment et au même endroit que le cas index. Les médicaments antipaludiques donnés pendant l'ARM visent à traiter toutes les infections existantes et à prévenir les nouvelles infections pendant la période de prophylaxie conférée par le médicament après le traitement. Une stratégie d'ARM fait usage au minimum d'un médicament antipaludique qui cible les plasmodies asexués du stade sanguin (par exemple, une CTA ou la chloroquine). Les interventions d'ARM peuvent inclure des médicaments supplémentaires qui ciblent les hypnozoïtes présents dans le foie (par exemple, la primaquine pour la guérison radicale de *P. vivax*) ou les gamétocytes présents

dans le sang (comme une faible dose unique de primaquine contre *P. falciparum*).

Les interventions réactives doivent cibler le lieu où le cas index a probablement été infecté. Le lieu probable de l'infection est déterminé au moyen d'une investigation du cas : la date d'apparition des symptômes et la période d'incubation de l'espèce parasitaire en cause sont utilisées pour déterminer l'endroit où était la personne à la période à laquelle on estime qu'elle a été infectée. Si le lieu probable de l'infection est le domicile, l'ARM peut être entreprise au moins auprès du ménage du cas confirmé, mais elle peut également être étendue au voisinage. Si l'infection a été importée d'ailleurs, l'ARM peut être entreprise auprès des personnes susceptibles d'avoir été exposées de la même manière que le cas index. Il peut s'agir de compagnons de voyage et de collègues de travail, par exemple.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention, Basse qualité de l'évidence

Administration réactive de médicaments pour réduire la transmission du paludisme (2022)

Dans les zones proches de l'élimination ou dans les contextes de post-élimination où l'on cherche à prévenir la reprise de la transmission, des médicaments antipaludiques peuvent être administrés en tant que chimioprévention à toutes les personnes vivant avec ou à proximité d'un cas confirmé de paludisme et à toutes les personnes partageant le même risque d'infection (compagnons de voyage et collègues de travail, par exemple) afin de prévenir ou de réduire la transmission de la maladie.

- Lorsque l'administration réactive de médicaments (ARM) est mise en œuvre, il faut avoir la capacité de mener des investigations sur les cas à leur domicile afin de déterminer le lieu probable de l'infection et d'identifier les personnes qui ont été exposées en même temps que le cas index.
- Lorsque l'ARM est mise en œuvre, il faut avoir la capacité de recenser les personnes vivant avec ou à proximité d'un cas confirmé de paludisme et les autres personnes présentant le même risque d'infection, et de leur fournir des antipaludiques.
- Les personnes recevant un médicament antipaludique dans le cadre d'une intervention d'ARM doivent présenter le même risque que le cas index d'avoir contracté l'infection ou risquer de contracter l'infection par le cas index. Cela comprend les habitants d'un même ménage ou d'un même quartier, les compagnons de voyage et les collègues de travail. Cela étant, si l'infection a été importée et que le domicile n'est pas situé dans une zone réceptive, il se peut que l'ARM n'apporte aucun bénéfice.
- Les administrateurs des programmes qui envisagent de mettre en œuvre une ARM contre *P. vivax* doivent examiner attentivement comment il est possible d'administrer le traitement en toute sécurité de manière à prévenir les rechutes.

Conseils pratiques

Lorsqu'elle est utilisée, l'ARM doit être l'une des composantes d'un programme visant à éliminer le paludisme ou à en prévenir la réapparition, qui doit notamment inclure un suivi intensif de chaque cas, tel que décrit dans le *Cadre pour l'élimination du paludisme* (9).

L'ARM est liée à l'existence d'un solide système de surveillance passive dans le cadre duquel les cas suspects de paludisme sont détectés, sont tous testés à l'aide d'un test parasitologique de qualité garantie et font tous l'objet d'une investigation à leur domicile. Si ces éléments ne sont pas en place, il est peu probable qu'une intervention d'ARM ait un effet sur la transmission.

Une investigation du cas est indispensable pour déterminer l'endroit où la personne a probablement été infectée pendant la période supposée de l'infection afin de comprendre où, ou dans quel groupe de personnes, l'intervention d'ARM doit être organisée. L'ARM doit concerner les autres habitants du même logement s'il est déterminé que la personne a été infectée localement. Les administrateurs des programmes peuvent envisager d'étendre le rayon de l'ARM au voisinage en fonction de l'épidémiologie et de l'écologie locales du paludisme. S'il est peu probable que le cas index ait été infecté sur son lieu d'habitation, l'ARM doit concerner toutes les personnes identifiées comme ayant été exposées à l'infection de la même manière que le cas index. Les personnes présentant le même risque d'infection sont celles qui ont voyagé, travaillé ou partagé des loisirs avec le cas index. Si l'infection a été classée comme importée d'ailleurs et que le cadre familial n'est pas situé dans une zone réceptive, il se peut que l'ARM n'apporte aucun bénéfice.

Les pays dans lesquels la transmission est très faible ou faible, mais qui ne sont pas encore près d'atteindre l'objectif de zéro cas autochtone, doivent donner la priorité à la mise en œuvre de l'ARM et de la PIH réactive plutôt qu'à la détection réactive et au traitement des cas (DRTAC). Cependant, la DRTAC doit être ajoutée à l'ARM lorsque les pays sont plus proches de l'élimination afin de renforcer la sensibilité du système de surveillance pour ce qui est de suivre les progrès vers l'élimination et, après l'élimination, de fournir des preuves supplémentaires d'un statut de pays exempt de paludisme.

L'ARM doit être mise en œuvre selon des modes opératoires normalisés (MON, ou procédures opératoires standards – POS). Une liste des ménages avec toutes les personnes résidant dans les limites de l'ARM, telles que spécifiées par les MON, ainsi qu'une liste de toutes les personnes pouvant avoir également été exposées doivent être élaborées et vérifiées. Toutes les personnes inscrites sur les listes doivent ensuite recevoir un traitement antipaludique, en utilisant différentes approches si besoin pour atteindre l'ensemble de ces personnes à risque.

L'obtention d'une couverture élevée de la population ciblée et d'une bonne adhésion au traitement antipaludique sont des aspects déterminants des programmes d'ARM. Dans le cadre de ces programmes, il est demandé à de nombreuses personnes asymptomatiques et en bonne santé de prendre un médicament alors qu'elles ne se sentent pas malades, avec le risque que cela entraîne des réactions indésirables. L'amélioration de la couverture et de l'adhésion implique que les populations concernées comprennent l'intervention et qu'elles aient confiance dans les institutions qui mettent en œuvre le programme. Le dialogue avec la communauté est donc un facteur clé qui contribue à la réussite de l'ARM, permettant d'améliorer les taux de participation et l'observance du traitement complet.

Tous les adultes et enfants qui remplissent les conditions requises doivent recevoir un traitement complet par un médicament antipaludique, aux doses recommandées par le fabricant. Dans la mesure du possible, la posologie du médicament doit être déterminée en fonction du poids ; la posologie ne doit être déterminée en fonction de l'âge que dans les situations où le poids n'est pas connu. Les médicaments antipaludiques choisis pour l'ARM doivent : a) être recommandés et préqualifiés par l'OMS ; b) être efficaces contre les parasites locaux ; c) être différents du médicament utilisé pour le traitement de première intention, et dans la mesure du possible c) avoir un profil de sécurité et de tolérabilité supérieur ; d) conférer une prophylaxie post-traitement d'une durée plus longue, la pharmacologie des médicaments utilisés devant avoir des caractéristiques fortement comparables pour que le risque de contracter de nouvelles infections en présence d'un seul des médicaments soit réduit ; e) bénéficier d'une bonne réputation et d'une bonne acceptabilité auprès du public ; et f) être disponibles et peu coûteux. Dans les zones où *P. falciparum* est présent, les administrateurs des programmes peuvent envisager d'inclure une faible dose unique de primaquine dans les ARM afin d'augmenter l'effet gamétocytocide, même si rien ne permet d'affirmer que l'administration d'une faible dose unique de primaquine dans un programme d'ARM apporte un bénéfice supplémentaire. Il est préférable d'avoir recours à un schéma thérapeutique à dose unique qui peut être administré sous surveillance directe qu'à un protocole sur plusieurs jours.

Selon le médicament choisi, il peut s'avérer nécessaire d'exclure certains groupes de population de l'ARM, comme par exemple : les femmes enceintes au cours du premier trimestre de la grossesse ; les nourrissons âgés <6 mois ou pesant <5 kg ; les personnes ayant été récemment traitées avec le même médicament ; les personnes présentant une allergie connue au médicament ; les personnes atteintes d'une maladie aiguë grave ou dans l'incapacité de prendre des médicaments par voie orale ; les personnes prenant des médicaments connus pour interagir avec le médicament utilisé pour l'ARM ; et les personnes présentant des contre-indications spécifiques au médicament utilisé (166). Même si elles sont rarement mises en œuvre dans la même zone, l'ARM ne doit pas être employée chez les personnes qui reçoivent d'autres formes de chimioprévention du paludisme (par exemple, une chimioprévention du paludisme saisonnier, une chimioprévention du paludisme pérenne ou un traitement préventif intermittent pendant la grossesse).

Lorsqu'il est envisagé de fournir des médicaments pour la guérison radicale des hypnozoïtes de *P. vivax* dans le cadre de l'ARM, il convient d'examiner attentivement s'il est matériellement possible d'administrer ce schéma thérapeutique en toute sécurité, c'est-à-dire s'il est possible de dépister le déficit en G6PD avant le traitement, et si l'on dispose d'un système de pharmacovigilance efficace et d'un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine. Les administrateurs des

programmes doivent également déterminer s'il est possible d'atteindre une couverture suffisante et de parvenir à l'observance de l'ensemble du traitement radical.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Six ECRc dans quatre pays d'Afrique subsaharienne (Eswatini, Gambie, Namibie et Zambie) et une ENR en provenance du Pérou ayant évalué les répercussions de l'ARM ont été recensés dans le cadre de la revue systématique (Steinhardt et al., [éléments de preuve non publiés](#) [c]). Dans les ECRc menés en Afrique, pratiquement toutes les infections étaient dues à *P. falciparum*, tandis que l'ENR au Pérou comprenaient principalement des infections à *P. vivax*. Dans l'ENR du Pérou, la chloroquine a été administrée avec sept jours de primaquine à une dose de 0,50 mg/kg. À l'exception de celle réalisée en Zambie, toutes les études, ont été menées dans des contextes de faible transmission. Les résultats ci-dessous sont exprimés sous forme d'effets absolus de l'intervention (différences de risque), tels qu'ils ont été utilisés par le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) pour prendre position ; la taille relative des effets peut être consultée dans la partie « Données de la recherche ».

Résultats bénéfiques

- L'ARM pourrait réduire la prévalence du paludisme (DR : -5 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -9 à 2 pour 1000 personnes ; quatre ECRc ; preuves peu fiables).
- L'ARM réduit probablement l'incidence de la parasitémie (DR : -7 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -17 à 13 pour 1000 personnes-années ; deux ECRc ; preuves modérément fiables).
- L'ARM a probablement peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme clinique (DR : -2 pour 1000 personnes-années ; -4 à 1 pour 1000 personnes-années ; six ECRc ; preuves modérément fiables).
- L'effet de l'ARM sur l'incidence du paludisme clinique est très incertain (DR : -2 pour 1000 personnes-années ; -3 à -1 pour 1000 personnes-années ; une ENR ; preuves très peu fiables.)

Événements indésirables

Quatre ECRc ont décrit des événements indésirables, mais seules deux études ont rapporté les événements indésirables du bras ARM et du bras de comparaison. Dans les bras ARM avec l'association dihydroartémisinine-pipéraquline (DP) :

- 123 (6,9 %) événements indésirables légers ont été rapportés chez 1775 participants recevant la DP ; tous ont été résolus ;
- 75 (7,6 %) événements indésirables ont été rapportés chez 979 participants recevant la DP ; 69 ont été estimés d'intensité légère et six d'intensité modérée ;
- 68 (3,8 %) événements indésirables ont été rapportés chez 1776 participants recevant la DP ; 54 ont été estimés d'intensité légère et 14 d'intensité modérée.

Dans les bras ARM avec l'association artéméther-luméfántrine :

- 17 (0,4 %) événements indésirables ont été rapportés chez 4247 participants.

Dans l'ENR menée au Pérou qui a utilisé la chloroquine associée à sept jours de primaquine pour la guérison radicale des hypnozoïtes de *P. vivax*, aucun événement indésirable n'a été signalé, mais il n'y avait pas de système de pharmacovigilance actif.

Position du GDG

Le GDG a estimé que tant les avantages que les effets indésirables de l'ARM étaient faibles, et que les éléments de preuve étaient globalement peu fiables. Le GDG a fait observer que dans plusieurs études, l'intervention de comparaison était la DTRAC plutôt que l'absence d'ARM. En conséquence, le GDG a estimé que la revue systématique avait sans doute sous-estimé les répercussions de l'ARM. Dans l'ensemble, il a été constaté que les effets n'étaient en faveur ni

de l'intervention étudiée, ni de l'intervention de comparaison.

Qualité de l'évidence

Faible

Les éléments de preuve ont été considérés comme étant globalement peu fiables.

Valeurs et préférences

Aucune étude concernant les préférences et les valeurs n'a été recensée.

Le GDG a considéré qu'il pouvait y avoir une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est des préférences ou des valeurs qui n'ont pas pu être déterminées en raison du manque d'études.

Ressources

Une étude en provenance de Zambie avec des données sur les coûts financiers et économiques de l'ARM a été recensée dans le cadre de la revue systématique (Steinhardt et al., [éléments de preuve non publiés](#) [c]). L'étude a identifié des cas index grâce à une surveillance active plutôt que passive. Entre 2014 et 2015, le coût total de deux séries d'ARM (avec l'association DP) portant sur une population totale de 132 393 personnes s'est élevé à 912 767 dollars des États-Unis (tous les chiffres sont en USD de 2015). Le coût moyen par personne atteinte était de 85,69 USD (intervalle interquartile : 39,92 USD).

Les coûts différentiels globaux par infection évitée et par cas évité pour l'ARM (par rapport à la norme de soins) étaient de 810 USD et 6353 USD, respectivement. Dans les contextes de forte transmission, les coûts différentiels par infection évitée et par cas évité étaient de 429 USD et 5951 USD, respectivement ; dans les contextes de faible transmission, ils étaient respectivement de 1119 USD et 6755 USD. Le coût différentiel par DALY évitée pour les infections et les cas était de 4889 USD et de 38 344 USD, respectivement.

Le GDG a estimé que les ressources nécessaires à l'ARM étaient importantes, mais qu'elles dépendaient du nombre de cas index.

Équité

Il n'a été recensé aucune étude ayant examiné si l'ARM augmentait ou diminuait l'équité en santé.

Le GDG n'a pas été en mesure de se prononcer sur l'équité

Acceptabilité

Six études dans quatre pays (Eswatini, Gambie, Namibie et Zambie) comportant des informations sur l'acceptabilité ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Steinhardt et al., [éléments de preuve non publiés](#) [c]). L'acceptation de l'ARM par la communauté a été élevée (taux de refus de 2 % ou moins) en Namibie et en Zambie. Cependant, en Eswatini, le taux de refus global était d'environ 4 %, avec des taux de refus de 1,4 % (11/776) et 5,3 % (65/1232) au cours des saisons 1 et 2, respectivement. En Namibie, les participants se sont dit préoccupés par le fait de devoir « prendre des médicaments sans se sentir malades ». De même, les participants en Gambie « considéraient généralement qu'il n'était pas nécessaire de prendre des médicaments sans avoir de symptômes ». Il a été recommandé de poursuivre la sensibilisation de la communauté afin d'atténuer ces préjugés. Dans le cadre de la revue systématique, il n'a été trouvé aucune étude sur l'acceptabilité de l'ARM par les agents de santé ou les responsables de l'élaboration des politiques.

Le GDG a estimé que l'ARM était probablement acceptable pour les principales parties prenantes étant donné le taux élevé de participation aux programmes mis en place.

Faisabilité Les données sur la faisabilité de la mise en œuvre de l'ARM ont été synthétisées à partir de cinq études menées dans quatre pays (Eswatini, Gambie, Namibie et Zambie) (Steinhardt et al., [éléments de preuve non publiés](#) [c]). Tous les pays avaient utilisé un schéma thérapeutique de trois jours par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine. La couverture de l'ARM, définie comme la proportion de cas index suivis, était variable d'un pays à l'autre, allant de 62,4 % en Eswatini à environ 97 % en Gambie.

Des données sur l'observance ont été extraites de trois études menées dans trois pays (Eswatini, Gambie et Zambie). L'observance totale du traitement était définie par la prise des trois doses de la CTA avec vérification que la plaquette thermoformée ne contenait plus aucun comprimé. Elle était supérieure à 90 % dans tous les pays.

La faisabilité de la mise en œuvre de l'ARM dépendrait également de la question de savoir si la guérison radicale de *P. vivax* avec une 8-aminoquinoléine fait partie de la stratégie ou non car cela nécessiterait un dépistage du déficit en G6PD, un système de pharmacovigilance efficace et un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine.

Le GDG a estimé que l'ARM était sans doute possible à mettre en œuvre.

6.3.2 Détection réactive et traitement des cas (DRTAC)

La stratégie de détection réactive et traitement des cas (DRTAC) consiste à pratiquer un test parasitologique chez toute personne vivant avec ou à proximité d'un cas confirmé de paludisme, ou chez toute personne susceptible d'avoir été exposée à l'infection au même moment et au même endroit que le cas index, et à administrer un traitement aux personnes positives pour le paludisme. La DRTAC est une stratégie de détection active des cas qui peut améliorer la rapidité à laquelle le traitement est administré et sa couverture. Elle est généralement effectuée à l'aide de tests de diagnostic rapide du paludisme au point de contact avec la population, mais il est arrivé que la microscopie et les tests de détection des acides nucléiques soient également utilisés. Seules les personnes positives pour l'infection reçoivent un traitement complet avec un antipaludique efficace. En conséquence, l'intervention n'est pas assortie d'une période de prophylaxie à l'échelle de la population, contrairement à l'administration réactive de médicaments (ARM).

Dans le cadre d'une stratégie DRTAC, les antipaludiques ne sont fournis qu'aux personnes infectées. De ce fait, la proportion de la population qui est protégée contre de nouvelles infections pendant la durée de la période de prophylaxie post-traitement est nettement plus petite que la population qui serait protégée dans le cadre d'une intervention d'ARM. Toutefois, le fait de ne faire prendre des médicaments antipaludiques qu'aux personnes dont on sait qu'elles sont infectées peut améliorer l'observance thérapeutique, l'acceptation de l'intervention par la population et l'équité, tout en diminuant le risque de conséquences imprévues et d'épuisement des stocks de médicaments.

Les interventions réactives mises en œuvre sur une base géographique doivent cibler le lieu où le cas index a probablement été infecté. Le lieu probable de l'infection est déterminé au moyen d'une investigation du cas : la date d'apparition des symptômes et la période d'incubation pour l'espèce parasitaire en cause sont utilisées pour déterminer l'endroit où était la personne à la période à laquelle on estime qu'elle a été infectée. Si le lieu probable de l'infection est le domicile, la DRTAC peut être entreprise au moins auprès du ménage du cas confirmé, mais elle peut également être étendue au voisinage. Le rayon de l'intervention doit être déterminé en fonction de l'épidémiologie du paludisme dans la zone. Si le cas index a été importé, la DRTAC doit être entreprise auprès des personnes susceptibles d'avoir été exposées de la même manière que le cas index. Il peut s'agir de compagnons de voyage et de collègues de travail, par exemple.

En tant que stratégie de détection active des cas, la DRTAC est une composante essentielle de la phase finale de l'élimination car elle améliore la sensibilité du système de surveillance tout en conservant sa spécificité ; en effet, elle augmente le dépistage dans les zones où une transmission du paludisme est plus susceptible de se produire. La DRTAC fournit des informations importantes aux pays proches de l'élimination en identifiant tous les autres cas autour du cas index, lesquels pourraient indiquer des lacunes dans le système de surveillance. Une fois que les pays ont atteint zéro cas autochtone, la DRTAC apporte des preuves supplémentaires au Groupe pour la certification de l'élimination du paludisme selon lesquelles le pays a interrompu la transmission autochtone.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Très basse qualité de l'évidence

Détection réactive et traitement des cas pour réduire la transmission du paludisme (2022)

Dans les zones proches de l'élimination ou dans les contextes de post-élimination où l'on cherche à prévenir la reprise de la transmission, toutes les personnes vivant avec ou à proximité d'un cas confirmé de paludisme et toutes les personnes partageant le même risque d'infection (compagnons de voyage et collègues de travail, par exemple) peuvent subir un test de dépistage du paludisme et être traitées si ce test est positif.

Tant qu'une zone n'est pas proche de l'élimination ou qu'elle n'a pas éliminé le paludisme, il est peu probable que la détection réactive et le traitement des cas (DRTAC) aient un effet sur la transmission du paludisme. Cela étant, la DRTAC devient une composante essentielle de la surveillance lorsque les pays sont sur le point d'interrompre la transmission car elle permet de suivre les progrès vers l'élimination. Lorsque les pays sont en phase de post-élimination et cherchent à obtenir la certification, la DRTAC peut venir renforcer l'affirmation selon laquelle ils sont parvenus à obtenir zéro cas autochtone et ont réussi à maintenir cet état. La DRTAC est une composante essentielle de la surveillance et de la réponse à apporter pour prévenir la réapparition du paludisme.

Conseils pratiques

La DRTAC doit être mise en œuvre lorsque les zones sont sur le point d'interrompre la transmission et que les cas de paludisme sont rares. Lorsqu'elle est utilisée, la DRTAC doit être l'une des composantes d'un programme visant à éliminer le paludisme ou à en prévenir la réapparition, qui doit notamment inclure une surveillance intensive, tel que décrit dans le Cadre pour l'élimination du paludisme (9).

La DRTAC est liée à l'existence d'un solide système de surveillance passive dans le cadre duquel les cas suspects de paludisme sont détectés, sont tous testés à l'aide d'un test parasitologique et font tous l'objet d'une investigation à leur logement. La DRTAC complète ce système de surveillance par la recherche active des cas autour des cas index.

Une investigation du cas est indispensable pour déterminer l'endroit où la personne a probablement été infectée pendant la période supposée de l'infection afin de comprendre où, ou dans quel groupe de personnes, l'intervention de DRTAC doit être organisée. La DRTAC doit concerner les autres habitants du même logement s'il est déterminé que la personne a été infectée localement. Les administrateurs des programmes peuvent envisager d'étendre le rayon de la DRTAC au voisinage en fonction de l'épidémiologie et de l'écologie locales du paludisme. S'il est peu probable qu'une personne ait été infectée sur son lieu d'habitation, la DRTAC doit concerner toutes les personnes identifiées comme ayant été exposées au même risque d'infection que le cas index. Il s'agira des personnes qui ont voyagé, travaillé ou partagé des loisirs avec le cas index.

Les pays dans lesquels la transmission est très faible ou faible, mais qui ne sont pas encore près d'atteindre l'objectif de zéro cas autochtone, doivent donner la priorité à la mise en œuvre de l'ARM et de la PIH réactive plutôt qu'à la DRTAC. Cependant, la DRTAC peut être ajoutée à l'ARM lorsque les pays sont plus proches de l'élimination afin de renforcer la sensibilité du système de surveillance pour ce qui est de suivre les progrès vers l'élimination et, après l'élimination, de fournir des preuves supplémentaires d'un statut de pays exempt de paludisme. Lorsque la DRTAC et l'ARM sont mises en œuvre conjointement, la chimioprévention est fournie à tout le monde, quel que soit le résultat des tests parasitologiques. Cependant, les résultats des tests de diagnostic sont utilisés pour suivre les progrès vers l'élimination ou démontrer que le pays a atteint l'objectif de zéro cas autochtone.

La DTRAC doit être mise en œuvre selon des modes opératoires normalisés (MON). Une liste des ménages avec toutes les personnes résidant dans les limites de l'ARM, telles que spécifiées par les MON, ainsi qu'une liste de toutes les personnes pouvant avoir également été exposées doivent être élaborées et vérifiées. Toutes les personnes inscrites sur les listes doivent ensuite être testées, en utilisant différentes approches si besoin pour atteindre l'ensemble de ces personnes à risque.

Les cas de paludisme détectés au cours de la DRTAC doivent être traités avec des médicaments antipaludiques conformément au protocole de traitement national s'ils ne sont pas déjà traités par chimioprévention dans le cadre d'une ARM.

Éléments probants

Bénéfices et risques Trois ECRc réalisés dans trois pays d'Afrique subsaharienne (Eswatini, Namibie et Zambie) ont été recensés dans le cadre de la revue systématique (Steinhardt et al., [éléments de preuve non](#)

publiés [d]). Cependant, les trois essais visaient à évaluer les répercussions de l'ARM et la DRTAC a été utilisée comme intervention de comparaison. Deux ENR menées en République fédérative du Brésil et en République de Zambie ont été recensées : elles ont présenté les résultats obtenus chez les personnes ayant bénéficié de l'intervention, mais n'ont pas évalué les répercussions au niveau communautaire. Les résultats ci-dessous sont exprimés sous forme d'effets absolus de l'intervention (différences de risque), tels qu'ils ont été utilisés par le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) pour prendre position ; la taille relative des effets peut être consultée dans la partie « Données de la recherche ».

Résultats bénéfiques

- L'effet de la DRTAC sur la prévalence du paludisme est très incertain (DR : 25 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -1 à 72 pour 1000 personnes ; un ECRc ; preuves très peu fiables).
- L'effet de la DRTAC sur l'incidence du paludisme clinique est très incertain (DR : 3 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -1 à 7 pour 1000 personnes-années ; trois ECRc ; preuves très peu fiables).
- L'effet de la DRTAC sur la prévalence parasitaire parmi les personnes qui ont participé à l'intervention est très incertain (deux ENR ; preuves très peu fiables).

Événements indésirables

Trois ECRc ont décrit des événements indésirables. Tous les essais ont utilisé l'association artéméter-luméfantine (AL) dans les bras DRTAC tandis que c'est l'association dihydroartémisinine-pipéraquine (DP) qui a été fournie dans les bras ARM.

- En Zambie, aucun événement n'a été décrit dans le bras DRTAC alors que 123 (6,9 %) événements indésirables ont été signalés chez 1775 personnes ayant reçu la DP dans le bras ARM.
- En Namibie, 1 participant (1,0 %) sur 96 a signalé un événement indésirable, contre 17 (0,4 %) sur 4247 dans le bras ARM avec la DP.
- En Eswatini, aucun événement indésirable n'a été signalé dans le bras DRTAC tandis que 68 (3,8 %) des 1776 participants ont signalé des événements indésirables dans le groupe ARM avec la DP.

Position du GDG

Le GDG a estimé que les effets indésirables de la DRTAC étaient vraisemblablement négligeables. Cependant, le GDG n'a pas été en mesure de se prononcer sur le bénéfice apporté par la DRTAC car les ECRc ont comparé les résultats à ceux de l'ARM, et non à l'absence d'intervention. Dans les études non randomisées, les résultats ont été donnés seulement pour les personnes qui ont bénéficié de l'intervention. De ce fait, ces études n'ont pas pu apporter d'éléments de preuve sur les répercussions de la DRTAC sur la transmission. C'est pourquoi le GDG a conclu qu'il n'était pas possible de déterminer si les effets étaient en faveur de la DRTAC ou non.

Qualité de l'évidence

Très faible

Les éléments de preuve ont été considérés comme étant globalement très peu fiables.

Valeurs et préférences

Aucune étude concernant les préférences et les valeurs n'a été recensée.

Le GDG a considéré qu'il pouvait y avoir une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est des préférences ou des valeurs qui n'ont pas pu être déterminées en raison du manque d'études.

Ressources

Quatre études contenant des informations sur les coûts de la DTRAC ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Steinhardt et al., [éléments de preuve non publiés](#) [d]). Le coût

moyen de la DRTAC varie selon les régions, allant de 5,21 dollars des États-Unis (USD) en Thaïlande à 27,60 USD en Indonésie. Au Sénégal, le coût par personne dépistée dans le cadre de la DRTAC était de 14,00 USD. D'après des modèles d'établissement des coûts établis à partir de l'expérience de partenaires d'exécution, de documents opérationnels et d'études de coûts menées en Éthiopie, au Sénégal et en Zambie, le coût financier annuel moyen par habitant (population totale de 360 000 habitants sur la base d'une région avec trois districts et, pour chacun, 20 zones desservies par les établissements de santé et 6000 habitants par zone desservie) était de 1,07 USD pour la première année de la DRTAC et de 0,65 USD par an pour les cinq années suivantes (USD de 2014), et le coût économique par habitant était de 1,27 USD la première année de la DTRAC et de 0,75 USD par an pour les cinq années suivantes (USD de 2014).

Les coûts totaux de la DRTAC étaient variables selon les zones étudiées, allant de 3469 USD en Indonésie à 10 486 USD en Thaïlande pour l'ensemble du personnel et de 257 USD (Indonésie) à 13 969 USD (Thaïlande) pour les produits de base, les services et les autres dépenses. Les variations observées dans les coûts associés au personnel, aux produits de base, aux services et aux autres dépenses qui sont spécifiques aux activités d'investigation des cas et de DRTAC sont probablement dues à des différences dans la structure des programmes et au degré d'intégration des activités liées au paludisme dans le système de santé en général.

En Zambie, le coût annuel moyen de la DRTAC par zone desservie par un établissement de santé était de 1177 USD (médiane : 923 USD, intervalle interquartile : 651–1417 USD). La variation des coûts était liée au nombre d'agents de santé communautaires et au nombre de cas index détectés. Les coûts dus aux agents de santé communautaires et aux réunions d'examen des données représentaient la plus grande partie des coûts totaux, tandis que les tests de diagnostic rapide et les médicaments représentaient moins de 10 % des coûts totaux.

Des modèles de coûts basés sur les études menées en Éthiopie, au Sénégal et en Zambie ont montré que le rayon de recherche des cas et les indemnités journalières versées aux agents de santé communautaires étaient des facteurs plus importants que les paramètres de l'intervention. En Indonésie, avec une prévalence de l'infection de 0,4 %, le coût par infection détectée était de 7070 USD, lequel est descendu à 1767 USD lorsque la prévalence était de 1,6 %. La baisse des coûts a commencé à stagner par la suite.

Le GDG a estimé que les ressources nécessaires à la DRTAC étaient modérées et qu'elles dépendaient du nombre de cas index.

Équité Il n'a été recensé aucune étude ayant examiné si la DTRAC augmentait ou diminuait l'équité en santé.

Le GDG n'a pas été en mesure de se prononcer sur l'équité.

Acceptabilité Trois études contenant des données sur l'acceptabilité par la communauté, et menées en Namibie, au Sénégal et en Zambie, ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Steinhardt et al., [éléments de preuve non publiés](#) [d]). L'acceptation de la DTRAC par la communauté a été élevée (taux de refus de 2 % ou moins). En Namibie, une certaine « hésitation/résistance » a été signalée en amont de l'essai, mais les activités de mobilisation et de sensibilisation de la communauté semblent avoir contribué à la participation. De la même manière, au Sénégal, la forte participation à la DTRAC a été attribuée à des activités élaborées d'information en cascade, à la prise de rendez-vous de suivi pour les membres absents et à la réalisation d'une deuxième visite le jour même ou le lendemain de l'intervention. Un manque de confiance de la communauté dans les capacités des agents de santé communautaires à s'occuper d'autres maladies que le paludisme et une réticence de la communauté à aller voir les agents de santé communautaires pour faire les tests de dépistage du paludisme ont été signalés en Zambie.

Aucune étude n'a rapporté de données directes sur l'acceptation de la DTRAC par les agents de santé. Des informations sur le sujet ont été extraites de deux études. En Zambie, les agents de

santé communautaires avaient décrit un manque de motivation pour mener les activités de DTRAC, en partie lié au fait qu'ils avaient l'impression que le service rendu à la communauté n'était pas reconnu. Le manque de rémunération ou d'aide financière représentait le principal problème soulevé par les agents de santé communautaires qui étaient bénévoles.

Le GDG a estimé que la DTRAC était vraisemblablement acceptable pour les principales parties prenantes.

Faisabilité Des données sur la faisabilité et les considérations relatives aux systèmes de santé provenant de 17 études, dont sept d'Afrique subsaharienne et huit de la région de l'Asie-Pacifique, ont pu être isolées dans le cadre de la revue systématique (Steinhardt et al., [éléments de preuve non publiés](#) [d]). La proportion des ménages atteints par la DTRAC variait selon les zones géographiques – allant de 49 % des ménages du cas index étudié à Zanzibar à 100 % dans le Jiangsu, en Chine. De manière similaire, la proportion des ménages atteints en temps opportun variait également d'un endroit à l'autre – allant d'environ 20 % à Zanzibar à 100 % en Chine. Les obstacles et les défis à la mise en œuvre de la DTRAC ont été identifiés tout au long des trois étapes.

Tout d'abord, la détection et la notification des cas index par les établissements de santé privés étaient faibles, et au Cambodge et à Zanzibar, il arrivait souvent que ces cas ne soient pas intégrés à la DTRAC. La collaboration et la mobilisation du secteur privé dans les systèmes de surveillance du paludisme ont été identifiées comme essentielles, en particulier dans les zones où de nombreux patients s'adressent à des prestataires privés, à des structures telles que des points de vente de médicaments, et à des pharmacies. Parmi les obstacles et les défis rencontrés pour mettre en œuvre la DTRAC de manière efficace dans le secteur de la santé publique, citons : une présentation tardive des patients atteints de paludisme dans les établissements de santé, un manque de préparation des dispensaires des villages vis-à-vis des programmes de surveillance, et un manque de ressources humaines compétentes et de tests de diagnostic rapide du paludisme. Deuxièmement, la complexité des procédures d'investigation et l'absence de modes opératoires normalisés ont été identifiées comme des obstacles à une bonne investigation des cas. L'incapacité à obtenir l'historique complet des voyages, ce qui ne facilite pas la classification des cas (importés ou acquis localement), a également été signalée. Pendant les pics de transmission du paludisme, la proportion des cas faisant l'objet d'une investigation était plus faible qu'à d'autres moments, principalement parce que les agents de santé communautaires étaient débordés par le nombre de patients et qu'il n'y avait pas assez de tests de diagnostic rapide du paludisme. Pour surmonter ces obstacles, les auteurs d'une étude menée en République de Zambie ont suggéré qu'il serait profitable pour le programme de mobiliser des agents de santé communautaires supplémentaires ou de suspendre la DTRAC pendant la saison de forte transmission. Troisièmement, la difficulté à accéder aux terrains montagneux et aux zones inondées, et les zones frontalières où les populations sont très mobiles ont été décrites comme limitant le suivi en temps opportun pendant l'intervention de DTRAC. Pour surmonter les obstacles représentés par les inondations pendant la saison des pluies, les auteurs de l'étude zambienne ont recommandé que les agents de santé communautaires, en particulier ceux qui s'occupent de zones inondables, reçoivent des vêtements de pluie et aient accès à des bateaux.

Le grand nombre de ménages devant faire l'objet d'un dépistage, en particulier dans les zones à forte densité de population dans la région Asie-Pacifique, a été présenté comme un autre obstacle à une mise en œuvre efficace de la DTRAC. De plus, le suivi s'est trouvé limité par des formulaires d'investigation des cas qui n'étaient pas remplis dans leur intégralité, et l'absence de listes de toutes les personnes, par ménage, présentes dans la zone de la DTRAC a eu pour conséquence que les agents qui effectuaient la DTRAC ne savaient pas toujours quels ménages inclure dans l'intervention. Les cas importés représentaient également un défi majeur. Les interventions au niveau du district ne paraissaient guère pouvoir, à elles seules, interrompre la transmission lorsque la majorité des cas de paludisme provenaient de l'extérieur du district. Il a été estimé nécessaire de mettre en place des passerelles avec les équipes de lutte contre le paludisme dans d'autres districts opérationnels pour ce qui est de la communication et de la surveillance. Dans le cas du Bhoutan, le rayon d'action de la DTRAC (appelé zone tampon)

s'étendait parfois au-delà des frontières internationales, ce qui limitait la mise en œuvre des activités requises. Un renforcement des collaborations transfrontalières est nécessaire pour assurer une bonne couverture des ménages par delà les frontières, et des populations migrantes et mobiles. Les ruptures de stock de tests de diagnostic rapide du paludisme, qui ne permettent pas de tester les personnes autour des cas index, la limite de détection de la plupart des tests de diagnostic rapide et l'impossibilité de détecter les infections par d'autres espèces et les infections à faible densité parasitaire avec les TDR spécifiques de *P. falciparum* étaient d'autres obstacles à la réalisation d'une DTRAC efficace. Au Botswana, l'examen microscopique était la méthode de référence pour le diagnostic du paludisme, de sorte que tous les cas de paludisme positifs avec un TDR ont été examinés à nouveau par microscopie ; cependant, il n'était pas évident de garantir la qualité des lames de microscopie préparées par le personnel des centres de santé dans ce contexte. Il a été rapporté qu'en raison du manque d'agents de santé pour mener les activités de lutte contre le paludisme et du manque d'agents de surveillance au niveau des districts, la supervision, l'investigation des cas et le suivi n'étaient pas assurés comme il convient. Les agents de santé manquaient également de motivation pour poursuivre l'investigation des cas et le dépistage des personnes-contacts, en particulier les week-ends et les jours fériés. Pour surmonter ces difficultés, il a été recommandé d'entretenir la motivation des forces vives et de proposer invariablement soutien, supervision et incitations.

La faisabilité de la mise en œuvre de la DTRAC dépendrait également de la question de savoir si la guérison radicale de *P. vivax* avec une 8-aminoquinoléine fait partie de la stratégie ou non car cela nécessiterait un dépistage du déficit en G6PD, un système de pharmacovigilance efficace et un accès d'urgence aux services de transfusion sanguine.

Le GDG a estimé que la DTRAC était sans doute possible à mettre en œuvre.

Justification

Bien qu'aucun élément de preuve démontrant que la DRTAC réduisait la transmission du paludisme n'ait été présenté au GDG, la DRTAC est considérée comme une stratégie de surveillance essentielle pour les pays proches de l'élimination afin de faire en sorte qu'il ne reste aucun cas autour d'un cas confirmé ou associé à celui-ci. Le GDG a conclu qu'une recommandation soumise à conditions en faveur de la DRTAC en tant que composante de la phase finale d'un programme d'élimination devrait être émise.

Besoins de recherche

Le GDG n'a relevé aucun besoin particulier en matière de recherche.

6.3.3 Pulvérisation réactive d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

La pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) correspond à l'application d'un insecticide dont l'effet est durable sur les surfaces intérieures des habitations (c'est-à-dire les murs, les plafonds, les fenêtres et les portes) pour tuer les moustiques endophiles (qui se reposent majoritairement à l'intérieur des habitations) et réduire la transmission du paludisme. En règle générale, la PIH est organisée sous forme de campagne qui s'étend sur une zone géographique étendue ou qui concerne une zone à risque plus élevé avant le début de la saison de transmission du paludisme (on parle de pulvérisation préventive). À l'inverse, la PIH réactive correspond à l'utilisation de la PIH dans le logement d'un cas confirmé et de ses voisins à peu près au même moment.

La PIH réactive doit être mise en œuvre dans le lieu où le cas index a probablement été infecté. Le lieu probable de l'infection est déterminé au moyen d'une investigation du cas : la date d'apparition des symptômes et la période d'incubation pour l'espèce parasitaire en cause sont utilisées pour déterminer l'endroit où était la personne à la période à laquelle on estime qu'elle a été infectée. Si le lieu probable de l'infection est le domicile, la PIH réactive doit être entreprise dans l'habitation du cas confirmé et être étendue aux maisons voisines. Si l'infection a été importée, effectuer une PIH réactive au domicile du cas index pourrait malgré tout permettre de réduire la transmission. La taille du rayon de mise en œuvre de la PIH réactive doit être déterminée en fonction du comportement et de la distance probable de vol des moustiques vecteurs locaux.

Recommandation soumise à conditions en faveur de l'intervention , Modérée qualité de l'évidence

Pulvérisation réactive d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (2022)

Dans les zones proches de l'élimination ou dans les contextes de post-élimination où l'on cherche à prévenir la reprise de la transmission, la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations peut être effectuée dans les habitations des cas confirmés et dans celles du voisinage afin de prévenir ou de réduire la transmission du paludisme.

- *Dans les zones proches de l'élimination ou dans les contextes de post-élimination où la pulvérisation préventive d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH préventive) est utilisée, les administrateurs des programmes peuvent envisager de passer à la PIH réactive uniquement, en fonction de la réceptivité de la zone.*
- *Les administrateurs des programmes qui envisagent d'ajouter la PIH réactive à la PIH préventive doivent mettre en balance l'éventuel bénéfice ajouté avec l'augmentation des coûts et le risque d'apparition d'une résistance à l'insecticide utilisé.*
- *Dans les zones proches de l'élimination ou dans les contextes de post-élimination où la PIH n'est pas utilisée, il pourrait s'avérer bénéfique d'introduire la PIH réactive selon qu'il s'agit d'une stratégie de lutte antivectorielle indiquée ou non. La PIH est la plus efficace lorsque la population de vecteurs est sensible à l'insecticide (ou aux insecticides) appliqué(s), lorsque la majorité des moustiques s'alimentent et se reposent à l'intérieur, et lorsque la plupart des structures se prêtent à la pulvérisation.*
- *Si l'infection a été importée et que le domicile n'est pas situé dans une zone réceptive, il se peut que la PIH réactive n'apporte aucun bénéfice.*

Conseils pratiques

La section Conseils pratiques pour la PIH (4.1.1) contient davantage d'informations sur les aspects opérationnels de la PIH.

Lorsqu'elle est utilisée, la PIH réactive doit être l'une des composantes d'un programme visant à éliminer le paludisme ou à en prévenir la réapparition, qui doit notamment inclure une surveillance intensive, tel que décrit dans le *Cadre pour l'élimination du paludisme* (9).

La PIH réactive est liée à l'existence d'un solide système de surveillance passive dans le cadre duquel les cas suspects de paludisme sont détectés, sont tous testés à l'aide d'un test parasitologique et font tous l'objet d'une investigation à leur logement. Si ces éléments ne sont pas en place, il est peu probable qu'une intervention de PIH puisse être mise en œuvre de façon probante.

Une investigation du cas est indispensable pour déterminer l'endroit où la personne a probablement été infectée pendant la période supposée de l'infection afin de comprendre où l'intervention de PIH doit être organisée. La PIH réactive doit être appliquée au logement s'il est déterminé que la personne a été infectée localement. Les administrateurs des programmes doivent étendre la PIH réactive au voisinage, le rayon de mise en œuvre devant être fonction de l'épidémiologie et de l'écologie locales du paludisme. S'il est peu probable que le cas index ait été infecté sur son lieu d'habitation, la PIH réactive pourrait malgré tout réduire le risque de transmission ultérieure. Cela étant, si l'infection a été classée comme importée et que le cadre familial n'est pas situé dans une zone réceptive, il se peut que la PIH réactive n'apporte aucun bénéfice.

Dans les contextes de transmission très faible à faible où la PIH classique (pulvérisation préventive) est utilisée, il pourrait y avoir des avantages pour les programmes à passer à la PIH réactive. Décider de passer de la PIH classique à la PIH réactive doit reposer sur des évaluations qui comprennent les éléments suivants :

- le risque d'augmenter la transmission du paludisme en réduisant la PIH préventive ;
- les éventuelles économies ;
- la possibilité de voir l'acceptation et l'équité augmenter ; et
- la possibilité que la résistance aux insecticides diminue.

Dans les endroits où la PIH classique n'est pas utilisée, la PIH réactive peut s'avérer bénéfique, en fonction des facteurs indiqués ci-après.

- Le programme a la capacité de mener des investigations au domicile des cas afin de déterminer s'ils ont été importés ou contractés localement.
- Le programme de lutte antivectorielle a la capacité de réagir rapidement en mettant en œuvre une PIH réactive après l'identification d'un cas confirmé.
- Les personnes qui vivent dans les habitations où la PIH réactive est appliquée présentent un risque de contracter

l'infection.

- La majorité de la population de vecteurs s'alimente et se repose à l'intérieur des habitations.
- Les vecteurs sont sensibles à l'insecticide employé.
- La population dort majoritairement à l'intérieur la nuit.
- La plupart des structures se prêtent à la pulvérisation.

Les administrateurs des programmes qui envisagent d'ajouter la PIH réactive à la PIH préventive doivent mettre en balance l'éventuel bénéfice supplémentaire avec le risque d'apparition d'une résistance à l'insecticide utilisé et l'augmentation des coûts, et mettre au point des protocoles qui tiennent compte de la date de la dernière pulvérisation des habitations. La PIH réactive est liée à l'existence d'un solide système de surveillance passive dans le cadre duquel les cas suspects de paludisme sont détectés, sont tous testés à l'aide d'un test parasitologique et font tous l'objet d'une investigation à leur logement. Si ces éléments ne sont pas en place, il est peu probable qu'une intervention de PIH réactive ait des répercussions sur la transmission du paludisme.

Éléments probants

Bénéfices et risques

Deux ECRc menés en Namibie et en Afrique du Sud ont été recensés dans le cadre de la revue systématique (Gimnig et al., [éléments de preuve non publiés](#)). L'étude menée en Namibie (essai de supériorité) a été réalisée selon un plan factoriel 2×2 avec DTRAC seule, AMR seule, DTRAC plus PIH réactive et AMR plus PIH réactive. L'étude menée en Afrique du Sud a été conçue comme un essai de non-infériorité comparant la PIH réactive à la PIH préventive (utilisée dans des zones prioritaires définies) qui avait concerné un tiers des habitations. Les résultats ci-dessous sont exprimés sous forme d'effets absolus de l'intervention (différences de risque), tels qu'ils ont été utilisés par le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) pour prendre position ; la taille relative des effets peut être consultée dans la partie « Données de la recherche ».

Résultats bénéfiques

- La PIH réactive réduit la prévalence du paludisme (DR : -27 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -35 à -8 pour 1000 personnes ; un ECRc [de supériorité] ; preuves fiables).
- La PIH réactive pourrait avoir peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme clinique (DR : -14 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -32 à 4 pour 1000 personnes-années ; un ECRc [de supériorité] ; preuves modérément fiables).
- La PIH réactive a sans doute peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme clinique par rapport à la PIH préventive (différence moyenne : 0,1 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -0,38 à 0,59 pour 1000 personnes-années ; un ECRc [de non-infériorité] ; preuves modérément fiables).

Événements indésirables

- La PIH réactive entraîne peu ou pas de différence sur les événements indésirables signalés (DR : 2 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -2 à 1 pour 1000 personnes ; un ECRc [de supériorité] ; preuves fiables).
- La PIH réactive a peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables graves (décès) par rapport à la PIH préventive (un ECRc [de non-infériorité] ; preuves fiables).

Position du GDG

Le GDG a estimé que les bénéfices de la PIH réactive étaient modérés, que les effets indésirables étaient négligeables et que les preuves étaient globalement modérément fiables. Le GDG a fait observer que les études disponibles ne provenaient que d'Afrique australe. L'écologie des moustiques et l'écologie humaine varient d'un endroit à l'autre et cela peut avoir une influence sur l'efficacité de la stratégie lorsque les vecteurs ne sont pas les mêmes que ceux présents dans les zones où les essais ont été réalisés. Par ailleurs, les différentes structures des études (de supériorité et de non-infériorité) et les différents bras de comparaison (pas de PIH réactive ou PIH préventive) ont compliqué la prise de position du GDG. Cela étant, le GDG a estimé que les effets de la PIH réactive étaient vraisemblablement en faveur de l'intervention.

Qualité de l'évidence

Modérée

Les éléments de preuve ont été considérés comme étant globalement modérément fiables.

Valeurs et préférences

Aucune étude concernant les préférences et les valeurs n'a été recensée.

Le GDG a considéré qu'il pouvait y avoir une grande incertitude ou variabilité pour ce qui est des préférences ou des valeurs qui n'ont pas pu être déterminées en raison du manque d'études.

Ressources

Une étude sud-africaine contenant des données sur les coûts et le rapport coût-efficacité de la PIH réactive par rapport à la PIH préventive (essai de non-infériorité) a été recensée dans le cadre de la revue systématique (Gimnig et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Au cours de l'étude de deux ans, le coût économique annuel moyen a été de 184 319 dollars des États-Unis (USD) pour 100 000 habitants dans le bras PIH préventive, comparativement à 88 258 USD pour 100 000 habitants dans le bras PIH réactive, soit une économie de 52 %. Le rapport coût-efficacité différentiel a été estimé, globalement et pour chaque année de l'étude, à partir du coût par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY). Il a été estimé que la PIH réactive a permis d'économiser 7845 USD par DALY supplémentaire évitée (IC à 95 % : 2902–64 907 USD) par rapport à la PIH préventive. Au cours de la première année, lorsque l'incidence du paludisme était faible, les économies réalisées par DALY supplémentaire évitée dans le bras PIH réactive ont été estimées à 35 149 USD. La limite inférieure de l'IC à 95 % était de 6481 USD, tandis qu'à la limite supérieure, la PIH réactive était à la fois moins onéreuse et plus efficace. Au cours de la deuxième année, lorsque l'incidence était plus élevée, les économies par DALY supplémentaire évitée dans le bras PIH réactive étaient de 3869 USD (IC à 95 % : 1371–50 689 USD). Les seuils de rentabilité ont été fixés à 2637 USD (43 % du PIB par habitant) et à 3557 USD (58 % du PIB par habitant). À l'incidence observée au cours de l'essai, la probabilité que la PIH réactive représente le choix le plus efficace par rapport au coût serait de 94–98 % à l'un ou l'autre des seuils. Il a été estimé que la PIH réactive resterait la stratégie à privilégier jusqu'à une incidence de 2,0–2,7 cas pour 1000 personnes-années en utilisant les seuils de rentabilité le plus élevé et le plus bas.

Le GDG a estimé que les ressources nécessaires à la PIH réactive sont susceptibles de varier selon que le programme passe de la PIH préventive à la PIH réactive ou qu'il débute un programme de PIH réactive en partant de rien. Les besoins en ressources sont également susceptibles de varier en fonction du nombre de cas index. Cela étant, le GDG a estimé que le rapport coût-efficacité de la PIH réactive est vraisemblablement en faveur de l'intervention.

Équité

Il n'a été recensé aucune étude ayant examiné si la PIH réactive augmentait ou diminuait l'équité en santé.

Étant donné que la PIH réactive concentre les ressources là où elles sont nécessaires, le GDG a estimé qu'elle améliorerait probablement l'équité en santé.

Acceptabilité

Une étude en provenance de Namibie et contenant des informations sur l'acceptabilité de la PIH réactive a été recensée dans le cadre de la revue systématique (Gimnig et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Le refus des ménages de participer à la PIH réactive était dû au fait de ne pas avoir été prévenus au préalable et à leur réticence à déplacer les meubles au dernier moment. Au cours de la deuxième année de l'étude, les ménages ont été avertis et <1 % ont refusé l'intervention. Les participants au sein de la communauté ont généralement considéré la PIH réactive comme un outil utile pour la prévention du paludisme, et les personnes ayant participé à l'étude et bénéficié ou non de la PIH réactive ont indiqué qu'elles souhaitaient que leur maison fasse l'objet d'une pulvérisation. Les participants ont spécifiquement fait référence à l'efficacité de la PIH, notant une réduction du nombre de mouches et de moustiques. Dans le

sondage final, 616 des 624 répondants (98,7 %) du bras PIH réactive ont indiqué qu'ils participeraient à nouveau à la même intervention.

Le GDG a fait observer que la PIH réactive serait probablement mieux acceptée par les ménages que la PIH préventive, car les habitants sauraient qu'un cas de paludisme a été détecté chez eux ou à proximité. Le GDG a estimé que la PIH réactive était vraisemblablement acceptable pour les principales parties prenantes.

Faisabilité Deux études de cas en provenance de Chine ayant décrit la mise en œuvre de la PIH réactive ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Gimnig et al., [éléments de preuve non publiés](#)).

Le GDG a estimé que la PIH réactive était sans doute possible à mettre en œuvre

Justification

L'utilisation de campagnes préventives de PIH sur une zone géographique définie est depuis longtemps un élément essentiel de la lutte contre les vecteurs du paludisme et la PIH préventive est actuellement recommandée par l'OMS pour un déploiement à grande échelle dans les zones de transmission active. La PIH réactive correspond à la même intervention que la PIH préventive (application d'un insecticide à effet rémanent sur les surfaces intérieures d'une habitation) ; cependant, la PIH réactive est déclenchée par un seul cas de paludisme et appliquée dans une zone géographique limitée autour du lieu probable de l'infection du cas index. Lorsque la transmission est faible et que les cas sont regroupés, le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a noté que la PIH réactive pourrait présenter un meilleur rapport coût-efficacité que la PIH préventive car la zone à risque de transmission est plus restreinte. Cela étant, les bénéfices apportés par l'introduction de la PIH réactive sont susceptibles de varier selon qu'un programme de PIH préventive est déjà en place ou non, selon que l'idée est de réduire la PIH préventive pour privilégier la PIH réactive ou d'ajouter la PIH réactive à la PIH préventive, et selon les caractéristiques des populations vectorielles et humaines. En conséquence, le GDG a fourni une recommandation soumise à conditions en faveur de la PIH réactive.

Besoins de recherche

- Recueillir d'autres éléments de preuve concernant l'effet (sur la prévalence et l'incidence de l'infection palustre au niveau de la communauté) et les dommages potentiels/conséquences inattendues de la PIH réactive.
- Déterminer l'effet (sur la prévalence et l'incidence de l'infection palustre au niveau de la communauté) de la PIH réactive dans des zones où le comportement des moustiques n'est pas le même.
- Déterminer l'effet (sur la prévalence et l'incidence de l'infection palustre au niveau de la communauté) de la PIH réactive dans les zones avec transmission de *P. vivax*.
- Étudier la meilleure approche pour délimiter la zone à cibler par la PIH réactive autour d'un cas index.
- Déterminer l'intervalle de temps optimal entre la détection des cas et la PIH réactive.
- Déterminer si d'autres tournées de PIH réactive doivent être effectuées dans les mêmes ménages afin de prévenir une transmission ultérieure.
- Déterminer les bénéfices et l'acceptabilité des deux cas de figure suivants : passer de la PIH préventive à la PIH réactive et ajouter la PIH réactive à la PIH préventive.

7. Surveillance

Par surveillance, on entend la collecte, l'analyse et l'interprétation continues et systématiques de données spécifiques sur la maladie, et l'utilisation de ces données pour la planification, la mise en œuvre et l'évaluation des pratiques de santé publique (276).

Le pilier 3 de la *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030* (4) consiste à faire de la surveillance du paludisme une intervention essentielle dans tous les pays d'endémie palustre et dans ceux ayant éliminé le paludisme mais où la transmission pourrait reprendre.

En dépit du fait que les orientations en matière de surveillance ne sont pas évaluées selon la méthodologie GRADE, la surveillance représente la base des activités opérationnelles quel que soit le niveau de transmission. C'est pourquoi elle a été incluse dans les présentes Lignes directrices pour référence. Elle a pour objectif d'aider à réduire la charge du paludisme, d'éliminer la maladie et d'empêcher sa réapparition. Dans les endroits où la transmission reste relativement élevée et où l'objectif des programmes nationaux est de réduire la charge de morbidité et de mortalité, la surveillance du paludisme est souvent intégrée à des systèmes plus larges de collecte systématique d'informations sanitaires afin de fournir des données permettant d'effectuer une analyse globale des tendances, ainsi qu'une stratification et une planification de l'allocation des ressources. Dans les régions où l'on cherche à éliminer le paludisme, la surveillance a pour objectifs de repérer, d'étudier et d'éliminer les foyers de transmission continue, de prévenir et soigner les infections, puis de confirmer l'élimination. Une fois l'élimination obtenue, la surveillance sert alors à prévenir la réapparition du paludisme.

Un système de surveillance du paludisme est constitué des personnes, procédures, outils et structures nécessaires à la production des informations sur les cas de paludisme et les décès dus au paludisme. Les informations sont utilisées pour planifier, mettre en œuvre, suivre et évaluer les programmes de lutte contre le paludisme. Un système de surveillance efficace permet aux administrateurs des programmes de lutte contre le paludisme:

- de déterminer et cibler les zones et les groupes de population les plus durement touchés par le paludisme, de mettre en œuvre avec efficacité les interventions nécessaires et de demander les ressources adéquates ;
- d'évaluer régulièrement les répercussions des mesures d'intervention et les progrès accomplis dans la réduction de la charge de morbidité, et d'aider les pays à déterminer s'ils ont besoin de faire des ajustements ou de mettre en place des

combinaisons d'interventions afin de réduire davantage la transmission ;

- de détecter les épidémies et riposter dans les meilleurs délais ;
- de fournir les informations nécessaires pour obtenir la certification de l'élimination ; et
- de déterminer si la transmission a repris et, le cas échéant, d'orienter les mesures à prendre.

Voir la publication de l'OMS *Lutte contre le paludisme : surveillance, suivi et évaluation. Un manuel de référence* (30).

Stratification infranationale

L'OMS a mis à disposition des orientations sur l'exploitation stratégique des données pour guider la stratification infranationale (voir le chapitre 2 du *Document d'orientation de l'OMS pour les pays préparant des demandes de financement pour la lutte antipaludique auprès du Fonds mondial [2020-2022]* (277)). Ces orientations ont été élaborées car l'on sait que le risque de contracter le paludisme est de plus en plus hétérogène dans les pays à mesure que la lutte contre le paludisme s'améliore. Il devient alors nécessaire d'avoir recours à des démarches de résolution des problèmes pour définir des ensembles d'interventions qui soient appropriés et spécifiques au contexte pour cibler les différentes sous-populations. Par exemple, la prise en charge des cas de paludisme doit être accessible partout où un malade est susceptible de venir se faire soigner. Cela étant, la manière dont les cas seront pris en charge sera fonction de facteurs tels que la propension des malades à se faire soigner, l'accessibilité et le fonctionnement des infrastructures de santé publique, les possibilités offertes par le secteur privé de la vente au détail et les capacités des services au sein de la communauté. Les données locales sont indispensables pour effectuer la stratification du paludisme et sélectionner les combinaisons optimales d'interventions. Les orientations expliquent comment entreprendre un processus complet de stratification à indicateurs multiples afin de définir des combinaisons d'interventions infranationales optimales pour atteindre des objectifs stratégiques. Comme les pays disposeront rarement de toutes les ressources dont ils ont besoin pour mettre pleinement en œuvre le plan idéal, il est alors nécessaire d'appliquer un processus rigoureux de hiérarchisation des ressources afin que les ressources disponibles produisent le plus d'effets possibles. La hiérarchisation doit reposer sur les répercussions attendues des interventions et chercher à optimiser les ressources à travers l'ensemble du pays, en fonction des informations locales dont on dispose.

8. Méthodes

Les Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme sont des lignes directrices unifiées – initialement publiées sous la forme de *Lignes directrices pour le traitement du paludisme* (3e édition, 2015) et de *Lignes directrices pour la lutte contre les vecteurs du paludisme* (1re édition, 2019) – qui ont été préparées conformément aux normes et méthodes d'élaboration des lignes directrices de l'OMS. L'approche est détaillée dans le manuel intitulé *WHO handbook for guideline development* (1). Nous présentons ici une vue d'ensemble des normes, méthodes, processus et plateformes qui ont été utilisés par les membres du Programme mondial de lutte contre le paludisme pour traiter les sujets abordés dans les présentes lignes directrices (127)(278)(279), et décrivons le processus conjoint (avec le Département Vaccination, vaccins et produits biologiques de l'OMS) qui a permis d'élaborer la recommandation sur le vaccin antipaludique.

Organisation et processus

Le processus d'élaboration des lignes directrices de l'OMS a comporté plusieurs étapes : la planification ; l'évaluation du champ d'application et des besoins ; la mise en place de groupes d'orientation sur les lignes directrices internes à l'OMS et de groupes d'élaboration des lignes directrices (GDG) externes ; la formulation des questions essentielles servant de base aux recommandations, au format PICO (Population, Intervention, Comparaison, critère de jugement ou issue clinique [O pour outcome, en anglais]) ; la réalisation de revues systématiques des éléments de preuve disponibles ou, en cas de l'existence d'une revue systématique récente, une évaluation indépendante de la revue à l'aide de la liste de contrôle AMSTAR (139) ; l'application de la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) pour déterminer la fiabilité des preuves ; et l'utilisation de l'ensemble des éléments probants éclairant la prise de décision qui forment un cadre prenant en compte les résultats GRADE et les facteurs contextuels pendant l'élaboration des recommandations. Grâce à cette méthodologie, le lien établi entre les éléments de preuve et les recommandations est parfaitement transparent. Les lignes directrices ont été unifiées : elles seront continuellement mises à jour sur la plateforme de publication en ligne MAGICapp (www.magicapp.org) à mesure que de nouveaux éléments probants seront disponibles, et publiées dans des formats conviviaux accessibles sur tous les types d'appareils.

Les responsables techniques du Programme mondial de lutte contre le paludisme ont mis en place des groupes d'orientation sur les lignes directrices pour chaque domaine technique afin d'aider à déterminer le champ d'application des lignes directrices et établir une proposition de planification, notamment formuler les questions essentielles et soumettre le nom de membres potentiels pour les GDG. Les responsables techniques ont ensuite obtenu les déclarations d'intérêts des membres des GDG, les ont évaluées et ont supervisé la gestion des éventuels conflits d'intérêts, ainsi que la finalisation et la soumission d'une proposition de planification au Comité d'examen des lignes directrices pour évaluation et approbation.

Les **groupes d'élaboration des lignes directrices (GDG)** – entités externes composées d'experts et de parties prenantes – ont été chargés d'élaborer les recommandations fondées sur des

bases factuelles pour les présentes lignes directrices. En plus de fournir des avis d'experts, les GDG avaient notamment pour missions :

- de donner leur avis sur le champ d'application des Lignes directrices ;
- de s'appuyer sur le travail des groupes d'orientation sur les Lignes directrices pour finaliser les questions essentielles, au format PICO, servant de base aux recommandations ;
- de sélectionner et classer par ordre de priorité les critères de jugement à évaluer de manière à guider les analyses des éléments de preuve et à cibler les recommandations ;
- de revoir les critères d'admissibilité pour l'inclusion des études dans les revues systématiques des éléments de preuve ;
- de donner leur avis sur les mesures des critères d'intérêt qu'il convient d'inclure dans les analyses des éléments de preuve ;
- de valider la liste des études incluses et exclues ;
- d'examiner les méta-analyses, les profils GRADE des preuves ou les autres évaluations de la fiabilité des preuves utilisés pour servir de base aux recommandations ;
- d'interpréter les éléments de preuve, en prenant en considération les différents facteurs inclus dans les cadres répertoriant l'ensemble des éléments éclairant la prise de décision et en déterminant de quelle manière ces facteurs peuvent influencer sur l'orientation et la force d'une recommandation, en particulier pour ce qui est du bilan global des avantages et des inconvénients ;
- de formuler les recommandations en prenant en compte les avantages, les inconvénients, les valeurs et les préférences, la faisabilité, l'équité, l'acceptabilité, les besoins en ressources, le coût et le rapport coût-efficacité, et d'autres facteurs selon qu'il convient ;
- de repérer les erreurs méthodologiques et les lacunes en matière de preuves dans l'ensemble des éléments disponibles, et de fournir des orientations sur la manière d'y remédier dans le cadre des recherches à venir ;
- d'examiner et approuver les recommandations définitives avant soumission au Comité d'examen des lignes directrices ; et
- de contribuer à la diffusion des recommandations définitives.

Plusieurs groupes d'élaboration des lignes directrices ont été mis en place pour élaborer les *Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme* (voir la Section 10 – Contributeurs et déclarations d'intérêts), chacun comprenant des experts du domaine en question. Ils ont été composés dans le respect d'une représentation équilibrée des femmes et des hommes, et des secteurs géographiques. De potentiels conflits d'intérêts ont été identifiés et gérés comme il se doit dans le cadre du Programme mondial de lutte contre le paludisme (voir la section ci-après). Les catégories de parties prenantes suivantes étaient toutes représentées :

- des experts techniques (par exemple, cliniciens avec l'expertise requise, épidémiologistes et entomologistes) ;
- des utilisateurs finals ciblés (administrateurs de programmes et professionnels de la santé responsables de l'adoption, l'adaptation et la mise en œuvre des lignes directrices) ;
- des patients et/ou d'autres représentants en provenance de

pays d'endémie palustre.

Lors de la sélection des présidents des GDG, les groupes d'orientation se sont assurés que la personne possédait l'expertise nécessaire, qu'elle ne se trouvait pas en situation de conflits d'intérêts et qu'elle était en mesure d'aborder les recommandations dans un esprit ouvert, c'est-à-dire sans idées préconçues sur les recommandations finales. Les présidents et/ou les membres des groupes d'élaboration des lignes directrices ont été sensibilisés au fait que l'équité, les droits humains, les déterminants liés au genre et les déterminants sociaux devaient être pris en compte dans les activités visant à améliorer la santé publique.

Pour chaque domaine technique du paludisme, un groupe d'examen externe (voir la Section 10 – Contributeurs et déclarations d'intérêts) a été défini par le groupe d'orientation dédié. Les groupes d'examen externe étaient composés de personnes s'intéressant au domaine couvert par les lignes directrices et comprenaient des membres du Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG) et des personnes concernées ou intéressées par les recommandations, telles que des experts techniques, des utilisateurs finals, des administrateurs de programmes, des partenaires d'exécution, des groupes de sensibilisation et des bailleurs de fonds. Chaque groupe d'examen externe a examiné le projet de ligne directrice avant qu'il ne soit soumis à l'approbation du Comité d'examen des lignes directrices. Le rôle de chaque groupe était de repérer des erreurs ou des données manquantes, et de faire part de ses observations concernant la clarté, la problématique spécifique au contexte et les conséquences pour la mise en œuvre. L'on n'attendait pas des groupes chargés de l'examen externe qu'ils modifient les recommandations formulées par les GDG. Si jamais des préoccupations majeures étaient exprimées par les examinateurs externes, celles-ci étaient transmises au GDG pour discussion. Les éventuels commentaires des examinateurs externes ont été intégrés aux lignes directrices révisées. La version finale des documents a été diffusée aux membres des GDG.

Spécialistes des méthodes d'élaboration des lignes directrices

Des spécialistes des processus d'élaboration des lignes directrices ont complété les compétences techniques des membres des GDG. Différents méthodologistes ont accompagné l'élaboration des recommandations et des orientations pour chaque domaine technique. Les méthodologistes ont été sélectionnés par les groupes d'orientation pour leur expérience, veillant à ce qu'ils possèdent une expertise dans la hiérarchisation des questions et des critères de jugement, la synthèse des éléments probants, l'évaluation des éléments probants selon la méthode GRADE, la transposition des éléments probants en recommandations et les processus d'élaboration des lignes directrices. Les méthodologistes ont participé à la planification, à la définition de la portée des lignes directrices et à l'élaboration des questions essentielles, et ont épaulé les GDG pour formuler des recommandations fondées sur des bases factuelles de manière transparente et explicite. Pour certaines réunions des GDG, ils ont fait office de coprésidents portés sur l'axe méthodologique.

Méthodes de synthèse des éléments probants

À la suite de la première réunion du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG), les revues systématiques déjà publiées ont été répertoriées et d'autres revues ont été demandées de manière à évaluer de manière systématique la fiabilité des éléments de preuve pour chaque question prioritaire établie en rapport avec les sujets abordés dans les lignes directrices. Lorsqu'une revue était déjà publiée, elle était évaluée de manière indépendante à l'aide de la liste de contrôle AMSTAR-2 (139).

Les revues ont donné lieu à des recherches approfondies concernant les essais publiés et non publiés, avec des recherches extrêmement précises dans des registres connus tels que le registre des essais du Cochrane Infectious Diseases Group, le registre central Cochrane des essais contrôlés (Cochrane Central Register of Controlled Trials), et les bases de données MEDLINE®, Embase et LILACS. Les critères à examiner dans le cadre des analyses des éléments de preuve étaient notamment : le taux de mortalité juvénile toutes causes confondues ; le taux des accès palustres graves ; le taux de paludisme clinique ; le taux d'accès palustres non compliqués dus à *P. falciparum* ; la prévalence du parasite (ainsi que, plus spécifiquement, la prévalence de *P. falciparum* et de *P. vivax*) ; la prévalence de l'anémie ; et, dans le cas des interventions de lutte antivectorielle, le taux d'inoculation entomologique ; la mortalité des moustiques et la prise de repas de sang ; la densité du vecteur aux stades immatures ; et le nombre de gîtes larvaires présentant des vecteurs à des stades immatures. Les effets nocifs et les conséquences indésirables tels que les événements indésirables, le développement d'une résistance aux antipaludiques, la diminution du recours à d'autres interventions de lutte contre le paludisme ou les changements de comportement des moustiques ont également été évalués, le cas échéant, afin de pouvoir établir le bilan des avantages et des inconvénients. Les résultats épidémiologiques, à savoir la démonstration qu'une intervention a une efficacité pour réduire, prévenir ou éliminer l'infection et/ou la maladie chez les humains, ont été priorisés par rapport aux résultats entomologiques, étant donné que la corrélation entre l'effet des interventions sur les résultats entomologiques et l'effet des interventions sur les résultats en matière de santé publique n'a pas été bien établie. Selon la question posée, les résultats ont été mesurés à l'échelle de l'individu et/ou de la communauté. Les méthodes de recherche, les critères d'inclusion, et les plans de collecte et d'analyse des données étaient spécifiques à chaque analyse des éléments probants et ont été détaillés dans les protocoles des revues qui ont été publiées. Les équipes chargées des revues systématiques ont été incitées à publier leurs protocoles dans un registre en ligne de revues systématiques et à rédiger leurs rapports définitifs à partir du modèle PRISMA 2020 de présentation des revues systématiques.

Lorsqu'il y avait assez peu d'éléments de preuve issus d'essais randomisés, certaines revues systématiques ont inclus des études non randomisées, telles que des études de conception quasi-expérimentale, y compris des études contrôlées avant/après, des séries chronologiques interrompues (contrôlées et non contrôlées) et des études par étapes de type « stepped-wedge ». Conformément aux lignes directrices de l'OMS, les GDG ont également pris en compte les éléments de preuve sur les facteurs contextuels qui étaient recueillis systématiquement pour élaborer

les cadres répertorient l'ensemble des éléments probants éclairant la prise de décision. Les GDG ont utilisé le logiciel GRADEPro et/ou la plateforme MAGICapp, et l'outil interactive EtD frameworks pour faciliter le processus d'analyse des éléments de preuve et d'élaboration des recommandations.

L'outil EtD Framework examine plusieurs critères avant d'arriver à une recommandation se prononçant pour ou contre une intervention (127) :

1. Quelle est l'ampleur des effets souhaitables attendus ?
2. Quelle est l'ampleur des effets non souhaitables attendus ?
3. Quelle est la fiabilité globale des preuves des effets ?
4. L'importance que les gens accordent aux principaux résultats fait-elle l'objet d'une incertitude importante ou d'une grande variabilité ?
5. De quel ordre sont les besoins en ressources (coûts) ?
6. Le rapport coût-efficacité de l'intervention est-il en faveur de l'intervention ou de son alternative (la comparaison) ?
7. Quelles seraient les répercussions sur l'équité en santé ?
8. L'intervention est-elle acceptable pour les principales parties prenantes ?
9. L'intervention est-elle possible à mettre en œuvre ?

Les critères 1 à 3 se rapportent aux effets des recommandations sur la santé tandis que les critères 4 à 9 renvoient aux facteurs contextuels. Dans certains cas, le GDG a fait le choix d'omettre des facteurs ou d'en ajouter selon ce qui semblait adapté à la situation. Il est possible que les recommandations formulées avant 2021 n'aient pas inclus l'évaluation de tous les facteurs. Dans MAGICapp, les synthèses des cadres répertorient l'ensemble des éléments probants éclairant la prise de décision pour chacune des recommandations proposées dans les Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme sont présentées sous la recommandation dans l'onglet « Données de la recherche » avec les tableaux GRADE.

Fiabilité des preuves

La fiabilité des preuves répertoriées dans les revues systématiques a été évaluée pour chaque critère de jugement selon une classification à quatre niveaux (Tableau 1). La fiabilité des preuves tenait compte de la conception de l'étude, des facteurs menant à une diminution du degré de fiabilité (risque de biais, incohérence, caractère indirect des informations, imprécision des estimations de l'effet et biais de publication) ainsi que des facteurs menant à une augmentation du degré de fiabilité (effet de grande ampleur et effet dose-réponse). Les termes utilisés pour évaluer la fiabilité des preuves se rapportent au niveau de certitude de l'estimation de l'effet qui répond à la question posée pour élaborer la recommandation, et pas nécessairement à la qualité scientifique des études examinées. Pour chaque critère de jugement, une phrase expliquant les résultats a été associée à la fiabilité des preuves, d'après la méthodologie GRADE standard [251].

Tableau 1 : Les quatre niveaux de fiabilité des preuves utilisés dans la méthodologie GRADE

Fiabilité des preuves	Interprétation
Élevée (preuves)	Le Groupe a une confiance élevée dans l'estimation de l'effet et estime qu'il est très

fiables)	improbable que des travaux de recherche supplémentaires modifient ce niveau de confiance.
Modérée (preuves modérément fiables)	Le Groupe a une confiance modérée dans l'estimation de l'effet et estime qu'il est probable que des travaux de recherche supplémentaires aient un impact important sur ce niveau de confiance et puissent modifier l'estimation.
Faible (preuves peu fiables)	Le Groupe a une confiance limitée dans l'estimation de l'effet et estime qu'il est très probable que des travaux de recherche supplémentaires aient un impact important sur ce niveau de confiance et qu'il est probable qu'ils modifient l'estimation.
Très faible (preuves très peu fiables)	Le Groupe a très peu confiance dans l'estimation de l'effet.

Formulation des recommandations

Les revues systématiques, les tableaux GRADE et toute autre documentation pertinente ont été transmis à tous les membres du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) avant la réunion visant à discuter de certaines questions essentielles. Les recommandations ont été formulées après que les critères inclus dans les cadres répertorient l'ensemble des éléments probants éclairant la prise de décision, et énumérés ci-dessus, ont été pris en compte. Les valeurs et préférences, l'acceptabilité, la faisabilité et les besoins en ressources étaient des éléments importants à prendre en considération. Étant donné que ces facteurs contextuels sont déterminants dans la mise en place des politiques nationales et qu'ils sont largement pris en compte durant le processus de formulation des recommandations, des efforts ont été faits pour recueillir des informations à ce sujet dans la perspective de la réunion du GDG : revues systématiques de la littérature, enquête conduite auprès des parties prenantes ou directement auprès des membres du groupe. Des recommandations fondées sur des bases factuelles élargies aux implications en termes de ressources nécessaires pour les interventions de lutte contre le paludisme, déployées seules ou en association, font actuellement l'objet de travaux et d'orientations, et seront élaborées dans la mesure du possible et incorporées aux Lignes directrices.

Après avoir examiné et évalué les différents critères, le GDG a débattu de la recommandation finale à l'occasion de réunions en présentiel ou en ligne, ou d'échanges de courriers électroniques, afin de parvenir à un consensus. De manière générale, une recommandation « neutre » était présentée aux membres du groupe qui décidaient alors de son orientation et de sa force. Le processus d'élaboration des lignes directrices visait à obtenir un consensus au sein du groupe en engageant des discussions ouvertes et transparentes. Pour que les membres puissent élaborer la recommandation finale tout en exprimant leur position sur les différents critères en étant moins influencés par la pression exercée par le groupe, les votes ont été effectués de manière anonyme dans la plupart des cas. Le vote a servi de point de départ pour

parvenir à un consensus ou pouvoir prendre une décision finale lorsqu'aucun consensus n'était atteint.

Types d'orientation

Deux types d'orientations sont présentées dans les Lignes directrices :

- les recommandations ayant fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE : ces recommandations ont été formulées par le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) à partir de la méthodologie GRADE décrite ci-dessus qui repose sur la revue systématique des éléments de preuve associée à une évaluation formelle de la fiabilité des preuves ;
- les énoncés de bonnes pratiques : ces énoncés témoignent d'un consensus entre les membres du GDG établissant que les effets bénéfiques nets obtenus si l'on respecte l'énoncé sont importants et sans équivoque, et que ce qu'implique l'énoncé relève du bon sens. Ces énoncés n'ont généralement pas été étayés par une revue systématique des éléments de preuve. Dans certains cas, ils ont été repris ou adaptés à partir de recommandations ou d'orientations existantes ayant initialement été élaborées dans le cadre d'une vaste consultation menée, par exemple, par le Groupe d'experts techniques de l'OMS spécialisé dans la lutte contre les vecteurs du paludisme (VCTEG) ou le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG). Ces énoncés ont pour objectif de consolider les principes de base concernant les bonnes pratiques de gestion afin qu'elles soient mises en application.

Force des recommandations

Chaque recommandation sur les interventions a été classée comme « forte » ou « soumise à conditions » en faveur de, ou contre, ladite intervention, d'après le système GRADE (279). Une recommandation « forte » est une recommandation pour laquelle le groupe d'élaboration des lignes directrices n'avait aucun doute sur le fait que les effets souhaitables obtenus lorsque la recommandation est appliquée l'emportent sur les effets non souhaitables. Une recommandation « soumise à conditions » est une recommandation pour laquelle le groupe d'élaboration des lignes directrices a conclu que les effets souhaitables obtenus lorsque la recommandation est appliquée l'emportent probablement sur les effets non souhaitables, mais qu'il n'en était pas totalement convaincu. Venant s'ajouter à la fiabilité des preuves concernant les avantages et les inconvénients et leur effet relatif, la force de la recommandation dépendait également des facteurs contextuels inclus dans le cadre répertoriant l'ensemble des éléments probants éclairant la prise de décision. Parmi les raisons ayant motivé la formulation d'une recommandation soumise à conditions, citons : la nature moins fiable des éléments de preuve ; une taille d'effet plus petite et/ou un rapport trop équilibré entre les avantages et les inconvénients ; une variabilité ou une incertitude quant aux valeurs et préférences des personnes pour ce qui est des résultats des interventions ; des coûts élevés ; des préoccupations liées à l'équité ; des problèmes de faisabilité ; et des problèmes d'acceptabilité. La signification d'une recommandation forte ou soumise à conditions pour divers groupes de personnes est présentée dans les Tableaux 2a et 2b.

Tableau 2a : Interprétation des recommandations en faveur d'une intervention

Force de la recommandation	Interprétation	
	Pour les responsables de l'élaboration des politiques et les administrateurs des programmes	Pour les utilisateurs finals
Forte, en faveur de l'intervention	La recommandation peut être adoptée en tant que politique dans la plupart des situations.	La plupart des personnes dans cette situation souhaiteraient bénéficier de l'intervention recommandée et seule une petite partie ne le souhaiterait pas.
Soumise à conditions, en faveur de l'intervention	L'intervention recommandée peut être adoptée en tant que politique après que les parties prenantes concernées auront estimé, sur la base d'une évaluation minutieuse des facteurs contextuels, que ses conséquences positives l'emportent sur ses conséquences négatives.	La plupart des personnes dans cette situation souhaiteraient bénéficier de l'intervention recommandée, mais beaucoup ne le souhaiteraient pas.

Tableau 2b : Interprétation des recommandations contre une intervention

Force de la recommandation	Interprétation	
	Pour les responsables de l'élaboration des politiques et les administrateurs des programmes	Pour les utilisateurs finals
Forte contre l'intervention	La recommandation ne doit pas être adoptée en tant que politique dans la plupart des situations.	La plupart des personnes dans cette situation ne souhaiteraient pas l'intervention, et seule une petite partie le souhaiterait.

<p>Soumise à conditions, contre l'intervention</p>	<p>L'intervention recommandée ne doit pas être adoptée en tant que politique à moins que les parties prenantes concernées n'estiment, sur la base d'une évaluation minutieuse des facteurs contextuels, que ses conséquences positives l'emportent sur ses conséquences négatives.</p>	<p>La plupart des personnes dans cette situation ne voudraient pas de l'intervention, mais beaucoup le souhaiteraient.</p>
---	--	--

Présentation des preuves et des recommandations

Par souci de clarté, chaque recommandation est présentée dans un encadré spécifique sur la plateforme MAGICapp, identifiée par un code couleur et une étiquette rendant compte de la force de la recommandation et de la fiabilité des preuves établies d'après les éléments qui ont été examinés. Les recommandations fortes en faveur des interventions sont vertes, les recommandations soumises à conditions en faveur des interventions sont jaunes, les recommandations soumises à conditions contre les interventions sont orange, les recommandations fortes contre les interventions sont rouges et les énoncés de bonnes pratiques sont bleus. Il est possible d'obtenir davantage d'informations sur la manière dont la force d'une recommandation doit être interprétée en cliquant sur l'étiquette qui lui est associée quand vous naviguez sur la plateforme en ligne. En cliquant sur les onglets que l'on trouve juste en dessous de la recommandation, il est possible d'avoir accès à plus de précisions sur les données issues de la recherche (onglet « Données de la recherche ») ; la synthèse des éléments probants ayant éclairé la prise de décision (onglet « Des éléments probants à la prise de décision ») ; la justification de la recommandation (onglet « Justification ») comprenant la position du groupe d'élaboration des lignes directrices ; des informations pratiques (onglet « Conseils pratiques ») comprenant les posologies et les facteurs contextuels ; et les références bibliographiques associées (onglet « Références »). On peut trouver des informations détaillées sur les éléments de preuve analysés en cliquant sur « Critères de jugement » dans l'onglet « Données de la recherche » (des tableaux de synthèse des résultats s'affichent alors et montrent les estimations des effets et la littérature d'où elles proviennent).

Gestion des conflits d'intérêts

Tous les membres des groupes d'élaboration des lignes directrices ont établi une déclaration d'intérêts conformément aux procédures de l'OMS et ces déclarations d'intérêts étaient rappelées de manière synthétique au début de chaque réunion. Le Groupe d'orientation sur les lignes directrices de l'OMS et les présidents des Groupes d'élaboration des lignes directrices ont été satisfaits de la transparence des déclarations d'intérêts et de la gestion appropriée des conflits d'intérêts identifiés. Si nécessaire, des membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices ont pu être exclus de la discussion et/ou de la prise de décision pour des sujets pour lesquels ils avaient déclaré des intérêts. La Section 10 (Contributeurs et intérêts) répertorie les membres des Groupes d'élaboration des lignes directrices et contient une synthèse des déclarations d'intérêts.

Gestion des conflits d'intérêts

Il a été demandé à tous les membres des groupes d'élaboration des lignes directrices d'établir une déclaration d'intérêts conformément aux procédures de l'OMS et ces déclarations d'intérêts étaient rappelées de manière synthétique à tous les participants au début de chaque réunion. Si nécessaire, des membres du groupe d'élaboration des lignes directrices étaient exclus de la discussion et/ou de la prise de décision sur des sujets pour lesquels ils avaient déclaré des intérêts. La Section 10 – Contributeurs et déclarations d'intérêts répertorie les membres des groupes d'élaboration des lignes directrices et contient une synthèse de leurs déclarations.

Lien vers le système de préqualification de l'OMS

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

Processus conjoint d'élaboration de la recommandation sur le vaccin antipaludique

Afin de pouvoir prendre une décision conjointe sur un vaccin antipaludique, les différents processus d'élaboration des lignes directrices du Programme mondial de lutte contre le paludisme et du Département Vaccination, vaccins et produits biologiques de l'OMS ont été harmonisés à la suite d'une concertation avec le Département Assurance de la qualité des normes et des critères de l'OMS. Le processus standard utilisé pour l'élaboration des recommandations de l'OMS en matière de vaccination a servi de base à l'élaboration de la recommandation sur le vaccin antipaludique. Le processus employé par le Groupe stratégique d'experts sur la vaccination (SAGE), décrit [ici](#), est conforme aux principes et aux exigences du processus standard du Comité d'examen des lignes directrices qui est décrit plus haut et utilisé pour l'élaboration des Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme. Les membres du Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG) ont participé de manière exceptionnelle au processus d'élaboration des lignes directrices en raison du rôle qu'ils ont joué dans l'élaboration de la [recommandation sur le vaccin antipaludique en 2015](#). En outre, les deux groupes consultatifs étaient restés informés des avancées du Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique (MVIP).

Un groupe de travail du SAGE/MPAG a été mis sur pied avec une lettre de mission et un appel à candidatures ouvert à leurs membres. Les membres du groupe de travail du SAGE/MPAG (dont les biographies sont accessibles publiquement sur le [site Web](#) du

Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique de l'OMS - en anglais) ont été tenus de remplir un formulaire de déclaration d'intérêts avant leur prise de fonction avant chaque réunion. L'examen des formulaires de déclaration d'intérêts n'a mis en évidence aucun conflit d'intérêts à prendre en considération et tous les membres ont participé à toutes les discussions. Les séances à huis clos organisées pour l'examen de l'ensemble des éléments probants par le Groupe de travail du SAGE/MPAG a bénéficié de l'appui d'un Secrétariat restreint de l'OMS – appelé secrétariat du groupe de travail du SAGE/MPAG – qui était composé de la directrice du Département Vaccination, vaccins et produits biologiques, du directeur du Programme mondial de lutte contre le paludisme et d'autres membres du personnel qui n'avaient pas participé à la production ou à la synthèse des éléments de preuve examinés par le Groupe consultatif du programme MVIP (voir la section 10.3 – Contributeurs et déclarations d'intérêts – Recommandation sur le vaccin antipaludique).

Le groupe de travail du SAGE/MPAG s'est acquitté des fonctions suivantes : élaborer des questions pertinentes au format PICO auxquelles il est possible de répondre, examiner et interpréter les éléments de preuve en prenant expressément en considération le bilan global des avantages et des inconvénients ; examiner et contribuer aux profils GRADE des preuves qui ont été élaborés par l'unité Cochrane Response ; et formuler les recommandations proposées conformément au Cadre de 2019 pour l'élaboration d'une recommandation sur le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 par l'OMS ([éléments de preuve non publiés](#)), en tenant compte des effets bénéfiques, des effets nocifs, des valeurs et préférences, de la faisabilité, de l'équité, de l'acceptabilité, des besoins en ressources et d'autres facteurs, le cas échéant.

Les membres du SAGE et du MPAG se sont réunis le 6 octobre 2021 pour examiner conjointement les travaux du groupe de travail du SAGE/MPAG, examiner les éléments probants relatifs au vaccin antipaludique et parvenir à un consensus sur les recommandations vaccinales présentées au Directeur général de l'OMS (282)(283).

À la suite de l'approbation par le Directeur général des recommandations émises par le SAGE/MPAG, les éléments de preuve et les délibérations qui ont servi de base à la note de synthèse décrivant la position de l'OMS à propos du vaccin antipaludique ont été présentés dans le format requis pour le Relevé épidémiologique hebdomadaire par le Secrétariat de l'OMS et examinés par le Comité de rédaction de l'OMS conformément au [processus standard du SAGE](#). La version préliminaire a fait l'objet d'un vaste examen par les pairs. Les examinateurs comprenaient des membres du SAGE et des bureaux régionaux de l'OMS, des experts externes en la matière, certains directeurs de programmes nationaux de vaccination et de lutte contre le paludisme, d'autres parties intéressées (qui n'avaient pas été impliquées dans le processus jusque-là) et des membres de l'industrie. La demande d'examen par les pairs de la part de l'industrie a été coordonnée par la Fédération internationale des associations de l'industrie du médicament et le Réseau des fabricants de vaccins des pays en développement.

La recommandation finale, les tableaux GRADE et les synthèses des éléments probants ayant éclairé la prise de décision, ainsi que d'autres éléments pertinents, ont été inclus dans les Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme et soumis au Comité d'examen des lignes directrices parallèlement à la préparation de la note de synthèse décrivant la position de l'OMS dans le [Relevé épidémiologique hebdomadaire](#).

