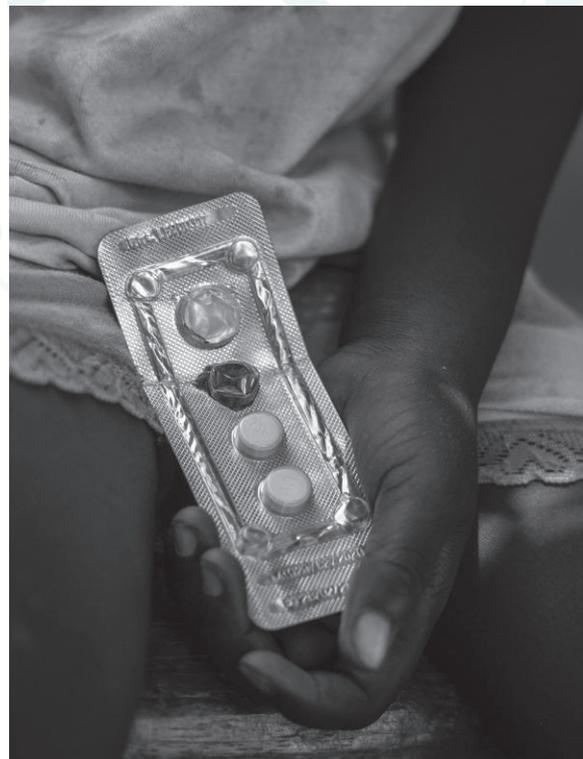


# Note d'orientation

PAR L'INITIATIVE SIDA, TUBERCULOSE, PALUDISME

## CHIMIOPRÉVENTION DU PALUDISME SAISONNIER : 10 ANS DE STRATÉGIE. OÙ EN EST-ON AUJOURD'HUI ?

Il y a 10 ans, l'OMS recommandait pour la première fois l'utilisation de médicaments antipaludiques pour prévenir les cas graves de paludisme chez les enfants de moins de 5 ans dans les zones à charge infectieuse élevée et à forte transmission saisonnière de la maladie. A l'occasion de l'anniversaire des 10 ans de cette stratégie, L'Initiative à travers cette note d'orientation revient sur la contribution fondamentale de la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) à la réduction significative du fardeau du paludisme chez les nourrissons et jeunes enfants, mais aussi sur les défis opérationnels et stratégiques à relever pour optimiser l'impact de cet outil dans le futur.



### 1 | Un outil de prévention efficace...

Le paludisme demeure un grave problème de santé dans de nombreuses régions du monde. Bien que la maladie soit évitable et traitable, elle a touché 247 millions de personnes en 2021 et a été fatale à 619 000 d'entre elles. L'Afrique concentre environ 95% des cas et 96% des décès dans le monde ; 80% de tous les décès dans la région concernent des enfants âgés de moins de 5 ans.

Dans toute la sous-région du Sahel, les taux les plus élevés de mortalité et de morbidité imputés au paludisme sont observés durant la saison des pluies, laquelle est généralement brève. Il a été démontré que la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS), soit l'administration intermittente d'un traitement oral chaque mois pendant les trois à quatre mois du pic infectieux de la maladie, sans connaissance de l'état infectieux, était efficace pour prévenir la maladie et réduire le nombre de décès dus au paludisme chez les enfants.

Une revue systématique « Cochrane » datant de 2012<sup>1</sup>, basée sur 7 essais incluant un total de 12 589 enfants, a montré que la CPS a permis de prévenir jusqu'à 75% des épisodes de paludisme et de paludisme grave. C'est notamment sur la base de ces résultats concluants que, la même année, l'OMS recommandait pour la première fois la stratégie de la CPS :

« La CPS est recommandée dans les zones de forte transmission saisonnière dans toute la sous-région du Sahel. Un cycle de traitement complet par de la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) et de l'amodiaquine (AQ) ou SPAQ, doit être administré à des enfants âgés de 3 à 59 mois à intervalles d'un mois, à partir du début de la saison de transmission, jusqu'à un maximum de quatre cycles pendant la saison de haute transmission du paludisme (à condition que les deux médicaments conservent une efficacité antipaludique suffisante) ».<sup>1</sup>

1. Recommandation stratégique de l'OMS : chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* dans les zones à forte transmission de la sous-région du Sahel en Afrique, Genève, 2012.

## 2 | ...qui pourrait l'être encore davantage

Aujourd'hui, soit 10 ans après, l'OMS a mis à jour ces recommandations, en les abrégant. Désormais, il est recommandé que « *dans les zones de transmission saisonnière du paludisme, les enfants appartenant aux groupes d'âge à haut risque de paludisme grave doivent recevoir des médicaments antipaludiques pendant les pics de transmission afin de réduire la charge de morbidité<sup>2</sup>* ». Derrière cette apparente simplification se niche en réalité le souhait de l'OMS d'octroyer aux pays plus de flexibilité pour adapter leurs stratégies aux contextes épidémiologiques locaux, en ligne avec ce qui est ressorti d'une consultation technique de l'OMS d'octobre 2019<sup>3</sup>. En effet, la marge de manœuvre peut parfois s'avérer limitée par la nature prescriptive des recommandations existantes. Les nouvelles directives permettent désormais d'envisager l'élargissement des zones géographiques ciblées, l'âge des enfants, la durée du traitement, mais aussi la prise en compte de l'apparition des résistances aux antipaludiques utilisés dans le cadre des régimes préventifs saisonniers.