9. Glossaire

Veillez également vous référer à la [terminologie de l'OMS du paludisme \(284\)](#) pour des informations supplémentaires et des notes sur le glossaire contenu ici.

administration de masse de médicaments	Administration d'un traitement antipaludique à tous les groupes d'âge d'une population définie ou à chaque personne vivant dans une zone géographique déterminée (hormis aux personnes pour lesquelles le médicament est contre-indiqué) à peu près au même moment et, souvent, à intervalles réguliers.
âge physiologique	Âge d'un moustique femelle adulte au regard du nombre de cycles gonotrophiques accomplis : nullipare, primipare, secundipare, tripare et suiv
anémie sévère	Concentration d'hémoglobine <5 g pour 100 mL (hématocrite <15 %).
anophèles infectants	Moustiques femelles du genre <i>Anopheles</i> dont les glandes salivaires contiennent des sporozoïtes.
anophèles infectés	Moustiques femelles du genre <i>Anopheles</i> porteurs de plasmodies détectables.
anthropophile	Terme qualifiant les moustiques qui ont tendance à piquer de préférence l'homme, même lorsque des hôtes animaux se trouvent à leur portée.
bio-essai	En entomologie appliquée, étude expérimentale de l'efficacité biologique d'un traitement (par exemple infection, insecticide, agent pathogène, prédateur, répulsif) en y exposant délibérément les insectes.
capacité vectorielle	Nombre de nouvelles infections que la population d'un vecteur donné induirait par jour à partir d'un cas, en un endroit et à un moment donnés, à supposer que la population humaine soit et reste entièrement sensible au paludisme.
capture des moustiques sur l'homme	Méthode pour capturer des vecteurs lorsqu'ils se posent sur des individus.
cas acquis localement	Cas acquis localement, transmis par les moustiques.
cas confirmé	Cas de paludisme (ou infection palustre) où le parasite a été détecté par un test diagnostique, c.-à-d. un examen microscopique, un test de diagnostic rapide ou un test de diagnostic moléculaire.
cas de paludisme	Apparition de l'infection palustre chez une personne chez qui la présence de plasmodies dans le sang a été confirmée par un test de diagnostic.
cas de paludisme	Cas contracté localement sans élément

indigène	attestant d'une importation et sans lien direct avec une transmission à partir d'un cas importé.
cas de rechute	Cas de paludisme attribué à l'activation d'hypnozoïtes de <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i> acquis antérieurement.
cas de recrudescence	Cas de paludisme attribué à la réapparition d'une parasitémie asexuée à la suite d'un traitement antipaludique, en raison d'une élimination incomplète des parasites asexués avec le(s) même(s) génotype(s) ayant causé l'affection initiale. Un cas de recrudescence doit être distingué d'une reinfection et d'une rechute dans les infections à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> .
cas fébrile	Manifestation de fièvre (présente ou de survenue récente) chez une personne.
cas importé	Cas de paludisme où l'infection a été contractée en dehors de la région où elle a été diagnostiquée.
cas index	Cas dont les caractéristiques épidémiologiques déclenchent la détection active d'autres cas ou infections. Le terme « cas index » est également utilisé pour désigner le cas qui a été identifié comme étant à l'origine d'un, ou de plusieurs, cas introduits.
cas induit	Cas dont l'origine peut être attribuée à une transfusion sanguine ou à une autre forme d'inoculation parentérale du parasite, et non à une transmission naturelle par le moustique.
cas introduit	Cas contracté localement avec forte indication épidémiologique d'un lien direct avec un cas importé connu (première génération de transmission locale).
cas présumé	Cas suspect de paludisme non confirmé par un test de diagnostic.
certification d'élimination du paludisme	Certification accordée par l'OMS après qu'il a été établi au delà de tout doute raisonnable que la chaîne de transmission locale du paludisme par les moustiques <i>Anopheles</i> a été entièrement interrompue dans l'ensemble d'un pays depuis au moins 3 années consécutives, et qu'un système national de surveillance et un programme de prévention de la réintroduction ont été mis en place.
chimioprévention du paludisme saisonnier	Administration intermittente de traitements complets par des médicaments antipaludiques pendant la saison du paludisme afin de prévenir l'infection palustre. L'objectif est de maintenir les concentrations sanguines des antipaludiques à un niveau thérapeutique

	tout au long de la période où le risque de transmission est le plus élevé.		jusqu'à la ponte d'un lot d'ovocytes. On parle de concordance gonotrophique lorsque chaque repas de sang est suivi d'une ponte.
chimioprophylaxie	Administration d'un médicament, à des intervalles prédéfinis, afin de prévenir soit l'apparition d'une infection, soit l'évolution d'une infection vers une maladie avérée.	cytoadhérence	Propension des érythrocytes impaludés à adhérer à l'endothélium de la microcirculation au niveau des organes internes de l'hôte
classification des larves de moustique en fonction de l'âge	Classification des larves de moustiques sous forme de stades larvaires (stades de développement) 1, 2, 3 et 4.	densité anophélienne	Nombre d'anophèles femelles par rapport au nombre de certains abris ou hôtes (par exemple par pièce d'habitation, par piège ou par personne) ou par rapport à un laps de temps déterminé (par exemple par nuit ou par heure), en précisant le mode de capture
classification des moustiques femelles adultes par âge	Classification des moustiques femelles suivant leur âge physiologique (nombre de cycles gonotrophiques) ou, simplement, en nullipares ou pares (taux de parité).	densité parasitaire	Nombre de formes parasitaires asexuées par unité de volume de sang ou par nombre d'hématies.
combinaison fixe	Combinaison de deux médicaments antipaludiques présentés ensemble dans la même préparation (comprimé, gélule, poudre, suspension ou granulé).	densité parasitaire, faible	Présence de parasites du genre <i>Plasmodium</i> dans le sang à une densité inférieure à 100 parasites/ μ l.
combinaison thérapeutique	Association d'au moins deux classes de médicaments antipaludiques dont le mode d'action est différent.	dépistage	Recherche des groupes à risque pouvant avoir besoin d'une intervention ultérieure telle qu'un test de diagnostic, un traitement ou des services de prévention.
combinaison thérapeutique à base d'artémisinine	Association d'un dérivé de l'artémisinine et d'un antipaludique à durée d'action plus longue et dont le mode d'action est différent.	dépistage de masse	Évaluation, à l'échelle de la population, des facteurs de risque de l'infection palustre afin de mettre en évidence des sous-groupes pour de futures interventions telles que des tests de diagnostic, un traitement ou des services de prévention.
compétence vectorielle	Dans le cas du paludisme, aptitude du moustique à permettre le développement complet des plasmodies après la formation des zygotes et des oocystes, à assurer le développement et la libération des sporozoïtes qui migrent jusqu'aux glandes salivaires, permettant la transmission de sporozoïtes viables lorsque le moustique femelle infectant se nourrit à nouveau.	dépistage de masse et administration focale de médicaments	Test d'une population et traitement de groupes de personnes ou de ménages entiers dans lesquels au moins une infection est détectée.
couverture	Terme général se rapportant à la fraction de la population d'une zone spécifique qui bénéficie d'une intervention donnée.	dépistage de masse et traitement des cas	Dépistage de toute une population pour les facteurs de risque, test des individus à risque et traitement de ceux dont le résultat du test de diagnostic est positif.
couverture universelle	L'ensemble de la population exposée au risque de paludisme a accès à des interventions appropriées et les utilise.	dépistage, traitement ou administration réactif (-ive) et focal(e) de médicaments	Dépistage, test, traitement ou administration de médicaments à un sous-ensemble d'une population dans une zone donnée à la suite de la détection d'une personne infectée.
cycle de pulvérisation	Répétition des opérations de pulvérisation à intervalles réguliers. Le cycle de pulvérisation est souvent défini par l'intervalle qui s'écoule entre les répétitions, par exemple on parle de cycle de pulvérisation de 6 mois lorsque la pulvérisation est répétée après un délai de 6 mois.	détection active des cas	Détection des cas de paludisme par des agents de santé au niveau des communautés et des ménages, parfois dans des groupes de population considérés comme à haut risque. La détection active des cas peut consister en un dépistage des personnes fébriles suivi d'un examen parasitologique de tous les patients trouvés fébriles ou en un examen parasitologique d'une population cible, sans dépistage préalable de la fièvre.
cycle érythrocytaire	Partie du cycle évolutif de la plasmodie, depuis l'invasion des hématies par les mérozoïtes jusqu'à la rupture des schizontes. La durée de ce cycle est d'environ 24 h chez <i>P. knowlesi</i> , 48 h chez <i>P. falciparum</i> , <i>P. ovale</i> et <i>P. vivax</i> , et 72 h chez <i>P. malariae</i> .	détection des cas	L'une des activités des opérations de
cycle gonotrophique	Cycle complet du développement ovarien chez le moustique femelle, généralement après ingestion d'un repas de sang,		

	surveillance, comportant la recherche des cas de paludisme dans une communauté.		après l'administration d'un médicament antipaludique, que les symptômes cliniques soient résolus ou non.
détection passive des cas	Détection de cas de paludisme chez des patients qui se rendent d'eux-mêmes dans des services de santé pour être diagnostiqués et traités, le plus souvent pour une affection fébrile.	effet indésirable	Réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme.
développement pré-érythrocytaire	Développement de la plasmodie entre le moment où elle pénètre pour la première fois chez l'hôte et envahit les hépatocytes, et la rupture des schizontes hépatiques.	efficacité du médicament	Capacité d'un médicament antipaludique à atteindre l'objectif thérapeutique lorsqu'il est administré à une dose recommandée qui est bien tolérée et présente une toxicité minimale.
diagnostic	Processus selon lequel on établit la cause d'une maladie (par exemple, un épisode fébrile), comprenant aussi bien l'évaluation clinique que les tests de diagnostic.	élément à traiter/ pouvant être traité	Dans le cadre d'un programme de lutte contre les vecteurs du paludisme, se dit d'un élément (habitation, pièce, abri, structure, surface) pouvant être traité par pulvérisation ou ayant besoin d'être traité.
diagnostic moléculaire	Recours aux tests d'amplification des acides nucléiques pour détecter la présence de plasmodies.	élimination du paludisme	Interruption de la transmission locale (réduction de l'incidence des cas de paludisme indigène à zéro) d'un parasite du paludisme spécifié dans une zone géographique déterminée, à la suite d'activités délibérées. Des mesures continues visant à empêcher une reprise de la transmission sont nécessaires
diagnostic parasitologique	Diagnostic du paludisme par la détection de plasmodies, ou d'antigènes ou de gènes spécifiques au genre <i>Plasmodium</i> , dans le sang d'une personne infectée.	endophagie	Tendance des moustiques à s'alimenter (repas de sang) à l'intérieur des habitations.
diapause	Arrêt temporaire des fonctions cardiaque et respiratoire, ou arrêt momentané du développement des moustiques immatures ou adultes.	endophilie	Tendance des moustiques à se reposer à l'intérieur des habitations.
dissociation (discordance) gonotrophique	Moustiques femelles prenant plus d'un repas de sang par cycle gonotrophique.	enquête paludométrique	Enquête menée auprès d'un échantillon représentatif correspondant à des tranches d'âge déterminées afin d'estimer la prévalence du paludisme et la couverture des interventions.
dose	Quantité de médicament à prendre en une seule fois ou sur une période donnée.	épidémie	Survenue d'un nombre de cas de paludisme largement supérieur aux prévisions pour une zone et une période données.
dose d'insecticide	Quantité de principe actif de l'insecticide appliquée par unité de surface traitée (mg/m ²) pour la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, ou par unité de volume (mg/m ³) pour la pulvérisation spatiale ou par unité de surface (g/ha ou mg/m ²) ou par volume d'eau (mg/L) pour les larvicides.	éradication du paludisme	Réduction permanente à zéro de l'incidence mondiale de l'infection causée par les parasites du paludisme humain à la suite d'activités délibérées. Les interventions ne sont plus nécessaires une fois que l'éradication a été obtenue.
dose d'insecticide discriminante ou permettant de diagnostiquer une résistance	Quantité d'un insecticide donné (généralement exprimée par sa concentration pendant une durée fixe d'exposition) qui, agissant sur un échantillon de moustiques contenant des individus résistants, permet de faire la différence entre le phénotype sensible et le phénotype résistant, et de déterminer la proportion respective des deux phénotypes.	espèces invasives	Espèce non indigène qui s'établit dans un nouvel écosystème et cause, ou a le potentiel de causer, des dommages à l'environnement, à l'économie ou à la santé humaine.
dose de charge	Dose ou série de doses pouvant être administrée au début du traitement dans le but d'atteindre la concentration ciblée rapidement.	estivation	Processus par lequel une population de moustiques à un stade de développement ou à plusieurs (œufs, larves, nymphes, adultes) survit dans des conditions défavorables de sécheresse ou de température élevée grâce à des changements comportementaux et physiologiques.
échec thérapeutique	Incapacité à éliminer la parasitémie palustre ou à prévenir une recrudescence		

événement indésirable	Toute manifestation médicale nocive survenant chez une personne exposée à un produit biologique ou chimique, et qui ne présente pas nécessairement de lien de cause à effet avec le produit.	groupe (de cas)	Concentration d'événements ou de maladies relativement peu courant(e)s dans un lieu donné et/ou sur une période donnée dans des effectifs considérés comme supérieures à ce qui pourrait être attribuable au hasard.
événement indésirable grave	Toute manifestation médicale nocive survenant chez une personne exposée à un produit biologique ou chimique, qui ne présente pas nécessairement de lien de cause à effet avec le produit, et qui entraîne le décès, la nécessité d'hospitaliser le patient ou de prolonger son hospitalisation, une invalidité ou incapacité importante, ou met en jeu le pronostic vital.	guérison	Élimination, chez une personne infectée, de toutes les plasmodies à l'origine de l'infection.
exempte de paludisme	Décrit une zone dans laquelle il n'y a pas de transmission locale continue du paludisme par le biais des moustiques et où le risque de contracter le paludisme se limite aux infections dues aux cas introduits.	guérison radicale	Élimination de l'infection sanguine et de l'infection hépatique latente tout à la fois en cas d'infection à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> , prévenant ainsi les rechutes.
exophagie	Tendance des moustiques à s'alimenter à l'extérieur des habitations.	habitation	Tout local ou construction, autre qu'une tente ou qu'un abri mobile, utilisé(e) par l'homme pour dormir
exophilie	Tendance des moustiques à se reposer à l'extérieur des habitations.	hibernation	Processus par lequel une population de moustiques se situant au même stade de développement ou à un stade différent (œufs, larves, nymphes, adultes) survit pendant les périodes froides grâce à des changements comportementaux ou physiologiques.
forme annulaire (stade annulaire, trophozoïte au stade annulaire)	Jeunes trophozoïtes, généralement en forme d'anneau, avant que le pigment paludéen ne devienne visible à l'examen microscopique.	hutte expérimentale	Pour l'étude des vecteurs, maison fictive dotée de pièges à l'entrée et à la sortie afin de capturer des moustiques qui entrent et qui sortent, ou qui s'alimentent à l'intérieur des habitations (lorsqu'un hôte est présent), et de déterminer la proportion de moustiques qui survivent ou qui meurent dans un sous-échantillon, par jour ou par nuit.
foyer	Écosystème comprenant les personnes et les animaux, ainsi que les vecteurs occupant la même habitation.	hyperparasitémie	Densité élevée de parasites dans le sang qui augmente le risque que l'état de santé d'un malade se détériore et que son affection évolue vers un paludisme grave.
foyer de paludisme	Localité définie et délimitée située dans une zone actuellement ou anciennement impaludée où prévalent les conditions épidémiologiques et écologiques nécessaires à la transmission du paludisme.	hypnozoïte	Stade hépatique persistant du paludisme à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> qui reste à l'état quiescent dans les hépatocytes hôtes pendant des durées variables, allant de 3 semaines à 1 an (voire même plus longtemps dans de très rares cas), avant d'être activé et de se développer en schizonte pré-érythrocytaire, lequel provoque alors une infection sanguine (rechute).
fréquence des pulvérisations	Nombre annuel d'applications régulières d'insecticide dans les habitations, généralement par pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations.	incidence du paludisme	Nombre de nouveaux cas de paludisme diagnostiqués durant une période définie et dans une population donnée.
gamétocyte	Stade sexué des plasmodies susceptible d'infecter les anophèles lorsqu'ils prennent un repas de sang.	indice d'anthropophilie	Proportion de repas de sang que les moustiques font chez l'homme.
gamétocytocide	Médicament qui tue les gamétocytes mâles et/ou femelles, empêchant ainsi qu'ils infectent un moustique.	indice de densité parasitaire	Densité parasitaire moyenne sur les lames examinées et retrouvées positives pour un échantillon de la population ; il s'agit de la moyenne géométrique des numérations individuelles de la densité parasitaire.
gestion des gîtes larvaires	Gestion des habitats aquatiques (plans d'eau) qui peuvent potentiellement abriter des larves de moustiques, afin d'empêcher les stades immatures de se développer et de parvenir à maturité.	indice de préférence	Proportion d'anophèles femelles gorgés qui se sont nourris sur l'espèce et/ou
gestion intégrée des vecteurs	Processus rationnel de prise de décisions pour une utilisation optimale des ressources destinées à la lutte antivectorielle.		

trophique	l'individu hôte considéré(e).
indice gamétocytaire	Dans une population donnée, pourcentage d'individus chez qui les formes sexuées des plasmodies ont été détectées.
indice oocystique	Pourcentage de moustiques femelles de genre <i>Anopheles</i> présentant des oocystes sur l'intestin moyen.
indice sporozoïtique	Pourcentage de moustiques femelles du genre <i>Anopheles</i> dont les glandes salivaires contiennent des sporozoïtes.
infectant	Capable de provoquer une infection. Terme généralement employé en parlant des parasites (par exemple gamétocytes, sporozoïtes) ou du vecteur (moustique).
infectieux	Capable de transmettre l'infection. Terme généralement employé en parlant de l'hôte humain.
infection chronique	Parasitémie présente sur une longue période, ne provoquant pas de maladie aiguë ou apparente, mais pouvant être transmise.
infection inframicroscopique	Infections palustres sanguines de faible densité qui ne sont pas détectées par l'examen microscopique classique.
infection mixte	Infection palustre par deux ou plusieurs espèces de <i>Plasmodium</i> .
infection palustre	Présence de parasites du genre <i>Plasmodium</i> dans le sang ou les tissus, confirmée par un test de diagnostic.
infectivité	Capacité d'une souche de <i>Plasmodium</i> à infecter des humains, et à se développer chez les moustiques anophèles compétents.
innocuité des médicaments	Caractéristiques d'un médicament se rapportant à son risque de nocivité.
insecticide	Produit chimique (naturel ou synthétique) qui tue les insectes. Les ovicides tuent les œufs; les larvicides tuent les larves; les nymphicides tuent les nymphes; les adulticides tuent les moustiques adultes. Les insecticides à effet rémanent restent actifs longtemps.
insecticide à effet rémanent	Insecticide qui, convenablement appliqué sur une surface, conserve son efficacité pendant longtemps, qu'il agisse par contact ou par effet volatil.
insecticide agissant par contact	Insecticide exerçant une action toxique sur les moustiques lorsqu'ils se reposent sur une surface traitée; l'insecticide est absorbé par les tarses (« pieds »).
insecticide en fumigène	Insecticide dont l'action s'exerce par production de gaz à partir d'une substance volatile.
insecticides en mosaïque	Stratégie visant à limiter l'apparition d'une résistance en utilisant des insecticides dont les modes d'action sont différents dans diverses parties d'une zone donnée

	(habituellement selon un quadrillage), de sorte que des fractions des populations de moustiques sont exposées à un insecticide tandis que d'autres sont exposées à un autre insecticide.
intensité de la transmission	Fréquence à laquelle les personnes vivant dans une zone donnée sont piquées par des anophèles porteurs de sporozoïtes de plasmodies qui infectent l'homme.
intérieur des habitations	Intérieur de tout abri que les hommes ou les animaux sont susceptibles d'utiliser, et où les moustiques peuvent se nourrir ou se reposer.
interruption de la transmission	Arrêt de la transmission du paludisme véhiculée par les moustiques dans une zone géographique à la suite de l'application d'interventions antipaludiques.
intervalle entre les pulvérisations	Temps entre deux applications successives d'insecticide.
investigation des cas	Collecte d'informations destinée à permettre la classification d'un cas de paludisme en fonction de l'origine de l'infection, c'est à dire selon qu'il s'agit d'un cas importé, indigène, induit, introduit, de rechute ou de recrudescence.
investigation épidémiologique	Étude des facteurs environnementaux, humains et entomologiques qui déterminent l'incidence ou la prévalence de l'infection ou de la maladie.
larvicide	Substance utilisée pour tuer les larves de moustiques.
lutte antipaludique	Réduction de l'incidence ou de la prévalence de la maladie, ou de la morbidité ou de la mortalité qui y sont associées, à un niveau localement acceptable à la suite d'efforts délibérés. Des interventions constantes sont nécessaires afin d'assurer la pérennité de la lutte.
lutte antivectorielle	Ensemble des mesures prises contre les moustiques transmettant le paludisme afin de limiter leur capacité à transmettre la maladie.
médicament antipaludique	Produit pharmaceutique utilisé chez l'homme pour la prévention et le traitement du paludisme ou la réduction de la transmission du paludisme.
mélange d'insecticides	Insecticide composé d'au moins deux principes actifs mélangés dans une même formulation, de sorte que lorsqu'il est utilisé, le moustique entrera en contact avec les deux en même temps.
mérozoïte	Stade extracellulaire d'un parasite libéré dans le plasma de l'hôte lors de la rupture des schizontes hépatiques ou érythrocytaires; les mérozoïtes peuvent

	ensuite envahir les hématies.		
monothérapie	Traitement antipaludique au moyen soit d'un composé actif unique, soit d'une association synergique de deux composés dont les mécanismes d'action sont apparentés.	oocyste	pratiques prescrites par un agent de santé. Stade plasmodial qui se développe à partir de l'ookinète ; la croissance de l'oocyste se déroule au niveau de la paroi externe de l'intestin moyen du moustique femelle.
moustiquaire à imprégnation durable	Moustiquaire traitée en usine et fabriquée avec un tissu dans lequel un insecticide est incorporé à l'intérieur des fibres ou enduit autour de celles-ci. La moustiquaire doit conserver son activité biologique effective pendant au moins 20 lavages standard OMS dans des conditions de laboratoire et pendant 3 ans d'utilisation conforme aux recommandations dans des conditions de terrain.	ookinète	Stade plasmodial mobile après fécondation du macrogamète et avant la formation de l'oocyste.
moustiquaire imprégnée d'insecticide	Moustiquaire qui repousse, neutralise ou tue les moustiques entrant en contact avec l'insecticide sur le tissu constituant la moustiquaire. Il existe deux catégories de moustiquaires imprégnées d'insecticide : <ul style="list-style-type: none"> • moustiquaire traitée de manière conventionnelle : moustiquaire qui a été traitée en la trempant dans un insecticide recommandé par l'OMS. Pour garantir son effet insecticide durable, la moustiquaire doit être re-traitée périodiquement ; • moustiquaire à imprégnation durable : moustiquaire traitée en usine, fabriquée avec un tissu pour moustiquaire, un insecticide étant incorporé à l'intérieur des fibres ou enduit autour de celles-ci. La moustiquaire doit conserver son activité biologique effective pendant au moins 20 lavages standard OMS dans des conditions de laboratoire et pendant 3 ans d'utilisation conforme aux recommandations dans des conditions de terrain. 	paludisme grave à falciparum	Forme aiguë de paludisme à falciparum accompagnée de signes de gravité et/ou d'un dysfonctionnement des organes vitaux.
neuropaludisme	Paludisme grave à <i>P. falciparum</i> accompagné d'une altération de la conscience (échelle de Glasgow <11, échelle de Blantyre <3) de plus d'1 heure à la suite d'une crise convulsive.	paludisme non compliqué	Parasitémie palustre symptomatique sans signes de gravité ou de dysfonctionnement des organes vitaux.
niveau d'endémicité	Degré de transmission du paludisme dans une zone.	paludisme transfrontalier	Transmission du paludisme associée au déplacement des personnes ou des moustiques au-delà des frontières.
notification des cas	Déclaration obligatoire de tous les cas de paludisme par les unités médicales et les médecins, aux autorités de santé ou aux programmes de lutte contre le paludisme, conformément à la législation ou à la réglementation en vigueur au niveau national.	parasitémie	Présence de parasites dans le sang.
observance	Respect d'un schéma (chimio prophylaxie ou traitement) ou des procédures et	parasitémie asymptomatique	Présence de parasites asexués dans le sang, en l'absence de symptômes de maladie.
		période de latence	Pour les infections à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> , période entre la primo-infection et les rechutes qui vont suivre. Ce stade est asymptomatique ; les parasites sont absents de la circulation sanguine, mais sont présents dans les hépatocytes.
		période de patence	Période pendant laquelle la parasitémie palustre est détectable.
		période de prépatence	Période comprise entre l'inoculation des parasites et la première apparition d'une parasitémie.
		période d'incubation	Période entre l'inoculation des plasmodies et l'apparition des symptômes cliniques.
		pharmacorésistance	Capacité d'une souche plasmodiale à survivre et/ou à se multiplier malgré l'absorption d'un médicament donné à des doses égales ou supérieures à celles qui sont habituellement recommandées.
		piège à moustiques	Dispositif conçu pour capturer des moustiques, avec ou sans composant attractif (lumière, CO ₂ , appâts vivants, aspiration).
		pigment paludéen (hémozoïne)	Substance granulaire brune à noire qui est issue de la digestion de l'hémoglobine par les plasmodies. Ce pigment est bien visible dans les trophozoïtes âgés et les schizontes. Il peut également être phagocyté par les monocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles.
		plasmodium	Genre de protozoaires sanguins des vertébrés (hématozoaires) qui comprend les agents étiologiques du paludisme. <i>P. falciparum</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> et <i>P.</i>

	<i>vivax</i> provoquent des accès palustres chez l'homme. Chez l'homme, des infections par la plasmodie du singe <i>P. knowlesi</i> et, dans de très rares cas, par d'autres espèces simiennes, peuvent également avoir lieu dans les zones forestières tropicales.		intradomiciliaire à effet rémanent et/ou de la pulvérisation spatiale d'habitations ou d'habitats dans une zone géographique limitée.
population à risque	Population vivant dans une zone géographique dans laquelle des cas de paludisme acquis localement ont été dépistés au cours des 3 dernières années.		réceptivité du paludisme
population cible	Unité de mise en œuvre ciblée par les activités ou les services (par exemple prévention, traitement).		rechute
potentiel paludogène	Risque potentiel de transmission du paludisme dans une zone déterminée en raison de la combinaison de la réceptivité, du taux d'importation des parasites et de l'infectiosité.		reconnaissance géographique
préqualification	Processus visant à garantir que les produits de santé sont sans danger et appropriés, et satisfont aux normes de qualité rigoureuses relatives à l'approvisionnement international.		recrudescence
pression de sélection	Force exercée par un agent externe qui confère un avantage en matière de survie, comme par exemple la pression exercée par les médicaments antipaludiques sur les plasmodies et par les insecticides sur les anophèles.		récurrence
prévalence du paludisme (prévalence du parasite)	Dans une population définie, proportion de personnes souffrant d'une infection palustre à un moment donné.		registre national des cas de paludisme
prise en charge des cas	Diagnostic, traitement, soins cliniques et suivi des infections palustres symptomatiques, et activités de conseil.		registre national des foyers (de paludisme)
prophylaxie	Toute méthode de protection ou de prévention dirigée contre une maladie ; lorsqu'il s'agit de chimiothérapie, on parle communément de « chimioprophylaxie ».		réinfection
prophylaxie étiologique	Prévention complète de l'infection des érythrocytes par la destruction des formes pré-érythrocytaires du parasite.		réintroduction du paludisme
pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations	Procédure et stratégie opérationnelle utilisée pour la lutte contre les vecteurs du paludisme, qui consistent à asperger les surfaces intérieures des habitations avec un insecticide à effet rémanent afin de tuer ou de repousser les moustiques endophiles.		reprise de la transmission
pulvérisations à effet rémanent	Pulvérisation des murs intérieurs et des plafonds des habitations avec un insecticide à effet rémanent afin de tuer ou de repousser les moustiques endophiles vecteurs du paludisme.		répulsif
pulvérisations focales	Couverture des pulvérisations effectuées dans le cadre de la pulvérisation		

	particulier les substances qui les empêchent de se poser sur la peau de l'hôte (répulsif topique) ou d'entrer dans une zone ou une pièce (exito-répulsif).
réservoir d'infection	Tout individu ou animal dans lequel les plasmodies vivent et se multiplient, de telle sorte qu'elles peuvent être transmises à un hôte sensible.
résistance	(Voir Pharmacorésistance, Résistance à un insecticide)
résistance à un insecticide	Propriété des moustiques à survivre après avoir été exposés à une dose standard d'insecticide ; peut être le résultat d'une adaptation physiologique ou comportementale.
résistance croisée à un insecticide	Résistance à un insecticide par un mécanisme qui confère également une résistance à un autre insecticide, même lorsque la population d'insectes n'a pas été exposée à ce dernier (et n'a donc pas été soumise à une pression de sélection).
risque d'importation	Probabilité que des personnes infectées et/ou des anophèles infectants arrivent dans une zone donnée.
risque de réintroduction	Risque qu'un paludisme endémique se réinstalle dans une zone spécifique après en avoir été éliminé.
rotation des insecticides	Stratégie impliquant l'utilisation successive d'insecticides dont le mode d'action est différent afin de retarder ou limiter l'apparition d'une résistance.
saison de transmission	Période de l'année pendant laquelle la majeure partie de la transmission de l'infection palustre par les moustiques se produit.
schéma thérapeutique	Prescription indiquant la formulation, la voie d'administration, la dose, l'intervalle entre deux doses et la durée de prise d'un médicament.
schéma thérapeutique à dose unique	Administration d'un médicament en prise unique afin d'atteindre un objectif thérapeutique.
schizonte	Stade plasmodial présent dans les cellules hépatiques (schizonte hépatique) ou dans les hématies (schizonte érythrocytaire) de l'hôte. Il fait l'objet d'une division nucléaire par schizogonie et contient par conséquent plusieurs noyaux.
schizontocide	Médicament qui tue les schizontes, soit dans le foie, soit dans le sang.
sensibilité (d'un test)	Proportion de personnes atteintes d'une infection palustre (vrais positifs) donnant un résultat positif (au test).
sensibilité des vecteurs	Degré de sensibilité (c.-à-d. d'absence de résistance) aux insecticides d'une population de moustiques.
site de capture	Emplacement sélectionné pour recueillir

	périodiquement des échantillons de la population locale de moustiques à des fins diverses.
spécificité (d'un test)	Proportion de personnes exemptes d'infection palustre (vrais négatifs) donnant un résultat négatif (au test).
sporozoïte	Stade mobile de la plasmodie qui est inoculé par un anophèle femelle lors d'un repas de sang et est susceptible de provoquer l'infection.
stratification du paludisme	Classification des zones géographiques ou des localités en fonction des déterminants épidémiologiques, écologiques, sociaux et économiques dans l'objectif d'orienter les interventions antipaludiques.
stratification du risque de paludisme	Classification des zones géographiques ou des localités en fonction de facteurs qui déterminent la réceptivité et la vulnérabilité concernant la transmission du paludisme.
suivi des cas	Réexamen périodique des patients souffrant d'un paludisme (avec ou sans traitement).
surveillance	Collecte, analyse et interprétation continues et systématiques de données spécifiques sur la maladie pour servir à la planification, à la mise en œuvre et à l'évaluation des pratiques de santé publique.
suspicion de paludisme	Maladie dont un agent de santé suspecte qu'elle est due au paludisme, généralement en s'appuyant sur la présence de fièvre, accompagnée ou non d'autres symptômes.
taux annuel d'examen hématologiques	Nombre de personnes faisant l'objet d'un test parasitologique pour le paludisme dans une population donnée par an.
taux d'importation	Taux de propagation des parasites à partir des personnes infectées ou des moustiques <i>Anopheles</i> spp. infectés.
taux d'agressivité	Nombre moyen de piqûres de moustiques par hôte et par unité de temps, exprimé en fonction des espèces d'hôtes et de moustiques en cause (mesuré généralement au moyen de la technique de capture des moustiques sur l'homme).
taux de guérison	Pourcentage de personnes traitées dont l'infection est guérie.
taux de mortalité palustre	Nombre de décès dus au paludisme par unité démographique au cours d'une période donnée.
taux de positivité des lames	Proportion de frottis sanguins (ou gouttes épaisses) trouvés positifs pour <i>Plasmodium</i> sur l'ensemble des frottis sanguins (ou gouttes épaisses) examinés.
taux de positivité	Proportion de résultats positifs parmi tous

des tests de diagnostic rapide	les tests de diagnostic rapide effectués.
taux de reproduction de base	Nombre de cas secondaires qu'une seule infection (cas index) entraînerait dans une population entièrement sensible (appelé R0).
taux d'inoculation entomologique	Nombre de piqûres infectantes reçues par personne par unité de temps, dans une population humaine.
temps de clearance parasitaire	Délai entre la première administration de médicaments et le premier examen au cours duquel la microscopie montre qu'aucun parasite n'est présent dans le sang.
test de diagnostic du paludisme	Utilisation d'un test de diagnostic du paludisme pour déterminer si un individu est atteint d'une infection palustre
test de diagnostic rapide	Dispositif d'immunochromatographie à flux latéral permettant de détecter rapidement les antigènes plasmodiques.
test de diagnostic rapide combiné	Test de diagnostic rapide du paludisme pouvant détecter plusieurs espèces de plasmodies différentes.
test et traitement de masse	Test de toute une population et traitement des individus dont le résultat du test de diagnostic est positif.
test sérologique	Procédure utilisée pour déterminer la quantité d'anticorps antipaludiques dans le sérum.
tolérance	Dans un hôte humain ou un hôte moustique, réponse à un quantum infectieux, une substance toxique ou un médicament donné(e) qui est inférieure à la réponse attendue.
tolérance aux insecticides	Sensibilité aux insecticides inférieure à la moyenne, mais sans que l'on puisse parler de résistance.
tournée de pulvérisations	Pulvérisation de toutes les structures à traiter dans une zone définie pour être couverte dans le cadre d'un programme de pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations au cours d'une période bien définie.
traitement anti-rechute	Traitement antipaludique destiné à tuer les hypnozoïtes et par conséquent à prévenir les rechutes ou les primo-infections tardives par <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i> .
traitement de deuxième intention	Traitement utilisé après l'échec du traitement de première intention ou chez les patients qui sont allergiques au traitement de première intention ou ne peuvent pas le tolérer.
traitement de première intention	Traitement recommandé dans les directives thérapeutiques nationales comme étant le médicament de choix pour traiter le paludisme.
traitement des	Aspersion de surfaces déterminées

habitations	(intérieures pour la plupart) d'un bâtiment par projection d'un insecticide sous forme liquide.
traitement présomptif	Administration d'un ou plusieurs médicament(s) antipaludique(s) aux personnes que l'on suspecte de présenter un paludisme sans avoir réalisé de test de diagnostic du paludisme ou avant que les résultats des examens sanguins ne soient connus.
traitement préventif	Administration intermittente d'un protocole thérapeutique complet d'un antipaludique, seul ou en association, pour prévenir les infections palustres en maintenant la concentration de médicament dans le sang à un niveau thérapeutique constant pendant toute la période où le risque est le plus grand.
traitement préventif intermittent du nourrisson	Protocole thérapeutique complet de sulfadoxine-pyriméthamine administré aux nourrissons en même temps que les consultations de vaccination systématique (DTC2/Penta2, DTC3/Penta3 et la vaccination contre la rougeole), indépendamment de la présence de l'infection chez le nourrisson.
traitement préventif intermittent pendant la grossesse	Protocole thérapeutique complet de médicaments antipaludiques administrés aux femmes enceintes lors des consultations prénatales régulières, indépendamment de la présence de l'infection chez la bénéficiaire.
traitement radical	Traitement visant l'obtention d'une guérison complète. S'applique uniquement aux infections à vivax et ovale, et consiste à utiliser des médicaments qui éliminent à la fois les stades sanguins et hépatiques du parasite.
traitement sous surveillance directe	Administration d'un traitement sous l'observation directe d'un agent de santé.
tranche d'âge	Sous groupe d'une population classée par âge. D'ordinaire, l'on recommande d'avoir recours aux groupes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • 0 à 11 mois • 12 à 23 mois • 2 à 4 ans • 5 à 9 ans • 10 à 14 ans • 15 à 19 ans • ≥ 20 ans
transmission instable	Type épidémiologique de transmission palustre caractérisé par une grande variation de l'incidence d'une année sur l'autre.
transmission permanente	Transmission qui a lieu tout au long de l'année et dont l'intensité ne varie pas beaucoup.

transmission résiduelle	Persistance de la transmission du paludisme après la mise en œuvre, dans une zone précise et sur une période donnée, d'un programme de lutte antipaludique largement efficace.
transmission saisonnière	Transmission qui a lieu uniquement durant quelques mois de l'année et qui est nettement réduite au cours des autres mois.
transmission stable	Type épidémiologique de transmission palustre caractérisé par une prévalence constante, avec peu de variation d'une année sur l'autre, à moins d'une intensification rapide des interventions antipaludiques ou de changements environnementaux exceptionnels affectant la transmission.
trophozoïte	Stade de développement des plasmodies qui évoluent dans les hématies de l'hôte, du stade annulaire au stade précédant la division nucléaire. Les trophozoïtes contiennent le pigment paludéen qui est visible par microscopie.
vecteur	Dans le cas du paludisme, femelles adultes de toute espèce de moustique chez qui <i>Plasmodium</i> effectue son cycle sexué (aux termes duquel le moustique est l'hôte définitif du parasite) jusqu'au stade infectieux de sporozoïte (achèvement du développement extrinsèque), prêt pour la transmission lorsqu'un hôte vertébré est piqué.
vecteur principal	L'espèce du genre Anopheles qui est principalement responsable de la transmission du paludisme dans une situation donnée.
vecteur secondaire ou auxiliaire	Espèce du genre Anopheles considérée comme jouant un rôle moindre dans la transmission du paludisme par rapport au vecteur principal ; capable de maintenir la transmission du paludisme à un niveau réduit.
vigilance	Fonction incombant aux services de santé publique pour prévenir la réintroduction du paludisme. La vigilance consiste à surveiller de près toute apparition de paludisme dans les zones réceptives et à appliquer les mesures nécessaires pour prévenir la reprise de la transmission.
zone d'endémie	Zone dans laquelle l'incidence de l'infection palustre et de la transmission par le moustique est continue et mesurable pendant plusieurs années.
zone desservie	Zone géographique définie desservie par un programme de santé ou un établissement de santé tel qu'un hôpital ou un centre de santé communautaire, qui est délimitée en fonction de la répartition

	de la population, des frontières naturelles et de l'accessibilité en transports.
zone impaludée	Zone dans laquelle la transmission du paludisme est en cours ou s'est produite au cours des 3 dernières années.

10. Contributeurs et déclarations d'intérêts

Les Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme ont été unifiées pour la première fois en février 2021 à partir des lignes directrices qui avaient été publiées précédemment. Le Dr Pedro Alonso, ancien Directeur du Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS, et Erin Shutes, ancienne Gestionnaire du Programme, avaient dirigé le regroupement des lignes directrices et la coordination entre les secteurs techniques et les groupes d'élaboration des lignes directrices (GDG) afin d'assurer l'uniformité des méthodes utilisées et l'harmonisation des recommandations. Toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration des recommandations sont mentionnées dans les sous-sections ci-après en fonction des domaines d'intervention pour lesquels elles ont examiné les éléments de preuve.

Financement

Les Lignes directrices unifiées de l'OMS sur le paludisme ont été financées par divers donateurs, dont la Fondation Bill & Melinda

Gates, l'Agence des États-Unis pour le développement international et le Gouvernement espagnol.

Le Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique (MVIP), le groupe de travail conjoint SAGE/MPAG sur le vaccin antipaludique RTS,S et la production d'éléments de preuve supplémentaires sur le premier vaccin antipaludique ont bénéficié du soutien financier de la part de l'Alliance Gavi, du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, et d'Unitaid.

Contribution à la plateforme

L'OMS tient à remercier la *MAGIC Evidence Ecosystem Foundation* pour son soutien dans l'importation des Lignes directrices sur la plate-forme MAGICapp.

10.1 Recommandations sur la lutte antivectorielle

Membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices (2019)

Le Groupe d'experts techniques de l'OMS spécialisé dans la lutte contre les vecteurs du paludisme (VCTEG) a rempli les fonctions du Groupe d'élaboration des lignes directrices. Il était composé des personnes suivantes :

- D^{re} Constance Bart-Plange, consultante indépendante sur le paludisme, Accra (Ghana)
- Prof. Marc Coosemans, Département de parasitologie, Institut de Médecine tropicale Prince Leopold, Anvers (Belgique)
- D^{re} Camila Pinto Damasceno, FIOCRUZ, Institut Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (Brésil)
- D^{re} Marcy Erskine, responsable santé (paludisme), Fédération internationale des Sociétés de la Croix-Rouge et du Croissant-Rouge, Genève (Suisse)
- D^{re} Josiane Etang, Organisation de coordination pour la lutte contre les endémies en Afrique centrale, Yaoundé (Cameroun)
- D^r John Gimnig (Président), Entomology Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^r Jeffrey Hii, Consortium sur le paludisme, Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol, Bangkok (Thaïlande)
- D^r Zhou Hong-Ning, Bureau dédié à la prévention et à la lutte contre le paludisme et la dengue, Institut Yunnan sur les maladies parasitaires, Shanghai (Chine)
- D^r Hmooda Toto Kafy, responsable du Département Gestion intégrée des vecteurs et coadministrateur du programme national de lutte antipaludique, Ministère fédéral de la santé, Khartoum (Soudan)
- Prof. Jonathan Lines, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)

- D^r Stephen Magesa, spécialiste technique, AIRS Tanzania Project, Abt Associates Inc., Mwanza (République-Unie de Tanzanie)
- D^{re} Eunice Misiani, Paludisme et autres maladies à transmission vectorielle, Ministère national de la santé, Pretoria (Afrique du Sud)
- D^r Rajander Singh Sharma, Centre d'entomologie médicale et de lutte antivectorielle, Centre national de lutte contre les maladies, Ministère de la santé et des affaires familiales, Delhi (Inde)

Membres du Groupe d'orientation sur les lignes directrices (2019)

- D^r Rabindra Abeyasinghe, Bureau régional OMS du Pacifique occidental, Manille (Philippines)
- D^{re} Birkinesh Ameneshewa, Bureau régional OMS de l'Afrique, Brazzaville (Congo)
- D^{re} Samira Al-Eryani, Bureau régional OMS de la Méditerranée orientale, Le Caire (Égypte)
- D^r Haroldo Bezerra, Bureau régional OMS des Amériques, Washington DC (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Florence Fouque, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, Genève (Suisse)
- D^r Jan Kolaczinski, Programme mondial de lutte antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^{re} Tessa Knox, Programme mondial de lutte antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- M^{me} Marion Law, équipe de préqualification pour la lutte antivectorielle, Département Médicaments essentiels et produits de santé, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)

- D^r Peter Olumese, Programme mondial de lutte antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- M^{me} Edith Patouillard, Programme mondial de lutte antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^{re} Nathalie Roebbel, Département Santé publique, déterminants sociaux et environnementaux de la santé, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^r Matt Shortus, Bureau de pays de l'OMS (République démocratique populaire lao)
- D^r Raman Velayudhan, Département Lutte contre les maladies tropicales négligées, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Prof. Gao Qi, Senior Professor, Jiangsu Institute of Parasitic Diseases and Suzhou University (Chine)
- D^r Pratap Singhasivanon, Associate Professor, Department of Tropical Hygiene, Mahidol University (Thaïlande)
- D^r Larry Slutsker, Director, Malaria and Neglected Tropical Diseases, Center for Malaria Control and Elimination, PATH (États-Unis d'Amérique)
- D^r Richard Steketee, Director, Malaria Control and Elimination, PATH (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Neena Valecha, Director, National Institute for Malaria Research (Inde)
- Prof. Dyann Wirth, Richard Pearson Strong Professor and Chair, Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard T. H. Chan School of Public Health (États-Unis d'Amérique)

Membres du Groupe d'examen externe (2019)

Le Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique de l'OMS (MPAC) a fait office de groupe d'examen externe. Il était composé des personnes suivantes :

- Prof. Ahmed Adeel, consultant indépendant (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Evelyn Ansah, Director, Center for Malaria Research, Institute of Health Research, University of Health and Allied Sciences (Ghana)
- Prof. Thomas Burkot, Professor and Tropical Leader, Australian Institute of Tropical Health and Medicine, James Cook University (Australie)
- Prof. Graham Brown, Professor Emeritus, University of Melbourne (Australie)
- D^r Gabriel Carrasquilla, directeur d'ASIESALUD, Fundación de Santa Fe de Bogota, Centre de recherche en santé (Colombie)
- D^{re} Maureen Coetzee, Director, Wits Research Institute for Malaria, University of Witwatersrand (Afrique du Sud)
- Prof. Umberto d'Alessandro, Director, Medical Research Council Unit (Gambie)
- D^r Abdoulaye Djimde, Head, Molecular Epidemiology and Drug Resistance Unit, Malaria Research and Training Center, University of Mali (Mali)
- Prof. Azra Ghani, Professor in Infectious Diseases, Epidemiology, Centre for Outbreak Analysis and Modelling, Imperial College (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Prof. Brian Greenwood, Manson Professor of Clinical Tropical Medicine, London School of Hygiene and Tropical Medicine (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Caroline Jones, Senior Social Scientist, KEMRI Wellcome Trust Research Programme (Kenya)
- D^r Stephen Kachur, Chief, Malaria Branch, Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis d'Amérique)
- Prof. Kevin Marsh (Président), Director, KEMRI Wellcome Trust Research Programme (Kenya)
- D^{re} Kamini Mendis, consultante indépendante sur le paludisme et la médecine tropicale (Sri Lanka)

Équipe chargée de la gestion et de la réalisation des revues systématiques et membres du sous-groupe d'analyse GRADE (2019)

- M. Leslie Choi, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- M. Joe Pryce, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- M^{me} Marty Richardson, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Vittoria Lutje, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Deirdre Walshe, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Prof. Paul Garner, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)

Spécialiste de la méthodologie des lignes directrices (2019)

- D^r Joseph Okebe, Guidelines Methodologist, Disease Control and Elimination Team, Medical Research Council Unit (Gambie)

Déclarations d'intérêts (2019)

Les personnes ayant participé aux consultations techniques ou aux séances d'élaboration des Lignes directrices ont déclaré ceux de leurs intérêts qui étaient susceptibles d'entrer en ligne de compte dans le cadre de leur présent mandat. Conformément au règlement de l'OMS, les déclarations d'intérêts ont été évaluées par le Secrétariat de l'OMS avec l'appui du Bureau de la conformité, de la gestion des risques et de l'éthique au besoin. L'OMS était d'avis que ces déclarations ne constituaient pas des conflits d'intérêts et que les experts concernés pouvaient

participer aux consultations sur les Lignes directrices sous réserve de la diffusion publique de leurs intérêts, ce qui a été effectué.

Les intérêts en jeu qui ont été déclarés sont résumés comme suit :

Le D^r T. Burkot a déclaré plusieurs conflits d'intérêts potentiels liés à la rémunération de ses services de consultant, et à ses missions d'aide à la recherche et de soutien non financier, comme suit : 1) activités de conseil auprès d'Intellectual Ventures Global Good Fund (IVGGF), la branche à but non lucratif de la société Intellectual Ventures Laboratory. La mission avait été menée d'octobre 2014 à mars 2015 par l'entremise de l'Université James Cook ; 2) activités de conseil auprès d'IVGGF dans le cadre d'un détachement en 2017 afin d'élaborer une stratégie de lutte antivectorielle visant à rendre l'habitat inaccessible aux moustiques ainsi que des méthodes de classification des moustiques par âge, par l'entremise de l'Université James Cook ; 3) activités de conseil auprès du programme à but non lucratif de technologie appropriée dans la santé (PATH) en 2017 dans le cadre de demandes de subvention pour une étude d'évaluation de nouveaux outils de lutte antivectorielle en Afrique ; 4) activités de conseil auprès d'IVGGF de 2017 à février 2018 afin d'apporter un appui technique à l'élaboration de lignes directrices relatives au test de nouvelles stratégies de lutte antivectorielle, réglées directement au D^r Burkot ; 5) activités de conseil auprès du programme PATH de 2017 à février 2018 afin de donner un avis spécialisé sur les essais sur le terrain concernant les produits de protection antimoustique pour les habitations, réglées directement au D^r Burkot ; 6) activités d'aide à la recherche dans un rôle de supervision pour l'Université James Cook pour l'évaluation d'un nouveau test de diagnostic du paludisme d'octobre 2015 à mars 2017 ; 7) activités d'aide à la recherche dans un rôle de supervision pour l'Université James Cook pour la réalisation d'une enquête sur la sérologie palustre aux Îles Salomon jusqu'en juin 2018 ; et 8) soutien non financier auprès de Vestergaard dans un rôle de supervision pour évaluer l'effet de l'utilisation de tulle moustiquaire imprégnée d'insecticide sur le paludisme aux Îles Salomon.

La D^{re} M. Coetzee a déclaré un conflit d'intérêts potentiel en lien avec l'activité de conseil exercée par un membre de sa famille auprès d'AngloGold Ashanti en 2016 pour effectuer des enquêtes sur les moustiques et déterminer leur résistance aux insecticides afin de servir de base aux stratégies de lutte antivectorielle des sociétés minières aurifères en Afrique.

Le professeur M. Coosemans a déclaré avoir reçu une subvention de la Fondation Bill & Melinda Gates pour étudier l'efficacité des répulsifs dans la prévention du paludisme au Cambodge et a également déclaré avoir reçu des produits répulsifs de la part de SC Johnson pour des travaux menés en 2012-2014. Il a également indiqué avoir bénéficié de six subventions pour l'évaluation de pesticides au regard de la santé publique de la part de WHOPES depuis 2007, dont certaines s'étaient poursuivies jusqu'en 2018.

Le D^r J. Hii a déclaré avoir reçu une rémunération pour ses services de consultant de la part de l'OMS et du Ministère de la santé du Timor-Leste pour des travaux menés en 2017. Il a indiqué avoir bénéficié d'une subvention de SC Johnson, qui avait cessé en 2017, pour l'évaluation de la transferrine et d'une prise en charge de ses frais de voyage et d'hébergement de la part de Bayer Crop Science pour assister à la 4^e réunion d'experts en lutte antivectorielle de Bayer en 2017. Il a indiqué avoir bénéficié d'une subvention de recherche OMS/TDR pour étudier l'ampleur de la transmission résiduelle en Thaïlande et au Viet Nam, et en identifier les causes (travaux achevés en 2018). Il a également mentionné un programme visant à étudier l'effet de stratégies basées sur des systèmes socio-écologiques et la résilience (SESR) sur la lutte contre les vecteurs de la dengue dans les écoles et les communautés voisines au Cambodge (en attente de l'approbation éthique en novembre 2017).

Membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices (2021)

- D^{re} Dorothy Achu, Administratrice de programme, Programme national de lutte contre le paludisme, Yaoundé (Cameroun)
- Prof. Basil Brooke, Associate professor, University Witwatersrand/National Institute for Communicable Disease, Johannesburg (Afrique du Sud)
- Prof. Ahmad Ali Enayati, Responsable, Département d'entomologie médicale, École de santé publique, Université des sciences médicales du Mazandaran, Sari (République islamique d'Iran)
- M^{me} Mihirini Hewavitharane, Responsable technique d'entomologie, projet PMI VectorLink, Abt Associates, Phnom Penh (Cambodge)
- D^r Seth Irish, Research entomologist, Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis d'Amérique)
- Prof. Fang Jing, Directeur, Institut des sciences de la santé, Faculté de médecine de Kunming, Province du Yunnan (Chine)
- D^{re} Keziah Malm, Programme manager, National Malaria Control Programme, Accra (Ghana)
- D^{re} Kui Muraya, Social scientist, KEMRI-Wellcome Trust, Nairobi (Kenya)
- Prof. Martha Quiñones, Professeure, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá (Colombie)
- D^{re} Christina Rundi, Directrice de la santé, Département de la santé de Sabah, Ministère de la santé, Sabah (Malaisie)
- D^{re} Tanya Russell, Research fellow, James Cook University, Cairns (Australie)
- D^{re} Lucy Tusting, Assistant professor, Faculty of Infectious Tropical Disease, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^r Josh Yukich, Associate professor, Department of Tropical Medicine Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine, New Orleans (États-Unis d'Amérique)

Membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices (2022 et 2023)

- D^{re} Dorothy Achu, Administratrice de programme, Programme national de lutte contre le paludisme, Yaoundé (Cameroun)
- Prof. Basil Brooke, Associate professor, University Witwatersrand/National Institute for Communicable Disease, Johannesburg (Afrique du Sud)
- Prof. Ahmad Ali Enayati, Responsable, Département d'entomologie médicale, École de santé publique, Université des sciences médicales du Mazandaran, Sari (Iran)
- M^{me} Mihirini Hewavitharane, Responsable technique d'entomologie, projet PMI VectorLink, Abt Associates, Phnom Penh (Cambodge)
- Prof. Fang Jing, Directrice, Institut des sciences de la santé, Faculté de médecine de Kunming, Province du Yunnan (Chine)
- D^{re} Keziah Malm, Programme manager, National Malaria Control Programme, Accra (Ghana)
- D^{re} Kui Muraya, Social scientist, KEMRI-Wellcome Trust, Nairobi (Kenya)
- Prof. Martha Quiñones, Professeure, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá (Colombie)
- D^{re} Tanya Russell, Research fellow, James Cook University, Cairns (Australie)
- D^{re} Lucy Tusting, Assistant professor, Faculty of Infectious Tropical Disease, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^r Charles Wondji, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (R-U) et Centre for Research in Infectious Diseases (CRID), Yaoundé (Cameroun)
- D^r Josh Yukich, Associate professor, Department of Tropical Medicine Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine, New Orleans (États-Unis d'Amérique)

Membres du Groupe d'orientation sur les lignes directrices (2021, 2022 et 2023)

- D^{re} Samira Al-Eryani, Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale, Le Caire (Égypte)
- D^r Haroldo Bezerra, Bureau régional de l'OMS pour les Amériques, Washington DC (États-Unis d'Amérique)
- D^r Maurice Bucagu, Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent, et vieillissement, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^r Emmanuel Chanda, Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Brazzaville (Congo)
- D^{re} Florence Fouque, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, Genève (Suisse)
- D^r Riffat Hossain, Programme Santé et migrations, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^{re} Tessa Knox, Bureau de pays de l'OMS (Vanuatu)

- D^r Jan Kolaczinski, Programme mondial de lutte contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- M^{me} Marion Law, équipe de préqualification pour la lutte antivectorielle, Département Médicaments essentiels et produits de santé, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^{re} Kim Lindblade, Programme mondial de lutte contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^{re} Katherine Littler, Département Recherche pour la santé, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^{re} Ramona Ludolph, Département Environnement, changements climatiques et santé, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^{re} Edith Patouillard, Programme mondial de lutte contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^r Matt Shortus, Bureau de pays de l'OMS (République démocratique populaire lao)
- D^{re} Jennifer Stevenson, Programme mondial de lutte contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- D^r Raman Velayudhan, Département Lutte contre les maladies tropicales négligées, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)

Membres du Groupe d'examen externe (2021 et 2022)

- D^{re} Jenifer Armistead, Malaria Division, United States Agency for International Development (USAID), Washington (États-Unis d'Amérique)
- Prof. Maureen Coetzee, University of the Witwatersrand, Johannesburg (Afrique du Sud)
- Prof. Umberto d'Alessandro, Director, Medical Research Council Unit, Banjul (Gambie)
- D^r Scott Filler, Fonds mondial de lutte contre le sida la tuberculose et le paludisme, Genève (Suisse)
- D^{re} Caroline Jones, Senior Social Scientist, KEMRI Wellcome Trust Research Programme, Kilifi (Kenya)
- Prof. Neil Lobo, University of Notre Dame, South Bend (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Melanie Renshaw, Alliance des dirigeants africains contre le paludisme, Nairobi (Kenya)

Membres de l'équipe chargée des revues systématiques (2021)

- M^{me} Kallista Chan, Department of Disease Control, Faculty of Infectious Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- M. Leslie Choi, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)

- M^{me} Joanna Furnival-Adams, Department of Disease Control, Faculty of Infectious Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) ; ISGlobal, Hospital Clinic – Universitat de Barcelona, Rosello (Espagne)
- Prof. Paul Garner, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- M^{me} Katherine Gleave, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Jo Leonardi-Bee, University of Nottingham, Nottingham (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Prof. Jo Lines, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Elisa Martello, University of Nottingham, Nottingham (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Louisa Messenger, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Lucy Paintain, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- M^{me} Laura Paris, The MENTOR Initiative, Crawley (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- M^{me} Bethanie Pelloquin, Department of Disease Control, Faculty of Infectious Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) ; School of Tropical Medicine and Global Health, University of Nagasaki, Nagasaki (Japon)
- Prof. Mark Rowland, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Rebecca Thomas, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Gowsika Yogeswaran, University of Nottingham, Nottingham (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- M^{me} Carrie Price, Albert S. Cook Library, Towson University, Towson, Maryland (États-Unis d'Amérique)
- D^r Alinune Kabaghe, Training and Research Unit of Excellence, Blantyre (Malawi)
- Prof. Zachary Munn, JBI Adelaide GRADE Centre, Faculty of Health and Medical Sciences, The University of Adelaide, SA 5005 (Australie)

Spécialiste de la méthodologie des lignes directrices et coprésident (2021)

- D^r Elie Akl, American University of Beirut, Beyrouth (Liban)

Déclarations d'intérêts (2021)

Les membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) et du Groupe d'examen externe (ERG), le méthodologiste et les membres de l'équipe qui a été chargée de mener les revues systématiques par l'OMS ont été priés de déclarer tout intérêt en lien avec le sujet de la réunion. Conformément au règlement de l'OMS, les déclarations d'intérêts ont été évaluées par le Secrétariat de l'OMS avec l'appui du Bureau de la conformité, de la gestion des risques et de l'éthique au besoin.

L'une des membres du GDG a déclaré avoir des intérêts en lien avec l'amélioration de l'habitat dans la lutte contre le paludisme et il a été décidé qu'elle ne participerait pas aux discussions visant à prendre des décisions concernant les solutions d'aménagement des habitations dans la prévention du paludisme.

Les intérêts en jeu qui ont été déclarés pour le GDG sont résumés comme suit :

La D^{re} Lucy Tusting a déclaré avoir reçu un financement de plus de 5 000 livres sterling britanniques (GBP) de la part du *UK Medical Research Council* au cours des quatre années précédentes pour des travaux de recherche relatifs aux répercussions des solutions d'aménagement des habitations sur le paludisme, un sujet qui a été abordé lors de la réunion du GDG. Elle a déclaré être l'investigatrice principale de l'étude en question, le projet représentant la totalité de ses revenus. Ce soutien financier devait se poursuivre jusqu'en 2022. Elle avait également des missions non rémunérées en lien avec l'habitat et le paludisme, pour lesquelles elle bénéficiait d'une prise en charge de ses frais de voyage. Elle collaborait sur un projet en Ouganda, financé par le NIH, dans le cadre duquel elle analysait des données pour examiner le lien existant entre habitat et paludisme. Elle était également codirectrice du réseau BOVA (*Building Out Vector-Borne Diseases in Africa*) depuis 2017, un réseau interdisciplinaire qui œuvre à la prévention des maladies à transmission vectorielle telles que le paludisme, la dengue et la maladie à virus Zika grâce à l'amélioration du cadre bâti. De 2017 à 2020, elle avait coprésidé le pôle d'activité « Maladies à transmission vectorielle et environnement bâti » (anciennement « Habitat et paludisme ») sous la houlette du groupe de travail sur la lutte antivectorielle du Partenariat Faire reculer le paludisme (RBM VCWG). Elle avait dirigé des revues majeures sur le type d'habitation ou l'amélioration de l'habitat, et les répercussions sur le paludisme. La première était une revue systématique des

Membres de l'équipe chargée des revues systématiques (2022 et 2023)

- D^r Timothy Hugh Barker, JBI Adelaide GRADE Centre, Faculty of Health and Medical Sciences, The University of Adelaide, SA 5005 (Australie)
- D^{re} Jennifer C Stone, JBI Adelaide GRADE Centre, Faculty of Health and Medical Sciences, The University of Adelaide, SA 5005 (Australie)
- M^{me} Sabira Hasanoff, JBI Adelaide GRADE Centre, Faculty of Health and Medical Sciences, The University of Adelaide, SA 5005 (Australie)

améliorations apportées à l'habitat pour lutter contre le paludisme, publiée dans *Malaria Journal* en 2015 : Tusting, L.S., Ippolito, M.M., Willey, B.A. *et al.* The evidence for improving housing to reduce malaria: a systematic review and meta-analysis. *Malar J* 14, 209 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0724-1>. Les autres étaient des analyses de données issues d'enquêtes démographiques et sanitaires étudiant la relation entre le type d'habitation et l'infection palustre chez les enfants. Elles ont été publiées dans *PLOS Med* en 2017 et 2020 : Tusting LS, Bottomley C, Gibson H, Kleinschmidt I, Tatem AJ, *et al.* (2017) Housing Improvements and Malaria Risk in Sub-Saharan Africa: A Multi-Country Analysis of Survey Data. *PLOS Medicine* 14(2): e1002234. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002234>; Tusting LS, Gething PW, Gibson HS, Greenwood B, Knudsen J, *et al.* (2020) Housing and child health in sub-Saharan Africa: A cross-sectional analysis. *PLOS Medicine* 17(3): e1003055. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003055>. Elle a également été invitée à être directrice scientifique pour une série thématique du *Malaria Journal* sur l'habitat et le paludisme entre 2015 et 2016.

La D^{re} Tusting avait de son côté participé à des études et à des revues en lien avec la gestion des gîtes larvaires en tant qu'outil de lutte antivectorielle, mais ces travaux dataient de 2015 ou avant, et elle n'a reçu aucun fonds pour travailler sur ce sujet depuis. Il a donc été conclu que cela ne constituait pas un conflit d'intérêts.

Il a été décidé que la D^{re} Tusting pourrait participer à l'ensemble de la réunion, hormis la partie où il était demandé de se prononcer sur les recommandations relatives à l'amélioration de l'habitat.

Cinq membres du Groupe d'examen externe (ERG) ont déclaré des intérêts qui étaient susceptibles d'entrer en ligne de compte dans le cadre de leur présent mandat ; il a été estimé que tous les membres pouvaient participer pleinement car la mission du Groupe d'examen se limitait à repérer les erreurs factuelles, à fournir des éclaircissements et à formuler des observations sur les implications en termes de mise en œuvre, et non à modifier les recommandations formulées par le GDG. Il a été conclu que leur expertise dans certains de ces domaines serait précieuse, en particulier en ce qui concerne les éléments à prendre en considération pour la mise en œuvre et les facteurs à examiner en lien avec le genre et les déterminants sociaux, l'équité et les droits humains.

Les intérêts en jeu qui ont été déclarés par les membres de l'ERG sont résumés comme suit :

Umberto D'Allessandro a déclaré percevoir une rémunération pour des activités concernant des thématiques qui ont été discutées lors de la réunion. Il a déclaré avoir reçu un financement de plus de 5 000 dollars des États-Unis (USD) au cours des quatre années précédentes pour des travaux sur trois projets de recherche intitulés : « L'amélioration de l'habitat peut-elle fournir une protection supplémentaire contre le paludisme clinique par rapport aux meilleures pratiques actuelles ? Une étude contrôlée randomisée à l'échelle des ménages » financé par le *Joint Global Health Trial Scheme (Medical Research*

Council [MRC], Wellcome Trust [WT] et Department for International Development [DfID]) ; « Les bâtiments surélevés vont-ils permettre de réduire la transmission du paludisme en Afrique subsaharienne et de garder les habitations au frais ? », qui est une collaboration avec l'Université de Durham ; et « Sur la voie du dénouement : recherche opérationnelle sur l'amélioration de l'habitat rural en Afrique subsaharienne en tant que stratégie visant à soutenir l'élimination du paludisme », également une collaboration avec l'Université de Durham.

Jennifer Armistead a indiqué avoir participé, au cours des quatre années précédentes, à des projets qui concernaient des sujets discutés lors de la réunion, projets pour lesquels le financement dépassait 5 000 GBP : le suivi du déploiement des moustiquaires imprégnées d'insecticide et du synergiste PBO dans l'État d'Ebonyi (Nigéria) en estimant la couverture et l'impact – financement par l'initiative PMI ; l'impact des solutions d'aménagement des habitations combinées aux moustiquaires à imprégnation durable (MID) traitées également par le butoxyde de pipéronyle (PBO) sur la charge du paludisme en Ouganda – une collaboration entre les CDC (États-Unis d'Amérique), la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* (Royaume-Uni) et l'organisation *Infectious Disease Research Collaboration* à Kampala (Ouganda) ; la détermination de la faisabilité et l'efficacité des traitements larvicides – financement conjoint par l'initiative PMI et le programme PATH.

Maureen Coetzee a déclaré avoir supervisé un projet de doctorat visant à déterminer si des outils intégrés d'information géographique pourraient permettre de mettre en place des interventions d'aménagement urbain ciblées pour lutter contre le paludisme et la filariose lymphatique à Dar es Salaam, en République-Unie de Tanzanie. Il s'agissait d'une collaboration avec l'*Ifakara Health Institute* (République-Unie de Tanzanie), l'Institut tropical et de santé publique suisse (Suisse) et la *Liverpool School of Tropical Medicine* (Royaume-Uni). Ce projet a étudié les caractéristiques des habitations qui étaient associées au risque de piqûre de moustiques, mais n'a pas évalué les répercussions des solutions d'aménagement des habitations sur le paludisme.

Caroline Jones a déclaré être co-investigatrice dans le cadre d'une dotation collaborative de la *Wellcome Trust* pour un projet intitulé « Améliorer l'efficacité de la prévention du paludisme dans une Afrique résistante aux insecticides » qui visait à étudier les facteurs limitant l'efficacité des outils actuels de prévention du paludisme, principalement des moustiquaires imprégnées d'insecticide, et à identifier les interventions complémentaires présentant le meilleur rapport coût-efficacité et susceptibles de réduire à zéro la transmission du paludisme. Il était possible que des interventions discutées par l'ERG soient examinées dans le cadre de ce projet, mais sans chercher à évaluer systématiquement un outil particulier. Elle a également déclaré avoir été co-investigatrice d'un projet financé par une subvention *DfID/MRC/Wellcome Trust Joint Global Health Trials* intitulé « L'amélioration de l'habitat peut-elle fournir une protection supplémentaire contre le paludisme clinique par rapport aux meilleures pratiques actuelles ? Un essai contrôlé randomisé à l'échelle des ménages. »

Neil Lobo a déclaré être co-investigateur principal du projet « Protection des points d'entrée des moustiques dans les habitations par la pose d'une nouvelle tulle moustiquaire à imprégnation durable afin de réduire la densité des vecteurs à l'intérieur et d'atténuer la résistance aux pyréthriinoïdes » en collaboration avec l'Université de Durham.

Le spécialiste de la méthodologie et l'équipe en charge des revues systématiques ont déclaré n'avoir aucun intérêt en jeu eu égard aux sujets traités dans les réunions.

Déclarations d'intérêts (2022 et 2023)

Les membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) et du Groupe d'examen externe (ERG), le méthodologiste et les membres de l'équipe qui a été chargée de mener les revues systématiques par l'OMS ont été priés de déclarer tout intérêt en lien avec le sujet de la réunion. Conformément au règlement de l'OMS, les déclarations d'intérêts ont été évaluées par le Secrétariat de l'OMS avec l'appui du Bureau de la conformité, de la gestion des risques et de l'éthique au besoin.

Les intérêts en jeu qui ont été déclarés pour le GDG sont résumés comme suit :

La D^{re} Lucy Tusting a déclaré avoir reçu une rémunération de plus de 5 000 USD de la part de l'OMS pour ses services de consultante ayant pris fin en octobre 2022. L'objectif de cet accord était d'apporter son aide et de contribuer à la rédaction de la publication OMS *Global framework for the response to malaria in urban areas*. Elle a également déclaré qu'elle recevait un financement de plus de 5 000 USD de la part du *Medical Research Council* (Royaume-Uni) pour des travaux de recherche qui devaient se poursuivre jusqu'en novembre 2023 sur le rôle de l'amélioration de l'habitat dans la lutte contre le paludisme. Enfin, elle a déclaré être bénéficiaire d'une subvention de la *NovoNordisk Foundation* jusqu'en 2026 pour cartographier le risque de paludisme et des maladies transmises par *Aedes* en République-Unie de Tanzanie.

Charles Wondji a déclaré recevoir des soutiens financiers à la recherche (sous forme de subventions, de collaborations, de mécénats et d'autres financements) de plus de 5 000 USD de la part de l'*Innovative Vector Control Consortium* (IVCC). Les études en cours visaient à évaluer les effets entomologiques de produits plus récents pour la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH), des moustiquaires imprégnés de deux principes actifs et des moustiquaires imprégnées par un pyréthriinoïde et du PBO contre les moustiques résistants aux insecticides.

Le D^r Josh Yukich a déclaré qu'il recevait une rémunération de la part de l'université à laquelle il est rattaché dans le cadre d'un projet intitulé « Nouvelles moustiquaires » visant à étudier le coût et le rapport coût-efficacité des moustiquaires à double principe actif et des moustiquaires imprégnées par un pyréthriinoïde et du PBO. Il a également déclaré qu'il supervisait des étudiants prenant part à l'analyse de l'efficacité de la PIH et qu'il avait lui-même participé à des analyses similaires au cours des dernières années alors qu'il était employé par l'université Tulane. Il intervenait en qualité de consultant auprès de l'Université de Californie à San Francisco afin de concevoir et développer des

outils de collecte de données pour une étude sur le rapport coût-efficacité et la propension à payer des répulsifs topiques notamment.

En résumé, trois membres du GDG ont déclaré de potentiels conflits d'intérêts. Sur la base de l'évaluation minutieuse des informations fournies à l'OMS, il a été décidé que la D^{re} Lucy Tusting pouvait participer à toutes les séances, tandis que le D^r Josh Yukich ne devait pas participer aux processus décisionnels où l'effet des moustiquaires à double principe actif et des répulsifs topiques contre le paludisme devait être déterminé, ni aux séances pendant lesquelles les recommandations seraient formulées. Il a également été conclu que le professeur Wondji ne devait pas participer aux processus de prise de décision liés à la détermination de l'effet de la PIH et des moustiquaires à double principe actif contre le paludisme, ni aux séances pendant lesquelles les recommandations seraient formulées.

Les intérêts en jeu qui ont été déclarés par les membres de l'ERG sont résumés comme suit :

Le D^r Umberto D'Alessandro a déclaré avoir reçu : une rémunération pour avoir été membre du conseil scientifique consultatif externe pour la fondation *Medicines for Malaria Venture* jusqu'en décembre 2018 ; une prise en charge de ses frais de voyage pour des réunions à Genève en septembre 2017 et octobre 2018 ; et un don de dihydroartémisinine-piperaquine de la part de Guilin Pharma en 2018 pour le traitement du paludisme dans un essai randomisé par grappes portant sur l'administration de masse de médicaments. Il a également été l'un des investigateurs d'un essai sur la sécurité et l'efficacité de l'association pyronaridine-artésunate chez des personnes impaludées asymptomatiques.

Jennifer Armistead a déclaré être employée par l'Initiative du Président des États-Unis contre le paludisme qui avait financé plusieurs projets au cours des quatre années précédentes pour un montant total dépassant 5 000 USD, mais pour lesquels elle n'avait reçu aucun financement à titre personnel. Les projets avaient pour thèmes : 1) l'effet de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) sur les comportements des vecteurs *Anopheles* et les répercussions sur la transmission du paludisme dans le nord du Ghana ; 2) une évaluation de l'efficacité du pirimiphos-méthyl contre les populations naturelles d'*Anopheles gambiae* que l'on retrouve au Ghana lorsque la substance est pulvérisée sur la moitié de la surface habituelle dans des huttes expérimentales ; 3) un projet pilote sur le terrain mené à petite échelle visant à étudier la PIH partielle avec du pirimiphos-méthyl chez des ménages du nord du Ghana pour la lutte contre les vecteurs du paludisme ; et 4) l'évaluation de l'effet des appâts sucrés toxiques (ATSB) et de la PIH dans des huttes expérimentales.

Caroline Jones a déclaré avoir reçu des soutiens financiers à la recherche de plus de 5 000 USD au cours des quatre années précédentes. Elle avait été : co-investigatrice sur le projet BOHEMIA (*Broad One Health Endectocide-based Malaria Intervention in Africa*) financé par Unitaid ; co-investigatrice dans le cadre d'une dotation collaborative de la Wellcome Trust pour un projet intitulé « Améliorer l'efficacité de la prévention du

paludisme dans une Afrique résistante aux insecticides » ; co-investigatrice d'un projet financé par une subvention DfID/MRC/Wellcome Trust *Joint Global Health Trials* intitulé « L'amélioration de l'habitat peut-elle fournir une protection supplémentaire contre le paludisme clinique par rapport aux meilleures pratiques actuelles ? Un essai contrôlé randomisé à l'échelle des ménages » ; et, pour finir, co-investigatrice d'un projet financé par le programme PATH (*Program for Appropriate Technology in Health*) sur la dynamique du recours aux services de santé dans le contexte de l'introduction du vaccin antipaludique RTS,S/AS01, une étude longitudinale qualitative menée au Kenya.

Neil Lobo a déclaré avoir reçu un financement de plus de 5 000 USD et un soutien non financier dont la valeur totale a été estimée à plus de 1 000 USD au cours des quatre années précédentes pour des travaux de recherche relatifs à : l'étude des répulsifs aériens dans la lutte contre les maladies à transmission vectorielle (financement de SC Johnson) et l'étude d'une intervention innovante pour réduire la transmission du paludisme à l'extérieur des habitations (financement de Widder Bros).

Melanie Renshaw a déclaré avoir reçu une rémunération de plus de 5 000 USD de la part de l'Alliance des dirigeants africains contre le paludisme.

En résumé, cinq membres de l'ERG ont déclaré de potentiels conflits d'intérêts ; il a cependant été estimé qu'aucun n'était susceptible d'entrer en ligne de compte dans le cadre des recommandations examinées et il a été décidé que tous les membres pouvaient participer pleinement, en particulier car la mission du groupe d'examen se limitait à repérer les erreurs factuelles, à fournir des éclaircissements et à formuler des observations sur les implications en termes de mise en œuvre, et non à modifier les recommandations formulées par le GDG. Il a été conclu que leur expertise dans certains de ces domaines serait précieuse, en particulier en ce qui concerne les éléments à prendre en considération pour la mise en œuvre et les facteurs à examiner en lien avec le genre et les déterminants sociaux, l'équité et les droits humains.

Le spécialiste de la méthodologie et l'équipe en charge des revues systématiques ont déclaré n'avoir aucun intérêt en jeu eu égard aux sujets traités dans les réunions.

10.2 Recommandations sur la chimioprévention

Cette section présente les membres du groupe d'élaboration des lignes, du groupe d'orientation sur les lignes directrices et du groupe d'examen externe ayant travaillé sur les recommandations relatives à la chimioprévention du paludisme qui sont indiquées ci-dessous et ont été publiées en 2022. Sont également mentionnés les personnes qui ont contribué aux revues systématiques, aux synthèses des facteurs contextuels, aux évaluations selon la liste de contrôle AMSTAR-2 et aux documents de référence, ainsi que le spécialiste de la méthodologie des lignes directrices. La composition de ces groupes qui est indiquée ci-après correspond à la composition définitive à la date de finalisation des Lignes directrices.

Recommandations

- Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (4.2.1)
- Chimioprévention du paludisme pérenne (4.2.2)
- Chimioprévention du paludisme saisonnier (4.2.3)
- Traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants d'âge scolaire (4.2.4)
- Chimioprévention du paludisme après la sortie de l'hôpital (4.2.5)
- Administration de masse de médicaments pour réduire la charge de morbidité (4.2.6.1)
- Administration de masse de médicaments pour réduire la charge de morbidité dans les situations d'urgence (4.2.6.2)

Membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices (2022)

- Professeur Salim Abdulla, Chief Scientist, Ifakara Health Institute (République-Unie de Tanzanie) – expertise : recherche et élaboration de politiques sur le paludisme

- D^{re} Dorothy Achu, Administratrice, Programme national de lutte contre le paludisme (Cameroun) – expertise : lutte contre le paludisme, point de vue des utilisateurs finals, usagers des services, prise en charge des cas et chimioprévention
- Professeur Joseph Amon, Director, Office of Global, Dornsife School of Public Health, Drexel University (États-Unis d'Amérique) – expertise : droits humains, épidémiologie
- D^r Anup Anvikar, Scientist, ICMR-National Institute of Malaria Research (Inde) – expertise : recherche sur le paludisme, pharmacorésistance/résistance aux antimicrobiens, prévention du paludisme
- D^r Matthew Coldiron (CPSH uniquement), Épidémiologiste médical, Epicentre/Médecins Sans Frontières (MSF) (États-Unis d'Amérique/France) – expertise : lutte contre le paludisme dans les situations d'urgence/de fragilité
- Le regretté D^r Martin De Smet, Conseiller principal en santé, Médecins Sans Frontières (MSF) (Belgique) – expertise : lutte contre le paludisme dans les situations d'urgence/de fragilité
- D^{re} Corine Karema, Consultante indépendante, African Leaders Malaria Alliance (ALMA) (Rwanda) – expertise : lutte contre le paludisme
- Professeure Miriam Laufer, Director, Office of Student Research, University of Maryland School of Medicine (États-Unis d'Amérique) – expertise : résistance aux médicaments antipaludiques
- M^{me} Olivia Ngou, Directrice exécutive, Impact Santé Afrique (Cameroun) – expertise : société civile
- Professeure Melissa Penny, Professor and Unit Head, Swiss Tropical and Public Health Institute (Swiss TPH) (Suisse) – expertise : modélisation mathématique pour le paludisme

- D^r Francisco Saute, Scientific Director, Manhica Health Research Center (CISM) (Mozambique) – expertise : programmation de la lutte contre le paludisme et recherche
- Le regretté D^r Samuel Smith, Manager, National Malaria Control Programme (Sierra Leone) – expertise : programmation de la lutte contre le paludisme
- D^r Allan Schapira, Visiting Consultant, Bicol University College of Medicine (Philippines) – expertise : lutte contre le paludisme et recherche
- Professeur Robert Snow, Scientist, KEMRI-Wellcome Trust collaboration (Kenya) – expertise : épidémiologie du paludisme et lutte contre le paludisme

Membres du Groupe d'orientation sur les lignes directrices (2022)

- Sheick Oumar Coulibaly, Administrateur technique, Services de diagnostic et de laboratoire, Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour l'Afrique, Brazzaville (Congo)
- Mary Hamel, Administratrice technique principale, Département Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- James Kelley, Administrateur technique, Paludisme et maladies tropicales négligées, Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour le Pacifique occidental, Manille (Philippines)
- Kim Lindblade, Cheffe d'équipe, Élimination, Programme mondial de lutte antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Özge Tuncalp Mingard, Scientifique, Santé sexuelle et reproductive, et recherche, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Laura Nic Lochlainn, Administratrice technique, Département Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Sarah Marks, Consultante pour l'Organisation mondiale de la santé en soutien de l'administratrice technique principale
- Abdisalan Noor, Chef d'équipe, Programme mondial de lutte contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Lynda Ozor, Administratrice du programme national de lutte contre le paludisme, Bureau de pays de l'Organisation mondiale de la Santé (Nigéria)
- Charlotte Rasmussen, Administratrice technique, Produits de diagnostic, médicaments et résistance, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Lisa Rogers, Administratrice technique, Nutrition et sécurité sanitaire des aliments, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Anthony Solomon, Médecin, Maladies tropicales négligées, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- David Schellenberg (Administrateur technique principal), Conseiller scientifique, Programme mondial de lutte contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Jackson Sillah, Médecin, Maladies tropicales et à transmission vectorielle, Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour l'Afrique, Brazzaville (Congo)
- Neena Valecha, Conseillère régionale pour le paludisme, Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi (Inde)
- Wilson Were, Médecin, Santé et développement de l'enfant, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)

Membres du Groupe d'examen externe (2022)

- Professeur Umberto d'Alessandro, Director, Medical Research Council Unit (République de Gambie) –membre du Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG)
- Mme Valentina Buj de Lauwerier, Global Malaria and Health Partnerships Advisor, Health Section, Programme Division, UNICEF, New York (États-Unis d'Amérique)
- Professeur Graham Brown, Professor Emeritus (AMM, CPP et CPS uniquement), University of Melbourne (Australie)
- D^{re} Caroline Jones, Senior Social Scientist, KEMRI Wellcome Trust Research Programme (Kenya) – membre du MPAG
- D^{re} Estrella Lasry (AMM, CPP, TPIg, TPIes et CPSH uniquement), Conseillère principale sur le paludisme, Département Conseils techniques et Partenariats, Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, Genève (Suisse)
- D^{re} Sussann Nasr (CPS uniquement), Conseillère principale sur le paludisme, Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, Genève (Suisse)
- D^{re} Harriet Pasquale, HIV/AIDS and STI Program Director, National Ministry of Health (Soudan du Sud)
- D^r Richard Steketee, Deputy Coordinator, U.S. President's Malaria Initiative (PMI) (États-Unis d'Amérique)

Personnes ayant contribué aux revues systématiques, aux synthèses des facteurs contextuels et aux évaluations selon la liste de contrôle AMSTAR-2 (2022)

Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (TPIg)

- Jordan Ahn, Emory University, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Julie Gutman, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- Eva Rodriguez, Emory University, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- Professeur Feiko ter Kuile, Chair in Tropical Epidemiology, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Anna Maria van Eijk, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)

Chimio-prévention du paludisme pérenne (CPP) (appelé auparavant « traitement préventif intermittent du

nourrisson » ou TPIIn)

- D^{re} Christina Carlson, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Laura Steinhardt, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)

Chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS)

- D^r Achuyt Bhattarai, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- Irene Cavros, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Julie Gutman, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Julie Thwing, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^r John Williamson, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)

Traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants d'âge scolaire (TPIes)

- D^{re} Julie Gutman, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Rose Zulliger, President's Malaria Initiative, United States Agency for International Development, Washington DC (États-Unis d'Amérique)

Chimioprévention du paludisme après la sortie de l'hôpital (CPSH)

- D^r Kalifa Bojang, Medical Research Council Unit The Gambia at the London School of Hygiene & Tropical Medicine, Fajara (République de Gambie)
- D^r Aggrey Dhabangi, Makerere University College of Health Sciences, Kampala (République de l'Ouganda)
- Professeur Brian Greenwood, Faculty of Infectious & Tropical Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Julie Gutman, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^r Richard Idro, Makerere University College of Health Sciences, Kampala (Ouganda)
- D^r Chandy John, Ryan White Center for Pediatric Infectious Diseases and Global Health, School of Medicine, Indiana

University, Indianapolis (États-Unis d'Amérique)

- Melf-Jakob Kühl, Centre for International Health (CIH) and Section for Ethics and Health Economics, Department of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen, Bergen (Norvège)
- Siri Lange, Department of Health Promotion and Development, University of Bergen, Bergen (Norvège)
- D^r Amani Mori, Centre for International Health (CIH) and Section for Ethics and Health Economics, Department of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen, Bergen (Norvège)
- Thandile Nkosi-Gondwe, College of Medicine, University of Malawi, Blantyre (Malawi)
- D^r Robert Opoka, Makerere University College of Health Sciences, Kampala (Ouganda)
- Professeur Kamija Phiri, School of Global and Public Health, Kamuzu University of Health Sciences (KUHeS), Blantyre (Malawi)
- Carole Khairallah, Department of Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^r Titus Kwambai, Centre for Global Health Research, Kenya Medical Research Institute, Kisumu (Kenya)
- D^r Bjarne Robberstad, Section for Ethics and Health Economics, Department of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen, Bergen (Norvège)
- D^{re} Kasia Stepniewska, Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Sarah Svege, Centre for International Health and Department of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen, Bergen (Norvège)
- Professeur Feiko ter Kuile, Chair in Tropical Epidemiology, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} Julie Thwing, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)

Administration de masse de médicaments (AMM) pour réduire la charge de morbidité

- Marisa Boily, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- Alexandra Busbee, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Julie Gutman, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Jimee Hwang, U.S. President's Malaria Initiative, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Monica Shah, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)

- Zachary Schneider, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)

Administration de masse de médicaments (AMM) pour réduire la charge de morbidité dans les situations d'urgence

- D^{re} Alaine Knipes, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Leah Moriarty, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^r Dean Sayre, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Monica Shah, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^{re} Nelli Westercamp, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)

Préparation des documents de référence (2022)

- M. Emmanuel Bache-Bache, Centre for Tropical Medicine and Travel Medicine, Amsterdam UMC, University of Amsterdam (Royaume des Pays-Bas)
- Professeur Martin Grobusch, Head, Centre for Tropical Medicine and Travel Medicine, Amsterdam UMC, University of Amsterdam (Royaume des Pays-Bas)
- D^r Jasper Littmann, Associate Professor, Bergen Centre for Ethics and Priority Setting, University of Bergen (Norvège)
- D^r Christopher Plowe, University of Maryland School of Medicine, Baltimore (États-Unis d'Amérique)

Spécialiste de la méthodologie des lignes directrices (2022)

D^r Joseph Okebe, Senior Research Associate, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)

Déclarations d'intérêts (2022)

Il a été demandé aux membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) de déclarer tout intérêt en lien avec le sujet de la réunion. Conformément au règlement de l'OMS, les déclarations d'intérêts ont été évaluées par le Secrétariat de l'OMS avec l'appui du Bureau de la conformité, de la gestion des risques et de l'éthique au besoin.

Les intérêts en jeu pour le GDG qui ont été déclarés sont résumés comme suit :

Le professeur Salim Abdulla a déclaré que son institut recevait deux subventions pour mener des travaux de recherche sur la chimioprévention ; il intervient dans l'une des études en tant que conseiller technique. Les intérêts ont été évalués comme étant en

lien avec le thème général de la discussion sur la chimioprévention du paludisme, avec un intérêt directement en rapport avec la CPP. L'un des intérêts a été considéré comme de nature non personnelle, académique et significatif sur le plan financier, et l'autre a été considéré comme étant de nature personnelle, académique et non significatif sur le plan financier. Le professeur Abdulla a été autorisé à participer aux discussions en tant que membre du GDG à part entière.

Le professeur Joseph Amon a déclaré une subvention de recherche qu'un employeur précédent avait reçue pour financer des activités liées à l'AMM/la chimioprévention d'autres maladies que le paludisme. Cet intérêt n'était pas d'actualité et ne le concernait pas directement. Le professeur Amon a été autorisé à participer aux discussions en tant que membre du GDG à part entière.

Le regretté D^r Martin De Smet a déclaré travailler pour une organisation faisant appel à la chimioprévention. Cet intérêt, significatif sur le plan financier, n'était pas de nature personnelle. Le regretté professeur De Smet a été autorisé à participer aux discussions en tant que membre du GDG à part entière.

La professeure Miriam Laufer a déclaré quatre subventions de recherche. Les intérêts ont été évalués comme étant en lien avec le thème général de la discussion sur la chimioprévention du paludisme ; l'un des intérêts était directement en rapport avec le TPI pendant la grossesse et un autre, directement en rapport avec le TPI chez les enfants d'âge scolaire. Les quatre intérêts ont été considérés comme étant de nature non personnelle, académiques et significatifs sur le plan financier. La professeure Laufer a également été l'auteure principale de la revue systématique sur le TPI chez les enfants d'âge scolaire qui a été examinée par le GDG, même si elle n'a pas fourni de données empiriques pour la revue. La revue systématique du TPI chez les enfants d'âge scolaire a fait l'objet d'une évaluation à partir de la liste de contrôle AMSTAR par une tierce partie et a été considérée comme étant de bonne qualité. La professeure Laufer a été autorisée à participer à toutes les discussions du GDG en tant que membre à part entière, mais elle n'avait pas le droit de voter et ne pouvait pas présider pendant les discussions sur le TPI chez les enfants d'âge scolaire.

La professeure Melissa Penny a déclaré le soutien financier à la recherche que son institut recevait et qui était lié au thème général de la discussion sur la chimioprévention du paludisme, et les subventions sur le paludisme en général dont elle était bénéficiaire. Ces intérêts ont été considérés comme importants sur le plan financier, de nature non personnelle et académiques. La professeure Penny a été autorisée à participer aux discussions en tant que membre du GDG à part entière.

Le D^r Francisco Saute a déclaré participer à un projet de recherche à prendre en considération et a indiqué que son employeur était partie prenante dans des études de recherche connexes sur le paludisme. Cet intérêt a été considéré comme étant de nature non personnelle, académique et significatif sur le plan financier. Le Dr Saute a été autorisé à participer aux discussions en tant que membre du GDG à part entière.

Le D^r Allan Schapira a déclaré être membre du conseil d'administration d'une organisation œuvrant dans le domaine du paludisme. Il n'était pas rémunéré pour cette fonction. Cet intérêt a été considéré comme négligeable sur le plan financier et de nature personnelle. La position du D^r Schapira au sein du conseil d'administration n'a pas été perçue comme pouvant interférer avec les discussions sur la chimioprévention du paludisme. Il a été autorisé à participer aux discussions en tant que membre du GDG à part entière.

Le professeur Robert Snow a déclaré participer à des études sur divers aspects du paludisme, mais pas spécifiquement sur la chimioprévention, et recevoir des financements pour ces études. Cet intérêt a été considéré comme étant de nature non personnelle, académique et significatif sur le plan financier. Le professeur Snow a été autorisé à participer aux discussions en tant que membre du GDG à part entière.

10.3 Recommandation sur le vaccin antipaludique

Cette section présente les membres du groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG), du groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE), du groupe de travail du SAGE/MPAG sur le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 (RTS,S) et du groupe d'examen externe ayant travaillé sur les recommandations qui ont été rédigées en 2021. Sont également mentionnés les membres de l'équipe chargée de la gestion et de la réalisation de la revue systématique et du sous-groupe chargé de l'analyse selon la méthodologie GRADE, ainsi que les spécialistes de la méthodologie des lignes directrices. La composition de ces groupes qui est indiquée ci-après correspond à la composition définitive à la date de finalisation des lignes directrices.

Membres du MPAG

- Dre Samira Abdelrahman, Professor of Community Medicine, Faculty of Medicine, University of Gezira (Soudan)
- Professeur Ahmed Adeel, Professeur de parasitologie médicale, Faculté de médecine, Université du Roi Saoud (Arabie Saoudite)
- Professeur émérite Graham Brown, University of Melbourne (Australie)
- Professeur Tom Burkot, Professor and Tropical Leader, Australian Institute of Tropical Health and Medicine, James Cook University, Cairns (Australie)
- Dr Gabriel Carrasquilla, directeur d'ASIESALUD, activités de conseil et recherche en épidémiologie et en santé publique (Colombie)
- Professeure Maureen Coetzee, Professor and Director, Wits Research Institute for Malaria, University of the Witwatersrand, Johannesburg (Afrique du Sud)
- Professeur Umberto d'Alessandro, Director, Medical Research Council Unit (Gambie)
- Professeur Abdoulaye Djimde, Chef, Unité Épidémiologie moléculaire et résistance aux médicaments, Faculté de médecine, Université du Mali (Mali)
- Professeur Gao Qi, Senior Professor, Jiangsu Institute of Parasitic Diseases, Wuxi (Chine)
- Professeure Azra Ghani, Chair in Infectious Disease Epidemiology, Faculty of Medicine, School of Public Health, Imperial College, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Dre Caroline Jones, Senior Social Scientist, KEMRI Wellcome Trust Research Programme (Kenya)
- Dr S. Patrick Kachur, Columbia University Irving Medical Center (États-Unis d'Amérique)

- Professeure Evelyn Ansah, Director, Centre for Malaria Research, University of Health and Allied Sciences (Ghana)
- Dre Nilima Kshirsagar, Emeritus Scientist, Indian Council of Medical Research (Inde)
- Dr Fedros Okumu, Public Health Researcher and Director of Science, Ifakara Health Institute (République-Unie de Tanzanie)
- Dre Arantxa Roca Feltrer, Head of Surveillance, Monitoring and Evaluation, Malaria Consortium (Madagascar)
- Professeure Dyann Wirth, Director, Harvard Life Sciences, Harvard T.H. Chan School of Public Health (États-Unis d'Amérique) (présidente du MPAG)

Membres du SAGE

- Professeur Rakesh Aggarwal, Director, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research (JIPMER) (Inde)
- Professeur Alejandro Cravioto, Professor Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexique (président du SAGE)
- Dr Ilesh Jani, Director General, National Institute of Health, Ministry of Health (Mozambique)
- Dre Jaleela Jawad, Head of the Immunization Group, Public Health Directorate, Ministry of Health (Bahreïn)
- Dre Sonali Kochhar, Clinical Associate Professor, Department of Global Health, University of Washington (États-Unis d'Amérique)
- Professeure Noni MacDonald, professeure de pédiatrie, Division Maladies infectieuses pédiatriques, Université Dalhousie (Canada)
- Professeur Shabir Madhi, Professor of Vaccinology, University of the Witwatersrand (Afrique du Sud)
- Professeur Peter McIntyre, Professor, Department of Women's and Children's Health, Dunedin School of Medicine, University of Otago (Nouvelle-Zélande)
- Dr Ezzeddine Mohsni, Senior Technical Adviser, Global Health Development (GHD), The Eastern Mediterranean Public Health Network (EMPHNET) (Jordanie)
- Professeur Kim Mulholland, Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne (Australie)
- Professeure Kathleen Neuzil, Director, Center for Vaccine Development and Global Health, University of Maryland School of Medicine (États-Unis d'Amérique)
- Dre Hanna Nohynek, Chief Physician, Finnish Institute for

- Health and Welfare (Thi) (Finlande)
- Dre Folake Olayinka, USAID Immunization Team Lead (États-Unis d'Amérique)
- Professeure Punnee Pitisuttithum, Head, Department of Clinical Tropical Medicine, Mahidol University (Thaïlande)
- Professeur Andrew J. Pollard, Professor, Department of Paediatrics, University of Oxford (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)

Membres du groupe de travail du MPAG/SAGE sur le vaccin antipaludique RTS,S/AS01

- Professeur Ifedayo Adetifa, KEMRI Wellcome Trust Research Programme (Kenya)
- Professeur Nick Andrews, Public Health England (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Dre Dafrossa Cyrily Lyimo, consultante indépendante – et ancienne directrice du programme national de vaccination et de développement de vaccins (République-Unie de Tanzanie)
- Dre Corine Karema, consultante indépendante – et ancienne directrice du programme national de lutte contre le paludisme du Rwanda (Rwanda)
- Dr Eusebio Macete, Centro de Investigação em Saúde de Manhica (Mozambique) (coprésident)
- Professeur Kim Mulholland, Murdoch Children's Research Institute (Australie)
- Professeure Kathleen Neuzil, Center for Vaccine Development and Global Health (CVD), University of Maryland School of Medicine (États-Unis d'Amérique)
- La regrettée Mme Adelaide Shearley, John Snow Inc. (Zimbabwe)
- Professeur Peter Smith, London School of Hygiene and Tropical Medicine (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) (président)
- Professeur S. Patrick Kachur, Mailman School of Public Health, Columbia University (États-Unis d'Amérique)

Membres du secrétariat du groupe de travail du MPAG/SAGE sur le vaccin antipaludique RTS,S/AS01

- Dr Pedro Alonso, Programme mondial de lutte contre le paludisme
- Dre Tracey Goodman, Programme élargi de vaccination
- M. John Grove, Assurance de la qualité des normes et des critères
- Dr Joachim Hombach, Agenda, politique & stratégie
- Dre Melanie Marti, Agenda, politique & stratégie
- Dre Kate O'Brien, Vaccination, vaccins et produits biologiques
- Dr Vaseeharan Sathiyamoorthy, Recherche pour la santé
- Rapporteuse : Mme Cynthia Bergstrom, consultante pour l'OMS

Membres du Comité de rédaction de l'OMS

- Dr Madhava Ram Balakrishnan
- Dre Shalini Desai, Programme élargi de vaccination
- Mme Eliane Furrer, Vaccination, vaccins et produits

- biologiques
- Mme Tracey Goodman, Programme élargi de vaccination
- Dre Mary Hamel, Vaccination, vaccins et produits biologiques
- Dr Joachim Hombach, Vaccination, vaccins et produits biologiques
- Dr Dianliang Lei, Normes et standards pour les produits biologiques
- Dre Melanie Marti, Vaccination, vaccins et produits biologiques
- Dre Marie-Pierre Preziosi, Vaccination, vaccins et produits biologiques
- Dr David Schellenberg, Programme mondial de lutte contre le paludisme
- Mme Erin Shutes, Programme mondial de lutte contre le paludisme

Membres du groupe d'examen par les pairs (groupe d'examen externe)

Le groupe d'examen par les pairs comprend des membres du SAGE, du MPAG et des bureaux régionaux de l'OMS, ainsi que des experts externes en la matière, certains directeurs de programmes nationaux de vaccination et de lutte contre le paludisme, d'autres parties intéressées (n'ayant pas été impliquées dans le processus jusque-là) et des membres de l'industrie. La demande d'examen par les pairs de la part de l'industrie est coordonnée par la Fédération internationale des associations de l'industrie du médicament et le Réseau des fabricants de vaccins des pays en développement. La liste des examinateurs externes est disponible sur demande auprès du secrétariat du SAGE.

Équipe de spécialistes de la méthodologie des lignes directrices chargée de la revue systématique

Deux méthodologistes de l'unité Cochrane Response – Gemma Villanueva et Nicholas Henschke – ont été mandatés pour aider à l'élaboration des recommandations sur le vaccin antipaludique. Ils ont effectué une revue systématique des éléments de preuve, appliqué le cadre PICO pour évaluer les éléments de preuve en se servant de la méthodologie GRADE et ont aidé le groupe de travail du SAGE/MPAG à formuler des recommandations fondées sur des bases factuelles en toute transparence.

Rédacteur/relecteur expressément désigné

Le Dr Laurence Slutsker a réuni l'ensemble des éléments de preuve disponibles et rédigé une revue complète pour le groupe de travail du SAGE/MPAG. L'OMS a engagé le Dr Slutsker dans le cadre d'un accord pour exécution de travaux.

Déclaration d'intérêts

Les neuf membres du groupe de travail du SAGE/MPAG ont mis à jour leur déclaration d'intérêts avant la réunion. Les déclarations ont été évaluées par le Secrétariat de l'OMS. Six membres ont déclaré des intérêts ; il a été décidé que tous les membres du groupe pouvaient participer pleinement. Le résumé complet des intérêts qui ont été déclarés par le groupe de travail du SAGE/MPAG peut être consulté sur le [site Web du Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique de l'OMS](#).

Les quinze membres du SAGE participant à la réunion ont mis à jour leur déclaration d'intérêts au préalable. Les déclarations ont été évaluées par le Secrétariat de l'OMS. Onze membres du SAGE ont déclaré des intérêts ; aucun membre ne s'est retiré de la discussion et de la prise de décision pendant la session sur le vaccin antipaludique. Le résumé complet des intérêts qui ont été déclarés par les membres du SAGE peut être consulté sur le [site Web](#) de la réunion.

Les dix-sept membres du MPAG participant à la réunion ont tous mis à jour leur déclaration d'intérêts au préalable. Les déclarations ont été évaluées par le Secrétariat de l'OMS. Treize membres ont déclaré des intérêts et cinq membres du MPAG ont déclaré des intérêts rentrant dans le cadre des discussions. Trois membres (Evelyn Ansah, Abdoulaye Djimde et Azra Ghani) se sont retirés d'eux-mêmes de la discussion et de la prise de décision pendant la session sur le vaccin antipaludique. Il a été décidé que les autres membres du groupe pouvaient participer pleinement à toutes les sessions. Le résumé complet des intérêts qui ont été déclarés par les membres du MPAG peut être consulté sur le [site Web](#) de la réunion.

- La Professeure Evelyn Ansah (University of Health & Allied Sciences, République du Ghana) a déclaré recevoir une subvention de recherche en provenance du programme PATH en tant que co-investigatrice ghanéenne pour l'étude sur l'utilisation des soins de santé correspondant à une évaluation qualitative de la mise en œuvre pilote du vaccin RTS,S/AS01. Cet intérêt a été considéré comme étant de nature non personnelle, spécifique et significatif sur le plan financier.
- Le Professeur Abdoulaye Djimde (Chef de l'Unité Épidémiologie moléculaire et résistance aux médicaments, Université du Mali, République du Mali) a déclaré son rôle de co-investigateur dans l'essai RTS,S-SMC pour lequel il a reçu un salaire minimum par le biais de la London School of Tropical Medicine & Hygiene. Le professeur Djimde a été co-auteur de l'article suivant : Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, Cairns M, Yerbanga RS, Diarra M, Nikiéma F, Tapily A, Sompoudou F, Issiaka D, Zoungrana C, Sanogo K, Haro A, Kaya M, Sienou AA, Traore S, Mahamar A, Thera I, Diarra K, Dolo A, Kuepfer I, Snell P, Milligan P, Ockenhouse C, Ofori-Anyinam O, Tinto H, Djimde A, Ouédraogo JB, Dicko A, Greenwood B. Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention. *N Engl J Med*. 2021 Sep 9;385(11):1005-1017. doi: 10.1056/NEJMoa2026330. Diffusion en ligne avant impression : 2021 Aug 25. PMID: 34432975. Cet intérêt est considéré comme étant de nature non personnelle, spécifique et significatif sur le plan financier.
- La Professeure Azra Ghani (Infectious Diseases Epidemiology, Imperial College, Royaume-Uni) a déclaré que, de 2016 à 2019 et en 2021, l'Imperial College avait

bénéficié d'une subvention de recherche de la part du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme pour différents projets liés à la modélisation des estimations d'impact pour le paludisme, notamment des scénarios à l'échelle mondiale intégrant le vaccin RTS,S/AS01. Cet intérêt est considéré comme étant de nature non personnelle, spécifique et significatif sur le plan financier. Elle a également déclaré recevoir des fonds de soutien à la recherche de la part de plusieurs organisations pour son travail de recherche sur le paludisme et la maladie à coronavirus 2019, notamment des organismes suivants : Fondation Bill et Melinda Gates (BMGF), MVI, MMV, IVCC, MRC, Wellcome Trust, NIH sur trois ans (en cours). Cela incluait l'analyse des données et la modélisation de l'impact sur la santé publique de la mise en œuvre systématique, et l'évaluation de la mise en œuvre saisonnière concernant le vaccin RTS,S/AS01. Cet intérêt est considéré comme étant de nature non personnelle, spécifique et significatif sur le plan financier.

- La Professeure Caroline Jones (Senior Social Scientist, KEMRI-Wellcome Trust Research, République du Kenya) a déclaré son rôle de mentore pour un chercheur post-doctorant dans le cadre de l'étude menée en collaboration avec le programme PATH intitulée « Dynamique des stratégies d'utilisation des soins de santé dans le contexte de l'introduction du vaccin RTS,S/AS01 : une étude longitudinale qualitative au Kenya » (2018–2020). L'institution a reçu une aide financière pour le jeune chercheur qui est désormais parti. Cet intérêt est considéré comme étant de nature non personnelle, spécifique et non significatif sur le plan financier.* Bien que portant spécifiquement sur le vaccin antipaludique, il a été estimé que l'intérêt concernait le chercheur post-doctorant, et non la Professeure Jones en tant que mentore.
- La Professeure Dyann Wirth (Richard Pearson Strong Professor and Chair, Harvard T.H. Chan School of Public Health, États-Unis) a déclaré recevoir une subvention de recherche à l'Université Harvard de la part du programme PATH et jouer le rôle d'investigatrice principale pour l'étude Mal-095 avec le vaccin RTS,S/AS01 visant à examiner la question d'une immunité spécifique aux allèles. Cet intérêt est considéré comme étant de nature non personnelle, spécifique et significatif sur le plan financier.* Bien que se rapportant au vaccin antipaludique, ce travail vise à combler les lacunes dans la compréhension de l'immunité conférée par le RTS,S/AS01 et servira de base au développement de futurs vaccins antipaludiques. Ce travail de recherche n'est pas considéré comme un élément intervenant dans la décision sur le vaccin antipaludique et il sera poursuivi quel que soit l'issue des discussions.

10.4 Recommandations thérapeutiques

Depuis la parution des première et seconde éditions des lignes directrices en 2006 et 2010, respectivement, la méthodologie de l'OMS pour élaborer ses lignes directrices n'a eu de cesse

d'évoluer. La troisième édition des *Lignes directrices pour le traitement du paludisme* a été préparée conformément aux nouvelles méthodes standard adoptées à cet effet par

l'Organisation (1). Cela a compris une planification, une définition de la portée des lignes directrices et une évaluation des besoins, la mise en place d'un groupe d'élaboration des lignes directrices, l'élaboration des questions essentielles (au format PICO : population, participants ou patients ; intervention ou indicateur ; comparateur ou témoin [*control* en anglais] ; critère de jugement ou issue clinique [*outcome* en anglais]), la réalisation de revues, l'application de la méthode GRADE pour apprécier la fiabilité des preuves, et l'élaboration des recommandations. Grâce à cette méthode, le lien établi entre les éléments de preuve et les recommandations est parfaitement transparent. Le système GRADE est une démarche normalisée qui est désormais largement adoptée et qui repose sur l'utilisation de méthodes explicites pour apprécier la force des recommandations relatives à des questions cliniques spécifiques en fonction de la robustesse des éléments de preuve.

Le Groupe chargé de l'élaboration des directives techniques, sous la coprésidence du professeur Fred Binka et du professeur Nick White (la liste des autres participants est donnée plus loin), a organisé une consultation technique sur la préparation de la troisième édition des *Lignes directrices*. Tous les participants ont transmis une déclaration de conflits d'intérêts. Les membres d'un Groupe d'orientation sur les lignes directrices de l'OMS ont servi de modérateurs lors de la réunion ayant permis de délimiter la portée des lignes directrices qui a été organisée en février 2013 afin de déterminer les priorités, de répertorier les sections de la deuxième édition des *Lignes directrices* qu'il fallait revoir et de définir de nouvelles recommandations potentielles. Une première version des questions PICO a été préparée pour la collecte et l'analyse des éléments de preuve. Il a été jugé nécessaire de procéder à un examen des données de pharmacocinétique et de pharmacodynamique afin d'étayer les recommandations en matière de posologie et un sous-groupe a été créé à cet effet.

Après la réunion ayant permis de délimiter la portée des lignes directrices, le *Cochrane Infectious Diseases Group* de la *Liverpool School of Tropical Medicine* à Liverpool (Angleterre) a été chargé d'entreprendre les revues systématiques et d'évaluer la qualité des éléments probants pour chaque question prioritaire. Les revues ont donné lieu à des recherches approfondies concernant les rapports publiés ou non publiés des essais et à des recherches extrêmement précises dans le registre des essais du *Cochrane Infectious Diseases Group*, le registre central Cochrane des essais contrôlés (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) et les bases de données MEDLINE®, Embase et LILACS. Toutes les revues ont été mises en ligne dans la bibliothèque Cochrane (*Cochrane Library*). Lorsque les éléments de preuve issus des essais randomisés n'étaient pas suffisants, les revues publiées portant sur des études non randomisées ont été examinées.

Le sous-groupe dédié aux recommandations sur la posologie a examiné les études publiées qui avaient trait à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamique des médicaments antipaludiques, et étaient répertoriées dans MEDLINE® et Embase. Pour les analyses de pharmacocinétique et les simulations d'administration, les membres du sous-groupe ont eu recours à des données cliniques et de laboratoire brutes du *WorldWide Antimalarial Resistance Network* (réseau international

sur la résistance aux antipaludiques) sur la concentration des antipaludiques dans le plasma ou le sang total mesurée à partir de tests validés chez certains patients. Les données avaient été soit incluses dans des publications soumises à un comité de lecture, soit présentées aux autorités de réglementation pour l'homologation des médicaments. Des modèles de pharmacocinétique de population ont été établis et des profils de concentration des médicaments antipaludiques dans le plasma ou le sang total ont été obtenus par simulation (1 000 fois généralement) pour différentes catégories de poids.

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices s'est réuni à l'occasion de deux réunions techniques, en novembre 2013 et en juin 2014, afin d'élaborer et de finaliser les recommandations établies sur la base des tableaux GRADE conçus à partir des réponses aux questions PICO. Les Lignes directrices ont été rédigées par un sous-comité du Groupe. À plusieurs reprises au cours de la préparation des lignes directrices, les différentes sections du document ou les recommandations ont été examinées par des experts et utilisateurs externes, qui ne faisaient pas partie du Groupe ; ces pairs examinateurs externes sont répertoriés ci-après. Les recommandations thérapeutiques, étayées par les revues systématiques et l'analyse des données de pharmacocinétique et de pharmacodynamique, ont été approuvées par consensus. Les points de désaccord ont été longuement discutés jusqu'à parvenir à un consensus ; il n'a pas été nécessaire de procéder à un vote.

Membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices

- Professeur K.I. Barnes, Division of Clinical Pharmacology, University of Cape Town (Afrique du Sud)
- Professeur F. Binka, (*coprésident*), University of Health and Allied Sciences, Ho, région de la Volta (Ghana)
- Professeur A. Bjorkman, Division des maladies infectieuses, Hôpital universitaire Karolinska, Stockholm (Suède)
- Professeur M.A. Faiz, Dev Care Foundation, Dhaka (Bangladesh)
- Professeur O. Gaye, Service de Parasitologie, Faculté de Médecine, Université Cheikh Anta Diop, Dakar-Fann (Sénégal)
- D^r S. Lutalo, King Faisal Hospital, Kigali (Rwanda)
- D^r E. Juma, Kenya Medical Research Institute, Centre for Clinical Research, Nairobi (Kenya)
- D^{re} A. McCarthy, Clinique médicale des voyageurs internationaux, Division Maladies infectieuses, L'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Canada)
- Professeur O. Mokuolu, Department of Paediatrics, University of Ilorin Teaching Hospital, Ilorin (Nigéria)
- D^r D. Sinclair, International Health Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^r L. Slutsker, Centers for Disease Control and Prevention, Georgia, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- D^r E. Tjitra, Institut national de la Santé et du Développement, Ministère de la santé, Jakarta (Indonésie)
- D^{re} N. Valecha, National Institute of Malaria Research, New Delhi (Inde)
- Professeur N. White (*coprésident*), Faculté de médecine

tropicale, Université Mahidol, Bangkok (Thaïlande)

Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)

Membres du sous-groupe chargé des recommandations sur la posologie

- Professeur K. Barnes, (*coprésident*)
- Professeur F. Binka
- D^r S. Lutalo
- D^r E. Juma
- Professeur O. Mokuolu
- D^r S. Parikh, Department of Medicine, Yale University School of Public Health, Connecticut (États-Unis d'Amérique)
- D^r D. Sinclair
- D^r J. Tarning, Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol, Bangkok (Thaïlande)
- D^{re} D.J. Terlouw, Malawi-Liverpool Wellcome Trust Clinical Research Programme, Blantyre (Malawi)
- Professeur N. White (*coprésident*)

Groupe d'orientation sur les lignes directrices

- D^r A. Bosman, Programme mondial de lutte antipaludique, OMS, Genève (Suisse)
- D^r K. Carter, Conseiller régional pour le paludisme, Bureau régional OMS des Amériques
- D^{re} N. Dhingra-Kumar, Politiques et personnels des systèmes de santé, OMS, Genève (Suisse)
- D^r M. Gomes, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, OMS, Genève (Suisse)
- D^r P.E. Olumese (*secrétaire*), Programme mondial de lutte antipaludique, OMS, Genève (Suisse)
- D^r F. Pagnoni, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, OMS, Genève (Suisse)
- D^r A.E.C. Rietveld, Programme mondial de lutte antipaludique, OMS, Genève (Suisse)
- D^r P. Ringwald, Programme mondial de lutte antipaludique, OMS, Genève (Suisse)

Examineurs externes

- D^r F. ter-Kuile, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- D^{re} R. McGready, Shoklo Malaria Research Unit, Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol, Bangkok (Thaïlande)
- Professeur F. Nosten, Shoklo Malaria Research Unit, Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol, Bangkok (Thaïlande)

Spécialiste de la méthodologie des lignes directrices

- Professeur P. Garner, Liverpool School of Tropical Medicine,

Déclarations d'intérêts

Conformément au règlement de l'OMS, les participants à la consultation technique relative à la révision des Lignes directrices pour le traitement du paludisme ainsi que les experts membres du comité de lecture externe ont déclaré ceux de leurs intérêts qui étaient susceptibles d'entrer en ligne de compte dans le cadre de leur mandat. Ces déclarations ont été analysées en détail par le Comité. Bien que le Comité ait estimé qu'aucun des intérêts déclarés n'avait de rapport direct avec les délibérations ou les recommandations de la réunion, les participants qui avaient soumis de telles déclarations n'ont pas été admis à faire partie du sous-comité GRADE et du sous-comité chargé des recommandations, ni du groupe de rédaction. Conformément aux règlements de l'OMS, les déclarations d'intérêts ont été soumises à l'approbation du Service juridique de l'Organisation.

Le D^r K. Barnes a déclaré être cobénéficiaire de subventions de la part de la Fondation *Medicines for Malaria Venture* afin d'entreprendre des essais cliniques pour évaluer des médicaments antipaludiques.

Le D^r F. Binka a déclaré faire partie du réseau INDEPTH qui bénéficiait d'une subvention de recherche de la Fondation Bill & Melinda Gates pour mener des études post-homologation de phase IV sur « Eurartesim ».

Le D^r P. Garner a déclaré recevoir une subvention du *Department of International Development* (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) afin de veiller à ce que les lignes directrices mondiales et les décisions prises à l'échelle internationale reposent sur des éléments fiables.

La D^{re} N. Valecha a déclaré travailler en qualité d'investigatrice pour des essais cliniques financés par le *Department of Science and Technology* (Inde) et *Ranbaxy Laboratories Limited*. Il n'y avait pas d'avantages financiers, ni de conflits par rapport à l'objet de la présente revue.

Le Professeur N. White a déclaré être conseiller auprès de tous les laboratoires pharmaceutiques qui développent de nouveaux médicaments antipaludiques. Cette activité est réalisée à titre gracieux et n'est assortie d'aucun honoraire de consultant, ni d'aucune rémunération sous quelque forme que ce soit.

Membres du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) (2022)

- Dre Dorothy Achu, Administratrice de programme, Programme national de lutte contre le paludisme, Yaoundé (Cameroun)
- Professeure Karen Barnes, Division of Clinical Pharmacology, University of Cape Town (Afrique du Sud)
- Dre Constance Bart-Plange, consultante indépendante sur le paludisme, Accra (Ghana)
- Professeur Adrianus Dondorp, Directeur adjoint, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol (Thaïlande)

- Professeur Sanjeev Krishna (coprésident), Molecular Parasitology and Medicine, St George's University, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Professeur Marcus Lacerda, Chercheur en maladies infectieuses, Fondation de médecine tropicale (Brésil)
- Dre Miriam Laufer, Director, Office of Student Research, University of Maryland School of Medicine (États-Unis d'Amérique)
- Professeure Rose Leke, professeure d'immunologie et de parasitologie, Faculté de médecine et des sciences biomédicales, Université de Yaoundé (Cameroun)
- Professeur Olugbenga Mokuolu (coprésident), Professor, Paediatrics & Child Health, Department of Paediatrics, College of Health Sciences, University of Ilorin (Nigeria)
- Professeur Bernhards Ogutu, Senior Principal Clinical Research Scientist, Kenya Medical Research Institute (Kenya)
- Professeur Stephen Rogerson, Professor, Department of Infectious Diseases, Doherty Institute, University of Melbourne (Australie)
- Professeur Philip Rosenthal, Professor, Department of Medicine, University of California (États-Unis d'Amérique)
- Professeure Terrie Taylor, Professor, Department of Osteopathic Medical Specialties, College of Osteopathic Medicine, Michigan State University (États-Unis d'Amérique)

Membres du Groupe d'orientation sur les lignes directrices (2022)

- Andrea Bosman, Coordonnateur, Programme mondial de lutte antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Maurice Bucagu, Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent, et vieillissement, Organisation Mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Maria Bustos, Administratrice technique, Lutte contre le paludisme, Bureau de pays de l'OMS (Thaïlande)
- Jane Cunningham, Administratrice technique, Programme mondial de lutte antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Bayo Fatunmbi, Administrateur technique, Paludisme, Bureau de pays de l'OMS (Ouganda)
- Elizabeth Juma, Bureau de pays de l'OMS (Ghana)
- Roberto Montoya, Conseiller régional pour le paludisme, Bureau régional de l'OMS pour les Amériques (États-Unis d'Amérique)
- Deus Mubangizi, Coordonnateur, Réglementation et préqualification, Accès aux médicaments et aux produits de santé, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Peter Olumese (secrétaire), Médecin, Programme mondial de lutte antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Shanthy Pal, Administratrice technique, Pharmacovigilance, réglementation et sécurité/Réglementation et préqualification, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Pascal Ringwald, Médecin, Programme mondial de lutte antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Neena Valecha, Conseillère régionale pour le paludisme,

- Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est (Inde)
- Wilson Were, Médecin, unité Santé et développement de l'enfant, Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent, et vieillissement, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Ghasem Zamani, Conseiller régional pour le paludisme, Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale (République arabe d'Égypte)

Membres du Groupe d'examen externe (2022)

- Professeur Ahmed Adeel, consultant indépendant (États-Unis d'Amérique)
- Professeur Umberto d'Alessandro, Director, Medical Research Council Unit (République de Gambie)

Membres de l'équipe chargée des revues systématiques (2022)

- Stephanie Dellicour, Liverpool School of Tropical Medicine (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Martha Chaplin, Liverpool School of Tropical Medicine, Centre for Evidence Synthesis (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Paul Garner, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Centre for Evidence Synthesis (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Patricia Graves, College of Public Health Medical & Vet Sciences, Australian Institute of Tropical Health and Medicine (Australie)
- Jenny Hill, Liverpool School of Tropical Medicine (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Paul Hine, Liverpool School of Tropical Medicine (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Feiko ter Kuile, Liverpool School of Tropical Medicine (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Makoto Saito, WorldWide Antimalarial Resistance Network, Institute of Medical Science, University of Tokyo (Japon)
- Kasia Stepniewska, WorldWide Antimalarial Resistance Network, Infectious Disease Data Observatory, Oxford (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Melissa Taylor, Liverpool School of Tropical Medicine (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Rebecca Thomas, Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)

Spécialiste de la méthodologie des lignes directrices et coprésidente du GDG (2022)

- Leonila Dans, méthodologiste indépendante et consultante pour l'Organisation mondiale de la santé (République des Philippines)

Déclarations d'intérêts (2022)

Il a été demandé aux membres du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG), du groupe d'examen externe et des équipes que l'OMS a chargées d'entreprendre les revues systématiques, ainsi qu'à la spécialiste de la méthodologie de

déclarer tout intérêt en lien avec le sujet de la réunion.

Conformément au règlement de l'OMS, les déclarations d'intérêts ont été évaluées par le Secrétariat de l'OMS avec l'appui du Bureau de la conformité, de la gestion des risques et de l'éthique au besoin. Les intérêts qui ont été déclarés sont résumés ci-dessous.

La professeure Karen Barnes a déclaré qu'elle occupait un poste à l'Université d'Oxford au sein du WorldWide Antimalarial Resistance Network de l'Infectious Disease Data Observatory, pour lequel elle reçoit environ 3 000 dollars des États-Unis (USD) par mois, et que l'institution à laquelle elle est rattachée, l'Université du Cap, menait des projets de recherche translationnelle concernant la pharmacologie des antipaludiques qui bénéficient d'un financement d'environ 450 000 USD de la part de la Fondation Bill & Melinda Gates et du Ministère sud-africain de la santé. Elle ne bénéficie pas directement de ce financement. Bien que les fonds aient été accordés pour des études portant sur des médicaments antipaludiques, cela n'est pas en lien avec le sujet des présentes Lignes directrices. Il a été considéré que les fonctions de la Professeure Barnes et ces projets de recherche n'avaient aucun lien direct avec l'ordre du jour de cette réunion. Ces intérêts ont été considérés comme étant de nature non personnelle et non spécifique, et n'offrant aucun avantage personnel ou bénéfice financier direct ou indirect. En conséquence, ils ont été considérés comme non significatifs.

Le Professeur Arjen Dondorp a déclaré présider le Conseil consultatif sur le paludisme de Novartis depuis février 2021, mais ne pas percevoir de rémunération pour cette activité de conseil. En 2014, son groupe de recherche a reçu une subvention de la part de Guilin Pharma (aujourd'hui Fosun) pour étudier l'artésunate lorsqu'il est administré par voie intraveineuse. Son

groupe étudie actuellement l'efficacité et la sécurité des triples CTA dans le traitement du paludisme non compliqué à *falciparum* dans le contexte d'un accroissement de la résistance aux médicaments antipaludiques. L'une des triples CTA, l'association artéméter-luméfantrine-amodiaquine, est fournie gratuitement par Fosun Pharma. Ces intérêts ont été considérés comme étant sans lien direct avec les médicaments faisant l'objet des discussions menées par ce GDG. Ces intérêts ont été considérés comme étant de nature non personnelle et non spécifique, et n'offrant aucun avantage personnel ou bénéfice financier direct ou indirect. En conséquence, ils ont été considérés comme non significatifs.

Le Professeur Lacerda a déclaré des subventions institutionnelles de la part de la Fondation Medicines for Malaria Venture et de la Fondation Bill & Melinda Gates pour étudier la faisabilité opérationnelle d'une guérison radicale des infections à *P. vivax* avec la tafénoquine ou la primaquine. Ces intérêts ont été considérés comme n'offrant aucun avantage personnel ou bénéfice financier direct ou indirect. En conséquence, ils ont été considérés comme non significatifs.

La Professeure Terrie Taylor a déclaré siéger à deux commissions consultatives de Novartis AG et avoir reçu 3125 USD en 2019. De plus, l'université à laquelle elle est rattachée et son groupe de recherche ont reçu plusieurs cycles de financement de la part des National Institutes of Health des États-Unis d'Amérique. Aucun de ces intérêts ne présentait un lien direct avec les considérations du GDG et il a été décidé que la Professeure Taylor pouvait participer aux discussions du groupe. Ces intérêts ont été considérés comme étant de nature non personnelle et non spécifique.

10.5 Recommandations sur les interventions à entreprendre au cours de la phase finale d'élimination et de la prévention de la reprise de la transmission

Cette section présente les membres du groupe d'élaboration des lignes directrices, du groupe d'orientation sur les lignes directrices et du groupe d'examen externe ayant travaillé sur les recommandations indiquées ci-dessous et publiées en 2022. Sont également mentionnés les membres de l'équipe chargée de la gestion et de la réalisation des revues systématiques, ainsi que le spécialiste de la méthodologie des lignes directrices. La composition de ces groupes qui est indiquée ci-après correspond à la composition définitive à la date de finalisation des Lignes directrices.

Recommandations

- Administration de masse de médicaments pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission très faible à faible (section 4.2.6.3)
- Administration de masse de médicaments pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission modérée à forte (section 4.2.6.4)
- Administration de masse de médicaments pour réduire la transmission de *P. vivax* (section 4.2.6.5)
- Administration de masse de médicaments pour la prévention des rechutes afin de réduire la transmission de *P. vivax*

(section 4.2.6.6)

- Test et traitement de masse (section 6.1.1)
- Administration ciblée de médicaments (section 6.2.1)
- Tests ciblés et traitement des cas (section 6.2.2)
- Dépistage et traitement aux points d'entrée pour réduire l'importation du paludisme (section 6.2.3)
- Administration réactive de médicaments (section 6.3.1)
- Détection et traitement réactifs des cas (section 6.3.2)
- Pulvérisation réactive d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (section 6.3.3)

Membres du groupe d'élaboration des lignes directrices (2022)

- Dre Jane Achan, Senior Research Advisor, Malaria Consortium (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) – expertise : lutte contre le paludisme et prise en charge des cas
- Dr Mohammed Alzahrani, Directeur général du Département Maladies à transmission vectorielle et zoonoses, Agence de santé publique, Ministère de la santé (Arabie saoudite) –

- expertise : gestion du programme d'élimination du paludisme
- Dr Kevin Baird, Directeur, Unité de recherche clinique Eijkman-Oxford, Université d'Oxford, (Indonésie) – expertise : élimination du paludisme et *P. vivax*
 - Professeur Teun Bousema, Centre médical de l'Université Radboud (Royaume des Pays-Bas) – expertise : transmission du paludisme
 - Dr Marcus Lacerda, Fondation de médecine tropicale Dr Heitor Vieira Dourado, Manaus (République fédérative du Brésil) – expertise : *P. vivax*
 - Professeure associée Dionicia Gamboa, Institut de médecine tropicale Alexander von Humboldt, Université péruvienne Cayetano Heredia (Pérou) – expertise : transmission du paludisme
 - Professeur Kevin Marsh (coprésident), Kenya Academy of Sciences (Kenya) – expertise : épidémiologie du paludisme clinique
 - Dre Kamini Mendis, consultante indépendante (Sri Lanka) – expertise : élimination du paludisme
 - Professeure Melissa Penny, Professor and Unit Head, Swiss Tropical and Public Health Institute (Swiss TPH) (Suisse) – Expertise : modélisation mathématique pour le paludisme
 - Dr Allan Schapira, Visiting Consultant, Bicol University College of Medicine (Philippines) – expertise : lutte contre le paludisme et recherche
 - Dr Siv Sovannaroeth, Administrateur du programme d'élimination du paludisme (Cambodge) – expertise : gestion du programme d'élimination du paludisme
 - Dre Chansuda Wongsrichanalai, consultante (Thaïlande) – expertise : *P. vivax*

Membres du groupe d'orientation des lignes directrices (2022)

- Dr Ebenezer Sheshi Baba, Médecin, Maladies tropicales et maladies à transmission vectorielle, Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Brazzaville (Congo)
- Dr Maurice Bucagu, Médecin, Santé de la mère, Organisation Mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Dre Jane Cunningham, Administratrice technique, Produits de diagnostic, médicaments et résistance, Programme mondial de lutte contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Dre Blanca Escribano Ferrer, Médecin, Paludisme et maladies tropicales négligées, Bureau régional de l'OMS pour les Amériques, Washington, DC (États-Unis d'Amérique)
- Dre Shirin Heidari, consultante, Genre, équité et droits humains, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Kanokporn Kaojaroen, Administratrice technique, Programme santé et migrations, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Dre Mika Kawano, Administratrice technique, Dissémination du risque sanitaire aux frontières, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Dr James Kelley, Administrateur technique, Paludisme et maladies tropicales négligées, Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, Manille (Philippines)
- Dr Jan Kolaczinski, Chef, unité Lutte antivectorielle et

- résistance aux insecticides, Programme mondial de lutte contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Dre Kim Lindblade (Responsable technique), Cheffe, unité Élimination, Programme mondial de lutte contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Dr Abdisalan Noor, Chef, Information for Response, Programme mondial de lutte contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Dr Peter Olumese, Médecin, Produits de diagnostic, médicaments et résistance, Programme mondial de lutte contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Dr Risintha Premaratne, Administrateur technique, Lutte contre le paludisme, Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi (Inde)
- Charlotte Rasmussen, Administratrice technique, Produits de diagnostic, médicaments et résistance, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Dr Pascal Ringwald, Coordonnateur, Bureau du Directeur, Programme mondial de lutte contre le paludisme, OMS, Genève (Suisse)
- Dr Anthony Solomon, Médecin, Maladies tropicales négligées, Organisation Mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
- Dr Ghasem Zamani, Conseiller régional, Paludisme et lutte antivectorielle, Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale, Le Caire (Égypte)

Membres du groupe d'examen externe (2022)

- Dr Gao Qi, Président du groupe d'experts nationaux sur le paludisme, Wuxi (Chine) – membre du MPAG
- Dre Azra Ghani, Professeure, Imperial College London, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) – membre du MPAG
- Dre Jimée Hwang, U.S. President's Malaria Initiative, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
- Dr Jenarun Jelip, Ministère de la santé, Kuala Lumpur (Malaisie)
- Dre Roopal Patel, Conseillère principale sur les maladies, Paludisme, Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, Genève (Suisse)
- Dr Frank Richards, Conseiller principal, Onchocercose, filariose lymphatique, schistosomiase et paludisme, The Carter Center (Président du Comité de surveillance de l'élimination du paludisme)
- Dr Francisco Saúte, Directeur général, Centro de Investigação, em Saúde de Manhica, Manhica (Mozambique)
- Dr Stephen Vreden, Coprésident, Équipe spéciale pour l'élimination du paludisme au niveau national, Paramaribo (Suriname)

Membres de l'équipe chargée des revues systématiques (2022)

- Dre Koya Allen, MESA, Barcelona Institute for Global Health

- (ISGlobal), University of Barcelona (Espagne)
- Taiwo Samson Awolola, Entomology Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
 - Beena Bhamani, MESA, ISGlobal, University of Barcelona (Espagne)
 - Dr Achuyt Bhattarai, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
 - Marisa Boily, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
 - Alexandra Busbee, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
 - Dre Julie Gutman, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
 - Dr John Gimnig, Entomology Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
 - Dre Jimée Hwang, U.S. President's Malaria Initiative, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
 - Dr Daniel Impoinvil, Entomology Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
 - Amy Large, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
 - Dre Kim Lindblade, Cheffe, Élimination, Programme mondial de lutte contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
 - Leah Loerinc, School of Medicine, Emory University, Atlanta, GA (États-Unis d'Amérique)
 - Elisabet Martí Coma-Cros, ISGlobal, University of Barcelona (Espagne)
 - Vita Mithi, ISGlobal, University of Barcelona (Espagne)
 - Elizabeth Quincer, School of Medicine, Emory University, Atlanta, GA (États-Unis d'Amérique)
 - Dre Regina Rabinovich, Malaria Elimination Initiative, ISGlobal, University of Barcelona (Espagne)
 - Dr Zachary Schneider, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
 - Elisa Serra, MESA, ISGlobal, University of Barcelona (Espagne)
 - Dre Monica Shah, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
 - Dre Laura Steinhardt, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
 - Dre Amanda Tiffany, unité Élimination, Programme mondial de lutte contre le paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)
 - Maria Tusell, ISGlobal, University of Barcelona (Espagne)
 - Dre Nelli Westercamp, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)
 - Kate Whitfield, MESA, ISGlobal, University of Barcelona

(Espagne)

- Kate Whitfield, Entomology Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique)

Secrétariat de l'OMS (2022)

- Dre Kim Lindblade, Cheffe, Élimination, Programme mondial de lutte contre le paludisme
- Dre Amanda Tiffany, Épidémiologiste, Élimination, Programme mondial de lutte contre le paludisme
- Dre Li Xiao Hong, Administratrice technique, Élimination, Programme mondial de lutte contre le paludisme
- Selome Tadesse, Assistante, Élimination, Programme mondial de lutte contre le paludisme
- Laurent Bergeron, Administrateur de programme, Élimination, Programme mondial de lutte contre le paludisme

Préparation des documents de référence (2022)

- Dre Gillian Stresman, Professeure adjointe, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Spécialiste de la méthodologie des lignes directrices (2022)
- Professeur Elie Akl, Département de Médecine, Université américaine de Beyrouth, Beyrouth (Liban)

Déclarations d'intérêts (2022)

Il a été demandé aux membres du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) de déclarer tout intérêt en lien avec le sujet de la réunion. Par ailleurs, le Secrétariat de l'OMS a effectué des recherches en ligne au préalable concernant d'autres intérêts ou déclarations publiques pouvant présenter de potentiels conflits d'intérêts. Tous les éventuels conflits qui ont été repérés au cours de cette recherche diligente ont été transmis aux membres concernés du GDG afin qu'ils actualisent leur déclaration d'intérêts. Conformément au règlement de l'OMS, les déclarations d'intérêts ont été évaluées par le Secrétariat de l'OMS avec l'appui du Bureau de la conformité, de la gestion des risques et de l'éthique au besoin.

Les intérêts en jeu pour le GDG qui ont été déclarés et la manière dont ils ont été gérés sont résumés comme suit :

Le Dr Kevin Baird a déclaré recevoir une subvention pour un essai clinique sur la tafénoquine utilisée en association avec une CTA pour la guérison radicale des infections à *P. vivax*. Il a été établi que cette subvention ne représentait pas un conflit d'intérêts eu égard à la réunion, mais qu'elle serait communiquée aux membres du GDG.

Le Professeur Teun Bousema a déclaré recevoir un financement pour des travaux de recherche visant à évaluer les répercussions de l'AMM et du TeTM sur la transmission du paludisme. Il a été établi que ce financement ne représentait pas un grand conflit d'intérêts eu égard à la réunion, mais qu'il serait communiqué aux membres du GDG.

La Professeure Dionicia Gamboa a déclaré recevoir une subvention de recherche de la part de la Fondation FIND Diagnostics pour être co-investigatrice principale d'une étude visant à valider un test de diagnostic rapide du paludisme. Il a été établi que cette subvention ne représentait pas un grand conflit d'intérêts eu égard à la réunion, mais qu'elle serait communiquée aux membres du GDG.

Le Dr Marcus Lacerda a déclaré avoir des intérêts dans la recherche sur l'utilisation de la tafénoquine, une 8-aminoquinoléine, pour la guérison radicale des infections à *P. vivax*. Il a été établi que cela ne représentait pas un conflit d'intérêts eu égard à la réunion, mais que cette information serait communiquée aux membres du GDG.

Le Dr Kevin Marsh a déclaré qu'il exerçait des activités de conseil pour plusieurs groupes de l'OMS, de l'USAID (Agence des États-Unis pour le développement international), de la Malaria Vaccine Initiative et du programme à but non lucratif PATH (Programme for Appropriate Technology in Health). Il a été établi que cela ne représentait pas un conflit d'intérêts eu égard aux sujets de la réunion, mais que cette information serait communiquée aux membres du GDG.

La Dre Kamini Mendis a déclaré qu'elle était directrice du Conseil d'administration de l'Alliance des dirigeants de l'Asie et du Pacifique pour la lutte contre le paludisme et qu'elle avait écrit, sur une invitation à participer à une série Debate, un article qui a été publié dans la revue Malaria Journal en 2019. Les sujets avaient été préalablement définis par la revue et les auteurs pouvaient choisir parmi ceux qui leur étaient présentés. L'article en question était : Mendis K. (2019). Mass drug administration

should be implemented as a tool to accelerate elimination: against. Malaria Journal. 18:281. <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2907-7>. Dans la mesure où l'article pouvait être perçu comme présentant un biais à l'encontre de la mise en œuvre de l'AMM, la Dre Mendis n'a pas été autorisée à prendre position sur les recommandations relatives à l'AMM.

La Professeure Melissa Penny a déclaré le soutien financier à la recherche que son institut recevait et qui était lié au thème général de la discussion sur l'élimination du paludisme, et les subventions sur le paludisme en général dont elle était bénéficiaire. Il a été établi que cela ne représentait pas un conflit d'intérêts eu égard à la réunion, mais que cette information serait communiquée aux membres du GDG.

Le Dr Allan Schapira a déclaré faire partie du Conseil d'administration de l'association caritative Malaria Consortium basée au Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord. Il a été établi que cela ne représentait pas un conflit d'intérêts eu égard à la réunion, mais que cette information serait communiquée aux membres du GDG.

La Dre Chansuda Wongsrichanalai a déclaré deux intérêts : une activité rémunérée de conseil auprès de la Fondation Medicines for Malaria Venture sur le traitement radical des infections à *P. vivax*, ainsi que la prise en charge de ses frais de déplacements et le versement d'indemnités journalières pour se rendre à des réunions internationales sur *P. vivax*. Il a été établi que cela ne représentait pas un conflit d'intérêts eu égard aux sujets de la réunion, mais que cette information serait communiquée aux membres du GDG.

Référence

1. WHO Handbook for Guideline Development 2nd edition. World Health Organization, Geneva 2014. [Site Internet](#)
2. International travel and health. World Health Organization, Geneva 2012. [Site Internet](#)
3. World malaria report 2023. World Health Organization, Geneva [Site Internet](#)
4. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030, édition 2021. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2021 [Site Internet](#)
5. D'une charge élevée à un fort impact : une riposte ciblée contre le paludisme. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2018. [Site Internet](#)
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ (Clinical research ed.) 2008;336(7650):924-6 [Pubmed Journal](#)
7. International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights. United National General Assembly resolution (21st session) 1966 [Site Internet](#)
8. State of inequality: HIV, tuberculosis and malaria. Geneva, World Health Organization 2021 [Site Internet](#)

9. Cadre pour l'élimination du paludisme. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2017. [Site Internet](#)
10. Yekutieli P. Problems of epidemiology in malaria eradication. Bulletin of the World Health Organization 1960;22:669-83 [Pubmed](#)
11. Cameron E, Battle KE, Bhatt S, Weiss DJ, Bisanzio D, Mappin B, et al. Defining the relationship between infection prevalence and clinical incidence of Plasmodium falciparum malaria. Nature communications 2015;6:8170 [Pubmed Journal](#)
12. Principes directeurs relatifs à la hiérarchisation des interventions de lutte contre le paludisme pour obtenir un impact maximal dans les contextes nationaux aux ressources limitées. Genève: Organisation mondiale de la Santé 2024. [Site Internet](#)
13. Cox J, Sovannaroth S, Dy Soley L, Ngor P, Mellor S, Roca-Feltrer A. Novel approaches to risk stratification to support malaria elimination: an example from Cambodia. Malaria journal 2014;13:371 [Pubmed Journal](#)
14. A research agenda for malaria eradication: monitoring, evaluation, and surveillance. PLoS medicine 2011;8(1):e1000400 [Pubmed Journal](#)
15. Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases. World Health Organization, Geneva 2015. [Site Internet](#)
16. Global vector control response 2017–2030. World Health Organization, Geneva 2017. [Site Internet](#)
17. Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, Bisanzio D, Mappin B, Dalrymple U, et al. The effect of malaria control on Plasmodium falciparum in Africa between 2000 and 2015. Nature 2015;526(7572):207-211 [Pubmed Journal](#)
18. Framework for a national vector control needs assessment. World Health Organization, Geneva 2017. [Site Internet](#)
19. Kafy HT, Ismail BA, Mnzava AP, Lines J, Abdin MSE, Eltahir JS, et al. Impact of insecticide resistance in Anopheles arabiensis on malaria incidence and prevalence in Sudan and the costs of mitigation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2017;114(52):E11267-E11275 [Pubmed Journal](#)
20. Kleinschmidt I, Bradley J, Knox TB, Mnzava AP, Kafy HT, Mbogo C, et al. Implications of insecticide resistance for malaria vector control with long-lasting insecticidal nets: a WHO-coordinated, prospective, international, observational cohort study. The Lancet. Infectious diseases 2018;18(6):640-649 [Pubmed Journal](#)
21. Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme : résumé d'orientation. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2012. [Site Internet](#)
22. Manuel pour le suivi de la résistance aux insecticides chez les moustiques vecteurs et la sélection d'interventions appropriées. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2023 [Site Internet](#)
23. Cadre conceptuel d'un plan national de suivi et de gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2017. [Site Internet](#)
24. Lissenden N, Kont MD, Essandoh J, Ismail HM, Churcher TS, Lambert B, et al. Review and Meta-Analysis of the Evidence for Choosing between Specific Pyrethroids for Programmatic Purposes. Insects 2021;12(9):826 [Pubmed Journal](#)
25. Insecticide-treated nets for malaria transmission control in areas with insecticide-resistant mosquito populations: preferred product characteristics. World Health Organization, Geneva 2021 [Site Internet](#)
26. REX Consortium. Heterogeneity of selection and the evolution of resistance. Trends in ecology & evolution 2013;28(2):110-8 [Pubmed Journal](#)
27. Sternberg ED, Thomas MB. Insights from agriculture for the management of insecticide resistance in disease vectors. Evolutionary applications 2018;11(4):404-414 [Pubmed Journal](#)
28. Huijben S, Paaijmans KP. Putting evolution in elimination: Winning our ongoing battle with evolving malaria mosquitoes and parasites.

Evolutionary applications 2018;11(4):415-430 [Pubmed Journal](#)

29. South A, Hastings IM. Insecticide resistance evolution with mixtures and sequences: a model-based explanation. *Malaria journal* 2018;17(1):80 [Pubmed Journal](#)
30. Lutte contre le paludisme : surveillance, suivi et évaluation : un manuel de référence. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2018. [Site Internet](#)
31. Yukich JO,, Lindblade K,, Kolaczinski J. Receptivity to malaria: meaning and measurement. *Malaria journal* 2022;21(1):145 [Pubmed Journal Site Internet](#)
32. Guidance note on the control of residual malaria parasite transmission. World Health Organization, Geneva 2014. [Site Internet](#)
33. Soixante-Dixième Assemblée mondiale de la Santé. Point 14.2 de l'ordre du jour. Action mondiale pour lutter contre les vecteurs – une approche intégrée pour la lutte contre les maladies à transmission vectorielle. WHA70.16 [Site Internet](#)
34. Ethical issues associated with vector-borne diseases. Report of a scoping meeting, 23–24 February 2017. World Health Organization, Geneva 2017. [Site Internet](#)
35. Éthique et maladies à transmission vectorielle : orientations de l'OMS. Genève: Organisation mondiale de la Santé 2021 [Site Internet](#)
36. Conteh L, Shuford K, Agboraw E, Kont M, Kolaczinski J, Patouillard E. Conteh L, Shuford K, Agboraw E, Kont M, Kolaczinski J, Patouillard E : Costs and Cost-Effectiveness of Malaria Control Interventions: A Systematic Literature Review. *Value in Health* 2021;24(8):1213-1222 [Journal Site Internet](#)
37. ter Kuile FO, Terlouw DJ, Phillips-Howard PA, Hawley WA, Friedman JF, Kolczak MS, et al. Impact of permethrin-treated bed nets on malaria and all-cause morbidity in young children in an area of intense perennial malaria transmission in western Kenya: cross-sectional survey. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2003;68(4 Suppl):100-7 [Pubmed Site Internet](#)
38. Gimnig JE, Kolczak MS, Hightower AW, Vulule JM, Schoute E, Kamau L, et al. Effect of permethrin-treated bed nets on the spatial distribution of malaria vectors in western Kenya. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2003;68(4 Suppl):115-20 [Pubmed Journal Site Internet](#)
39. Gimnig JE, Vulule JM, Lo TQ, Kamau L, Kolczak MS, Phillips-Howard PA, et al. Impact of permethrin-treated bed nets on entomologic indices in an area of intense year-round malaria transmission. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2003;68(4 Suppl):16-22 [Pubmed Journal Site Internet](#)
40. Phillips-Howard PA, Nahlen BL, Kolczak MS, Hightower AW, ter Kuile FO, Alaii JA, et al. Efficacy of permethrin-treated bed nets in the prevention of mortality in young children in an area of high perennial malaria transmission in western Kenya. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2003;68(4 Suppl):23-9 [Pubmed Site Internet](#)
41. Hawley WA, Phillips-Howard PA, ter Kuile FO, Terlouw DJ, Vulule JM, Ombok M, et al. Community-wide effects of permethrin-treated bed nets on child mortality and malaria morbidity in western Kenya. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2003;68(4 Suppl):121-7 [Pubmed](#)
42. D'Alessandro U, Olaleye BO, McGuire W, Langerock P, Bennett S, Aikins MK, et al. Mortality and morbidity from malaria in Gambian children after introduction of an impregnated bednet programme. *Lancet (London, England)* 1995;345(8948):479-83 [Pubmed](#)
43. Quiñones ML, Lines J, Thomson MC, Jawara M, Greenwood BM. Permethrin-treated bed nets do not have a 'mass-killing effect' on village populations of *Anopheles gambiae* s.l. in The Gambia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 92(4):373-8 [Pubmed](#)
44. Snow RW, Lindsay SW, Hayes RJ, Greenwood BM. Permethrin-treated bed nets (mosquito nets) prevent malaria in Gambian children. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1988;82(6):838-842 [Pubmed Journal](#)
45. Russell TL, Lwetoijera DW, Maliti D, Chipwaza B, Kihonda J, Charlwood JD, et al. Impact of promoting longer-lasting insecticide

treatment of bed nets upon malaria transmission in a rural Tanzanian setting with pre-existing high coverage of untreated nets. *Malaria Journal* 2010;9:187 [Pubmed Journal](#)

46. Govella NJ, Okumu FO, Killeen GF. Insecticide-treated nets can reduce malaria transmission by mosquitoes which feed outdoors. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2010;82(3):415-9 [Pubmed Journal](#)

47. Birget PLG, Koella JC. An Epidemiological Model of the Effects of Insecticide-Treated Bed Nets on Malaria Transmission. *PloS one* 2015;10(12):e0144173 [Pubmed Journal](#)

48. Guidelines for testing mosquito adulticides for indoor residual spraying and treatment of mosquito nets. Geneva: World Health Organization 2006. [Site Internet](#)

49. Indoor residual surface treatments for malaria transmission control in areas with insecticide-resistant mosquito populations: preferred product characteristics. Geneva: World Health Organization 2022. [Site Internet](#)

50. Data requirements and protocol for determining non-inferiority of insecticide-treated net and indoor residual spraying products within an established WHO policy class. Geneva: World Health Organization 2019. [Site Internet](#)

51. Malaria control in humanitarian emergencies: an inter-agency field handbook, 2nd ed. World Health Organization, Geneva 2013. [Site Internet](#)

52. Dolan G, ter Kuile FO, Jacoutot V, White NJ, Luxemburger C, Malankiri L. Bed nets for the prevention of malaria and anaemia in pregnancy. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1993;87(6):620-626 [Pubmed Journal](#)

53. Luxemburger C, Periera WA, Delmas G, Pruja C, Pecoul B, Moren A. Permethrin-impregnated bed nets for the prevention of malaria in schoolchildren on the Thai-Burmese border. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1994;88(2):155-159 [Pubmed Journal](#) [Site Internet](#)

54. Rowland M, Bouma M, Ducornez D, Durrani N, Rozendaal J, Schapira A, et al. Pyrethroid-impregnated bed nets for personal protection against malaria for Afghan refugees. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1996;90(4):357-361 [Pubmed Journal](#)

55. Rowland M, Hewitt S, Durrani N, Bano N, Wirtz R. Transmission and control of vivax malaria in Afghan refugee settlements in Pakistan. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1997;91(3):252-255 [Pubmed Journal](#)

56. Rowland M, Mahmood P, Iqbal J, Carneiro I, Chavasse D. Indoor residual spraying with alphacypermethrin controls malaria in Pakistan: a community-randomized trial. *Tropical Medicine & International Health* 2000;5(7):472-481 [Pubmed Journal](#)

57. Smithuis FM, Kyaw MK, Phe UO, van der Broek I, Katterman N, Rogers C, et al. The effect of insecticide-treated bed nets on the incidence and prevalence of malaria in children in an area of unstable seasonal transmission in western Myanmar. *Malaria Journal* 2013;12(1):363 [Pubmed Journal](#)

58. Messenger LA, Furnival-Adams J, Pelloquin B, Rowland M. Vector control for malaria prevention during humanitarian emergencies: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021/07/27;11(7):e046325-e046325 [Pubmed Journal](#)

59. Pryce J, Richardson M, Lengeler C. Insecticide-treated nets for preventing malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018.(11) [Pubmed Journal](#) [Site Internet](#)

60. Technical consultation on determining non-inferiority of vector control products within an established class: Report of a virtual meeting 31 August–2 September 2021. Geneva: World Health Organization 2021 [Site Internet](#)

61. Staedke SG, Gonahasa S, Dorsey G, Kanya MR, Maiteki-Sebuguzi C, Lynd A, et al. Effect of long-lasting insecticidal nets with and without piperonyl butoxide on malaria indicators in Uganda (LLINEUP): a pragmatic, cluster-randomised trial embedded in a national LLIN distribution campaign. *The Lancet* 2020;395(10232):1292-1303 [Pubmed Journal](#)

62. Protopopoff N, Mosha JF, Lukole E, Charlwood JD, Wright A, Mwalimu CD, et al. Effectiveness of a long-lasting piperonyl butoxide-

treated insecticidal net and indoor residual spray interventions, separately and together, against malaria transmitted by pyrethroid-resistant mosquitoes: a cluster, randomised controlled, two-by-two factorial design trial. *Lancet* (London, England) 2018;391(10130):1577-1588 [Pubmed Journal](#)

63. Gleave K, Lissenden N, Richardson M, Choi L, Ranson H. Piperonyl butoxide (PBO) combined with pyrethroids in insecticide-treated nets to prevent malaria in Africa. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;11:CD012776 [Pubmed Journal](#)

64. Mosha JF, Kulkarni MA, Lukole E, Matowo NS, Pitt C, Messenger LA, Mallya E, Jumanne M, Aziz T, Kaaya R, Shirima BA, Isaya G, Taljaard M, Martin J, Hashim R, Thickstun C, Manjurano A, Kleinschmidt I, Mosha FW, Rowland M, Protopopoff N. Effectiveness and cost-effectiveness against malaria of three types of dual-active-ingredient long-lasting insecticidal nets (LLINs) compared with pyrethroid-only LLINs in Tanzania: a four-arm, cluster-randomised trial. *Lancet* (London, England) 2022;399(10331):1227-1241. [Pubmed Journal Site Internet](#)

65. Guide relatif à l'établissement de priorités pour les moustiquaires imprégnées d'insecticide dans les situations où les ressources sont limitées. [Site Internet](#)

66. Accrombessi M, Cook J, Dangbenon E, Yovogan B, Akpovi H, Sovi A, Adoha C, Assongba L, Sidick A, Akinro B, Ossè R, Tokponnon F, Aikpon R, Ogouyemi-Hounto A, Padonou GG, Kleinschmidt I, Messenger LA, Rowland M, Ngufor C, Protopopoff N, Akogbeto MC. Efficacy of pyriproxyfen-pyrethroid long-lasting insecticidal nets (LLINs) and chlorfenapyr-pyrethroid LLINs compared with pyrethroid-only LLINs for malaria control in Benin: a cluster-randomised, superiority trial. *Lancet* (London, England) 2023;401(10375):435-446. [Pubmed Journal Site Internet](#)

67. Tiono AB, Ouédraogo A, Ouattara D, Bougouma EC, Coulibaly S, Diarra A, Faragher B, Guelbeogo MW, Grisales N, Ouédraogo IN, Ouédraogo ZA, Pinder M, Sanon S, Smith T, Vanobberghen F, Sagnon N, Ranson H, Lindsay SW. Efficacy of Olyset Duo, a bednet containing pyriproxyfen and permethrin, versus a permethrin-only net against clinical malaria in an area with highly pyrethroid-resistant vectors in rural Burkina Faso: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2018;392(10147):569-580. [Pubmed Journal Site Internet](#)

68. Achieving and maintaining universal coverage with long-lasting insecticidal nets for malaria control. World Health Organization, Geneva 2017. [Site Internet](#)

69. WHO recommendations on the sound management of old long-lasting insecticidal nets. World Health Organization, Geneva 2014. [Site Internet](#)

70. Operational manual on indoor residual spraying: control of vectors of malaria, Aedes-borne diseases, Chagas disease, leishmaniasis and lymphatic filariasis. World Health Organization, Geneva 2023. [Site Internet](#)

71. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs). United Nations Environment Programme 2018. [Site Internet](#)

72. Meeting report on the WHO Evidence Review Group on assessing comparative effectiveness of new vector control tools. World Health Organization, Geneva 2017. [Site Internet](#)

73. Indoor residual spraying : use of indoor residual spraying for scaling up global malaria control and elimination : WHO position statement. World Health Organization, Geneva 2015. [Site Internet](#)

74. Comité d'Experts de l'OMS sur le paludisme, Athènes, 20-28 juin 1956 : sixième rapport. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1956. [Site Internet](#)

75. Abuaku B, Ahorlu C, Psychas P, Ricks P, Oppong S, Mensah S, Sackey W, Koram KA : Impact of indoor residual spraying on malaria parasitaemia in the Bunkpurugu-Yunyoo District in northern Ghana. *Parasites & vectors* 2018;11(1):555. [Journal Site Internet](#)

76. Tseng LF, Chang WC, Ferreira MC, Wu CH, Rampão HS, Lien JC. Rapid control of malaria by means of indoor residual spraying of alphacypermethrin in the Democratic Republic of São Tomé and Príncipe. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2008;78(2):248-50. [Site Internet](#)

77. Keating J, Yukich JO, Miller JM, Scates S, Hamainza B, Eisele TP, Bennett A. Retrospective evaluation of the effectiveness of indoor residual spray with pirimiphos-methyl (Actellic) on malaria transmission in Zambia. *Malaria journal* 2021;20(1):173. [Journal Site Internet](#)

78. Namuganga JF, Epstein A, Nankabirwa JI, Mpimbaza A, Kiggundu M, Sserwanga A, Kapisi J, Arinaitwe E, Gonahasa S, Opigo J, Ebong C, Staedke SG, Shililu J, Okia M, Rutazaana D, Maiteki-Sebuguzi C, Belay K, Kanya MR, Dorsey G, Rodriguez-Barrquer I. The impact of stopping and starting indoor residual spraying on malaria burden in Uganda. *Nature communications* 2021;12(1):2635. [Journal Site Internet](#)
79. Gimnig JE, Otieno P, Were V, Marwanga D, Abong'o D, Wiegand R, Williamson J, Wolkon A, Zhou Y, Bayoh MN, Lobo NF, Laserson K, Kariuki S, Hamel MJ. The Effect of Indoor Residual Spraying on the Prevalence of Malaria Parasite Infection, Clinical Malaria and Anemia in an Area of Perennial Transmission and Moderate Coverage of Insecticide Treated Nets in Western Kenya. *PloS one* 2016;11(1):e0145282. [Journal Site Internet](#)
80. Curtis CF, Maxwell CA, Finch RJ, Njunwa KJ. A comparison of use of a pyrethroid either for house spraying or for bednet treatment against malaria vectors. *Tropical medicine & international health : TM & IH* 1998;3(8):619-31. [Site Internet](#)
81. Misra SP, Webber R, Lines J, Jaffar S, Bradley DJ. Malaria control: bednets or spraying? Spray versus treated nets using deltamethrin--a community randomized trial in India. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1999;93(5):456-7. [Site Internet](#)
82. Abong'o B, Gimnig JE, Torr SJ, Longman B, Omoke D, Muchoki M, Ter Kuile F, Ochomo E, Munga S, Samuels AM, Njagi K, Maas J, Perry RT, Fornadel C, Donnelly MJ, Oxborough RM. Impact of indoor residual spraying with pirimiphos-methyl (Actellic 300CS) on entomological indicators of transmission and malaria case burden in Migori County, western Kenya. *Scientific reports* 2020;10(1):4518. [Journal Site Internet](#)
83. Hailu A, Lindtjørn B, Deressa W, Gari T, Loha E, Robberstad B. Cost-effectiveness of a combined intervention of long lasting insecticidal nets and indoor residual spraying compared with each intervention alone for malaria prevention in Ethiopia. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E* 2018;16:61. [Journal Site Internet](#)
84. Loha E, Deressa W, Gari T, Balkew M, Kenea O, Solomon T, Hailu A, Robberstad B, Assegid M, Overgaard HJ, Lindtjørn B. Long-lasting insecticidal nets and indoor residual spraying may not be sufficient to eliminate malaria in a low malaria incidence area: results from a cluster randomized controlled trial in Ethiopia. *Malaria journal* 2019;18(1):141. [Journal Site Internet](#)
85. Longman B, Won N, Aghajanyan A, Sanchez A. PMI IRS country programs: 2021 comparative cost analysis. Rockville, MD. PMI VectorLink Project, Abt Associates Inc. 2022. [Site Internet](#)
86. Gunasekaran K, Sahu SS, Jambulingam P, Das PK. DDT indoor residual spray, still an effective tool to control Anopheles fluviatilis-transmitted Plasmodium falciparum malaria in India. *Tropical medicine & international health : TM & IH* 2005;10(2):160-8. [Site Internet](#)
87. Data requirements and methods to support the evaluation of new vector control products. Geneva: World Health Organization, 2017. [Site Internet](#)
88. Technical consultation to assess comparative efficacy of vector control products: meeting report, 5 and 9 June 2023. Geneva: World Health Organization 2023. [Site Internet](#)
89. WHO malaria policy advisory group (MPAG) meeting report, 18–20 April 2023. Geneva: World Health Organization 2023. [Site Internet](#)
90. Bhatia MR, Fox-Rushby J, Mills A. Cost-effectiveness of malaria control interventions when malaria mortality is low: insecticide-treated nets versus in-house residual spraying in India. *Social science & medicine (1982)* 2004;59(3):525-39. [Site Internet](#)
91. Pluess B, Tanser FC, Lengeler C, Sharp BL. Indoor residual spraying for preventing malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010;(4):CD006657 [Pubmed Journal](#)
92. Charlwood JD, Qassim M, Elnsur EI, Donnelly M, Petrarca V, Billingsley PF, et al. The impact of indoor residual spraying with malathion on malaria in refugee camps in eastern Sudan. *Acta Tropica* 2001;80(1):1-8 [Pubmed Journal](#)
93. Mashauri FM, Kinung'hi SM, Kaatano GM, Magesa SM, Kishamawe C, Mwanga JR, Nnko SE, Malima RC, Mero CN, Mboera LEG. Impact of indoor residual spraying of lambda-cyhalothrin on malaria prevalence and anemia in an epidemic-prone district of Muleba, north-western Tanzania. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2013;88(5):841-9. [Journal Site Internet](#)

94. Guyatt HL, Corlett SK, Robinson TP, Ochola SA, Snow RW. Malaria prevention in highland Kenya: indoor residual house-spraying vs. insecticide-treated bednets. *Tropical medicine & international health : TM & IH* 2002;7(4):298-303. [Site Internet](#)
95. Rowland M, Hewitt S, Durrani N. Prevalence of malaria in Afghan refugee villages in Pakistan sprayed with lambda-cyhalothrin or malathion. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1997 May-Jun;91(3):252-5 [Pubmed Journal](#)
96. Wahid S, Stresman GH, Kamal SS, Sepulveda N, Kleinschmidt I, Bousema T, et al. Heterogeneous malaria transmission in long-term Afghan refugee populations: a cross-sectional study in five refugee camps in northern Pakistan. *Malaria journal* 2016;15 245 [Pubmed Journal](#)
97. Choi L, Pryce J, Garner P. Indoor residual spraying for preventing malaria in communities using insecticide-treated nets. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019.(5) [Pubmed Journal Site Internet](#)
98. WHO Guidance for countries on combining indoor residual spraying and long-lasting insecticidal nets. World Health Organization, Geneva 2014 . [Site Internet](#)
99. Risks associated with scale-back of vector control after malaria transmission has been reduced. Information note. World Health Organization, Geneva 2015. [Site Internet](#)
100. Maia MF, Kliner M, Richardson M, Lengeler C, Moore SJ. Mosquito repellents for malaria prevention. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018.(2) [Pubmed Journal Site Internet](#)
101. Gabaldón Figueira JC, Wagah MG, Adipo LB, Wanjiku C, Maia MF. Topical repellents for malaria prevention. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023; (8):CD015422. [Journal Site Internet](#)
102. WHO housing and health guidelines. Geneva: World Health Organization 2018 [Site Internet](#)
103. Keeping the vector out: housing improvements for vector control and sustainable development. World Health Organization, Geneva 2017. [Site Internet](#)
104. Tusting LS, Bottomley C, Gibson H, Kleinschmidt I, Tatem AJ, Lindsay SW, et al. Housing Improvements and Malaria Risk in Sub-Saharan Africa: A Multi-Country Analysis of Survey Data. *PLoS medicine* 2017;14(2):e1002234 [Pubmed Journal](#)
105. Larval source management: a supplementary measure for malaria vector control. An operational manual. World Health Organization, Geneva 2013. [Site Internet](#)
106. Choi L, Majambere S, Wilson AL. Larviciding to prevent malaria transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019.(8) [Pubmed Journal Site Internet](#)
107. Walshe DP, Garner P, Adeel AA, Pyke GH, Burkot TR. Larvivorous fish for preventing malaria transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.(12) [Pubmed Journal Site Internet](#)
108. Pryce J, Choi L, Richardson M, Malone D. Insecticide space spraying for preventing malaria transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018.(11) [Pubmed Journal Site Internet](#)
109. Furnival-Adams JA, Olanga EA, Napier M, Garner M. House modifications for preventing malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2021;(1):CD013398 [Pubmed Journal](#)
110. Getawen SK, Ashine T, Massebo F, Woldeyes D, Lindtjørn B. Exploring the impact of house screening intervention on entomological indices and incidence of malaria in Arba Minch town, southwest Ethiopia: A randomized control trial. *Acta tropica* 2018;181 84-94 [Pubmed Journal](#)
111. Kirby MJ, Ameh D, Bottomley C, Green C, Jawara M, Milligan PJ, et al. Effect of two different house screening interventions on exposure to malaria vectors and on anaemia in children in The Gambia: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2009;374(9694):998-1009 [Pubmed Journal](#)

112. Barreaux AMG, Oumbouke WA, Brou N, Tia IZ, Ahoua Alou LP, Doudou DT, et al. The role of human and mosquito behaviour in the efficacy of a house-based intervention. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 2021;376(1818):20190815 [Pubmed Journal](#)
113. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases : a comprehensive approach. Geneva: World Health Organization 2007 [Site Internet](#)
114. Exposure to household air pollution. World Health Organization 2021 [Site Internet](#)
115. Guidelines for indoor air quality: household fuel combustion. Geneva: World Health Organization 2014 [Site Internet](#)
116. Sundell J, Levin H, Nazaroff WW, Cain WS, Fisk WJ, Grimsrud ST, et al. Ventilation rates and health: multidisciplinary review of the scientific literature. *Indoor air* 2011;21(3):191-204 [Pubmed Journal](#)
117. Knudsen JB, Pinder M, Jatta E, Jawara M, Yousuf MA, Søndergaard AT, et al. Measuring ventilation in different typologies of rural Gambian houses: a pilot experimental study. *Malaria journal* 2020;19(1):273 [Pubmed Journal](#)
118. Jatta E, Jawara M, Bradley J, Jeffries D, Kandeh B, Knudsen JB, et al. How house design affects malaria mosquito density, temperature, and relative humidity: an experimental study in rural Gambia. *The Lancet Planetary Health* 2018;2(11):e498-e508 [Pubmed Journal](#)
119. Normes, standards et processus à l'appui de l'élaboration de recommandations de l'OMS sur la lutte antivectorielle. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2020 [Site Internet](#)
120. Sicuri E., Bardaji A., Nhampossa T., Maixenchs M., Nhalo A, Nh, alungo D, et al. Cost-effectiveness of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy in southern Mozambique. *PloS one* 2010;5(10):e13407 2010. [Pubmed Journal](#) [Site Internet](#)
121. Fernandes S., Sicuri E., Kayentao K., van Eijk AM., Hill J, Webster J, et al. Cost-effectiveness of two versus three or more doses of intermittent preventive treatment for malaria during pregnancy in sub-Saharan Africa: a modelling study of meta-analysis and cost data. *The Lancet. Global health* 2015;3(3):e143-53 2015. [Pubmed Journal](#) [Site Internet](#)
122. Hansen KS., Ndyomugenyi R., Magnussen P., Clarke SE. Cost-effectiveness analysis of three health interventions to prevent malaria in pregnancy in an area of low transmission in Uganda. *International health* 2012;4(1):38-46 2012. [Journal Site Internet](#)
123. Diengou NH, Cumber SN, Nkfusai CN, Mbinuyi MS, Viyoff VZ, Bede F, et al.. Factors associated with the uptake of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy in the Bamenda health districts, Cameroon. *The Pan African medical journal* 2020;35 42 [Pubmed Journal](#) 2020. [Pubmed Journal](#) [Site Internet](#)
124. Nekaka R., Nteziyaremye J., Oboth P., Iramiot JS., Wandabwa J. Malaria preventive practices and delivery outcomes: A cross-sectional study of parturient women in a tertiary hospital in Eastern Uganda. *PloS one* 2020;15(8):e0237407 2020. [Pubmed Journal](#) [Site Internet](#)
125. Ngapanya S., Mikomangwa W., Bwire G., Kilonzi M., Mlyuka H., Mutagonda R, et al.. Uptake of Intermittent Preventive Therapy Among Pregnant Women Living in Dar es Salaam, Tanzania: a Descriptive Cross-sectional Study. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2020;2 408-413 2020. [Journal Site Internet](#)
126. Onyebuchi AK., Lawani LO., Iyoke CA., Onoh CR., Okeke NE. Adherence to intermittent preventive treatment for malaria with sulphadoxine-pyrimethamine and outcome of pregnancy among parturients in South East Nigeria. *Patient preference and adherence* 2014;8 447-52 2014. [Pubmed Journal](#) [Site Internet](#)
127. Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health research policy and systems* 2018;16(1):45 [Pubmed Journal](#)
128. WHO policy brief for the implementation of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP)SP. World Health Organization, Geneva 2014. [Site Internet](#)

129. Déploiement du traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse à base de sulfadoxine-pyriméthamine dans les communautés : guide du terrain. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2024. [Site Internet](#)
130. Recommandations de l'OMS concernant les soins prénatals pour que la grossesse soit une expérience positive. Genève: Organisation mondiale de la Santé 2017. [Site Internet](#)
131. Esu EB, Oringanje C, Meremikwu MM. Intermittent preventive treatment for malaria in infants. The Cochrane database of systematic reviews 2021;7 CD011525 2021. [Pubmed Journal Site Internet](#)
132. Kobbe R, Kreuzberg C, Adjei S, Thompson B, Langefeld I, Thompson PA, et al. A randomized controlled trial of extended intermittent preventive antimalarial treatment in infants. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;45(1):16-25 2007. [Pubmed Journal Site Internet](#)
133. Mockenhaupt FP, Reither K, Zanger P, Roepcke F, Danquah I, Saad E, et al.. Intermittent preventive treatment in infants as a means of malaria control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in northern Ghana. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007;51(9):3273-81 2007. [Pubmed Journal Site Internet](#)
134. Grobusch MP, Lell B, Schwarz NG, Gabor J, Dornemann J, Potschke M, et al.. Intermittent preventive treatment against malaria in infants in Gabon--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of infectious diseases* 2007;196(11):1595-602 2007. [Pubmed Journal Site Internet](#)
135. Bigira V, Kapisi J, Clark TD, Kinara S, Mwangwa F, Muhindo MK, et al.. Protective efficacy and safety of three antimalarial regimens for the prevention of malaria in young Ugandan children: a randomized controlled trial. *PLoS medicine* 2014;11(8):e1001689 2014. [Journal Site Internet](#)
136. Griffin JT, Cairns M, Ghani AC, Roper C, Schellenberg D, Carneiro I, et al.. Protective efficacy of intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) using sulfadoxine-pyrimethamine and parasite resistance. *PloS one* 2010;5(9):e12618 2010. [Pubmed Journal Site Internet](#)
137. Lahuerta M, Sutton R, Mansaray A, Eleeza O, Gleason B, Akinjeji A, et al.. Evaluation of health system readiness and coverage of intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) in Kambia district to inform national scale-up in Sierra Leone. *Malaria journal* 2021;20(1):74 2021. [Journal Site Internet](#)
138. Manzi F, Schellenberg J, Hamis Y, Mushi AK, Shirima K, Mwita A, et al. Intermittent preventive treatment for malaria and anaemia control in Tanzanian infants; the development and implementation of a public health strategy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2009;103(1):79-86 2009. [Pubmed Journal Site Internet](#)
139. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al.. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)* 2017;358 j4008 2017. [Journal Site Internet](#)
140. Traitement préventif intermittent du nourrisson à la sulfadoxine-pyriméthamine (TPIIn-SP) pour lutter contre le paludisme en Afrique : guide de la mise en oeuvre sur le terrain. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2011. [Site Internet](#)
141. Paton RS, Kamau A, Akech S, Agweyu A, Ogero M, Mwandawiro C, et al. Malaria infection and severe disease risks in Africa. *Science (New York, N.Y.)* 2021;373(6557):926-931 [Pubmed Journal Site Internet](#)
142. Issiaka D, Barry A, Tounkara M, Traore T, Diarra I, Kone D, et al.. Determining the optimal mode for delivery of seasonal malaria chemoprevention in Mali. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2015;93(4 Supplement):496 [Journal Site Internet](#)
143. Ceessay S, Hubbard E, Bojang K, Kandeh B, Kolley O, Jah H, et al.. Implementation of seasonal malaria chemoprevention in The Gambia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2016;95(5 Supplement 1) [Journal Site Internet](#)
144. Barry A, Issiaka D, Traore T, Mahamar A, Diarra B, Sagara I, et al.. Optimal mode for delivery of seasonal malaria chemoprevention in Ouelessebouyou, Mali: A cluster randomized trial. *PloS one* 2018;13(3):e0193296 [Pubmed Journal Site Internet](#)
145. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention at scale in west and central Africa: an observational study. *Lancet (London,*

England) 2020;396(10265):1829-1840 [Pubmed Journal Site Internet](#)

146. Chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants : guide de terrain, 2e ed. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2023. [Site Internet](#)

147. Clarke SE, Jukes MC, Njagi JK, Khasakhala L, Cundill B, Oti J, et al.. Effect of intermittent preventive treatment of malaria on health and education in schoolchildren: a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) 2008;372(9633):127-138 [Pubmed Journal Site Internet](#)

148. Nankabirwa J, Cundill B, Clarke S, Kabatereine N, Rosenthal PJ, Dorsey G, et al.. Efficacy, safety, and tolerability of three regimens for prevention of malaria: a randomized, placebo-controlled trial in Ugandan schoolchildren. *PLoS one* 2010;5(10):e13438 [Pubmed Journal Site Internet](#)

149. Matangila JR, Doua JY, Mitashi P, da Luz RI, Lutumba P, Van Geertruyden JP. Efficacy and safety of intermittent preventive treatment in schoolchildren with sulfadoxine/pyrimethamine (SP) and SP plus piperazine in Democratic Republic of the Congo: a randomised controlled trial. *International journal of antimicrobial agents* 2017;49(3):339-347 [Pubmed Journal Site Internet](#)

150. Cohee LM, Opondo C, Clarke SE, Halliday KE, Cano J, Shipper AG, et al.. Preventive malaria treatment among school-aged children in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analyses. *The Lancet. Global health* 2020;8(12):e1499-e1511 [Pubmed Journal Site Internet](#)

151. Audibert C, Tchouatieu A-M. Perception of Malaria Chemoprevention Interventions in Infants and Children in Eight Sub-Saharan African Countries: An End User Perspective Study. *Tropical medicine and infectious disease* 2021;6(2) [Pubmed Journal Site Internet](#)

152. Maccario R, Rouhani S, Drake T, Nagy A, Bamadio M, Diarra S, et al.. Cost analysis of a school-based comprehensive malaria program in primary schools in Sikasso region, Mali. *BMC public health* 2017;17(1):572 [Pubmed Journal Site Internet](#)

153. Temperley M, Mueller DH, Njagi JK, Akhwale W, Clarke SE, Jukes MCH, et al.. Costs and cost-effectiveness of delivering intermittent preventive treatment through schools in western Kenya. *Malaria journal* 2008;7 196 [Pubmed Journal Site Internet](#)

154. Maiga H, Opondo C, Chico RM, Cohee LM, Sagara I, Traore OB, et al.. Overall and gender-specific effects of intermittent preventive treatment of malaria with artemisinin-based combination therapies among schoolchildren in Mali: a three-group open label randomized controlled trial. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene* 2022 [Pubmed Journal](#)

155. Rohner F, Zimmermann MB, Amon RJ, Vounatsou P, Tschannen AB, N'goran EK, et al.. In a randomized controlled trial of iron fortification, anthelmintic treatment, and intermittent preventive treatment of malaria for anemia control in Ivorian children, only anthelmintic treatment shows modest benefit. *The Journal of nutrition* 2010;140(3):635-41 [Pubmed Journal Site Internet](#)

156. Cohee LM, Chilombe M, Ngwira A, Jemu SK, Mathanga DP, Laufer MK. Pilot Study of the Addition of Mass Treatment for Malaria to Existing School-Based Programs to Treat Neglected Tropical Diseases. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2018;98(1):95-99 [Pubmed Journal Site Internet](#)

157. Staedke SG, Maiteki-Sebuguzi C, Rehman AM, Kigozi SP, Gonahasa S, Okiring J, et al.. Assessment of community-level effects of intermittent preventive treatment for malaria in schoolchildren in Jinja, Uganda (START-IPT trial): a cluster-randomised trial. *The Lancet. Global health* 2018;6(6):e668-e679 [Pubmed Journal Site Internet](#)

158. Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité. Genève: Organisation mondiale de la Santé ; 2011 [Site Internet](#)

159. Phiri K, Esan M, van Hensbroek MB, Khairallah C, Faragher B, ter Kuile FO. Intermittent preventive therapy for malaria with monthly artemether-lumefantrine for the post-discharge management of severe anaemia in children aged 4-59 months in southern Malawi: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Infectious diseases* 2012;12(3):191-200 [Pubmed Journal Site Internet](#)

160. Kwambai TK, Dhabangi A, Idro R, Opoka R, Watson V, Kariuki S, et al.. Malaria Chemoprevention in the Postdischarge Management of Severe Anemia. *The New England journal of medicine* 2020;383(23):2242-2254 [Pubmed Journal Site Internet](#)

161. Bojang KA, Milligan PJM, Conway DJ, Sisay-Joof F, Jallow M, Nwakanma DC, et al.. Prevention of the recurrence of anaemia in

Gambian children following discharge from hospital. *PloS one* 2010;5(6):e11227 [Pubmed](#) [Journal Site Internet](#)

162. Nkosi-Gondwe T, Robberstad B, Blomberg B, Phiri KS, Lange S. Introducing post-discharge malaria chemoprevention (PMC) for management of severe anemia in Malawian children: a qualitative study of community health workers' perceptions and motivation. *BMC health services research* 2018;18(1):984 [Pubmed](#) [Journal Site Internet](#)

163. Nkosi-Gondwe T, Robberstad B, Mukaka M, Idro R, Opoka RO, Banda S, et al. Adherence to community versus facility-based delivery of monthly malaria chemoprevention with dihydroartemisinin-piperaquine for the post-discharge management of severe anemia in Malawian children: A cluster randomized trial. *PloS one* 2021;16(9):e0255769 [Pubmed](#) [Journal Site Internet](#)

164. Svege S, Kaunda B, Robberstad B, Nkosi-Gondwe T, Phiri KS, Lange S. Post-discharge malaria chemoprevention (PMC) in Malawi: caregivers' acceptance and preferences with regard to delivery methods. *BMC health services research* 2018;18(1):544 [Pubmed](#) [Journal Site Internet](#)

165. Nadia J, Lu F. Historical experiences on mass drug administration for malaria control and elimination, its challenges and China's experience: a narrative review. *Acta tropica* 2022;225 106209 [Pubmed](#) [Journal Site Internet](#)

166. Administration de masse de médicaments contre le paludisme à falciparum : manuel pratique. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2020 16(10):1169-1177 [Site Internet](#)

167. Programme pour la vaccination à l'horizon 2030. Une stratégie mondiale pour ne laisser personne de côté. Genève: Organisation mondiale de la Santé 2020. [Site Internet](#)

168. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)* 2015;386(9988):31-45 [Pubmed](#) [Journal Site Internet](#)

169. Mosquirix: Opinion on medicine for use outside EU. European Medicines Agency 2015 [Site Internet](#)

170. Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, Cairns M, Yerbanga R-S, Diarra M, et al.. Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention. *The New England journal of medicine* 2021;385(11):1005-1017 [Pubmed](#) [Journal Site Internet](#)

171. Dato MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, et al.. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621009430?via%3Dihub> [Pubmed](#) [Journal Site Internet](#)

172. Butler D. Promising malaria vaccine to be tested in first large field trial. *Nature* 2019. [Pubmed](#) [Journal Site Internet](#)

173. Minassian AM, Silk SE, Barrett JR, Nielsen CM, Miura K, Diouf A, et al.. Reduced blood-stage malaria growth and immune correlates in humans following RH5 vaccination. *Med (New York, N.Y.)* 2021;2(6):701-719.e19 [Pubmed](#) [Journal Site Internet](#)

174. Draper SJ, Angov E, Horii T, Miller LH, Srinivasan P, Theisen M, et al.. Recent advances in recombinant protein-based malaria vaccines. *Vaccine* 2015;33(52):7433-43 [Pubmed](#) [Journal Site Internet](#)

175. Adjuvant development for vaccines and for autoimmune and allergic diseases. Washington DC, United States of America. Small Business Innovation Research and Small Business Technology Transfer 2020 [Site Internet](#)

176. Guidelines on the quality, safety and efficacy of recombinant malaria vaccines targeting the pre-erythrocytic and blood stages of *Plasmodium falciparum*, Annex 3, TRS No 980. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2014 [Site Internet](#)

177. WHO preferred product characteristics (PPC) for malaria vaccines. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2014 [Site Internet](#)

178. Malaria vaccine: WHO position paper - March 2022. *Weekly Epidemiological Record*, Vol. 97, No. 09, pp. 61-80. 4 March 2022. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2022 [Site Internet](#)

179. Tinto H, Otieno W, Gesase S, Sorgho H, Otieno L, Liheluka E, et al.. Long-term incidence of severe malaria following RTS,S/AS01 vaccination in children and infants in Africa: an open-label 3-year extension study of a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*.