En d'autres termes, il paraît clair que la CPS n'a pas exprimé tout son potentiel en termes de réduction du fardeau du paludisme et que, pour ce faire, il est nécessaire de la reconfigurer, voire de l'intensifier pour répondre aux enjeux diversifiés des pays les plus lourdement frappés par le paludisme. A cet effet, il est proposé ci-après de passer en revue les évolutions possibles tout en essayant d'en comprendre les principaux enjeux.

## 3 | Couverture géographique

À ce jour, quatorze pays (Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Tchad, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée Bissau, Mali, Mauritanie, Niger, Nigeria, Sénégal et Togo) ont déployé la CPS, en majorité dans la zone Sahélienne, conformément aux directives internationales. Le choix de concentrer la CPS dans les pays du Sahel était lié fondamentalement à deux facteurs : la transmission hautement saisonnière du paludisme dans cette zone et l'absence de résistances aux principales molécules utilisées dans la CPS (SP-sulfadoxine-pyriméthamine et AQ-amodiaquine) - contrairement à ce qui était relevé dans les



» pays d'Afrique australe. L'expérience de pays comme l'Ouganda, qui a observé que la CPS entraînait une diminution des cas d'environ 85% chez les enfants de 3 mois à 5 ans, a néanmoins permis d'enrichir les données probantes et d'encourager l'OMS à réactualiser ses recommandations.

Celles-ci reconnaissent désormais que **les pays d'autres parties de l'Afrique présentant des variations saisonnières importantes de la charge palustre pourraient également bénéficier de la CPS**, même si l'incidence ne tombe pas à zéro entre deux saisons, et que la disponibilité de nouveaux médicaments pourrait en faire une intervention viable dans ces régions. Une meilleure compréhension de l'efficacité de la chimioprévention par SPAQ, y compris le rôle du dosage du médicament et de la résistance du parasite, aidera à prédire l'efficacité future de la CPS, et, à informer l'extension de l'intervention en Afrique orientale et australe<sup>ii</sup>.

## 4 | Âge cible

Des enquêtes de routine menées dans les ménages ont révélé que l'administration aux enfants de plus de 59 mois dans plusieurs pays semblait courante, et que cela entraînait des résultats positifs en termes de morbidité et mortalité. Ainsi, par exemple, au Sénégal, Ndiaye et al.<sup>iii</sup> ont rapporté un avantage substantiel de la CPS chez les enfants âgés de 5 à 9 ans pour réduire la prévalence de la parasitémie et de l'anémie. Au Mali, d'autres recherches menées par Diawara et al.<sup>iv</sup> ont montré une réduction significative de 40% de la prévalence de la parasitémie chez les enfants de 5 à 9 ans recevant la CPS, mais sans impact sur l'anémie. Les auteurs notent toutefois que ces enfants en âge d'être scolarisés sont plus sensibles aux infections parasitaires connues pour être des facteurs de risques d'anémie. **Ces pistes prouvent toutefois la persistance de l'efficacité de la CPS au-delà de 5 ans** et ont comme optique d'alléger de façon générale le poids du paludisme pédiatrique, ce qui est désormais possible dans le cadre des nouvelles recommandations.

## 5 | Durée du traitement

Les recommandations concernant la durée du traitement ont également évolué pour permettre aux pays d'adapter les stratégies de chimioprévention à leurs besoins spécifiques. Les directives de 2012 limitaient la CPS aux pays présentant un cycle « hautement saisonnier » du paludisme, c'est à dire concentrant au moins 60% des cas de paludisme durant quatre mois consécutifs. Les nouvelles recommandations ne mettent plus de limite au nombre de mois à couvrir avec la CPS, pour tenir compte notamment de la variation annuelle du moment exact du début de la saison de transmission. Actuellement, il y a environ 20 millions d'enfants vivant dans des zones où un 5<sup>e</sup> mois de CPS couvrirait plus de 10% du fardeau annuel. D'ailleurs, les directives actualisées indiquent désormais que **la CPS doit être administrée pendant la saison de transmission du paludisme, sans définir le nombre spécifique de cycles mensuels.**

## 6 | Molécules et résistances

Au-delà de l'assouplissement des recommandations, la CPS rencontre d'autres importants défis liés à la circulation des résistances, auxquels seule la recherche scientifique peut apporter une réponse satisfaisante. La CPS consiste en l'administration de médicaments qui combinent un effet préventif (une dose de sulfadoxine-pyriméthamine) et thérapeutique (trois doses d'amodiaquine) sur les infections à *Plasmodium*. Malgré le besoin d'identifier ou de développer un traitement plus simple (par exemple, en allégeant le rythme d'administration), il manque des preuves empiriques pour en savoir plus sur les seuils de résistance au-delà desquels la CPS perd en efficacité - qu'elle soit préventive ou thérapeutique.

Le développement et la diffusion de la résistance aux médicaments est probablement une conséquence inévitable de leur utilisation à grande échelle. La fréquence des parasites résistant à la sulfadoxine-pyriméthamine demeure élevée<sup>4</sup>, y compris dans des régions où ce médicament ne fait plus l'objet d'une utilisation à grande échelle depuis plusieurs années. À l'inverse, la sensibilité à la chloroquine est de retour après son remplacement en tant que traitement de première intention dans certains pays (*i.e.* Malawi, Zambie). ➤

➤ Quoi qu'il en soit **une surveillance de routine des marqueurs moléculaires de résistance est encouragée, tout comme le développement de médicaments ainsi que des études de repositionnement**, c'est-à-dire en testant des molécules pour une maladie différente, ici le paludisme, que celle pour laquelle elles ont été développées.

## 7 | Distribution

Malgré les preuves de son efficacité, et suite aux recommandations de 2012 la CPS était administrée à petite échelle, ou dans le cadre de projets pilotes. Pour faciliter le