Infectious diseases 2019;19(8):821-832 [Pubmed](#) [Journal Site](#) [Internet](#)

180. Milligan P, Moore K. Statistical report on the results of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine Pilot Evaluation 24 months after the vaccine was introduced (unpublished evidence). 2021;V1.3 6 Sept 2021. [Site Internet](#)

181. Penny MA, Galactionova K, Tarantino M, Tanner M, Smith TA. The public health impact of malaria vaccine RTS,S in malaria endemic Africa: country-specific predictions using 18 month follow-up Phase III data and simulation models. BMC medicine 2015;13 170 [Pubmed](#) [Journal Site](#) [Internet](#)

182. Vekemans J, Guerra Y, Lievens M, Bennis S, Lapiere D, Leach A, et al.. Pooled analysis of safety data from pediatric Phase II RTS,S/AS malaria candidate vaccine trials. Human vaccines 2011;7(12):1309-16 [Pubmed](#) [Journal Site](#) [Internet](#)

183. Asante KP, Abdulla S, Agnandji S, Lyimo J, Vekemans J, Soulanoudjingar S, et al.. Safety and efficacy of the RTS,S/AS01E candidate malaria vaccine given with expanded-programme-on-immunisation vaccines: 19 month follow-up of a randomised, open-label, phase 2 trial. The Lancet. Infectious diseases 2011;11(10):741-9 [Pubmed](#) [Journal Site](#) [Internet](#)

184. Agnandji ST, Asante KP, Lyimo J, Vekemans J, Soulanoudjingar SS, Owusu R, et al.. Evaluation of the safety and immunogenicity of the RTS,S/AS01E malaria candidate vaccine when integrated in the expanded program of immunization. The Journal of infectious diseases 2010;202(7):1076-87 [Pubmed](#) [Journal Site](#) [Internet](#)

185. Talaat KR, Ellis RD, Hurd J, Hentrich A, Gabriel E, Hynes NA, et al.. Safety and Immunogenicity of Pfs25-EPA/Alhydrogel®, a Transmission Blocking Vaccine against Plasmodium falciparum: An Open Label Study in Malaria Naïve Adults. PloS one 2016;11(10):e0163144 [Pubmed](#) [Journal Site](#) [Internet](#)

186. Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. Pharmacological research 2015;100 190-209 [Pubmed](#) [Journal Site](#) [Internet](#)

187. Malaria case management: operations manual. World Health Organization, Geneva 2009. [Site Internet](#)

188. Integrated management of childhood illness for high HIV settings: chart booklet. World Health Organization, Geneva 2008. [Site Internet](#)

189. Accès universel aux tests diagnostiques du paludisme : manuel pratique. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2011. [Site Internet](#)

190. Malaria diagnosis: memorandum from a WHO meeting. Bulletin of the World Health Organization 1988;66(5):575-94 [Pubmed](#)

191. Diagnostic microscopique du paludisme : manuel d'assurance qualité, version 2. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2016. [Site Internet](#)

192. Kawamoto F, Billingsley PF. Rapid diagnosis of malaria by fluorescence microscopy. Parasitology today (Personal ed.) 1992;8(2):69-71 [Pubmed](#)

193. Malaria diagnosis: new perspectives. World Health Organization, Geneva 2003. [Site Internet](#)

194. Malaria rapid diagnosis: making it work. Meeting report. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific 2003. [Site Internet](#)

195. L'utilisation des tests diagnostiques rapides du paludisme. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional du Pacifique occidental 2004. [Site Internet](#)

196. Transporting, Storing and Handling Malaria Rapid Diagnostic Tests in Health Clinics. World Health Organization, Geneva 2009. [Site Internet](#)

197. Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: round 8. World Health Organization, Geneva 2018. [Site Internet](#)

198. False-negative RDT results and implications of new reports of *P. falciparum* hrp 2/3 gene deletions. World Health Organization, Geneva 2017. [Site Internet](#)
199. Abba K, Deeks JJ, Olliaro P, Naing C-M, Jackson SM, Takwoingi Y, et al. Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated *P. falciparum* malaria in endemic countries. The Cochrane database of systematic reviews 2011;(7):CD008122 [Pubmed Journal](#)
200. Thiam S, Thior M, Faye B, Ndiop M, Diouf ML, Diouf MB, et al. Major reduction in anti-malarial drug consumption in Senegal after nation-wide introduction of malaria rapid diagnostic tests. PLoS one 2011;6(4):e18419 [Pubmed Journal](#)
201. Voller A. The immunodiagnosis of malaria. In: Wernsdorfer WH, McGregor I, editors. Malaria. Principles and Practice of Malariology. Edinburgh: Churchill Livingstone 1988;1:815-827 [Site Internet](#)
202. Bates I, Iboru J, Barnish G. Challenges in monitoring the impact of interventions against malaria using diagnostics. In: Reducing malaria's burden. Evidence of effectiveness for decision-makers. Global Health Council, Washington D.C. 2003;33-39 [Site Internet](#)
203. WHO Evidence review group on malaria diagnosis in low transmission settings. Meeting Report, World Health Organization, Geneva 2012. [Site Internet](#)
204. Bonnes pratiques d'achat pour les antipaludéens à base d'artémisinine. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2010. [Site Internet](#)
205. Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, Garner P. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2009;(3):CD007483 [Pubmed Journal](#)
206. Zani B, Gathu M, Donegan S, Olliaro PL, Sinclair D. Dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2014;(1):CD010927 [Pubmed Journal](#)
207. Tarning J, Zongo I, Somé FA, Rouamba N, Parikh S, Rosenthal PJ, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperaquine in children with uncomplicated falciparum malaria. Clinical pharmacology and therapeutics 2012;91(3):497-505 [Pubmed Journal](#)
208. Tona Lutete G, Mombo-Ngoma G, Assi S-B, Bigoga JD, Koukouikila-Koussounda F, Ntamabyaliro NY, et al.. Pyronaridine-artesunate real-world safety, tolerability, and effectiveness in malaria patients in 5 African countries: A single-arm, open-label, cohort event monitoring study. PLoS medicine 2021;18(6):e1003669 [Pubmed Journal](#) [Site Internet](#)
209. Pryce J, Taylor M, Fox T, Hine P. Pyronaridine-artesunate for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Cochrane Database Syst Rev 2022;6(6) [Pubmed Journal](#) [Site Internet](#)
210. . The effect of dosing regimens on the antimalarial efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine: a pooled analysis of individual patient data. PLoS medicine 2013;10(12):e1001564; discussion e1001564 [Pubmed Journal](#)
211. Graves PM, Gelband H, Garner P. Primaquine or other 8-aminoquinoline for reducing *P. falciparum* transmission. The Cochrane database of systematic reviews 2014;(6):CD008152 [Pubmed Journal](#)
212. White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L. Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a Plasmodium falciparum gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. Malaria journal 2012;11:418 [Pubmed Journal](#)
213. Recht J, Ashley E, White N. Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines. World Health Organization, Geneva 2014. [Site Internet](#)
214. Note d'orientation sur la primaquine en dose unique comme gamétocytocide dans le paludisme à Plasmodium falciparum. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2015. [Site Internet](#)
215. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamoah K, Brabin B, et al.. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. The Lancet. Infectious diseases 2007;7(2):93-104 [Site Internet](#)

216. Accrombessi M, Yovo E, Fievet N, Cottrell G, Agbota G, Gartner A, et al.. Effects of Malaria in the First Trimester of Pregnancy on Poor Maternal and Birth Outcomes in Benin. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2019;69(8):1385-1393 [Journal Site Internet](#)
217. Walker PGT, ter Kuile FO, Garske T, Menendez C, Ghani AC. Estimated risk of placental infection and low birthweight attributable to *Plasmodium falciparum* malaria in Africa in 2010: a modelling study. *The Lancet. Global health* 2014;2(8):e460-7 [Journal Site Internet](#)
218. Antimalarial studies on Qinghaosu. *Chinese medical journal* 1979;92(12):811-6 [Site Internet](#)
219. White TEK, Bushdid PB, Ritter S, Laffan SB, Clark RL. Artesunate-induced depletion of embryonic erythroblasts precedes embryoletality and teratogenicity in vivo. *Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology* 2006;77(5):413-29 [Site Internet](#)
220. Saito M, Mansoor R, Kennon K, Anvikar AR, Ashley EA, Chandramohan D, et al.. Efficacy and tolerability of artemisinin-based and quinine-based treatments for uncomplicated falciparum malaria in pregnancy: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *The Lancet. Infectious diseases* 2020;20(8):943-952 [Journal Site Internet](#)
221. Burger RJ, van Eijk AM, Bussink M, Hill J, Ter Kuile FO. Artemisinin-based combination therapy versus quinine or other combinations for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in the second and third trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Open forum infectious diseases* 2016;3(1):ofv170 [Journal Site Internet](#)
222. Clark RL, Arima A, Makori N, Nakata Y, Bernard F, Gristwood W, et al.. Artesunate: developmental toxicity and toxicokinetics in monkeys. *Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology* 2008;83(4):418-34 [Journal Site Internet](#)
223. Clark RL. Embryotoxicity of the artemisinin antimalarials and potential consequences for use in women in the first trimester. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)* 2009;28(3):285-96 [Journal Site Internet](#)
224. Clark RL. Teratogen update: Malaria in pregnancy and the use of antimalarial drugs in the first trimester. *Birth defects research* 2020;112(18):1403-1449 [Journal Site Internet](#)
225. Moore KA, Simpson JA, Scoullar MJL, McGready R, Fowkes FJI. Quantification of the association between malaria in pregnancy and stillbirth: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Global health* 2017;5(11):e1101-e1112 [Journal Site Internet](#)
226. Saito M, McGready R, Tinto H, Rouamba T, Mosha D, Rulisa S, et al.. Pregnancy outcomes after first-trimester treatment with artemisinin derivatives versus non-artemisinin antimalarials: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2023; 401: 118–30 [Journal Site Internet](#)
227. Dellicour S, Sevene E, McGready R, Tinto H, Mosha D, Manyando C, et al.. First-trimester artemisinin derivatives and quinine treatments and the risk of adverse pregnancy outcomes in Africa and Asia: A meta-analysis of observational studies. *PLoS medicine* 2017;14(5):e1002290 [Journal Site Internet](#)
228. Mitchell AA. Special considerations in studies of drug induced birth defects. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*, 3rd edition. Chichester: Wiley 2000; 749-763
229. Heinonen OP, Shapiro S, Slone D. *Birth defects and drugs in pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group; 1977
230. PREGACT Study Group, Pekyi D, Ampromfi AA, Tinto H, Traoré-Coulibaly M, Tahita MC, et al.. Four Artemisinin-Based Treatments in African Pregnant Women with Malaria. *The New England journal of medicine* 2016;374(10):913-27 [Journal Site Internet](#)
231. Pell C, Straus L, Andrew EVW, Meñaca A, Pool R. Social and cultural factors affecting uptake of interventions for malaria in pregnancy in Africa: a systematic review of the qualitative research. *PloS one* 2011;6(7):e22452 [Journal Site Internet](#)
232. Achan J, Talisuna AO, Erhart A, Yeka A, Tibenderana JK, Baliraine FN, et al.. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malaria journal* 2011;10 144 [Journal Site Internet](#)
233. Adegnika AA, Breitling LP, Agnandji ST, Chai SK, Schütte D, Oyakhrome S, et al.. Effectiveness of quinine monotherapy for the

- treatment of *Plasmodium falciparum* infection in pregnant women in Lambaréné, Gabon. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2005;73(2):263-6 [Site Internet](#)
234. Al Khaja KAJ, Sequeira RP. Drug treatment and prevention of malaria in pregnancy: a critical review of the guidelines. *Malaria journal* 2021;20(1):62 [Journal Site Internet](#)
235. Hill J, D'Mello-Guyett L, Hoyt J, van Eijk AM, ter Kuile FO, Webster J. Women's access and provider practices for the case management of malaria during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine* 2014;11(8):e1001688 [Journal Site Internet](#)
236. Riley C, Dellicour S, Ouma P, Kioko U, ter Kuile FO, Omar A, et al.. Knowledge and adherence to the national guidelines for malaria case management in pregnancy among healthcare providers and drug outlet dispensers in rural, western Kenya. *PLoS one* 2016;11(1):e0145616 [Journal Site Internet](#)
237. Rao VB, Jensen TO, Jimenez BC, Robays JO, Lasry E, Sterk E, et al.. Malaria in pregnancy: a call for a safe, efficient, and patient-centred approach to first-trimester treatment. *The Lancet. Global health* 2018;6(6):e607-e608 [Journal Site Internet](#)
238. Gething PW, Elyazar IRF, Moyes CL, Smith DL, Battle KE, Guerra CA, et al. A long neglected world malaria map: *Plasmodium vivax* endemicity in 2010. *PLoS neglected tropical diseases* 2012;6(9):e1814 [PubMed Journal](#)
239. Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, Carter R. The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 64(1-2 Suppl):97-106 [PubMed](#)
240. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SSG, Cox-Singh J, et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet (London, England)* 2004;363(9414):1017-24. [PubMed. Journal](#)
241. Sutherland CJ, Tanomsing N, Nolder D, Oguike M, Jennison C, Pukrittayakamee S, et al. Two nonrecombining sympatric forms of the human malaria parasite *Plasmodium ovale* occur globally. *The Journal of infectious diseases* 2010;201(10):1544-50 [PubMed Journal](#)
242. Douglas NM, Lampah DA, Kenangalem E, Simpson JA, Poespoprodjo JR, Sugiarto P, et al. Major burden of severe anemia from non-falciparum malaria species in Southern Papua: a hospital-based surveillance study. *PLoS medicine* 2013;10(12):e1001575; discussion e1001575 [PubMed Journal](#)
243. Poespoprodjo JR, Fobia W, Kenangalem E, Lampah DA, Hasanuddin A, Warikar N, et al. Vivax malaria: a major cause of morbidity in early infancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;48(12):1704-12 [PubMed Journal](#)
244. Genton B, D'Acremont V, Rare L, Baea K, Reeder JC, Alpers MP, et al. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS medicine* 2008;5(6):e127 [PubMed Journal](#)
245. Kochar DK, Das A, Kochar SK, Saxena V, Sirohi P, Garg S, et al. Severe *Plasmodium vivax* malaria: a report on serial cases from Bikaner in northwestern India. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2009;80(2):194-8 [PubMed](#)
246. Alexandre MA, Ferreira CO, Siqueira AM, Magalhães BL, Mourão MPG, Lacerda MV, et al. Severe *Plasmodium vivax* malaria, Brazilian Amazon. *Emerging infectious diseases* 2010;16(10):1611-4 [PubMed Journal](#)
247. Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T, et al. Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet (London, England)* 1999;354(9178):546-9 [PubMed](#)
248. William T, Menon J, Rajahram G, Chan L, Ma G, Donaldson S, et al. Severe *Plasmodium knowlesi* malaria in a tertiary care hospital, Sabah, Malaysia. *Emerging infectious diseases* 2011;17(7):1248-55 [PubMed Journal](#)
249. Barber BE, William T, Grigg MJ, Menon J, Auburn S, Marfurt J, et al. A prospective comparative study of *knowlesi*, *falciparum*, and *vivax* malaria in Sabah, Malaysia: high proportion with severe disease from *Plasmodium knowlesi* and *Plasmodium vivax* but no mortality with early referral and artesunate therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;56(3):383-97 [PubMed Journal](#)

250. Grigg MJ, William T, Barber BE, Parameswaran U, Bird E, Piera K, et al. Combining parasite lactate dehydrogenase-based and histidine-rich protein 2-based rapid tests to improve specificity for diagnosis of malaria Due to Plasmodium knowlesi and other Plasmodium species in Sabah, Malaysia. *Journal of clinical microbiology* 2014;52(6):2053-60 [Pubmed Journal](#)
251. Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, Oliario PL, Sinclair D. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated Plasmodium vivax malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;(10):CD008492 [Pubmed Journal](#)
252. Dépistage du déficit en G6PD pour une utilisation sans risque de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à P. vivax ou P. ovale : note d'orientation. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2016. [Site Internet](#)
253. Guide to G6PD deficiency rapid diagnostic testing to support P. vivax radical cure. World Health Organization, Geneva 2018. [Site Internet](#)
254. Milligan R, Daher A, Villanueva G, Bergman H, Graves P. Primaquine alternative dosing schedules for preventing malaria relapse in people with Plasmodium vivax. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 [Journal Site Internet](#)
255. Commons RJ, Simpson JA, Thriemer K, Chu CS, Douglas NM, Abreha T, et al.. The haematological consequences of Plasmodium vivax malaria after chloroquine treatment with and without primaquine: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMC medicine* 2019;17(1):151 [Journal Site Internet](#)
256. Galappaththy GNL, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax malaria treated with chloroquine. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;(10):CD004389 [Journal Site Internet](#)
257. Radeva-Petrova D, Kayentao K, ter Kuile FO, Sinclair D, Garner P. Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug regimen versus placebo or no treatment. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;(10):CD000169 [Pubmed Journal](#)
258. La prise en charge du paludisme grave : guide pratique, 3ème ed. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2013. [Site Internet](#)
259. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;(6):CD005967 [Pubmed Journal](#)
260. Note d'information de l'OMS sur l'anémie hémolytique tardive après le traitement à l'artésunate. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2013. [Site Internet](#)
261. Hendriksen ICE, Mtove G, Kent A, Gesase S, Reyburn H, Lemnge MM, et al. Population pharmacokinetics of intramuscular artesunate in African children with severe malaria: implications for a practical dosing regimen. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2013;93(5):443-50 [Pubmed Journal](#)
262. Zaloumis SG, Tarning J, Krishna S, Price RN, White NJ, Davis TME, et al. Population pharmacokinetics of intravenous artesunate: a pooled analysis of individual data from patients with severe malaria. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 2014;3:e145 [Pubmed Journal](#)
263. Esu E, Effa EE, Opie ON, Uwaoma A, Meremikwu MM. Artemether for severe malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;(9):CD010678 [Pubmed Journal](#)
264. Okebe J, Eisenhut M. Pre-referral rectal artesunate for severe malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;(5):CD009964 [Pubmed Journal](#)
265. L'utilisation de l'artésunate rectal comme traitement pré-transfert pour le paludisme grave à Plasmodium falciparum, mise à jour 2023. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2023. [Site Internet](#)
266. Prequalification programme: A United Nations programme managed by WHO. World Health Organization, Geneva 2009. [Site Internet](#)
267. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. World Health Organization, Geneva 2009. [Site Internet](#)

268. Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy : genotyping to identify parasite populations. World Health Organization, Geneva 2008. [Site Internet](#)
269. Report on antimalarial drug efficacy, resistance and response: 10 years of surveillance (2010-2019). World Health Organization, Geneva 2020. [Site Internet](#)
270. Ajayi IO, Browne EN, Bateganya F, Yar D, Happi C, Falade CO, et al. Effectiveness of artemisinin-based combination therapy used in the context of home management of malaria: a report from three study sites in sub-Saharan Africa. *Malaria journal* 2008;7:190 [Pubmed Journal](#)
271. A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines. World Health Organization, Geneva 2008. [Site Internet](#)
272. Stresman G, Whittaker C, Slater HC, Bousema T, Cook J. Quantifying Plasmodium falciparum infections clustering within households to inform household-based intervention strategies for malaria control programs: An observational study and meta-analysis from 41 malaria-endemic countries. *PLoS medicine* 2020;17(10):e1003370 [Site Internet](#)
273. Sandfort M, Vantaux A, Kim S, Obadia T, Pepey A, Gardais S, et al.. Forest malaria in Cambodia: the occupational and spatial clustering of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum infection risk in a cross-sectional survey in Mondulkiri province, Cambodia. *Malaria journal* 2020;19(1):413 [Journal Site Internet](#)
274. Smith C, Whittaker M. Malaria elimination without stigmatization: a note of caution about the use of terminology in elimination settings. *Malaria journal* 2014;13 377 [Journal Site Internet](#)
275. Règlement sanitaire international (2005), 3e éd. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2016 [Site Internet](#)
276. Communicable disease surveillance and response systems: guide to monitoring and evaluating. World Health Organization, Geneva 2006. [Site Internet](#)
277. Document d'orientation de l'OMS pour les pays préparant des demandes de financement pour la lutte antipaludique auprès du Fonds mondial (2020-2022). Organisation mondiale de la Santé, Genève 2020. [Site Internet](#)
278. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. [GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction]. *Gaceta sanitaria* 32(2):166.e1-166.e10 [Pubmed Journal](#)
279. GRADE Handbook: Introduction to GRADE Handbook. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group 2013. [Site Internet](#)
280. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, Gagnier J, Borenstein M, van der Heijden GJM, Dahabreh IJ, Sun X, Sauerbrei W, Walsh M, Ioannidis JPA, Thabane L, Guyatt GH. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2020;192(32):E901-E906. [Journal Site Internet](#)
281. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al.. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *Journal of clinical epidemiology* 2020;119 126-135 [Pubmed Journal Site Internet](#)
282. World Health Organization : Meeting of Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2021: conclusions and recommendations. *Weekly Epidemiological Record* 2021;96(50):613-632 [Site Internet](#)
283. 20th meeting of the Malaria Policy Advisory Group (MPAG). Geneva: World Health Organization; 2021 [Site Internet](#)
284. Terminologie OMS du paludisme. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2022. [Site Internet](#)

Annex: All evidence profiles, sorted by sections

1. Abréviations

2. Résumé d'orientation

3. Introduction

4. Prévention

4.1. Lutte antivectorielle

4.1.1. Interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Moustiquaires ou rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrianoïde

Comparateur: Pas de moustiquaires ou de rideaux

Résumé

Synthèse des éléments probants issus de la revue systématique

Sur les 23 études incluses, 21 étaient des essais contrôlés randomisés (ECR) en cluster (le cluster – ou groupe de cas – étant représenté par les ménages pour six d'entre eux et les villages pour les 15 autres) et deux étaient des essais contrôlés randomisés au niveau de l'individu ; 12 études avaient comparé les MII à des moustiquaires non traitées et 11 études avaient comparé les MII à la non-utilisation de moustiquaire. Sur la base des Régions de l'OMS, 12 études avaient été menées en Afrique (Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Gambie [deux études], Ghana, Kenya [trois études], Madagascar, République-Unie de Tanzanie et Sierra Leone), six dans les Amériques (Colombie, Équateur, Nicaragua, Pérou [deux études] et Venezuela), quatre en Asie du Sud-Est (Inde, Myanmar, Thaïlande [deux études]) et une en Méditerranée orientale (Pakistan).

Moustiquaires ou rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrianoïde par rapport à l'absence de moustiquaires ou de rideaux :

Les moustiquaires ou les rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrianoïde réduisent la mortalité infanto-juvénile toutes causes confondues par rapport à l'absence de moustiquaires ou de rideaux.
(Rapport des taux : 0,83 ; IC à 95 % : 0,77-0,89 ; cinq études ; preuves fiables)

Les moustiquaires ou les rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrianoïde réduisent l'incidence des accès palustres non compliqués à *P. falciparum* par rapport à l'absence de moustiquaires ou de rideaux.
(Rapport des taux : 0,54 ; IC à 95 % : 0,48-0,60 ; cinq études ; preuves fiables)

Les moustiquaires ou les rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrianoïde réduisent la prévalence du paludisme à *P. falciparum* par rapport à l'absence de moustiquaires ou de rideaux.
(Rapport des taux : 0,69 ; IC à 95 % : 0,54-0,89 ; cinq études ; preuves fiables)

Les moustiquaires ou les rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrianoïde réduisent probablement l'incidence des accès palustres non compliqués à *P. vivax* par rapport à l'absence de moustiquaires ou de rideaux.
(Rapport des taux : 0,61 ; IC à 95 % : 0,48-0,77 ; deux études ; preuves modérément fiables)

Les moustiquaires ou les rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrianoïde pourraient avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence du paludisme à *P. vivax* par rapport à l'absence de moustiquaires ou de rideaux.
(Rapport de risques : 1,00 ; IC à 95 % : 0,75-1,34 ; deux études ; preuves peu fiables)

Les moustiquaires ou les rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrianoïde réduisent l'incidence des accès palustres graves par rapport à l'absence de moustiquaires ou de rideaux.
(Rapport des taux : 0,56 ; IC à 95 % : 0,38-0,82 ; deux études ; preuves fiables)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de moustiquaires ou de rideaux	Intervention Moustiquaires ou rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrinocide	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Mortalité juvénile toutes causes confondues	Risque relatif 0.83 (CI 95% 0.77 — 0.89) D'après les données de 129,714 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	33 pour 1000 Différence:	27 pour 1000 6 moins de pour 1000 (CI 95% 8 moins de — 4 moins de)	Elevée	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrinocide réduit la mortalité infanto-juvénile toutes causes confondues par rapport au fait de ne pas utiliser de moustiquaires ou de rideaux.
Accès palustres non compliqués à P. falciparum (incidence)	Risque relatif 0.54 (CI 95% 0.48 — 0.6) D'après les données de 32,699 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	178 pour 1000 Différence:	96 pour 1000 82 moins de pour 1000 (CI 95% 93 moins de — 71 moins de)	Elevée	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrinocide réduit la survenue de nouveaux cas de paludisme non compliqué dus à P. falciparum par rapport au fait de ne pas utiliser de moustiquaires ou de rideaux.
Accès palustres non compliqués à P. falciparum (incidence cumulée)	Risque relatif 0.44 (CI 95% 0.31 — 0.62) D'après les données de 10,964 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	137 pour 1000 Différence:	60 pour 1000 77 moins de pour 1000 (CI 95% 95 moins de — 52 moins de)	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ¹	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrinocide réduit probablement la survenue de nouveaux cas de paludisme non compliqué dus à P. falciparum par rapport au fait de ne pas utiliser de moustiquaires ou de rideaux.
Prévalence du paludisme à P. falciparum	Risque relatif 0.69 (CI 95% 0.54 — 0.89) D'après les données de 17,860 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	120 pour 1000 Différence:	83 pour 1000 37 moins de pour 1000 (CI 95% 55 moins de — 13 moins de)	Elevée	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrinocide réduit le nombre de cas de paludisme à P. falciparum par rapport au fait de ne pas utiliser de moustiquaires ou de rideaux.
Accès palustres non compliqués à P. vivax (incidence cumulée)	Risque relatif 0.61 (CI 95% 0.48 — 0.77) D'après les données de 10,972 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	149 pour 1000 Différence:	91 pour 1000 58 moins de pour 1000 (CI 95% 77 moins de — 34 moins de)	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ²	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrinocide réduit probablement la survenue de nouveaux cas de paludisme non compliqué dus à P. vivax par rapport au fait de ne pas utiliser de moustiquaires ou de

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de moustiquaires ou de rideaux	Intervention Moustiquaires ou rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrianoïde	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
					rideaux.
Prévalence du paludisme à <i>P. vivax</i>	Risque relatif 1 (CI 95% 0.75 — 1.34) D'après les données de 9,900 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	130 pour 1000 Différence:	130 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 32 moins de — 44 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ³	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrianoïde pourrait avoir peu ou pas d'effet sur le nombre de cas de paludisme à <i>P. vivax</i> par rapport au fait de ne pas utiliser de moustiquaires ou de rideaux.
Accès palustres non compliqués à <i>Plasmodium</i> spp. (incidence)	Risque relatif 0.5 (CI 95% 0.28 — 0.9) D'après les données de 5,512 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	256 pour 1000 Différence:	128 pour 1000 128 moins de pour 1000 (CI 95% 184 moins de — 26 moins de)	Faible En raison du caractère indirect très important des informations ⁴	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrianoïde réduit probablement la survenue de nouveaux cas de paludisme non compliqué par rapport au fait de ne pas utiliser de moustiquaires ou de rideaux.
Accès palustres graves	Risque relatif 0.56 (CI 95% 0.38 — 0.82) D'après les données de 31,173 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	15 pour 1000 Différence:	8 pour 1000 7 moins de pour 1000 (CI 95% 9 moins de — 3 moins de)	Elevée	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrianoïde réduit la survenue de nouveaux cas de paludisme grave par rapport au fait de ne pas utiliser de moustiquaires ou de rideaux.

- 1, 2. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**
3. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Imprécision: sérieux. Biais de publication: aucun(e).**
4. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: très sérieux. Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

Référence

59. Pryce J, Richardson M, Lengeler C. Insecticide-treated nets for preventing malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018.(11) [Pubmed Journal Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Moustiquaires ou rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrianoïde

Comparateur: Moustiquaires ou rideaux non traités

Résumé

Sur les 23 études incluses, 21 étaient des essais contrôlés randomisés (ECR) en cluster (le cluster – ou groupe de cas – étant représenté par les ménages pour six d'entre eux et les villages pour les 15 autres) et deux étaient des essais contrôlés randomisés au niveau de l'individu ; 12 études avaient comparé les MII à des moustiquaires non traitées et 11 études avaient comparé les MII à la non-utilisation de moustiquaire. Sur la base des Régions de l'OMS, 12 études avaient été menées en Afrique (Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Gambie [deux études], Ghana, Kenya [trois études], Madagascar, République-Unie de Tanzanie et Sierra Leone), six dans les Amériques (Colombie, Équateur, Nicaragua [deux études], Pérou et Venezuela), quatre en Asie du Sud-Est (Inde, Myanmar, Thaïlande [deux études]) et une en Méditerranée orientale (Pakistan).

Moustiquaires ou rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthriinoïde par rapport à des moustiquaires ou rideaux non traités :

Les moustiquaires ou les rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthriinoïde réduisent probablement la mortalité infanto-juvénile toutes causes confondues par rapport à des moustiquaires ou rideaux non traités.

(Rapport des taux : 0,67 ; IC à 95 % : 0,36-1,23 ; deux études ; preuves modérément fiables)

Les moustiquaires ou les rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthriinoïde réduisent l'incidence des accès palustres non compliqués à *P. falciparum* par rapport à des moustiquaires ou rideaux non traités.

(Rapport des taux : 0,58 ; IC à 95 % : 0,43-0,79 ; cinq études ; preuves fiables)

Les moustiquaires ou les rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthriinoïde réduisent la prévalence du paludisme à *P. falciparum* par rapport à des moustiquaires ou rideaux non traités.

(Rapport de risques : 0,81 ; IC à 95 % : 0,68-0,97 ; quatre études ; preuves fiables)

Les moustiquaires ou les rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthriinoïde pourraient réduire l'incidence des accès palustres non compliqués à *P. vivax* par rapport à des moustiquaires ou rideaux non traités.

(Rapport des taux : 0,73 ; IC à 95 % : 0,51-1,05 ; trois études ; preuves peu fiables)

L'effet des moustiquaires ou rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthriinoïde sur la prévalence de *P. vivax* par rapport à des moustiquaires ou rideaux non traités est très incertain)

Note : Au moment où il s'est réuni, le groupe a examiné un premier compte-rendu de la revue systématique et les chiffres étaient légèrement différents de ceux qui ont été publiés dans la dernière version des tableaux de synthèse des résultats. Cela étant, il n'y avait pas de différence en ce qui concerne l'interprétation des résultats et la fiabilité des preuves.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Moustiquaires ou rideaux non traités	Intervention Moustiquaires ou rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthriinoïde	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Mortalité toutes causes confondues	Risque relatif 0.67 (CI 95% 0.36 — 1.23) D'après les données de 32,721 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	19 pour 1000 Différence:	13 pour 1000 6 moins de pour 1000 (CI 95% 12 moins de — 4 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthriinoïde réduit probablement la mortalité infanto-juvénile toutes causes confondues par rapport au fait d'utiliser des moustiquaires ou rideaux non traités.
Accès palustres non compliqués à <i>P. falciparum</i>	Risque relatif 0.58 (CI 95% 0.43 — 0.79) D'après les données de 2,084 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	180 pour 1000 Différence:	104 pour 1000 76 moins de pour 1000 (CI 95% 103 moins de — 38 moins de)	Elevée	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthriinoïde réduit la survenue de nouveaux cas de paludisme non compliqué dus à <i>P. falciparum</i> par rapport au fait d'utiliser des moustiquaires ou rideaux non traités.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Moustiquaires ou rideaux non traités	Intervention Moustiquaires ou rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrinoloïde	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prévalence du paludisme à <i>P. falciparum</i>	Risque relatif 0.81 (CI 95% 0.68 — 0.97) D'après les données de 300 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	85 pour 1000 Différence:	69 pour 1000 16 moins de pour 1000 (CI 95% 27 moins de — 3 moins de)	Elevée	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrinoloïde réduit le nombre de cas de paludisme à <i>P. falciparum</i> par rapport au fait d'utiliser des moustiquaires ou rideaux non traités.
Accès palustres non compliqués à <i>P. vivax</i>	Risque relatif 0.73 (CI 95% 0.51 — 1.05) D'après les données de 1,771 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	143 pour 1000 Différence:	104 pour 1000 39 moins de pour 1000 (CI 95% 70 moins de — 7 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ²	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrinoloïde pourrait réduire la survenue de nouveaux cas de paludisme non compliqué dus à <i>P. vivax</i> par rapport au fait d'utiliser des moustiquaires ou rideaux non traités.
Accès palustres non compliqués à <i>P. vivax</i> (incidence cumulée)	Risque relatif 0.58 (CI 95% 0.3 — 1.14) D'après les données de 17,910 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	168 pour 1000 Différence:	97 pour 1000 71 moins de pour 1000 (CI 95% 118 moins de — 23 plus de)	Faible En raison de l'imprécision importante et de l'incohérence importante ³	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrinoloïde pourrait réduire la survenue de nouveaux cas de paludisme non compliqué dus à <i>P. vivax</i> par rapport au fait d'utiliser des moustiquaires ou rideaux non traités.
Prévalence du paludisme à <i>P. vivax</i>	Risque relatif 0.52 (CI 95% 0.13 — 2.04) D'après les données de 300 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	85 pour 1000 Différence:	44 pour 1000 41 moins de pour 1000 (CI 95% 74 moins de — 88 plus de)	Très faible En raison de l'imprécision importante et du caractère indirect très important des informations ⁴	L'effet des moustiquaires ou des rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrinoloïde sur la présence des parasites <i>P. vivax</i> par rapport aux moustiquaires ou rideaux non traités est très incertain.
Accès palustres non compliqués à <i>Plasmodium</i> spp. (incidence cumulée)	Risque relatif 0.47 (CI 95% 0.17 — 1.28) D'après les données de 7,082 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	69 pour 1000 Différence:	32 pour 1000 37 moins de pour 1000 (CI 95% 57 moins de — 19 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁵	L'utilisation de moustiquaires ou de rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthrinoloïde réduit probablement la survenue de nouveaux cas de paludisme non compliqué par rapport au fait d'utiliser des moustiquaires ou rideaux non traités.
Prévalence du paludisme à	Risque relatif 0.17 (CI 95% 0.05 — 0.53)	104	18	Très faible En raison de	L'effet des moustiquaires ou des rideaux imprégnés

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Moustiquaires ou rideaux non traités	Intervention Moustiquaires ou rideaux imprégnés uniquement d'un pyréthri-noïde	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Plasmodium spp.	D'après les données de 691 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	pour 1000 Différence:	pour 1000 86 moins de pour 1000 (CI 95% 99 moins de — 49 moins de)	l'imprécision importante et du caractère indirect très important des informations ⁶	uniquement d'un pyréthri-noïde sur la présence des parasites Plasmodium par rapport aux moustiquaires ou rideaux non traités est très incertain.

- 1, 5. **Imprécision: sérieux.**
2. **Evidence indirecte: sérieux. Imprécision: sérieux.**
3. **Incohérence: sérieux. Imprécision: sérieux.**
4. **Evidence indirecte: très sérieux. Imprécision: très sérieux.**
6. **Evidence indirecte: très sérieux. Imprécision: sérieux.**

Référence

59. Pryce J, Richardson M, Lengeler C. Insecticide-treated nets for preventing malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018.(11) [Pubmed Journal Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones associées à une transmission active du paludisme et à un niveau élevé de résistance aux insecticides

Intervention: MII traitées à la fois par du butoxyde de pipéronyle (PBO) et un pyréthri-noïde

Comparateur: MII traitées uniquement par un pyréthri-noïde

Résumé

Résumé

Deux essais contrôlés randomisés communautaires (ECRC) ayant été menés en Ouganda et en République-Unie de Tanzanie ont été inclus dans la revue.

MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO par rapport à des MID traitées uniquement par un pyréthri-noïde :

Les MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO réduisent la prévalence des parasites du paludisme lors du suivi à 4–6 mois par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthri-noïde.

(Odds ratio : 0,74 ; IC à 95 % : 0,62-0,89 ; deux études ; preuves fiables)

Les MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO réduisent probablement la prévalence des parasites du paludisme lors du suivi à 9–12 mois par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthri-noïde.

(Odds ratio : 0,72 ; IC à 95 % : 0,61-0,86 ; deux études ; preuves modérément fiables)

Les MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO réduisent probablement la prévalence des parasites du paludisme lors du suivi à 16–18 mois par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthri-noïde.

(Odds ratio : 0,88 ; IC à 95 % : 0,74-1,04 ; deux études ; preuves modérément fiables)

Les MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO réduisent probablement la prévalence des parasites du paludisme lors du suivi à 21–25 mois par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthri-noïde.

(Odds ratio : 0,79 ; IC à 95 % : 0,67-0,95 ; deux études ; preuves modérément fiables)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur MII traitées uniquement par un pyréthinoïde	Intervention MII traitées à la fois par du PBO et un pyréthinoïde	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prévalence des parasites - 4 à 6 mois	Odds ratio 0.74 (CI 95% 0.62 — 0.89) D'après les données de 11,582 chez les participants 2 études.	254 pour 1000 Différence:	201 pour 1000 53 moins de pour 1000 (CI 95% 80 moins de — 21 moins de)	Elevée En raison du caractère indirect important des informations ¹	Après 4 à 6 mois de suivi, l'utilisation de MII traitées par un pyréthinoïde et du PBO réduit le nombre de parasites responsables du paludisme dans les zones où la résistance à l'insecticide est élevée par rapport au fait d'utiliser des MID traitées uniquement par un pyréthinoïde.
Prévalence des parasites - 9 à 12 mois	Odds ratio 0.72 (CI 95% 0.61 — 0.86) D'après les données de 11,370 chez les participants 2 études.	224 pour 1000 Différence:	172 pour 1000 52 moins de pour 1000 (CI 95% 74 moins de — 25 moins de)	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ²	Après 9 à 12 mois de suivi, l'utilisation de MII traitées par un pyréthinoïde et du PBO réduit probablement le nombre de parasites responsables du paludisme dans les zones où la résistance à l'insecticide est élevée par rapport au fait d'utiliser des MID traitées uniquement par un pyréthinoïde.
Prévalence des parasites - 16 à 18 mois	Odds ratio 0.88 (CI 95% 0.74 — 1.04) D'après les données de 11,822 chez les participants 2 études.	248 pour 1000 Différence:	225 pour 1000 23 moins de pour 1000 (CI 95% 52 moins de — 7 plus de)	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ³	Après 16 à 18 mois de suivi, l'utilisation de MII traitées par un pyréthinoïde et du PBO réduit probablement le nombre de parasites responsables du paludisme dans les zones où la résistance à l'insecticide est élevée par rapport au fait d'utiliser des MID traitées uniquement par un pyréthinoïde.
Prévalence des parasites - 21 à 25 mois	Odds ratio 0.79 (CI 95% 0.67 — 0.95) D'après les données de 10,603 chez les participants 2 études.	350 pour 1000 Différence:	298 pour 1000 52 moins de pour 1000 (CI 95% 85 moins de — 12 moins de)	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ⁴	Après 21 à 25 mois de suivi, l'utilisation de MII traitées par un pyréthinoïde et du PBO réduit probablement le nombre de parasites responsables du paludisme dans les zones où la résistance à l'insecticide est élevée par rapport au fait d'utiliser des MID traitées uniquement par un pyréthinoïde.

1, 2, 3, 4. Evidence indirecte: sérieux.

Référence

63. Gleave K, Lissenden N, Richardson M, Choi L, Ranson H. Piperonyl butoxide (PBO) combined with pyrethroids in insecticide-treated nets to prevent malaria in Africa. The Cochrane database of systematic reviews 2018;11:CD012776
[Pubmed Journal](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones associées à une transmission active du paludisme et à un niveau élevé de résistance aux insecticides

Intervention: MII traitées à la fois par du butoxyde de pipéronyle (PBO) et un pyréthrianoïde

Comparateur: MII traitées uniquement par un pyréthrianoïde

Résumé**Résumé**

Dix essais ayant utilisé des huttes expérimentales ont été inclus dans la revue. Ils avaient été menés au Bénin, au Burkina Faso, au Cameroun, en Côte d'Ivoire et en République-Unie de Tanzanie.

MII traitées par un pyréthrianoïde et de PBO par rapport à des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde :

Dans les zones présentant un niveau élevé de résistance au pyréthrianoïde :

La mortalité des moustiques est plus importante avec des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO non lavées qu'avec des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde non lavées.

(Rapport de risques : 1,84 ; IC à 95 % : 1,60-2,11 ; cinq essais ; preuves fiables)

On ne sait pas si la mortalité des moustiques est plus importante avec des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO lavées qu'avec des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde lavées.

(Rapport de risques : 1,20 ; IC à 95 % : 0,88-1,63 ; quatre essais, preuves très peu fiables)

La capacité à prendre des repas de sang est diminuée avec des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO non lavées par rapport à des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde non lavées.

(Rapport de risques : 0,60 ; IC à 95 % : 0,50-0,71 ; quatre essais, preuves fiables)

La capacité à prendre des repas de sang est diminuée avec des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO lavées par rapport à des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde lavées.

(Rapport de risques : 0,81 ; IC à 95 % : 0,72-0,92 ; trois essais ; preuves fiables)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur MII traitées uniquement par un pyréthrianoïde	Intervention MII traitées à la fois par du PBO et un pyréthrianoïde	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Mortalité des moustiques - Moustiquaires non lavées	Odds ratio 1.84 (CI 95% 1.6 — 2.11) D'après les données de 4,896 chez les participants études.	238 pour 1000 Différence:	438 pour 1000 200 plus de pour 1000 (CI 95% 143 plus de — 264 plus de)	Elevée Pas de rétrogradation pour imprécision : les effets sont importants dans cette situation à la fois avec le scénario le plus optimiste et avec le scénario le plus pessimiste ¹	L'utilisation de MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO non lavées entraîne une mortalité plus élevée des moustiques que le fait d'utiliser des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde non lavées.
Mortalité des moustiques -	Odds ratio 1.2 (CI 95% 0.88 — 1.63) D'après les données de	201 pour 1000	242 pour 1000	Très faible En raison de l'imprécision et de	L'effet des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO lavées sur la

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur MII traitées uniquement par un pyréthinoïde	Intervention MII traitées à la fois par du PBO et un pyréthinoïde	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Moustiquaires lavées	3,101 chez les participants études.	Différence:	40 plus de pour 1000 (CI 95% 24 moins de — 127 plus de)	l'incohérence ²	mortalité des moustiques par rapport aux MID traitées uniquement par un pyréthinoïde lavées est très incertain.
Capacité des moustiques à prendre des repas de sang - Moustiquaires non lavées	Odds ratio 0.6 (CI 95% 0.5 — 0.71) D'après les données de 4,458 chez les participants études.	438 pour 1000 Différence:	263 pour 1000 175 moins de pour 1000 (CI 95% 219 moins de — 127 moins de)	Elevée En raison du caractère indirect important des informations ³	L'utilisation de MII traitées par un pyréthinoïde et du PBO non lavées entraîne une diminution de la capacité des moustiques à prendre des repas de sang par rapport au fait d'utiliser des MID traitées uniquement par un pyréthinoïde non lavées.
Capacité des moustiques à prendre des repas de sang - Moustiquaires lavées	Odds ratio 0.81 (CI 95% 0.72 — 0.92) D'après les données de 2,676 chez les participants études.	494 pour 1000 Différence:	400 pour 1000 94 moins de pour 1000 (CI 95% 138 moins de — 40 moins de)	Elevée ⁴	L'utilisation de MII traitées par un pyréthinoïde et du PBO lavées entraîne une diminution de la capacité des moustiques à prendre des repas de sang par rapport au fait d'utiliser des MID traitées uniquement par un pyréthinoïde lavées.

1, 2, 3, 4. **Evidence indirecte: sérieux.**

Référence

63. Gleave K, Lissenden N, Richardson M, Choi L, Ranson H. Piperonyl butoxide (PBO) combined with pyrethroids in insecticide-treated nets to prevent malaria in Africa. The Cochrane database of systematic reviews 2018;11:CD012776
[PubMed Journal](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: MII traitées par un pyréthinoïde et du chlorfénapyr pour la prévention du paludisme

Comparateur: MII traitées uniquement par un pyréthinoïde pour la prévention du paludisme

Résumé

Deux essais contrôlés randomisés (ECR), menés au Bénin [65] pour l'un et en République unie de Tanzanie [63] pour l'autre, ont été inclus dans la revue systématique [Barker et al., [éléments de preuve non publiés](#)]. Ils avaient comparé l'impact épidémiologique des MII traitées par un pyréthinoïde et du chlorfénapyr (alphacyperméthrine-chlorfénapyr) vis-à-vis du paludisme à celui des moustiquaires à imprégnation durable traitées uniquement par un pyréthinoïde (alphacyperméthrine). Les deux essais avaient été menés dans des zones caractérisées par une forte transmission du paludisme et une résistance des moustiques aux pyréthinoïdes. La revue présente des éléments de preuve fiables à modérément fiables selon lesquels l'incidence du paludisme clinique était plus faible dans les zones où des MII traitées par un pyréthinoïde et du chlorfénapyr avaient été distribuées que dans les zones où des MID traitées uniquement par un pyréthinoïde avaient été distribuées, que ce soit un an ou deux ans après la distribution des moustiquaires (rapport des taux d'incidence [RTI] à un an : 0,44 ; IC à 95 % : 0,37–0,52 ; RTI à deux ans : 0,57 ; IC à 95 % : 0,51–0,63). La revue présente également des éléments de preuves fiables

indiquant que la prévalence de l'infection palustre était plus faible lorsque des MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr avaient été distribuées que lorsque des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde avaient été distribuées, à plusieurs reprises après la distribution des moustiquaires (risque relatif [RR] à six mois : 0,50 ; IC à 95 % : 0,43–0,59 ; RR à 12 mois : 0,78 ; IC à 95 % : 0,72–0,85 ; RR à 18 mois : 0,75 ; IC à 95 % : 0,70–0,80 ; RR à 24 mois : 0,56 ; IC à 95 % : 0,50–0,63).

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur MII traitées uniquement par un pyréthrianoïde	Intervention MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence des cas de paludisme (globale)	Rate ratio 0.72 (CI 95% 0.67 — 0.78) D'après les données de 61,183 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	678 pour 1000 Différence:	487 pour 1000 190 moins de pour 1000 (CI 95% 224 moins de — 149 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ¹	2000 personnes-années (2 ECR) Durée d'observation : <1 mois à 24 mois D'après les données en provenance d'au moins 61 183 participants (1 étude) Calcul de la valeur absolue effectué manuellement car GRADEPro ne peut pas faire les calculs à partir du RTI
Incidence des cas de paludisme 1 an après l'intervention	Rate ratio 0.44 (CI 95% 0.37 — 0.52) D'après les données de 61,183 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	487 pour 1000 Différence:	213 pour 1000 272 moins de pour 1000 (CI 95% 307 moins de — 234 moins de)	Elevée	2000 personnes-années (2 ECR) Durée d'observation : <1 mois à 12 mois D'après les données en provenance d'au moins 61 183 participants (1 étude) Calcul de la valeur absolue effectué manuellement car GRADEPro ne peut pas faire les calculs à partir du RTI
Incidence des cas de paludisme 2 ans après l'intervention	Rate ratio 0.57 (CI 95% 0.51 — 0.63) D'après les données de 61,183 chez les participants 2 études.	815 pour 1000 Différence:	465 pour 1000 351 moins de pour 1000 (CI 95% 400 moins de — 302 moins de)	Elevée	2000 personnes-années (2 ECR) Durée d'observation : 12 mois à 24 mois D'après les données en provenance d'au moins 61 183 participants (1 étude) Calcul de la valeur absolue effectué manuellement car GRADEPro ne peut pas faire les calculs à partir du RTI
Prévalence des parasites (suivi à 6 mois)	Risque relatif 0.5 (CI 95% 0.43 — 0.59) D'après les données de 2,249 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	312 pour 1000 Différence:	156 pour 1000 156 moins de pour 1000 (CI 95% 178 moins de — 128 moins de)	Elevée	

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur MII traitées uniquement par un pyréthriinoïde	Intervention MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prévalence des parasites (suivi à 12 mois)	Risque relatif 0.78 (CI 95% 0.72 — 0.85) D'après les données de 2,473 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	523 pour 1000 Différence:	409 pour 1000 115 moins de pour 1000 (CI 95% 147 moins de — 78 moins de)	Elevée	
Prévalence des parasites (suivi à 18 mois)	Risque relatif 0.75 (CI 95% 0.7 — 0.85) D'après les données de 5,445 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	448 pour 1000 Différence:	338 pour 1000 112 moins de pour 1000 (CI 95% 135 moins de — 90 moins de)	Elevée	
Prévalence des parasites (suivi à 24 mois)	Risque relatif 0.56 (CI 95% 0.5 — 0.63) D'après les données de 2,471 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	458 pour 1000 Différence:	256 pour 1000 201 moins de pour 1000 (CI 95% 229 moins de — 169 moins de)	Elevée	

1. **Incohérence: sérieux.** Les estimations ponctuelles varient énormément (allant de 0,49 à 0,87, sans chevauchement des intervalles de confiance). Cette hétérogénéité semble inexplicable, mais est importante (χ^2 , $p < 0,0001$, $I^2 = 98\%$). Mais cela pourrait ne pas avoir de répercussions sur une recommandation en faveur de l'intervention. **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprecision: aucun(e).** **Biais de publication: aucun(e).**

Référence

119. Normes, standards et processus à l'appui de l'élaboration de recommandations de l'OMS sur la lutte antivectorielle. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2020 [Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr pour la prévention du paludisme

Comparateur: MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO pour la prévention du paludisme

Résumé

La revue [Barker *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)] a comparé l'impact épidémiologique des MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr vis-à-vis du paludisme à celui des MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO (perméthrine-butoxyde de pipéronyle) d'après un ECR réalisé en République-Unie de Tanzanie [63]. La revue présente des éléments de preuve fiables à peu fiables selon lesquels, deux ans après la distribution des moustiquaires, l'incidence du paludisme clinique était plus faible dans les zones où des MII traitées par un pyréthriinoïde et du chlorfénapyr avaient été distribuées que dans les zones où des MII traitées par un pyréthriinoïde et du PBO avaient été distribuées, mais cette différence n'était

vraisemblablement pas visible un an après la distribution (rapport des taux d'incidence [RTI] à un an : 0,98 ; IC à 95 % : 0,71–1,36 ; RTI à deux ans : 0,65 ; IC à 95 % : 0,55–0,77). La revue présente également des éléments de preuve fiables à modérément fiables indiquant que la prévalence de l'infection palustre était généralement plus faible lorsque des MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO avaient été distribuées que lorsque des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde avaient été distribuées, à plusieurs reprises après la distribution des moustiquaires (RR à 12 mois : 0,81 ; IC à 95 % : 0,68–0,98 ; RR à 18 mois : 0,94 ; IC à 95 % : 0,86–1,04 ; RR à 24 mois : 0,63 ; IC à 95 % : 0,56–0,71).

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO	Intervention MII traitées par un pyréthrianoïde et du chlorfénapyr	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence des cas de paludisme (globale)	Rate ratio 0.68 (CI 95% 0.59 — 0.79) D'après les données de 61,183 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	333 pour 1000 Différence:	227 pour 1000 107 moins de pour 1000 (CI 95% 137 moins de — 70 moins de)	Elevée	2000 personnes-années (1 ECR) Durée d'observation : <1 mois à 24 mois D'après les données en provenance d'au moins 61 183 participants (1 étude) Calcul de la valeur absolue effectué manuellement car GRADEPro ne peut pas faire les calculs à partir du RTI
Incidence des cas de paludisme (1 an après l'intervention)	Rate ratio 0.98 (CI 95% 0.71 — 1.36) D'après les données de 61,183 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	133 pour 1000 Différence:	131 pour 1000 3 moins de pour 1000 (CI 95% 39 moins de — 48 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ¹	2000 personnes-années (1 ECR) Durée d'observation : <1 mois à 12 mois D'après les données en provenance d'au moins 61 183 participants (1 étude) Calcul de la valeur absolue effectué manuellement car GRADEPro ne peut pas faire les calculs à partir du RTI
Incidence des cas de paludisme (2 ans après l'intervention)	Rate ratio 0.65 (CI 95% 0.55 — 0.77) D'après les données de 61,183 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	483 pour 1000 Différence:	315 pour 1000 155 moins de pour 1000 (CI 95% 198 moins de — 101 moins de)	Elevée	2000 personnes-années (1 ECR) Durée d'observation : 12 mois à 24 mois D'après les données en provenance d'au moins 61 183 participants (1 étude) Calcul de la valeur absolue effectué manuellement car GRADEPro ne peut pas faire les calculs à partir du RTI
Prévalence des parasites (suivi à 12 mois)	Risque relatif 0.81 (CI 95% 0.68 — 0.98) D'après les données de 2,197 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	192 pour 1000 Différence:	156 pour 1000 37 moins de pour 1000 (CI 95% 62 moins de — 4 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ²	

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur MII traitées par un pyréthri-noïde et du PBO	Intervention MII traitées par un pyréthri-noïde et du chlorfénapyr	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prévalence des parasites (suivi à 18 mois)	Risque relatif 0.94 (CI 95% 0.86 — 1.04) D'après les données de 2,406 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	433 pour 1000 Différence:	409 pour 1000 26 moins de pour 1000 (CI 95% 61 moins de — 17 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ³	
Prévalence des parasites (suivi à 24 mois)	Risque relatif 0.63 (CI 95% 0.56 — 0.71) D'après les données de 2,531 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	407 pour 1000 Différence:	256 pour 1000 150 moins de pour 1000 (CI 95% 179 moins de — 118 moins de)	Elevée	

1. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Les intervalles de confiance sont très larges (-39 à +48) et il se peut que plusieurs seuils importants pour la prise de décision aient été franchis (y compris la limite indiquant une absence d'effet). **Biais de publication: aucun(e).**

2. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Les intervalles de confiance sont larges (-62 à -4) et il se peut que plusieurs seuils importants pour la prise de décision aient été franchis. **Biais de publication: aucun(e).**

3. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Les intervalles de confiance sont larges (-61 à +17) et il se peut que plusieurs seuils importants pour la prise de décision aient été franchis (y compris la limite indiquant une absence d'effet). **Biais de publication: aucun(e).**

Référence

119. Normes, standards et processus à l'appui de l'élaboration de recommandations de l'OMS sur la lutte antivectorielle. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2020 [Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Moustiquaires imprégnées d'un pyréthri-noïde et de pyriproxifène pour la prévention du paludisme

Comparateur: Moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthri-noïde pour la prévention du paludisme

Résumé

Trois essais, menés au Bénin [65], au Burkina Faso [66] et en République unie de Tanzanie [63], ont été inclus dans la revue systématique [Barker *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)]. Ils avaient comparé l'impact épidémiologique des moustiquaires imprégnées d'un pyréthri-noïde et de pyriproxifène (soit alphacyperméthrine-pyriproxifène, soit perméthrine-pyriproxifène) vis-à-vis du paludisme à celui des moustiquaires à imprégnation durable traitées uniquement par un pyréthri-noïde (soit alphacyperméthrine, soit perméthrine). Les trois essais avaient été menés dans des zones caractérisées par une forte transmission du paludisme et une résistance des moustiques aux pyréthri-noïdes. La revue présente des éléments de preuve fiables selon lesquels l'incidence du paludisme clinique était plus faible dans les zones où des MII traitées par un pyréthri-noïde et du pyriproxifène avaient été distribuées que dans les zones où des MID traitées uniquement par un pyréthri-noïde avaient été distribuées, que ce soit un an ou deux ans après la distribution des moustiquaires (rapport des taux d'incidence [RTI] à un an : 0,81 ; IC à 95 % : 0,70–0,93 ; RTI à deux ans : 0,87 ; IC à 95 % : 0,80–0,95). La revue présente également des éléments de preuves modérément fiables à fiables indiquant que la prévalence de l'infection palustre était plus faible dans les zones où des MII traitées par un pyréthri-noïde et du pyriproxifène avaient été distribuées que dans les zones

où des MID traitées uniquement par un pyréthrianoïde avaient été distribuées, à plusieurs reprises après la distribution des moustiquaires, mais pas de manière systématique (risque relatif [RR] à six mois : 0,96 ; IC à 95 % : 0,85–1,08 ; RR à 12 mois : 0,70 ; IC à 95 % : 0,60–0,80 ; RR à 18 mois : 0,98 ; IC à 95 % : 0,92–1,04 ; RR à 24 mois : 0,82 ; IC à 95 % : 0,75–0,90).

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde	Intervention Moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de pyriproxyfène	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence des cas de paludisme (globale)	Rate ratio 0.9 (CI 95% 0.73 — 1.13) D'après les données de 63,163 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	1,037 pour 1000 Différence:	929 pour 1000 104 moins de pour 1000 (CI 95% 280 moins de — 135 plus de)	Faible	2000 personnes-années (3 ECR) ; durée d'observation : 5 mois à 24 mois ; d'après les données en provenance d'au moins 63 163 participants (2 études) ; calcul de la valeur absolue effectué manuellement car GRADEPro ne peut pas faire les calculs à partir du RTI
Incidence des cas de paludisme (1 an après l'intervention)	Rate ratio 0.66 (CI 95% 0.47 — 0.85) D'après les données de 61,183 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	487 pour 1000 Différence:	393 pour 1000 166 moins de pour 1000 (CI 95% 258 moins de — 73 moins de)	Elevée	2000 personnes-années (2 ECR) ; durée d'observation : <1 mois à 12 mois ; d'après les données en provenance d'au moins 61 183 participants (1 étude) ; calcul de la valeur absolue effectué manuellement car GRADEPro ne peut pas faire les calculs à partir du RTI
Incidence des cas de paludisme (2 ans après l'intervention)	Rate ratio 0.94 (CI 95% 0.75 — 1.17) D'après les données de 61,183 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	815 pour 1000 Différence:	715 pour 1000 49 moins de pour 1000 (CI 95% 204 moins de — 138 plus de)	Modérée	2000 personnes-années (2 ECR) ; durée d'observation : 12 mois à 24 mois ; d'après les données en provenance d'au moins 61 183 participants (1 étude) ; calcul de la valeur absolue effectué manuellement car GRADEPro ne peut pas faire les calculs à partir du RTI
Prévalence des parasites (suivi à 6 mois)	Risque relatif 0.92 (CI 95% 0.63 — 1.34) D'après les données de 2,934 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	280 pour 1000 Différence:	269 pour 1000 22 moins de pour 1000 (CI 95% 104 moins de — 95 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	
Prévalence des parasites (suivi à 12 mois)	Risque relatif 0.69 (CI 95% 0.46 — 1.04) D'après les données de	312 pour 1000	217 pour 1000	Modérée	

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde	Intervention Moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de pyriproxifène	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
	2,192 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	93 moins de pour 1000 (CI 95% 168 moins de — 12 plus de)		
Prévalence des parasites (suivi à 18 mois)	Risque relatif 0.97 (CI 95% 0.76 — 1.26) D'après les données de 5,337 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	448 pour 1000 Différence:	438 pour 1000 13 moins de pour 1000 (CI 95% 108 moins de — 116 plus de)	Faible En raison de l'imprécision importante ²	
Prévalence des parasites (suivi à 24 mois)	Risque relatif 0.77 (CI 95% 0.54 — 1.16) D'après les données de 2,457 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	458 pour 1000 Différence:	375 pour 1000 105 moins de pour 1000 (CI 95% 192 moins de — 13 plus de)	Modérée	

1. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Les intervalles de confiance sont larges (allant de -42 à +22) et il se peut que plusieurs seuils importants pour la prise de décision aient été franchis (y compris la limite indiquant une absence d'effet). **Biais de publication: aucun(e).**

2. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Les intervalles de confiance sont larges (allant de -36 à +18) et il se peut que plusieurs seuils importants pour la prise de décision aient été franchis (y compris la limite indiquant une absence d'effet). **Biais de publication: aucun(e).**

Référence

119. Normes, standards et processus à l'appui de l'élaboration de recommandations de l'OMS sur la lutte antivectorielle. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2020 [Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de pyriproxifène pour la prévention du paludisme

Comparateur: Moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de PBO

Résumé

La revue [Barker et al., [éléments de preuve non publiés](#)] a inclus un seul essai [63] qui a été mené en République-Unie de Tanzanie et a comparé les MII traitées par un pyréthrianoïde et du pyriproxifène (alphacyperméthrine-pyriproxifène) aux MII traitées par un pyréthrianoïde et du PBO (perméthrine-butoxyde de pipéronyle) pour ce qui est de leur impact épidémiologique vis-à-vis du paludisme. La revue présente des éléments de preuve fiables à modérément fiables selon lesquels l'incidence du paludisme clinique était plus élevée un an après la distribution des MII dans les zones où des MII traitées par un pyréthrianoïde

et du pyriproxifène avaient été distribuées que dans les zones où des MII traitées par un pyrèthrianoïde et du PBO avaient été distribuées (rapport des taux d'incidence [RTI] : 2,04 ; IC à 95 % : 1,55–2,68). Deux ans après la distribution, il y avait peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme (RTI : 1,10 ; IC à 95 % : 0,95–1,27). La revue présente également des éléments de preuves fiables à modérément fiables indiquant que, pour réduire la prévalence de l'infection palustre, les MII traitées par un pyrèthrianoïde et du pyriproxifène ont seulement donné des résultats similaires, voire inférieurs, aux MII traitées par un pyrèthrianoïde et du PBO dans toutes les analyses qui ont été faites après la distribution des moustiquaires (RR à 12 mois : 1,13 ; IC à 95 % : 0,95–1,33 ; RR à 18 mois : 1,17 ; IC à 95 % : 1,07–1,27 ; RR à 24 mois : 0,88 ; IC à 95 % : 0,75–1,03).

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Moustiquaires imprégnées d'un pyrèthrianoïde et de PBO	Intervention Moustiquaires imprégnées d'un pyrèthrianoïde et de pyriproxifène	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence des cas de paludisme (globale)	Rate ratio 1.25 (CI 95% 1.1 — 1.41) D'après les données de 61,183 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	333 pour 1000 Différence:	416 pour 1000 83 plus de pour 1000 (CI 95% 33 plus de — 137 plus de)	Elevée	2000 personnes-années (1 ECR) ; durée d'observation : <1 mois à 24 mois ; d'après les données en provenance d'au moins 61 183 participants (1 étude) ; calcul de la valeur absolue effectué manuellement car GRADEPro ne peut pas faire les calculs à partir du RTI
Incidence des cas de paludisme (1 an après l'intervention)	Rate ratio 2.04 (CI 95% 1.55 — 2.68) D'après les données de 61,183 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	131 pour 1000 Différence:	266 pour 1000 136 plus de pour 1000 (CI 95% 72 plus de — 220 plus de)	Elevée	2000 personnes-années (1 ECR) Durée d'observation : <1 mois à 12 mois D'après les données en provenance d'au moins 61 183 participants (1 étude) Calcul de la valeur absolue effectué manuellement car GRADEPro ne peut pas faire les calculs à partir du RTI
Incidence des cas de paludisme (2 ans après l'intervention)	Rate ratio 1.1 (CI 95% 0.95 — 1.27) D'après les données de 61,183 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	483 pour 1000 Différence:	531 pour 1000 48 plus de pour 1000 (CI 95% 24 moins de — 130 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	2000 personnes-années (1 ECR) Durée d'observation : 12 mois à 24 mois D'après les données en provenance d'au moins 61 183 participants (1 étude) Calcul de la valeur absolue effectué manuellement car GRADEPro ne peut pas faire les calculs à partir du RTI
Prévalence des parasites (suivi à 12 mois)	Risque relatif 1.13 (CI 95% 0.95 — 1.33) D'après les données de 2,140 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	192 pour 1000 Différence:	217 pour 1000 25 plus de pour 1000 (CI 95% 10 moins de — 63 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ²	

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Moustiquaires imprégnées d'un pyréthroïde et de PBO	Intervention Moustiquaires imprégnées d'un pyréthroïde et de pyriproxyfène	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prévalence des parasites (suivi à 18 mois)	Risque relatif 1.17 (CI 95% 1.07 — 1.27) D'après les données de 2,313 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	433 pour 1000 Différence:	506 pour 1000 74 plus de pour 1000 (CI 95% 30 plus de — 117 plus de)	Elevée	
Prévalence des parasites (suivi à 24 mois)	Odds ratio 0.88 (CI 95% 0.75 — 1.03) D'après les données de 2,517 chez les participants études. (Essais cliniques randomisés)	407 pour 1000 Différence:	375 pour 1000 30 moins de pour 1000 (CI 95% 67 moins de — 7 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ³	

1. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Les intervalles de confiance sont très larges (allant de -24 à +130) et il se peut que plusieurs seuils importants pour la prise de décision aient été franchis (y compris la limite indiquant une absence d'effet). **Biais de publication: aucun(e).**

2. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Les intervalles de confiance sont larges (allant de -10 à +63) et il se peut que plusieurs seuils importants pour la prise de décision aient été franchis (y compris la limite indiquant une absence d'effet). **Biais de publication: aucun(e).**

3. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Les intervalles de confiance sont larges (allant de -67 à +7) et il se peut que plusieurs seuils importants pour la prise de décision aient été franchis (y compris la limite indiquant une absence d'effet). **Biais de publication: aucun(e).**

Référence

119. Normes, standards et processus à l'appui de l'élaboration de recommandations de l'OMS sur la lutte antivectorielle. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2020 [Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants réfugiés et déplacés à l'intérieur de leur propre pays, touchés par des situations d'urgence humanitaire dans des zones avec transmission active du paludisme

Intervention: Moustiquaires imprégnées d'insecticide

Comparateur: Pas de moustiquaires imprégnées d'insecticide

Résumé

Résumé

Sur les quatre études portant sur les MI qui ont été incluses, deux étaient des essais contrôlés randomisés (ECR) en cluster (le cluster – ou grappe – étant représenté par les ménages pour l'un d'entre eux et les villages pour l'autre) et deux étaient des ECR au niveau de l'individu. Les deux ECR au niveau de l'individu ont été menés à la frontière entre le Myanmar et la Thaïlande, l'ECR au niveau du village a été conduit au Myanmar et l'ECR au niveau des ménages a été réalisé au Pakistan.

Moustiquaires imprégnées d'insecticide par rapport à l'absence de moustiquaires imprégnées d'insecticide :

Les MI réduisent l'incidence des cas de paludisme à *P. falciparum* par rapport à l'absence de moustiquaires.
(Rapport des taux : 0,55 ; IC à 95 % : 0,37-0,79 ; quatre études ; preuves fiables)

Les MMI réduisent la prévalence de *P. falciparum* par rapport à l'absence de moustiquaires.
(Rapport des taux : 0,60 ; IC à 95 % : 0,40-0,88 ; deux études ; preuves fiables)

Les MMI réduisent probablement l'incidence des cas de paludisme à *P. vivax* par rapport à l'absence de moustiquaires.
(Rapport des taux : 0,69 ; IC à 95 % : 0,51-0,94 ; trois études ; preuves modérément fiables)

Les MMI pourraient avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence de *P. vivax* par rapport à l'absence de moustiquaires.
(Rapport de risques : 1,00 ; IC à 95 % : 0,75-1,34 ; deux études ; preuves peu fiables)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de MMI	Intervention MMI	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence des cas de paludisme à <i>P. falciparum</i>	Odds ratio 0.55 (CI 95% 0.37 — 0.79) D'après les données de 3,200 chez les participants 4 études.	70 pour 1000 Différence:	39 pour 1000 31 moins de pour 1000 (CI 95% 44 moins de — 15 moins de)	Elevée ¹	L'utilisation de MMI réduit le nombre de cas de paludisme dus au parasite <i>P. falciparum</i> par rapport au fait de ne pas utiliser de moustiquaires.
Prévalence de <i>P. falciparum</i>	Odds ratio 0.6 (CI 95% 0.4 — 0.88) D'après les données de 2,079 chez les participants études.	37 pour 1000 Différence:	22 pour 1000 15 moins de pour 1000 (CI 95% 22 moins de — 4 moins de)	Elevée ²	L'utilisation de MMI réduit le nombre de parasites <i>P. falciparum</i> par rapport au fait de ne pas utiliser de moustiquaires.
Incidence des cas de paludisme à <i>P. vivax</i>	Odds ratio 0.69 (CI 95% 0.51 — 0.94) D'après les données de 2,997 chez les participants 3 études.	116 pour 1000 Différence:	80 pour 1000 36 moins de pour 1000 (CI 95% 57 moins de — 7 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ³	L'utilisation de MMI réduit probablement le nombre de cas de paludisme dus au parasite <i>P. vivax</i> par rapport au fait de ne pas utiliser de moustiquaires.
Prévalence de <i>P. vivax</i>	Odds ratio 1 (CI 95% 0.75 — 1.34) D'après les données de 2,079 chez les participants 2 études.	99 pour 1000 Différence:	99 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 25 moins de — 34 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ⁴	L'utilisation de MMI pourrait entraîner peu ou pas de différence sur le nombre de parasites <i>P. vivax</i> par rapport au fait de ne pas utiliser de moustiquaires.

1, 2, 3, 4. **Evidence indirecte: sérieux.**

Référence

58. Messenger LA, Furnival-Adams J, Pelloquin B, Rowland M. Vector control for malaria prevention during humanitarian emergencies: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021/07/27;11(7):e046325-e046325 [Pubmed Journal](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Comparateur: Pas de pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Résumé

La revue systématique (Stone *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#)) a inclus 10 études qui avaient comparé la PIH à l'absence d'intervention de lutte antivectorielle : cinq ECR, une étude quasi-expérimentale et quatre études contrôlées avant/après. Les études avaient été menées en Afghanistan, en Éthiopie (84), en Inde (86)(90), au Kenya (82)(94), au Pakistan (56), au Soudan (92) et en République-Unie de Tanzanie (93)(80), ce qui englobait des niveaux de transmission allant de faibles à élevés.

La revue a dégagé des éléments de preuve très peu fiables selon lesquels la PIH avait peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme par rapport à l'absence de pulvérisation (RTI : 0,90 ; IC à 95 % : 0,63–1,29). La revue présente également des éléments de preuve très peu fiables indiquant que la prévalence des parasite du paludisme quel que soit l'âge des participants était plus faible dans les zones où la PIH avait été utilisée que dans les zones sans PIH. L'effet de la PIH n'ayant pas été mesuré à la même période post-intervention dans toutes les études, il n'a pas été possible d'estimer un RR global. Cela étant, certaines études ont décrit un RR de l'infection palustre de 0,70 (IC à 95 % : 0,65–0,75) un mois après l'application et de 0,68 (IC à 95 % : 0,66–0,70) un an après l'intervention, par rapport à l'absence de PIH.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de PIH	Intervention PIH	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Taux d'incidence du paludisme (enfants de moins de 5 ans)	Rate ratio 0.9 (CI 95% 0.7 — 1.16) D'après les données de 2,000 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	139 pour 1000 Différence:	138 pour 1000 14 moins de pour 1000 (CI 95% 42 moins de — 22 moins de)	Faible En raison du risque important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ¹	L'effet de la PIH sur l'incidence du paludisme chez les enfants âgés de moins de 5 ans par rapport à l'absence de PIH est très incertain.
Taux d'incidence de paludisme (tous âges confondus) Suivi : 3–6 mois	Rate ratio 0.9 (CI 95% 0.63 — 1.29) D'après les données de 2,000 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	57 pour 1000 Différence:	38 pour 1000 6 moins de pour 1000 (CI 95% 21 moins de — 17 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais, de l'incohérence importante, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ²	L'effet de la PIH sur l'incidence du paludisme par rapport à l'absence de PIH est très incertain après un suivi allant de trois à six mois.
Prévalence ponctuelle du paludisme (enfants de moins de 6 ans) Suivi : moyenne de 3 mois	Risque relatif 0.95 (CI 95% 0.68 — 1.32) D'après les données de 423 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	270 pour 1000 Différence:	256 pour 1000 14 moins de pour 1000 (CI 95% 86 moins de — 86 moins de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ³	La PIH pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence du paludisme par rapport à l'absence de PIH chez les enfants âgés de moins de 6 ans qui ont été suivis pendant trois mois.
Taux d'incidence des décès (tous)	Rate ratio 0.4 (CI 95% 0.2 — 0.8)	25	10	Faible En raison du	L'effet de la PIH sur les décès toutes causes

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de PIH	Intervention PIH	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
âges confondus) moyenne de 3 mois	D'après les données de 200,000 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	pour 100.000 Différence:	pour 100.000 0 moins de pour 100.000 (CI 95% 20 moins de — 5 moins de)	risque important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ⁴	confondues par rapport à l'absence de PIH est très incertain après un suivi de trois mois.
Prévalence ponctuelle du paludisme (tous âges confondus) (essais contrôlés non randomisés et études contrôlées avant/ après) 1–12 mois	D'après les données de 7,179 chez les participants 4 études.	Dans l'étude de Gunasekaran <i>et al.</i> , les participants ont fait l'objet d'un dépistage de l'infection palustre environ quatre mois après la PIH. Le risque d'infection palustre dans le groupe « pulvérisation » était de 0,31 (IC à 95 % : 0,27–0,35) par rapport au groupe « sans pulvérisation ». Dans l'étude de Guyatt <i>et al.</i> , les participants ont fait l'objet d'un dépistage de l'infection palustre environ deux mois après la PIH. Le risque d'infection palustre dans le groupe « pulvérisation » par rapport au groupe « sans pulvérisation » était de 0,25 (IC à 95 % : 0,15–0,42). Dans l'étude de Mashauri <i>et al.</i> , les participants ont été examinés à la recherche d'une infection palustre six mois après la PIH. Le risque d'infection palustre était de 0,56 (IC à 95 % : 0,41–0,76) pour les participants du groupe « pulvérisation » par rapport aux participants du groupe « sans pulvérisation ». Dans l'étude de Ramachandra <i>et al.</i> , le dépistage de l'infection palustre avait lieu environ un mois après la PIH. Le risque d'infection palustre dans le groupe « pulvérisation » était de 0,70 (IC à 95 % : 0,65–0,75) par rapport au groupe « sans pulvérisation ».		Très faible En raison du risque très important de biais ⁵	L'effet de la PIH sur la prévalence du paludisme par rapport à l'absence de PIH est très incertain après un suivi allant d'un à douze mois.
Prévalence ponctuelle du paludisme (enfants de moins de 5 ans) (essais contrôlés non randomisés et études contrôlées avant/ après) 6–12 mois	D'après les données de 497 chez les participants 2 études.	Dans l'étude de Guyatt <i>et al.</i> , les participants ont fait l'objet d'un dépistage de l'infection palustre environ deux mois après la PIH. Le risque d'infection palustre dans le groupe « pulvérisation » par rapport au groupe « sans pulvérisation » était de 0,28 (IC à 95 % : 0,10–0,77). Dans l'étude de Mashauri <i>et al.</i> , les participants ont été examinés à la recherche d'une infection palustre six mois après la PIH. Le risque d'infection palustre était de 0,19 (IC à 95 % : 0,07–0,48) pour les participants du groupe « pulvérisation » par rapport aux participants du groupe « sans pulvérisation ».		Très faible En raison du risque très important de biais ⁶	L'effet de la PIH sur la prévalence du paludisme chez les enfants âgés de moins de 5 ans par rapport à l'absence de PIH est très incertain après un suivi allant de six à douze mois.
Prévalence ponctuelle du paludisme (enfants âgés de 5 à 15 ans) 3–6 mois	D'après les données de 2,752 chez les participants 2 études.	Dans l'étude de Curtis <i>et al.</i> , les enfants âgés de plus de 6 ans ont été examinés environ trois mois après la PIH (durant le premier trimestre de 1996 alors que la pulvérisation avait eu lieu en décembre 1995). Le risque d'infection palustre dans le groupe « pulvérisation » par		Très faible En raison du risque important de biais, de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ⁷	L'effet de la PIH sur la prévalence du paludisme chez les enfants âgés de 5 à 15 ans par rapport à l'absence de PIH est très incertain après un suivi allant de trois à six mois.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de PIH	Intervention PIH	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
			rapport au groupe « sans pulvérisation » était de 1,10 (IC à 95 % : 0,94–1,29). Dans l'étude de Rowland <i>et al.</i> , les enfants âgés de 5 à 15 ans ont été examinés trois mois après la PIH. Le risque d'infection palustre dans le groupe « pulvérisation » par rapport au groupe « sans pulvérisation » était de 0,15 (IC à 95 % : 0,06–0,37).		
Prévalence ponctuelle du paludisme (enfants âgés de 5 à 15 ans) (essais contrôlés non randomisés et études contrôlées avant/après) 6–12 mois	D'après les données de 907 chez les participants 2 études.			Très faible En raison du risque très important de biais et de l'imprécision importante ⁸	L'effet de la PIH sur la prévalence du paludisme chez les enfants âgés de 5 à 15 ans par rapport à l'absence de PIH est très incertain après un suivi allant de six à douze mois.
Prévalence ponctuelle du paludisme (plus de 15 ans) (essais contrôlés non randomisés et études contrôlées avant/après) 6–12 mois	D'après les données de 916 chez les participants 2 études.		Dans l'étude de Guyatt <i>et al.</i> , les participants ont fait l'objet d'un dépistage de l'infection palustre environ deux mois après la PIH. Le risque d'infection palustre dans le groupe « pulvérisation » par rapport au groupe « sans pulvérisation » était de 0,17 (IC à 95 % : 0,07–0,43). Dans l'étude de Mashauri <i>et al.</i> , les participants ont été examinés à la recherche d'une infection palustre six mois après la PIH. Le risque d'infection palustre était de 1,26 (IC à 95 % : 0,57–2,76) pour les participants du groupe « pulvérisation » par rapport aux participants du groupe « sans pulvérisation ».	Très faible En raison du risque très important de biais et de l'imprécision importante ⁹	L'effet de la PIH sur la prévalence du paludisme chez les personnes âgées de 15 ans et plus par rapport à l'absence de PIH est très incertain après un suivi allant de six à douze mois.
Taux d'incidence des décès (enfants de moins de 5 ans) moyenne de 3 mois	D'après les données de 2,000 chez les participants 1 études.		Dans les trois mois qui ont suivi la PIH, il n'y a eu aucun décès chez les enfants de moins de 5 ans dans les camps qui avaient été traités. Les intervalles de confiance n'ont pas pu être estimés.	Très faible En raison du risque important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ¹⁰	Par rapport à l'absence de PIH, l'effet de la PIH sur les décès toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans qui ont été suivi pendant trois mois est très incertain.

1, 2, 3, 4. **Evidence indirecte: sérieux. Imprécision: sérieux.**

5. **Risque de biais: sérieux.** Facteurs de confusion non examinés, déviations par rapport aux interventions prévues, biais dû à des données manquantes. Comme les facteurs de confusion n'ont pas été examinés ET qu'il n'y a eu pas de randomisation, rétrogradation de trois échelons jusqu'à très important.

6. **Risque de biais: sérieux.** Facteurs de confusion non examinés. Comme les facteurs de confusion n'ont pas été examinés ET qu'il n'y a eu pas de randomisation, rétrogradation de trois échelons jusqu'à très important.

7. **Risque de biais: sérieux. Incohérence: sérieux. Imprécision: sérieux.**

8. **Risque de biais: très sérieux.** Facteurs de confusion non examinés. Comme les facteurs de confusion n'ont pas été examinés ET qu'il n'y a eu pas de randomisation, rétrogradation de trois échelons jusqu'à très important. **Imprécision: sérieux.**
9. **Risque de biais: sérieux.** Facteurs de confusion non examinés. Comme les facteurs de confusion n'ont pas été examinés ET qu'il n'y a eu pas de randomisation, rétrogradation de trois échelons jusqu'à très important. **Imprécision: sérieux.**
10. **Risque de biais: sérieux.** Méthode de randomisation mal définie et données relatives aux résultats manquantes dans la plupart des études. **Evidence indirecte: sérieux.** Les données de l'étude de Charwood et al. proviennent de camps de réfugiés. **Imprécision: sérieux.** Faibles taux d'événements. L'IC n'a pas pu être calculé.

Référence

91. Pluess B, Tanser FC, Lengeler C, Sharp BL. Indoor residual spraying for preventing malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2010;(4):CD006657 [Pubmed Journal](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants réfugiés et déplacés à l'intérieur de leur propre pays, touchés par des situations d'urgence humanitaire dans des zones avec transmission active du paludisme

Intervention: Pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Comparateur: Pas de pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Résumé

Sur les quatre études portant sur la PIH qui ont été incluses, une était un essai contrôlé randomisé (ECR) en cluster au niveau du village et trois étaient des études observationnelles (une étude avant-après contrôlée, une étude avant-après et une étude transversale). L'ECR communautaire a été mené au Soudan et les trois études observationnelles ont été réalisées au Pakistan.

La PIH par rapport à l'absence de PIH :

L'effet de la PIH sur l'incidence des cas de paludisme à *P. falciparum* par rapport à l'absence de pulvérisation est très incertain.

(Rapport des taux d'incidence : 0,57 ; IC à 95 % : 0,53-0,61 ; une étude avant-après ; preuves très peu fiables)

Avec la PIH, il y aurait peu ou pas de différence sur la prévalence de *P. falciparum* par rapport à l'absence de PIH.

(Rapport des taux : 1,31 ; IC à 95 % : 0,91-1,88 ; un ECRc ; preuves peu fiables)

L'effet de la PIH sur l'incidence des cas de paludisme à *P. vivax* par rapport à l'absence de pulvérisation est très incertain.

(Rapport des taux d'incidence : 0,51 ; IC à 95 % : 0,49-0,52 ; une étude avant-après ; preuves très peu fiables)

L'effet de la PIH sur la prévalence de *P. vivax* par rapport à l'absence de PIH est très incertain.

(Odds ratio : 0,74 ; IC à 95 % : 0,25-2,14 ; une étude avant-après contrôlée et une étude transversale ; preuves très peu fiables)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de PIH	Intervention PIH	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence des cas de paludisme à <i>P. falciparum</i>	Risque relatif 0.57 (CI 95% 0.53 — 0.61) D'après les données de 480,377 chez les participants 1 études.	7 pour 1000 Différence:	4 pour 1000 3 moins de pour 1000 (CI 95% 3 moins de — 3 moins de)	Très faible	L'effet de la PIH sur la survenue de nouveaux cas de paludisme dus à <i>P. falciparum</i> par rapport au fait de ne pas pulvériser d'insecticide est très incertain.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de PIH	Intervention PIH	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prévalence de <i>P. falciparum</i> ¹	Risque relatif 1.31 (CI 95% 0.91 — 1.88) D'après les données de 278 chez les participants 1 études.	257 pour 1000 Différence:	337 pour 1000 80 plus de pour 1000 (CI 95% 23 moins de — 226 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante.	Avec la PIH, il y aurait peu ou pas de différence sur le nombre de parasites <i>P. falciparum</i> par rapport au fait de ne pas pulvériser d'insecticide.
Incidence des cas de paludisme à <i>P. vivax</i>	Risque relatif 0.51 (CI 95% 0.49 — 0.52) D'après les données de 480,372 chez les participants 1 études.	57 pour 1000 Différence:	29 pour 1000 28 moins de pour 1000 (CI 95% 29 moins de — 27 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations. Révision à la hausse car l'effet démontré serait amoindri par tous les facteurs de confusion envisageables.	L'effet de la PIH sur la survenue de nouveaux cas de paludisme dus à <i>P. vivax</i> par rapport au fait de ne pas pulvériser d'insecticide est très incertain.
Prévalence de <i>P. vivax</i>	Odds ratio 0.74 (CI 95% 0.25 — 2.14) D'après les données de 4,708 chez les participants 2 études.	78 pour 1000 Différence:	59 pour 1000 19 moins de pour 1000 (CI 95% 57 moins de — 75 plus de)	Très faible En raison de l'incohérence importante, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante. Révision à la hausse car l'effet démontré serait amoindri par tous les facteurs de confusion envisageables.	L'effet de la PIH sur le nombre de parasites <i>P. vivax</i> par rapport au fait de ne pas pulvériser d'insecticide est très incertain.

Référence

58. Messenger LA, Furnival-Adams J, Pelloquin B, Rowland M. Vector control for malaria prevention during humanitarian emergencies: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021/07/27;11(7):e046325-e046325 [PubMed Journal](#)

4.1.2. Déploiement conjoint des MII et de la PIH

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Pulvérisation d'insecticide pyréthriinoïde à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) plus moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII)

Comparateur: Moustiquaires imprégnées d'insecticide

Résumé

Quatre essais contrôlés randomisés ont été inclus dans la revue systématique. Les études avaient été menées au Bénin, en Érythrée, en Gambie et en République-Unie de Tanzanie.

La PIH plus les MII par rapport aux MII :

L'ajout de la PIH aux MII a probablement peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme par rapport aux MII seules. (Rapport des taux : 1,17 ; IC à 95 % : 0,92–1,46 ; deux études ; preuves modérément fiables)

L'ajout de la PIH aux MII pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence du parasite par rapport aux MII seules. (Odds ratio : 1,04 ; IC à 95 % : 0,73–1,48 ; quatre études ; preuves peu fiables)

On ne sait pas si ajouter la PIH aux MII réduit le taux d'inoculation entomologique par rapport aux MII seules. (Rapport des taux : 0,57 ; IC à 95 % : 0,26–1,25 ; deux études ; preuves très peu fiables)

L'ajout de la PIH aux MII a probablement peu ou pas d'effet sur la prévalence de l'anémie par rapport aux MII seules. (Odds ratio : 1,04 ; IC à 95 % : 0,83–1,30 ; deux études ; preuves modérément fiables)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur MII	Intervention PIH + MII	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence du paludisme	Risque relatif 1.17 (CI 95% 0.92 — 1.46) D'après les données de 5,249 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	600 pour 1000 Différence:	700 pour 1000 100 plus de pour 1000 (CI 95% 50 moins de — 280 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	L'ajout de la PIH aux MII a probablement peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme par rapport aux MII seules.
Prévalence du paludisme	Odds ratio 1.04 (CI 95% 0.73 — 1.48) D'après les données de 34,530 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	180 pour 1000 Différence:	190 pour 1000 10 plus de pour 1000 (CI 95% 40 moins de — 70 plus de)	Faible En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ²	L'ajout de la PIH aux MII pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la prévalence du parasite par rapport aux MII seules.
Taux d'inoculation entomologique	Risque relatif 0.57 (CI 95% 0.26 — 1.25) D'après les données de chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	1,170 pour 1000 Différence:	670 pour 1000 500 moins de pour 1000 (CI 95% 870 moins de — 290 moins de)	Très faible En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision très importante ³	Nous ne savons pas s'il y a eu un effet sur le taux d'inoculation entomologique par rapport aux MII seules.
Prévalence de l'anémie (hémoglobine <8 g/dL)	Odds ratio 1.04 (CI 95% 0.83 — 1.3) D'après les données de 12,940 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	50 pour 1000 Différence:	50 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 10 moins de — 10 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁴	L'ajout de la PIH aux MII a probablement peu ou pas d'effet sur la prévalence de l'anémie par rapport aux MII seules.

1, 4. Imprécision: sérieux.

2. **Incohérence: sérieux. Imprécision: sérieux.**
 3. **Incohérence: sérieux. Imprécision: très sérieux.**

Référence

97. Choi L, Pryce J, Garner P. Indoor residual spraying for preventing malaria in communities using insecticide-treated nets. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019.(5) [Pubmed](#) [Journal Site](#) [Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Comparateur: Moustiquaires imprégnées d'insecticide

Résumé

La revue systématique a inclus un essai contrôlé randomisé (ECR) mené en République-Unie de Tanzanie, qui a étudié l'effet de la PIH (ou PID) sur le paludisme dans une zone de forte transmission par rapport aux MII, et une autre étude menée en Inde qui a examiné l'impact épidémiologique de la PIH dans une zone de transmission instable.

La PIH par rapport aux MII dans les zones de forte transmission :

La PIH pourrait réduire l'incidence du paludisme par rapport aux MII.

(Rapport des taux : 0,88 ; IC à 95 % : 0,78-0,98 ; une étude ; preuves peu fiables)

Il pourrait y avoir une légère différence ou pas de différence entre la PIH et les MII pour ce qui est de la prévalence du parasite.

(Rapport des risques : 1,06 ; IC à 95 % : 0,91-1,22 ; une étude ; preuves très peu fiables)

La PIH par rapport aux MII dans les zones de transmission instable :

La PIH pourrait augmenter l'incidence du paludisme par rapport aux MII.

(Rapport des taux : 1,48 ; IC à 95 % : 1,37-1,60 ; une étude ; preuves peu fiables)

La PIH pourrait augmenter la prévalence du parasite par rapport aux MII.

(Rapport des risques : 1,70 ; IC à 95 % : 1,18-2,44 ; une étude ; preuves peu fiables)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur MII	Intervention PIH	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans dans les zones de forte transmission du paludisme	Risque relatif 0.88 (CI 95% 0.78 — 0.98) D'après les données de 818 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	630 pour 1000 Différence:	550 pour 1000 80 moins de pour 1000 (CI 95% 140 moins de — 10 moins de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ¹	La PIH pourrait réduire le nombre de nouveaux cas de paludisme par rapport au fait d'utiliser des moustiquaires dans les zones de forte transmission du paludisme.
Prévalence du parasite chez les enfants de moins de 5 ans dans les zones de forte transmission du	Risque relatif 1.06 (CI 95% 0.91 — 1.22) D'après les données de 449 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	600 pour 1000 Différence:	640 pour 1000 40 plus de pour 1000 (CI 95% 50 moins	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ²	La PIH a probablement peu ou pas d'effet sur le nombre de parasites par rapport au fait d'utiliser des moustiquaires dans les zones de forte transmission du

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur MII	Intervention PIH	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
paludisme			de — 140 plus de)		paludisme.
Incidence du paludisme quel que soit l'âge dans les zones où le paludisme est instable	Risque relatif 1.48 (CI 95% 1.37 — 1.6) D'après les données de 88,100 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000 Différence:	30 pour 1000 10 plus de pour 1000 (CI 95% 10 plus de — 20 plus de)	Faible En raison de l'imprécision importante et du caractère indirect important des informations ³	La PIH pourrait augmenter le nombre de nouveaux cas de paludisme par rapport à l'utilisation de moustiquaires dans les zones où la transmission du paludisme est variable.
Prévalence du parasite quel que soit l'âge dans les zones où le paludisme est instable	Risque relatif 1.7 (CI 95% 1.18 — 2.44) D'après les données de 52,934 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	2 pour 1000 Différence:	3 pour 1000 1 plus de pour 1000 (CI 95% 0 moins de — 3 moins de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ⁴	La PIH pourrait augmenter le nombre de parasites par rapport à l'utilisation de moustiquaires dans les zones où la transmission du paludisme est variable.

1, 2, 3, 4. **Evidence indirecte: sérieux. Imprécision: sérieux.**

Référence

91. Pluess B, Tanser FC, Lengeler C, Sharp BL. Indoor residual spraying for preventing malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2010;(4):CD006657 [PubMed Journal](#)

4.1.3. Interventions complémentaires

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Traitements larvicides

Comparateur: Pas de traitements larvicides

Résumé

Quatre études ont été incluses dans la revue systématique, parmi lesquelles une seule était un essai contrôlé randomisé ; les trois autres études n'étaient pas randomisées. Les études avaient été menées en Gambie, au Kenya, en République-Unie de Tanzanie et au Sri Lanka.

Traitements larvicides appliqués aux habitats aquatiques des moustiques de plus de 1 km² de superficie :

On ne sait pas si les traitements larvicides ont un effet sur l'incidence du paludisme par rapport à l'absence de traitements (Odds ratio : 1,97 ; IC à 95 % : 1,39-2,81 ; une étude ; preuves très peu fiables)

On ne sait pas si les traitements larvicides ont un effet sur la prévalence du parasite par rapport à l'absence de traitements (Odds ratio : 1,49 ; IC à 95 % : 0,45-4,93 ; une étude ; preuves très peu fiables)

Traitements larvicides appliqués aux habitats aquatiques des moustiques de moins de 1 km² de superficie :

Les traitements larvicides réduisent probablement l'incidence du paludisme par rapport à l'absence de traitements.

(Rapport des taux : 0,20 ; IC à 95 % : 0,16-0,25 ; une étude ; preuves modérément fiables)

Les traitements larvicides pourraient réduire la prévalence du parasite par rapport à l'absence de traitements.

(Odds ratio : 0,72 ; IC à 95 % : 0,58-0,89 ; deux études ; preuves peu fiables)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de traitements larvicides	Intervention Traitements larvicides	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence du paludisme – habitats >1 km ²	Odds ratio 1.97 (CI 95% 1.39 — 2.81) D'après les données de 1,793 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	230 pour 1000 Différence:	370 pour 1000 140 plus de pour 1000 (CI 95% 70 plus de — 230 plus de)	Très faible En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ¹	Nous ne sommes pas certains des effets sur l'incidence du paludisme dans les zones où les habitats aquatiques des moustiques ont une superficie de plus de 1 km ² .
Prévalence du parasite – habitats >1 km ²	Odds ratio 1.49 (CI 95% 0.45 — 4.93) D'après les données de 3,574 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	140 pour 1000 Différence:	190 pour 1000 50 plus de pour 1000 (CI 95% 70 moins de — 300 plus de)	Très faible En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision très importante ²	Nous ne sommes pas certains des effets sur la prévalence du parasite dans les zones où les habitats aquatiques des moustiques ont une superficie de plus de 1 km ² .
Incidence du paludisme – habitats <1 km ²	Risque relatif 0.2 (CI 95% 0.16 — 0.25) D'après les données de 4,649 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	230 pour 1000 Différence:	50 pour 1000 180 moins de pour 1000 (CI 95% 190 moins de — 170 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ³	Les traitements larvicides diminuent probablement l'incidence du paludisme par rapport à l'absence de traitements dans les zones où les habitats aquatiques des moustiques ont une superficie de moins de 1 km ² .
Prévalence du parasite – habitats <1 km ²	Odds ratio 0.72 (CI 95% 0.58 — 0.89) (Etudes observationnelles)	120 pour 1000 Différence:	90 pour 1000 30 moins de pour 1000 (CI 95% 50 moins de — 10 moins de)	Faible	Les traitements larvicides pourraient diminuer la prévalence du parasite par rapport à l'absence de traitements dans les zones où les habitats aquatiques des moustiques ont une superficie de moins de 1 km ² .

1. Incohérence: sérieux. Imprécision: sérieux.

2. Incohérence: sérieux. Imprécision: très sérieux.

3. Imprécision: sérieux.

Référence

106. Choi L, Majambere S, Wilson AL. Larviciding to prevent malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019.(8) [Pubmed Journal Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Manipulation des gîtes larvaires (gestion de l'eau à l'aide de déversoirs dans les cours d'eau)

Comparateur: Pas de manipulation des gîtes larvaires

Résumé

Dans le cadre de la revue systématique, une étude menée aux Philippines sur la manipulation des gîtes larvaires a été recensée : elle avait examiné l'effet sur le paludisme du contrôle de la libération d'eau à partir de déversoirs (canaux de décharge) à travers les cours d'eau pour rincer les zones en aval. On ne sait pas si cette manipulation des gîtes larvaires a un effet sur la prévalence du parasite du paludisme par rapport à l'absence de manipulation (risque relatif : 0,01 ; IC à 95 % : 0,0–0,16 ; une étude ; preuves très peu fiables).

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de manipulation des gîtes larvaires	Intervention Manipulation des gîtes larvaires	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prévalence du parasite du paludisme chez les enfants âgés de 2 à 10 ans	Risque relatif 0.01 (CI 95% 0 — 0.16) D'après les données de 866 chez les participants de 1 études. (Etudes observationnelles)	86 pour 1000 Différence:	0 pour 1000 86 moins de pour 1000 (CI 95% 86 moins de — 72 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision très importante ¹	Les déversoirs permettent de libérer de l'eau dans les cours d'eau et peuvent être utilisés en tant que stratégie de manipulation des gîtes larvaires. L'effet de leur utilisation sur le nombre de parasites responsable du paludisme par rapport au fait de ne pas procéder à cette intervention est très incertain.

1. **Risque de biais: très sérieux. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux. Biais de publication: aucun(e).**

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Manipulation des gîtes larvaires (gestion de l'eau à l'aide des vannes de décharge d'un barrage) et pulvérisation annuelle d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Comparateur: Pulvérisation annuelle d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Résumé

Dans le cadre de la revue systématique, une étude menée en Inde sur la manipulation des gîtes larvaires a été recensée : l'effet du contrôle de la libération d'eau à partir des vannes de décharge de barrages avait été examiné dans des zones où la

PIH était également mise en œuvre. On ne sait pas si cette manipulation des gîtes larvaires combinée à la PIH a un effet sur l'incidence des cas cliniques de paludisme par rapport à la PIH seule (les odds ratios ou les risques relatifs n'ont pas pu être calculés car le nombre de participants dans chaque bras ou lors du suivi n'a pas été rapporté ; une étude ; preuves très peu fiables).

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur PIH annuelle	Intervention Manipulation des gîtes larvaires et PIH annuelle	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence du paludisme clinique	D'après les données de chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)		L'étude n'a indiqué le nombre de participants dans aucun des deux bras. Au début de l'étude, les taux d'incidence annuels moyens étaient de 1304 cas pour 1000 enfants dans les villages témoins contre 786 cas pour 1000 enfants dans les villages d'intervention. Après la construction du barrage, une baisse de l'incidence du paludisme a été observée chaque année dans les villages où avait lieu l'intervention (1000, 636,4, 181,8 et 181,8 pour 1000 enfants) alors que sur les périodes correspondantes, l'incidence du paludisme augmentait dans les villages témoins.	Très faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision très importante ¹	Les vannes de décharge des barrages permettent de libérer de l'eau dans les cours d'eau et peuvent être utilisées en tant que stratégie de manipulation des gîtes larvaires. L'effet de leur utilisation sur le nombre de nouveaux cas cliniques de paludisme par rapport au fait de ne pas procéder à cette intervention est très incertain dans les zones où la PIH est mise en œuvre.
Prévalence des parasites du paludisme (tous âges)	D'après les données de chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)		Au début de l'étude, il y avait 271 participants dans le groupe d'intervention et 299 dans le groupe de comparaison. La prévalence du parasite dans les villages où avait lieu l'intervention et les villages témoins au cours de l'année précédant la construction était de 17,6 % et 18,9 %, respectivement. Cela étant, au cours des années qui ont suivi la construction du barrage, il y a eu une baisse progressive et significative du taux de parasites ($P < 0,01$) dans les villages d'intervention. (Le nombre de participants pendant la période de suivi n'était pas indiqué.)	Très faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision très importante ²	Les vannes de décharge des barrages permettent de libérer de l'eau dans les cours d'eau et peuvent être utilisées en tant que stratégie de manipulation des gîtes larvaires. L'effet de leur utilisation sur le nombre de parasites responsables du paludisme par rapport au fait de ne pas procéder à cette intervention est très incertain dans les zones où la PIH est mise en œuvre.

1, 2. **Risque de biais: sérieux. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux. Biais de publication: aucun(e).**

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Poissons larvivores

Comparateur: Pas de poissons larvivores

Résumé

Quinze études ont été incluses dans la revue systématique. Les études avaient été entreprises aux Comores, en Éthiopie, en Inde (trois études), en Indonésie, au Kenya, en République de Corée (deux études), au Sri Lanka (deux études), au Soudan et au Tadjikistan (deux études).

Les habitats aquatiques traités comprenaient des puits, des récipients pour l'eau domestique, des étangs à poissons et des mares (sept études) ; le lit de cours d'eau sous des barrages (deux études) ; des parcelles de rizières (quatre études) ; et des canaux (deux études).

Aucune étude n'avait fourni de données sur le paludisme clinique, le taux d'inoculation entomologique ou la densité des vecteurs adultes ; 12 études avaient rendu compte de la densité des stades immatures ; et cinq études avaient décrit le nombre d'habitats aquatiques où les espèces de vecteur étaient présentes à des stades immatures.

Les études ne se prêtaient pas à une analyse groupée.

On ne sait pas si les poissons larvivores réduisent la densité des stades immatures du vecteur par rapport à l'absence de poissons larvivores (Données non groupées ; 12 études ; preuves très peu fiables)

Les poissons larvivores pourraient réduire le nombre de gîtes larvaires présentant le vecteur à des stades immatures sont présents par rapport à l'absence de poissons larvivores (Données non groupées ; cinq études ; preuves peu fiables)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de poissons larvivores	Intervention Poissons larvivores	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Paludisme clinique (incidence)					Pas d'études
Taux d'inoculation entomologique					Pas d'études
Densité des vecteurs adultes du paludisme					Pas d'études
Densité du vecteur à des stades immatures dans les habitats aquatiques (études quasi-expérimentales)	D'après les données de chez les participants 12 études. (Études observationnelles)	Pas de regroupement. Les effets qui ont été rapportés sont variables.		Très faible En raison de l'incohérence importante ¹	L'effet de la présence de poissons larvivores sur la densité de moustiques anophèles immatures dans les plans d'eau par rapport à l'absence de poissons est très incertain.
Gîtes larvaires contenant le vecteur à des	D'après les données de chez les participants 5 études. (Études	Pas de regroupement. Les effets qui ont été rapportés sont prometteurs.		Très faible	La présence de poissons larvivores pourrait réduire le nombre de gîtes larvaires

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de poissons larvivores	Intervention Poissons larvivores	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
stades immatures (études quasi-expérimentales)	observationnelles)				contenant des moustiques anophèles immatures par rapport à l'absence de poissons.

1. Incohérence: sérieux.

Référence

107. Walshe DP, Garner P, Adeel AA, Pyke GH, Burkot TR. Larvivorous fish for preventing malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017.(12) [Pubmed Journal Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Répulsif topique

Comparateur: Placebo ou pas de répulsif topique

Résumé

La revue systématique a inclus huit études : six ont été utilisées pour la méta-analyse (cinq ECRc et un ECR) et deux ont été présentées de manière descriptive. Les études avaient été menées en Amérique du Sud, en Asie du Sud-Est et en Afrique.

Les répulsifs topiques pourraient avoir peu ou pas d'effet protecteur en matière d'incidence de l'infection à *P. falciparum* chez les participants à l'étude qui avaient été suivis pendant une moyenne de six mois à partir du moment où les répulsifs leur avaient été fournis (rapport des taux : 0,76 ; IC à 95 % : 0,56–1,02 ; trois études ; preuves peu fiables) et en matière d'incidence des cas de paludisme chez les participants qui avaient été suivis pendant 12 mois en moyenne (rapport des taux : 0,66 ; IC à 95 % : 0,32–1,36 ; une étude ; preuves peu fiables). Cependant, lorsque l'incidence de l'infection à *P. falciparum* et l'incidence des cas cliniques sont combinées, il apparaît que les répulsifs topiques pourraient réduire légèrement ces paramètres (rapport des taux : 0,74 ; IC à 95 % : 0,56–0,98 ; quatre études ; preuves peu fiables).

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Placebo ou pas de répulsif topique	Intervention Répulsif topique	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence de l'infection palustre Suivi de 6 mois en moyenne	Rate ratio 0.76 (CI 95% 0.56 — 1.02) D'après les données de 12,813 chez les participants 3 études.	37 pour 1000 Différence:	28 pour 1000 9 moins de pour 1000 (CI 95% 16 moins de — 1 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et du risque important de biais ¹	L'utilisation de répulsifs topiques pourrait entraîner peu ou pas de différence sur l'incidence de l'infection à <i>P. falciparum</i> par rapport à l'absence de répulsifs topiques.
Incidence des cas de paludisme	Rate ratio 0.66 (CI 95% 0.32 — 1.36) D'après les données de 48,838 chez les	22 pour 1000	15 pour 1000	Faible En raison du risque important de biais et de	L'utilisation de répulsifs topiques pourrait entraîner peu ou pas de différence sur l'incidence de cas

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Placebo ou pas de répulsif topique	Intervention Répulsif topique	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Suivi de 12 mois en moyenne	participants 1 études.	Différence:	7 moins de pour 1000 (CI 95% 15 moins de — 8 plus de)	l'imprécision importante ²	clinique de paludisme à P. falciparum par rapport à l'absence de répulsifs topiques.
Incidence combinée de l'infection palustre et des cas de paludisme Suivi de 13 mois en moyenne	Risque relatif 74 (CI 95% 0.56 — 0.98) D'après les données de 61,651 chez les participants 4 études.	24 pour 1000 Différence:	18 pour 1000 6 moins de pour 1000 (CI 95% 10 moins de — 0 moins de)	Faible En raison du risque important de biais, de l'imprécision importante et du caractère indirect important des informations ³	Topical repellents may slightly reduce P. falciparum infection and clinical case incidence compared to no topical repellents when both outcomes are pooled.
Prévalence du parasite	Risque relatif 0.81 (CI 95% 0.67 — 0.97) D'après les données de 55,366 chez les participants 4 études.	13 pour 1000 Différence:	11 pour 1000 2 moins de pour 1000 (CI 95% 4 moins de — 0 moins de)	Faible En raison du risque important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ⁴	Topical repellents may slightly reduce P. falciparum prevalence.

- Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais qui est associé aux procédures utilisées pour la randomisation des participants et la mise en aveugle de l'affectation, et aux déséquilibres dans les groupes de traitement. **Evidence indirecte: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du caractère indirect des informations associées à l'inclusion de femmes enceintes uniquement dans une étude.
- Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais associé aux déséquilibres dans les groupes d'affectation et à l'absence de placebo dans les groupes témoins. **Imprécision: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision car les IC à 95 % incluent à la fois une réduction significative de l'incidence du paludisme et l'absence d'effet.
- Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais associé aux procédures utilisées pour la mise en aveugle de l'affectation, aux déséquilibres dans les groupes de traitement et à une grande proportion de sujets perdus de vue (16,6 %) dans une étude. **Evidence indirecte: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du caractère indirect des informations associées à l'inclusion de femmes enceintes uniquement dans une étude. **Imprécision: sérieux.**
- Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais associé à la conception en étapes et à l'absence de placebo dans le groupe témoin de deux études, à des problèmes dans les procédures utilisées pour la mise en aveugle des participants et aux déséquilibres dans les groupes de traitement. **Evidence indirecte: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du caractère indirect des informations associées à l'inclusion de femmes enceintes uniquement dans une étude. **Imprécision: sérieux.**

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Vêtements imprégnés d'insecticide

Comparateur: Placebo ou vêtements non traités

Résumé

Deux essais contrôlés randomisés ont été inclus dans la revue systématique. Les études avaient été menées dans des populations particulières en Colombie (personnel militaire) et au Pakistan (réfugiés afghans).

Les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient avoir un effet protecteur contre le paludisme clinique dû à *P. falciparum*. (Rapport des risques : 0,49 ; IC à 95 % : 0,29-0,83 ; deux études ; preuves peu fiables)

Les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient avoir un effet protecteur contre le paludisme clinique dû à *P. vivax*. (Rapport des risques : 0,64 ; IC à 95 % : 0,40-1,01 ; deux études ; preuves peu fiables)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Placebo ou vêtements non traités	Intervention Vêtements imprégnés d'insecticide	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Paludisme clinique (<i>P. falciparum</i>)	Risque relatif 0.49 (CI 95% 0.29 — 0.83) D'après les données de 997 chez les participants 2 études.	35 pour 1000 Différence:	17 pour 1000 18 moins de pour 1000 (CI 95% 25 moins de — 6 moins de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹	Les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient avoir un effet protecteur contre le paludisme clinique dû à <i>P. falciparum</i> . Nous avons une confiance limitée dans l'estimation de l'effet. L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.
Paludisme clinique (<i>P. vivax</i>)	Risque relatif 0.64 (CI 95% 0.4 — 1.01) D'après les données de 997 chez les participants 2 études.	116 pour 1000 Différence:	74 pour 1000 42 moins de pour 1000 (CI 95% 69 moins de — 1 plus de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²	Les vêtements imprégnés d'insecticide pourraient avoir un effet protecteur contre le paludisme dû à <i>P. vivax</i> . Nous avons une confiance limitée dans l'estimation de l'effet. L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.

1, 2. **Risque de biais: sérieux. Imprécision: sérieux.**

Référence

100. Maia MF, Kliner M, Richardson M, Lengeler C, Moore SJ. Mosquito repellents for malaria prevention. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018.(2) [Pubmed Journal Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Répulsifs aériens

Comparateur: Placebo ou pas d'intervention de prévention du paludisme

Résumé**Les répulsifs aériens par rapport à un placebo ou à l'absence d'intervention de prévention du paludisme :**

Deux essais contrôlés randomisés ont été inclus dans la revue systématique. Les études avaient été menées en Chine et en Indonésie.

On ne sait pas si les répulsifs aériens protègent contre la parasitémie palustre.

(Rapport des risques : 0,24 ; IC à 95 % : 0,03-1,72 ; deux études ; preuves très peu fiables)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Placebo ou pas d'intervention de prévention du paludisme	Intervention Répulsifs aériens	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Parasitémie (toutes les espèces)	Risque relatif 0.24 (CI 95% 0.03 — 1.72) D'après les données de 6,683 chez les participants 2 études.	10 pour 1000 Différence:	2 pour 1000 8 moins de pour 1000 (CI 95% 10 moins de — 8 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais, de l'imprécision importante et de l'incohérence importante ¹	Nous ne savons pas si les répulsifs aériens protègent contre le paludisme. Nous avons très peu confiance dans l'estimation de l'effet. Il y a de fortes chances pour que l'effet réel soit sensiblement différent de l'effet estimé.

1. **Risque de biais: sérieux. Incohérence: sérieux. Imprécision: sérieux.**

Référence

100. Maia MF, Kliner M, Richardson M, Lengeler C, Moore SJ. Mosquito repellents for malaria prevention. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018.(2) [Pubmed Journal Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Pulvérisation spatiale

Comparateur: Pas de pulvérisation spatiale

Résumé

La revue comprenait une seule étude de séries chronologiques interrompues menée en Inde et qui avait décrit l'incidence mensuelle du paludisme sur une période de quatre ans, dont au moins un an avant et au moins deux ans après l'intervention.

On ne sait pas si la pulvérisation spatiale est à l'origine d'un changement immédiat dans l'incidence du paludisme (rapport des taux : 1,00 ; IC à 95 % : 0,51-1,92 ; 1 étude ; preuves très peu fiables).

On ne sait pas si la pulvérisation spatiale entraîne un changement dans la pente de la courbe d'incidence du paludisme au fil du temps (rapport de risques : 0,85 ; IC à 95 % : 0,79-0,91 ; 1 étude ; preuves très peu fiables).

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de pulvérisation spatiale	Intervention Pulvérisation spatiale	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Nombre de cas de paludisme par mois (effet immédiat)	Risque relatif 1 (CI 95% 0.51 — 1.92) D'après les données de chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	6 pour 1000 Différence:	6 pour 1000 0 plus de pour 1000 (CI 95% 3 moins de — 6 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ¹	On ne sait pas si la pulvérisation spatiale entraîne une inflexion immédiate de la courbe d'incidence du paludisme.
Nombre de cas de paludisme par mois (effet après 12 mois de suivi)	Risque relatif 0.85 (CI 95% 0.79 — 0.91) D'après les données de chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	6 pour 1000 Différence:	1 pour 1000 5 moins de pour 1000 (CI 95% 6 moins de — 4 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ²	On ne sait pas si la pulvérisation spatiale entraîne un changement dans la pente de la courbe d'incidence du paludisme au fil du temps.

1, 2. **Risque de biais: sérieux. Evidence indirecte: sérieux. Imprécision: sérieux.**

Référence

108. Pryce J, Choi L, Richardson M, Malone D. Insecticide space spraying for preventing malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018.(11) [Pubmed](#) [Journal Site](#) [Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans des zones avec une transmission active du paludisme

Intervention: Pose de grillages-moustiquaires au niveau des fenêtres, plafonds, portes et avant-toits avec des matériaux non traités

Comparateur: Pas de pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures

Résumé

Deux ECRc répondaient aux critères d'inclusion et ont été inclus dans la méta-analyse. Un essai mené en Éthiopie avait évalué la pose de grillages-moustiquaires au niveau des fenêtres et des portes. L'autre essai, conduit en Gambie, avait évalué la pose de grillages-moustiquaires à l'ensemble des ouvertures (avant-toits, portes et fenêtres), ainsi que la pose de grillages-moustiquaires au niveau des plafonds uniquement.

La pose de grillages-moustiquaires pourrait réduire l'incidence du paludisme clinique dû à *Plasmodium falciparum* (rapport des taux : 0,38 ; IC à 95 % : 0,18–0,82 ; 1 essai ; preuves peu fiables ; étude menée en Éthiopie).

La pose de grillages-moustiquaires pourrait avoir un léger effet sur la prévalence du parasite du paludisme (rapport des taux : 0,84 ; IC à 95 % : 0,60–1,17 ; 1 essai ; preuves peu fiables).

La pose de grillages-moustiquaires réduit probablement l'anémie (rapport des taux : 0,61 ; IC à 95 % : 0,42–0,89 ; 705 participants ; 1 essai ; preuves modérément fiables).

La pose de grillages-moustiquaires pourrait réduire le taux d'inoculation entomologique. Dans l'essai mené en Gambie, la différence moyenne entre les habitations témoins et les habitations protégées par l'intervention pour ce qui est du taux d'inoculation entomologique était comprise entre 0,45 et 1,50 (les intervalles de confiance étaient compris entre -0,46 et 2,41 ; preuves peu fiables). Dans l'essai mené en Éthiopie, la différence moyenne dans le taux d'inoculation entomologique était de 4,57, en faveur de la pose de grillages-moustiquaires (IC à 95 % : 3,81–5,33 ; preuves peu fiables).

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures	Intervention Pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence du paludisme clinique dû à <i>P. falciparum</i>	Risque relatif 0.38 (CI 95% 0.18 — 0.82) (Essais cliniques randomisés) Suivi: 6 mois.	91 pour 1000 Différence:	35 pour 1000 56 moins de pour 1000 (CI 95% 75 moins de — 21 moins de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante. ¹	La protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures pourrait réduire le nombre de nouveaux cas clinique de paludisme dus à <i>P. falciparum</i> par rapport au fait de ne pas poser de grillages moustiquaires.
Prévalence des parasites du paludisme	Risque relatif 0.84 (CI 95% 0.6 — 1.17) D'après les données de 713 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 1 an.	234 pour 1000 Différence:	197 pour 1000 37 moins de pour 1000 (CI 95% 94 moins de — 40 plus de)	Faible En raison de l'imprécision importante ²	La protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures pourrait avoir peu ou pas d'effet sur le nombre de parasites responsable du paludisme par rapport au fait de ne pas poser de grillages moustiquaires.
Prévalence de l'anémie (hémoglobine <80 g/L)	Risque relatif 0.61 (CI 95% 0.42 — 0.89) D'après les données de 705 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 1 an.	211 pour 1000 Différence:	128 pour 1000 82 moins de pour 1000 (CI 95% 122 moins de — 23 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ³	La protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures réduit probablement le nombre de cas d'anémie par rapport au fait de ne pas poser de grillages-moustiquaires.
Taux d'inoculation entomologique	D'après les données de chez les participants 2 études. Suivi: Intervalle de suivi de 6 mois à 2 ans.	Dans une étude, la différence moyenne entre les habitations témoins et les habitations protégées par l'intervention pour ce qui est du taux d'inoculation entomologique était comprise entre 0,45 et 1,50 (les intervalles de confiance étaient compris entre -0,46 et 2,41), selon l'année de l'étude et le groupe de traitement ; dans la deuxième étude, la différence moyenne dans le taux d'inoculation entomologique était de 4,57 (IC à 95 % : 3,81-5,33).		Faible En raison de l'imprécision importante	La protection des habitations par la pose de grillages-moustiquaires aux ouvertures pourrait réduire le nombre de piqûres infectantes par rapport au fait de ne pas poser de grillages-moustiquaires.

1. Risque de biais: sérieux. Imprécision: sérieux.

2, 3. Imprécision: sérieux.

4.1.4. Besoins en matière de recherche

4.2. Chimiothérapies préventives

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

Question clinique / PICO

Population: Femmes enceintes

Intervention: Schéma thérapeutique de sulfadoxine-pyriméthamine

Comparateur: Pas de médicament

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de médicament	Intervention Schéma thérapeutique de SP	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Faible poids à la naissance, par dose de SP (faible prévalence – 2,5 %) 9 Critique	Risque relatif 0.75 (CI 95% 0.71 — 0.78) D'après les données de 80,519 chez les participants 98 études. (Etudes observationnelles)	25 pour 1000 Différence:	19 pour 1000 6 moins de pour 1000 (CI 95% 7 moins de — 5 moins de)	Faible Révision à la hausse en raison d'un gradient dose-réponse net. En raison du biais de publication important ¹	Les schémas thérapeutiques par SP peuvent améliorer le faible poids à la naissance dans les zones où la charge de morbidité due au paludisme est faible.
Faible poids à la naissance, par dose de SP (prévalence élevée – 56,7 %) 9 Critique	Risque relatif 0.75 (CI 95% 0.71 — 0.78) D'après les données de 80,519 chez les participants 98 études. (Etudes observationnelles)	567 pour 1000 Différence:	425 pour 1000 142 moins de pour 1000 (CI 95% 164 moins de — 125 moins de)	Faible En raison du biais de publication important, Révision à la hausse en raison d'un gradient dose-réponse net ²	Les schémas thérapeutiques par SP peuvent entraîner une grande amélioration du faible poids à la naissance dans les zones où la charge de morbidité due au paludisme est élevée.
Anémie maternelle, par dose de SP 8 Critique	Risque relatif 0.9 (CI 95% 0.87 — 0.93) D'après les données de chez les participants 53 études. (Etudes observationnelles)	108 pour 1000 Différence:	97 pour 1000 11 moins de pour 1000 (CI 95% 14 moins de — 8 moins de)	Faible En raison du biais de publication important, Révision à la hausse en raison d'un gradient dose-réponse net ³	Les schémas thérapeutiques par SP pourraient diminuer l'anémie maternelle.
Infection palustre de la mère à l'accouchement, par dose de SP 7 Critique	Risque relatif 0.8 (CI 95% 0.75 — 0.85) D'après les données de chez les participants 72 études. (Etudes observationnelles)	20 pour 1000 Différence:	16 pour 1000 4 moins de pour 1000 (CI 95% 5 moins de — 3 moins de)	Modérée Révision à la hausse en raison d'un gradient dose-réponse net ⁴	Les schémas thérapeutiques par SP diminuent probablement l'infection palustre chez la mère à l'accouchement.
Infection palustre placentaire 6 Important	Risque relatif 0.78 (CI 95% 0.74 — 0.84) D'après les données de chez les participants 76 études. (Etudes observationnelles)	9 pour 1000 Différence:	7 pour 1000 2 moins de pour 1000 (CI 95% 2 moins de — 1 moins de)	Modérée Révision à la hausse en raison d'un gradient dose-réponse net ⁵	Les schémas thérapeutiques par SP diminuent probablement l'infection palustre du placenta.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de médicament	Intervention Schéma thérapeutique de SP	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prématurité, par dose de SP 6 Important	Risque relatif 0.76 (CI 95% 0.71 — 0.81) D'après les données de chez les participants 59 études. (Etudes observationnelles)	16 pour 1000 Différence:	12 pour 1000 4 moins de pour 1000 (CI 95% 5 moins de — 3 moins de)	Très faible En raison du biais de publication important et de l'incohérence importante ⁶	On ne sait pas si les schémas thérapeutiques par SP améliorent ou aggravent la prématurité.
Mortinaissances et/ou avortements 6 Important	Risque relatif 0.68 (CI 95% 0.59 — 0.78) D'après les données de 0 chez les participants 46 études. (Etudes observationnelles)	10 pour 1000 Différence:	7 pour 1000 3 moins de pour 1000 (CI 95% 4 moins de — 2 moins de)	Très faible En raison de l'incohérence importante et du caractère indirect important des informations ⁷	On ne sait pas si les schémas thérapeutiques par SP améliorent ou aggravent les mortinaissances et/ou les avortements.
Décès maternels 5 Important	Risque relatif 1.17 (CI 95% 0.49 — 2.8) D'après les données de 8,755 chez les participants 6 études. (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000 Différence:	4 pour 1000 1 plus de pour 1000 (CI 95% 2 moins de — 5 plus de)	Faible Très peu d'événements ; les IC larges incluent à la fois l'absence d'effet et un risque notable ⁸	Les schémas thérapeutiques par SP pourraient avoir peu ou pas d'effet sur les décès maternels.
Poids moyen à la naissance, par dose de SP 5 Important	D'après les données de chez les participants 82 études. (Etudes observationnelles)	Différence:	MD 57 supérieur (CI 95% 44 supérieur — 69 supérieur)	Modérée Révision à la hausse en raison d'un gradient dose-réponse net ⁹	Les schémas thérapeutiques par SP améliorent probablement le poids moyen à la naissance.
Taux d'hémoglobine chez la mère, par dose de SP 4 Important	D'après les données de chez les participants 46 études. (Etudes observationnelles)	Différence:	MD 0.19 supérieur (CI 95% 0.15 supérieur — 0.22 supérieur)	Faible Révision à la hausse en raison d'un gradient dose-réponse net ¹⁰	Les schémas thérapeutiques par SP pourraient améliorer le taux d'hémoglobine chez la mère.
Événements indésirables graves chez la mère 6 Important	D'après les données de chez les participants 8 études. (Essais cliniques randomisés)	The pooled prevalence of serious adverse events among IPTp-SP recipients was 3.84% (95% CI 2.20-5.88).		Faible En raison du risque très important de biais (aucun événement rapporté dans le groupe de comparaison) ¹¹	Les schémas thérapeutiques par SP pourraient augmenter la survenue d'événements indésirables graves chez la mère.
Événements indésirables chez la mère (TPIg-SP vs placebo ou prise en charge de cas)	D'après les données de 8,122 chez les participants 16 études. (Essais cliniques randomisés)	The pooled prevalence of adverse events was 14.3% (95% CI 4.9-27.5%)		Modérée En raison de l'imprécision importante ¹²	Les schémas thérapeutiques par SP augmentent probablement la survenue d'événements indésirables chez la mère par rapport à un placebo ou à la prise en charge des cas.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de médicament	Intervention Schéma thérapeutique de SP	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé

1. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: sérieux.** il y a tout lieu de s'attendre à ce que les femmes qui ne se sont pas rendues au centre de soins prénatals aient un profil différent de celles qui ont reçu trois doses de TPIg. **Upgrade: gradient de dose-réponse clair.**

2, 3. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: sérieux.** En raison d'un biais de participation (il y a tout lieu de s'attendre à ce que les femmes qui ne se sont pas rendues au centre de soins prénatals aient un profil différent de celles qui ont reçu trois doses de TPIg). **Upgrade: gradient de dose-réponse clair.**

4, 5, 9, 10. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e). Upgrade: gradient de dose-réponse clair.**

6. **Incohérence: sérieux.** L'hétérogénéité statistique était d'ampleur élevée, avec un I2 de 77,0 %. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: sérieux.** En raison d'un biais de participation (il y a tout lieu de s'attendre à ce que les femmes qui ne se sont pas rendues au centre de soins prénatals aient un profil différent de celles qui ont reçu trois doses de TPIg).

7. **Incohérence: sérieux.** Petits effectifs. L'hétérogénéité statistique était d'ampleur élevée, avec un I2 de 79 %. **Evidence indirecte: sérieux.** Faible nombre de personnes contribuant au résultat. La distinction n'est pas toujours faite entre les critères examinés dans les études incluses. **Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

8. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Très peu d'événements ; les IC larges incluent à la fois l'absence d'effet et un risque notable. **Biais de publication: aucun(e).**

11. **Risque de biais: très sérieux.** Aucun événement rapporté dans le groupe de comparaison. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e).** Très peu d'événements. **Biais de publication: aucun(e).**

12. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** L'intervalle de confiance contient la valeur zéro. **Biais de publication: aucun(e).**

4.2.2. Chimio-prévention du paludisme pérenne (CPP) - auparavant appelé traitement préventif intermittent du nourrisson (TPIIn)

Question clinique / PICO

Population: Enfants jusqu'à 24 mois vivant dans des zones d'endémie palustre

Intervention: Chimio-prévention du paludisme pérenne

Comparateur: Pas d'intervention ou autres médicaments

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention ou autres médicaments	Intervention CPP	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Paludisme clinique : tous les antipaludiques, divers schémas thérapeutiques 9 Critique	Rate ratio 0.7 (CI 95% 0.62 — 0.8) D'après les données de 10,602 chez les participants 10 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 9-36 months of age.	Différence:	220 moins de pour 1000 (CI 95% 280 moins de — 150 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	La CPP réduit probablement la survenue de nouveaux cas de paludisme clinique.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention ou autres médicaments	Intervention CPP	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Paludisme clinique : SP (divers schémas posologiques) ² 9 Critique	Rate ratio 0.78 (CI 95% 0.69 — 0.88) D'après les données de 8,774 chez les participants 8 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 9-36 months of age.	Différence:	160 moins de pour 1000 230 moins de — 90 moins de	Modérée En raison de l'imprécision importante ³	La CPP avec la SP réduit probablement la survenue de nouveaux cas de paludisme clinique.
Paludisme clinique : AS-AQ (à 10 et 14 semaines, et 9 mois) 9 Critique	Rate ratio 0.75 (CI 95% 0.61 — 0.94) D'après les données de 547 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 24 months of age.	Différence:	330 moins de pour 1000 (CI 95% 520 moins de — 120 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁴	La CPP avec l'association AS-AQ réduit probablement la survenue de nouveaux cas de paludisme clinique.
Paludisme clinique : DHAP (doses mensuelles de l'âge de 6 à 24 mois) 9 Critique	Rate ratio 0.42 (CI 95% 0.33 — 0.54) D'après les données de 147 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 36 months of age.	Différence:	3,720 moins de pour 1000 (CI 95% 430 moins de — 325 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁵	La CPP avec l'association DHAP réduit probablement la survenue de nouveaux cas de paludisme clinique.
Paludisme clinique : SP+AS (à 10 et 14 semaines, et 9 mois) 9 Critique	Rate ratio 0.78 (CI 95% 0.62 — 0.97) D'après les données de 508 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: up to 24 months of age.	Différence:	290 moins de pour 1000 (CI 95% 510 moins de — 40 moins de)	Elevée	La CPP avec l'association SP+AS réduit la survenue de nouveaux cas de paludisme clinique.
Incidence du paludisme grave : SP (divers schémas posologiques) 8 Critique	Rate ratio 0.92 (CI 95% 0.47 — 1.81) D'après les données de 1,347 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	1 moins de pour 1000 (CI 95% 9 moins de — 11 plus de)	Faible En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ⁶	La CPP avec la SP pourrait réduire la survenue de nouveaux cas de paludisme grave.
Incidence du paludisme grave : DHAP (doses mensuelles de l'âge de 6 à 24 mois) ⁷ 8 Critique	Rate ratio 1.29 (CI 95% 0.28 — 5.98) D'après les données de 147 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	8 plus de pour 1000 (CI 95% 21 moins de — 144 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ⁸	La CPP avec l'association DHAP pourrait augmenter la survenue de nouveaux cas de paludisme grave.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention ou autres médicaments	Intervention CPP	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence de l'anémie : AS-AQ (à 10 et 14 semaines, et 9 mois) 7 Critique	Rate ratio 0.77 (CI 95% 0.53 — 1.12) D'après les données de 684 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	70 moins de pour 1000 140 moins de — 40 plus de	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁹	La CPP avec l'association AS-AQ réduit probablement la survenue de nouveaux cas d'anémie.
Incidence de l'anémie : SP+AS (à 10 et 14 semaines, et 9 mois) 7 Critique	Rate ratio 0.72 (CI 95% 0.49 — 1.07) D'après les données de 676 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	80 moins de pour 1000 (CI 95% 150 moins de — 20 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹⁰	La CPP avec l'association SP+AS réduit probablement la survenue de nouveaux cas d'anémie.
Incidence de l'anémie : SP (divers schémas posologiques) ¹¹ 7 Critique	Rate ratio 0.82 (CI 95% 0.68 — 0.98) D'après les données de 7,438 chez les participants 6 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	6 moins de pour 1000 (CI 95% 100 moins de — 10 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ¹²	La CPP avec la SP réduit probablement la survenue de nouveaux cas d'anémie.
Incidence de l'anémie : MQ (à 10 et 14 semaines, et 9 mois) 7 Critique	Rate ratio 1.06 (CI 95% 0.78 — 1.44) D'après les données de 480 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	20 moins de pour 1000 (CI 95% 60 moins de — 130 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹³	La CPP avec la MQ augmente probablement la survenue de nouveaux cas d'anémie.
Mortalité toutes causes confondues : SP (divers schémas posologiques) 5 Important	Risque relatif 0.93 (CI 95% 0.74 — 1.15) D'après les données de 14,588 chez les participants 9 études. (Essais cliniques randomisés)	23 pour 1000 Différence:	21 pour 1000 2 moins de pour 1000 (CI 95% 6 moins de — 3 plus de)	Modérée raison de l'incohérence importante ¹⁴	La CPP avec la SP réduit probablement légèrement la mortalité toutes causes confondues.
Mortalité toutes causes confondues : AS-AQ (à 10 et 14 semaines, et 9 mois) 5 Important	Risque relatif 1.21 (CI 95% 0.58 — 2.55) D'après les données de 684 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	36 pour 1000 Différence:	44 pour 1000 8 plus de pour 1000 (CI 95% 15 moins de — 56 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹⁵	La CPP avec l'association AS-AQ augmente probablement légèrement la mortalité toutes causes confondues.
Mortalité toutes causes	Risque relatif 0.33 (CI 95% 0.01 — 8.08)	10	3	Faible En raison de	La CPP avec l'association DHAP pourrait réduire

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention ou autres médicaments	Intervention CPP	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
confondues : DHAP (doses mensuelles de l'âge de 6 à 24 mois) 5 Important	D'après les données de 196 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	pour 1000 Différence:	pour 1000 7 moins de pour 1000 (CI 95% 10 moins de — 71 plus de)	l'imprécision très importante ¹⁶	légèrement la mortalité toutes causes confondues.
Mortalité toutes causes confondues : SP+AS (à 10 et 14 semaines, et 9 mois) 5 Important	Risque relatif 0.83 (CI 95% 0.36 — 1.89) D'après les données de 676 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	36 pour 1000 Différence:	30 pour 1000 6 moins de pour 1000 (CI 95% 23 moins de — 32 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹⁷	La CPP avec l'association SP+AS réduit probablement légèrement la mortalité toutes causes confondues.
Événements indésirables : DHAP (doses mensuelles de l'âge de 6 à 24 mois) 4 Important	Risque relatif 0.58 (CI 95% 0.46 — 0.73) D'après les données de 980 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	227 pour 1000 Différence:	132 pour 1000 95 moins de pour 1000 (CI 95% 122 moins de — 61 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹⁸	La CPP avec l'association DHAP réduit probablement légèrement la survenue d'événements indésirables.

1, 3. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Dans l'ensemble, la méta-analyse ne dispose pas d'une puissance suffisante pour détecter une différence ou pour démontrer une équivalence. **Biais de publication: aucun(e).**

2. Per 1000 person years

4. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Population de petite taille, IC larges englobant l'estimation de l'effet. **Biais de publication: aucun(e).**

5. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Cette analyse a inclus très peu de nourrissons. Données provenant d'une seule étude. **Biais de publication: aucun(e).**

6. **Incohérence: sérieux.** Il y avait une variation considérable dans l'ampleur de l'effet. L'effet n'allait pas toujours dans la même direction dans les études incluses. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Les essais ne disposaient pas d'une puissance suffisante pour détecter une différence ou pour démontrer une équivalence. IC larges incluant l'absence d'effet. **Biais de publication: aucun(e).**

7. DHAP administrée tous les mois pendant 18 mois

8. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Cette analyse a inclus très peu de nourrissons. Données provenant d'une seule étude. IC larges. **Biais de publication: aucun(e).**

9, 10. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** IC larges. Données provenant d'une seule étude. **Biais de publication: aucun(e).**

12. **Incohérence: sérieux.** Hétérogénéité statistique inexpliquée observée dans cette méta-analyse (I² : 67 %). **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

13. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** IC larges. **Biais de publication: aucun(e).**

14. **Incohérence: sérieux.** Grande variation des estimations ponctuelles observée dans les neuf essais inclus dans cette méta-analyse. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

15, 17. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Les IC incluent la possibilité que l'effet soit grandement néfaste ou très bénéfique. **Biais de publication: aucun(e).**

16. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Petit nombre de patients. IC larges. Données provenant d'une seule étude. **Biais de publication: aucun(e).**

18. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Cette analyse a inclus très peu de nourrissons. **Biais de publication: aucun(e).**

4.2.3. Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS)

Question clinique / PICO

Population: Enfants âgés de ≤ 10 ans vivant dans des zones de transmission saisonnière

Intervention: Doses thérapeutiques complètes de médicaments antipaludiques une fois par mois pendant la saison de transmission du paludisme

Comparateur: Pas d'intervention ou autres médicaments

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention ou autres médicaments	Intervention CPS	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Paludisme clinique : enfants <5 ans (divers schémas thérapeutiques) Pour 100 personnes-années 7 Critique	Rate ratio 0.27 (CI 95% 0.25 — 0.29) D'après les données de chez les participants 8 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	315 moins de pour 1000 (CI 95% 335 moins de — 212 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ¹	La CPS réduit probablement la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Paludisme clinique : enfants <5 ans, 3–4 cycles, SP+AQ 7 Critique	Rate ratio 0.28 (CI 95% 0.26 — 0.31) D'après les données de chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	338 moins de pour 1000 (CI 95% 374 moins de — 314 moins de)	Modérée raison de l'incohérence importante ²	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ réduisent probablement la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Paludisme clinique : enfants <5 ans, 5–6 cycles, SP+AQ 7 Critique	Rate ratio 0.22 (CI 95% 0.18 — 0.25) D'après les données de chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	205 moins de pour 1000 (CI 95% 233 moins de — 168 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ³	Cinq à six cycles de chimio-prévention du paludisme saisonnier avec l'association SP+AQ réduisent probablement la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Paludisme clinique : enfants <5 ans, 5–6 cycles, AS-AQ 7 Critique	Rate ratio 0.31 (CI 95% 0.26 — 0.37) D'après les données de chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	122 moins de pour 1000 (CI 95% 146 moins de — 103 moins de)	Elevée	Cinq à six cycles de CPS avec l'association AS-AQ réduisent la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention ou autres médicaments	Intervention CPS	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Paludisme clinique : enfants <5 ans, 3–4 cycles, SP+AS 7 Critique	Rate ratio 0.14 (CI 95% 0.1 — 0.2) D'après les données de chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	315 moins de pour 1000 (CI 95% 450 moins de — 225 moins de)	Elevée	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AS réduisent la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Incidence du paludisme clinique : enfants ≥5 ans (divers schémas thérapeutiques) 7 Critique	Rate ratio 0.27 (CI 95% 0.25 — 0.3) D'après les données de chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	170 moins de pour 1000 (CI 95% 189 moins de — 158 moins de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ⁴	La CPS pourrait réduire la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme chez les enfants âgés d'au moins 5 ans.
Paludisme clinique : enfants âgés de 5 à 9 ans, 3–4 cycles, SP+AQ 7 Critique	Rate ratio 0.39 (CI 95% 0.35 — 0.44) D'après les données de chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	2 moins de pour 1000 (CI 95% 3 moins de — 2 moins de)	Modérée En raison du risque important de biais ⁵	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ réduisent probablement la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme chez les enfants âgés de 5 à 9 ans.
Paludisme clinique : enfants âgés de 5 à 9 ans, 5–6 cycles, SP+AQ 7 Critique	Rate ratio 0.17 (CI 95% 0.15 — 0.2) D'après les données de chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	248 moins de pour 1000 (CI 95% 292 moins de — 219 moins de)	Elevée	Cinq à six cycles de CPS avec l'association SP+AQ réduisent la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme chez les enfants âgés de 5 à 9 ans.
Paludisme clinique : enfants <10 ans, 3–4 cycles, SP+AQ 7 Critique	Rate ratio 0.4 (CI 95% 0.35 — 0.45) D'après les données de chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	53 moins de pour 1000 (CI 95% 60 moins de — 46 moins de)	Modérée En raison du risque important de biais ⁶	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ réduisent probablement la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme chez les enfants âgés de moins de 10 ans.
Paludisme clinique : enfants <10 ans, 5–6 cycles, SP+AQ 7 Critique	Rate ratio 0.17 (CI 95% 0.15 — 0.2) D'après les données de chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	262 moins de pour 1000 (CI 95% 308 moins de — 231 moins de)	Modérée En raison du risque très important de biais ⁷	Cinq à six cycles de CPS avec l'association SP+AQ réduisent probablement la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme chez les enfants âgés de moins de 10 ans.
Paludisme clinique : enfants âgés de 6 à 15	Rate ratio 0.15 (CI 95% 0.11 — 0.21) D'après les données de	Différence:	64 moins de pour 1000	Faible En raison du risque très	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association AS-AQ pourraient réduire

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention ou autres médicaments	Intervention CPS	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
ans, 3–4 cycles, AS-AQ 7 Critique	chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)		(CI 95% 89 moins de — 47 moins de)	important de biais ⁸	la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme chez les enfants âgés de 6 à 15 ans.
Incidence du paludisme grave, enfants <5 ans, SP+AQ, 3–4 cycles 9 Critique	Rate ratio 0.57 (CI 95% 0.37 — 0.89) D'après les données de 2,000 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	14 moins de pour 1000 (CI 95% 22 moins de — 9 moins de)	Elevée	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ diminuent la survenue de nouveaux cas de paludisme grave chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Incidence du paludisme grave, enfants âgés de 5 à 9 ans, SP+AQ, 3–4 cycles 9 Critique	Rate ratio 0.44 (CI 95% 0.23 — 0.84) D'après les données de 2,000 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	4 moins de pour 1000 (CI 95% 8 moins de — 2 moins de)	Modérée En raison du risque important de biais ⁹	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ diminuent probablement la survenue de nouveaux cas de paludisme grave chez les enfants âgés de 5 à 9 ans.
Incidence du paludisme grave, enfants <10 ans 9 Critique	Rate ratio 0.53 (CI 95% 0.37 — 0.76) D'après les données de 2,000 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	11 moins de pour 1000 (CI 95% 16 moins de — 8 moins de)	Elevée	La CPS diminue la survenue de nouveaux cas de paludisme grave chez les enfants âgés de moins de 10 ans.
Incidence des hospitalisations toutes causes confondues, enfants <5 ans, SP+AQ, transmission modérée, 3–4 cycles 8 Critique	Rate ratio 1.38 (CI 95% 0.71 — 2.67) D'après les données de 2,000 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	8 plus de pour 1000 (CI 95% 4 moins de — 86 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹⁰	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ augmentent probablement les nouvelles hospitalisations toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans les contextes de transmission modérée.
Incidence des hospitalisations toutes causes confondues, enfants <5 ans, SP+AQ, transmission forte, 3–4 cycles 8 Critique	Rate ratio 0.54 (CI 95% 0.31 — 0.94) D'après les données de 2,000 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	50 moins de pour 1000 (CI 95% 87 moins de — 29 moins de)	Elevée	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ réduisent les nouvelles hospitalisations toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans les contextes de forte transmission.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention ou autres médicaments	Intervention CPS	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence des hospitalisations toutes causes confondues, enfants <5 ans, AS-AQ, 5–6 cycles 8 Critique	Rate ratio 0.42 (CI 95% 0.2 — 0.87) D'après les données de 2,000 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	23 moins de pour 1000 (CI 95% 48 moins de — 11 moins de)	Elevée	Cinq à six cycles de CPS avec l'association AS-AQ réduisent les nouvelles hospitalisations toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Mortalité toutes causes confondues, enfants <5 ans (divers schémas thérapeutiques) 6 Important	Rate ratio 0.89 (CI 95% 0.68 — 1.17) D'après les données de 2,000 chez les participants 6 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	8 moins de pour 1000 (CI 95% 10 moins de — 6 moins de)	Faible En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ¹¹	La CPS pourrait réduire la mortalité toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Mortalité toutes causes confondues, enfants <5 ans, SP+AQ, 3–4 cycles 6 Important	Rate ratio 0.86 (CI 95% 0.64 — 1.16) D'après les données de 2,000 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	7 moins de pour 1000 (CI 95% 10 moins de — 5 moins de)	Faible En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ¹²	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ pourraient réduire la mortalité toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Mortalité toutes causes confondues, enfants <5 ans, SP+AQ, 5–6 cycles 6 Important	Rate ratio 1.06 (CI 95% 0.47 — 2.4) D'après les données de 2,000 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	2 moins de pour 1000 (CI 95% 1 moins de — 5 plus de)	Très faible En raison de l'imprécision importante et du risque très important de biais ¹³	L'effet de cinq à six cycles de CPS avec l'association SP+AQ sur la mortalité toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans est incertain.
Mortalité toutes causes confondues, enfants <5 ans, AS-AQ, 5–6 cycles 6 Important	Rate ratio 1.04 (CI 95% 0.39 — 2.77) D'après les données de 2,000 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	18 moins de pour 1000 (CI 95% 7 moins de — 9 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹⁴	Cinq à six cycles de CPS avec l'association AS-AQ ont probablement peu ou pas d'effet sur la mortalité toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Mortalité toutes causes confondues, enfants âgés de 5 à 9 ans, SP+AQ, 3–4 cycles 6 Important	Rate ratio 0.97 (CI 95% 0.6 — 1.57) D'après les données de 2,000 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	5 moins de pour 1000 (CI 95% 4 moins de — 2 plus de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁵	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ pourraient avoir peu ou pas d'effet sur la mortalité toutes causes confondues chez les enfants âgés de 5 à 9 ans.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention ou autres médicaments	Intervention CPS	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
cycles 6 Important					
Mortalité toutes causes confondues, enfants âgés de 5 à 9 ans, SP+AQ, 5–6 cycles 6 Important	Rate ratio 1.82 (CI 95% 0.16 — 20.24) D'après les données de 2,000 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	0 moins de pour 1000 (CI 95% 0 moins de — 4 plus de)	Très faible En raison de l'imprécision importante et du risque très important de biais ¹⁶	On ne sait pas si cinq à six cycles de CPS avec l'association SP+AQ augmentent ou diminuent la mortalité toutes causes confondues chez les enfants âgés de 5 à 9 ans.
Prévalence du parasite, enfants <5 ans (divers schémas thérapeutiques) 4 Important	Risque relatif 0.38 (CI 95% 0.34 — 0.43) D'après les données de 200 chez les participants 9 études. (Essais cliniques randomisés)	221 pour 1000 Différence:	84 pour 1000 137 moins de pour 1000 (CI 95% 146 moins de — 126 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ¹⁷	La CPS réduit probablement la présence du parasite chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Prévalence du parasite, enfants <5 ans, SP+AQ, 3–4 cycles 4 Important	Risque relatif 0.28 (CI 95% 0.24 — 0.32) D'après les données de 200 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	159 pour 1000 Différence:	45 pour 1000 114 moins de pour 1000 (CI 95% 121 moins de — 108 moins de)	Elevée	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ réduisent la présence du parasite chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Prévalence du parasite, enfants <5 ans, SP+AQ, 5–6 cycles 4 Important	Risque relatif 0.55 (CI 95% 0.43 — 0.7) D'après les données de 200 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	192 pour 1000 Différence:	106 pour 1000 86 moins de pour 1000 (CI 95% 109 moins de — 58 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ¹⁸	Cinq à six cycles de CPS avec l'association SP+AQ réduisent probablement la présence du parasite chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Prévalence du parasite, enfants <5 ans, AS-AQ, 3–4 cycles 4 Important	Risque relatif 0.67 (CI 95% 0.53 — 0.85) D'après les données de 200 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	412 pour 1000 Différence:	276 pour 1000 136 moins de pour 1000 (CI 95% 194 moins de — 62 moins de)	Modérée En raison du risque important de biais ¹⁹	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association AS-AQ réduisent probablement la présence du parasite chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Prévalence du parasite, enfants <5 ans, SP+AS, 4 Important	Risque relatif 0.32 (CI 95% 0.15 — 0.67) D'après les données de 200 chez les participants	370 pour 1000	118 pour 1000	Faible En raison de l'imprécision très	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AS pourraient réduire la présence du parasite

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention ou autres médicaments	Intervention CPS	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
3–4 cycles 4 Important	1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	252 moins de pour 1000 (CI 95% 314 moins de — 122 moins de)	importante ²⁰	chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Prévalence du parasite, enfants <5 ans, AS-AQ, 5–6 cycles 4 Important	Risque relatif 0.24 (CI 95% 0.16 — 0.36) D'après les données de 200 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	196 pour 1000 Différence:	47 pour 1000 149 moins de pour 1000 (CI 95% 165 moins de — 125 moins de)	Elevée	Cinq à six cycles de CPS avec l'association AS-AQ réduit la présence du parasite chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Prévalence du parasite, enfants âgés de 5 à 9 ans, SP+AQ, 5–6 cycles 4 Important	Risque relatif 0.23 (CI 95% 0.11 — 0.48) D'après les données de 200 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	250 pour 1000 Différence:	57 pour 1000 193 moins de pour 1000 (CI 95% 223 moins de — 130 moins de)	Elevée	Cinq à six cycles de CPS avec l'association SP+AQ réduisent la présence du parasite chez les enfants âgés de 5 à 9 ans.
Prévalence du parasite, enfants <10 ans, SP+AQ, 3–6 cycles 4 Important	Risque relatif 0.28 (CI 95% 0.17 — 0.44) D'après les données de 200 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	84 pour 1000 Différence:	24 pour 1000 60 moins de pour 1000 70 moins de — 47 moins de	Elevée	La CPS avec l'association SP+AQ réduit la présence du parasite chez les enfants âgés de moins de 10 ans.
Prévalence du parasite, enfants <10 ans, SP+AQ, 3–4 cycles 4 Important	Risque relatif 0.29 (CI 95% 0.14 — 0.61) D'après les données de 200 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	19 pour 1000 Différence:	6 pour 1000 13 moins de pour 1000 (CI 95% 16 moins de — 7 moins de)	Elevée	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ réduisent la présence du parasite chez les enfants âgés de moins de 10 ans.
Prévalence du parasite, enfants <10 ans, SP+AQ, 5–6 cycles 4 Important	Risque relatif 0.27 (CI 95% 0.15 — 0.48) D'après les données de 200 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	215 pour 1000 Différence:	58 pour 1000 157 moins de pour 1000 (CI 95% 183 moins de — 112 moins de)	Elevée	Cinq à six cycles de CPS avec l'association SP+AQ réduisent la présence du parasite chez les enfants âgés de moins de 10 ans.
Anémie quelle que soit la sévérité, enfants <5 ans	Risque relatif 0.84 (CI 95% 0.8 — 0.88) D'après les données de 200 chez les participants 6 études. (Essais cliniques randomisés)	524 pour 1000 Différence:	440 pour 1000 84 moins de pour 1000 (CI 95% 105	Modérée En raison de l'incohérence importante ²¹	La CPS réduit probablement l'anémie chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention ou autres médicaments	Intervention CPS	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
2 Non Important			moins de — 63 moins de)		
Prévalence de l'anémie : SP+AQ 2 Non Important	Risque relatif 0.47 (CI 95% 0.35 — 0.63) (Essais cliniques randomisés)	Différence:	26 moins de pour 1000 (CI 95% 32 moins de — 18 moins de)	Elevée	La CPS avec l'association SP+AQ réduit le nombre de cas d'anémie.
Anémie quelle que soit la sévérité, enfants <5 ans, SP+AQ, 3–4 cycles 2 Non Important	Risque relatif 0.77 (CI 95% 0.72 — 0.83) D'après les données de 200 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	494 pour 1000 Différence:	380 pour 1000 114 moins de pour 1000 (CI 95% 138 moins de — 84 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ²²	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ diminuent probablement l'anémie chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Anémie quelle que soit la sévérité, enfants <5 ans, SP+AQ, 5–6 cycles 2 Non Important	Risque relatif 0.88 (CI 95% 0.82 — 0.95) D'après les données de 200 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	598 pour 1000 Différence:	526 pour 1000 72 moins de pour 1000 (CI 95% 108 moins de — 30 moins de)	Elevée	Cinq à six cycles de CPS avec l'association SP+AQ diminuent l'anémie chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Anémie quelle que soit la sévérité, enfants <5 ans, AS-AQ, 3–4 cycles 2 Non Important	Risque relatif 0.98 (CI 95% 0.85 — 1.13) D'après les données de 200 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	463 pour 1000 Différence:	454 pour 1000 9 moins de pour 1000 (CI 95% 69 moins de — 60 plus de)	Très faible En raison de l'imprécision importante ²³	On ne sait pas si trois à quatre cycles de CPS avec l'association AS-AQ augmentent ou diminuent l'anémie chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Anémie quelle que soit la sévérité, enfants âgés de 5 à 9 ans, SP+AQ, 5–6 cycles 2 Non Important	Risque relatif 0.7 (CI 95% 0.52 — 0.95) D'après les données de 200 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	475 pour 1000 Différence:	332 pour 1000 143 moins de pour 1000 (CI 95% 228 moins de — 24 moins de)	Elevée	Cinq à six cycles de CPS avec l'association SP+AQ diminuent l'anémie chez les enfants âgés de 5 à 9 ans.
Anémie modérée chez les enfants <5 ans (divers schémas thérapeutiques) 2 Non Important	Risque relatif 0.82 (CI 95% 0.73 — 0.93) D'après les données de 200 chez les participants 6 études. (Essais cliniques randomisés)	100 pour 1000 Différence:	82 pour 1000 18 moins de pour 1000 (CI 95% 27 moins de — 7 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ²⁴	La CPS réduit probablement l'anémie modérée chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention ou autres médicaments	Intervention CPS	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Anémie modérée chez les enfants <5 ans, SP+AQ, 3–4 cycles, zone de transmission modérée à forte 2 Non Important	Risque relatif 0.47 (CI 95% 0.35 — 0.63) D'après les données de 200 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	48 pour 1000 Différence:	22 pour 1000 26 moins de pour 1000 (CI 95% 32 moins de — 18 moins de)	Elevée	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ diminuent l'anémie modérée chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans les zones de transmission modérée à forte.
Anémie modérée chez les enfants <5 ans, SP+AQ, 3–4 cycles, zone de faible transmission 2 Non Important	Risque relatif 0.93 (CI 95% 0.81 — 1.07) D'après les données de 200 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	184 pour 1000 Différence:	171 pour 1000 13 moins de pour 1000 (CI 95% 35 moins de — 13 plus de)	Elevée	Trois à quatre cycles de CPS avec l'association SP+AQ diminuent l'anémie modérée chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans les zones de faible transmission.
Anémie modérée chez les enfants <5 ans, AS-AQ, 5–6 cycles 2 Non Important	Risque relatif 0.91 (CI 95% 0.64 — 1.3) D'après les données de 200 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	102 pour 1000 Différence:	93 pour 1000 9 moins de pour 1000 (CI 95% 37 moins de — 31 plus de)	Elevée	Cinq à six cycles de CPS avec l'association AS-AQ diminuent l'anémie modérée chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
Événements indésirables, enfants jusqu'à 15 ans, divers schémas thérapeutiques, 3–4 cycles, surveillance active 5 Important	Risque relatif 1.4 (CI 95% 1.31 — 1.51) D'après les données de 18,042 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	114 pour 1000 Différence:	160 pour 1000 46 plus de pour 1000 (CI 95% 35 plus de — 58 plus de)	Elevée	La CPS augmente les événements indésirables chez les enfants dont l'âge va jusqu'à 15 ans.

1, 2. **Incohérence: sérieux.** L'hétérogénéité statistique était d'ampleur élevée, avec un I2 >50 %. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

3, 17, 18, 24. **Incohérence: sérieux.** I2 >50 %. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

4. **Risque de biais: sérieux.** La randomisation n'était pas équilibrée. **Incohérence: sérieux.** L'hétérogénéité statistique était d'ampleur élevée, avec un I2 >50 %. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

5. **Risque de biais: sérieux.** Randomisation non équilibrée. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

6, 7. **Risque de biais: sérieux.** Mise en aveugle des évaluateurs des résultats mal faite/absente, ce qui entraîne un risque de biais de détection. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

8. **Risque de biais: très sérieux.** Mise en aveugle des évaluateurs des résultats mal faite/absente, ce qui entraîne un risque de biais de détection. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

9. **Risque de biais: sérieux.** Résultat évalué par des membres du personnel du système de santé informés du bras étudié.

Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).

10. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux. IC larges. Biais de publication: aucun(e).**

11. **Incohérence: sérieux. I2 >50 %. Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux. Grande variation de l'ampleur de l'effet. Biais de publication: aucun(e).**

12. **Incohérence: sérieux. Grande variation de l'ampleur de l'effet. Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux. IC larges. Biais de publication: aucun(e).**

13. **Risque de biais: très sérieux. Une méthode supplémentaire a été utilisée pour relever les décès dans le bras d'intervention. Présentation sélective des résultats. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux. IC larges. Biais de publication: aucun(e).**

14. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux. IC larges. Données provenant d'une seule étude. Biais de publication: aucun(e).**

15. **Risque de biais: sérieux. Résultat évalué par des membres du personnel du système de santé informés du bras étudié.**

Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux. IC larges. Biais de publication: aucun(e).

16. **Risque de biais: très sérieux. Une méthode supplémentaire a été utilisée pour relever les décès dans le bras d'intervention.**

Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux. IC larges. Biais de publication: aucun(e).

19. **Risque de biais: sérieux. Énormément de sujets perdus de vue (beaucoup plus dans le bras témoin). Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

20. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux. IC larges. Données provenant d'une seule étude. Biais de publication: aucun(e).**

21, 22. **Incohérence: sérieux. I2 >50 %. Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

23. **Risque de biais: très sérieux. Énormément de sujets perdus de vue (beaucoup plus dans le bras témoin). Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux. IC larges. Biais de publication: aucun(e).**

4.2.4. Traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants d'âge scolaire (TPIes)

Question clinique / PICO

Population: Enfants d'âge scolaire

Intervention: Schéma thérapeutique d'un médicament antipaludique

Comparateur: Pas d'intervention

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention	Intervention Schéma thérapeutique d'un médicament antipaludique	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Paludisme clinique pendant le suivi (6 à 103 semaines) 8 Critique	Risque relatif 0.5 (CI 95% 0.36 — 0.6) D'après les données de 1,815 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	226 pour 1000 Différence:	113 pour 1000 113 moins de pour 1000 (CI 95% 145 moins de — 90 moins de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ¹	L'administration de traitements antipaludiques pourrait diminuer la survenue de paludisme clinique au cours de la période de suivi.
Anémie 8 Critique	Risque relatif 0.85 (CI 95% 0.77 — 0.92) D'après les données de 14,940 chez les participants 11 études.	279 pour 1000 Différence:	237 pour 1000 42 moins de pour	Faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence	L'administration de traitements antipaludiques pourrait diminuer la survenue d'anémie.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention	Intervention Schéma thérapeutique d'un médicament antipaludique	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
	(Essais cliniques randomisés)		1000 (CI 95% 64 moins de — 22 moins de)	importante ²	
Prévalence du parasite	Risque relatif 0.46 (CI 95% 0.4 — 0.53) D'après les données de 15,658 chez les participants 11 études. (Essais cliniques randomisés)	349 pour 1000 Différence:	160 pour 1000 189 moins de pour 1000 (CI 95% 209 moins de — 164 moins de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ³	L'administration de traitements antipaludiques pourrait diminuer la présence du parasite.

1, 2, 3. **Risque de biais: sérieux.** Les participants et le personnel des études n'étaient pas tenus dans l'ignorance du traitement administré. **Incohérence: sérieux.** Hétérogénéité inexpliquée entre les études. **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprecision: aucun(e).** **Biais de publication: aucun(e).**

4.2.5. Chimio-prévention du paludisme après la sortie de l'hôpital (CPSH)

Question clinique / PICO

Population: Enfants hospitalisés avec une anémie sévère après leur sortie de l'hôpital

Intervention: Schémas thérapeutiques d'un médicament antipaludique

Comparateur: Placebo ou pas d'intervention

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Placebo ou pas d'intervention	Intervention Schémas thérapeutiques d'un médicament antipaludique	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Mortalité toutes causes confondues (période d'intervention) 9 Critique	Risque relatif 0.23 (CI 95% 0.08 — 0.7) D'après les données de 3,356 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 2 weeks to 14 weeks.	12 pour 1000 Différence:	3 pour 1000 9 moins de pour 1000 (CI 95% 11 moins de — 4 moins de)	Elevée	Les cycles de traitement par un médicament antipaludique diminuent le nombre de décès, peu importe la cause, au cours de la période d'intervention.
Mortalité toutes causes confondues (période après l'intervention) 9 Critique	Risque relatif 1.61 (CI 95% 0.81 — 3.19) D'après les données de 3,352 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 15 weeks to 26	8 pour 1000 Différence:	13 pour 1000 5 plus de pour 1000 (CI 95% 2 moins de — 18 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	Les cycles de traitement avec un médicament antipaludique ont probablement peu ou pas d'effet sur le nombre de décès, peu importe la cause, qui surviennent au cours de la période après

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Placebo ou pas d'intervention	Intervention Schémas thérapeutiques d'un médicament antipaludique	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
	weeks.				l'intervention.
Mortalité toutes causes confondues (période pendant l'intervention et après l'intervention) 8 Critique	Risque relatif 0.77 (CI 95% 0.47 — 1.28) D'après les données de 3,387 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 2 weeks to 26 weeks.	21 pour 1000 Différence:	16 pour 1000 5 moins de pour 1000 (CI 95% 11 moins de — 6 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ²	Les cycles de traitement avec un médicament antipaludique réduisent probablement le nombre de décès quelle qu'en soit la cause. Cependant, l'effet est variable et il est possible qu'ils entraînent peu ou pas de différence sur ce critère.
Réhospitalisation toutes causes confondues (période d'intervention) 9 Critique	Risque relatif 0.42 (CI 95% 0.34 — 0.52) D'après les données de 682 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 2 weeks to 14 weeks.	833 pour 1000 Différence:	350 pour 1000 483 moins de pour 1000 (CI 95% 550 moins de — 400 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ³	Les cycles de traitement avec un médicament antipaludique diminuent probablement le nombre de réhospitalisations, peu importe la cause, au cours de la période d'intervention.
Réhospitalisation toutes causes confondues (période après l'intervention) 9 Critique	Rapport de Hazard 1.04 (CI 95% 0.83 — 1.3) D'après les données de 558 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 15 weeks to 26 weeks.	632 pour 1000 Différence:	646 pour 1000 14 plus de pour 1000 (CI 95% 68 moins de — 95 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁴	Les cycles de traitement avec un médicament antipaludique ont probablement peu ou pas d'effet sur le nombre de réhospitalisations, peu importe la cause, au cours de la période après l'intervention.
Réhospitalisation pour anémie sévère (période d'intervention) 8 Critique	Rapport de Hazard 0.38 (CI 95% 0.26 — 0.56) D'après les données de 5,481 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 2 weeks to 14 weeks.	44 pour 1000 Différence:	17 pour 1000 27 moins de pour 1000 (CI 95% 32 moins de — 19 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ⁵	Les cycles de traitement avec un médicament antipaludique diminuent probablement le nombre de réhospitalisations dues à une anémie sévère au cours de la période d'intervention.
Réhospitalisation pour anémie sévère (période après l'intervention) 8 Critique	Rapport de Hazard 0.74 (CI 95% 0.52 — 1.05) D'après les données de 558 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 15 weeks to 26 weeks.	289 pour 1000 Différence:	223 pour 1000 66 moins de pour 1000 (CI 95% 126 moins de — 12 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁶	Les cycles de traitement avec un médicament antipaludique diminuent probablement le nombre de réhospitalisations dues à une anémie sévère au cours de la période après l'intervention.
Réhospitalisation pour paludisme grave (période d'intervention) 8 Critique	Rapport de Hazard 0.32 (CI 95% 0.22 — 0.48) D'après les données de 470 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	851 pour 1000 Différence:	456 pour 1000 395 moins de pour 1000	Modérée En raison de l'incohérence importante ⁷	Les cycles de traitement avec un médicament antipaludique diminuent probablement le nombre de réhospitalisations dues à un paludisme grave au

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Placebo ou pas d'intervention	Intervention Schémas thérapeutiques d'un médicament antipaludique	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
8 Critique	Suivi: 2 weeks to 14 weeks.		(CI 95% 509 moins de — 252 moins de)		cours de la période d'intervention.
Réhospitalisation pour paludisme grave (période après l'intervention) 8 Critique	Rapport de Hazard 1.06 (CI 95% 0.81 — 1.39) D'après les données de 558 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 15 weeks to 26 weeks.	368 pour 1000 Différence:	385 pour 1000 17 plus de pour 1000 (CI 95% 58 moins de — 104 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁸	Les cycles de traitement avec un médicament antipaludique ont probablement peu ou pas d'effet sur le nombre de réhospitalisations dues à un paludisme grave au cours de la période après l'intervention.
Paludisme clinique (période d'intervention) 6 Important	Rapport de Hazard 0.43 (CI 95% 0.36 — 0.5) D'après les données de 3,356 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 2 weeks to 14 weeks.	372 pour 1000 Différence:	181 pour 1000 191 moins de pour 1000 (CI 95% 218 moins de — 164 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ⁹	ThLes cycles de traitement avec un médicament antipaludique diminuent probablement le nombre de cas cliniques de paludisme au cours de la période d'intervention).
Paludisme clinique (période après l'intervention) 6 Important	Rapport de Hazard 0.96 (CI 95% 0.83 — 1.11) D'après les données de 3,325 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 15 weeks to 26 weeks.	241 pour 1000 Différence:	233 pour 1000 8 moins de pour 1000 (CI 95% 36 moins de — 23 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹⁰	Les cycles de traitement avec un médicament antipaludique ont probablement peu ou pas d'effet sur le nombre de cas cliniques de paludisme qui sont observés au cours de la période après l'intervention.
Paludisme clinique (période pendant l'intervention et après l'intervention) 6 Important	Rapport de Hazard 0.64 (CI 95% 0.58 — 0.72) D'après les données de 3,387 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: 2 weeks to 26 weeks.	607 pour 1000 Différence:	450 pour 1000 157 moins de pour 1000 (CI 95% 189 moins de — 117 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ¹¹	Les cycles de traitement avec un médicament antipaludique diminuent probablement le nombre de cas cliniques de paludisme qui sont observés pendant l'intervention et après l'intervention.
Événements indésirables liés aux médicaments (sécurité) 8 Critique	D'après les données de 0 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	L'administration de SP une fois par mois était bien tolérée. Les symptômes mineurs qui ont été enregistrés dans les 30 jours après l'administration de chaque traitement étaient similaires dans le bras SP et dans le bras placebo. La proportion de participants ayant vomi l'association DHAP au moins une fois dans les 60 minutes après la prise du médicament était plus élevée (12,4 %) qu'avec le placebo (3,8 %), mais aucun participant n'a arrêté de prendre le médicament à l'étude. L'association DHAP était associée à une		Modérée En raison du caractère indirect important des informations ¹²	Les cycles de traitement avec un médicament antipaludique ont probablement peu ou pas d'effet sur le risque de présenter des événements indésirables liés au médicament (sécurité). La plupart des événements indésirables sont légers.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Placebo ou pas d'intervention	Intervention Schémas thérapeutiques d'un médicament antipaludique	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
		augmentation de 18,6 ms (IC à 95 % : 15,6–21,8) de l'intervalle QTc (après correction selon la formule de Fridericia) après la troisième dose de chaque cycle (n = 33, tous asymptomatiques). Tous les événements d'allongement de l'intervalle QTc (formule de Fridericia pour la correction de la fréquence cardiaque) étaient asymptomatiques. Aucun des enfants du groupe DHAP ne présentait des valeurs de l'intervalle QTc supérieures à 500 ms.			

1, 2, 4, 6, 8, 10. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** L'amplitude de l'effet comprend la valeur zéro. **Biais de publication: aucun(e).**

3. **Incohérence: sérieux.** Grande hétérogénéité (I² = 87 %). **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

5. **Incohérence: sérieux.** Hétérogénéité non négligeable (I² = 69 %). **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

7. **Incohérence: sérieux.** Grande hétérogénéité (I² = 93 %). **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

9, 11. **Incohérence: sérieux.** Hétérogénéité non négligeable (I² = 71 %). **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

12. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux.** Le contrôle de l'ECG a été réalisé dans le cadre d'une étude de surveillance cardiaque nichée qui avait inclus 33 enfants recevant l'association DHAP (une étude). **Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

4.2.6. Administration de masse de médicaments (AMM)

4.2.6.1. AMM pour réduire la charge de morbidité

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants résidant dans une zone géographique définie

Intervention: Administration de masse de médicaments

Comparateur: Pas d'administration de masse de médicaments, prestation habituelle

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence du paludisme clinique : ECR, Pf, transmission modérée/forte 1–3 mois post-	Rate ratio 0.41 (CI 95% 0.04 — 4.42) D'après les données de 144,422 chez les participants 1 études. (Essais cliniques)	Différence:	1 moins de pour 1000 (CI 95% 2 moins de — 8 plus de)	Faible raison de l'imprécision très importante ¹	L'AMM pourrait réduire la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dans des zones définies de transmission modérée à

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
AMM 9 Critique	randomisés)				forte du paludisme 1 à 3 mois après l'intervention.
Incidence du paludisme clinique : ECR, Pf, transmission faible/très faible 1–3 mois post-AMM 9 Critique	Rate ratio 0.58 (CI 95% 0.12 — 2.73) D'après les données de 130,651 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	20 moins de pour 1000 (CI 95% 50 moins de — 90 plus de)	Faible raison de l'imprécision très importante ²	L'AMM pourrait réduire la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dans des zones définies de transmission faible à très faible du paludisme 1 à 3 mois après l'intervention.
Incidence du paludisme clinique : ECR, Pf, transmission faible/très faible 4–12 mois post-AMM 9 Critique	Rate ratio 0.47 (CI 95% 0.21 — 1.03) D'après les données de 26,576 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	5 moins de pour 1000 (CI 95% 7 moins de — 0 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais, de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ³	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dans des zones définies de transmission faible à très faible 4 à 12 mois après l'intervention.
Incidence du paludisme clinique : ECR, Pf, transmission faible/très faible 12–24 mois post-AMM 9 Critique	Rate ratio 0.77 (CI 95% 0.2 — 3.03) D'après les données de 23,251 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	4 moins de pour 1000 (CI 95% 14 moins de — 34 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ⁴	L'AMM pourrait réduire la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dans des zones définies de transmission faible à très faible du paludisme 12 à 24 mois après l'intervention.
Incidence clinique du paludisme : ECR, Pv 4–12 mois post-AMM 9 Critique	Rate ratio 1.38 (CI 95% 0.97 — 1.95) D'après les données de 3,325 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	16 moins de pour 1000 (CI 95% 39 moins de — 1 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais, de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ⁵	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus au parasite P. vivax 4 à 12 mois après l'intervention.
Incidence clinique du paludisme : essais cliniques non randomisés, Pv <1 mois post-AMM	Rate ratio 0.23 (CI 95% 0.21 — 0.25) D'après les données de 62,744 chez les participants 2 études. (Etudes observationnelles)	Différence:	36 moins de pour 1000 (CI 95% 39 moins de — 33 moins de)	Très faible En raison du risque très important de biais ⁶	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus au parasite P. vivax moins de 1 mois après l'intervention.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
9 Critique					
Incidence clinique du paludisme : essais cliniques non randomisés, Pv 1–3 mois post-AMM 9 Critique	Rate ratio 0.29 (CI 95% 0.26 — 0.31) D'après les données de 62,744 chez les participants 2 études. (Etudes observationnelles)	Différence:	45 moins de pour 1000 (CI 95% 48 moins de — 41 moins de)	Très faible En raison de l'incohérence importante ⁷	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus au parasite P. vivax 1 à 3 mois après l'intervention.
Incidence clinique du paludisme : essais cliniques non randomisés, Pv 4–12 mois post-AMM 9 Critique	Rate ratio 0.72 (CI 95% 0.68 — 0.76) D'après les données de 11,300 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	Différence:	44 moins de pour 1000 (CI 95% 50 moins de — 37 moins de)	Très faible En raison du risque très important de biais ⁸	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus au parasite P. vivax 4 à 12 mois après l'intervention.
Incidence clinique du paludisme : essais cliniques non randomisés, Pv 12–24 mois post-AMM 9 Critique	Rate ratio 0.04 (CI 95% 0.02 — 0.07) D'après les données de 11,300 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	Différence:	150 moins de pour 1000 (CI 95% 153 moins de — 145 moins de)	Très faible En raison du risque très important de biais ⁹	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus au parasite P. vivax 12 à 24 mois après l'intervention.
Mortalité toutes causes confondues : tous âges, essais contrôlés non randomisés, Pf, transmission modérée/forte <1 mois post-AMM 7 Critique	Risque relatif 0.68 (CI 95% 0.57 — 0.81) D'après les données de 7,541,000 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	81 pour 1 million Différence:	55 pour 1 million 26 moins de pour 1 million (CI 95% 35 moins de — 15 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais ¹⁰	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue le nombre de décès toutes causes confondues quel que soit l'âge moins de 1 mois après l'intervention.
Mortalité toutes causes confondues : <5	Risque relatif 0.34 (CI 95% 0.25 — 0.47) D'après les données de	250 pour 1 million	85 pour 1 million	Très faible En raison du risque important	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue le nombre de décès toutes

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
ans, essais contrôlés non randomisés, Pf, transmission modérée/forte <1 mois post-AMM 7 Critique	1,353,070 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	Différence:	165 moins de pour 1 million (CI 95% 187 moins de — 132 moins de)	de biais ¹¹	causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans moins de 1 mois après l'intervention
Mortalité toutes causes confondues : tous âges, essais contrôlés non randomisés, Pf, transmission modérée/forte 1–3 mois post-AMM 7 Critique	Odds ratio 1.77 (CI 95% 1.54 — 2.04) D'après les données de 11,419,200 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	51 pour 1 million Différence:	87 pour 1 million 36 plus de pour 1 million (CI 95% 25 plus de — 48 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais ¹²	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue le nombre de décès toutes causes confondues quel que soit l'âge 1 à 3 mois après l'intervention.
Mortalité toutes causes confondues : <5 ans, essais contrôlés non randomisés, Pf, transmission modérée/forte 1–3 mois post-AMM 7 Critique	Odds ratio 1.13 (CI 95% 0.87 — 1.46) D'après les données de 2,008,720 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	106 pour 1 million Différence:	118 pour 1 million 12 plus de pour 1 million (CI 95% 12 moins de — 42 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹³	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue le nombre de décès toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans 1 à 3 mois après l'intervention.
Prévalence parasitaire : essais contrôlés non randomisés, Pf, transmission modérée/forte 4–12 mois post-AMM 6 Important	Risque relatif 0.6 (CI 95% 0.55 — 0.67) D'après les données de 3,154 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	418 pour 1000 Différence:	251 pour 1000 167 moins de pour 1000 (CI 95% 188 moins de — 138 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais ¹⁴	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue la présence du parasite <i>P. falciparum</i> dans les zones de transmission modérée à forte 4 à 12 mois après l'intervention.
Incidence parasitaire : ECR, Pf, transmission modérée/forte 1–3 mois post-AMM	Rate ratio 0.61 (CI 95% 0.4 — 0.92) D'après les données de 820 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	57 pour 1000 Différence:	35 pour 1000 22 moins de pour 1000 (CI 95% 20 moins de — 205 plus de)	Modérée En raison du risque important de biais ¹⁵	L'AMM réduit probablement le nombre de nouvelles infections à <i>P. falciparum</i> dans les zones de transmission modérée à forte 1 à 3 mois après l'intervention.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
3 Non Important)		
Incidence parasitaire : ECR, Pf, transmission modérée/forte 4–12 mois post-AMM 3 Non Important	Rate ratio 0.91 (CI 95% 0.55 — 1.5) D'après les données de 518 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	108 pour 1000 Différence:	98 pour 1000 10 moins de pour 1000 (CI 95% 53 moins de — 270 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁶	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue le nombre de nouvelles infections à <i>P. falciparum</i> dans les zones de transmission modérée à forte 4 à 12 mois après l'intervention.
Incidence parasitaire : ECR, Pf, transmission faible/très faible 1–3 mois post-AMM 3 Non Important	Rate ratio 0.37 (CI 95% 0.21 — 0.66) D'après les données de 812 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	12 pour 1000 Différence:	5 pour 1000 7 moins de pour 1000 (CI 95% 20 moins de — 205 plus de)	Modérée En raison du risque important de biais ¹⁷	L'AMM réduit probablement le nombre de nouvelles infections à <i>P. falciparum</i> dans les zones de transmission faible à très faible 1 à 3 mois après l'intervention.
Prévalence parasitaire : ECR, Pf, transmission modérée/forte 1–3 mois post-AMM 6 Important	Risque relatif 1.76 (CI 95% 0.58 — 5.36) D'après les données de 786 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	47 pour 1000 Différence:	83 pour 1000 36 plus de pour 1000 (CI 95% 20 moins de — 205 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ¹⁸	L'AMM pourrait augmenter légèrement la présence du parasite <i>P. falciparum</i> dans les zones de transmission modérée à forte 1 à 3 mois après l'intervention.
Prévalence parasitaire : ECR, Pf, transmission modérée/forte 4–12 mois post-AMM 6 Important	Risque relatif 1.18 (CI 95% 0.89 — 1.56) D'après les données de 1,497 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	483 pour 1000 Différence:	570 pour 1000 87 plus de pour 1000 (CI 95% 53 moins de — 270 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ¹⁹	L'AMM pourrait augmenter légèrement la présence du parasite <i>P. falciparum</i> dans les zones de transmission modérée à forte 4 à 12 mois après l'intervention.
Prévalence parasitaire : essais contrôlés non randomisés, Pf, transmission modérée/forte 1–3 mois post-AMM	Risque relatif 0.85 (CI 95% 0.78 — 0.93) D'après les données de 1,000 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	723 pour 1000 Différence:	615 pour 1000 108 moins de pour 1000 (CI 95% 159 moins de — 51 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais ²⁰	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue la présence du parasite <i>P. falciparum</i> dans les zones de transmission modérée à forte 1 à 3 mois après l'intervention.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
6 Important					
Prévalence parasitaire : essais contrôlés non randomisés, Pf, transmission modérée/forte 12–24 mois post-AMM 6 Important	Risque relatif 0.77 (CI 95% 0.7 — 0.84) D'après les données de 3,261 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	431 pour 1000 Différence:	332 pour 1000 99 moins de pour 1000 (CI 95% 129 moins de — 69 moins de)	Faible	L'AMM pourrait diminuer la présence du parasite P. falciparum dans les zones de transmission modérée à forte 12 à 24 mois après l'intervention.
Prévalence parasitaire : ECR, Pf, transmission faible/très faible 12–24 mois post-AMM 6 Important	Risque relatif 0.34 (CI 95% 0.06 — 1.97) D'après les données de 1,390 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	32 pour 1000 Différence:	11 pour 1000 21 moins de pour 1000 (CI 95% 30 moins de — 31 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ²¹	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue la présence du parasite P. falciparum dans les zones de transmission faible à très faible 12 à 24 mois après l'intervention.
Prévalence parasitaire : ECR, Pf, transmission faible/très faible <1 mois post-AMM 6 Important	Risque relatif 0.12 (CI 95% 0.03 — 0.52) D'après les données de 718 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	35 pour 1000 Différence:	4 pour 1000 31 moins de pour 1000 (CI 95% 34 moins de — 17 moins de)	Modérée En raison du risque important de biais ²²	L'AMM diminue probablement la présence du parasite P. falciparum dans les zones de transmission faible à très faible moins de 1 mois après l'intervention.
Prévalence parasitaire : ECR, Pf, transmission faible/très faible 1–3 mois post-AMM 6 Important	Risque relatif 0.25 (CI 95% 0.15 — 0.41) D'après les données de 6,511 chez les participants 8 études. (Essais cliniques randomisés)	24 pour 1000 Différence:	6 pour 1000 18 moins de pour 1000 (CI 95% 20 moins de — 14 moins de)	Modérée En raison du risque important de biais ²³	L'AMM diminue probablement la présence du parasite P. falciparum dans les zones de transmission faible à très faible 1 à 3 mois après l'intervention.
Prévalence parasitaire : ECR, Pv <1 mois post-AMM 6 Important	Risque relatif 0.18 (CI 95% 0.08 — 0.4) D'après les données de 234 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	272 pour 1000 Différence:	49 pour 1000 223 moins de pour 1000 (CI 95% 250 moins de — 163 moins de)	Modérée En raison du risque important de biais ²⁴	L'AMM diminue probablement la présence du parasite P. vivax moins de 1 mois après l'intervention

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prévalence parasitaire : ECR, Pf, transmission faible/très faible 4–12 mois post-AMM 6 Important	Risque relatif 0.82 (CI 95% 0.56 — 1.22) D'après les données de 5,102 chez les participants 6 études. (Essais cliniques randomisés)	19 pour 1000 Différence:	16 pour 1000 3 moins de pour 1000 (CI 95% 8 moins de — 4 plus de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ²⁵	L'AMM pourrait diminuer la présence du parasite P. falciparum dans les zones de transmission faible à très faible 4 à 12 mois après l'intervention.
Prévalence parasitaire : ECR, Pv 1–3 mois post-AMM	Risque relatif 0.15 (CI 95% 0.1 — 0.24) D'après les données de 2,672 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	133 pour 1000 Différence:	20 pour 1000 113 moins de pour 1000 (CI 95% 119 moins de — 101 moins de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ²⁶	L'AMM pourrait diminuer la présence du parasite P. vivax 1 à 3 mois après l'intervention.
Prévalence parasitaire : ECR, Pv 4–12 mois post-AMM 6 Important	Risque relatif 1.01 (CI 95% 0.87 — 1.18) D'après les données de 6,255 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	96 pour 1000 Différence:	97 pour 1000 1 plus de pour 1000 (CI 95% 12 moins de — 17 plus de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ²⁷	L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la présence du parasite P. vivax 4 à 12 mois après l'intervention.
Prévalence parasitaire : ECR, Pv 12–24 mois post-AMM 6 Important	Risque relatif 0.81 (CI 95% 0.44 — 1.48) D'après les données de 243 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	175 pour 1000 Différence:	142 pour 1000 33 moins de pour 1000 (CI 95% 98 moins de — 84 plus de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²⁸	L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la présence du parasite P. vivax 12 à 24 mois après l'intervention.
Prévalence parasitaire : essais contrôlés non randomisés, Pv Pv <1 mois post-AMM 6 Important	Risque relatif 0.32 (CI 95% 0.12 — 0.87) D'après les données de 449 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	71 pour 1000 Différence:	23 pour 1000 48 moins de pour 1000 (CI 95% 62 moins de — 9 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais ²⁹	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue la présence du parasite P. vivax moins de 1 mois après l'intervention.
Prévalence parasitaire : essais contrôlés non randomisés 1–3 mois post-AMM	Risque relatif 0.18 (CI 95% 0.1 — 0.33) D'après les données de 1,024 chez les participants 2 études. (Etudes observationnelles)	231 pour 1000 Différence:	42 pour 1000 189 moins de pour 1000 (CI 95% 208 moins de — 155	Très faible En raison du risque très important de biais ³⁰	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue la présence du parasite P. vivax 1 à 3 mois après l'intervention.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
6 Important			moins de)		
Prévalence parasitaire : essais contrôlés non randomisés 4–12 mois post-AMM 6 Important	Risque relatif 0.34 (CI 95% 0.15 — 0.78) D'après les données de 939 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	71 pour 1000 Différence:	24 pour 1000 47 moins de pour 1000 (CI 95% 60 moins de — 16 moins de)	Très faible En raison du risque très important de biais ³¹	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue la présence du parasite P. vivax 4 à 12 mois après l'intervention.
Événements indésirables graves : Pf, transmission faible/très faible 0–3 mois post-AMM 5 Important	Odds ratio 3.61 (CI 95% 0.43 — 30.03) D'après les données de 6,911 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	385 pour 1 million Différence:	693 pour 1 million 308 plus de pour 1 million (CI 95% 173 moins de — 564 plus de)	Modérée Due to serious imprecision ³²	L'AMM augmente probablement la survenue d'événements indésirables graves 0 à 3 mois après l'intervention.
Événements indésirables graves : ECR, Pf, transmission faible/très faible 4–12 mois post-AMM 5 Important	Odds ratio 1.47 (CI 95% 0.68 — 3.2) D'après les données de 6,911 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	3,466 pour 1 million Différence:	1,938 pour 1 million 1,528 moins de pour 1 million (CI 95% 25,065 moins de — 2,180 moins de)	Modérée Due to serious imprecision ³³	L'AMM augmente probablement la survenue d'événements indésirables graves 4 à 12 mois après l'intervention.
Événements indésirables : ECR, Pf, transmission modérée/forte 1–3 mois post-AMM 5 Important	Odds ratio 3.25 (CI 95% 0.68 — 15.53) D'après les données de 90 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	133 pour 1000 Différence:	333 pour 1000 200 plus de pour 1000 (CI 95% 39 moins de — 571 plus de)	Très faible ³⁴	On ne sait pas si l'AMM augmente ou diminue la survenue d'événements indésirables 1 à 3 mois après l'intervention.
Événement indésirable (vomissements) : SP + AS +/- PQ, ECR, Pf, transmission faible/très faible 4 Important	Odds ratio 0.54 (CI 95% 0.19 — 1.54) D'après les données de 703 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	43 pour 1000 Différence:	24 pour 1000 19 moins de pour 1000 (CI 95% 35 moins de — 22 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ³⁵	L'AMM avec l'association SP + AS +/- PQ augmente probablement les vomissements.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Variation du taux d'hémoglobine entre le jour 1 et le jour 7, Pf, transmission faible/très faible 4 Important	Mieux si supérieure D'après les données de 680 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	MD 0.53 supérieur (CI 95% 0.27 supérieur — 0.79 supérieur)	Elevée	L'AMM améliore la variation du taux d'hémoglobine observée entre le jour 1 et le jour 7 après le traitement de l'intervention.
Pf : Événements indésirables dans des contextes de transmission faible/très faible, ECRc	D'après les données de chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	<p>EIG : aucun EIG rapporté par Morris_2018, deux EIG rapportés par Shekalaghe_2011 (une réaction cutanée grave et une anémie sévère), quatre EIG rapportés par Eisele_2020, dont trois n'ont pas été considérés comme étant liés à l'ingestion du médicament, et six EIG rapportés par McLean_2021 (trois décès [tous considérés comme non liés au médicament], une mortinaissance, un avortement spontané et un épisode de déshydratation sévère consécutif à des vomissements et à de la diarrhée). EI : Morris_2018 a eu recours à la détection à la fois active et passive des EI ; 298 personnes ont signalé un total de 414 événements sur 2 411 doses de DHAP + primaquine à faible dose ; les EI les plus fréquemment signalés étaient les nausées et les vomissements (33,1 % de tous les événements rapportés), les vertiges, les céphalées et la fatigue (23,5 %), ainsi que les douleurs à l'estomac et la diarrhée (18,9 %). Selon von Seidlein_2019, « 1 535 des 8 112 personnes (19 %) qui ont participé à l'AMM se sont souvenues de 2 577 EI, dont 911 (35 %) ont été considérés comme étant en lien avec les antipaludiques ; 592 (23 %) des 2 577 EI étaient des vertiges, 199 (8 %) des nausées, 96 (4 %) des vomissements et 39 (2 %) des démangeaisons, et 1 653 participants (64 %) se sont plaints de divers autres événements mineurs. Il n'y a pas eu de cas d'hémolyse sévère. » Sur 336 821 traitements par DHAP, 687 EI ont été signalés par Eisele_2020. Les EI les plus fréquemment signalés étaient des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales et nausées) comptant pour 48,6 % ; puis des vertiges (19,8 %), des céphalées (16,0 %) et une faiblesse généralisée de l'organisme (11,4 %). McLean_2021 a fait état de 151 EI sur un total de 10 677 doses administrées. La majorité d'entre eux (120) étaient légers, et les plus fréquemment signalés étaient des vertiges et des éruptions cutanées ou des démangeaisons. Seuls 18 EI ont</p>		Faible 36	

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
		été évalués comme étant probablement liés au médicament.			
Résistance aux médicaments : mutations du gène <i>PfKelch13</i> chez les personnes ayant reçu une AMM	D'après les données de chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	269 patients infectés par <i>P. falciparum</i> ont été identifiés à l'entrée dans l'étude, parmi lesquels 221 ont reçu au moins un cycle d'AMM et ont fait l'objet d'un séquençage pour <i>PfKelch13</i> avant et un mois après l'AMM. Initialement, 10 sur 221 étaient positifs pour une mutation du gène <i>PfKelch13</i> (4,5 %) et un mois après l'AMM, une infection sur les 14 infections à <i>P. falciparum</i> restantes (soit 7 %) présentait le génotype <i>PfKelch13</i> .		Très faible En raison du risque important de biais, et de l'imprécision importante ³⁷	

1, 2, 4, 18, 19. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** IC larges qui comprennent à la fois l'absence d'effet et un effet notable. **Biais de publication: aucun(e).**

3. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses.

Incohérence: très sérieux. I2 >50 %. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** IC larges qui comprennent à la fois l'absence d'effet et un effet notable. **Biais de publication: aucun(e).**

5. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses.

Incohérence: sérieux. L'hétérogénéité statistique était d'ampleur élevée, avec un I2 >50 %. **Evidence indirecte: aucun(e).**

Imprécision: sérieux. IC larges qui comprennent à la fois l'absence d'effet et un effet notable. **Biais de publication: aucun(e).**

6, 8, 9. **Risque de biais: très sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans les études incluses. **Incohérence: aucun(e).**

Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).

7. **Risque de biais: très sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans les études incluses. **Incohérence: sérieux.** Les IC de certaines études ne se recoupent pas avec ceux de la plupart des études incluses/l'estimation ponctuelle de certaines des études incluses. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

10, 11, 12, 22, 23. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans les études incluses. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

13, 28. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** IC larges qui comprennent à la fois l'absence d'effet et un effet notable. **Biais de publication: aucun(e).**

14, 20, 24, 29. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

15, 17. **Risque de biais: sérieux.**

16. **Risque de biais: sérieux. Imprécision: sérieux.**

21. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses.

Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. McLean recherchait les contacts pour le voisinage dans les 50 km autour des cas positifs dans le bras de l'intervention, mais pas pour le bras témoin. Cet effet mesure l'intervention combinée. **Imprécision: très sérieux.** IC larges qui comprennent à la fois l'absence d'effet et un effet notable. **Biais de publication: aucun(e).**

25. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses.

Incohérence: sérieux. IC qui ne se recoupent pas du tout. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

26. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses.

Incohérence: sérieux. I2 >50 %. IC qui ne se recoupent pas du tout. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

27. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses.

Incohérence: sérieux. I2 >50 %. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

- 30, 31. **Risque de biais: très sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**
- 32, 33. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Wide CIs that include both no effect and substantial effect. **Biais de publication: aucun(e).**
34. **Incohérence: très sérieux.** Les taux d'événements dans les deux bras sont beaucoup plus élevés que dans d'autres études ; on ne sait pas exactement comment les questions ont été posées. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** IC larges qui comprennent à la fois l'absence d'effet et un effet notable. **Biais de publication: aucun(e).**
35. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** IC larges qui comprennent à la fois l'absence d'effet et un effet notable. **Biais de publication: aucun(e).**
36. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Bien qu'il s'agisse d'un ECR, les résultats ont été recueillis dans le bras AMM uniquement, et pas dans le bras témoin. **Biais de publication: aucun(e).**
37. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Bien qu'il s'agisse d'un ECR, les données sur les événements indésirables, les événements indésirables graves et les marqueurs de résistance aux médicaments n'ont été recueillies que dans le bras AMM, ce qui implique qu'il n'y a pas de données « témoin ». **Biais de publication: aucun(e).**

4.2.6.2. AMM pour réduire la charge de morbidité dans les situations d'urgence

Question clinique / PICO

Population: Individus de tous âges dans les situations d'urgence ou en cas de perturbation des services de santé

Intervention: Administration de masse de médicaments

Comparateur: Pas d'administration de masse de médicaments, prestation habituelle

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Mortalité toutes causes confondues : 3 cycles, <1 mois post-AMM, tous âges ¹ 7 Critique	Risque relatif 0.68 (CI 95% 0.57 — 0.81) D'après les données de 7,541,000 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	81 pour 1 million Différence:	55 pour 1 million 26 moins de pour 1 million (CI 95% 35 moins de — 15 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais ²	L'effet de l'AMM sur le nombre de décès toutes causes confondues quel que soit l'âge moins de 1 mois après l'intervention est incertain.
Mortalité toutes causes confondues : 3 cycles, <1 mois post-AMM, enfants <5 ans ³ 7 Critique	Risque relatif 0.34 (CI 95% 0.25 — 0.47) D'après les données de 1,353,070 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	250 pour 1 million Différence:	85 pour 1 million 165 moins de pour 1 million (CI 95% 187 moins de — 132 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais ⁴	L'effet de l'AMM sur le nombre de décès toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans moins de 1 mois après l'intervention est incertain.
Mortalité toutes causes	Odds ratio 1.77 (CI 95% 1.54 — 2.04)	51	87	Très faible En raison du	L'effet de l'AMM sur le nombre de décès toutes

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
confondues : 3 cycles, 1–3 mois post-AMM, tous âges ⁵ 7 Critique	D'après les données de 11,419,200 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	pour 1 million Différence:	pour 1 million 36 plus de pour 1 million (CI 95% 25 plus de — 48 plus de)	risque important de biais et de l'imprécision importante ⁶	causes confondues quel que soit l'âge entre 1 et 3 mois après l'intervention est incertain.
Mortalité toutes causes confondues : 3 cycles, 1–3 mois post-AMM, enfants <5 ans ⁷ 7 Critique	Odds ratio 1.13 (CI 95% 0.87 — 1.46) D'après les données de 2,008,720 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	106 pour 1 million Différence:	118 pour 1 million 12 plus de pour 1 million (CI 95% 12 moins de — 42 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁸	L'effet de l'AMM sur le nombre de décès toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans entre 1 et 3 mois après l'intervention est incertain.
Hospitalisation toutes causes confondues : 0–1 mois post-AMM 7 Critique	D'après les données de chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	Le nombre d'hospitalisations, toutes causes confondues, a diminué entre 5 % et 21 % au cours des quatre semaines qui ont suivi le premier cycle d'AMM, et entre 8 % et 19 % au cours des quatre semaines qui ont suivi le deuxième cycle d'AMM. Sur les huit analyses effectuées, les changements observés étaient statistiquement significatifs à une seule occasion. Les données sur la taille des échantillons de population et sur la population dans les zones témoins non couvertes par l'AMM n'étaient pas disponibles, de sorte que les effets absolus n'ont pas pu être calculés.		Très faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁹	On ne sait pas si l'administration de masse de médicaments augmente ou diminue le nombre d'hospitalisations toutes causes confondues entre 0 et 1 mois après l'intervention.
Hospitalisation pour paludisme grave : 0–1 mois post-AMM 7 Critique	D'après les données de chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	L'évolution du nombre d'admissions à l'hôpital faisant suite à un paludisme grave était compris entre une diminution de 31 % et une augmentation de 8 % au cours des quatre semaines qui ont suivi le premier cycle d'AMM, et entre une diminution de 19 % et une augmentation de 8 % au cours des quatre semaines qui ont suivi le deuxième cycle d'AMM. Sur les huit analyses effectuées, les changements observés étaient statistiquement significatifs à trois reprises. Les données sur la taille des échantillons de la population et sur la population dans les zones témoins non couvertes par l'AMM n'étaient pas disponibles, de sorte que les effets absolus n'ont pas pu être calculés.		Très faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁰	On ne sait pas si l'administration de masse de médicaments augmente ou diminue le nombre d'hospitalisations pour paludisme grave entre 0 et 1 mois après l'intervention.
Paludisme confirmé par examen	D'après les données de chez les participants 1 études. (Etudes	Les estimations ponctuelles de l'évolution des cas de paludisme		Très faible En raison du risque important	L'effet de l'administration de masse de médicaments sur le

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
parasitologique : 0–1 mois post-AMM 7 Critique	observationnelles)	confirmés par un examen parasitologique dans les établissements de santé ont diminué de 35 % à 62 % au cours des quatre semaines qui ont suivi le premier cycle d'AMM, et de 26 % à 58 % au cours des quatre semaines qui ont suivi le deuxième cycle d'AMM. Toutes les estimations représentaient une variation statistiquement significative par rapport au début de l'étude. Cependant, pendant cette période, des réductions du nombre de cas confirmés par un examen parasitologique ont également été observées à tous les moments évalués dans les zones témoins où aucune AMM n'avait été réalisée. Les intervalles de confiance à 95 % des variations estimées dans les groupes AMM et non-AMM se chevauchaient à toutes les analyses sauf deux qui ont été effectuées juste après le premier cycle d'AMM. Les données sur la taille des échantillons de la population n'étant pas disponibles, il n'a pas été possible de calculer l'effet absolu.		de biais ¹¹	nombre de cas de paludisme confirmés par un examen parasitologique entre 0 et 1 mois après l'intervention est incertain.

1, 3, 7. Cycles 1 et 2 avec AS-AQ, cycle 3 avec AS-PYR

2. **Risque de biais: très sérieux.** Risque de biais mal défini pour ce qui est de la mesure de l'exposition et le contrôle des facteurs de confusion. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: aucun(e).** **Biais de publication: aucun(e).**

4. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais mal défini pour ce qui est de la mesure de l'exposition et le contrôle des facteurs de confusion. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: aucun(e).** **Biais de publication: aucun(e).**

5. 5Cycles 1 et 2 avec AS-AQ, cycle 3 avec AS-PYR

6. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais mal défini pour ce qui est de la mesure de l'exposition et le contrôle des facteurs de confusion. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: sérieux.** IC larges. **Biais de publication: aucun(e).**

8, 9, 10. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: sérieux.** IC larges qui comprennent à la fois l'absence d'effet et un effet notable. **Biais de publication: aucun(e).**

11. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: aucun(e).** **Biais de publication: aucun(e).**

4.2.6.3. AMM pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission très faible à faible

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants dans une zone géographique définie où la transmission de *P. falciparum* est très faible à faible

Intervention: Administration de masse de médicaments

Comparateur: Pas d'administration de masse de médicaments**Résumé**

La revue systématique a recensé huit ECRC qui ont été menés dans des contextes de transmission très faible à faible dans six pays (République démocratique populaire lao, Viet Nam, République-Unie de Tanzanie, Myanmar, Zambie et Cambodge) et ont évalué les répercussions de l'AMM sur la prévalence ou l'incidence de l'infection à *P. falciparum* par rapport à l'absence d'AMM (Schneider et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Deux études ont utilisé l'association dihydroartémisinine-pipéraquine (DP) seule ; cinq études ont utilisé l'association DP plus une dose faible unique de primaquine ; et une étude a utilisé de la sulfadoxine-pyriméthamine/artésunate (SP+AS) plus une dose unique de primaquine à 0,75 mg/kg. La plupart (5) des études avaient réalisé trois cycles d'AMM en l'espace d'un an ; une étude avait effectué quatre cycles d'AMM sur une période de 15 mois ; une étude avait fait deux cycles et la dernière étude avait effectué un cycle d'AMM sur une période d'un an.

Les méta-analyses des résultats ont montré une réduction de la prévalence et de l'incidence de l'infection à *P. falciparum*, mais pas de la maladie clinique, 1–3 mois après le dernier cycle de l'AMM. De nombreuses études ont évalué ces paramètres sur des périodes plus longues, mais soit aucun effet n'était observé, soit les preuves étaient très peu fiables. Souvent, les événements indésirables n'ont pas été mesurés dans les deux bras, ce qui a compliqué l'interprétation des résultats, mais les taux d'événements indésirables ou d'événements indésirables graves qui ont été rapportés étaient faibles. Les marqueurs de résistance à l'artémisinine n'ont été mesurés que dans une seule étude et aucun élément démontrant une augmentation de parasites résistants aux médicaments n'a été trouvé.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
1–3 mois - Incidence du paludisme clinique	Rate ratio 0.58 (CI 95% 0.12 — 2.73) D'après les données de 130,651 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	6 pour 1000	4 pour 1000	Faible En raison de l'imprécision très importante ¹	L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus à <i>P. falciparum</i> entre 1 et 3 mois après l'intervention
1–3 mois - Prévalence	Risque relatif 0.25 (CI 95% 0.15 — 0.41) D'après les données de 6,511 chez les participants 8 études. (Essais cliniques randomisés)	24 pour 1000 Différence:	6 pour 1000 18 moins de pour 1000 (CI 95% 20 moins de — 14 moins de)	Modérée En raison du risque important de biais ²	L'AMM réduit probablement la présence du parasite <i>P. falciparum</i> entre 1 et 3 mois après l'intervention
4–12 mois - Prévalence	Risque relatif 0.82 (CI 95% 0.56 — 1.22) D'après les données de 5,102 chez les participants 6 études. (Essais cliniques randomisés)	19 pour 1000 Différence:	16 pour 1000 3 moins de pour 1000 (CI 95% 8 moins de — 4 plus de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ³	L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la présence du parasite <i>P. falciparum</i> entre 4 et 12 mois après l'intervention
1–3 mois - Incidence de la parasitémie	Rate ratio 0.37 (CI 95% 0.21 — 0.66) D'après les données de 811 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	12 pour 1000	5 pour 1000	Modérée En raison du risque important de biais ⁴	L'AMM réduit probablement la présence du parasite <i>P. falciparum</i> dans le sang des participants entre 1 et 3 mois après l'intervention

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
4–12 mois - Incidence du paludisme clinique	Rate ratio 0.47 (CI 95% 0.21 — 1.03) D'après les données de 26,576 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	11 pour 1000	5 pour 1000	Très faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁵	L'effet de l'AMM sur la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus à P. falciparum entre 4 et 12 mois après l'intervention est très incertain
1–3 mois - Événements indésirables	Risque relatif 3.25 (CI 95% 0.68 — 15.53) D'après les données de 90 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	133 pour 1000 Différence:	433 pour 1000 300 plus de pour 1000 (CI 95% 43 moins de — 1,000 plus de)	Très faible En raison du caractère indirect important des informations ⁶	L'effet de de l'AMM sur la survenue d'événements indésirables entre 1 et 3 mois après l'intervention est très incertain
12–24 mois - Prévalence	Risque relatif 0.34 (CI 95% 0.06 — 1.97) D'après les données de 1,390 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	32 pour 1000 Différence:	11 pour 1000 21 moins de pour 1000 (CI 95% 30 moins de — 31 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ⁷	L'effet de de l'AMM sur le nombre de cas cliniques de paludisme dus à P. falciparum entre 12 et 24 mois après l'intervention est très incertain
12–24 mois - Incidence du paludisme clinique	Rate ratio 0.77 (CI 95% 0.2 — 3.03) D'après les données de 23,251 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	17 pour 1000	13 pour 1000	Faible En raison de l'imprécision très importante ⁸	L'AMM pourrait réduire la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus à P. falciparum entre 12 et 24 mois après l'intervention
4–12 mois - Événements indésirables graves	Odds ratio 1.47 (CI 95% 0.68 — 3.2) D'après les données de 6,911 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000 Différence:	5 pour 1000 2 plus de pour 1000 (CI 95% 1 moins de — 8 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ⁹	L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables graves entre 4 et 12 mois après l'intervention
0–3 mois - Événements indésirables graves	Odds ratio 3.61 (CI 95% 0.43 — 30.03) D'après les données de 6,911 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000 Différence:	1 pour 1000 1 plus de pour 1000 (CI 95% 0 plus de — 11 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹⁰	L'AMM a probablement peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables graves 0 à 3 mois après l'intervention
Pf - Vomissements chez les personnes recevant SP+AS	Odds ratio 0.54 (CI 95% 0.19 — 1.54) D'après les données de 703 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	43 pour 1000 Différence:	24 pour 1000 19 moins de pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹¹	L'AMM n'augmente probablement pas les vomissements parmi les personnes recevant l'association sulfadoxine-pyriméthamine plus

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
avec ou sans PQ par rapport à un placebo - Faible/ Très faible - ECRc			(CI 95% 35 moins de — 22 plus de)		artésunate (SP+AS) avec ou sans primaquine (PQ) par rapport à un placebo
EIG chez les personnes ayant reçu une AMM	D'après les données de 353,143 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)		0.03 pour 1000	12	
1–3 mois - Marqueurs de résistance aux médicaments (PfKelch13) chez les personnes qui étaient positives pour Pf	Risque relatif 0.82 (CI 95% 0.45 — 1.51) D'après les données de 63 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	608 pour 1000 Différence:	498 pour 1000 109 moins de pour 1000 (CI 95% 334 moins de — 310 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais ¹³	L'effet de de l'AMM sur les marqueurs de résistance à l'artémisinine (PfKelch13) entre 1 et 3 mois après l'intervention parmi les personnes infectées par le parasite <i>P. falciparum</i> est très incertain
1–3 mois - Marqueurs de résistance aux médicaments (PfKelch13) dans l'ensemble des échantillons	Risque relatif 0.13 (CI 95% 0.05 — 0.3) D'après les données de 1,232 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	64 pour 1000 Différence:	8 pour 1000 56 moins de pour 1000 (CI 95% 61 moins de — 45 moins de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁴	L'AMM pourrait réduire la proportion de marqueurs de résistance aux médicaments (PfKelch13) dans tous les échantillons entre 1 et 3 mois après l'intervention
4–12 mois - Marqueurs de résistance aux médicaments (PfKelch13) chez les personnes qui étaient positives pour Pf	Risque relatif 1.16 (CI 95% 0.83 — 1.61) D'après les données de 75 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	610 pour 1000 Différence:	707 pour 1000 98 plus de pour 1000 (CI 95% 104 moins de — 372 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais ¹⁵	L'effet de de l'AMM sur les marqueurs de résistance à l'artémisinine (PfKelch13) entre 4 et 12 mois après l'intervention parmi les personnes infectées par le parasite <i>P. falciparum</i> est très incertain
4–12 mois - Marqueurs de résistance aux	Risque relatif 0.49 (CI 95% 0.28 — 0.85) D'après les données de	29 pour 1000	14 pour 1000	Faible En raison du risque important	L'AMM pourrait réduire la proportion de marqueurs de résistance aux

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
médicaments (PfKelch13) dans l'ensemble des échantillons	2,595 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Différence:	15 moins de pour 1000 (CI 95% 21 moins de — 4 moins de)	de biais et de l'imprécision importante ¹⁶	médicaments (PfKelch13) dans tous les échantillons entre 4 et 12 mois après l'intervention
12–24 mois - Marqueurs de résistance aux médicaments (PfKelch13) chez les personnes qui étaient positives pour Pf	Risque relatif 1.07 (CI 95% 0.82 — 1.4) D'après les données de 78 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	714 pour 1000 Différence:	764 pour 1000 50 plus de pour 1000 (CI 95% 129 moins de — 286 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais ¹⁷	L'effet de de l'AMM sur les marqueurs de résistance à l'artémisinine (PfKelch13) entre 12 et 24 mois après l'intervention parmi les personnes infectées par le parasite P. falciparum est très incertain
12–24 mois - Marqueurs de résistance aux médicaments (PfKelch13) dans l'ensemble des échantillons	Risque relatif 0.66 (CI 95% 0.4 — 1.11) D'après les données de 2,990 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	25 pour 1000 Différence:	17 pour 1000 8 moins de pour 1000 (CI 95% 15 moins de — 3 plus de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁸	L'AMM pourrait entraîner peu ou pas de réduction des marqueurs de résistance aux médicaments (PfKelch13) dans tous les échantillons entre 12 et 24 mois après l'intervention

1. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Forte variabilité des estimations ponctuelles, incluant à la fois un risque notable et un bénéfice notable. **Biais de publication: aucun(e).**
- 2, 4. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais dans certaines/l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**
3. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais dans certaines/l'ensemble des études incluses. **Incohérence: sérieux.** Intervalles de confiance ne se chevauchant pas du tout. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**
5. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais dans certaines/l'ensemble des études incluses. **Incohérence: très sérieux.** I2 de 72 %. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Larges intervalles de confiance, incluant à la fois une absence d'effet et un rapport bénéfice/risque non négligeable. **Biais de publication: aucun(e).**
6. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux.** Autodéclaration des symptômes, caractère indirect des informations important. **Imprécision: très sérieux.** Larges intervalles de confiance, incluant à la fois une absence d'effet et un rapport bénéfice/risque non négligeable. **Biais de publication: aucun(e).**
7. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé dans l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux.** McLean recherchait les contacts dans le voisinage dans les 50 km autour des cas positifs dans le bras de l'intervention, mais pas pour le bras témoin. Cet effet mesure l'intervention combinée. **Imprécision: très sérieux.** Larges intervalles de confiance, incluant à la fois une absence d'effet et un rapport bénéfice/risque non négligeable. **Biais de publication: aucun(e).**
- 8, 9. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Larges intervalles de confiance, incluant à la fois une absence d'effet et un rapport bénéfice/risque non négligeable. **Biais de publication: aucun(e).**
- 10, 11. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Larges intervalles de confiance, incluant à la fois une absence d'effet et un rapport bénéfice/risque non négligeable. **Biais de publication: aucun(e).**
12. **Risque de biais: très sérieux.** Bien qu'il s'agisse d'un ECR, les données sur les EI, les EIG et les marqueurs de

résistance aux médicaments n'ont été recueillies que dans le bras AMM, ce qui implique qu'il n'y a pas de données « témoin ». **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e).** Impossible de calculer la mesure de l'effet car il n'y a pas de groupe de comparaison. **Biais de publication: aucun(e).**

13, 15, 17. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais dans certaines/l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Grandes intervalles de confiance, incluant à la fois une absence d'effet et un rapport bénéfice/risque non négligeable. Petit nombre d'événements, ne correspond pas à la taille optimale de l'échantillon. **Biais de publication: aucun(e).**

14, 16, 18. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais dans certaines/l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Petit nombre d'événements, ne correspond pas à la taille optimale de l'échantillon. **Biais de publication: aucun(e).**

4.2.6.4. AMM pour réduire la transmission de *P. falciparum* dans les contextes de transmission modérée à forte

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant dans une zone géographique définie où la transmission de *P. falciparum* est modérée à forte

Intervention: Administration de masse de médicaments

Comparateur: Pas d'administration de masse de médicaments

Résumé

Deux ECRc et deux ENR qui avaient été menés dans des contextes de transmission modérée à forte dans quatre pays (Burkina Faso, Nigéria, Gambie et Zambie) et avaient évalué les répercussions de l'AMM sur *P. falciparum* par rapport à l'absence d'AMM ont été recensés dans le cadre de la revue systématique (Schneider et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Les ECRc et les ENR ont été analysés et évalués séparément selon la méthode GRADE.

Parmi les ECRc, une étude avait effectué quatre cycles d'AMM avec l'association dihydroartémisinine-pipéraquline (DP) seule sur une période de 15 mois et l'autre avait réalisé un cycle avec l'association sulfadoxine-pyriméthamine plus artésunate (SP+AS). Parmi les ENR, neuf cycles de sulfadoxine-pyriméthamine avaient été effectués toutes les 10 semaines pendant 18 mois dans une étude et dans l'autre, de la chloroquine ou de l'amodiaquine avait été administrée en association avec une dose faible unique de primaquine tous les 14 jours pendant huit ou 15 cycles.

Les méta-analyses des résultats des ECRc ont montré peu ou pas d'effet de l'AMM sur la prévalence ou l'incidence de l'infection à *P. falciparum*, ou sur l'incidence du paludisme clinique dans toutes les analyses qui ont été faites, avec des preuves peu à modérément fiables. Les résultats issus des ENR étaient davantage susceptibles de montrer un léger effet de l'AMM sur la prévalence de *P. falciparum* à 4–12 et 12–24 mois, avec des preuves peu fiables. Les événements indésirables avaient été mesurés dans un sous-ensemble des deux bras d'un seul ECRc et une légère augmentation des événements indésirables avait été observée dans le bras AMM, mais les preuves étaient très peu fiables. Aucune des études n'avait mesuré les marqueurs de la résistance aux médicaments

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
1–3 mois - Prévalence	Risque relatif 1.76 (CI 95% 0.58 — 5.36) D'après les données de 786 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	50 pour 1000 Différence:	88 pour 1000 38 plus de pour 1000 (CI 95% 21 moins	Faible En raison de l'imprécision très importante ¹	L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la présence du parasite <i>P. falciparum</i> entre 1 et 3 mois après l'intervention

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
			de — 219 plus de)		
1–3 mois - Prévalence (ENR)	Risque relatif 0.85 (CI 95% 0.78 — 0.93) D'après les données de 1,000 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	723 pour 1000 Différence:	614 pour 1000 108 moins de pour 1000 (CI 95% 159 moins de — 51 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais ²	L'effet de l'AMM sur la présence du parasite P. falciparum entre 1 et 3 mois après l'intervention est très incertain
1–3 mois - Incidence de la parasitémie	Rate ratio 0.61 (CI 95% 0.4 — 0.92) D'après les données de 820 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	57 pour 1000	35 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ³	L'AMM réduit probablement la présence du parasite P. falciparum dans le sang des participants entre 1 et 3 mois après l'intervention
1–3 mois - Incidence du paludisme clinique	Rate ratio 0.41 (CI 95% 0.04 — 4.42) D'après les données de 144,422 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	2 pour 1000	1 pour 1000	Faible En raison de l'imprécision très importante ⁴	L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus à P. falciparum entre 1 et 3 mois après l'intervention
4–12 mois - Prévalence	Risque relatif 1.18 (CI 95% 0.89 — 1.56) D'après les données de 1,497 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	483 pour 1000 Différence:	570 pour 1000 87 plus de pour 1000 (CI 95% 53 moins de — 271 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ⁵	L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la présence du parasite P. falciparum entre 4 et 12 mois après l'intervention
4–12 mois - Prévalence (ENR)	Risque relatif 0.6 (CI 95% 0.55 — 0.67) D'après les données de 3,154 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	418 pour 1000 Différence:	251 pour 1000 167 moins de pour 1000 (CI 95% 188 moins de — 138 moins de)	Faible	L'AMM pourrait réduire la présence du parasite P. falciparum entre 4 et 12 mois après l'intervention
4–12 mois - Incidence de la parasitémie	Rate ratio 0.91 (CI 95% 0.55 — 1.5) D'après les données de 517 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	108 pour 1000	98 pour 1000	Très faible En raison du risque important de biais ⁶	L'effet de l'AMM sur la présence du parasite P. falciparum dans le sang des participants entre 4 et 12 mois après l'intervention est très incertain

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
12–24 mois - Prévalence (ENR)	Risque relatif 0.77 (CI 95% 0.7 — 0.84) D'après les données de 3,261 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	431 pour 1000 Différence:	332 pour 1000 99 moins de pour 1000 (CI 95% 129 moins de — 69 moins de)	Faible	L'AMM pourrait réduire la présence du parasite <i>P. falciparum</i> entre 12 et 24 mois après l'intervention
Événements indésirables	Odds ratio 3.25 (CI 95% 0.68 — 15.53) D'après les données de 90 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	133 pour 1000 Différence:	333 pour 1000 200 plus de pour 1000 (CI 95% 39 moins de — 572 plus de)	Très faible En raison de l'incohérence très importante ⁷	L'effet de l'AMM sur la survenue d'événements indésirables est très incertain
EI chez les personnes ayant reçu une AMM	D'après les données de 336,821 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)		2 pour 1000	⁸	L'effet de l'AMM sur la survenue d'événements indésirables est très incertain
EIG chez les personnes ayant reçu une AMM	D'après les données de 336,821 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)		0.01 pour 1000	⁹	L'effet de l'AMM sur la survenue d'événements indésirables est très incertain

- 1, 4, 5. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Larges intervalles de confiance, incluant à la fois une absence d'effet et un rapport bénéfice/risque non négligeable. **Biais de publication: aucun(e).**
2. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé dans l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**
3. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Le GDG a considéré que la limite inférieure de l'intervalle de confiance (-5 pour 1000) ne constituait pas une réduction importante et a conclu que le résultat était imprécis. **Biais de publication: aucun(e).**
6. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé dans l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Larges intervalles de confiance, incluant à la fois une absence d'effet et un rapport bénéfice/risque non négligeable. **Biais de publication: aucun(e).**
7. **Incohérence: très sérieux.** taux d'événements dans les deux bras sont beaucoup plus élevés que dans d'autres études ; on ne sait pas exactement comment les questions ont été posées. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Larges intervalles de confiance, incluant à la fois une absence d'effet et un rapport bénéfice/risque non négligeable. **Biais de publication: aucun(e).**
- 8, 9. **Risque de biais: très sérieux.** Although an RCT, outcome was collected in MDA arm only, not in control group. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

4.2.6.5. AMM pour réduire la transmission de *P. vivax*

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants dans une zone géographique définie avec transmission de *P. vivax*

Intervention: Administration de masse de médicaments

Comparateur: Pas d'administration de masse de médicaments

Résumé

Cinq ECRc et sept ENR qui avaient été menés dans huit pays (Cambodge, Inde, République démocratique populaire lao, Myanmar, Panama, Îles Salomon, République bolivarienne du Venezuela et Viet Nam) et avaient évalué les répercussions de l'AMM sur la transmission de *P. vivax* par rapport à l'absence d'AMM ont été recensés dans le cadre de la revue systématique (Schneider *et al.*, *éléments de preuve non publiés*). Tous les ECRc avaient utilisé l'association dihydroartémisinine-pipéraquline (DP) et quatre des études avaient également administré une dose faible unique de primaquine, mais aucun des ECRc n'avait utilisé une 8-aminoquinoléine à une posologie suffisante pour obtenir une guérison radicale des hypnozoïtes de *P. vivax*¹. Une étude avait été le cadre d'un seul cycle d'AMM tandis que les quatre autres avaient réalisé trois cycles. Parmi les ENR, une seule a fait état de la guérison radicale de *P. vivax*. Les ENR présentaient une plus grande variabilité dans la conception de l'AMM en ce qui concerne les schémas thérapeutiques et le nombre de cycles, allant d'un seul cycle à 24 cycles hebdomadaires.

La méta-analyse des données issues des ECRc a montré que l'AMM pouvait réduire la prévalence de *P. vivax* 1–3 mois après le dernier cycle, mais qu'elle n'a pas eu d'effet sur la prévalence ensuite. Les preuves obtenues avec les ENR étaient très peu fiables pour toutes les périodes et tous les paramètres examinés. Les données provenant d'un ECRc qui n'a pas prodigué de médicament à base de 8-aminoquinoléine ont mis en évidence que l'AMM n'augmentait probablement pas le taux d'événements indésirables graves dans les 0 à 3 mois.

¹ Dans la revue systématique, la posologie de médicaments à base de 8-aminoquinoléine considérée comme minimale pour obtenir une guérison radicale chez les adultes était : 210 mg de primaquine sur huit semaines ; 1,25 g de pamaquine sur 14 jours. Dans une étude qui a examiné les événements indésirables (Comer, 1971), il a été considéré que le schéma posologique de primaquine utilisé pour les adultes (40 mg de primaquine toutes les deux semaines pendant deux ans) était un traitement permettant d'obtenir une guérison radicale, mais comme la dose totale pour une période huit semaines (soit 160 mg) était inférieure à 210 mg, les auteurs de la revue systématique n'ont pas considéré qu'il s'agissait d'une guérison radicale.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
1–3 mois - Prévalence - ENR	Risque relatif 0.18 (CI 95% 0.1 — 0.33) D'après les données de 1,024 chez les participants 2 études. (Etudes observationnelles)	231 pour 1000 Différence:	42 pour 1000 189 moins de pour 1000 (CI 95% 208 moins de — 155 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ¹	L'effet de l'AMM sur la présence du parasite <i>P.</i> <i>vivax</i> entre 1 et 3 mois après l'intervention est très incertain
1–3 mois - Prévalence	Risque relatif 0.15 (CI 95% 0.1 — 0.24) D'après les données de 2,672 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	133 pour 1000 Différence:	20 pour 1000 113 moins de pour 1000 (CI 95% 119 moins de — 101 moins de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ²	L'AMM pourrait réduire la présence du parasite <i>P.</i> <i>vivax</i> entre 1 et 3 mois après l'intervention
1–3 mois - Incidence de la	Rate ratio 0.37 (CI 95% 0.32 — 0.43) D'après les données de	5 pour 1000	2 pour 1000	Très faible En raison du risque très	

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
parasitémie - ENR (risque faible)	226,390 chez les participants 2 études. (Etudes observationnelles)	Différence:	3 moins de pour 1000 (CI 95% 3 moins de — 3 moins de)	important de biais ³	
1–3 mois - Incidence de la parasitémie - ENR (risque élevé)	Rate ratio 0.37 (CI 95% 0.32 — 0.43) D'après les données de 226,390 chez les participants 2 études. (Etudes observationnelles)	180 pour 1000 Différence:	67 pour 1000 113 moins de pour 1000 (CI 95% 103 moins de — 122 moins de)	Très faible En raison du risque très important de biais ⁴	
1–3 mois - Incidence du paludisme clinique - ENR (risque faible)	Rate ratio 0.29 (CI 95% 0.26 — 0.31) D'après les données de 62,744 chez les participants 2 études. (Etudes observationnelles)	22 pour 1000	6 pour 1000	Très faible En raison du risque très important de biais ⁵	L'effet de l'AMM sur la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus à <i>P. vivax</i> entre 1 et 3 mois après l'intervention est très incertain
1–3 mois - Incidence du paludisme clinique - ENR (risque élevé)	Rate ratio 0.29 (CI 95% 0.26 — 0.31) D'après les données de 62,744 chez les participants 2 études. (Etudes observationnelles)	156 pour 1000 Différence:	45 pour 1000 111 moins de pour 1000 108 moins de — 115 moins de	Très faible En raison de l'incohérence importante ⁶	L'effet de de l'AMM sur la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus à <i>P. vivax</i> entre 1 et 3 mois après l'intervention est très incertain
4–12 mois - Prévalence	Risque relatif 1.01 (CI 95% 0.87 — 1.18) D'après les données de 6,255 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	96 pour 1000 Différence:	97 pour 1000 1 plus de pour 1000 (CI 95% 12 moins de — 17 plus de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ⁷	L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la présence du parasite <i>P. vivax</i> entre 4 et 12 mois après l'intervention
4–12 mois - Prévalence - ENR	Risque relatif 0.34 (CI 95% 0.15 — 0.78) D'après les données de 939 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	71 pour 1000 Différence:	24 pour 1000 47 moins de pour 1000 (CI 95% 60 moins de — 16 moins de)	Très faible En raison du risque très important de biais ⁸	L'effet de l'AMM sur la présence du parasite <i>P. vivax</i> entre 4 et 12 mois après l'intervention est très incertain
4–12 mois - Incidence de la parasitémie - ENR	Rate ratio 0.15 (CI 95% 0.07 — 0.34) D'après les données de 223,990 chez les	5 pour 1000	1 pour 1000	Très faible En raison du risque très important de biais	L'effet de l'AMM sur la présence du parasite <i>P. vivax</i> dans le sang des participants entre 4 et 12

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMM	Intervention AMM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
	participants 1 études. (Etudes observationnelles)			9	mois après l'intervention est très incertain
4–12 mois - Incidence du paludisme clinique	Rate ratio 1.38 (CI 95% 0.97 — 1.95) D'après les données de 3,325 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	41 pour 1000	57 pour 1000	Très faible En raison du risque important de biais, de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ¹⁰	L'effet de l'AMM sur la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus à P. vivax entre 4 et 12 mois après l'intervention est très incertain
4–12 mois - Incidence du paludisme clinique - ENR	Rate ratio 0.72 (CI 95% 0.68 — 0.76) D'après les données de 11,300 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	156 pour 1000	112 pour 1000	Très faible En raison du risque très important de biais ¹¹	L'effet de l'AMM sur la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus à P. vivax entre 4 et 12 mois après l'intervention est très incertain
12–24 mois - Prévalence	Risque relatif 0.81 (CI 95% 0.44 — 1.48) D'après les données de 243 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	175 pour 1000 Différence:	142 pour 1000 33 moins de pour 1000 (CI 95% 98 moins de — 84 plus de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹²	L'AMM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la présence du parasite P. vivax entre 12 et 24 mois après l'intervention
12–24 mois - Incidence du paludisme clinique - ENR	Rate ratio 0.04 (CI 95% 0.02 — 0.07) D'après les données de 11,300 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	156 pour 1000	6 pour 1000	Très faible En raison du risque très important de biais ¹³	L'effet de l'AMM sur la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme dus à P. vivax entre 12 et 24 mois après l'intervention est très incertain
0–3 mois - Événements indésirables graves	Odds ratio 3.61 (CI 95% 0.43 — 30.03) D'après les données de 6,911 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	0.38 pour 1000	1.39 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹⁴	L'AMM a probablement peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables graves dans les 3 mois qui suivent l'intervention
4–12 mois - Événements indésirables graves	Odds ratio 1.47 (CI 95% 0.68 — 3.2) D'après les données de 6,911 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000 Différence:	5 pour 1000 2 plus de pour 1000 (CI 95% 1 moins de — 8 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹⁵	L'AMM a probablement peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables graves entre 4 et 12 mois après l'intervention

1. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé dans l'ensemble des études incluses. **Incohérence: sérieux.** Intervalles

de confiance ne se chevauchant pas du tout. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

2. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses.

Incohérence: sérieux. Intervalles de confiance ne se chevauchant pas du tout. I2 de 84 %. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

3, 4. **Risque de biais: très sérieux.** Risque de biais élevé dans l'ensemble des études incluses.

5, 6. **Risque de biais: très sérieux.** Risque de biais élevé dans l'ensemble des études incluses. **Incohérence: sérieux.** Intervalles de confiance ne se chevauchant pas du tout. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

7. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses.

Incohérence: sérieux. I2 de 74 %. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

8, 9, 11, 13. **Risque de biais: très sérieux.** Risque de biais élevé dans l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

10. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé ou mal défini dans certaines/l'ensemble des études incluses.

Incohérence: sérieux. I2 de 52 %. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Large intervalle de confiance, incluant à la fois une absence d'effet et un rapport bénéfice/risque non négligeable. **Biais de publication: aucun(e).**

12. **Risque de biais: sérieux.** Risque de biais élevé dans l'ensemble des études incluses. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Large intervalle de confiance, incluant à la fois une absence d'effet et un rapport bénéfice/risque non négligeable. **Biais de publication: aucun(e).**

14, 15. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Large intervalle de confiance, incluant à la fois une absence d'effet et un rapport bénéfice/risque non négligeable. **Biais de publication: aucun(e).**

4.2.6.6. Administration de masse de médicaments pour la prévention des rechutes (AMMPR) afin de réduire la transmission de *P. vivax*

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants dans une zone géographique définie avec transmission de *P. vivax*

Intervention: Administration de masse pour la prévention des rechutes

Comparateur: Pas d'administration de masse pour la prévention des rechutes

Résumé

Deux ENR contenant des données sur l'AMMPR contre *P. Vivax* ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Shah et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Les études avaient été menées en République populaire démocratique de Corée en 2002 et en Azerbaïdjan en 1970-1971. Dans les deux études, de la primaquine avait été administrée pendant 14 jours à raison de 0,25 mg/kg par jour, sous forme d'un seul cycle avant le pic saisonnier de la transmission. Les deux études ont rapporté une diminution de l'incidence de *P. vivax* 1–3 mois après le début de l'intervention, mais dans les deux, le risque de biais a été considéré comme très important. Les deux études ont constaté une diminution de l'incidence de *P. vivax* 4–12 mois après l'intervention et une étude a rapporté une diminution de la prévalence de *P. vivax* au cours de la même période, mais là encore, le risque de biais a été considéré comme très important. Des informations sur les événements indésirables ont été obtenues auprès du groupe d'intervention dans l'une des études : aucun cas d'hémolyse sévère n'avait été signalé et des effets secondaires ont été rapportés chez moins de 4 % des 400 000 personnes. Cependant, les éléments de preuve ont été considérés comme étant globalement très peu fiables après avoir été évalués selon la méthodologie GRADE en raison des biais potentiels résultant de la structure des études.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'AMMPR	Intervention AMMPR	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
1–3 mois - Incidence de l'infection à P. vivax - ENR	Rate ratio 0.08 (CI 95% 0.07 — 0.08) D'après les données de 218,308 chez les participants 2 études. (Etudes observationnelles)	111 pour 1000	9 pour 1000	Très faible En raison du risque très important de biais ¹	L'effet de l'AMM pour prévenir les rechutes sur la survenue de nouvelles infections à P. vivax entre 1 et 3 mois après l'intervention est très incertain
4–12 mois - Prévalence - ENR	Risque relatif 0.07 (CI 95% 0.01 — 0.57) D'après les données de 6,710 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	4 pour 1000	0 pour 1000	Très faible En raison du risque de biais ²	L'effet de l'AMM pour prévenir les rechutes sur le nombre de personnes infectées par P. vivax entre 4 et 12 mois après l'intervention est très incertain
4–12 mois - Incidence de l'infection à P. vivax - ENR	Rate ratio 0.2 (CI 95% 0.18 — 0.22) D'après les données de 416,617 chez les participants 2 études. (Etudes observationnelles)	13 pour 1000 Différence:	3 pour 1000 10 moins de pour 1000 (CI 95% 11 moins de — 10 moins de)	Très faible En raison du risque très important de biais ³	L'effet de l'AMM pour prévenir les rechutes sur la survenue de nouvelles infections à P. vivax entre 4 et 12 mois après l'intervention est très incertain
Événements indésirables	D'après les données de 333,946 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)		40 pour 1000	Très faible En raison du risque important de biais et du caractère indirect très important des informations ⁴	L'effet de l'AMM pour prévenir les rechutes sur la survenue d'événements indésirables est très incertain

1. **Risque de biais: très sérieux.** Rétrogradation de 2 échelons en raison du risque de biais. Risque élevé pour plusieurs des domaines de risque de biais, ou informations insuffisantes pour une évaluation. Risque de biais élevé dû aux facteurs de confusion dans les deux études incluses pour ce critère. **Incohérence: aucun(e).** Pas de rétrogradation en raison de l'incohérence. Dans les deux études, l'effet allait dans le même sens et était d'ampleur similaire (qualitativement). **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de rétrogradation en raison du caractère indirect des informations étant donné que les preuves ont été considérées comme étant suffisamment directes pour les domaines suivants : population, intervention, élément de comparaison, comparaison directe et résultat. **Imprécision: aucun(e).** Pas de rétrogradation en raison d'une imprécision car les limites de confiance inférieure et supérieure vont dans le même sens pour l'effet.

2. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais. Structure d'étude quasi-expérimentale avec un groupe témoin, mais la répartition n'a pas été faite de manière aléatoire et aucune donnée de référence n'a été fournie pour évaluer les facteurs de confusion potentiels. **Incohérence: aucun(e).** Pas de rétrogradation en raison d'une incohérence car le résultat provient d'une seule étude. **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de rétrogradation en raison du caractère indirect des informations étant donné que les preuves ont été considérées comme étant suffisamment directes pour les domaines suivants : population, intervention, élément de comparaison, comparaison directe et résultat. **Imprécision: aucun(e).** Pas de rétrogradation en raison d'une imprécision car les limites de confiance inférieure et supérieure vont dans le même sens pour l'effet.

3. **Risque de biais: très sérieux.** Rétrogradation de 2 échelons en raison du risque de biais. Risque élevé pour plusieurs des domaines de risque de biais, ou informations insuffisantes pour une évaluation. Risque de biais élevé dû aux facteurs de confusion dans les deux études incluses pour ce critère. **Incohérence: aucun(e).** Pas de rétrogradation en raison d'une incohérence. Dans les deux études, l'effet allait dans le même sens et était d'ampleur similaire (qualitativement). **Evidence**

indirecte: aucun(e). Pas de rétrogradation en raison du caractère indirect des informations étant donné que les preuves ont été considérées comme étant suffisamment directes pour les domaines suivants : population, intervention, élément de comparaison, comparaison directe et résultat. **Imprécision: aucun(e).** Pas de rétrogradation en raison d'une imprécision car les limites de confiance inférieure et supérieure vont dans le même sens pour l'effet.

4. Risque de biais: sérieux. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais. Structure d'étude quasi-expérimentale avec un groupe témoin, mais la répartition n'a pas été faite de manière aléatoire et aucune donnée de référence n'a été fournie pour évaluer les facteurs de confusion potentiels. **Incohérence: aucun(e).** Pas de rétrogradation en raison d'une incohérence car le résultat provient d'une seule étude. **Evidence indirecte: très sérieux.** Rétrogradation de 2 échelons en raison du risque de biais. Les effets secondaires n'ont pas été mesurés ou rapportés dans le groupe témoin, de sorte que les éléments de preuve ne sont donnés que dans la population de l'intervention. **Imprécision: aucun(e).** Pas de rétrogradation en raison d'une imprécision car ce critère ne s'applique pas à ce résultat (aucune mesure de l'effet n'est présentée). **Upgrade: grande magnitude de l'effet.**

4.3. Vaccin

Question clinique / PICO

Population: Enfants âgés d'au moins 5 mois vivant dans des pays d'Afrique subsaharienne où la transmission du paludisme est modérée à forte

Intervention: Au moins quatre doses de vaccin RTS,S/AS01

Compareur: Interventions de lutte contre le paludisme actuellement en place sans vaccination antipaludique

Résumé

Systematic review summary

Cette recommandation repose sur trois études : deux essais contrôlés randomisés (ECR) à l'échelle de l'individu et une étude d'extension en ouvert de l'un des ECR inclus. Le premier ECR était une étude multicentrique comparant trois ou quatre doses du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 à l'absence de vaccination contre le paludisme. L'autre ECR a comparé le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 seul à la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) seule, et a également comparé l'association du vaccin antipaludique et de la CPS au vaccin antipaludique seul ou à la CPS seule. Sur la base des régions de l'OMS, les trois études ont été menées en Afrique, en particulier au Burkina Faso (trois études), au Gabon, au Ghana, au Kenya (deux études), au Malawi, au Mali, au Mozambique et en République-Unie de Tanzanie (deux études).

De plus, les données issue de l'évaluation observationnelle des 24 premiers mois de la mise en œuvre pilote au Ghana, au Malawi et au Kenya ont été prises en compte par le MPAG/SAGE et incluses dans la synthèse des éléments probants.

Les ECR ont montré que le vaccin RTS,S/AS01 réduit le paludisme clinique, les hospitalisations avec un test positif pour le paludisme, les hospitalisations avec un paludisme grave, les hospitalisations toutes causes confondues, l'anémie palustre sévère et la nécessité de recourir à des transfusions sanguines. Par rapport à la CPS, le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 ne se montre pas inférieur pour réduire le paludisme clinique et l'anémie palustre sévère, et pourrait s'avérer supérieur pour réduire les hospitalisations avec un paludisme grave. L'association du vaccin RTS,S/AS01 et de la CPS est probablement plus efficace que la CPS seule pour réduire la mortalité toutes causes confondues et le paludisme clinique, et pourrait réduire la nécessité de recourir à des transfusions sanguines et les hospitalisations toutes causes confondues. Le programme pilote a montré que l'administration du vaccin RTS,S/AS01 par le biais des services de vaccination systématique réduit probablement les admissions à l'hôpital avec un paludisme grave.

Les cas étaient trop peu nombreux dans les ECR pour déterminer s'il y avait une association entre le vaccin et la méningite, mais l'étude pilote a montré que l'introduction du RTS,S/AS01 n'était probablement pas associée à une augmentation des hospitalisations avec une méningite. Il existait une incertitude dans les ECR sur le fait de savoir si le vaccin RTS,S/AS01 était associé à une augmentation du neuropaludisme mais le programme pilote a montré que l'introduction du vaccin n'était probablement pas associée à une augmentation des admissions à l'hôpital avec un neuropaludisme. Un ECR a mis en évidence que la vaccination par le RTS,S/AS01 pouvait être associée à une augmentation des décès chez les filles, mais dans l'autre ECR, rien ne permettait d'affirmer que l'effet sur la mortalité du RTS,S/AS01 (seul ou en association avec la CPS) était différent entre les filles et les garçons par rapport à la CPS seule. Le programme pilote a mis en évidence qu'il n'y avait probablement pas de différence entre les filles et les garçons sur la mortalité toutes causes confondues à la suite de l'introduction du vaccin RTS,S/AS01.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de vaccin	Intervention Vaccin RTS,S/AS01	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
<p>Efficacité protectrice (%) vis-à-vis des accès palustres ; 4 doses de RTS,S/AS01 par rapport au témoin¹</p> <p>Essai randomisé de phase 3, 2009–2014 (du mois 0 jusqu'à la fin de l'étude) ; médiane de suivi de 48 mois</p> <p>6 Important</p>	<p>36.3 (CI 95% 31.8 — 40.5)</p> <p>D'après les données de 5,950 chez les participants 1 études.² (Essais cliniques randomisés) Suivi: 48 mois.</p>	Différence:	<p>1,774 moins de pour 1000 (CI 95% 1,387 moins de — 2,186 moins de)</p>	Elevée	La vaccination avec le RTS,S/AS01 réduit le paludisme clinique
<p>Efficacité protectrice (%) du vaccin seul par rapport à la CPS seule vis-à-vis du paludisme clinique³</p> <p>Étude randomisée de phase 3b, 2017–2020 ; suivi de 3 ans</p> <p>6 Important</p>	<p>7.9 (CI 99% -1 — 16)</p> <p>D'après les données de 3,953 chez les participants 1 études.⁴ (Essais cliniques randomisés)</p>	<p>305 pour 1000</p> <p>Différence:</p>	<p>278 pour 1000</p> <p>27 moins de pour 1000 (CI 95% 13 moins de — 40 moins de)</p>	Elevée	La vaccination avec le RTS,S/AS01 n'est pas inférieure à la CPS pour réduire le paludisme clinique
<p>Efficacité protectrice (%) de l'association vaccin + CPS vis-à-vis du paludisme clinique par rapport à la CPS seule⁵</p> <p>Étude randomisée de phase 3b, 2017–2020 ; suivi de 3 ans</p> <p>6 Important</p>	<p>62.8 (CI 95% 58.4 — 66.8)</p> <p>D'après les données de 3,932 chez les participants 1 études.⁶ (Essais cliniques randomisés)</p>	<p>305 pour 1000</p> <p>Différence:</p>	<p>113 pour 1000</p> <p>192 moins de pour 1000 (CI 95% 182 moins de — 200 moins de)</p>	Elevée	L'association de la vaccination avec le RTS,S/AS01 et de la CPS est supérieure à la CPS seule pour réduire le paludisme clinique
<p>Efficacité protectrice (%) vis-à-vis des accès palustres graves ; 4 doses de vaccin par rapport au témoin⁷</p> <p>Essai randomisé de</p>	<p>32.2 (CI 95% 13.7 — 46.9)</p> <p>D'après les données de 5,950 chez les participants 1 études.⁸ (Essais cliniques randomisés) Suivi: 48 mois.</p>	Différence:	<p>19 moins de pour 1000 (CI 95% 4 moins de — 35 moins de)</p>	Elevée ⁹	La vaccination avec le RTS,S/AS01 réduit les formes graves du paludisme

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de vaccin	Intervention Vaccin RTS,S/AS01	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
<p>phase 3, 2009–2014 (du mois 0 jusqu'à la fin de l'étude) ; médiane de suivi de 48 mois</p> <p>9 Critique</p>					
<p>Efficacité protectrice (%) du vaccin seul par rapport à la CPS seule vis-à-vis des hospitalisations pour paludisme grave ¹⁰</p> <p>Étude randomisée de phase 3b, 2017–2020 ; suivi de 3 ans</p> <p>9 Critique</p>	<p>-0.4 (CI 95% -60.2 — 37.1) D'après les données de 3,953 chez les participants 1 études. ¹¹ (Essais cliniques randomisés)</p>	<p>6.8 pour 1000</p> <p>Différence:</p>	<p>6.7 pour 1000</p> <p>0.1 moins de pour 1000 (CI 95% 2 moins de — 2.4 plus de)</p>	<p>Faible En raison de l'imprécision très importante ¹²</p>	<p>Il pourrait y avoir peu ou pas de différence entre la vaccination avec le RTS, S/ AS01 et la CPS pour réduire les hospitalisations dues à un paludisme grave</p>
<p>Efficacité protectrice (%) de l'association vaccin + CPS par rapport à la CPS seule vis-à-vis des hospitalisations pour paludisme grave ¹³</p> <p>Étude randomisée de phase 3b, 2017 – 2020, suivi de 3 ans</p> <p>9 Critique</p>	<p>70.5 (CI 95% 41.9 — 85) D'après les données de 3,932 chez les participants 1 études. ¹⁴ (Essais cliniques randomisés)</p>	<p>6.8 pour 1000</p> <p>Différence:</p>	<p>2 pour 1000</p> <p>4.8 moins de pour 1000 (CI 95% 3.2 moins de — 5.7 moins de)</p>	<p>Modérée En raison de l'imprécision importante ¹⁵</p>	<p>L'association de la vaccination avec le RTS,S/ AS01 et de la CPS pourrait être supérieure à la CPS seule pour réduire les hospitalisations dues à un paludisme grave</p>
<p>Rapport des taux d'incidence pour évaluer l'effet de la vaccination systématique avec le RTS,S/ AS01 sur les hospitalisations avec un paludisme grave dans les zones de mise en œuvre par rapport aux zones de comparaison ¹⁶</p> <p>Étude pilote de</p>	<p>0.7 (CI 95% 0.54 — 0.92) D'après les données de 27,678 chez les participants 1 études. ¹⁷</p>			<p>Modérée En raison de l'imprécision importante ¹⁸</p>	<p>L'introduction du vaccin RTS,S/AS01 est probablement associée à une réduction du nombre de nouvelles hospitalisations avec un paludisme grave</p>

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de vaccin	Intervention Vaccin RTS,S/AS01	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
mise en œuvre 2019–2021 (du mois 0 au mois 24) 9 Critique					
Efficacité protectrice (%) vis-à-vis de l'anémie palustre sévère ; 4 doses de vaccin par rapport au témoin ¹⁹ Essai randomisé de phase 3, 2009–2014 (du mois 0 jusqu'à la fin de l'étude) ; médiane de suivi de 48 mois 6 Important	47.8 (CI 95% 11.6 — 69.9) D'après les données de 5,950 chez les participants 1 études. ²⁰ (Essais cliniques randomisés) Suivi: 48 months.	Différence:	11 moins de pour 1000 (CI 95% 1 moins de — 24 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ²¹	La vaccination avec le RTS,S/AS01 réduit probablement l'anémie palustre sévère
Efficacité protectrice (%) du vaccin seul, par rapport à la CPS seule, vis-à-vis de l'anémie palustre sévère ²² Étude randomisée de phase 3b, 2017–2020, suivi de 3 ans 6 Important	18.4 (CI 95% -39.3 — 52.2) D'après les données de 3,953 chez les participants 1 études. ²³ (Essais cliniques randomisés)	5.69 pour 1000 Différence:	4.52 pour 1000 1.17 moins de pour 1000 (CI 95% 2.64 moins de — 0.99 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ²⁴	Il pourrait y avoir peu ou pas de différence entre la vaccination avec le RTS, S/ AS01 et la CPS pour réduire l'anémie palustre sévère
Efficacité protectrice (%) de l'association vaccin + CPS vis-à-vis de l'anémie palustre sévère, par rapport à la CPS seule ²⁵ Phase 3b randomized study 2017–2020, 3 years' follow-up 6 Important	67.9 (CI 95% 34.1 — 84.3) D'après les données de 3,932 chez les participants 1 études. ²⁶ (Essais cliniques randomisés)	5.69 pour 1000 Différence:	1.82 pour 1000 3.87 moins de pour 1000 (CI 95% 2.32 moins de — 4.71 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ²⁷	L'association de la vaccination avec le RTS,S/ AS01 et de la CPS pourrait être supérieure à la CPS seule pour réduire l'anémie palustre sévère
Efficacité protectrice (%) pour ce qui est	28.5 (CI 95% 3.5 — 47.2) D'après les données de 5,950 chez les participants	Différence:	15 moins de pour 1000 (CI 95% 1 moins	Modérée En raison de l'imprécision	La vaccination avec le RTS,S/AS01 réduit probablement la nécessité de recourir à des

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de vaccin	Intervention Vaccin RTS,S/AS01	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
des transfusions sanguines ; 4 doses de vaccin par rapport au témoin ²⁸ Essai randomisé de phase 3, 2009–2014 (du mois 0 jusqu'à la fin de l'étude) ; médiane de suivi de 48 mois 6 Important	1 études. ²⁹ (Essais cliniques randomisés)		de — 31 moins de)	importante ³⁰	transfusions sanguines
Efficacité protectrice (%) du vaccin seul par rapport à la CPS seule pour ce qui est des transfusions sanguines ³¹ Phase 3b randomized study 2017–2020; 3 years' follow-up 9 Critique	8.27 (CI 95% -67.6 — 49.8) D'après les données de 3,953 chez les participants 1 études. ³² (Essais cliniques randomisés)	4.22 pour 1000 Différence:	3.79 pour 1000 0.43 moins de pour 1000 (CI 95% 1.75 moins de — 1.6 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ³³	Il pourrait y avoir peu ou pas de différence entre la vaccination avec le RTS, S/ AS01 et la CPS pour réduire la nécessité de recourir à des transfusions sanguines
Efficacité protectrice (%) de l'association vaccin + CPS par rapport à la CPS seule pour ce qui est des transfusions sanguines ³⁴ Étude randomisée de phase 3b, 2017–2020 ; suivi de 3 ans 9 Critique	65.4 (CI 95% 22.9 — 84.5) D'après les données de 3,932 chez les participants 1 études. ³⁵ (Essais cliniques randomisés)	4.22 pour 1000 Différence:	1.45 pour 1000 2.77 moins de pour 1000 (CI 95% 1.32 moins de — 3.49 moins de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ³⁶	L'association de la vaccination avec le RTS,S/ AS01 et de la CPS pourrait être supérieure à la CPS seule pour réduire la nécessité de recourir à des transfusions sanguines
Efficacité protectrice (%) pour ce qui est des hospitalisations toutes causes confondues ; 4 doses de vaccin par rapport au témoin ³⁷ Ph 3 randomized trial 2009–2014	16.5 (CI 95% 7.2 — 24.9) D'après les données de 5,950 chez les participants 1 études. ³⁸ (Essais cliniques randomisés)	Différence:	59 moins de pour 1000 (CI 95% 18 moins de — 103 moins de)	Elevée ³⁹	La vaccination avec le RTS,S/AS01 réduit le nombre d'hospitalisations toutes causes confondues

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de vaccin	Intervention Vaccin RTS,S/AS01	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
(month 0 to end of study); median of 48 months' follow-up 9 Critique					
Efficacité protectrice (%) du vaccin seul par rapport à la CPS seule pour ce qui est des hospitalisations toutes causes confondues ⁴⁰ Étude randomisée de phase 3b, 2017–2020 ; suivi de 3 ans 9 Critique	-22.3 (CI 95% -74.4 — 14.3) D'après les données de 3,953 chez les participants 1 études. ⁴¹ (Essais cliniques randomisés)	11 pour 1000 Différence:	13.2 pour 1000 2.2 plus de pour 1000 (CI 95% 0.5 moins de — 5.6 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ⁴²	Il pourrait y avoir peu ou pas de différence entre la vaccination avec le RTS, S/ AS01 et la CPS pour réduire le nombre d'hospitalisations toutes causes confondues
Efficacité protectrice (%) de l'association vaccin + CPS par rapport à la CPS seule pour ce qui est des hospitalisations toutes causes confondues ⁴³ Phase 3b randomized study 2017–2020; 3 years' follow-up 9 Critique	18.7 (CI 95% -19.4 — 44.7) D'après les données de 3,932 chez les participants 1 études. ⁴⁴ (Essais cliniques randomisés)	11 pour 1000 Différence:	8.9 pour 1000 2.1 moins de pour 1000 (CI 95% 4.28 moins de — 0.8 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ⁴⁵	L'association de la vaccination avec le RTS,S/ AS01 et de la CPS pourrait être supérieure à la CPS seule pour réduire le nombre d'hospitalisations toutes causes confondues
Rapport des taux d'incidence pour évaluer l'effet de la vaccination systématique avec le RTS,S/ AS01 sur les hospitalisations toutes causes confondues dans les zones de mise en œuvre par rapport aux zones de comparaison ⁴⁶ Étude pilote de mise en œuvre 2019–2021 (du mois 0 au mois 24)	0.92 (CI 95% 0.83 — 1.03) D'après les données de 27,678 chez les participants 1 études. ⁴⁷			Modérée En raison de l'imprécision importante ⁴⁸	L'introduction du vaccin RTS,S/AS01 a probablement peu ou pas d'effet sur le nombre d'hospitalisations toutes causes confondues

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de vaccin	Intervention Vaccin RTS,S/AS01	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
9 Critique					
Rapport des taux d'incidence pour évaluer l'effet de la vaccination systématique avec le RTS,S/AS01 sur les admissions à l'hôpital avec un test positif pour le paludisme dans les zones de mise en œuvre par rapport aux zones de comparaison ⁴⁹ Étude pilote de mise en œuvre 2019–2021 (du mois 0 au mois 24 9 Critique	0.79 (CI 95% 0.68 — 0.93) D'après les données de 27,678 chez les participants 1 études. ⁵⁰			Elevée ⁵¹	L'introduction du vaccin RTS,S/AS01 est associée à une réduction du nombre d'admissions à l'hôpital avec un test positif pour le paludisme
Efficacité protectrice (%) pour ce qui est de la mortalité toutes causes confondues ; 3 ou 4 doses de vaccin par rapport au témoin ⁵² Essai randomisé de phase 3, 2009–2014 (du mois 0 jusqu'à la fin de l'étude) ; médiane de suivi de 48 mois 9 Critique	D'après les données de 8,922 chez les participants 1 études. ⁵³ (Essais cliniques randomisés)			Faible En raison de l'imprécision très importante ⁵⁴	Il y a eu trop peu de décès pour déterminer l'effet de la vaccination avec le RTS,S/AS01 sur la mortalité toutes causes confondues
Efficacité protectrice (%) pour ce qui est de la mortalité toutes causes confondues ; vaccin seul par rapport à la CPS seule ⁵⁵ Étude randomisée de phase 3b, 2017–2020 ; suivi de 3 ans	12.1 (CI 95% -55.7 — 50.4) D'après les données de 3,953 chez les participants 1 études. ⁵⁶ (Essais cliniques randomisés)	4.59 pour 1000 Différence:	3.97 pour 1000 0.62 moins de pour 1000 (CI 95% 1.97 moins de — 1.45 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ⁵⁷	Il pourrait y avoir peu ou pas de différence entre la vaccination avec le RTS,S/AS01 et l'administration de la CPS sur le nombre de décès toutes causes confondues

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de vaccin	Intervention Vaccin RTS,S/AS01	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
9 Critique					
Efficacité protectrice (%) de l'association vaccin + CPS par rapport à la CPS seule pour ce qui est de la mortalité toutes causes confondues ⁵⁸ Étude randomisée de phase 3b, 2017–2020 ; suivi de 3 ans 9 Critique	52.3 (CI 95% 4.99 — 76) D'après les données de 3,932 chez les participants 1 études. ⁵⁹ (Essais cliniques randomisés)	4.59 pour 1000 Différence:	2.18 pour 1000 2.41 moins de pour 1000 (CI 95% 0.75 moins de — 3.35 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁶⁰	L'association de la vaccination avec le RTS,S/AS01 et de la CPS est probablement associée à une réduction du nombre de décès toutes causes confondues
Rapport des taux d'incidence de la méningite ; 3 ou 4 doses de vaccin par rapport au témoin ⁶¹ Post-hoc analysis of Ph 3 randomized trial 2009–2014 9 Critique	10.5 (CI 95% 1.41 — 78) D'après les données de 8,922 chez les participants 1 études. ⁶²			Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁶³	Il y avait trop peu de cas de méningite pour déterminer s'il existe une association avec la vaccination avec le RTS,S/AS01
Rapport des taux d'incidence de la méningite avec le vaccin seul par rapport à la CPS seule par rapport à l'association vaccin + CPS ⁶⁴ Étude randomisée de phase 3b, 2017–2020 ; suivi de 3 ans 9 Critique	D'après les données de 6,861 chez les participants 1 études. ⁶⁵ (Essais cliniques randomisés)			Faible En raison de l'imprécision très importante ⁶⁶	Il n'y pas eu de cas de méningite, ce qui n'a pas permis de déterminer s'il existe une association avec la vaccination avec le RTS,S/AS01
Rapport des taux d'incidence des admissions à l'hôpital avec une méningite ; zones avec mise en œuvre du vaccin par rapport aux zones de comparaison ⁶⁷	0.81 (CI 95% 0.43 — 1.55) D'après les données de 27,678 chez les participants 1 études. ⁶⁸			Modérée En raison de l'imprécision importante ⁶⁹	Il n'y a vraisemblablement pas d'élément indiquant que l'introduction du vaccin RTS,S/AS01 soit associée à une augmentation des admissions à l'hôpital avec une méningite

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de vaccin	Intervention Vaccin RTS,S/AS01	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Étude pilote de mise en œuvre 2019–2021 (du mois 0 au mois 24) 9 Critique					
Rapport des taux d'incidence d'un possible neuropaludisme ; groupes avec schéma de vaccination à 4 doses ou 3 doses par rapport au groupe témoin ⁷⁰ Analyse post-hoc de l'essai randomisé de phase 3, 2009–2014 9 Critique	2.15 (CI 95% 1.1 — 4.3) D'après les données de 8,922 chez les participants 1 études. ⁷¹			Très faible En raison du risque très important de biais et de l'imprécision importante ⁷²	Il existe une incertitude sur le fait de savoir si la vaccination avec le RTS,S/AS01 est associée à une augmentation des cas de neuropaludisme
Rapport des taux d'incidence du neuropaludisme avec le vaccin seul par rapport à la CPS seule par rapport à l'association vaccin + CPS ⁷³ Étude randomisée de phase 3b, 2017–2020 ; suivi de 3 ans 9 Critique	D'après les données de 5,920 chez les participants 1 études. ⁷⁴ (Essais cliniques randomisés)			Faible En raison de l'imprécision très importante ⁷⁵	Il y avait trop peu de cas de neuropaludisme pour déterminer s'il existe une association avec la vaccination avec le RTS,S/AS01
Rapport des taux d'incidence des admissions à l'hôpital avec un neuropaludisme ; zones avec mise en œuvre du vaccin par rapport aux zones de comparaison ⁷⁶ Étude pilote de mise en œuvre 2019–2021 (du mois 0 au mois 24) 9 Critique	0.77 (CI 95% 0.44 — 1.35) D'après les données de 27,678 chez les participants 1 études. ⁷⁷			Modérée En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante ⁷⁸	Il n'y a vraisemblablement pas d'élément indiquant que l'introduction du vaccin RTS,S/AS01 soit associée à une augmentation des admissions à l'hôpital avec un neuropaludisme

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de vaccin	Intervention Vaccin RTS,S/AS01	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Rapport du risque entre les filles et les garçons pour ce qui est de l'effet du vaccin sur la mortalité toutes causes confondues ; groupes avec schéma de vaccination à 4 doses ou 3 doses par rapport au groupe témoin ⁷⁹ Analyse post-hoc de l'essai randomisé de phase 3, 2009–2014 9 Critique	1.5 (CI 95% 1.03 — 2.08) D'après les données de 8,922 chez les participants 1 études. ⁸⁰			Faible En raison de l'imprécision très importante ⁸¹	La vaccination avec le RTS,S/AS01 pourrait être associée à une augmentation des décès chez les filles et à une diminution des décès chez les garçons
Rapport du risque entre les filles et les garçons pour ce qui est de l'effet du vaccin sur la mortalité toutes causes confondues ; vaccin seul par rapport à la CPS seule ⁸² Étude randomisée de phase 3b, 2017–2020 ; suivi de 3 ans 9 Critique	1.8 (CI 95% 0.56 — 5.79) D'après les données de 3,953 chez les participants 1 études. ⁸³ (Essais cliniques randomisés)			Faible En raison de l'imprécision très importante ⁸⁴	Il pourrait n'y avoir aucun élément indiquant que l'effet de la vaccination avec le RTS,S/AS01 est différent entre les filles et les garçons
Rapport du risque entre les filles et les garçons pour ce qui est de l'effet du vaccin sur la mortalité toutes causes confondues ; association vaccin + CPS par rapport à la CPS seule ⁸⁵ Étude randomisée de phase 3b, 2017–2020 ; suivi de 3 ans 9 Critique	0.35 (CI 95% 0.06 — 1.98) D'après les données de 3,932 chez les participants 1 études. ⁸⁶ (Essais cliniques randomisés)			Faible En raison de l'imprécision très importante ⁸⁷	Il pourrait n'y avoir aucun élément indiquant que l'effet de la vaccination avec le RTS,S/AS01 est différent entre les filles et les garçons

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de vaccin	Intervention Vaccin RTS,S/AS01	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Rapport du risque entre les filles et les garçons pour ce qui est de l'effet du vaccin sur la mortalité toutes causes confondues ; zones avec mise en œuvre du vaccin par rapport aux zones de comparaison ⁸⁸ Étude pilote de mise en œuvre 2019–2021 (du mois 0 au mois 24) 9 Critique	1.08 (CI 95% 0.93 — 1.25) D'après les données de 13,682 chez les participants 1 études. ⁸⁹			Modérée En raison de l'imprécision importante (absence d'une puissance suffisante pour évaluer l'impact global sur la mortalité toutes causes confondues, mais possibilité de détecter un déséquilibre entre les sexes pour ce qui est de la mortalité toutes causes confondues) ⁹⁰	Il n'y a vraisemblablement aucun élément indiquant que l'effet de l'introduction du vaccin RTS,S/AS01 sur la mortalité toutes causes confondues est différent entre les filles et les garçons

1. Accès palustres (du mois 0 à la fin de l'étude ; suivi médian : 48 mois) (analyse en ITT modifiée) déterminés tels que : présence de la maladie chez un enfant emmené dans un établissement participant à l'étude avec une mesure de la température de 37,5 °C et une parasitémie avec des formes asexuées de *P. falciparum* à une densité >5000 parasites par millimètre cube, ou cas de paludisme répondant à la définition d'un cas primaire du paludisme grave. Définition d'un cas primaire de paludisme grave : parasitémie asexuée à *P. falciparum* à une densité >5000 parasites par millimètre cube avec un ou plusieurs marqueurs de gravité de la maladie, sans diagnostic de maladie concomitante. Les marqueurs d'une forme grave de la maladie étaient les suivants : prostration, détresse respiratoire, score de coma de Blantyre de 2 (sur une échelle de 0 à 5 – les scores plus élevés indiquant un niveau de conscience plus élevé), au moins deux convulsions observées ou signalées, hypoglycémie, acidose, taux élevé de lactate ou taux d'hémoglobine <5 g par décilitre. Les maladies concomitantes étaient une pneumonie confirmée par radiographie, une méningite établie par l'analyse du liquide céphalorachidien, une bactériémie ou une gastro-entérite avec déshydratation sévère. Groupe à quatre doses = trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1 et 2, et une dose de rappel au mois 20. Le groupe témoin a reçu un autre vaccin aux mois 0, 1, 2 et 20. Efficacité protectrice = (1-rapport de risque). Analyse per protocole : efficacité du vaccin (EV) de 28,5 % (IC à 95 % : 6,3–45,7)
2. [168]. Le nombre de cas évités au fil du temps correspond à la somme des différences sur trois mois dans le nombre estimé de cas entre le groupe témoin et le groupe RTS,S/AS01 (les groupes R3R et R3C ont été combinés pour l'analyse jusqu'au moment de la dose de rappel, puis R3R [avec rappel] et R3C [sans rappel] ont été séparés ensuite), et est exprimé pour 1000 participants vaccinés. Parmi les enfants plus âgés, dans les 12 mois qui ont suivi l'administration des trois premières doses, l'efficacité du vaccin vis-à-vis du paludisme clinique (non compliqué et grave) s'établissait à 51 % (IC à 95 % : 47–55) (analyse per protocole).. **Références à l'appui:** [168],
- 3, 5, 10, 31, 34, 40, 43, 55, 58, 64, 73, 82, 85. Des enfants âgés de 5 à 17 mois ont été répartis dans les différents groupes de l'étude par tirage au sort pour recevoir de la sulfadoxine-pyriméthamine et de l'amodiaquine (CPS = groupe chimioprévention seule), le vaccin antipaludique RTS,S/AS01E (RTS,S = groupe vaccin seul) ou la chimioprévention avec le vaccin RTS,S/AS01E (RTS,S + CPS = groupe association).
4. [170]. Dans le groupe vaccin RTS,S seul, 1540 cas de paludisme clinique ont été observés sur un total de 5535,7 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 278 cas (IC à 95 % : 264,6–292,4) pour 1000 personnes-années à risque. Dans le groupe CPS seule, 1661 cas ont été observés sur un total de 5449,9 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 305 cas (IC à 95 % : 290,5–319,8) pour 1000 personnes-années à risque.. **Références à l'appui:** [170], Les IC à 90, 95 et 99 % pour le rapport de risque (HR) excluaient tous la marge de non-infériorité qui avait été préalablement définie à 1,20. .
6. [170]. Dans le groupe association RTS,S + CPS, 624 cas de paludisme clinique ont été observés sur un total de 5508,0 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 113 cas (IC à 95 % : 104,7–122,5) pour 1000 personnes-années à risque. Dans le groupe CPS seule, 1661 cas ont été observés sur un total de 5449,9 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 305 cas (IC à 95 % : 290,5–319,8) pour 1000 personnes-années à risque.. **Références à l'appui:** [170],
7. Paludisme grave déterminé avec une parasitémie asexuée à *P. falciparum* à une densité >5000 parasites par millimètre cube avec au moins un marqueur de gravité de la maladie, en l'absence d'un diagnostic de maladie concomitante. Les marqueurs d'une forme grave de la maladie étaient : prostration, détresse respiratoire, score de coma de Blantyre de 2 (sur une échelle de 0 à 5 – les scores plus élevés indiquant un niveau de conscience plus élevé), au moins deux convulsions observées ou signalées, hypoglycémie,

acidose, taux élevé de lactate ou taux d'hémoglobine <5 g par décilitre. Les maladies concomitantes étaient une pneumonie confirmée par radiographie, une méningite établie par l'analyse du liquide céphalorachidien, une bactériémie ou une gastro-entérite avec déshydratation sévère. Groupe à 4 doses = trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1 et 2, et une dose de rappel au mois 20. Le groupe témoin a reçu un autre vaccin aux mois 0, 1, 2 et 20. Efficacité protectrice = (1-rapport de risque). Analyse per protocole : efficacité du vaccin (EV) de 28,5 % (IC à 95 % : 6,3–45,7)

8. [168]. Parmi les enfants plus âgés, dans les 12 mois qui ont suivi l'administration des trois premières doses, l'efficacité du vaccin vis-à-vis du paludisme grave s'établissait à 45 % (IC à 95 % : 22–60) (analyse per protocole).. **Références à l'appui:** [168], Analyse PP : EV = 28,5 % (IC à 95 % : 6,3–45,7). Le nombre de cas évités au fil du temps correspond à la somme des différences sur trois mois dans le nombre estimé de cas entre le groupe témoin et le groupe RTS,S/AS01 (les groupes R3R et R3C ont été combinés pour l'analyse jusqu'au moment de la dose de rappel, puis R3R [avec rappel] et R3C [sans rappel] ont été séparés ensuite), et est exprimé pour 1000 participants vaccinés.

9, 39. **Risque de biais: aucun(e).** L'étude a été jugée comme présentant un risque de biais incertain en raison de la forte implication du bailleur de fonds dans le projet ; cependant, elle n'a pas fait l'objet d'une rétrogradation en raison d'un risque de biais car il s'agissait du seul aspect problématique et des experts indépendants qui ont soigneusement examiné l'étude ont considéré qu'elle avait été bien menée. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

11. [170]. Dans le groupe vaccin seul, 37 cas de paludisme grave (parmi lesquels 25 correspondaient à de l'anémie palustre sévère) ont été observés sur un total de 5535,7 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 6,7 cas de paludisme grave (IC à 95 % : 4,8–9,2) pour 1000 personnes-années à risque. Dans le groupe CPS seule, 37 cas (dont 31 cas d'anémie palustre sévère) ont été observés sur un total de 5449,9 personnes-années à risque, soit un taux de 6,8 cas (IC à 95 % : 4,9–9,4) pour 1000 personnes-années à risque.. **Références à l'appui:** [170], La plupart des cas de paludisme grave correspondaient à de l'anémie palustre sévère (vaccin : 25/37 ; CPS : 31/37).

12, 24, 33, 36, 42, 45, 57, 84, 87. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Rétrogradation de deux échelons en raison de l'imprécision : peu d'événements et un IC très large qui inclut la possibilité d'effets bénéfiques et d'effets néfastes. **Biais de publication: aucun(e).**

13. 13. Des enfants âgés de 5 à 17 mois ont été répartis dans les différents groupes de l'étude par tirage au sort pour recevoir de la sulfadoxine-pyriméthamine et de l'amodiaquine (CPS = groupe chimioprévention seule), le vaccin antipaludique RTS,S/AS01E (RTS,S = groupe vaccin seul) ou la chimioprévention avec le vaccin RTS,S/AS01E (RTS,S + CPS = groupe association).

14. [170]. Dans le groupe association RTS,S + CPS, 11 cas de paludisme grave (parmi lesquels 10 correspondaient à de l'anémie palustre sévère) ont été observés sur un total de 5508 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 2,0 cas de paludisme grave (IC à 95 % : 1,1–3,6) pour 1000 personnes-années à risque. Dans le groupe CPS seule, 37 cas (dont 31 cas d'anémie palustre sévère) ont été observés sur un total de 5449,9 personnes-années à risque, soit un taux de 6,8 cas (IC à 95 % : 4,9–9,4) pour 1000 personnes-années à risque.. **Références à l'appui:** [170],

15, 60. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Rétrogradation d'un échelon en raison de l'imprécision : peu d'événements et un IC large. **Biais de publication: aucun(e).**

16. Étude pilote de mise en œuvre conçue pour être analysée selon une méthodologie « avec témoin et randomisation par grappes ». Dans les trois pays, il y a eu un total de 27 678 admissions dans les hôpitaux sentinelles chez des enfants âgés de 1 à 59 mois durant la période allant de l'introduction du vaccin au 30 avril 2021 : 4853 étaient éligibles à la vaccination en fonction de leur date de naissance sur un total de 13 918 admissions dans les zones où le vaccin a été administré (zones de mise en œuvre) ; 5141 étaient éligibles à la vaccination sur un total de 13 760 admissions dans les zones de comparaison.

17. [180]. Parmi les enfants en âge d'avoir reçu les trois premières doses du vaccin RTS,S/AS01, il y a eu un total de 1107 admissions avec un paludisme grave (sur un total de 9994 admissions d'enfants ayant l'âge d'être vaccinés) : 418 dans les zones de mise en œuvre et 689 dans les zones de comparaison. Parmi les enfants qui n'étaient pas éligibles à la vaccination, il y a eu 2703 admissions pour paludisme grave au total (sur un total de 17 684 admissions d'enfants n'ayant pas l'âge d'être vaccinés) : 1313 dans les zones de mise en œuvre et 1390 dans les zones de comparaison. Le rapport des taux d'incidence comparant l'incidence des admissions avec un paludisme grave entre les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison était de 0,70 (IC à 95 % : 0,54–0,92), soit une réduction de 30 % (IC à 95 % : 8 %–46 %) ; aucun élément n'indiquait qu'il y avait une différence d'efficacité entre le neuropaludisme et d'autres formes de paludisme grave..

18. **Risque de biais: aucun(e).** Pas de rétrogradation en raison du risque de biais bien qu'il s'agisse d'une étude ouverte car d'après les résultats de l'enquête auprès des ménages, aucun élément n'indique que l'introduction du vaccin RTS,S/AS01 a eu un effet négatif sur l'adoption d'autres vaccins pédiatriques, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, les comportements de recours aux soins ou le comportement des agents de santé vis-à-vis du dépistage et du traitement des maladies fébriles. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Rétrogradation d'un échelon en raison de l'imprécision : peu d'événements et un IC large. **Biais de publication: aucun(e).**

19. Tableau clinique défini par : un taux d'hémoglobine documenté <5,0 g par décilitre lors de la présentation au système de surveillance, en association avec une parasitémie à *P. falciparum* à une densité >5000 parasites par millimètre cube. Groupe à 4 doses = trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1 et 2, et une dose de rappel au mois 20. Le groupe témoin a reçu un autre vaccin

aux mois 0, 1, 2 et 20. Efficacité protectrice = (1-rapport de risque).

20, 29, 38. [168].

21, 30. **Risque de biais: aucun(e)**. L'étude a été jugée comme présentant un risque de biais incertain en raison de la forte implication du bailleur de fonds dans le projet ; cependant, elle n'a pas fait l'objet d'une rétrogradation en raison d'un risque de biais car il s'agissait du seul aspect problématique et des experts indépendants qui ont soigneusement examiné l'étude ont considéré qu'elle avait été bien menée. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux**. Rétrogradation d'un échelon en raison de l'imprécision : peu d'événements et un IC large. **Biais de publication: aucun(e)**.

22. Des enfants âgés de 5 à 17 mois ont été répartis dans les différents groupes de l'étude par tirage au sort pour recevoir de la sulfadoxine-pyriméthamine et de l'amodiaquine (CPS = groupe chimioprévention seule), le vaccin antipaludique RTS,S/AS01E (RTS,S = groupe vaccin seul) ou la chimioprévention avec le vaccin RTS,S/AS01E (RTS,S + CPS = groupe association).

23. [170]. Dans le groupe vaccin seul, 25 cas d'anémie palustre sévère ont été observés sur un total de 5535,7 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 4,52 cas (IC à 95 % : 3,05–6,68) pour 1000 personnes-années à risque. Dans le groupe CPS seule, 31 cas ont été observés sur un total de 5449,9 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 5,69 cas (IC à 95 % : 4,00–8,09) pour 1000 personnes-années à risque.. **Références à l'appui:** [170],

25. Des enfants âgés de 5 à 17 mois ont été répartis dans les différents groupes de l'étude par tirage au sort pour recevoir de la sulfadoxine-pyriméthamine et de l'amodiaquine (CPS = groupe chimioprévention seule), le vaccin antipaludique RTS,S/AS01E (RTS,S = groupe vaccin seul) ou la chimioprévention avec le vaccin RTS,S/AS01E (RTS,S + CPS = groupe association).

26. [170]. Dans le groupe association RTS,S + CPS, 10 cas d'anémie palustre sévère ont été observés sur un total de 5508 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 1,82 cas (IC à 95 % : 0,977–3,370) pour 1000 personnes-années à risque. Dans le groupe CPS seule, 31 cas ont été observés sur un total de 5449,9 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 5,69 cas (IC à 95 % : 4,00–8,09) pour 1000 personnes-années à risque.. **Références à l'appui:** [170],

27. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux**. Rétrogradation d'un échelon en raison de l'imprécision : peu d'événements et un IC très large. **Biais de publication: aucun(e)**.

28, 37. Groupe à 4 doses = trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1 et 2, et une dose de rappel au mois 20. Le groupe témoin a reçu un autre vaccin aux mois 0, 1, 2 et 20. Efficacité protectrice = (1-rapport de risque).

32. [170]. Dans le groupe vaccin seul, 21 évènements de transfusion sanguine ont été observés sur un total de 5535,7 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 3,79 évènements (IC à 95 % : 2,47–5,82) pour 1000 personnes-années à risque. Dans le groupe CPS seule, 23 évènements ont été observés sur un total de 5449,9 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 4,22 évènements (IC à 95 % : 2,80–6,35) pour 1000 personnes-années à risque.. **Références à l'appui:** [170],

35. [170]. Dans le groupe association RTS,S + CPS, 8 évènements de transfusion sanguine ont été observés sur un total de 5508,0 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 1,45 évènements (IC à 95 % : 0,726–2,900) pour 1000 personnes-années à risque. Dans le groupe CPS seule, 23 évènements ont été observés sur un total de 5449,9 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 4,22 évènements (IC à 95 % : 2,80–6,35) pour 1000 personnes-années à risque.. **Références à l'appui:** [170],

41. [170]. Dans le groupe vaccin seul, 73 évènements ont été observés sur un total de 5535,7 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 13,2 évènements (IC à 95 % : 10,5–16,6) pour 1000 personnes-années à risque. Dans le groupe CPS seule, 60 évènements ont été observés sur un total de 5449,9 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 11,0 évènements (IC à 95 % : 8,55–14,2) pour 1000 personnes-années à risque..

44. [170]. Dans le groupe association RTS,S + CPS, 49 évènements ont été observés sur un total de 5508,0 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 8,90 évènements (IC à 95 % : 6,72–11,8) pour 1000 personnes-années à risque. Dans le groupe CPS seule, 60 évènements ont été observés sur un total de 5449,9 personnes-années à risque, soit un taux d'incidence de 11,00 évènements (IC à 95 % : 8,55–14,2) pour 1000 personnes-années à risque.. **Références à l'appui:** [170],

46. Étude pilote de mise en œuvre conçue pour être analysée selon une méthodologie « avec témoin et randomisation par grappes ». Dans les trois pays, il y a eu un total de 27 678 admissions dans les hôpitaux sentinelles chez des enfants âgés de 1 à 59 mois durant la période allant de l'introduction du vaccin au 30 avril 2021 : 4853 étaient éligibles à la vaccination en fonction de leur date de naissance sur un total de 13 918 admissions dans les zones où le vaccin était administré (zones de mise en œuvre) ; 5141 étaient éligibles à la vaccination sur un total de 13 760 admissions dans les zones de comparaison.

47. [180]. Le paludisme grave a représenté 19 % de toutes les admissions dans les hôpitaux sentinelles (avec au moins une nuitée) dans les zones de comparaison parmi les enfants en âge de recevoir trois doses de vaccin antipaludique. Dans cette tranche d'âge, il y a eu un total de 3196 admissions dans les hôpitaux sentinelles dans les zones de mise en œuvre et de 3569 admissions dans les zones de comparaison. Le rapport des taux comparant l'incidence des hospitalisations toutes causes confondues entre les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison, pour cette tranche d'âge, était de 0,92 (IC à 95 % : 0,83–1,03), soit une réduction de 8 % (IC à 95 % : -3 %–17 %)..

48. **Risque de biais: aucun(e)**. Pas de rétrogradation en raison du risque de biais bien qu'il s'agisse d'une étude ouverte car d'après les résultats de l'enquête auprès des ménages, aucun élément n'indique que l'introduction du vaccin RTS,S/AS01 a eu un effet négatif sur l'adoption d'autres vaccins pédiatriques, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, les comportements de recours aux soins ou le comportement des agents de santé vis-à-vis du dépistage et du traitement des maladies fébriles. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux**. Rétrogradation d'un échelon en raison de l'imprécision : IC large qui inclut la

possibilité d'effets bénéfiques et d'effets néfastes. La puissance statistique de l'étude ne permet qu'une analyse groupée. Les estimations par pays sont variables, mais les intervalles de confiance sont larges et cohérents avec l'effet groupé. **Biais de publication: aucun(e).**

49. Étude pilote de mise en œuvre conçue pour être analysée selon une méthodologie « avec témoin et randomisation par grappes ». Dans les trois pays, il y a eu un total de 27 678 admissions dans les hôpitaux sentinelles parmi les enfants âgés de 1 à 59 mois durant la période allant de l'introduction du vaccin au 30 avril 2021 : 4853 étaient éligibles à la vaccination en fonction de leur date de naissance sur un total de 13 918 admissions dans les zones où le vaccin était administré (zones de mise en œuvre) ; 5141 étaient éligibles à la vaccination sur un total de 13 760 admissions dans les zones de comparaison.

50. [180]. Les patients admis dans les hôpitaux sentinelles ont été systématiquement testés pour l'infection palustre par un test de diagnostic rapide (TDR) ou microscopie. Les résultats des tests étaient disponibles pour 88 % des 27 678 patients admis au total. Parmi les enfants en âge d'avoir reçu les trois premières doses du vaccin, le nombre de patients admis avec un test positif pour le paludisme était de 2630 : 1075 dans les zones de mise en œuvre et 1555 dans les zones de comparaison. Le rapport des taux comparant l'incidence des hospitalisations avec un test positif pour le paludisme entre les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison était de 0,79 (IC à 95 % : 0,68–0,93), soit une réduction de 21 % (IC à 95 % : 7 %–32 %).

51. **Risque de biais: aucun(e).** Pas de rétrogradation en raison du risque de biais bien qu'il s'agisse d'une étude ouverte car d'après les résultats de l'enquête auprès des ménages, aucun élément n'indique que l'introduction du vaccin RTS,S/AS01 a eu un effet négatif sur l'adoption d'autres vaccins pédiatriques, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, les comportements de recours aux soins ou le comportement des agents de santé vis-à-vis du dépistage et du traitement des maladies fébriles. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: aucun(e).** **Biais de publication: aucun(e).**

52. Groupe à 4 doses = trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1 et 2, et une dose de rappel au mois 20. Groupe à 3 doses = trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1 et 2, et une dose d'un autre vaccin au mois 20. Le groupe témoin a reçu un autre vaccin aux mois 0, 1, 2 et 20. Efficacité protectrice = (1-rapport de risque).

53. [168]. Groupe à quatre doses : 61 décès (13 dus au paludisme)/2976 enfants + groupe à trois doses : 51 décès (17 dus au paludisme)/2972 enfants vs groupe témoin: 46 décès (13 dus au paludisme)/2974 enfants..

54. **Risque de biais: aucun(e).** L'étude a été jugée comme présentant un risque de biais incertain en raison de la forte implication du bailleur de fonds dans le projet ; cependant, elle n'a pas fait l'objet d'une rétrogradation en raison d'un risque de biais car il s'agissait du seul aspect problématique et des experts indépendants qui ont soigneusement examiné l'étude ont considéré qu'elle avait été bien menée. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: très sérieux.** Rétrogradation de deux échelons en raison de l'imprécision : peu d'événements et un IC très large qui inclut la possibilité d'effets bénéfiques et d'effets néfastes. **Biais de publication: aucun(e).**

56. [170]. Dans le groupe vaccin seul, 22 décès ont été observés au total sur 1734 participants, soit 3,97 décès (IC à 95 % : 2,92–6,04) pour 1000 personnes-années à risque. Dans le groupe CPS seule, 25 décès ont été observés au total sur 1716 participants, soit 4,59 décès (IC à 95 % : 3,10–6,79) pour 1000 personnes-années à risque..

59. [170]. Dans le groupe association RTS,S + CPS, 12 décès ont été observés au total sur 1740 enfants, soit 2,18 décès (IC à 95 % : 1,24–3,84) pour 1000 personnes-années à risque. Dans le groupe CPS seule, 25 décès ont été observés au total sur 1716 enfants, soit 4,59 décès (IC à 95 % : 3,10–6,79) pour 1000 personnes-années à risque..

61. Analyse en ITTm. Groupe à 4 doses = trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1 et 2, et une dose de rappel au mois 20. Groupe à 3 doses = trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1 et 2, et une dose d'un autre vaccin au mois 20. Le groupe témoin a reçu un autre vaccin aux mois 0, 1, 2 et 20. Efficacité protectrice = (1-rapport de risque).

62. [168]. 11/2976 dans le groupe à 4 doses + 10/2972 dans le groupe à 3 doses vs. 1/2974 dans le groupe témoin..

63. **Risque de biais: sérieux.** Ce critère n'avait pas été spécifié dans le protocole (analyse post-hoc). L'étude a été jugée comme présentant un risque de biais incertain en raison de la forte implication du bailleur de fonds dans le projet. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: sérieux.** Rétrogradation d'un échelon en raison de l'imprécision : peu d'événements et un IC large. **Biais de publication: aucun(e).**

65. [170]. Huit suspicions cliniques de méningite (quatre dans le groupe CPS seule, trois dans le groupe vaccin RTS,S seul et un dans le groupe association RTS,S + CPS) ont été examinées plus avant par ponction lombaire, mais il n'y a eu aucune confirmation (0 cas avéré de méningite)..

66. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: très sérieux.** Rétrogradation de deux échelons en raison de l'imprécision : aucun événement déclaré dans aucun groupe. **Biais de publication: aucun(e).**

67. Étude pilote de mise en œuvre conçue pour être analysée selon une méthodologie « avec témoin et randomisation par grappes ». Pour pouvoir exclure une association avec la méningite de l'ampleur observée dans l'essai de phase 3, il serait nécessaire d'exclure des rapports de taux d'environ 10,5 (4,5 en tenant compte des facteurs « couverture » et « contamination ») ou plus. Dans les trois pays, il y a eu un total de 27 678 admissions dans les hôpitaux sentinelles chez des enfants âgés de 1 à 59 mois durant la période allant de l'introduction du vaccin au 30 avril 2021 : 4853 étaient éligibles à la vaccination en fonction de leur date de naissance sur un total de 13 918 admissions dans les zones où le vaccin était administré (zones de mise en œuvre) ; 5141 étaient éligibles à la vaccination sur un total de 13 760 admissions dans les zones de comparaison.

68. [180]. Au total, 4311 cas suspects de méningite ont fait l'objet d'un examen approfondi. Des ponctions lombaires ont été réalisées

chez 2652 (62 %) de ces patients, et une analyse par PCR des échantillons de liquide céphalorachidien (LCR) était disponible pour 2249 patients (52 %). Au total, 51 cas de méningite probable ou confirmée ont été observés dans les hôpitaux sentinelles parmi les tranches d'âge des enfants pouvant prétendre à la vaccination antipaludique : 27 dans les zones de mise en œuvre et 24 dans les zones de comparaison. Parmi les tranches d'âge ne pouvant pas prétendre à la vaccination antipaludique, il y avait 79 cas probables ou confirmés de méningite : 44 dans les zones de mise en œuvre et 35 dans les zones de comparaison. Le rapport des taux d'incidence comparant les taux d'admission avec méningite dans les zones de mise en œuvre et dans les zones de comparaison, parmi les enfants éligibles à la vaccination, était de 0,81 (IC à 95 % : 0,43–1,55). Il n'y avait donc aucun élément indiquant que l'introduction du vaccin antipaludique entraînait une augmentation de l'incidence des admissions à l'hôpital avec une méningite. Le nombre de cas et la couverture vaccinale étaient suffisamment élevés pour détecter un excédent de cas de l'ampleur observée dans l'essai de phase 3, le cas échéant. Parmi les patients atteints d'une méningite probable ou confirmée dans les tranches d'âge éligibles à la vaccination dans les zones de mise en œuvre, 41 % (11/27) avaient reçu le vaccin RTS,S/AS01, contre 53 % (2491/4672) pour toutes les autres admissions à l'hôpital dans cette tranche d'âge dans les zones de mise en œuvre (odds ratio, ajusté en fonction du pays et de l'âge : 0,73 [IC à 95 % : 0,31–1,71]). Les résultats de la PCR ont montré que seulement 15 % (8/55) des échantillons prélevés sur des cas confirmés présentaient des sérotypes qui pourraient être évités par la vaccination avec le vaccin anti-Hib ou le vaccin antipneumococcique (c'est-à-dire contre *Haemophilus influenzae* de type b ou contre les sérotypes vaccinaux de *Streptococcus pneumoniae*).

69. Risque de biais: aucun(e). Pas de rétrogradation en raison du risque de biais bien qu'il s'agisse d'une étude ouverte car d'après les résultats de l'enquête auprès des ménages, aucun élément n'indique que l'introduction du vaccin RTS,S/AS01 a eu un effet négatif sur l'adoption d'autres vaccins pédiatriques, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, les comportements de recours aux soins ou le comportement des agents de santé vis-à-vis du dépistage et du traitement des maladies fébriles. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: sérieux.** Rétrogradation d'un échelon en raison de l'imprécision : IC large qui inclut la possibilité d'effets bénéfiques et d'effets néfastes. La rétrogradation n'a été que de 1 échelon car le résultat exclut un effet de l'ampleur qui a été observée dans l'essai de phase 3 (RR = 4,5–10,5), après avoir pris en compte les taux d'adoption du vaccin dans l'étude pilote. **Biais de publication: aucun(e).**

70. Analyse de sous-groupes non planifiée : le groupe à 4 doses a reçu trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1 et 2 et une dose de rappel au mois 20 ; le groupe à 3 doses a reçu trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1 et 2, et une dose d'un autre vaccin au mois 20 ; et le groupe témoin a reçu un autre vaccin aux mois 0, 1, 2 et 20.

71. [168]. Dans le contexte d'une diminution globale du paludisme grave, une analyse en sous-groupes non planifiée des mois d'étude 0 à 20 a mis en évidence 13 cas de neuropaludisme possible d'après l'examen des dossiers et l'avis d'experts dans le groupe combiné 3 et 4 doses de vaccin RTS,S/AS01, contre 7 dans le groupe témoin (randomisation 2:1). Du 21^e mois jusqu'à la fin de l'étude, il y a eu 7 cas de neuropaludisme dans le groupe ayant reçu 4 doses de RTS,S/AS01, 8 cas dans le groupe ayant reçu 3 doses de RTS,S/AS01 et 2 cas dans le groupe témoin.

72. **Risque de biais: très sérieux.** Rétrogradation de deux échelons en raison du risque de biais : il s'agissait d'une analyse post-hoc fondée sur un algorithme imprécis, suivie de l'examen des dossiers et de l'examen par un comité d'experts. Le neuropaludisme est un diagnostic difficile à poser en temps réel et encore plus difficile à poser avec l'examen des dossiers. L'étude a été jugée comme présentant un risque de biais incertain en raison de la forte implication du bailleur de fonds dans le projet ; cependant, elle n'a pas fait l'objet d'une rétrogradation en raison de ce risque de biais. Study was rated as unclear risk of bias due to heavy involvement of the funder in the project; however, it has not been downgraded for risk of bias for this reason. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: sérieux.** Rétrogradation d'un échelon en raison de l'imprécision : peu d'événements et un IC large. **Biais de publication: aucun(e).**

74. [170]. En raison de l'absence de cas dans le groupe de référence, il n'a pas été possible de calculer le rapport des taux d'incidence chez les personnes vaccinées. Il n'y a eu aucun cas de neuropaludisme dans le groupe CPS seule, 4 cas dans le groupe vaccin RTS,S seul (0,723 cas pour 1000 personnes-années à risque ; IC à 95 % : 0,271–1,930) et 1 cas dans le groupe association RTS,S + CPS (0,182 cas pour 1000 personnes-années à risque ; IC à 95 % : 0,026–1,290).

75. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: très sérieux.** Rétrogradation de deux échelons en raison de l'imprécision : très peu d'événements et aucun dans le bras témoin. **Biais de publication: aucun(e).**

76. Étude pilote de mise en œuvre conçue pour être analysée selon une méthodologie « avec témoin et randomisation par grappes ». Pour pouvoir exclure une association avec le neuropaludisme de l'ampleur observée dans l'essai de phase 3, il serait nécessaire d'exclure des rapports de taux d'environ 2,2 (1,6 en tenant compte d'une couverture de 60 % et d'une contamination de 5 %) ou plus. Dans les trois pays, il y a eu un total de 27 678 admissions dans les hôpitaux sentinelles chez des enfants âgés de 1 à 59 mois durant la période allant de l'introduction du vaccin au 30 avril 2021 : 4853 étaient éligibles à la vaccination en fonction de leur date de naissance sur un total de 13 918 admissions dans les zones où le vaccin était administré (zones de mise en œuvre) ; 5141 étaient éligibles à la vaccination sur un total de 13 760 admissions dans les zones de comparaison.

77. [180]. Il y a eu 55 cas de neuropaludisme, chez lesquels une ponction lombaire a été effectuée pour exclure les cas de méningite probable : 25 dans les zones de mise en œuvre et 30 dans les zones de comparaison. Parmi les tranches d'âge d'enfants non éligibles à la vaccination antipaludique, il y a eu 241 cas de neuropaludisme : 115 dans les zones de mise en œuvre et 126 dans les zones de comparaison. Le rapport des taux d'incidence comparant les taux d'admission à l'hôpital avec un neuropaludisme dans les

zones de mise en œuvre par rapport aux zones de comparaison, chez les enfants éligibles à la vaccination antipaludique, était de 0,77 (IC à 95 % : 0,44–1,35). Le rapport des taux d'incidence pour les admissions avec d'autres formes de paludisme grave à l'exclusion du neuropaludisme était de 0,70 (IC à 95 % : 0,54–0,89). Aucun élément n'indiquait qu'il y avait une différence d'efficacité entre le neuropaludisme et les autres formes de paludisme grave (rapport de taux relatif : 0,94 [IC à 95 % : 0,57–1,56 ; et valeur de p du test d'interaction : 0,808). Lorsque l'analyse a été élargie pour inclure les cas répondant aux critères du neuropaludisme mais chez lesquels une ponction lombaire n'avait pas été effectuée, il y avait un total de 103 cas dans les tranches d'âge éligibles à la vaccination et ayant pu avoir reçu au moins une dose du vaccin antipaludique : 49 dans les zones de mise en œuvre et 54 dans les zones de comparaison. Il y a eu 455 cas dans les tranches d'âge non éligibles à la vaccination antipaludique : 230 dans les zones de mise en œuvre et 225 dans les zones témoins. Le rapport des taux d'incidence comparant les taux d'admission à l'hôpital avec un neuropaludisme (avec la définition de cas plus large) dans les zones de mise en œuvre par rapport aux zones de comparaison, chez les enfants éligibles à la vaccination antipaludique, était de 0,96 (IC à 95 % : 0,61–1,52). Encore une fois, aucun élément n'indiquait qu'il y avait un effet différent entre le neuropaludisme et les autres formes de paludisme grave (valeur de p du test d'interaction : 0,470). Des résultats similaires ont été obtenus lorsque le neuropaludisme était limité aux cas définis comme non réactifs (ou « U » pour unresponsive) sur l'échelle AVPU. Parmi les enfants éligibles à la vaccination, 20 cas parmi ceux observés dans les zones de mise en œuvre et 25 parmi ceux des zones de comparaison répondaient à ce critère plus strict, et l'estimation du rapport des taux était de 0,66 (IC à 95 % : 0,31–1,43). Dans les zones de mise en œuvre, 47 % (23/49) des patients atteints de neuropaludisme dans la tranche d'âge éligible à la vaccination avaient reçu le vaccin RTS,S/AS01, contre 53 % (2479/4650) de tous les autres patients de cette tranche d'âge admis à l'hôpital pour une autre raison (odds ratio, ajusté en fonction du pays et de l'âge : 1,03 ; IC à 95 % : 0,56–1,90 ; l'odds ratio parmi les cas répondant à la définition plus stricte nécessitant une ponction lombaire était de 1,58 ; IC à 95 % : 0,66–3,80). Il n'y avait donc aucun élément indiquant que l'introduction du vaccin antipaludique entraînait une augmentation de l'incidence des admissions à l'hôpital avec un neuropaludisme. Le rapport des taux d'incidence exclut un effet de l'ampleur qui a été observée dans l'essai de phase 3 (RR = 2,2), après avoir pris en compte les taux d'adoption du vaccin dans l'étude pilote..

78. **Risque de biais: aucun(e).** Pas de rétrogradation en raison du risque de biais bien qu'il s'agisse d'une étude ouverte car d'après les résultats de l'enquête auprès des ménages, aucun élément n'indique que l'introduction du vaccin RTS,S/AS01 a eu un effet négatif sur l'adoption d'autres vaccins pédiatriques, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, les comportements de recours aux soins ou le comportement des agents de santé vis-à-vis du dépistage et du traitement des maladies fébriles. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: sérieux.** Rétrogradation d'un échelon en raison de l'imprécision : IC large qui inclut la possibilité d'effets bénéfiques et d'effets néfastes. La puissance statistique de l'étude ne permet qu'une analyse groupée. Les estimations par pays sont variables, mais les intervalles de confiance sont larges et cohérents avec l'effet groupé.

79. Mortalité toutes causes confondues (du mois 0 à la fin de l'étude) (analyse en ITT modifiée). Groupe à 4 doses = trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1 et 2, et une dose de rappel au mois 20. Groupe à 3 doses = trois doses de RTS,S/AS01 aux mois 0, 1 et 2, et une dose d'un autre vaccin au mois 20. Le groupe témoin a reçu un autre vaccin aux mois 0, 1, 2 et 20.

80. [168]. Rapport des taux d'incidence (RTI) des groupes à 4 doses et à 3 doses par rapport au groupe témoin : filles seulement, RTI = 2,0 (IC à 95 % : 1,2–3,4) vs. garçons seulement, RTI = 0,8 (IC à 95 % : 0,5–1,2). Filles seulement : 35 décès (9 dus au paludisme)/1467 filles dans le groupe à 4 doses + 32 décès (8 dus au paludisme)/1500 filles dans le groupe à 3 doses vs. 17 décès (4 dus au paludisme)/1503 filles dans le groupe témoin. Garçons seulement : 26 décès (4 dus au paludisme)/1509 garçons dans le groupe à 4 doses + 19 décès (9 dus au paludisme)/1472 garçons dans le groupe à 3 doses vs. 29 décès (8 dus au paludisme)/1471 garçons dans le groupe témoin..

81. **Risque de biais: aucun(e).** L'étude a été jugée comme présentant un risque de biais incertain en raison de la forte implication du bailleur de fonds dans le projet ; cependant, elle n'a pas fait l'objet d'une rétrogradation en raison d'un risque de biais car il s'agissait du seul aspect problématique et des experts indépendants qui ont soigneusement examiné l'étude ont considéré qu'elle avait été bien menée. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** Pour ce critère de sécurité, nous avons rapporté les résultats combinés pour les enfants ayant reçu 3 ou 4 doses du vaccin ; cependant, il n'a pas fait l'objet d'une rétrogradation en raison du caractère indirect des informations. **Imprécision: très sérieux.** Rétrogradation de deux échelons en raison de l'imprécision : peu d'événements et un IC très large qui inclut la possibilité d'effets bénéfiques et d'effets néfastes. **Biais de publication: aucun(e).**

83. [170]. Paramètre d'interaction entre les sexes : 1,80 (IC à 95 % : 0,56–5,79). RTS,S seul vs CPS seule pour les filles – rapport de risque (RR) : 1,23 (IC à 95 % : 0,51–2,96) ; 11 décès au total, soit 4,15 décès pour 1000 personnes-années à risque (IC à 95 % : 2,30–7,49), ont été enregistrés chez les filles du groupe RTS,S seul, et 9 décès au total, soit 3,42 décès pour 1000 personnes-années à risque (IC à 95 % : 1,78–6,57), ont été enregistrés chez les filles du groupe CPS seule. RTS,S seul vs. CPS seule pour les garçons – RR : 0,68 (IC à 95 % : 0,32–1,47) ; 11 décès au total, soit 3,82 décès pour 1000 personnes-années à risque (IC à 95 % : 2,11–6,89), ont été enregistré chez les garçons du groupe RTS,S seul, tandis que 16 décès au total, soit 5,68 décès pour 1000 personnes-années à risque (IC à 95 % : 3,48–9,27), ont été enregistrés chez les garçons du groupe CPS seule..

86. [170]. Paramètre d'interaction entre les sexes : 0,35 (IC à 95 % : 0,06–1,98). Groupe association RTS, S + CPS vs. groupe CPS seule pour les filles seulement – rapport de risque (RR) : 0,22 (IC à 95 % : 0,05–1,02) ; 2 décès au total, soit 0,75 décès pour 1000 personnes-années à risque (IC à 95 % : 0,19–3,01), ont été enregistrés chez les filles du groupe association RTS, S + CPS, tandis que 9 décès au total, soit 3,42 décès pour 1000 personnes-années à risque (IC à 95 % : 1,78–6,57), ont été enregistrés chez les filles du groupe CPS seule. Groupe association RTS,S + CPS vs. groupe CPS seule pour les garçons seulement – RR : 0,62 (IC à 95 % :

0,28–1,37) ; 10 décès au total, soit 3,51 décès pour 1000 personnes-années à risque (IC à 95 % : 1,89–6,52), ont été enregistrés chez les garçons du groupe association, tandis que 16 décès au total, soit 5,68 décès pour 1000 personnes-années à risque (IC à 95 % : 3,48–9,27), ont été enregistrés chez les garçons du groupe CPS seule..

88. Étude pilote de mise en œuvre conçue pour être analysée selon une méthodologie « avec témoin et randomisation par grappes ». À ce stade, l'analyse ne disposait pas de la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'effet global de l'introduction du vaccin sur la mortalité, mais elle permettait de détecter un déséquilibre entre les sexes dans la mortalité toutes causes confondues de l'ampleur qui a été observée dans l'essai de phase 3 (rapport de mortalité = 1,4 à 1,6) chez les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans environ. Au total, 13 682 décès chez les enfants âgés de 1 à 59 mois ont été signalés dans le cadre de la surveillance de la mortalité au sein de la communauté dans les trois pays depuis le début des vaccinations le 23 avril 2019 jusqu'au 31 mars 2021 (les décès d'avril 2021 ont été exclus car les autopsies verbales n'ont pas toutes été effectuées).

89. [180]. Il n'y avait aucun élément indiquant que l'effet de l'introduction du vaccin RTS,S/AS01 sur la mortalité toutes causes confondues était différent entre les filles et les garçons dans cette tranche d'âge. Si l'on exclut les décès dus à des blessures chez les enfants en âge d'avoir reçu trois doses de vaccin RTS,S/AS01, un total de 2864 décès ont été enregistrés, dont 1421 dans les zones de mise en œuvre et 1443 dans les zones de comparaison. Chez les enfants qui n'étaient pas en âge d'avoir reçu le vaccin, il y a eu 4218 décès dans les zones de mise en œuvre et 3874 dans les zones de comparaison. Le rapport des taux de mortalité dans la tranche d'âge éligible à la vaccination (pour trois doses) entre les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison était de 0,93 (IC à 95 % : 0,84–1,03), soit une réduction de 7 % (IC à 95 % : -3 %–16 %). Il n'y avait aucun élément indiquant que le rapport des taux de mortalité était différent entre les filles et les garçons ; la valeur de p de cette interaction était de 0,343. Le rapport des taux de mortalité était de 0,98 chez les filles et de 0,90 chez les garçons ; le rapport de mortalité relative (filles/garçons) était de 1,08 (IC à 95 % : 0,92–1,28). Lorsque l'analyse a été étendue aux enfants en âge d'avoir reçu au moins une dose du vaccin, des résultats similaires ont été obtenus (rapport des rapports des taux de mortalité : 1,08 ; IC à 95 % : 0,93–1,25 ; valeur de p pour l'interaction : 0,321). Des résultats similaires ont également été obtenus lorsque l'analyse a été refaite pour différentes tranches d'âge d'enfants éligibles à la vaccination (le rapport des taux de mortalité filles/garçons chez les enfants de moins de 18 mois était de 1,10 [IC à 95 % : 0,94–1,29], et chez les enfants âgés de 18 mois et plus, il était de 0,95 [IC à 95 % : 0,70–1,31]). Le statut vaccinal des enfants éligibles à la vaccination qui sont décédés dans les zones de mise en œuvre était similaire chez les filles et les garçons (58,9 % et 57,0 % respectivement). D'après les enquêtes auprès des ménages sur les enfants âgés de 12 à 23 mois, la couverture de la première dose de RTS,S/AS01 était légèrement plus élevée chez les filles que chez les garçons (77,6 % chez les filles et 73,0 % chez les garçons au Ghana ; 75,1 % chez les filles et 70,1 % chez les garçons au Malawi ; et 79,0 % chez les filles et 78,2 % chez les garçons au Kenya). La couverture était similaire pour la troisième dose..

90. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Rétrogradation d'un échelon car à ce stade, l'analyse ne disposait pas de la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'effet global de l'introduction du vaccin sur la mortalité. Cependant, elle avait la puissance statistique nécessaire pour détecter un déséquilibre entre les sexes dans la mortalité toutes causes confondues de l'ampleur qui a été observée dans l'essai de phase 3 (rapport des taux de mortalité = 1,4–1,6) chez les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans environ. **Biais de publication: aucun(e).**

Référence

146. Chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants : guide de terrain, 2e ed. Organisation mondiale de la Santé, Genève 2023. [Site Internet](#)

168. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet* (London, England) 2015;386(9988):31-45 [Pubmed Journal Site Internet](#)

170. Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, Cairns M, Yerbanga R-S, Diarra M, et al.. Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention. *The New England journal of medicine* 2021;385(11):1005-1017 [Pubmed Journal Site Internet](#)

180. Milligan P, Moore K. Statistical report on the results of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine Pilot Evaluation 24 months after the vaccine was introduced (unpublished evidence). 2021;V1.3 6 Sept 2021. [Site Internet](#)

5. Prise en charge des cas

5.1. Diagnostic du paludisme

5.2. Traitement du paludisme

5.2.1. Traitement du paludisme non compliqué

5.2.1.1. Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

Question clinique / PICO

Population: Malades présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (zones d'endémie palustre en Afrique)

Intervention: Dihydroartémisinine + pipéraquline une fois par jour pendant 3 jours

Comparateur: Artéméther + luméfantrine deux fois par jour pendant 3 jours

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artéméther + luméfantrine	Intervention Dihydroartémisinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Échec thérapeutique – avant correction par PCR ¹ 28 jours	Risque relatif 0.34 (CI 95% 0.3 — 0.39) D'après les données de 6,200 chez les participants 9 études. (Essais cliniques randomisés)	230 pour 1000 Différence:	78 pour 1000 152 moins de pour 1000 (CI 95% 161 moins de — 140 moins de)	Elevée ²
Échec thérapeutique – après correction par PCR ³ 28 jours	Risque relatif 0.42 (CI 95% 0.29 — 0.62) D'après les données de 5,417 chez les participants 9 études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000 Différence:	13 pour 1000 17 moins de pour 1000 (CI 95% 21 moins de — 11 moins de)	Elevée ⁴
Échec thérapeutique – avant correction par PCR ⁵ 63 jours	Risque relatif 0.71 (CI 95% 0.65 — 0.78) D'après les données de 3,200 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	450 pour 1000 Différence:	320 pour 1000 130 moins de pour 1000 (CI 95% 157 moins de — 99 moins de)	Elevée ⁶
Échec thérapeutique – après correction par PCR ⁷ 63 jours	Risque relatif 0.72 (CI 95% 0.5 — 1.04) D'après les données de 2,097 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	60 pour 1000 Différence:	43 pour 1000 17 moins de pour 1000 (CI 95% 30 moins de — 2 plus de)	Elevée ⁸

1, 5. avant correction par PCR

2. **Risque de biais: aucun(e).** Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais. L'exclusion des études associées à un risque élevé ou incertain de biais de sélection ou de détection n'a pas modifié

le résultat.. **Incohérence: aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : tous les essais présentaient des résultats similaires et l'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés dans des zones de transmission variable (dans l'est, l'ouest et le sud de l'Afrique). La plupart des études ne concernaient que les enfants.. **Imprécision: aucun(e)**. Pas d'imprécision importante : l'IC à 95 % indique un effet bénéfique notable et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre ce résultat en évidence.. **Biais de publication: aucun(e)**.

3, 7. après correction par PCR

4. **Risque de biais: aucun(e)**. Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais. L'exclusion des études associées à un risque élevé ou incertain de biais de sélection ou de détection n'a pas modifié le résultat.. **Incohérence: aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : tous les essais présentaient des résultats similaires et l'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés dans des zones de transmission variable (dans l'est, l'ouest et le sud de l'Afrique). La plupart des études ne concernaient que les enfants.. **Imprécision: aucun(e)**. Pas d'imprécision importante : même si les données sont en faveur de la dihydroartémisinine + pipéraquline, le taux d'échec thérapeutique après correction par PCR était <5 % pour les deux médicaments.. **Biais de publication: aucun(e)**.

6. **Risque de biais: aucun(e)**. Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais. L'exclusion des études associées à un risque élevé ou incertain de biais de sélection ou de détection n'a pas modifié le résultat.. **Incohérence: aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : à ce stade, les données des essais présentent une incohérence ; les deux montrent un effet bénéfique avec la dihydroartémisinine + pipéraquline, mais d'ampleur variable..

Evidence indirecte: aucun(e). Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés dans des zones de transmission variable (dans l'est, l'ouest et le sud de l'Afrique). La plupart des études ne concernaient que les enfants.. **Imprécision: aucun(e)**. Pas d'imprécision importante : l'IC à 95 % indique un effet bénéfique notable et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre ce résultat en évidence. . **Biais de publication: aucun(e)**.

8. **Risque de biais: aucun(e)**. Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais. L'exclusion des études associées à un risque élevé ou incertain de biais de sélection ou de détection n'a pas modifié le résultat.. **Incohérence: aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le taux d'échec thérapeutique avec la dihydroartémisinine + pipéraquline était <5 % dans les deux essais.. **Evidence indirecte: aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés dans des zones de transmission variable (dans l'est, l'ouest et le sud de l'Afrique). La plupart des études ne concernaient que les enfants. . **Imprécision: aucun(e)**. Pas d'imprécision importante : les deux CTA ont été efficaces dans ces deux essais, avec des taux faibles d'échec thérapeutique.. **Biais de publication: aucun(e)**.

Question clinique / PICO

Population: Malades présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (zones d'endémie palustre en Afrique)

Intervention: Dihydroartémisinine + pipéraquline une fois par jour pendant 3 jours

Comparateur: Artésunate + méfloquine une fois par jour pendant 3 jours

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artésunate + méfloquine	Intervention Dihydroartémisinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Échec thérapeutique – avant correction par PCR ¹ 28 jours	Risque relatif 1.02 (CI 95% 0.28 — 3.72) D'après les données de 3,487 chez les participants 8 études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000 Différence:	20 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 14 moins de — 54 plus de)	Elevée En raison de l'incohérence importante ²
Échec thérapeutique – après correction par PCR ³ 28 jours	Risque relatif 0.41 (CI 95% 0.21 — 0.8) D'après les données de 3,467 chez les participants 8 études. (Essais cliniques randomisés)	10 pour 1000 Différence:	4 pour 1000 6 moins de pour 1000	Elevée En raison de l'incohérence importante ⁴

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artésunate + méfloquine	Intervention Dihydroartémisinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
			(CI 95% 8 moins de — 2 moins de)	
Échec thérapeutique – avant correction par PCR ⁵ 63 jours	Risque relatif 0.84 (CI 95% 0.69 — 1.03) D'après les données de 2,715 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	120 pour 1000 Différence:	101 pour 1000 19 moins de pour 1000 (CI 95% 37 moins de — 4 plus de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ⁶
Échec thérapeutique – après correction par PCR ⁷ 63 days	Risque relatif 0.5 (CI 95% 0.3 — 0.84) D'après les données de 2,500 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000 Différence:	15 pour 1000 15 moins de pour 1000 (CI 95% 21 moins de — 5 moins de)	Elevée En raison de l'incohérence importante ⁸

1, 5. avant correction par PCR

2. **Risque de biais: aucun(e).** Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais de sélection ou de détection. L'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais n'a pas modifié le résultat.. **Incohérence: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison d'une incohérence importante : dans six essais, la réapparition de la parasitémie a été très peu observée dans les deux groupes de traitement alors que deux essais menés principalement dans des zones de la Thaïlande touchées par une polypharmacorésistance ont mis en évidence un risque accru de réapparition de la parasitémie avec l'artésunate + méfloquine.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés chez des adultes et des enfants au Cambodge, en Inde, en République démocratique populaire lao, au Myanmar, en Thaïlande et au Viet Nam.. **Imprécision: aucun(e).** Pas d'imprécision importante : globalement, pas de différence significative entre les traitements ; cela étant, la dihydroartémisinine + pipéraquline pourrait être supérieure lorsque *P. falciparum* est résistant à la méfloquine.. **Biais de publication: aucun(e).**

3, 7. après correction par PCR

4. **Risque de biais: aucun(e).** Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais de sélection ou de détection. L'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais n'a pas modifié le résultat. . **Incohérence: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison d'une incohérence importante : dans six essais, la réapparition de la parasitémie a été très peu observée dans les deux groupes de traitement alors que deux essais menés principalement dans des zones de la Thaïlande touchées par une polypharmacorésistance ont mis en évidence un risque accru de réapparition de la parasitémie avec l'artésunate + méfloquine.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés chez des adultes et des enfants au Cambodge, en Inde, en République démocratique populaire lao, au Myanmar, en Thaïlande et au Viet Nam. . **Imprécision: aucun(e).** Pas d'imprécision importante : globalement, la dihydroartémisinine + pipéraquline a un effet bénéfique statistiquement significatif, même s'il est possible que cet effet bénéfique ne soit présent qu'en cas de résistance à la méfloquine.. **Biais de publication: aucun(e).**

6. **Risque de biais: aucun(e).** Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais de sélection ou de détection. L'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais n'a pas modifié le résultat.. **Incohérence: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison d'une incohérence importante : sur les cinq essais, un mené en Thaïlande en 2005 a montré un effet bénéfique statistiquement significatif avec la dihydroartémisinine + pipéraquline, un mené au Myanmar en 2009 a montré un effet bénéfique avec la dihydroartémisinine + pipéraquline, et trois n'ont détecté aucune différence.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés chez des adultes et des enfants au Cambodge, en Inde, en République démocratique populaire lao, au Myanmar et en Thaïlande.. **Imprécision: aucun(e).** Pas d'imprécision importante : globalement, pas de différence significative entre les traitements. Même si certains essais ont montré des différences statistiquement significatives, elles pourraient ne pas être importantes sur le plan clinique.. **Biais de publication: aucun(e).**

8. Risque de biais: aucun(e). Pas de risque important de biais : les essais présentent dans l'ensemble un risque peu élevé de biais de sélection ou de détection. L'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais n'a pas modifié le résultat.. **Incohérence: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison d'une incohérence importante : de légères différences entre les essais, un seul mettant en évidence un effet bénéfique statistiquement significatif avec la dihydroartémisinine + pipéraquline.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés chez des adultes et des enfants au Cambodge, en Inde, en République démocratique populaire lao, au Myanmar et en Thaïlande.. **Imprecision: aucun(e).** Pas d'imprécision importante : globalement, pas de différence significative entre les traitements. Même si certains essais ont montré des différences statistiquement significatives, elles pourraient ne pas être importantes sur le plan clinique.. **Biais de publication: aucun(e).**

Question clinique / PICO

Population: Malades présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (zones d'endémie palustre en Afrique)

Intervention: Dihydroartémisinine + pipéraquline

Comparateur: Artéméther + luméfantrine

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artéméther + luméfantrine	Intervention Dihydroartémisinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Événements indésirables graves (décès compris)	D'après les données de 7,022 chez les participants 8 études. (Essais cliniques randomisés)	6 pour 1000 Différence:	10 pour 1000 4 plus de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹
Vomissements précoces	Risque relatif D'après les données de 2,695 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000 Différence:	30 pour 1000 10 plus de pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Modérée En raison du risque important de biais ²
Vomissements	Risque relatif D'après les données de 6,761 chez les participants 9 études. (Essais cliniques randomisés)	90 pour 1000 Différence:	90 pour 1000 0 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ³
Nausées	Risque relatif D'après les données de 547 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000 Différence:	20 pour 1000 0 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁴
Diarrhée	Risque relatif D'après les données de 4,889 chez les participants 7 études. (Essais cliniques randomisés)	120 pour 1000 Différence:	120 pour 1000 0 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ⁵

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artéméter + luméfantrine	Intervention Dihydroartémisinine + pipéraqnine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Douleurs abdominales	Risque relatif D'après les données de 911 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	190 pour 1000 Différence:	160 pour 1000 30 moins de pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁶
Anorexie	Risque relatif D'après les données de 3,834 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	150 pour 1000 Différence:	140 pour 1000 10 moins de pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Modérée En raison du risque important de biais ⁷
Céphalées	Risque relatif D'après les données de 309 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	270 pour 1000 Différence:	330 pour 1000 60 plus de pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁸
Insomnies	Risque relatif D'après les données de 547 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	10 pour 1000 Différence:	30 pour 1000 20 plus de pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁹
Vertiges	Risque relatif D'après les données de 547 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000 Différence:	40 pour 1000 10 plus de pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁰
Somnolence	Risque relatif D'après les données de 384 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000 Différence:	0 pour 1000 0 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹¹
Faiblesse	Risque relatif D'après les données de 1,812 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	170 pour 1000 Différence:	180 pour 1000 10 plus de pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Modérée En raison du risque important de biais ¹²
Toux	Risque relatif D'après les données de 4,342 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	420 pour 1000 Différence:	420 pour 1000 0 moins de pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Modérée En raison du risque important de biais ¹³

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artéméter + luméfantine	Intervention Dihydroartémisinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Rhinite	Risque relatif D'après les données de 832 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	680 pour 1000 Différence:	660 pour 1000 20 moins de pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Faible En raison de l'imprécision importante ¹⁴
Allongement de l'intervalle QT (événement indésirable)	Risque relatif D'après les données de 1,548 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000 Différence:	20 pour 1000 10 moins de pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Faible En raison de l'imprécision importante et du risque important de biais ¹⁵
Allongement de l'intervalle QT (corrige – formule de Bazett)	Risque relatif D'après les données de 1,548 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	70 pour 1000 Différence:	90 pour 1000 20 plus de pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Faible En raison de l'imprécision importante et du risque important de biais ¹⁶
Allongement de l'intervalle QT (corrige – formule de Fridericia)	Risque relatif D'après les données de 1,548 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000 Différence:	0 pour 1000 0 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁷
Prurit	Risque relatif D'après les données de 2,033 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000 Différence:	40 pour 1000 20 plus de pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Modérée En raison du risque important de biais ¹⁸
Œdème du visage	Risque relatif D'après les données de 384 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000 Différence:	0 pour 1000 0 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁹

1. **Risque de biais: aucun(e)**. Pas de risque important de biais : tous les essais, hormis un, étaient ouverts ; nous n'avons toutefois pas rétrogradé les éléments probants pour ce critère de jugement.. **Incohérence: aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprecision: sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les traitements ; cela dit, la taille de l'échantillon n'exclut pas la possibilité que, dans de rares cas, il existe des différences qui soient importantes sur le plan clinique..

2, 3, 5, 7, 12, 13, 18. **Risque de biais: sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des

informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes.. **Imprécision: aucun(e)**. Pas d'imprécision importante : aucun effet observé et les IC encadrant les effets absolus excluent des différences qui pourraient être importantes sur le plan clinique..

4, 9, 11, 19. **Risque de biais: sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais.

L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes..

Imprécision: sérieux. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : les données sont limitées..

6, 8. **Risque de biais: sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Incohérence: aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais.

L'hétérogénéité statistique est faible.. **Evidence indirecte: aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes..

Imprécision: sérieux. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..

10. **Risque de biais: sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque de biais : la plupart des essais étaient ouverts.. **Evidence indirecte: aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes..

Imprécision: sérieux. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : les données sont limitées..

14. **Risque de biais: aucun(e)**. Pas de risque important de biais : tous les essais, hormis un, étaient ouverts ; nous n'avons toutefois pas rétrogradé les éléments probants pour ce critère de jugement.. **Incohérence: aucun(e)**. Pas d'incohérence importante : le résultat est identique dans l'ensemble des essais. L'hétérogénéité statistique est faible..

Evidence indirecte: aucun(e). Pas de caractère indirect important des informations : les essais ont été menés principalement chez des enfants en Afrique ; quelques-uns ont été menés en Asie ou chez des adultes..

Imprécision: sérieux. Rétrogradé de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..

15. **Risque de biais: sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle. Seuls quelques-uns des cas d'allongement de l'intervalle QT enregistrés ont été consignés en tant qu'événements indésirables, ce qui a fait disparaître la signification statistique. Les raisons n'en sont pas claires. **Evidence indirecte: aucun(e)**. Pas de caractère indirect important des informations : cet essai unique a été effectué au Burkina Faso, au Kenya, au Mozambique, en Ouganda et en Zambie chez des enfants..

Imprécision: sérieux. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..

16, 17. **Risque de biais: sérieux**. Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle. Seuls quelques-uns des cas d'allongement de l'intervalle QT enregistrés ont été consignés en tant qu'événements indésirables, ce qui a fait disparaître la signification statistique. Les raisons n'en sont pas claires..

Evidence indirecte: aucun(e). Pas de caractère indirect important des informations : cet essai unique a été effectué au Burkina Faso, au Kenya, au Mozambique, en Ouganda et en Zambie chez des enfants..

Imprécision: sérieux. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..

Question clinique / PICO

Population: Malades présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (zones d'endémie palustre en Afrique)

Intervention: Dihydroartémisinine + pipéraquline

Comparateur: Artésunate + méfloquine

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artésunate + méfloquine	Intervention Dihydroartémisinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Événements indésirables graves (décès compris)	D'après les données de 3,522 chez les participants 8 études. (Essais cliniques randomisés)	8 pour 1000 Différence:	9 pour 1000 1 plus de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison de l'imprécision importante 1

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artésunate + méfloquine	Intervention Dihydroartémisinine + pipéraqouine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Nausées	Risque relatif D'après les données de 4,531 chez les participants 9 études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000 Différence:	14 pour 1000 6 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ²
Vomissements précoces	Risque relatif D'après les données de 4,114 chez les participants 9 études. (Essais cliniques randomisés)	7 pour 1000 Différence:	6 pour 1000 1 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ³
Vomissements	Risque relatif D'après les données de 2,744 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	13 pour 1000 Différence:	8 pour 1000 5 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ⁴
Anorexie	Risque relatif D'après les données de 3,497 chez les participants 6 études. (Essais cliniques randomisés)	15 pour 1000 Différence:	13 pour 1000 2 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ⁵
Diarrhée	Risque relatif D'après les données de 2,217 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	6 pour 1000 Différence:	8 pour 1000 2 plus de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ⁶
Douleurs abdominales	Risque relatif D'après les données de 3,887 chez les participants 7 études. (Essais cliniques randomisés)	11 pour 1000 Différence:	11 pour 1000 0 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ⁷
Céphalées	Risque relatif D'après les données de 2,039 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	12 pour 1000 Différence:	10 pour 1000 2 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ⁸
Vertiges	Risque relatif D'après les données de 4,531 chez les participants 9 études. (Essais cliniques randomisés)	36 pour 1000 Différence:	26 pour 1000 10 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ⁹
Insomnies	Risque relatif	21	10	Modérée En raison du risque

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artésunate + méfloquine	Intervention Dihydroartémisinine + pipéraqouine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
	D'après les données de 2,551 chez les participants 6 études. (Essais cliniques randomisés)	pour 1000 Différence:	pour 1000 11 moins de pour 1000 CI 95%	important de biais ¹⁰
Fatigue	Risque relatif D'après les données de 872 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	8 pour 1000 Différence:	3 pour 1000 5 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ¹¹
Cauchemars	Risque relatif D'après les données de 220 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	10 pour 1000 Différence:	1 pour 1000 9 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ¹²
Anxiété	Risque relatif D'après les données de 522 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	11 pour 1000 Différence:	1 pour 1000 10 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ¹³
Vision floue	Risque relatif D'après les données de 464 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	9 pour 1000 Différence:	4 pour 1000 5 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ¹⁴
Acouphènes	Risque relatif D'après les données de 220 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	9 pour 1000 Différence:	4 pour 1000 5 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ¹⁵
Palpitations	Risque relatif D'après les données de 1,175 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	18 pour 1000 Différence:	11 pour 1000 7 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ¹⁶
Toux	Risque relatif D'après les données de 1,148 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	10 pour 1000 Différence:	8 pour 1000 2 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁷
Dyspnée	Risque relatif	9	3	Faible

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artésunate + méfloquine	Intervention Dihydroartémisinine + pipéraquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
	D'après les données de 220 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	pour 1000 Différence:	pour 1000 6 moins de pour 1000 CI 95%	En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁸
Allongement de l'intervalle QT (événement indésirable)	Risque relatif D'après les données de 1,148 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	4 pour 1000 Différence:	5 pour 1000 1 plus de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ¹⁹
Allongement de l'intervalle QT (corrigé – formule de Bazett)	Risque relatif D'après les données de 1,148 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	4 pour 1000 Différence:	9 pour 1000 5 plus de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²⁰
Allongement de l'intervalle QT (corrigé – formule de Fridericia)	Risque relatif D'après les données de 1,148 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	5 pour 1000 Différence:	4 pour 1000 1 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²¹
Arthralgie	Risque relatif D'après les données de 1,148 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	6 pour 1000 Différence:	5 pour 1000 1 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ²²
Myalgie	Risque relatif D'après les données de 1,148 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	6 pour 1000 Différence:	6 pour 1000 0 moins de pour 1000 CI 95%	Modérée En raison du risque important de biais ²³
Urticaire	Risque relatif D'après les données de 719 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	2 pour 1000 Différence:	1 pour 1000 1 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²⁴
Prurit	Risque relatif D'après les données de 872 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000 Différence:	2 pour 1000 1 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²⁵

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artésunate + méfloquine	Intervention Dihydroartémisinine + pipéraqouine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Éruption cutanée	Risque relatif D'après les données de 220 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	1 pour 1000 Différence:	0 pour 1000 1 moins de pour 1000 CI 95%	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²⁶

1. **Risque de biais: aucun(e).** Pas de risque important de biais : seuls huit des 11 rapports ont formulé des observations sur les événements indésirables graves. Aucun de ces huit essais n'était réalisé en aveugle. **Incohérence: aucun(e).** Pas d'incohérence importante : aucun des huit essais n'a mis en évidence de différences statistiquement significatives.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision : ces essais ne permettent pas d'exclure la possibilité qu'il puisse y avoir des effets indésirables rares qui soient importants sur le plan clinique..
2. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts. **Incohérence: aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: aucun(e).** Pas d'imprécision importante : le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre cet effet en évidence..
3. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: aucun(e).** Pas d'incohérence importante : aucun des neuf essais n'a mis en évidence de différences statistiquement significatives.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: aucun(e).** Pas d'imprécision importante : l'IC à 95 % encadrant l'effet absolu est étroit et permet d'exclure des différences importantes sur le plan clinique..
- 4, 6, 9, 10, 16. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: aucun(e).** Pas d'imprécision importante : le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre cet effet en évidence..
5. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..
7. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts. **Incohérence: aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative. **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud. **Imprécision: aucun(e).** Pas d'imprécision importante : aucune différence n'a été mise en évidence entre les traitements alors que l'échantillon est suffisamment grand pour détecter une différence.
8. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'incohérence importante : il existe une hétérogénéité modérée entre les essais.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : ces essais ont inclus tout à la fois des adultes et des enfants, et ont été menés en Asie et en Amérique du Sud.. **Imprécision: aucun(e).** Pas d'imprécision importante : le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose d'une puissance suffisante pour mettre cet effet en évidence..
11. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: aucun(e).** Pas d'incohérence importante : ce résultat était identique dans l'ensemble des essais, sans hétérogénéité statistique significative.. **Evidence indirecte: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du caractère indirect important des informations : seuls deux essais ont évalué ce critère.. **Imprécision: aucun(e).**

12. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradé de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du caractère indirect important des informations : seul un essai a évalué ce critère de jugement.. **Imprécision: aucun(e).**
13. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradé de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du caractère indirect important des informations : seul un essai a évalué ce critère de jugement.. **Imprécision: aucun(e).**
- 14, 15. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du caractère indirect important des informations : seul un essai a évalué ce critère de jugement.. **Imprécision: aucun(e).**
17. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..
- 18, 26. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision : les données disponibles sont limitées et le résultat n'est pas statistiquement significatif..
19. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle. Seuls quelques-uns des cas d'allongement de l'intervalle QT enregistrés ont été consignés en tant qu'événements indésirables, ce qui a fait disparaître la signification statistique. Les raisons n'en sont pas claires.. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : cet essai unique de grande ampleur a été effectué en Inde, en République démocratique populaire lao et en Thaïlande chez des adultes et des enfants.. **Imprécision: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..
- 20, 21. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** Pas de caractère indirect important des informations : cet essai unique de grande ampleur a été effectué en Inde, en République démocratique populaire lao et en Thaïlande chez des adultes et des enfants.. **Imprécision: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : le résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique..
- 22, 23. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : cet essai a été réalisé sans mise en aveugle.. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: aucun(e).** Pas d'imprécision importante : aucune différence n'a été mise en évidence entre les traitements alors que l'échantillon est suffisamment grand pour détecter une différence..
- 24, 25. **Risque de biais: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison du risque important de biais : tous les essais étaient ouverts.. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: sérieux.** Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision : les données disponibles sont limitées et le résultat n'est pas statistiquement significatif..

Question clinique / PICO

Population: Enfants et adultes présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (zones d'endémie palustre)

Intervention: Artémisinine + naphthoquine ; traitement de 1 jour

Comparateur: Artéméter + luméfantrine deux fois par jour pendant 3 jours

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artéméter + luméfantrine	Intervention Artémisinine + naphthoquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Échec thérapeutique au jour 28 (avant correction par PCR)	Risque relatif 1.54 (CI 95% 0.27 — 8.96) D'après les données de 297 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	10 pour 1000 Différence:	15 pour 1000 5 plus de pour 1000 (CI 95% 7 moins de — 80 plus de)	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ¹

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artéméthér + luméfanantrine	Intervention Artémisinine + naphthoquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Échec thérapeutique au jour 28 (après correction par PCR)	Risque relatif 3.25 (CI 95% 0.13 — 78.69) D'après les données de 295 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000 Différence:	0 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 0 moins de — 0 moins de)	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ²
Disparition de la fièvre : fièvre au jour 2	Risque relatif 5.9 (CI 95% 0.73 — 47.6) D'après les données de 123 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000 Différence:	118 pour 1000 98 plus de pour 1000 (CI 95% 5 moins de — 932 plus de)	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ³
Élimination des parasites : parasitémie au jour 2	Risque relatif 0.15 (CI 95% 0.01 — 2.92) D'après les données de 297 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000 Différence:	3 pour 1000 17 moins de pour 1000 (CI 95% 20 moins de — 38 plus de)	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁴
Gamétocytémie au jour 7	Risque relatif 1.97 (CI 95% 0.18 — 21.14) D'après les données de 123 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000 Différence:	39 pour 1000 19 plus de pour 1000 (CI 95% 16 moins de — 403 plus de)	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁵

1. **Risque de biais: aucun(e).** Dans une étude, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire ; elle présentait donc un risque faible de biais de sélection. Dans l'autre étude, le processus de randomisation et de répartition aléatoire dans les groupes de traitement n'était pas clair.. **Incohérence: aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible. . **Evidence indirecte: sérieux.** Seules deux études, au Bénin et en Côte d'Ivoire, ont évalué cette comparaison. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé. . **Imprécision: très sérieux.** Démontrer la non-infériorité à 95 % d'efficacité nécessiterait une taille d'échantillon de 472 personnes. La puissance statistique des deux essais est vraiment insuffisante..

2. **Risque de biais: aucun(e).** Dans une étude, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire ; elle présentait donc un risque faible de biais de sélection. Dans l'autre étude, le processus de randomisation et de répartition aléatoire dans les groupes de traitement n'était pas clair.. **Incohérence: aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: sérieux.** Seules deux études, au Bénin et en Côte d'Ivoire, ont évalué cette comparaison. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé.. **Imprécision: très sérieux.** Démontrer la non-infériorité à 95 % d'efficacité nécessiterait une taille d'échantillon de 472 personnes. La puissance statistique des deux essais est vraiment insuffisante..

3, 5. **Risque de biais: aucun(e).** Dans cette étude, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire ; elle présentait donc un risque faible de biais de sélection. . **Evidence indirecte: sérieux.** Étude en Côte d'Ivoire. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé.. **Imprécision: très sérieux.** Cet essai était petit et le résultat est associé à un IC à 95 % très large incluant des effets bénéfiques et non bénéfiques notables..

4. **Risque de biais: aucun(e).** Dans une étude, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire ; elle présentait donc un risque faible de biais de sélection. Dans l'autre étude, le processus de randomisation et de répartition aléatoire dans les groupes de traitement n'était pas clair. . **Incohérence: aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: sérieux.** Seules deux études, au Bénin et en Côte d'Ivoire, ont évalué cette comparaison. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé.. **Imprécision: très**

sérieux. Le résultat est associé à un IC à 95 % très large incluant des effets bénéfiques et non bénéfiques notables..

Question clinique / PICO

Population: Enfants et adultes présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (zones d'endémie palustre)

Intervention: Artémisinine + naphthoquine ; traitement de 1 jour

Comparateur: Dihydroartémisinine + pipéraquline ; traitement de 3 jours

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Dihydroartémisinine + pipéraquline	Intervention Artémisinine + naphthoquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Échec thérapeutique au jour 28 (avant correction par PCR)	Risque relatif D'après les données de 143 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ¹
Échec thérapeutique au jour 28 (après correction par PCR)	Risque relatif D'après les données de 143 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000 CI 95% 0 moins de —	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ²
Échec thérapeutique au jour 42 (avant correction par PCR)	Risque relatif 0.91 (CI 95% 0.13 — 6.26) D'après les données de 143 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000 Différence:	27 pour 1000 3 moins de pour 1000 (CI 95% 26 moins de — 158 plus de)	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ³
Échec thérapeutique au jour 42 (après correction par PCR)	Risque relatif 0.19 (CI 95% 0.01 — 3.82) D'après les données de 141 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000 Différence:	6 pour 1000 24 moins de pour 1000 (CI 95% 30 moins de — 85 plus de)	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁴
Disparition de la fièvre : fièvre au jour 2	Risque relatif D'après les données de 144 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000 CI 95%	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁵
Élimination des parasites : parasitémie au jour 2	Risque relatif 6.29 (CI 95% 0.33 — 119.69) D'après les données de 144 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	40 pour 1000 CI 95%	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁶

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Dihydroartémisinine + pipéraquline	Intervention Artémisinine + naphthoquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Gamétocytémie au jour 7	Risque relatif 1.38 (CI 95% 0.52 — 3.7) D'après les données de 144 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	80 pour 1000 Différence:	110 pour 1000 30 plus de pour 1000 (CI 95% 38 moins de — 216 plus de)	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁷

1. **Risque de biais: aucun(e).** Bien que la description de la procédure de randomisation soit vague, cet essai présente probablement un risque faible de biais de sélection.. **Evidence indirecte: sérieux.** Cette comparaison n'a été évaluée que dans un seul environnement. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé. . **Imprécision: très sérieux.** Démontrer la non-infériorité à 95 % d'efficacité nécessiterait une taille d'échantillon de 472 personnes. La puissance statistique de cet essai est vraiment insuffisante..

2, 3, 4. **Risque de biais: aucun(e).** Bien que la description de la procédure de randomisation soit vague, cet essai présente probablement un risque faible de biais de sélection.. **Evidence indirecte: sérieux.** Cette comparaison n'a été évaluée que dans un seul environnement. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé.. **Imprécision: très sérieux.** Démontrer la non-infériorité à 95 % d'efficacité nécessiterait une taille d'échantillon de 472 personnes. La puissance statistique de cet essai est vraiment insuffisante..

5. **Risque de biais: aucun(e).** Bien que la description de la procédure de randomisation soit vague, cet essai présente probablement un risque faible de biais de sélection.. **Evidence indirecte: sérieux.** Cette comparaison n'a été évaluée que dans un seul environnement. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé. . **Imprécision: très sérieux.** Cet essai est petit. Aucun participant, dans aucun des deux groupes, n'était fébrile au jour 2..

6. **Risque de biais: aucun(e).** Bien que la description de la procédure de randomisation soit vague, cet essai présente probablement un risque faible de biais de sélection.. **Evidence indirecte: sérieux.** Cette comparaison n'a été évaluée que dans un seul environnement. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé. . **Imprécision: très sérieux.** Le résultat est associé à un IC à 95 % très large incluant des effets bénéfiques et non bénéfiques notables..

7. **Risque de biais: aucun(e).** Bien que la description de la procédure de randomisation soit vague, cet essai présente probablement un risque faible de biais de sélection.. **Evidence indirecte: sérieux.** Cette comparaison n'a été évaluée que dans un seul environnement. D'autres études, dans d'autres endroits, sont nécessaires avant que ce résultat puisse être généralisé.. **Imprécision: très sérieux.** Le résultat est associé à un IC à 95 % très large incluant des effets bénéfiques et non bénéfiques notables..

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfant présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (zones de transmission palustre en Afrique)

Intervention: Artésunate-pyronaridine

Comparateur: Artéméther-luméfantrine

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur ASPY	Intervention AL	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Échec total : jour 28 (après correction par PCR)	Risque relatif 0.59 (CI 95% 0.26 — 1.31) D'après les données de 3,068 chez les participants 4 études. ¹	15 pour 1000 Différence:	9 pour 1000 6 moins de pour	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de	Par rapport à l'association artéméther- luméfantrine, l'association artésunate- pyronaridine pourrait être

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur ASPY	Intervention AL	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
	(Essais cliniques randomisés)		1000 (CI 95% 11 moins de — 5 plus de)	l'imprécision importante. Le niveau de fiabilité des preuves n'est pas le même que celui de l'examen de 2014 en raison des données supplémentaires : l'examen précédent n'avait noté aucune différence notable entre l'ASPY et l'AL pour ce critère et les éléments de preuve n'avaient donc pas fait l'objet d'une rétrogradation pour imprécision. Dans cette mise à jour, nous rapportons une réduction du taux dans le bras ASPY. Étant donné que nous avons conclu qu'il pouvait y avoir une différence, nous avons dû procéder à une rétrogradation en raison de l'imprécision. ²	à l'origine d'un nombre moins élevé d'échecs au jour 28 une fois les données ajustées selon les résultats de la PCR.
Échec total : jour 42 (après correction par PCR)	Risque relatif 0.86 (CI 95% 0.49 — 1.51) D'après les données de 2,575 chez les participants 4 études. ³ (Essais cliniques randomisés)	23 pour 1000 Différence:	20 pour 1000 3 moins de pour 1000 (CI 95% 12 moins de — 12 plus de)	En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ⁴	Il pourrait y avoir une légère différence ou pas de différence entre l'association artésunate-pyronaridine et l'association artéméthér-luméfantrine pour ce qui est du nombre d'échecs au jour 42 une fois les données ajustées selon les résultats de la PCR.
Échec total : jour 28 (avant correction)	Risque relatif 0.27 (CI 95% 0.13 — 0.58) D'après les données de 3,149 chez les participants 4 études. ⁵ (Essais cliniques randomisés)	126 pour 1000 Différence:	34 pour 1000 92 moins de pour 1000 (CI 95% 110 moins de — 53 moins de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'incohérence importante. Le niveau de fiabilité des preuves n'est pas le même que celui de l'examen de 2014 en raison des données supplémentaires : l'introduction de davantage de	Par rapport à l'association artéméthér-luméfantrine, l'association artésunate-pyronaridine pourrait être à l'origine d'un nombre moins élevé d'échecs au jour 28, sans ajustement des données.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur ASPY	Intervention AL	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
				données a augmenté l'hétérogénéité entre les essais inclus dans la revue. ⁶	
Échec total : jour 42 (avant correction)	Risque relatif 0.61 (CI 95% 0.46 — 0.82) D'après les données de 3,080 chez les participants 4 études. ⁷ (Essais cliniques randomisés)	254 pour 1000 Différence:	155 pour 1000 99 moins de pour 1000 (CI 95% 137 moins de — 46 moins de)	Faible En raison de l'incohérence importante et du caractère indirect important des informations. Le niveau de fiabilité des preuves n'est pas le même que celui de l'examen de 2014 en raison des données supplémentaires : l'introduction de davantage de données a augmenté l'hétérogénéité entre les essais inclus dans la revue., Due to serious indirectness, Due to serious inconsistency ⁸	Par rapport à l'association artéméthéroluméfantrine, l'association artésunate-pyronaridine pourrait être à l'origine d'un nombre moins élevé d'échecs au jour 42, sans ajustement des données.
Événements indésirables graves (42 jours)	Risque relatif 1.16 (CI 95% 0.3 — 4.5) D'après les données de 2,004 chez les participants 3 études. ⁹ (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000 Différence:	3 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 2 moins de — 11 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante. ¹⁰	Nous ne savons pas s'il y a une différence entre l'association artésunate-pyronaridine et l'association artéméthéroluméfantrine pour ce qui est de la survenue d'événements indésirables graves.
Premier traitement, élévation anormale de l'ALAT (42 jours)	Risque relatif 3.34 (CI 95% 1.33 — 8.39) D'après les données de 3,415 chez les participants 4 études. ¹¹ (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000 Différence:	10 pour 1000 7 plus de pour 1000 (CI 95% 1 plus de — 22 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante. ¹²	Par rapport à l'association artéméthéroluméfantrine, l'association artésunate-pyronaridine pourrait entraîner un plus grand nombre d'événements d'élévation anormale de l'alanine aminotransférase. (L'analyse globale indique que cette estimation pourrait s'avérer exacte.)
Premier traitement,	Risque relatif 3.12 (CI 95% 1.23 — 7.94) D'après les données de	3 pour 1000	9 pour 1000	Faible En raison du caractère indirect	Par rapport à l'association artéméthéroluméfantrine,

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur ASPY	Intervention AL	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
élévation de l'ASAT (42 jours)	3,415 chez les participants 4 études. ¹³ (Essais cliniques randomisés)	Différence:	6 plus de pour 1000 (CI 95% 1 plus de — 21 plus de)	important des informations et de l'imprécision importante., Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ¹⁴	l'association artésunate-pyronaridine pourrait entraîner un plus grand nombre d'événements d'élévation anormale de l'aspartate aminotransférase.
Premier traitement, augmentation anormale de la bilirubine (42 jours)	Risque relatif 0.82 (CI 95% 0.33 — 2.04) D'après les données de 3,130 chez les participants 3 études. ¹⁵ (Essais cliniques randomisés)	6 pour 1000 Différence:	5 pour 1000 1 moins de pour 1000 (CI 95% 4 moins de — 6 plus de)	Faible Due to serious indirectness, Due to serious imprecision. ¹⁶	Nous ne savons pas s'il y a une différence entre l'association artésunate-pyronaridine et l'association artéméthér-luméfantrine pour ce qui est de la bilirubine.

1, 3, 5, 7, 9, 13, 15. Revue systématique [209] Voir version anglaise pour la liste des études.

2. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux.** Les essais ont fait participer des adultes et des enfants, et se sont déroulés sur des sites en Afrique et en Asie. Cependant, dans l'ensemble des essais, seuls 115 enfants et 0 adulte ont été randomisés pour recevoir l'ASPY en Asie. Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études disposant de la puissance adéquate chez des adultes et des enfants en Asie.. **Imprécision: sérieux.** Les intervalles de confiance sont larges et incluent à la fois un effet quasi-nul et un effet significatif sur le plan clinique..

4. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux.** Les essais ont fait participer des adultes et des enfants, et se sont déroulés sur des sites en Afrique et en Asie. Cependant, dans l'ensemble des essais, seuls 115 enfants et 0 adulte ont été randomisés pour recevoir l'ASPY en Asie. Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études disposant de la puissance adéquate chez des adultes et des enfants en Asie. . **Imprécision: sérieux.** Les intervalles de confiance sont larges et incluent à la fois un effet quasi-nul et un effet significatif sur le plan clinique..

6, 8. **Incohérence: sérieux.** Les études présentaient une hétérogénéité quantitative.. **Evidence indirecte: sérieux.** Les essais ont fait participer des adultes et des enfants, et se sont déroulés sur des sites en Afrique et en Asie. Cependant, dans l'ensemble des essais, seuls 115 enfants et 0 adulte ont été randomisés pour recevoir l'ASPY en Asie. Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études disposant de la puissance adéquate chez des adultes et des enfants en Asie.. **Imprécision: aucun(e).**

10. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Le petit nombre d'événements enregistrés dans les études n'est pas suffisant pour estimer l'ampleur de l'effet avec certitude. .

11. Revue systématique [209] Voir version anglaise pour la liste des études. **Comparateur:** Voir version anglaise pour la liste des études.

12. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux.** Les essais ont fait participer des adultes et des enfants, et se sont déroulés sur des sites en Afrique et en Asie. Cependant, dans l'ensemble des essais, seuls 115 enfants et 0 adulte ont été randomisés pour recevoir l'ASPY en Asie. Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études disposant de la puissance adéquate chez des adultes et des enfants en Asie. . **Imprécision: sérieux.** Les intervalles de confiance sont larges et incluent à la fois un effet quasi-nul et un effet significatif sur le plan clinique. .

14. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux.** Les essais ont fait participer des adultes et des enfants, et se sont déroulés sur des sites en Afrique et en Asie. Cependant, dans l'ensemble des essais, seuls 115 enfants et 0 adulte ont été randomisés pour recevoir l'ASPY en Asie. Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études disposant de la puissance adéquate chez des adultes et des enfants en Asie. . **Imprécision: sérieux.** Les intervalles de confiance sont larges, et incluent à la fois un effet quasi-nul et un effet significatif sur le plan clinique. .

16. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux.** Les essais ont fait participer des adultes et des enfants, et se sont déroulés sur des sites en Afrique et en Asie. Cependant, dans l'ensemble des essais, seuls 115 enfants et 0 adulte ont été randomisés pour recevoir l'ASPY en Asie. Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études disposant de la puissance adéquate chez des adultes et des enfants en Asie. . **Imprécision: sérieux.** Les intervalles de confiance incluent à la fois l'absence d'effet et un effet significatif sur le plan clinique..

Référence

209. Pryce J, Taylor M, Fox T, Hine P. Pyronaridine-artesunate for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Cochrane Database Syst Rev 2022;6(6) [Pubmed Journal Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfant présentant un paludisme non compliqué à P. falciparum (zones de transmission palustre)

Intervention: Artésunate-pyronaridine

Comparateur: Artésunate-amodiaquine

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur AS-AQ	Intervention ASPY	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Échec total : jour 28 (après correction par PCR)	Risque relatif 0.55 (CI 95% 0.11 — 2.77) D'après les données de 1,245 chez les participants 1 études. ¹ (Essais cliniques randomisés)	8 pour 1000 Différence:	4 pour 1000 4 moins de pour 1000 (CI 95% 7 moins de — 14 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante. ²	Par rapport à l'association artésunate-amodiaquine, l'association artésunate-pyronaridine pourrait être à l'origine d'un nombre moins élevé d'échecs au jour 28 une fois les données ajustées selon les résultats de la PCR.
Échec total : jour 42 (après correction par PCR)	Risque relatif 0.98 (CI 95% 0.2 — 4.83) D'après les données de 1,091 chez les participants 1 études. ³	6 pour 1000 Différence:	5 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 5 moins de — 23 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations. ⁴	Il pourrait y avoir une légère différence ou pas de différence entre l'association artésunate-pyronaridine et l'association artésunate-amodiaquine pour ce qui est du nombre d'échecs au jour 42 une fois les données ajustées selon les résultats de la PCR.
Échec total : jour 28 (avant correction)	Risque relatif 0.49 (CI 95% 0.3 — 0.81) D'après les données de 1,257 chez les participants 1 études. ⁵ (Essais cliniques randomisés)	75 pour 1000 Différence:	37 pour 1000 38 moins de pour 1000 (CI 95% 52 moins de — 14 moins de)	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ⁶	Par rapport à l'association artésunate-amodiaquine, l'association artésunate-pyronaridine pourrait entraîner un plus grand nombre d'événements d'élévation anormale de l'alanine aminotransférase. (L'analyse globale indique que cette estimation pourrait s'avérer exacte.)
Échec total : jour 42 (avant correction)	Risque relatif 0.98 (CI 95% 0.78 — 1.23) D'après les données de 1,235 chez les	195 pour 1000	191 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect important des	Par rapport à l'association artéméthér-luméfántrine, l'association artésunate-

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur AS-AQ	Intervention ASPY	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
	participants 1 études. ⁷ (Essais cliniques randomisés)	Différence:	4 moins de pour 1000 (CI 95% 43 moins de — 45 plus de)	informations ⁸	pyronaridine pourrait être à l'origine d'un nombre moins élevé d'échecs au jour 42, sans ajustement des données.
Événements indésirables graves (42 jours)	Risque relatif 1.41 (CI 95% 0.28 — 7.09) D'après les données de 1,317 chez les participants 1 études. ⁹ (Essais cliniques randomisés)	1 pour 1000 Différence:	1 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 1 moins de — 6 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante. ¹⁰	Nous ne savons pas s'il y a une différence entre l'association artésunate-pyronaridine et l'association artéméthér-luméfantine pour ce qui est de la survenue d'événements indésirables graves.
Premier traitement, élévation anormale de l'ALAT (42 jours)	Risque relatif 0.43 (CI 95% 0.08 — 2.07) D'après les données de 1,317 chez les participants 1 études. ¹¹ (Essais cliniques randomisés)	4 pour 1000 Différence:	2 pour 1000 2 moins de pour 1000 (CI 95% 4 moins de — 4 plus de)	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ¹²	Par rapport à l'association artéméthér-luméfantine, l'association artésunate-pyronaridine pourrait entraîner un plus grand nombre d'événements d'élévation anormale de l'alanine aminotransférase. (L'analyse globale indique que cette estimation pourrait s'avérer exacte.)
Premier traitement, élévation de l'ASAT (42 jours)	Risque relatif 0.99 (CI 95% 0.06 — 15.7) D'après les données de 1,317 chez les participants 1 études. ¹³	1 pour 1000 Différence:	1 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 1 moins de — 15 plus de)	En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante. ¹⁴	Par rapport à l'association artéméthér-luméfantine, l'association artésunate-pyronaridine pourrait entraîner un plus grand nombre d'événements d'élévation anormale de l'aspartate aminotransférase.
Premier traitement, augmentation anormale de la bilirubine (42 jours)	Risque relatif ¹⁵		CI 95%		Nous ne savons pas s'il y a une différence entre l'association artésunate-pyronaridine et l'association artéméthér-luméfantine pour ce qui est de la bilirubine.
Événements indésirables graves ¹⁶					Les données sur les événements indésirables graves n'étaient pas ventilées par site et n'ont pas pu être incluses dans cette comparaison.

1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15. Revue systématique [209] Voir version anglaise pour la liste des études.

2. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Les données proviennent d'une étude qui a été menée sur six sites dans trois pays d'Afrique de l'Ouest. Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études en Asie. . **Imprécision: sérieux.** L'intervalle de confiance est large, et comprend à la fois l'absence d'effet et des effets notables sur le plan clinique. .

4. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Les données proviennent d'une étude qui a été menée sur six sites dans trois pays d'Afrique de l'Ouest. Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études en Asie. . **Imprécision: sérieux.** L'estimation de l'effet est proche de l'absence d'effet, mais l'intervalle de confiance est large. .

6, 8. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Les données proviennent d'une étude qui a été menée sur six sites dans trois pays d'Afrique de l'Ouest. Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études en Asie. . **Imprécision: aucun(e).**

10. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Les données proviennent d'une étude qui a été menée sur six sites dans trois pays d'Afrique de l'Ouest. Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études en Asie. . **Imprécision: sérieux.** Le petit nombre d'événements enregistrés dans l'étude n'est pas suffisant pour estimer l'ampleur de l'effet avec certitude. Cependant, l'analyse globale de l'élévation de l'ALAT avec différents médicaments de comparaison fournit la preuve indirecte que l'estimation ponctuelle pourrait s'avérer exacte. .

12. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Les données proviennent d'une étude qui a été menée sur six sites dans trois pays d'Afrique de l'Ouest. Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études en Asie. . **Imprécision: très sérieux.** L'intervalle de confiance est très large, et comprend à la fois l'absence d'effet et des effets notables sur le plan clinique. .

14. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Les données proviennent d'une étude qui a été menée sur six sites dans trois pays d'Afrique de l'Ouest. Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études en Asie. . **Imprécision: très sérieux.** L'intervalle de confiance est très large, et comprend à la fois l'absence d'effet et des effets notables sur le plan clinique..

16. Les données sur les événements indésirables graves n'étaient pas ventilées par site et n'ont pas pu être incluses dans cette comparaison.

Référence

209. Pryce J, Taylor M, Fox T, Hine P. Pyronaridine-artesunate for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Cochrane Database Syst Rev 2022;6(6) [Pubmed Journal Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfant présentant un paludisme non compliqué à P. falciparum (zones de transmission palustre)

Intervention: Artésunate-pyronaridine

Comparateur: Méfloquine + artésunate

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur ASPY	Intervention MQ+AS	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Échec total au jour 28 (après correction par PCR)	Risque relatif 0.37 (CI 95% 0.13 — 1.05) D'après les données de 1,117 chez les participants 1 études. ¹ (Essais cliniques randomisés)	22 pour 1000 Différence:	8 pour 1000 14 moins de pour 1000 (CI 95% 19 moins de — 1 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante. Le niveau de fiabilité des preuves n'est pas le même que celui de l'examen	Par rapport à l'association méfloquine + artésunate, l'association artésunate-pyronaridine pourrait être à l'origine d'un nombre moins élevé d'échecs au jour 28 une fois les données ajustées selon les résultats de la PCR.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur ASPY	Intervention MQ+AS	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
				de 2014 en raison de modifications apportées au protocole d'extraction des données : l'intervalle de confiance est devenu moins précis et notre décision correspond davantage à d'autres niveaux de fiabilité des résultats. ²	
Échec total au jour 42 (après correction par PCR)	Risque relatif 1.8 (CI 95% 0.9 — 3.57) D'après les données de 1,037 chez les participants 1 études. ³ (Essais cliniques randomisés)	29 pour 1000 Différence:	52 pour 1000 23 plus de pour 1000 (CI 95% 3 moins de — 75 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ⁴	Par rapport à l'association méfloquine + artésunate, l'association artésunate-pyronaridine pourrait être à l'origine d'un nombre plus élevé d'échecs au jour 42 une fois les données ajustées selon les résultats de la PCR.
Échec total au jour 28 (avant correction)	Risque relatif 0.36 (CI 95% 0.17 — 0.78) D'après les données de 1,120 chez les participants 1 études. ⁵ (Essais cliniques randomisés)	41 pour 1000 Différence:	15 pour 1000 26 moins de pour 1000 (CI 95% 34 moins de — 9 moins de)	En raison du caractère indirect important des informations. ⁶	Par rapport à l'association méfloquine + artésunate, l'association artésunate-pyronaridine est probablement à l'origine d'un nombre moins élevé d'échecs au jour 28, sans ajustement des données.
Échec total au jour 42 (avant correction)	Risque relatif 0.84 (CI 95% 0.54 — 1.31) D'après les données de 1,059 chez les participants 1 études. ⁷ (Essais cliniques randomisés)	83 pour 1000 Différence:	70 pour 1000 13 moins de pour 1000 (CI 95% 38 moins de — 26 plus de)	En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante. Le niveau de fiabilité des preuves n'est pas le même que celui de l'examen de 2014 en raison de modifications apportées au protocole d'extraction des données : l'intervalle de confiance est devenu moins précis et notre décision correspond davantage à d'autres niveaux de fiabilité des	Il y a probablement une légère différence ou pas de différence entre l'association artésunate-pyronaridine et l'association méfloquine + artésunate pour ce qui est du nombre d'échecs au jour 42, sans ajustement des données.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur ASPY	Intervention MQ+AS	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
				résultats. ⁸	
Événements indésirables graves (42 jours)	Risque relatif 1 (CI 95% 0.25 — 3.97) D'après les données de 1,271 chez les participants 1 études. ⁹ (Essais cliniques randomisés)	7 pour 1000 Différence:	7 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 5 moins de — 21 plus de)	En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante. ¹⁰	Il pourrait y avoir une légère différence ou pas de différence entre l'association artésunate-pyronaridine et l'association méfloquine + artésunate pour ce qui est du nombre d'événements indésirables graves.
Événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement	Risque relatif 0.62 (CI 95% 0.17 — 2.31) D'après les données de 1,271 chez les participants 1 études. ¹¹ (Essais cliniques randomisés)	9 pour 1000 Différence:	6 pour 1000 3 moins de pour 1000 (CI 95% 7 moins de — 12 plus de)		
Premier traitement, élévation anormale de l'ALAT (42 jours)	Risque relatif 7.48 (CI 95% 0.99 — 56.45) D'après les données de 1,271 chez les participants 1 études. ¹² (Essais cliniques randomisés)	2 pour 1000 Différence:	18 pour 1000 13 plus de pour 1000 (CI 95% 0 moins de — 111 plus de)	En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante. ¹³	Par rapport à l'association méfloquine + artésunate, l'association artésunate-pyronaridine pourrait entraîner un plus grand nombre d'événements d'élévation anormale de l'alanine aminotransférase. (L'analyse globale indique que cette estimation pourrait s'avérer exacte.)
Premier traitement, élévation anormale de l'ASAT (42 jours)	Risque relatif 9.49 (CI 95% 0.55 — 162.64) D'après les données de 1,271 chez les participants 1 études. ¹⁴ (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000 Différence:	0 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 0 moins de — 0 moins de)	En raison de l'imprécision très importante et du caractère indirect important des informations. ¹⁵	Nous ne savons pas s'il y a une différence entre l'association artésunate-pyronaridine et l'association méfloquine + artésunate pour ce qui est de l'aspartate aminotransférase.
Premier traitement, augmentation anormale de la bilirubine (42 jours)	Risque relatif 3.49 (CI 95% 0.43 — 28.29) D'après les données de 1,271 chez les participants 1 études. ¹⁶ (Essais cliniques randomisés)	2 pour 1000 Différence:	7 pour 1000 5 plus de pour 1000 (CI 95% 1 moins de — 55 plus de)	Très faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante. ¹⁷	Nous ne savons pas s'il y a une différence entre l'association artésunate-pyronaridine et l'association méfloquine + artésunate pour ce qui est de la bilirubine.

1, 3, 5, 7, 9, 11, 12, 14, 16. Revue systématique [209] Voir version anglaise pour la liste des études.

2. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Sur les 1271 adultes et enfants de plus de 5 ans recrutés dans cet essai, 81,3 % (1033) ont été recrutés et traités en Asie (Cambodge, Inde, Thaïlande, Viet Nam) et seulement 18,7 % (237) en Afrique (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, République-Unie de Tanzanie). Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études chez des enfants en Afrique. . **Imprécision: sérieux.** L'intervalle de confiance est large, et comprend à la fois l'absence d'effet et des effets notables sur le plan clinique.

4, 8. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Sur les 1271 adultes et enfants de plus de 5 ans recrutés dans cet essai, 81,3 % (1033) ont été recrutés et traités en Asie (Cambodge, Inde, Thaïlande, Viet Nam) et seulement 18,7 % (237) en Afrique (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, République-Unie de Tanzanie). Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études chez des enfants en Afrique. . **Imprécision: sérieux.** L'intervalle de confiance est large, et comprend à la fois l'absence d'effet et des effets notables sur le plan clinique. .

6. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Sur les 1271 adultes et enfants de plus de 5 ans recrutés dans cet essai, 81,3 % (1033) ont été recrutés et traités en Asie (Cambodge, Inde, Thaïlande, Viet Nam) et seulement 18,7 % (237) en Afrique (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, République-Unie de Tanzanie). Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études chez des enfants en Afrique. . **Imprécision: aucun(e).**

10. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Sur les 1271 adultes et enfants de plus de 5 ans recrutés dans cet essai, 81,3 % (1033) ont été recrutés et traités en Asie (Cambodge, Inde, Thaïlande, Viet Nam) et seulement 18,7 % (237) en Afrique (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, République-Unie de Tanzanie). Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études chez des enfants en Afrique. . **Imprécision: sérieux.** L'intervalle de confiance est large, et comprend à la fois l'absence d'effet et des effets notables sur le plan clinique..

13. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Sur les 1271 adultes et enfants de plus de 5 ans recrutés dans cet essai, 81,3 % (1033) ont été recrutés et traités en Asie (Cambodge, Inde, Thaïlande, Viet Nam) et seulement 18,7 % (237) en Afrique (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, République-Unie de Tanzanie). Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études chez des enfants en Afrique.. **Imprécision: très sérieux.** Le petit nombre d'événements enregistrés dans l'étude n'est pas suffisant pour estimer l'ampleur de l'effet avec certitude. Cependant, l'analyse globale de l'élévation de l'ALAT avec différents médicaments de comparaison fournit la preuve indirecte que l'estimation ponctuelle pourrait s'avérer exacte. .

15. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Sur les 1271 adultes et enfants de plus de 5 ans recrutés dans cet essai, 81,3 % (1033) ont été recrutés et traités en Asie (Cambodge, Inde, Thaïlande, Viet Nam) et seulement 18,7 % (237) en Afrique (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, République-Unie de Tanzanie). Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études chez des enfants en Afrique. . **Imprécision: très sérieux.** L'intervalle de confiance est très large, et comprend à la fois l'absence d'effet et des effets notables sur le plan clinique. .

17. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Sur les 1271 adultes et enfants de plus de 5 ans recrutés dans cet essai, 81,3 % (1033) ont été recrutés et traités en Asie (Cambodge, Inde, Thaïlande, Viet Nam) et seulement 18,7 % (237) en Afrique (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, République-Unie de Tanzanie). Pour valider ce résultat, il faudrait mener d'autres études chez des enfants en Afrique. . **Imprécision: très sérieux.** L'intervalle de confiance est très large, et comprend à la fois l'absence d'effet et des effets notables sur le plan clinique..

Référence

209. Pryce J, Taylor M, Fox T, Hine P. Pyronaridine-artesunate for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Cochrane Database Syst Rev 2022;6(6) [Pubmed Journal Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants présentant un paludisme non compliqué (zones de forte et faible transmission pour le paludisme à *P. falciparum* et à *P. vivax*)

Intervention: Artésunate-pyronaridine

Comparateur: Autres antipaludiques pour tous les sous-types de paludisme (résultats concernant la sécurité uniquement)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Autres antipaludiques	Intervention ASPY	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Événements indésirables graves	Risque relatif 1.24 (CI 95% 0.54 — 2.84) D'après les données de 3,941 chez les participants 7 études. (Essais cliniques randomisés)	5 pour 1000 Différence:	7 pour 1000 1 plus de pour 1000 (CI 95% 2 moins de — 9 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante. ¹	Il y a probablement peu ou pas de différence entre l'association artésunate-pyronaridine et les autres médicaments antipaludiques pour ce qui est du taux d'événements indésirables graves.
Premier traitement, élévation anormale de l'ALAT	Risque relatif 3.59 (CI 95% 1.76 — 7.33) D'après les données de 6,669 chez les participants 8 études. (Essais cliniques randomisés)	2 pour 1000 Différence:	7 pour 1000 5 plus de pour 1000 (CI 95% 2 plus de — 13 plus de)	Elevée ²	L'augmentation anormale de l'alanine aminotransférase est plus fréquente avec l'association artésunate-pyronaridine qu'avec les autres médicaments antipaludiques.
Premier traitement, élévation anormale de l'ASAT	Risque relatif 2.22 (CI 95% 1.12 — 4.41) D'après les données de 6,669 chez les participants 14 études. (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000 Différence:	7 pour 1000 4 plus de pour 1000 (CI 95% 0 moins de — 10 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante. ³	Le risque d'augmentation anormale de l'aspartate aminotransférase est probablement accru avec l'association artésunate-pyronaridine par rapport aux autres médicaments antipaludiques.
Premier traitement, augmentation anormale de la bilirubine	Risque relatif 1.03 (CI 95% 0.49 — 2.18) D'après les données de 6,417 chez les participants 7 études. (Essais cliniques randomisés)	4 pour 1000 Différence:	4 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 2 moins de — 5 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante. ⁴	Il y a probablement peu ou pas de différence entre l'association artésunate-pyronaridine et les autres médicaments antipaludiques pour ce qui est de la bilirubine.
Traitement(s) ultérieur(s), élévation anormale de l'ALAT	Risque relatif 2.18 (CI 95% 0.76 — 6.27) D'après les données de 1,649 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	4 pour 1000 Différence:	8 pour 1000 5 plus de pour 1000 (CI 95% 1 moins de — 21 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante. ⁵	Le risque d'élévation de l'alanine aminotransférase pourrait être plus important avec les traitements ultérieurs par l'association aspartate-pyronaridine qu'avec les autres médicaments antipaludiques.
Traitement(s) ultérieur(s), élévation anormale de l'ASAT	Risque relatif 1.82 (CI 95% 0.74 — 4.44) D'après les données de 1,649 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	6 pour 1000 Différence:	11 pour 1000 5 plus de pour 1000 (CI 95% 2 moins de — 21 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante. ⁶	Le risque d'élévation de l'aspartate aminotransférase pourrait être plus important avec les traitements ultérieurs par l'association aspartate-pyronaridine qu'avec les autres médicaments

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Autres antipaludiques	Intervention ASPY	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
					antipaludiques.
Traitement(s) ultérieur(s), augmentation anormale de la bilirubine	Risque relatif 1.13 (CI 95% 0.42 — 3.01) D'après les données de 1,649 chez les participants 1 études.	8 pour 1000 Différence:	9 pour 1000 1 plus de pour 1000 (CI 95% 5 moins de — 16 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante. ⁷	Il pourrait y avoir peu ou pas de différence entre l'association artésunate-pyronaridine et les autres médicaments antipaludiques pour ce qui est de la bilirubine.

- Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** L'intervalle de confiance comprend à la fois l'absence d'effet et des effets notables sur le plan clinique..
- Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e).** L'intervalle de confiance est large mais il y a eu peu d'événements..
- Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** L'intervalle de confiance comprend à la fois un effet quasi-nul et des effets notables sur le plan clinique..
- Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** L'intervalle de confiance comprend à la fois l'absence d'effet et des effets notables sur le plan clinique. .
- Incohérence: sérieux.** L'intervalle de confiance comprend à la fois l'absence d'effet et des effets notables sur le plan clinique. . **Evidence indirecte: sérieux.**
- Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Imprécision: sérieux.**
- Incohérence: sérieux. Evidence indirecte: sérieux. Imprécision: aucun(e).**

Référence

209. Pryce J, Taylor M, Fox T, Hine P. Pyronaridine-artesunate for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Cochrane Database Syst Rev 2022;6(6) [Pubmed](#) [Journal Site](#) [Internet](#)

5.2.1.1.1. Durée du traitement

Question clinique / PICO

Population: Enfants et adultes présentant un paludisme non compliqué (zones d'endémie palustre)

Intervention: 4 mg/kg de poids corporel d'artésunate une fois par jour pendant 3 jours plus sulfadoxine-pyriméthamine le jour 1

Comparateur: 4 mg/kg de poids corporel d'artésunate une fois par jour pendant 1 jour plus sulfadoxine-pyriméthamine le jour 1

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artésunate 1 jour plus sulfadoxine-pyriméthamine	Intervention Artésunate 3 jours plus sulfadoxine-pyriméthamine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Échec parasitologique 14 jours	Risque relatif 0.36 (CI 95% 0.27 — 0.5) D'après les données de 1,276 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	19 pour 1000 Différence:	7 pour 1000 12 moins de pour 1000 (CI 95% 14 moins de — 9 moins de)	Elevée ¹	
Échec parasitologique - avant correction par PCR 28 jours	Risque relatif 0.62 (CI 95% 0.54 — 0.71) D'après les données de 1,260 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	47 pour 1000 Différence:	29 pour 1000 18 moins de pour 1000 (CI 95% 22 moins de — 14 moins de)	Elevée ²	*Le risque correspondant qui a été calculé est différent de ce qui est indiqué dans le document de l'OMS*
Échec parasitologique - après correction par PCR 28 jours	Risque relatif 0.45 (CI 95% 0.36 — 0.55) D'après les données de 1,202 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	33 pour 1000 Différence:	15 pour 1000 18 moins de pour 1000 (CI 95% 21 moins de — 15 moins de)	Elevée ³	*Le risque correspondant qui a été calculé est différent de ce qui est indiqué dans le document de l'OMS*
Gamétocyémie 7 jours	Risque relatif 0.74 (CI 95% 0.58 — 0.93) D'après les données de 1,260 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000 Différence:	15 pour 1000 5 moins de pour 1000 (CI 95% 8 moins de — 1 moins de)	Elevée ⁴	
Gamétocyémie 14 jours	Risque relatif 0.8 (CI 95% 0.57 — 1.14) D'après les données de 1,199 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	11 pour 1000 Différence:	9 pour 1000 2 moins de pour 1000 (CI 95% 5 moins de — 2 plus de)	Elevée ⁵	*Le risque correspondant qui a été calculé est différent de ce qui est indiqué dans le document de l'OMS*
Gamétocyémie 28 jours	Risque relatif 0.36 (CI 95% 0.14 — 0.92) D'après les données de 898 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000 Différence:	1 pour 1000 2 moins de pour 1000 (CI 95% 3 moins de — 0 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁶	

- 1, 3. **Incohérence: aucun(e)**. Les quatre études ont mis en évidence une réduction avec 3 jours d'artésunate, même si l'ampleur de cet effet était variable.. **Evidence indirecte: aucun(e)**. Les quatre essais ont été menés chez des enfants présentant un paludisme simple à *P. falciparum* en Gambie, au Kenya, au Malawi et en Ouganda. Les méthodes de dépistage et les critères d'inclusion utilisés étaient les mêmes. Dans les quatre essais, l'antipaludique associé était la sulfadoxine-pyriméthamine. Une résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine avait été constatée sur trois sites d'étude, un échec parasitologique avec la sulfadoxine-pyriméthamine seule ayant été observé chez 10 à 13 % des participants en Gambie, 27 % au Kenya et 25 % en Ouganda. . **Imprécision: aucun(e)**. Les intervalles de confiance sont étroits et comprennent des effets importants sur le plan clinique..
2. **Incohérence: aucun(e)**. Les quatre études ont mis en évidence une réduction avec 3 jours d'artésunate, même si l'ampleur de cet effet était variable.. **Evidence indirecte: aucun(e)**. Les quatre essais ont été menés chez des enfants présentant un paludisme simple à *P. falciparum* en Gambie, au Kenya, au Malawi et en Ouganda. Les méthodes de dépistage et les critères d'inclusion utilisés étaient les mêmes. Dans les quatre essais, l'antipaludique associé était la sulfadoxine-pyriméthamine. Une résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine avait été constatée sur trois sites d'étude, un échec parasitologique avec la sulfadoxine-pyriméthamine seule ayant été observé chez 10 à 13 % des participants en Gambie, 27 % au Kenya et 25 % en Ouganda.. **Imprécision: aucun(e)**. Les intervalles de confiance sont étroits et comprennent des effets importants sur le plan clinique..
4. **Incohérence: aucun(e)**. Les quatre études ont mis en évidence une réduction avec 3 jours d'artésunate, même si l'ampleur de cet effet était variable. . **Evidence indirecte: aucun(e)**. Les quatre essais ont été menés chez des enfants présentant un paludisme simple à *P. falciparum* en Gambie, au Kenya, au Malawi et en Ouganda. Les méthodes de dépistage et les critères d'inclusion utilisés étaient les mêmes. Dans les quatre essais, l'antipaludique associé était la sulfadoxine-pyriméthamine. Une résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine avait été constatée sur trois sites d'étude, un échec parasitologique avec la sulfadoxine-pyriméthamine seule ayant été observé chez 10 à 13 % des participants en Gambie, 27 % au Kenya et 25 % en Ouganda. . **Imprécision: aucun(e)**. Les intervalles de confiance sont étroits et comprennent des effets importants sur le plan clinique..
5. **Incohérence: aucun(e)**. Les quatre études ont mis en évidence une réduction avec 3 jours d'artésunate, même si l'ampleur de cet effet était variable. . **Imprécision: aucun(e)**. Les intervalles de confiance sont étroits et comprennent des effets importants sur le plan clinique..
6. **Incohérence: aucun(e)**. Les quatre études ont mis en évidence une réduction avec 3 jours d'artésunate, même si l'ampleur de cet effet était variable. . **Imprécision: sérieux**. Les intervalles de confiance sont étroits et comprennent des effets importants sur le plan clinique. Rétrogradation de 1 échelon en raison de l'imprécision importante : étant donné que la gamétocytémie était un événement rare dans les deux groupes à ce stade, les études ne disposent pas de la puissance statistique suffisante pour détecter avec certitude des différences importantes..

5.2.1.1.2. Posologie des CTA

5.2.1.2. Récurrence du paludisme à *falciparum*

5.2.1.3. Réduire la transmissibilité post-traitement des infections à *P. falciparum* dans les zones de faible transmission

Question clinique / PICO

Population: Sujets présentant un paludisme symptomatique dans les zones d'endémie palustre

Intervention: Traitement de courte durée par la primaquine en plus du traitement antipaludique comprenant un dérivé de l'artémisinine

Comparateur: Uniquement le traitement antipaludique comprenant un dérivé de l'artémisinine

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur CTA	Intervention CTA + primaquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence du paludisme, prévalence ou taux d'inoculation entomologique	Risque relatif D'après les données de 0 chez les participants 0 études.		CI 95%		
Personnes infectieuses pour les moustiques	Risque relatif D'après les données de 0 chez les participants 0 études.		CI 95%		Les données observationnelles limitées issues des études sur l'alimentation des moustiques semblent indiquer que 0,25 mg/kg de poids corporel peut rapidement réduire l'inféctivité des gamétocytes vis-à-vis du moustique.
Participants présentant des gamétocytes d'après l'examen microscopique ou la PCR (jour 8) (dose <0,4 mg/kg de p.c.) ¹	Risque relatif 0.67 (CI 95% 0.44 — 1.02) D'après les données de 223 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	34 pour 1000 Différence:	23 pour 1000 11 moins de pour 1000 (CI 95% 19 moins de — 1 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ²	
Participants présentant des gamétocytes d'après l'examen microscopique ou la PCR (jour 8) (dose 0,4-0,6 mg/kg de p.c.) ³	Risque relatif 0.3 (CI 95% 0.16 — 0.56) D'après les données de 219 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	35 pour 1000 Différence:	11 pour 1000 24 moins de pour 1000 (CI 95% 29 moins de — 15 moins de)	Faible En raison de l'imprécision importante et du caractère indirect important des informations ⁴	
Participants présentant des gamétocytes d'après l'examen microscopique ou la PCR (jour 8) (dose >0,6 mg/kg de p.c.) ⁵	Risque relatif 0.29 (CI 95% 0.22 — 0.37) D'après les données de 1,380 chez les participants 7 études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000 Différence:	9 pour 1000 21 moins de pour 1000 (CI 95% 23 moins de — 19 moins de)	Elevée ⁶	

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur CTA	Intervention CTA + primaquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Variation moyenne (en pourcentage) du taux d'hémoglobine (Hb) ⁷	D'après les données de 101 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)			Faible En raison du caractère indirect très important des informations ⁸	CTA : baisse moyenne du taux d'Hb de 15 % par rapport à la valeur initiale dans le groupe témoin. CTA + primaquine : la baisse moyenne du taux d'Hb par rapport à la valeur initiale dans les groupes d'intervention était 3 % plus petite (10 % plus petite à 4 % plus élevée).

1, 3, 5. Des estimations de l'ASC (log10 de l'ASC pendant les jours 1 à 43) sont indiquées sous la forme de notes de bas de page pour chaque intervalle de doses.

2. **Risque de biais: aucun(e)**. Inclut un essai pour lequel aucun risque de biais n'a été détecté.. **Imprécision: très sérieux**. Un essai de petite envergure avec des IC comprenant une réduction de 50 % et l'absence d'effet..

4. **Risque de biais: aucun(e)**. Inclut un essai pour lequel aucun risque de biais n'a été détecté. . **Evidence indirecte: sérieux**. Il s'agit d'un seul essai mené dans un seul endroit.. **Imprécision: sérieux**. Un seul essai avec peu d'événements..

6. **Evidence indirecte: aucun(e)**. Bien qu'il y ait une hétérogénéité quantitative marquée, les études sans effet manifeste présentaient peu d'événements. Pas de rétrogradation..

7. Un essai a mis en évidence une diminution relative du taux d'hémoglobine par rapport aux valeurs initiales dans les deux groupes aux jours 8, 15, 29 et 43 chez l'ensemble des participants, quel que soit leur statut vis-à-vis du déficit en G6PD. Aucune différence, à aucun moment, entre les participants ayant reçu la primaquine et ceux ne l'ayant pas reçue. Dans ce tableau, les données présentées sont celles du jour 43.

8. **Evidence indirecte: très sérieux**. La variable importante concernant l'innocuité est le pourcentage de personnes ayant présenté une chute importante du taux d'hémoglobine, pas la variation moyenne dans la population, et les estimations sont des moyennes au sein d'une population de petite taille (N = 99) comprenant des personnes dont la fonction G6PD est normale. L'étude est par conséquent peu susceptible de mettre en évidence des effets dans un petit sous-groupe alors que l'événement indésirable est relativement rare..

5.2.1.4. Traitement de groupes à risque particuliers

5.2.1.4.1. Femmes enceintes ou allaitantes

Question clinique / PICO

Population: Femmes enceintes traitées pour un paludisme au cours du premier trimestre de la grossesse dans des études de cohorte prospectives

Intervention: Dérivés de l'artémisinine

Comparateur: Antipaludique non dérivé de l'artémisinine et recommandé au cours du premier trimestre

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Antipaludique non dérivé de l'artémisinine et recommandé	Intervention Dérivés de l'artémisinine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Composite	Risque relatif 0.71 (CI 95% 0.49 — 1.03) D'après les données de 1,810 chez les participants 12 études. (Etudes observationnelles)	89 pour 1000 Différence:	64 pour 1000 25 moins de pour 1000 (CI 95% 45 moins de — 3 plus de)	Faible	Le traitement à base d'artémisinine pourrait réduire le nombre d'événements indésirables relatifs au fœtus.
Fausse couches	Risque relatif 0.74 (CI 95% 0.47 — 1.17) D'après les données de 1,739 chez les participants 12 études.	71 pour 1000 Différence:	53 pour 1000 18 moins de pour 1000 (CI 95% 37 moins de — 12 plus de)	Faible	Le traitement à base d'artémisinine pourrait réduire le nombre de fausses couches.
Mortinaissances	Risque relatif 0.71 (CI 95% 0.32 — 1.57) D'après les données de 1,389 chez les participants 12 études.	16 pour 1000 Différence:	11 pour 1000 5 moins de pour 1000 (CI 95% 11 moins de — 9 plus de)	Faible	Le traitement à base d'artémisinine pourrait réduire le nombre de mortinaissances.
Pertes fœtales	Risque relatif 0.7 (CI 95% 0.47 — 1.02) D'après les données de 1,810 chez les participants 12 études.	82 pour 1000 Différence:	58 pour 1000 24 moins de pour 1000 (CI 95% 43 moins de — 2 plus de)	Faible	Le traitement à base d'artémisinine pourrait réduire le nombre de pertes fœtales.
Anomalies congénitales majeures	Risque relatif 0.6 (CI 95% 0.13 — 2.87) D'après les données de 1,810 chez les participants 12 études.	7 pour 1000 Différence:	4 pour 1000 3 moins de pour 1000 (CI 95% 6 moins de — 14 plus de)	Faible	Le traitement à base d'artémisinine pourrait réduire la survenue d'anomalies congénitales.

Question clinique / PICO

Population: Femmes enceintes traitées pour un paludisme au cours du premier trimestre de la grossesse dans des études de cohorte prospectives

Intervention: Artéméther-luméfantrine

Comparateur: Quinine

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Quinine	Intervention Artéméther- luméfantrine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Composite	Risque relatif 0.58 (CI 95% 0.36 — 0.92) D'après les données de 1,439 chez les participants 12 études.	92 pour 1000 Différence:	54 pour 1000 37 moins de pour 1000 (CI 95% 58 moins de — 7 moins de)	Faible	L'association artéméther-luméfantrine pourrait réduire le nombre d'événements indésirables relatifs au fœtus.
Fausse couches	Risque relatif 0.67 (CI 95% 0.37 — 1.23) D'après les données de 1,377 chez les participants 12 études.	74 pour 1000 Différence:	51 pour 1000 24 moins de pour 1000 (CI 95% 46 moins de — 16 plus de)	Faible	L'association artéméther-luméfantrine pourrait réduire le nombre de fausses couches.
Mortinaissances	Risque relatif 0.53 (CI 95% 0.22 — 1.24) D'après les données de 1,078 chez les participants 12 études.	20 pour 1000 Différence:	11 pour 1000 10 moins de pour 1000 (CI 95% 16 moins de — 5 plus de)	Faible	L'association artéméther-luméfantrine pourrait réduire le nombre de mortinaissances.
Pertes fœtales	Risque relatif 0.56 (CI 95% 0.35 — 0.9) D'après les données de 1,439 chez les participants 12 études.	87 pour 1000 Différence:	50 pour 1000 37 moins de pour 1000 (CI 95% 56 moins de — 8 moins de)	Faible Une révision à la hausse n'est pas appropriée ici. Les effets très importants peuvent faire l'objet d'une « révision à la hausse » d'un point mais seulement lorsque l'IC ne se chevauche pas avec des effets plus petits, ce qui n'est pas le cas ici. En effet, selon la méthodologie GRADE, un effet important n'est pris en compte que si le RR est <0,50 et si l'effet en question repose sur des preuves directes sans qu'il n'y ait de facteurs de confusion plausibles.	L'association artéméther-luméfantrine pourrait réduire le nombre de pertes fœtales.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Quinine	Intervention Artéméther- luméfantrine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Anomalies congénitales majeures	Risque relatif D'après les données de 1,439 chez les participants 12 études.	4 pour 1000	CI 95%	Faible	L'association artéméther-luméfantrine pourrait réduire la survenue d'anomalies congénitales.

5.2.1.4.2. Jeunes enfants et nourrissons

5.2.1.4.3. Malades co-infectés par le VIH

5.2.1.4.4. Voyageurs non immunisés

5.2.1.4.5. Hyperparasitémie sans complications

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

Question clinique / PICO

Population: Enfants et adultes présentant un paludisme non compliqué à *P. vivax* (zones d'endémie palustre dans lesquelles la chloroquine est encore efficace pendant les 28 premiers jours)

Intervention: Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

Comparateur: Chloroquine

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Chloroquine	Intervention CTA	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Persistance de la parasitémie à 24 h	Risque relatif 0.42 (CI 95% 0.36 — 0.5) D'après les données de 1,652 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	520 pour 1000 Différence:	218 pour 1000 302 moins de pour 1000 (CI 95% 333 moins de — 260 moins de)	Elevée 1

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Chloroquine	Intervention CTA	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Malade toujours fébrile au bout de 24 h	Risque relatif 0.55 (CI 95% 0.43 — 0.7) D'après les données de 990 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	290 pour 1000 Différence:	160 pour 1000 130 moins de pour 1000 (CI 95% 165 moins de — 87 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ²
Efficacité du traitement du stade sanguin de l'infection, telle qu'évaluée par la réurrence de la parasitémie avant le jour 28	Risque relatif 0.58 (CI 95% 0.18 — 1.9) D'après les données de 1,622 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000 Différence:	17 pour 1000 13 moins de pour 1000 (CI 95% 25 moins de — 27 plus de)	Elevée ³
Prophylaxie post- traitement, telle qu'évaluée par la réurrence de la parasitémie entre le jour 28 et le jour 42, 56 ou 63 – avec primaquine	Risque relatif 0.27 (CI 95% 0.08 — 0.94) D'après les données de 376 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	60 pour 1000 Différence:	16 pour 1000 44 moins de pour 1000 (CI 95% 55 moins de — 4 moins de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ⁴
Prophylaxie post- traitement, telle qu'évaluée par la réurrence de la parasitémie entre le jour 28 et le jour 42, 56 ou 63 – sans primaquine	Risque relatif 0.57 (CI 95% 0.4 — 0.82) D'après les données de 1,066 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	400 pour 1000 Différence:	228 pour 1000 172 moins de pour 1000 (CI 95% 240 moins de — 72 moins de)	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ⁵
Événements indésirables graves	Risque relatif 1 (CI 95% 0.14 — 7.04) D'après les données de 1,775 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000 Différence:	0 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 0 moins de — 0 moins de)	Elevée ⁶

1. **Risque de biais: aucun(e).** Dans trois études, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée aléatoirement de manière à présenter un risque faible de biais de sélection. La suppression des essais restants n'a pas modifié notablement le résultat. **Incohérence: aucun(e).** Les résultats de l'ensemble des essais sont homogènes. **Evidence indirecte: aucun(e).** Les résultats de ces études peuvent être raisonnablement transposés dans d'autres régions présentant des profils de transmission et de résistance similaires. **Imprécision: aucun(e).** Les études montrent un effet bénéfique de la CTA significatif sur les plans clinique et statistique. **Biais de publication: aucun(e).**

2. **Risque de biais: aucun(e).** Dans les deux études, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée

aléatoirement de manière à présenter un risque faible de biais de sélection.. **Incohérence: sérieux.** Dans un autre essai qui ne pouvait pas être inclus dans la méta-analyse, les groupes n'ont pas montré de différence significative en ce qui concerne la disparition de la fièvre.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Les résultats de ces études peuvent être raisonnablement transposés dans d'autres régions présentant des profils de transmission et de résistance similaires. . **Imprecision: aucun(e).** Les études montrent un effet bénéfique de la CTA significatif sur les plans clinique et statistique..

3, 6. **Risque de biais: aucun(e).** Dans trois études, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée aléatoirement de manière à présenter un risque faible de biais de sélection. La suppression des essais restants n'a pas modifié notablement le résultat.. **Incohérence: aucun(e).** Les résultats de l'ensemble des essais sont homogènes.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Les résultats de ces études peuvent être raisonnablement transposés dans d'autres régions présentant des profils de transmission et de résistance similaires. . **Imprecision: aucun(e).** Aucune différence importante sur le plan clinique entre les CTA et la chloroquine. Même si l'IC à 95 % encadrant l'effet relatif est très large, la survenue d'une récurrence de la parasitémie avant le jour 28 et d'événements indésirables graves était très rare ; en conséquence, l'IC à 95 % encadrant l'effet absolu est très étroit..

4. **Evidence indirecte: sérieux.** Dans cette étude, l'administration de la primaquine a été retardée au jour 28 ; de ce fait, le traitement n'a pas été terminé avant le jour 42, le dernier jour de l'essai. L'effet pourrait ne pas être présent si la primaquine avait été administrée comme à l'accoutumée (à la fin des 3 jours de CTA). La période de suivi n'a pas été suffisamment longue pour réellement évaluer l'effet ; il est possible que la rechute inévitable soit simplement retardée, ne démontrant pas une réduction des épisodes cliniques.. **Imprecision: sérieux.** Même si le résultat est statistiquement significatif, l'IC à 95 % est large et comprend la possibilité qu'il n'y ait pas d'effet bénéfique notable..

5. **Incohérence: aucun(e).** Les résultats de l'ensemble des essais sont homogènes.. **Evidence indirecte: sérieux.** Deux études ont été menées en Afghanistan où la primaquine n'est pas recommandée en raison d'une prévalence élevée du déficit en G6PD. La période de suivi n'a pas été suffisamment longue pour réellement évaluer l'effet ; il est possible que la rechute inévitable soit simplement retardée, ne démontrant pas une réduction des épisodes cliniques. . **Imprecision: aucun(e).** Les études montrent un effet bénéfique de la CTA significatif sur les plans clinique et statistique..

Question clinique / PICO

Population: Enfants et adultes présentant un paludisme non compliqué à *P. vivax* (zones de forte transmission de *P. vivax* [où la résistance à la chloroquine est également annoncée comme étant élevée])

Intervention: Dihydroartémisinine + pipéraquline

Comparateur: Autres CTA

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Autres CTA	Intervention Dihydroartémisinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Efficacité du traitement vis-à-vis des stades sanguins, telle qu'évaluée par la récurrence de la parasitémie avant le jour 28	Risque relatif 0.2 (CI 95% 0.08 — 0.49) D'après les données de 334 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	350 pour 1000 Différence:	70 pour 1000 280 moins de pour 1000 (CI 95% 322 moins de — 178 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ¹
Prophylaxie post-traitement, telle qu'évaluée par la récurrence de la parasitémie entre les jours 28 et 42 – avec primaquine	Risque relatif 0.21 (CI 95% 0.1 — 0.46) D'après les données de 179 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	340 pour 1000 Différence:	71 pour 1000 269 moins de pour 1000 (CI 95% 306 moins de — 184 moins de)	Faible En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ²

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Autres CTA	Intervention Dihydroartémisinine + pipéraquline	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Prophylaxie post-traitement, telle qu'évaluée par la récurrence de la parasitémie entre les jours 28 et 42 – sans primaquine	Risque relatif 0.4 (CI 95% 0.14 — 1.1) D'après les données de 66 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	330 pour 1000 Différence:	132 pour 1000 198 moins de pour 1000 (CI 95% 284 moins de — 33 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ³

1. **Risque de biais: aucun(e).** Dans ces études, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire, ce qui entraîne un risque faible de biais.. **Incohérence: sérieux.** Les essais présentaient une certaine hétérogénéité clinique. La dihydroartémisinine + pipéraquline ne s'est pas montrée aussi efficace en Papouasie-Nouvelle-Guinée qu'ailleurs ; toutefois, elle est restée supérieure à l'artéméther + luméfantrine et à l'artésunate + sulfadoxine–pyriméthamine. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Les études ont inclus des adultes et des enfants, et ont été menées dans des zones de forte transmission où la résistance à la chloroquine est bien documentée. . **Imprécision: aucun(e).** Les deux limites de l'IC à 95 % tendent à indiquer un bénéfice clinique notable avec la dihydroartémisinine + pipéraquline..

2. **Risque de biais: sérieux.** Le nombre de malades perdus de vue a été important (>20 % à ce stade). . **Incohérence: aucun(e).** L'hétérogénéité statistique était faible.. **Evidence indirecte: sérieux.** Dans un essai, l'administration de la primaquine a été retardée au jour 28 ; de ce fait, le traitement n'a pas été terminé avant le dernier jour de l'essai. Dans le deuxième essai, tous les participants ont reçu la primaquine sans surveillance après que la CTA a été terminée. Cela s'inscrit dans la pratique normale, mais le nombre de participants ayant fini leur traitement n'est pas bien caractérisé. La période de suivi n'a pas été suffisamment longue pour réellement évaluer l'effet ; il est possible que la rechute inévitable soit simplement retardée, ne démontrant pas une réduction des épisodes cliniques..

3. **Risque de biais: sérieux.** Le nombre de malades perdus de vue a été important (>20 % à ce stade).. **Evidence indirecte: sérieux.** Seule une étude a évalué ce critère. La récurrence de la parasitémie avec les trois CTA était plus élevée que n'importe où ailleurs, les résultats ne peuvent donc pas facilement être extrapolés aux autres sites.. **Imprécision: sérieux.** L'IC à 95 % de l'effet estimé est large et comprend un bénéfice clinique important et l'absence de différence entre les traitements..

Question clinique / PICO

Population: Personnes présentant un paludisme à *P. vivax*

Intervention: Primaquine (0,25 mg/kg de p.c.) pendant 14 jours plus chloroquine (25 mg/kg de p.c. pendant 3 jours)

Comparateur: Chloroquine seule (25 mg/kg de p.c. pendant 3 jours)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de primaquine	Intervention Primaquine 14 jours	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Rechute du paludisme à <i>P. vivax</i> , définie par la réapparition de la parasitémie à <i>P. vivax</i> >30 jours après le	Risque relatif 0.6 (CI 95% 0.48 — 0.75) D'après les données de 1,740 chez les participants 10 études. (Essais cliniques randomisés)	80 pour 1000 Différence:	48 pour 1000 32 moins de pour 1000 (CI 95% 42 moins de	Elevée ¹

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de primaquine	Intervention Primaquine 14 jours	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
début du traitement par la primaquine			— 20 moins de)	
Événements indésirables graves	D'après les données de 1,740 chez les participants 10 études. (Essais cliniques randomisés)	No adverse events reported in either group. Relative effect cannot be estimated.		
Autres événements indésirables	D'après les données de 1,740 chez les participants 10 études. (Essais cliniques randomisés)	No adverse events reported in either group. Relative effect cannot be estimated.		

1. Risque de biais: aucun(e). Pas de limites importantes des études : trois études présentaient un risque élevé de biais ; toutefois, elles n'ont compté que pour 15,5 % dans les estimations de l'effet groupé et leur suppression de l'analyse de sensibilité n'a pas notablement modifié les résultats. . **Incohérence: aucun(e).** Les résultats étaient homogènes entre les sous-groupes établis d'après la durée du suivi (<6 mois ou >6 mois) et la surveillance du traitement (surveillé ou non) ; la valeur de l'indicateur I2 pour l'estimation de l'effet groupé à partir des 10 essais était de 30 %. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Les essais ont inclus des enfants et ont été menés dans des zones de transmission et dans des pays représentatifs de la charge du paludisme à vivax. Le résultat utilisé était la meilleure estimation disponible faute de l'accessibilité aux techniques moléculaires validées pour faire la différence entre rechutes et nouvelles infections. . **Imprecision: aucun(e).** Les limites supérieure et inférieure de l'IC à 95 % du risque relatif groupé indiquent un effet bénéfique notable avec la chloroquine + primaquine pendant 14 jours. Le nombre total d'événements était <300, mais la taille totale de l'échantillon était plus importante que le volume optimal des informations nécessaire, vu l'ampleur de la réduction du risque..

Question clinique / PICO

Population: Personnes présentant un paludisme à P. vivax

Intervention: Primaquine (0,25 mg/kg de p.c.) pendant 14 jours plus chloroquine (25 mg/kg de p.c. pendant 3 jours)

Comparateur: Primaquine (0,25 mg/kg de p.c.) pendant 7 jours plus chloroquine seule (25 mg/kg de p.c. pendant 3 jours)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Primaquine pendant 7 jours	Intervention Primaquine pendant 14 jours	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Rechute du paludisme à P. vivax, définie par la réapparition de la parasitémie à P. vivax >30 jours après le début du traitement par la primaquine	Risque relatif 0.45 (CI 95% 0.25 — 0.81) D'après les données de 126 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	420 pour 1000 Différence:	189 pour 1000 231 moins de pour 1000 (CI 95% 315 moins de — 80 moins de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante 1

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Primaquine pendant 7 jours	Intervention Primaquine pendant 14 jours	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Événements indésirables sévères	D'après les données de 126 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	No adverse events reported in either group. Relative effect cannot be estimated.		
Autres événements indésirables	D'après les données de 126 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	No adverse events reported in either group. Relative effect cannot be estimated.		

1. Evidence indirecte: sérieux. Les auteurs de l'essai n'ont pas inclus d'enfants <15 ans. Un autre essai mené dans la même région par le même groupe d'investigateurs juste après a inclus des enfants. Les résultats de la comparaison entre 7 jours de primaquine et 14 jours de primaquine ne différeraient pas entre les enfants et les adultes. La durée du suivi était de 2 mois. Bien que cela permette de détecter les rechutes précoces, cela ne rend pas compte des rechutes qui ont lieu ensuite, au-delà de 2 mois. Les taux de rechute à 6 mois ont montré que la majorité des rechutes se produisent dans les 2 mois. Les effets de 7 jours de primaquine n'ont été évalués que dans un seul essai. Nous avons par conséquent rétrogradé les éléments probants de 1 échelon.. **Imprecision: sérieux.** Même si dans cet essai, les limites supérieure et inférieure de l'IC à 95 % du risque relatif ont montré un bénéfice clinique notable statistiquement significatif avec 14 jours de primaquine par rapport à 7 jours de primaquine, le nombre total d'événements s'est élevé à 38 et la taille de l'échantillon de l'essai était de 104. Ces chiffres sont inférieurs au volume optimal des informations nécessaire. Nous avons rétrogradé les éléments probants de 1 échelon..

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants atteints d'un paludisme clinique et parasitologique confirmé à *P. vivax* (en Inde, au Pérou et au Brésil)

Intervention: 0,5 mg de primaquine/kg/jour pendant 7 jours (dose adulte de 30 mg/jour ; dose totale de 210 mg)

Comparateur: Traitement standard de 14 jours de primaquine (0,25 mg/kg/jour, dose adulte de 15 mg/jour ; dose totale de 210 mg)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Traitement standard de 14 jours de primaquine	Intervention 0,5 mg de primaquine/kg/jour pendant 7 jours	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Récurrence de la parasitémie à <i>P. vivax</i> 6 à 7 mois de suivi	Risque relatif 0.96 (CI 95% 0.66 — 1.39) D'après les données de 1,211 chez les participants 4 études. ¹ (Essais cliniques randomisés)	84 pour 1000 Différence:	81 pour 1000 3 moins de pour 1000 (CI 95% 29 moins de — 33 plus de)	Faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante ²	Il pourrait y avoir une légère différence ou pas de différence entre l'administration de 0,5 mg de primaquine/kg/jour pendant 7 jours et le traitement standard de 14 jours.
Événements indésirables graves	Risque relatif D'après les données de 1,427 chez les participants 5 études.		CI 95%		Impossible à estimer Aucun événement n'a été signalé.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Traitement standard de 14 jours de primaquine	Intervention 0,5 mg de primaquine/kg/jour pendant 7 jours	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement	Risque relatif 1.04 (CI 95% 0.15 — 7.38) D'après les données de 1,427 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000 Différence:	3 pour 1000 0 moins de pour 1000 (CI 95% 3 moins de — 19 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision très importante ³	Nous ne savons pas s'il y a une différence entre l'administration de 0,5 mg de primaquine/kg/jour pendant 7 jours et le traitement standard de 14 jours pour ce qui est de la survenue d'événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement.
Anémie ou variation du statut en matière d'hémoglobine	Risque relatif 3 (CI 95% 0.12 — 72.91) D'après les données de 240 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)		CI 95%	Très faible En raison du risque important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁴	Nous ne savons pas s'il existe une différence entre les deux schémas thérapeutiques pour ce qui est de la survenue d'une anémie.

1. Revue systématique [254]

2. **Risque de biais: sérieux.** L'étude qui a le plus contribué à la méta-analyse présentait un risque élevé de biais de sélection en raison de l'absence de répartition en aveugle et un risque élevé de biais d'attrition. Une autre étude présentait également un risque de biais de sélection, ainsi qu'un autre biais lié au fait qu'elle était financée et réalisée par une entreprise pharmaceutique, mais elle n'a contribué à la méta-analyse que dans une moindre mesure. . **Incohérence: aucun(e).**

Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux. L'IC est large – il peut inclure une réduction de 34 % ou une augmentation de 40 % de la récurrence du paludisme avec 0,5 mg de primaquine/kg/jour pendant sept jours. .

3. **Risque de biais: sérieux.** Une étude présentait un risque élevé de biais de sélection en raison de l'absence de répartition en aveugle et un risque élevé de biais d'attrition. Une autre étude présentait un risque de biais de sélection ainsi qu'un autre biais lié au fait qu'elle était financée et réalisée par une entreprise pharmaceutique. . **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: très sérieux.** Très peu d'événements (seulement quatre événements dans un essai), IC très large. .

4. **Risque de biais: sérieux.** L'étude présentait un risque de biais de sélection ainsi qu'un autre biais (financement et réalisation par une entreprise pharmaceutique). . **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux.** Une seule étude, avec exclusion des adultes présentant un déficit en G6PD, a mesuré ce critère d'évaluation de la sécurité. . **Imprécision: très sérieux.** Un seul événement (dans le groupe à 0,5 mg de primaquine/kg/jour pendant sept jours), IC très large. .

Référence

254. Milligan R, Daher A, Villanueva G, Bergman H, Graves P. Primaquine alternative dosing schedules for preventing malaria relapse in people with Plasmodium vivax. Cochrane Database Syst Rev 2020 [Journal Site Internet](#)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants atteints d'un paludisme clinique et parasitologique confirmé à P. vivax (en Afghanistan, en Éthiopie, en Indonésie, en Thaïlande et au Viet Nam)

Intervention: 1,0 mg de primaquine/kg/jour pendant 7 jours (dose adulte de 60 mg/jour ; dose totale de 420 mg)

Comparateur: Traitement standard de 14 jours de primaquine à dose élevée (0,5 mg/kg/jour, dose adulte de 30 mg/jour ; dose totale de 420 mg)

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Traitement standard de 14 jours de primaquine à dose élevée	Intervention 1,0 mg de primaquine/kg/jour pendant 7 jours	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Récurrence de la parasitémie à P. vivax 12 mois de suivi	Risque relatif 1.03 (CI 95% 0.82 — 1.3) D'après les données de 2,526 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	104 pour 1000 Différence:	107 pour 1000 3 plus de pour 1000 (CI 95% 19 moins de — 31 plus de)	Modérée En raison du risque important de biais ¹	Il y a probablement une légère différence ou pas de différence entre l'administration de 1,0 mg de primaquine/kg/jour pendant 7 jours et le traitement standard de 14 jours par une dose élevée (0,5 mg/kg/jour).
Événements indésirables graves ² Jusqu'à 42 jours de suivi	Risque relatif 12.03 (CI 95% 1.57 — 92.3) D'après les données de 1,872 chez les participants 1 études.	1 pour 1000 Différence:	13 pour 1000 11 plus de pour 1000 (CI 95% 1 plus de — 91 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante. ³	Il pourrait y avoir une augmentation modérée à importante des événements indésirables graves de la primaquine à 1,0 mg/kg/jour pendant 7 jours par rapport à la dose élevée standard de 0,5 mg/kg/jour.
Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement	Risque relatif 2.5 (CI 95% 0.49 — 12.87) D'après les données de 2,526 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	2 pour 1000 Différence:	5 pour 1000 3 plus de pour 1000 (CI 95% 1 moins de — 24 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ⁴	Nous ne savons pas s'il y a une différence entre l'administration de 1,0 mg de primaquine/kg/jour pendant 7 jours et le traitement à la dose élevée standard de 0,5 mg/kg/jour pendant 14 jours pour ce qui est de la survenue d'événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement.
Anémie Suivi entre 3 et 42 jours	Risque relatif 0.93 (CI 95% 0.62 — 1.41) D'après les données de 2,440 chez les participants 2 études.	35 pour 1000 Différence:	33 pour 1000 2 moins de pour 1000 (CI 95% 13 moins de — 14 plus de)	Très faible En raison du risque important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante. ⁵	Nous ne savons pas s'il y a une différence entre l'administration de 1,0 mg de primaquine/kg/jour pendant 7 jours et le traitement à la dose élevée standard de 0,5 mg/kg/jour pendant 14 jours pour ce qui est de la survenue d'une anémie.

1. **Risque de biais: sérieux.** L'une des études était un essai en ouvert présentant un risque élevé de biais de performance et de détection ; les abandons étaient équilibrés entre les groupes, mais après un an, la proportion des abandons était élevée (30–40 % dans les deux essais). . **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: aucun(e).**

3. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: sérieux.** Les enfants et les adultes qui présentaient un déficit en G6PD n'ont pas été inclus dans les deux essais qui ont mesuré ce critère.. **Imprécision: sérieux.** Peu d'événements..

4. **Risque de biais: sérieux.** L'une des études était un essai en ouvert présentant un risque élevé de biais de performance et de détection ; les abandons étaient équilibrés entre les groupes, mais après un an, la proportion des abandons était élevée (30–40 % dans les deux essais). . **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: sérieux.** Les enfants et les adultes qui présentaient un déficit en G6PD n'ont pas été inclus dans les deux essais qui ont mesuré ce critère. . **Imprécision: sérieux.** Peu d'événements. .

5. **Risque de biais: sérieux.** L'une des études était un essai en ouvert présentant un risque élevé de biais de performance et de détection ; les abandons étaient équilibrés entre les groupes, mais après un an, la proportion des abandons était élevée (30–40 % dans les deux essais). . **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: sérieux.** Les enfants et les adultes qui

présentaient un déficit en G6PD n'ont pas été inclus dans les deux essais qui ont mesuré ce critère. . **Imprecision: sérieux.** Peu d'événements ; l'IC à 95 % est large et incorpore un effet bénéfique potentiel modéré et un effet nocif potentiel modéré..

Question clinique / PICO

Population: Zones d'endémie palustre

Intervention: Prophylaxie par la chloroquine

Comparateur: Placebo

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Placebo	Intervention Prophylaxie par la chloroquine	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Paludisme clinique	Risque relatif		CI 95%	
Parasitémie à P. vivax	Risque relatif 0.02 (CI 95% 0 — 0.26) D'après les données de 951 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	70 pour 1000 Différence:	1 pour 1000 69 moins de pour 1000 (CI 95% 70 moins de — 52 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹
Anémie sévère au cours du 3e trimestre	Risque relatif		CI 95%	
Anémie au cours du 3e trimestre	Risque relatif 0.95 (CI 95% 0.9 — 1.01) D'après les données de 951 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	509 pour 1000 Différence:	484 pour 1000 25 moins de pour 1000 (CI 95% 51 moins de — 5 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ²
Événements indésirables	Risque relatif		CI 95%	

1. **Risque de biais: aucun(e).** Cette étude présentait un risque faible de biais dans tous les domaines. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Cette étude a été menée en Thaïlande entre 1998 et 2001. La chloroquine était administrée à raison de quatre comprimés au moment du recrutement, puis de deux comprimés une fois par semaine jusqu'à l'accouchement.. **Imprecision: sérieux.** Même s'il s'est avéré que l'intervention empêchait tous les accès palustres à P. vivax, il n'y a eu qu'un petit nombre d'événements, même dans le groupe témoin..

2. **Risque de biais: aucun(e).** Cette étude présentait un risque faible de biais dans tous les domaines.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Cette étude a été menée en Thaïlande entre 1998 et 2001. La chloroquine était administrée à raison de quatre comprimés au moment du recrutement, puis de deux comprimés une fois par semaine jusqu'à l'accouchement.. **Imprecision:**

sérieux. Un petit bénéfice clinique a été observé, mais le résultat n'a pas atteint le seuil de signification statistique..

5.2.2. Traitement du paludisme grave

5.2.2.1. Artésunate

Question clinique / PICO

Population: Enfants présentant un paludisme grave (zones d'endémie palustre)

Intervention: Artésunate

Comparateur: Quinine

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Quinine	Intervention Artésunate	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Décès	Risque relatif 0.76 (CI 95% 0.65 — 0.9) D'après les données de 5,765 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	109 pour 1000 Différence:	83 pour 1000 26 moins de pour 1000 (CI 95% 38 moins de — 11 moins de)	Elevée ¹
Séquelles neurologiques au jour 28	Risque relatif 1.23 (CI 95% 0.74 — 2.03) D'après les données de 4,857 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	11 pour 1000 Différence:	14 pour 1000 3 plus de pour 1000 (CI 95% 3 moins de — 11 plus de)	Modérée En raison du risque important de biais ²
Séquelles neurologiques à la sortie	Risque relatif 1.36 (CI 95% 1.01 — 1.83) D'après les données de 5,163 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	28 pour 1000 Différence:	38 pour 1000 10 plus de pour 1000 (CI 95% 0 moins de — 23 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ³
Crises d'hypoglycémie	Risque relatif 0.62 (CI 95% 0.45 — 0.87) D'après les données de 5,765 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000 Différence:	19 pour 1000 11 moins de pour 1000 (CI 95% 16 moins de — 4 moins de)	Elevée ⁴
Délai jusqu'à la sortie de l'hôpital (jours)	D'après les données de 113 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	See comment.		Modérée En raison de l'imprécision importante ⁵

1. **Risque de biais: aucun(e).** Dans tous les essais, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire. Le risque de biais peut donc être considéré comme faible. Les essais ont été réalisés sans mise en aveugle, mais il est peu probable que cela ait biaisé ce critère objectif. **Incohérence: aucun(e).** Les essais n'ont pas présenté d'hétérogénéité statistique ($I^2 = 0\%$). **Evidence indirecte: aucun(e).** La majorité des données proviennent de l'unique essai multicentrique dont les sites étaient situés en République démocratique du Congo, en Gambie, au Ghana, au Kenya, au Mozambique, au Nigéria, en Ouganda, au Rwanda et en République-Unie de Tanzanie, et dans lequel on a utilisé les doses usuelles qui ont été définies pour l'artésunate et la quinine (avec la dose de charge). L'âge médian des enfants dans cet essai était de 2,9 ans dans le groupe ayant reçu la quinine et 2,8 ans dans le groupe ayant reçu l'artésunate. **Imprecision: aucun(e).** Les deux limites de l'IC à 95 % de l'effet groupé laissent supposer un bénéfice clinique notable avec l'artésunate. Le nombre de personnes devant être traitées pour empêcher un décès chez l'enfant est de 38..

2. **Risque de biais: sérieux.** Vingt-quatre pour cent (41/170) des malades présentant des séquelles neurologiques à la sortie n'étaient pas disponibles pour l'évaluation au jour 28. **Evidence indirecte: aucun(e).** Cet essai a été mené dans 11 centres en Afrique, avec les posologies usuelles pour l'artésunate et la quinine. La nature des séquelles neurologiques n'est pas décrite. **Imprecision: aucun(e).** L'IC à 95 % encadrant l'effet absolu est étroit. Dans le scénario le plus pessimiste, l'augmentation des séquelles neurologiques au jour 28 est de 1,2 %..

3. **Risque de biais: aucun(e).** Dans tous les essais, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire. Le risque de biais peut donc être considéré comme faible. Les essais ont été réalisés sans mise en

aveugle, mais il est peu probable que cela ait biaisé ce critère objectif. **Incohérence: aucun(e)**. Les essais n'ont pas présenté d'hétérogénéité statistique ($I^2 = 0\%$). **Evidence indirecte: aucun(e)**. La majorité des données proviennent de l'unique essai multicentrique dont les sites étaient situés en République démocratique du Congo, en Gambie, au Ghana, au Kenya, au Mozambique, au Nigéria, en Ouganda, au Rwanda et en République-Unie de Tanzanie, et dans lequel on a utilisé les doses usuelles qui ont été définies pour l'artésunate et la quinine (avec la dose de charge). L'âge médian des enfants dans cet essai était de 2,9 ans dans le groupe ayant reçu la quinine et 2,8 ans dans le groupe ayant reçu l'artésunate. **Imprecision: sérieux**. L'estimation de l'effet indique des effets nocifs importants sur le plan clinique ; toutefois l'IC à 95 % comprend la possibilité qu'il n'y ait pas de différence importante sur le plan clinique entre les deux interventions..

4. **Risque de biais: aucun(e)**. Dans tous les essais, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire. Le risque de biais peut donc être considéré comme faible. Les essais ont été réalisés sans mise en aveugle, mais il est peu probable que cela ait biaisé ce critère objectif. **Incohérence: aucun(e)**. Les essais n'ont pas présenté d'hétérogénéité statistique ($I^2 = 0\%$). **Evidence indirecte: aucun(e)**. La majorité des données proviennent de l'unique essai multicentrique dont les sites étaient situés en République démocratique du Congo, en Gambie, au Ghana, au Kenya, au Mozambique, au Nigéria, en Ouganda, au Rwanda et en République-Unie de Tanzanie, et dans lequel on a utilisé les doses usuelles qui ont été définies pour l'artésunate et la quinine (avec la dose de charge). L'âge médian des enfants dans cet essai était de 2,9 ans dans le groupe ayant reçu la quinine et 2,8 ans dans le groupe ayant reçu l'artésunate. **Imprecision: aucun(e)**. Le résultat, statistiquement significatif, est en faveur de l'artésunate. La taille de l'échantillon est appropriée pour détecter une réduction du risque de 40 %, avec une puissance de 80 % et un niveau de confiance de 95 %..

5. **Risque de biais: aucun(e)**. Dans tous les essais, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire. Le risque de biais peut donc être considéré comme faible. Les essais ont été réalisés sans mise en aveugle, mais il est peu probable que cela ait biaisé ce critère objectif. **Incohérence: aucun(e)**. Aucun des essais n'a mis en évidence des éléments attestant d'une différence importante entre les deux groupes de traitement. **Evidence indirecte: aucun(e)**. La majorité des données proviennent de l'unique essai multicentrique dont les sites étaient situés en République démocratique du Congo, en Gambie, au Ghana, au Kenya, au Mozambique, au Nigéria, en Ouganda, au Rwanda et en République-Unie de Tanzanie, et dans lequel on a utilisé les doses usuelles qui ont été définies pour l'artésunate et la quinine (avec la dose de charge). L'âge médian des enfants dans cet essai était de 2,9 ans dans le groupe ayant reçu la quinine et 2,8 ans dans le groupe ayant reçu l'artésunate. **Imprecision: sérieux**. Nous n'avons pas été en mesure de regrouper les données car elles étaient indiquées uniquement sous la forme de médianes et d'intervalles ou d'intervalles intraquartiles. Rien ne permet d'affirmer qu'il y ait un effet bénéfique important sur le plan clinique avec l'artésunate pour ce critère de jugement..

Question clinique / PICO

Population: Adultes présentant un paludisme grave (zones d'endémie palustre)

Intervention: Artésunate

Comparateur: Quinine

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Quinine	Intervention Artésunate	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Décès	Risque relatif 0.61 (CI 95% 0.5 — 0.75) D'après les données de 1,664 chez les participants 5 études. (Essais cliniques randomisés)	241 pour 1000 Différence:	147 pour 1000 94 moins de pour 1000 (CI 95% 120 moins de — 60 moins de)	Elevée 1
Séquelles neurologiques au jour 28	Risque relatif		CI 95%	

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Quinine	Intervention Artésunate	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Séquelles neurologiques à la sortie	Risque relatif 2.97 (CI 95% 0.6 — 14.64) D'après les données de 1,259 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000 Différence:	9 pour 1000 6 plus de pour 1000 (CI 95% 1 moins de — 41 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ²
Crises d'hypoglycémie	Risque relatif 0.62 (CI 95% 0.45 — 0.87) D'après les données de 5,765 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	30 pour 1000 Différence:	19 pour 1000 11 moins de pour 1000 (CI 95% 16 moins de — 4 moins de)	Elevée ³
Délai jusqu'à la sortie de l'hôpital (jours)	D'après les données de 113 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	See comment.		Modérée En raison de l'imprécision importante ⁴

1. Risque de biais: aucun(e). Dans deux des plus petites études, la répartition dans les groupes de traitement n'a pas été effectuée de manière aléatoire, et aucune des études n'a été réalisée en aveugle ; toutefois, la majorité des données proviennent d'études dans lesquelles la répartition a bien été effectuée aléatoirement et il est peu probable que l'absence de mise en aveugle introduise un biais pour un critère objectif tel que le décès.. **Incohérence: aucun(e).** Les estimations ponctuelles des cinq essais étaient toutes en faveur de l'artésunate. Aucune hétérogénéité statistique significative n'a été mise en évidence ($I^2 = 0\%$). **Evidence indirecte: aucun(e).** Les cinq essais ont tous été menés en Asie, mais dans des lieux différents (Bangladesh, Inde, Indonésie, Myanmar, Thaïlande et Viet Nam), et ont inclus des tranches d'âge >15-16 ans. Dans deux des quatre petits essais, la dose de charge de la quinine n'a pas été administrée, mais ces deux essais n'ont pas montré d'hétérogénéité statistique avec l'essai multicentrique de grande envergure dans lequel la dose de charge a été administrée.. **Imprécision: aucun(e).** Les deux limites de l'IC à 95 % laissent supposer un effet bénéfique important sur le plan clinique avec l'artésunate..

2. Risque de biais: aucun(e). Cet essai a été mené sans mise en aveugle, mais d'après la nature des séquelles, il est peu probable que cela entraîne un biais de notification ou d'observation.. **Incohérence: aucun(e).** Sans objet car un seul essai. **Evidence indirecte: aucun(e).** Cet essai a été mené dans des sites répartis sur quatre pays d'Asie, avec les doses usuelles d'artésunate et de quinine (y compris la dose de charge). Sur les 10 événements de séquelles qui se sont produits dans cet essai (les deux supplémentaires ayant concerné des enfants), cinq étaient des séquelles psychiatriques, quatre étaient un problème persistant d'équilibre et deux étaient des hémiparésies. **Imprécision: sérieux.** Les séquelles neurologiques s'avèrent être rares après un paludisme grave chez l'adulte ; toutefois l'IC à 95 % comprend la possibilité qu'il y ait des effets nocifs importants sur le plan clinique avec l'artésunate..

3. Risque de biais: aucun(e). Dans l'étude multicentrique de grande envergure, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire. Le risque de biais peut donc être considéré comme faible. Ce n'est pas le cas du plus petit essai. Aucun des essais n'a été mené en aveugle. **Incohérence: aucun(e).** Il n'y avait pas d'hétérogénéité statistique ($I^2 = 0\%$). **Evidence indirecte: aucun(e).** Les éléments probants proviennent de divers sites en Asie (Bangladesh, Inde, Indonésie et Myanmar), et les deux essais ont utilisé les doses usuelles de médicaments.. **Imprécision: aucun(e).** Le résultat, statistiquement significatif, est en faveur de l'artésunate. La taille de l'échantillon était appropriée pour détecter une réduction du risque de 75 %, avec une puissance de 80 % et un niveau de confiance de 95 %..

4. Risque de biais: aucun(e). Dans l'étude multicentrique de grande envergure, la répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire. Le risque de biais peut donc être considéré comme faible. Ce n'est pas le cas du petit essai. Aucun des essais n'a été mené en aveugle. **Incohérence: aucun(e).** Aucun des deux essais n'a mis en évidence de différence statistiquement significative dans le délai jusqu'à la sortie de l'hôpital. **Evidence indirecte: aucun(e).** Les éléments probants proviennent de divers sites en Asie (Bangladesh, Inde, Indonésie et Myanmar), et les deux essais ont utilisé les doses usuelles de médicaments. **Imprécision: sérieux.** Nous n'avons pas été en mesure de regrouper les

données en raison de la manière dont elles étaient présentées, mais rien ne permet d'affirmer qu'il y ait un effet bénéfique avec l'artésunate pour ce critère de jugement..

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

Question clinique / PICO

Population: Adultes présentant un paludisme grave (pays d'endémie palustre)

Intervention: Artéméthér par voie intramusculaire

Comparateur: Artésunate par voie intraveineuse ou intramusculaire

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Artésunate	Intervention Artéméthér	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Décès	Risque relatif 0.55 (CI 95% 0.34 — 0.92) D'après les données de 494 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	148 pour 1000 Différence:	81 pour 1000 67 moins de pour 1000 (CI 95% 98 moins de — 12 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹
Séquelles neurologiques à la sortie	Risque relatif		CI 95%	
Temps nécessaire pour sortir du coma	D'après les données de 494 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	Not pooled.		Modérée En raison de l'imprécision importante ²
Temps nécessaire pour éliminer les parasites	D'après les données de 494 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	Not pooled.		Modérée En raison de l'imprécision importante ³
Temps nécessaire pour faire disparaître la fièvre	D'après les données de 494 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	Not pooled.		Faible En raison de l'imprécision importante ⁴

1. **Risque de biais: aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et présentent un risque faible de biais. .

Incohérence: aucun(e). Il n'y a pas d'hétérogénéité statistique.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Les deux études ont été menées en Thaïlande et au Viet Nam ; les deux ont comparé l'artéméthér par voie intramusculaire à l'artésunate par voie intraveineuse chez l'adulte. . **Imprecision: sérieux.** Ces essais et la méta-analyse ne disposent pas d'une puissance suffisante pour détecter une différence en matière de mortalité ou pour démontrer une équivalence..

2. **Risque de biais: aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et présentent un risque faible de biais..

Incohérence: aucun(e). Les deux études tendent à indiquer un avantage avec l'artésunate, même si cela n'était statistiquement significatif que dans l'essai de petite taille. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Les deux études ont été menées en Thaïlande et au Viet Nam ; les deux ont comparé l'artéméthér par voie intramusculaire à l'artésunate par voie intraveineuse chez l'adulte. . **Imprecision: sérieux.** Ces données n'ont pas pu être regroupées..

3. **Risque de biais: aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et présentent un risque faible de biais..

Incohérence: aucun(e). Aucune des études n'a mis en évidence de différence entre les traitements.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Les deux études ont été menées en Thaïlande et au Viet Nam ; les deux ont comparé l'artéméthér par voie intramusculaire à l'artésunate par voie intraveineuse chez l'adulte. . **Imprecision: sérieux.** Ces données n'ont pas pu être regroupées..

4. **Risque de biais: aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et présentent un risque faible de biais. .

Incohérence: aucun(e). L'un des essais n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative et l'autre essai, de petite taille, a mis en évidence un avantage avec l'artésunate. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Les deux études ont été menées en Thaïlande et au Viet Nam ; les deux ont comparé l'artéméthér par voie intramusculaire à l'artésunate par voie intraveineuse chez l'adulte.. **Imprecision: sérieux.** Ces données n'ont pas pu être regroupées..

Question clinique / PICO

Population: Enfants présentant un paludisme grave (pays d'endémie palustre)

Intervention: Artéméthér par voie intramusculaire

Comparateur: Quinine par voie intraveineuse ou intramusculaire

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Quinine	Intervention Artéméthér	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Décès	Risque relatif 0.96 (CI 95% 0.76 — 1.2) D'après les données de 1,447 chez les participants 12 études. (Essais cliniques randomisés)	170 pour 1000 Différence:	163 pour 1000 7 moins de pour 1000 (CI 95% 41 moins de — 34 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹
Séquelles neurologiques à la sortie	Risque relatif 0.84 (CI 95% 0.66 — 1.07) D'après les données de 968 chez les participants 7 études. (Essais cliniques randomisés)	220 pour 1000 Différence:	185 pour 1000 35 moins de pour 1000 (CI 95% 75 moins de — 15 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ²
Temps nécessaire pour sortir du coma	D'après les données de 358 chez les participants 6 études. (Essais cliniques randomisés)	Quinine: The mean time in control groups ranged from 17.4 to 42.4 h. Artemether: The mean time was 5.45 h shorter in the intervention groups (7.90 to 3.00 h shorter).		Faible En raison du risque très important de biais ³
Temps nécessaire pour éliminer les	D'après les données de 420 chez les participants 7 études.	Quinine: The mean time in control groups ranged from 22.4 to 61.3 h. Artemether: The mean time		Modérée En raison de

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Quinine	Intervention Artéméther	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
parasites	(Essais cliniques randomisés)			
		was 9.03 h shorter in the intervention groups (11.43 to 6.63 h shorter).		l'incohérence importante ⁴
Temps nécessaire pour faire disparaître la fièvre	D'après les données de 457 chez les participants 8 études. (Essais cliniques randomisés)	Quinine: The mean time in control groups ranged from 18 to 61 h. Artemether: The mean time was 3.73 h shorter in the intervention groups (6.55 to 0.92 h shorter).		Faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ⁵

1. **Risque de biais: aucun(e).** Divers risques de biais, mais l'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais de sélection n'a pas modifié ce résultat. . **Incohérence: aucun(e).** Pris individuellement, aucun des essais n'a mis en évidence d'effets statistiquement significatifs et il n'y avait pas d'hétérogénéité statistique entre les essais. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Les essais ont été menés en Afrique de l'Est et de l'Ouest, et en Inde. Tous ont concerné des enfants présentant un paludisme grave (âgés <15 ans) et la majorité d'entre eux ont comparé la dose usuelle d'artéméther par voie intramusculaire à la dose recommandée par l'OMS de quinine par voie intraveineuse. . **Imprecision: sérieux.** Ces essais et la méta-analyse ne disposent pas d'une puissance suffisante pour détecter une différence ou pour démontrer une équivalence..
2. **Risque de biais: aucun(e).** Divers risques de biais, mais l'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais de sélection n'a pas modifié ce résultat. . **Incohérence: aucun(e).** Pris individuellement, aucun des essais n'a mis en évidence d'effets statistiquement significatifs et il n'y avait pas d'hétérogénéité statistique entre les essais. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Les essais ont été menés en Afrique de l'Est et de l'Ouest, et en Inde. Tous ont concerné des enfants présentant un paludisme grave (âgés <15 ans) et la majorité d'entre eux ont comparé la dose usuelle d'artéméther par voie intramusculaire à la dose recommandée par l'OMS de quinine par voie intraveineuse. . **Imprecision: très sérieux.** Ces essais et la méta-analyse ne disposent pas d'une puissance suffisante pour détecter une différence ou pour démontrer une équivalence. L'IC à 95 % est très large et comprend des différences importantes sur le plan clinique tout comme l'absence d'effet..
3. **Risque de biais: très sérieux.** Quatre des six essais étaient associés à un risque incertain de biais de sélection. Lorsque ces quatre essais sont exclus, le résultat devient non significatif. . **Incohérence: aucun(e).** Des différences statistiquement significatives ont été observées uniquement dans deux des six essais ; toutefois, l'hétérogénéité statistique entre les essais était faible et le résultat de la méta-analyse est significatif. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Les essais ont été menés en Afrique de l'Est et de l'Ouest, et en Inde. Tous ont concerné des enfants présentant un paludisme grave (âgés <15 ans) et la majorité d'entre eux ont comparé la dose usuelle d'artéméther par voie intramusculaire à la dose recommandée par l'OMS de quinine par voie intraveineuse.. **Imprecision: aucun(e).** Le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose de la puissance nécessaire pour mettre cet effet en évidence..
4. **Risque de biais: aucun(e).** Divers risques de biais, mais l'exclusion des essais associés à un risque élevé ou incertain de biais de sélection n'a pas modifié ce résultat. . **Incohérence: sérieux.** La différence moyenne dans le temps nécessaire pour éliminer les parasites avec l'artéméther était comprise entre une augmentation de 2 h et une diminution de 15 h. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Les essais ont été menés en Afrique de l'Est et de l'Ouest, et en Inde. Tous ont concerné des enfants présentant un paludisme grave (âgés <15 ans) et la majorité d'entre eux ont comparé la dose usuelle d'artéméther par voie intramusculaire à la dose recommandée par l'OMS de quinine par voie intraveineuse. . **Imprecision: aucun(e).** Le résultat est statistiquement significatif et la méta-analyse dispose de la puissance nécessaire pour mettre cet effet en évidence..
5. **Risque de biais: sérieux.** Quatre des sept essais étaient associés à un risque incertain de biais de sélection. Lorsque ces quatre essais sont exclus, le résultat devient non significatif.. **Incohérence: sérieux.** La différence moyenne dans le temps nécessaire pour faire disparaître la fièvre avec l'artéméther était comprise entre une augmentation de 25 h et une diminution de 18 h. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Les essais ont été menés en Afrique de l'Est et de l'Ouest, et en Inde. Tous ont concerné des enfants présentant un paludisme grave (âgés <15 ans) et la majorité d'entre eux ont comparé la dose usuelle d'artéméther par voie intramusculaire à la dose recommandée par l'OMS de quinine par voie intraveineuse. . **Imprecision: aucun(e).** La méta-analyse dispose de la puissance nécessaire pour mettre cet effet en évidence. Le résultat est statistiquement significatif, mais pourrait ne pas être important sur le plan clinique..

Question clinique / PICO**Population:** Adultes présentant un paludisme grave (pays d'endémie palustre)**Intervention:** Artéméther par voie intramusculaire**Comparateur:** Quinine par voie intraveineuse ou intramusculaire

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Quinine	Intervention Artéméther	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Décès	Risque relatif 0.59 (CI 95% 0.42 — 0.83) D'après les données de 716 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	208 pour 1000 Différence:	123 pour 1000 85 moins de pour 1000 (CI 95% 121 moins de — 35 moins de)	Modérée En raison de l'imprécision importante 1
Séquelles neurologiques à la sortie	Risque relatif 2.92 (CI 95% 0.31 — 27.86) D'après les données de 560 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	4 pour 1000 Différence:	12 pour 1000 8 plus de pour 1000 (CI 95% 3 moins de — 107 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante 2
Temps nécessaire pour sortir du coma	D'après les données de 683 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	Not pooled.		Faible En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante 3
Temps nécessaire pour éliminer les parasites	D'après les données de 716 chez les participants 4 études.	Not pooled.		Modérée En raison de l'imprécision importante 4
Temps nécessaire pour faire disparaître la fièvre	D'après les données de 716 chez les participants 4 études.	Not pooled.		Modérée En raison de l'imprécision importante 5

1. **Risque de biais: aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et sont associés à un risque faible de biais. .

Incohérence: aucun(e). Des différences statistiquement significatives ont été observées uniquement dans l'une des quatre études ; toutefois, l'hétérogénéité statistique entre les essais était faible et les résultats de la méta-analyse sont statistiquement significatifs. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Les quatre essais ont tous comparé l'artéméther par voie intramusculaire à la quinine par voie intraveineuse chez l'adulte (deux études en Thaïlande, une en Papouasie-Nouvelle-Guinée et une au Viet Nam).. **Imprécision: sérieux.** Ces essais et la méta-analyse ne disposent pas d'une puissance suffisante pour détecter une différence en matière de mortalité ou pour démontrer une équivalence..

2. **Risque de biais: aucun(e).** Cet essai unique présentait un risque faible de biais. . **Imprécision: sérieux.** Les séquelles neurologiques chez l'adulte étaient rares. Cet essai ne disposait pas d'une puissance suffisante pour détecter ou exclure des différences importantes sur le plan clinique..

3. **Risque de biais: aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et sont associés à un risque faible de biais..

Incohérence: sérieux. Dans un essai, le temps médian nécessaire pour sortir du coma était plus court avec la quinine et dans un autre, il n'y avait pas de différence ; dans le troisième essai, ce paramètre n'a pas été consigné dans son intégralité. .

Imprecision: sérieux. Les données n'ont pas pu être regroupées..

4. **Risque de biais: aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et sont associés à un risque faible de biais. .

Incohérence: aucun(e). Les deux plus grandes études ont toutes les deux mis en évidence des temps d'élimination médians plus courts avec l'artéméther. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Les quatre essais ont tous comparé l'artéméther par voie intramusculaire à la quinine par voie intraveineuse chez l'adulte (deux études en Thaïlande, une en Papouasie-Nouvelle-Guinée et une au Viet Nam). . **Imprecision: sérieux.** Les données n'ont pas pu être regroupées..

5. **Risque de biais: aucun(e).** Dans l'ensemble, les essais ont été bien conduits et sont associés à un risque faible de biais..

Incohérence: aucun(e). Dans un essai, le temps médian pour faire disparaître la fièvre était plus court avec la quinine et dans deux essais, il était plus court avec l'artéméther. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Les quatre essais ont tous comparé l'artéméther par voie intramusculaire à la quinine par voie intraveineuse chez l'adulte (deux études en Thaïlande, une en Papouasie-Nouvelle-Guinée et une au Viet Nam).. **Imprecision: sérieux.** Les données n'ont pas pu être regroupées..

5.2.2.3. Options thérapeutiques de pré-transfert

Question clinique / PICO

Population: Enfants âgés de <5 ans présentant un paludisme grave (zones rurales d'Afrique et d'Asie où le traitement par voie parentérale n'est pas disponible)

Intervention: Artésunate par voie rectale plus transfert en vue du traitement recommandé

Comparateur: Placebo plus transfert en vue du traitement recommandé

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Placebo	Intervention Artésunate par voie rectale	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Mortalité toutes causes confondues (en Asie) 7 à 30 jours	Risque relatif 0.44 (CI 95% 0.23 — 0.82) D'après les données de 2,010 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	31 pour 1000 Différence:	14 pour 1000 17 moins de pour 1000 (CI 95% 24 moins de — 6 moins de)	Faible En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante 1
Mortalité toutes causes confondues (en Afrique) 7 à 30 jours	Risque relatif 0.81 (CI 95% 0.63 — 1.04) D'après les données de 6,040 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	44 pour 1000 Différence:	36 pour 1000 8 moins de pour 1000 (CI 95% 16 moins de — 2 plus de)	Faible En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante 2
Mortalité toutes causes confondues (globale) 7 à 30 jours	Risque relatif 0.74 (CI 95% 0.59 — 0.93) D'après les données de 8,050 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	41 pour 1000 Différence:	30 pour 1000 11 moins de pour 1000 (CI 95% 17 moins de — 3 moins de)	Modérée En raison de l'incohérence importante ³

1. **Risque de biais: aucun(e).** La répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire, et les

participants et le personnel de l'essai ont été tenus dans l'ignorance de l'affectation des traitements.. **Incohérence: sérieux.** En Asie, des enfants plus âgés et des adultes ont également été répartis par randomisation dans les groupes pour recevoir l'artésunate ou le placebo, et la mortalité était significativement plus élevée chez ceux qui avaient reçu l'artésunate par voie rectale ; la cause n'est pas bien comprise.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Cet essai a été mené au sein de la communauté au Bangladesh, au Ghana et en République-Unie de Tanzanie. . **Imprécision: sérieux.** Le nombre d'événements était faible.

2. **Risque de biais: aucun(e).** La répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire, et les participants et le personnel de l'essai ont été tenus dans l'ignorance de l'affectation des traitements. . **Incohérence: sérieux.** En Asie, des enfants plus âgés et des adultes ont également été répartis par randomisation dans les groupes pour recevoir l'artésunate ou le placebo, et la mortalité était significativement plus élevée chez ceux qui avaient reçu l'artésunate par voie rectale ; la cause n'est pas bien comprise. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Cet essai a été mené au sein de la communauté au Bangladesh, au Ghana et en République-Unie de Tanzanie. . **Imprécision: sérieux.** L'intervalle de confiance à 95 % est large et inclut l'absence de différence..

3. **Risque de biais: aucun(e).** La répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire, et les participants et le personnel de l'essai ont été tenus dans l'ignorance de l'affectation des traitements.. **Incohérence: sérieux.** En Asie, des enfants plus âgés et des adultes ont également été répartis par randomisation dans les groupes pour recevoir l'artésunate ou le placebo, et la mortalité était significativement plus élevée chez ceux qui avaient reçu l'artésunate par voie rectale ; la cause n'est pas bien comprise.. **Evidence indirecte: aucun(e).** Cet essai a été mené au sein de la communauté au Bangladesh, au Ghana et en République-Unie de Tanzanie. . **Imprécision: aucun(e).** Le résultat est statistiquement significatif et l'étude dispose de la puissance nécessaire pour mettre cet effet en évidence..

Question clinique / PICO

Population: Enfants âgés de >6 ans et adultes présentant un paludisme grave (zones rurales où le traitement par voie parentérale n'est pas disponible)

Intervention: Artésunate par voie rectale plus transfert en vue du traitement recommandé

Comparateur: Placebo plus transfert en vue du traitement recommandé

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Placebo	Intervention Artésunate par voie rectale	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Mortalité toutes causes confondues 7 à 30 jours	Risque relatif 2.21 (CI 95% 1.18 — 4.15) D'après les données de 4,018 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	7 pour 1000 Différence:	15 pour 1000 8 plus de pour 1000 (CI 95% 1 plus de — 22 plus de)	Faible En raison de l'incohérence importante et de l'imprécision importante 1

1. **Risque de biais: aucun(e).** La répartition dans les groupes de traitement a bien été effectuée de manière aléatoire, et les participants et le personnel de l'essai ont été tenus dans l'ignorance de l'affectation des traitements.. **Incohérence: sérieux.** L'artésunate par voie rectale s'avère être bénéfique chez les enfants <5 ans et nocif chez les enfants plus âgés et les adultes. Ce résultat est difficile à expliquer. . **Evidence indirecte: aucun(e).** Cet essai a été mené dans un seul endroit au Bangladesh. . **Imprécision: sérieux.** Il y a eu peu de décès chez les adultes dans cet essai (31 malades traités sur 2 009 et 14 malades témoins sur 2 009)..

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

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

5.2.3.2. Qualité des antipaludiques

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

5.3. Adaptation et mise en œuvre au niveau national

6. Interventions au cours de la phase finale d'élimination et prévention de la reprise de la transmission

6.1. Interventions recommandées pour une mise en œuvre massive dans des zones géographiques définies

6.1.1. Dépistage de masse et traitement des cas (DMeT)

Question clinique / PICO

Population: Adults and children in a delimited geographic area

Intervention: Mass testing and treatment

Comparateur: No MTaT

Résumé

Seven studies of MTaT were included in the systematic review: four cRCTs, conducted in Kenya, Indonesia, Zambia and Burkina Faso; and three NRSs in Senegal, Ghana and India (Bhamani *et al unpublished evidence*).

All four of the cRCTs conducted 2–3 rounds of MTaT over a period of up to one year, with the exception of the study in Kenya that carried out six rounds of MTaT over two years. The studies in Kenya and Burkina Faso were conducted in areas of moderate to high transmission while those in Indonesia and Zambia were areas of low transmission. The overall risk of bias for community-level outcomes in these studies was low. Meta-analyses of the results found little to no reductions in community-level incidence or prevalence of infection. However, there was a small reduction of the incidence of clinical malaria found in two studies.

The certainty of evidence from the NRSs was GRADEd as very low.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur No MTaT	Intervention Mass testing and treatment	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prévalence 2 mois	Risque relatif 0.93 (CI 95% 0.82 — 1.04) D'après les données de 3,660 chez les participants 1 études. (Essais cliniques)	377 pour 1000 Différence:	351 pour 1000 26 moins de pour 1000	Elevée	MTaT does not reduce the prevalence of malaria at 2 months.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur No MTaT	Intervention Mass testing and treatment	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
	randomisés) Suivi: une étude avec 2 cohortes (année 1 et 2). Regroupement des deux cohortes..		(CI 95% 68 moins de — 15 plus de)		
0 - 12 months - Incidence	Rate ratio 0.95 (CI 95% 0.87 — 1.04) D'après les données de 857 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	2,331 pour 1000 Différence:	2,214 pour 1000 117 moins de pour 1000 (CI 95% 303 moins de — 93 plus de)	Elevée	MTaT does not reduce incidence of malaria infection between 0-12 months.
0 - 12 months - Incidence of clinical malaria	Risque relatif 0.81 (CI 95% 0.7 — 0.95) D'après les données de 332,454 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	233 pour 1000 Différence:	189 pour 1000 44 moins de pour 1000 (CI 95% 70 moins de — 12 moins de)	Elevée	MTaT reduces the incidence of clinical malaria between 0-12 months.
6 - 12 months - Incidence	Risque relatif 1.27 (CI 95% 0.51 — 3.14) D'après les données de 2,349 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: One study has two intervention arms. Both intervention arms are pooled with another study and compared with the control. Control arm is inflated in value because it's the same comparison group for the two different intervention arm in one study.	4 pour 1000 Différence:	5 pour 1000 1 plus de pour 1000 (CI 95% 2 moins de — 11 plus de)	Modérée Due to serious imprecision ¹	MTaT likely results in little to no difference in the incidence of malaria infection between 6-12 months (outcome measured only in children).
Adverse event (group targeted by the intervention)	D'après les données de 6,373 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)		5 pour 1000	Faible Due to serious indirectness, and serious imprecision ²	The evidence is very uncertain about the effect of MTaT on adverse events.
Serious adverse event (SAE) (group targeted by the intervention)	D'après les données de 6,373 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: not estimable.			Faible Due to serious indirectness, and serious imprecision ³	The evidence is very uncertain about the effect of MTaT on serious adverse events.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur No MTaT	Intervention Mass testing and treatment	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
6 months - Prevalence (group targeted by the intervention)	Odds ratio 0.47 (CI 95% 0.24 — 0.9) D'après les données de 1,024 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	440 pour 1000 Différence:	270 pour 1000 170 moins de pour 1000 (CI 95% 281 moins de — 26 moins de)	Modérée Due to serious imprecision ⁴	MTaT likely reduces prevalence of infection at six months among those receiving the intervention.
9 months - Prevalence (group targeted by the intervention)	Risque relatif 0.91 (CI 95% 0.82 — 1.01) D'après les données de 2,838 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	378 pour 1000 Différence:	344 pour 1000 34 moins de pour 1000 (CI 95% 68 moins de — 4 plus de)	Modérée Due to serious imprecision ⁵	MTaT likely does not reduce the prevalence of infection at nine months among the group targeted by the intervention.
2 months - Prevalence (group targeted by the intervention)	Odds ratio 0.03 (CI 95% 0.02 — 0.07) D'après les données de 8,508 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	34 pour 1000	1 pour 1000	Très faible Due to serious inconsistency, serious indirectness, and serious imprecision ⁶	The evidence is very uncertain about the effect of MTaT on the prevalence of infection at two months in the group receiving the intervention.
12 months - Prevalence (group targeted by the intervention)	Odds ratio 0.91 (CI 95% 0.67 — 1.38) D'après les données de 416 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	438 pour 1000	415 pour 1000	Très faible Due to serious inconsistency, serious indirectness, and serious imprecision ⁷	The evidence is very uncertain about the effect of MTaT on the prevalence of infection at 12 months in the group targeted by the intervention.
12 months - Prevalence (group targeted by the intervention)	Odds ratio 0.76 (CI 95% 0.67 — 0.85) D'après les données de 8,907 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	363 pour 1000 Différence:	302 pour 1000 61 moins de pour 1000 (CI 95% 87 moins de — 37 moins de)	Très faible Due to serious inconsistency, serious indirectness, and serious imprecision ⁸	The evidence is very uncertain about the effect of MTaT on the prevalence of infection in the group targeted by the intervention.
Adverse event (group targeted by the intervention)	D'après les données de 6,373 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	Most common AEs during treatment were fever (0.023/person-day), headache (0.008/person-day), vomiting (0.006/person-day), cough (0.004/person-day), shivering (0.003/person-day), and nasal congestion (0.002/person-day).		Faible Due to serious risk of bias, and serious imprecision ⁹	The evidence is very uncertain about the effect of MTaT on adverse events.
Prevalence (group targeted by the intervention)	D'après les données de 633 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	Three rounds of MTaT were conducted to determine prevalence in the asymptomatic reservoir. MTaT was compared with detection through		Très faible Due to serious risk of bias ¹⁰	The evidence is very uncertain about the effect of MTaT on the prevalence of infection among the

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur No MTaT	Intervention Mass testing and treatment	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
intervention)	observationnelles)	passive surveillance prevalence. 1st round-moderate to high burden areas -50/28,527 i.e. 0.18% vs 0.06% from passive surveillance; 2nd round-low to high burden areas - 7/11,363 i.e. 0.06% vs 0.03% from passive surveillance; 3rd round- RCD of cryptic cases in 50 households -3/8,467 i.e. 0.03%.			group targeted by the intervention.

1. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Used as a proxy for incidence of infection at the community level.
- 2, 3. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux.** SAEs and AEs are not classified based on intervention and control arms; unable to calculate control measures in absence of control measure. **Imprécision: sérieux.** SAEs and AEs are not classified based on intervention and control arms; unable to calculate control measures in absence of control measure.
- 4, 5. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** Used as a proxy for prevalence of infection at the community level.
6. **Incohérence: sérieux.** Study did not control for one confounding domain and missing register from health facility in intervention village - the analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data. **Evidence indirecte: sérieux.** Study did not control for one confounding domain and missing register from health facility in intervention village - the analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data. **Imprécision: sérieux.** Study did not control for one confounding domain and missing register from health facility in intervention village - the analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data.
7. **Incohérence: sérieux.** Critical overall risk of bias due to inherent biases associated with study design. **Evidence indirecte: sérieux.** Critical overall risk of bias due to inherent biases associated with study design. **Imprécision: sérieux.** Critical overall risk of bias due to inherent biases associated with study design.
8. **Incohérence: sérieux.** Used as a proxy for prevalence of infection at the community level; critical overall risk of bias due to inherent biases associated with study design. **Evidence indirecte: sérieux.** Used as a proxy for prevalence of infection at the community level; critical overall risk of bias due to inherent biases associated with study design. **Imprécision: sérieux.** Used as a proxy for prevalence of infection at the community level; critical overall risk of bias due to inherent biases associated with study design.
9. **Risque de biais: sérieux.** Common AEs are reported for the whole study, however no break-up is provided for different arms. **Imprécision: sérieux.** Common AEs are reported for the whole study, however no break-up is provided for different arms.
10. **Risque de biais: sérieux.** Critical overall risk of bias due to inherent biases associated with study design.

6.2. Interventions ciblant les personnes présentant un risque plus élevé de contracter l'infection

6.2.1. Administration ciblée de médicaments (ACM)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants présentant un risque accru de contracter l'infection palustre par rapport à la population générale et vivant dans des zones où la transmission est très faible à faible ou dans des contextes de post-élimination

Intervention: Administration ciblée de médicaments

Comparateur: Pas d'administration ciblée de médicaments

Résumé

Aucune étude menée dans des zones proches de l'élimination n'a été recensée dans le cadre de la revue systématique (Tusell et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Dans deux études conduites dans des contextes de post-élimination, des infections importées ont été identifiées chez des travailleurs migrants, avec transmission ultérieure à la population locale. Dans ces deux études, les travailleurs migrants ont reçu une dose thérapeutique complète de chloroquine et 14 jours de primaquine en un seul cycle (l'étude hellénique a réalisé un cycle par an pendant trois ans). Aucune autre infection n'a été dépistée parmi les travailleurs migrants ou la communauté pendant cinq mois (Sri Lanka) ou deux ans (Grèce) après le dernier cycle d'ACM. Les événements indésirables ont été surveillés dans les deux études : un seul cas grave d'hémolyse a été relevé dans l'étude menée en Grèce en raison d'un résultat erroné au test de dépistage du déficit en G6PD ; les autres événements indésirables étaient des effets secondaires relativement mineurs.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de ACM	Intervention ACM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prévalence de l'infection palustre	Risque relatif 0.85 (CI 95% 0.73 — 1) D'après les données de 8,922 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	219 pour 1000 Différence:	186 pour 1000 33 moins de pour 1000 (CI 95% 59 moins de — 0 moins de)	Elevée	L'ACM a peu ou pas d'effet sur le nombre de cas de paludisme.
Événements indésirables graves (ECRc)	D'après les données de 10,079 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000	Très faible En raison du risque très important de biais et de l'imprécision très importante ¹	L'effet de l'ACM sur la survenue d'événements indésirables graves est très incertain
Événements indésirables graves (ECRc)	Risque relatif 4.19 (CI 95% 1.43 — 12.31) D'après les données de 4,916 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	2 pour 1000 Différence:	7 pour 1000 6 plus de pour 1000 (CI 95% 1 plus de — 23 plus de)	Faible En raison de l'imprécision très importante ²	L'ACM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables graves.
Événements indésirables graves (ENR)	D'après les données de 31 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	0 pour 1000	0 pour 1000	Très faible En raison du risque important de biais et de l'imprécision importante. ³	L'effet de l'ACM sur la survenue d'événements indésirables graves est très incertain
Événements indésirables (ECRc)	Risque relatif 1.48 (CI 95% 0.12 — 18.02) D'après les données de 4,916 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	19 pour 1000 Différence:	28 pour 1000 9 plus de pour 1000 (CI 95% 17 moins de — 325 plus de)	Faible Due to very serious imprecision ⁴	L'ACM pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables.
Événements indésirables		0	0	Très faible En raison du	L'effet de l'ACM sur la survenue d'événements

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de ACM	Intervention ACM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
(ENR)	D'après les données de 1,094 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	pour 1000	pour 1000	risque important de biais ⁵	indésirables est très incertain.
Prévalence parmi les personnes ciblées par l'intervention (ECRC)	Risque relatif 0.15 (CI 95% 0.06 — 0.38) D'après les données de 5,970 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	406 pour 1000 Différence:	61 pour 1000 345 moins de pour 1000 (CI 95% 382 moins de — 252 moins de)	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ⁶	L'ACM réduit probablement le nombre de cas de paludisme parmi les personnes ciblées par l'intervention.
Prévalence parmi les personnes ciblées par l'intervention (ENR)	Risque relatif 0.35 (CI 95% 0.22 — 0.57) D'après les données de 348 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	315 pour 1000 Différence:	110 pour 1000 205 moins de pour 1000 (CI 95% 246 moins de — 135 moins de)	Faible En raison du risque important de biais et du caractère indirect important des informations ⁷	L'ACM pourrait réduire le nombre de cas de paludisme parmi les personnes ciblées par l'intervention.
Incidence du paludisme dans la communauté	D'après les données de 0 chez les participants 2 études. (Etudes observationnelles)	Aucune des deux études n'a rapporté de cas de paludisme au cours des périodes de suivi.		Très faible En raison du risque important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ⁸	L'effet de l'ACM sur le nombre de cas de paludisme parmi les personnes ciblées par l'intervention est très incertain.

- Risque de biais: très sévère.** Le critère n'a été étudié que dans le bras d'intervention. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: très sévère.** Impossibilité de faire les calculs en l'absence de mesures de contrôle. **Biais de publication: aucun(e).**
- Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: très sévère.** Intervalles de confiance larges. **Biais de publication: aucun(e).**
- Risque de biais: sévère.** Risque global de biais critique en raison des biais liés à la structure de l'étude. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: sévère.** Peu de patients et peu d'événements. **Biais de publication: aucun(e).**
- Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: très sévère.** Intervalles de confiance larges. **Biais de publication: aucun(e).**
- Risque de biais: sévère.** Risque global de biais critique en raison des biais liés à la structure même de l'étude. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: aucun(e).** **Biais de publication: aucun(e).**
- Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: sévère.** Utilisé comme indicateur de substitution de la prévalence de l'infection à l'échelle de la communauté. **Imprécision: aucun(e).** **Biais de publication: aucun(e).**
- Risque de biais: sévère.** Risque modéré de biais en raison d'un biais de confusion, d'un biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues, et de l'absence d'information sur le biais de mesure des résultats. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: sévère.** Utilisé comme indicateur de substitution de la prévalence de l'infection à l'échelle de la communauté. **Imprécision: aucun(e).** **Biais de publication: aucun(e).**
- Risque de biais: sévère.** Risque global de biais critique en raison des biais liés à la structure même des études. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: sévère.** Utilisé comme indicateur de substitution de la prévalence de l'infection à l'échelle de la communauté. **Imprécision: sévère.** Peu de patients et peu d'événements. **Biais de publication: aucun(e).**

6.2.2. Dépistage ciblé et traitement des cas (DCiT)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants présentant un risque accru de contracter l'infection palustre par rapport à la population générale et vivant dans des contextes où la transmission est très faible à faible ou a été éliminée

Intervention: Dépistage ciblé et traitement des cas

Comparateur: Pas de dépistage ciblé et traitement des cas

Résumé

Trois études à inclure dans la revue systématique ont été recensées : deux ECRc au Ghana et au Kenya, et une ENR au Malawi (Allen et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Aucune étude n'a été menée dans des contextes de transmission très faible à faible, ou de post-élimination. Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a déterminé que la stratégie DCiT serait mieux adaptée dans les contextes de transmission très faible à faible, ou de post-élimination, et a donc décidé que la question PICO devait être modifiée en conséquence et limitée à ce type d'environnement. De ce fait, le GDG a considéré qu'aucune des études recensées dans le cadre de la revue systématique ne correspondait à la question PICO ainsi révisée.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de DCiT	Intervention DCiT	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Événements indésirables (groupe ciblé par l'intervention) 0–24 mois	D'après les données de 2,030 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés) Suivi: not estimable.		45 pour 1000	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	Le DCiT a probablement peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables dans le groupe ciblé par l'intervention après 0 à 24 mois.
Incidence 0–24 mois	Rate ratio 1.13 (CI 95% 0.82 — 1.55) D'après les données de 3,046 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	666 pour 1000	752 pour 1000	Modérée En raison du risque important de biais ²	Le DCiT a probablement peu ou pas d'effet sur le nombre de nouvelles infections palustres entre 0 et 24 mois après l'intervention.
Prévalence (groupe ciblé par l'intervention) 12 mois	Risque relatif 0.71 (CI 95% 0.46 — 1.11) D'après les données de 4,382 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	143 pour 1000 Différence:	102 pour 1000 41 moins de pour 1000 (CI 95% 77 moins de — 16 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ³	Le DCiT a probablement peu ou pas d'effet sur le nombre de cas de paludisme dans le groupe ciblé par l'intervention 12 mois après.
Mortalité (groupe ciblé par l'intervention)	Risque relatif 0.73 (CI 95% 0.08 — 6.95) D'après les données de 8,222 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	7 pour 1000 Différence:	5 pour 1000 2 moins de pour 1000 (CI 95% 6 moins de — 42 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ⁴	Le DCiT a sans doute peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables graves dans le groupe ciblé par l'intervention.
Prévalence (groupe ciblé par l'intervention)	Risque relatif 1.53 (CI 95% 0.89 — 2.62)	84	129	Modérée En raison de	Le DCiT a probablement peu ou pas d'effet sur le

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de DCiT	Intervention DCiT	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
l'intervention) 24 mois	D'après les données de 4,140 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	pour 1000 Différence:	pour 1000 45 plus de pour 1000 (CI 95% 9 moins de — 136 plus de)	l'imprécision importante ⁵	nombre de cas dans le groupe ciblé par l'intervention 24 mois après.
Prévalence (groupe ciblé par l'intervention) 6 semaines	Risque relatif 0.43 (CI 95% 0.33 — 0.55) D'après les données de 1,317 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	255 pour 1000 Différence:	110 pour 1000 145 moins de pour 1000 (CI 95% 171 moins de — 115 moins de)	Modérée En raison du risque important de biais, de l'imprécision importante et de la grande ampleur de l'effet ⁶	Le DCiT réduit le nombre de cas de paludisme dans le groupe ciblé par l'intervention six semaines après.

1. **Risque de biais: sérieux.** Le critère n'a pas été mesuré dans le bras témoin. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: aucun(e).** Outcome not measured in control arm.
2. **Risque de biais: sérieux.** Risque élevé de biais pour le domaine 5 de l'évaluation effectuée avec l'outil RoB2 – Sélection du résultat rapporté. L'étude a évalué l'incidence du paludisme, en tant qu'accès palustres initiaux et après des affections répétées, mais n'a pas évalué le nombre d'enfants ayant eu le paludisme dans les bras intervention et témoin. Au lieu de cela, l'incidence a été réparties en catégories : tous les accès, les accès après un premier épisode fébrile et paludisme répété ; et la prévalence (nombre de cas cliniques) n'a pas été rapportée. Une régression de Poisson multiniveau a été utilisée pour calculer l'incidence et les rapports des taux pour effectuer des comparaisons entre les bras de l'étude, mais il n'y a pas eu de modèle généralisé pour tenir compte des caractéristiques démographiques et facteurs de confusion éventuels afin d'évaluer le risque d'infection palustre dans les bras de l'étude. L'incidence dans la population présentant un risque élevé de contracter l'infection au sein de la communauté a été utilisée comme indicateur de substitution pour déterminer l'effet au niveau communautaire. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** L'incidence dans la population présentant un risque élevé de contracter l'infection au sein de la communauté a été utilisée comme indicateur de substitution pour déterminer l'effet au niveau communautaire. **Imprécision: aucun(e).**
- 3, 5. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: sérieux.** L'effet absolu comprend à la fois un risque notable et un effet bénéfique conséquent.
4. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: sérieux.** Imprécision due à de larges intervalles de confiance ; les données brutes utilisées pour la mortalité n'ont pas été ajustées sur d'autres critères ou d'éventuels facteurs de confusion. L'effet absolu comprend à la fois un risque notable et un effet bénéfique conséquent.
6. **Risque de biais: sérieux.** Risque modéré de biais dans le domaine D7 de l'outil ROBINS-I, biais dans la sélection du résultat rapporté. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprécision: sérieux.** L'effet absolu comprend à la fois un risque notable et un effet bénéfique conséquent. **Upgrade: grande magnitude de l'effet.**

6.2.3. Dépistage et traitement aux points d'entrée pour réduire l'importation du paludisme

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants arrivant aux points d'entrée (terrestres, maritimes ou aériens)

Intervention: Dépistage et traitement aux points d'entrée

Comparateur: Pas d'intervention

Résumé

Sept ENR menées dans six pays (Cambodge, Chine, Guinée équatoriale, Grèce, Myanmar et Émirats arabes unis) et ayant porté sur le dépistage et le traitement aux points d'entrée ont été recensées dans le cadre de la revue systématique (Coma-Cros et al., [éléments de preuve non publiés](#)). Aucune des études n'a fourni d'informations sur le critère que le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) considère comme déterminant, à savoir le nombre de cas positifs identifiés par la stratégie par rapport à l'ensemble des cas importés retrouvés dans le pays au cours de la même période.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas d'intervention	Intervention Dépistage et traitement aux points d'entrée	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)
Prévalence (groupe ciblé par l'intervention, test effectué au point d'entrée)	D'après les données de 0 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)			Très faible En raison du risque important de biais ¹
Prévalence (taux de positivité) (groupe ciblé par l'intervention, test effectué au point d'entrée)	D'après les données de 0 chez les participants 4 études. (Etudes observationnelles)			Très faible En raison du risque important de biais, de l'incohérence importante et du caractère indirect important des informations. ²
Prévalence (taux de positivité) (groupe ciblé par l'intervention, test effectué après l'entrée)	D'après les données de 0 chez les participants 2 études. (Etudes observationnelles)			Très faible En raison du risque important de biais ³

1. **Risque de biais: sérieux.** Étude d'observation. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** **Imprecision: aucun(e).** **Biais de publication: aucun(e).**

2. **Risque de biais: sérieux.** Étude d'observation.. **Incohérence: sérieux.** De grandes différences dans les taux de positivité (de 0,0 à 21,0). **Evidence indirecte: sérieux.** Résultat exprimé en taux de positivité, pas de prévalence.. **Imprecision: aucun(e).** **Biais de publication: aucun(e).**

3. **Risque de biais: sérieux.** Étude d'observation. **Incohérence: aucun(e).** **Evidence indirecte: aucun(e).** Résultat exprimé en taux de positivité, pas de prévalence. **Imprecision: aucun(e).** **Biais de publication: aucun(e).**

6.3. Interventions en réponse à la détection de cas confirmés de paludisme

6.3.1. Administration réactive de médicaments (ARM)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant avec ou à proximité d'un cas confirmé de paludisme, ou présentant le même risque d'avoir contracté l'infection que le cas index dans des zones de transmission très faible à faible, ou dans des contextes de post-élimination

Intervention: Administration réactive de médicaments

Comparateur: Pas de d'administration réactive de médicaments

Résumé

Six ECRc ayant évalué les répercussions de l'ARM dans quatre pays d'Afrique subsaharienne (Eswatini, Gambie, Namibie et Zambie) ont été recensés dans le cadre de la revue systématique (Steinhardt *et al.*, [éléments de preuve non publiés](#) [c]). Toutes les études ont utilisé l'association dihydroartémisinine-pipéraquline (DP) pour le traitement, à l'exception de l'étude menée en Namibie qui a fourni l'association artéméter-luméfantrine (AL). Une ENR ayant évalué les répercussions de l'ARM a été recensée ; menée au Pérou, l'étude a utilisé la chloroquine plus sept jours de primaquine à la dose de 0,5 mg/kg. Toutes les études, sauf une, ont été menées dans des contextes de faible transmission. Trois des ECRc ont comparé l'ARM à l'absence d'ARM et trois ont comparé l'ARM à la DTRAC.

Dans les ECRc, les personnes autour du cas index incluses dans le programme d'ARM allaient des membres du ménage et du cadre familial du cas index aux personnes vivant dans un périmètre de 500 mètres autour du cas index.

Les preuves, peu à modérément fiables, issues des ECRc donnent à penser que l'ARM pourrait réduire légèrement la prévalence et l'incidence du paludisme, mais a probablement peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme clinique. Les événements indésirables n'ont souvent pas été mesurés dans les deux groupes, ce qui a compliqué l'interprétation des résultats, mais les taux des événements indésirables ou des événements indésirables graves qui ont été rapportés étaient faibles.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de ARM	Intervention ARM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prévalence de la parasitémie – ECRc	Odds ratio 0.76 (CI 95% 0.53 — 1.09) D'après les données de 9,822 chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	20 pour 1000 Différence:	16 pour 1000 5 moins de pour 1000 (CI 95% 9 moins de — 2 plus de)	Faible En raison du caractère indirect important des informations et de l'imprécision importante ¹	L'ARM pourrait réduire le nombre de cas de paludisme.
Incidence de la parasitémie – ECRc	Rate ratio 0.73 (CI 95% 0.36 — 1.47) D'après les données de 18,354 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	27 pour 1000 Différence:	20 pour 1000 7 moins de pour 1000 (CI 95% 17 moins de — 13 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ²	L'ARM réduit probablement la présence de parasites du paludisme dans le sang de la population.
Incidence du paludisme clinique – ECRc	Rate ratio 0.91 (CI 95% 0.8 — 1.03) D'après les données de 3,013,320 chez les participants 6 études. (Essais cliniques randomisés)	18 pour 1000 Différence:	16 pour 1000 2 moins de pour 1000 (CI 95% 4 moins de — 1 plus de)	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ³	L'effet de l'ARM sur la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme est très incertain.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de ARM	Intervention ARM	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Incidence du paludisme clinique – ENR	Rate ratio 0.59 (CI 95% 0.4 — 0.86) D'après les données de 400,430 chez les participants 1 études. (Etudes observationnelles)	6 pour 1000 Différence:	3 pour 1000 2 moins de pour 1000 (CI 95% 4 moins de — 1 moins de)	Très faible En raison du risque important de biais ⁴	L'effet de l'ARM sur la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme est très incertain.
Événements indésirables ⁵	D'après les données de chez les participants 4 études. (Essais cliniques randomisés)	Quatre essais randomisés ont décrit des événements indésirables (EI) ; cependant, les EI n'étaient généralement recherchés activement que pour le bras ARM et non pour le bras de comparaison ou le bras DTRAC. Dans l'essai mené en Zambie ayant comparé l'ARM avec la DP à la DTRAC avec l'AL, 123 (6,9 %) EI légers sont survenus chez 1775 personnes traitées par DP (Bridges 2021) ; tous ont été résolus. Dans l'essai mené en Namibie (Hsiang 2020) sur l'ARM avec l'AL par rapport à la DTRAC avec l'AL, 17 des 4247 participants traités (0,4 %) dans le bras ARM ont présenté un EI contre 1 participant sur 98 (1,0 %) traités dans le bras DTRAC ; 11 EI ont été considérés comme étant sans lien avec le traitement, 6 comme étant possiblement liés et 6 probablement liés. En Gambie (Okebe, 2021), 75 EI (7,6 %) parmi les 979 participants ayant reçu la DP dans le bras ARM ont été signalés ; 69 ont été considérés comme légers et 6 comme modérés. En Eswatini, 68 (3,8 %) des 1776 participants ayant bénéficié de l'ARM avec la DP ont présenté des EI ; 54 ont été évalués comme étant légers et 14, comme étant modérés.		Très faible La plupart des études se sont concentrées sur la déclaration d'événements indésirables uniquement dans le bras ARM ; dans trois des quatre études, aucun effet indésirable n'a été signalé pour le bras de comparaison bénéficiant de la DTRAC. Nous ne sommes pas en mesure de calculer l'effet pour les EI puisque dans la plupart des études, ils n'ont été mesurés que dans le bras ARM	

1. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Dans, deux études (Hsiang 2020 et Okebe 2021), il n'y avait pas de véritable groupe témoin. L'intervention de comparaison était la DTRAC dans Hsiang 2020 et une version modifiée de la DTRAC dans Okebe 2021 (dépistage et traitement des membres symptomatiques du ménage du cas index). Bien que nous ayons revu à la baisse ce critère pour le caractère indirect des informations, tout biais aurait tendance à indiquer une absence de différence si la DTRAC a un effet sur la réduction de la transmission du paludisme. En conséquence, ces tailles d'effet pourraient sous-estimer l'effet réel de l'ARM. L'estimation groupée va de 9 cas de parasitémie évités pour 1000 personnes à 2 cas de plus. **Imprecision: sérieux.** Dans deux études (Hsiang 2020 et Okebe 2021), il n'y avait pas de véritable groupe témoin. L'intervention de comparaison était la DTRAC dans Hsiang 2020 et une version modifiée de la DTRAC dans Okebe 2021 (dépistage et traitement des membres symptomatiques du ménage du cas index). Bien que nous ayons revu à la baisse ce critère pour le caractère indirect des informations, tout biais aurait tendance à indiquer une absence de différence si la DTRAC a un effet sur la réduction de la transmission du paludisme. En conséquence, ces tailles d'effet pourraient sous-estimer l'effet réel de l'ARM. L'estimation groupée va de 9 cas de parasitémie évités pour 1000 personnes à 2 cas de plus.

2. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprecision: sérieux. L'estimation de l'effet combiné est comprise entre 0,36 (net bénéfice de l'ARM) et 1,47, ce qui indique des dommages potentiels de l'ARM.

3. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux. Seules deux études (Eisele 2020 – LOW et Eisele 2020 – HIGH) avaient un véritable groupe témoin ; trois (Bridges 2021, Hsiang 2020 et Villakati 2021) avaient comparé l'ARM à la détection réactive des cas, et la quatrième (Okebe 2021) avait comparé l'ARM à une version modifiée de la DTRAC (dépistage et traitement des membres symptomatiques du ménage du cas index). Bien que nous ayons revu à la baisse ce critère pour le caractère indirect des informations, tout biais aurait tendance à indiquer une absence de différence si la DTRAC a un effet sur la réduction de la transmission du paludisme. En conséquence, ces tailles d'effet pourraient sous-estimer l'effet réel de l'ARM. **Imprecision:**

aucun(e).

4. **Risque de biais: sérieux.** Cette thèse de doctorat a utilisé des données en provenance de Tumbes (Pérou) et il manque des informations pour de nombreux aspects. La plupart des aspects de l'étude ont été évalués dans la catégorie « Présente des aspects problématiques » et nous considérons que le biais global est important.

5. 5. Quatre essais randomisés ont décrit des événements indésirables (EI) ; cependant, les EI n'étaient généralement recherchés activement que pour le bras ARM et non pour le bras de comparaison ou le bras DTRAC. Dans l'essai mené en Zambie ayant comparé l'ARM avec la DP à la DTRAC avec l'AL, 123 (6,9 %) EI légers sont survenus chez 1775 personnes traitées par DP (Bridges 2021) ; tous ont été résolus. Dans l'essai mené en Namibie (Hsiang 2020) sur l'ARM avec l'AL par rapport à la DTRAC avec l'AL, 17 des 4247 participants traités (0,4 %) dans le bras ARM ont présenté un EI contre 1 participant sur 98 (1,0 %) traités dans le bras DTRAC ; 11 EI ont été considérés comme étant sans lien avec le traitement, 6 comme étant possiblement liés et 6 probablement liés. En Gambie (Okebe, 2021), 75 EI (7,6 %) parmi les 979 participants ayant reçu la DP dans le bras ARM ont été signalés ; 69 ont été considérés comme légers et 6, comme modérés. En Eswatini, 68 (3,8 %) des 1776 participants ayant bénéficié de l'ARM avec la DP ont présenté des EI ; 54 ont été évalués comme étant légers et 14, comme étant modérés

6.3.2. Détection réactive et traitement des cas (DRTAC)

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant avec ou à proximité d'un cas confirmé de paludisme, ou présentant le même risque d'avoir contracté l'infection que le cas index dans des zones proches de l'élimination ou dans des contextes de post-élimination

Intervention: Détection et traitement réactifs des cas

Comparateur: Pas de détection et traitement réactifs des cas

Résumé

Trois ECRc réalisés dans trois pays d'Afrique subsaharienne (Eswatini, Namibie et Zambie) ont été recensés dans le cadre de la revue systématique (Steinhardt et al., [éléments de preuve non publiés](#) [d]). Cependant, les trois essais visaient à évaluer les répercussions de l'ARM et la DTRAC a été utilisée comme intervention de comparaison. Étant donné que l'ARM semble être une stratégie plus efficace que la DTRAC, aucune conclusion n'a pu être tirée de ces études. Deux ENR menées au Brésil et en Zambie ont été recensées : elles ont présenté les résultats obtenus chez les personnes ayant bénéficié de l'intervention, mais n'ont pas évalué les répercussions au niveau communautaire.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de DTRAC	Intervention DTRAC	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prévalence de la parasitémie	Odds ratio 1.85 (CI 95% 0.96 — 3.57) D'après les données de 3,926 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	31 pour 1000 Différence:	56 pour 1000 26 plus de pour 1000 (CI 95% 1 moins de — 80 plus de)	Très faible En raison du caractère indirect très important des informations et de l'imprécision importante ¹	L'effet de la DTRAC sur le nombre de cas de paludisme est très incertain.
Incidence du paludisme clinique	Rate ratio 1.3 (CI 95% 0.94 — 1.79) D'après les données de 215,146 chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	9 pour 1000 Différence:	12 pour 1000 3 plus de pour 1000 (CI 95% 1 moins	Très faible En raison du caractère indirect très important des informations et de l'imprécision importante ²	L'effet de la DTRAC sur la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme est très incertain.

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de DTRAC	Intervention DTRAC	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
			de — 17 plus de)		
Prévalence de la parasitémie parmi les personnes bénéficiant de l'intervention	D'après les données de chez les participants 2 études. (Études observationnelles)	Les résultats d'une analyse de l'étude brésilienne selon la méthode des différences de différences indiquent une légère augmentation (de 0,8 point de pourcentage, 3,8 points de pourcentage et 2,3 points de pourcentage à 30, 60 et 180 jours, respectivement) de la parasitémie au fil du temps dans les ménages ayant bénéficié de la DTRAC par rapport aux ménages témoins. L'étude zambienne a fait état d'une légère diminution (de 0,9 point de pourcentage et de 2,1 points de pourcentage à 30 et 90 jours après la DTRAC, respectivement) de la parasitémie dans les ménages ayant bénéficié de la DTRAC, mais aucun ménage témoin n'était inclus.		Très faible En raison du risque important de biais et de l'incohérence importante ³	L'effet de la DTRAC sur la présence du parasite dans le sang des personnes qui ont participé à l'intervention est très incertain.
Événements indésirables	D'après les données de chez les participants 3 études. (Essais cliniques randomisés)	Trois essais randomisés ont décrit des événements indésirables (EI) ; cependant, les EI n'ont généralement été recherchés activement que pour le bras ARM et non pour le bras DTRAC. Dans l'essai mené en Zambie qui a comparé la DTRAC avec l'artéméthér-luméfantrine (AL) à l'ARM avec la dihydroartémisinine-pipéraquline (DP), 123 (6,9 %) effets indésirables légers sont survenus chez 1775 personnes traitées par DP (tous résolus) ; aucun événement n'a été présenté pour le bras DTRAC. Dans l'essai mené en Namibie sur la DTRAC avec l'association AL par rapport à l'ARM avec l'association AL, les auteurs ont rapporté que 1 participant sur 98 (1,0 %) traités dans le bras DTRAC a présenté un EI par rapport à 17 des 4247 participants traités (0,4 %) dans le bras ARM ; 11 EI ont été considérés comme étant sans lien avec le traitement, 6 comme étant possiblement liés et 6 probablement liés. Dans l'essai mené en Eswatini, aucun EI n'a été signalé chez les participants qui ont reçu l'association AL dans le bras DTRAC et 68 (3,8 %) des 1776 participants qui ont bénéficié d'une ARM avec l'association DP ont présenté des EI ; 54 ont été évalués comme étant légers et 14, comme étant modérés.		Très faible En raison du risque très important de biais, du caractère indirect important des informations et de l'imprécision très importante ⁴	L'effet de la DTRAC sur la survenue d'événements indésirables est très incertain.

1. Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: très sérieux. L'étude sur laquelle cette estimation de l'effet repose a comparé la DTRAC à l'ARM, qui est supposée être une intervention plus efficace. En conséquence, tout effet en faveur de la DTRAC (par rapport à l'ARM) est susceptible d'être sous-estimé et tout effet en faveur de l'intervention de comparaison ne doit pas nécessairement être interprété comme une preuve que la DTRAC a des effets nocifs ou aucun effet bénéfique. **Imprécision: sérieux.** L'odds ratio réel pour la taille de l'effet est de 1,85 (IC à 95 % : 0,96–20,00). Il est donc assez imprécis, indiquant à la fois une absence d'effet et des effets nocifs importants (Le logiciel RevMan n'est compatible qu'avec des intervalles de confiance proportionnés, mais cette taille d'effet a été calculée par les auteurs de l'étude à l'aide d'associations post-estimation de modèles non linéaires.) .

2. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: très sérieux.** Les études sur lesquelles cette estimation de l'effet repose ont toutes comparé la DTRAC à l'ARM, qui est supposée être une intervention plus efficace. En conséquence, tout effet en faveur de la DTRAC (par rapport à l'ARM) est susceptible d'être sous-estimé et tout effet en faveur de l'intervention de comparaison ne doit pas nécessairement être interprété comme une preuve que la DTRAC a des effets nocifs ou aucun effet bénéfique. **Imprécision: sérieux.** Le rapport des taux groupé englobe une absence d'effet et un effet absolu notable dans un contexte de faible transmission.

3. **Risque de biais: sérieux.** Ces données proviennent d'études non randomisées. L'une des études était de type avant/après sans groupe témoin. **Incohérence: sérieux.** Une étude a montré un effet légèrement bénéfique de la DTRAC et l'autre étude a montré un effet légèrement négatif. **Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: aucun(e).**

4. **Risque de biais: très sérieux.** Deux des trois études qui ont été incluses se sont concentrées sur la déclaration d'événements indésirables uniquement dans le bras ARM ; dans ces études, aucun événement indésirable n'a été décrit dans le bras DTRAC. **Evidence indirecte: sérieux.** Deux des trois études qui ont été incluses se sont concentrées sur la déclaration d'événements indésirables uniquement dans le bras ARM ; dans ces études, aucun événement indésirable n'a été décrit dans le bras DTRAC. **Imprécision: très sérieux.** Nous ne sommes pas en mesure de calculer l'effet pour les EI puisque dans la plupart des études, ils n'ont été mesurés que dans le bras ARM.

6.3.3. Pulvérisation réactive d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Question clinique / PICO

Population: Adultes et enfants vivant avec ou à proximité d'un cas confirmé de paludisme dans des zones proches de l'élimination ou dans des contextes de post-élimination

Intervention: Pulvérisation réactive d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Comparateur: Pas de pulvérisation réactive d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Résumé

Deux ECRc menés en Namibie et en Afrique du Sud ont été recensés dans le cadre de la revue systématique (Gimnig et al., [éléments de preuve non publiés](#)). L'étude menée en Namibie (essai de supériorité) a été réalisée selon un plan factoriel 2×2 avec DTRAC seule, AMR seule, DTRAC plus PIH réactive et AMR plus PIH réactive. L'étude menée en Afrique du Sud a été conçue comme un essai de non-infériorité comparant la PIH réactive à la PIH classique (utilisée dans des zones prioritaires définies) qui avait concerné un tiers des habitations. Les résultats ci-dessous sont exprimés sous forme d'effets absolus de l'intervention (différences de risque), tels qu'ils ont été utilisés par le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) pour prendre position ; la taille relative des effets peut être consultée dans la partie « Données de la recherche ».

Résultats bénéfiques

- La PIH réactive entraîne une grande réduction de la prévalence du paludisme (DR : -27 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -35 à -8 pour 1000 personnes ; un ECRc [de supériorité] ; preuves fiables).
- La PIH réactive pourrait réduire l'incidence du paludisme clinique. Cependant, les effets de la PIH réactive sur le paludisme clinique sont variables et il est possible qu'elle ait peu ou pas d'effet (DR : -14 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -32 à 4 pour 1000 personnes-années ; un ECRc [de supériorité] ; preuves modérément fiables).
- La PIH réactive a probablement peu ou pas d'effet sur l'incidence du paludisme clinique (différence moyenne : 0,1 pour 1000 personnes-années ; IC à 95 % : -0,38 à 0,59 pour 1000 personnes-années ; un ECRc [de non-infériorité] ; preuves modérément fiables).

Événements indésirables

- La PIH réactive entraîne peu ou pas de différence sur les événements indésirables signalés (DR : 2 pour 1000 personnes ; IC à 95 % : -2 à 1 pour 1000 personnes ; un ECRc [de supériorité] ; preuves fiables).
- La PIH réactive a peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables graves (décès) (un ECRc [de non-infériorité] ; preuves fiables).

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de PIH réactive	Intervention PIH réactive	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
Prévalence du paludisme (essai de supériorité) 7 Critique	Odds ratio 0.32 (CI 95% 0.15 — 0.8) D'après les données de 4,082 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	41 pour 1000 Différence:	13 pour 1000 28 moins de pour 1000 (CI 95% 35 moins de — 8 moins de)	Elevée	La PIH réactive réduit le nombre de cas de paludisme.
Incidence du paludisme clinique (essai de supériorité) 9 Critique	Risque relatif 0.65 (CI 95% 0.19 — 1.11) D'après les données de 2,000 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	39 pour 1000 Différence:	25 pour 1000 14 moins de pour 1000 (CI 95% 32 moins de — 4 plus de)	Modérée En raison de l'imprécision importante ¹	La PIH réactive réduit probablement la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme.
Événements indésirables (essai de supériorité)	Risque relatif 0.48 (CI 95% 0.18 — 1.27) D'après les données de 8,948 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	3 pour 1000 Différence:	1 pour 1000 2 moins de pour 1000 (CI 95% 2 moins de — 1 plus de)	Elevée	La PIH réactive a peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables.
Événements indésirables graves (décès, essai de non-infériorité)	Risque relatif 0.69 (CI 95% 0.29 — 1.6) D'après les données de 393,387 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	0 pour 1000	0 pour 1000	Elevée	La PIH réactive a peu ou pas d'effet sur la survenue d'événements indésirables graves (décès) par rapport à la pulvérisation classique d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations.
Incidence du paludisme clinique (essai de non-infériorité) 6 Important	Mieux si supérieure D'après les données de 0 chez les participants 1 études. (Essais cliniques randomisés)	0 (Moyenne) Différence:	0.1 (Moyenne) MD 0.1 supérieur (CI 95% 0.38 inférieur — 0.59 supérieur)	Modérée En raison du caractère indirect important des informations ²	La PIH réactive a probablement peu ou pas d'effet sur la survenue de nouveaux cas cliniques de paludisme par rapport à la pulvérisation classique d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations.
Événements indésirables 5 Important	D'après les données de 0 chez les participants 2 études. (Essais cliniques randomisés)	Une étude (Hsiang, 2020) a décrit les événements indésirables chez les personnes bénéficiant d'une PIH réactive par rapport à celles ne bénéficiant pas de cette intervention. Au total, 23 événements indésirables ont été signalés chez 18 participants. Dans le bras PIH réactive, 6/4579 participants (0,13 %) ont signalé un événement indésirable contre 12/4369 participants (0,27 %) dans le bras qui a bénéficié uniquement d'une détection réactive des cas. Il a été considéré qu'aucun des événements indésirables n'avait de lien		Elevée	

Outcome Délai	Résultats et mesures des études	Comparateur Pas de PIH réactive	Intervention PIH réactive	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé
		avec la PIH. Dans l'étude de Bath en 2021, qui a comparé la PIH réactive à la PIH classique sur deux ans, 9 décès dus au paludisme ont été signalés dans le bras PIH réactive sur une population de 204 237 habitants. Dans le bras PIH classique, 12 décès dus au paludisme ont été signalés au total sur une population de 189 150 habitants.			

1. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: aucun(e). Imprécision: sérieux.** L'intervalle de confiance de l'estimation ajustée comprend la valeur 1. **Biais de publication: aucun(e).**

2. **Incohérence: aucun(e). Evidence indirecte: sérieux.** L'étude a été conçue comme une étude de non-infériorité par rapport à la PIH classique. **Imprécision: aucun(e). Biais de publication: aucun(e).**

7. Surveillance

8. Méthodes

9. Glossaire

10. Contributeurs et déclarations d'intérêts

10.1. Recommandations sur la lutte antivectorielle

10.2. Recommandations sur la chimioprévention

10.3. Recommandation sur le vaccin antipaludique

10.4. Recommandations thérapeutiques

10.5. Recommandations sur les interventions à entreprendre au cours de la phase finale d'élimination et de la prévention de la reprise de la transmission



Pour plus d'informations, veuillez contacter :
Programme mondial de lutte contre le paludisme
Organisation mondiale de la Santé
20 avenue Appia
1211 Genève 27
Suisse
Email: gmpfeedback@who.int
Site Web: www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme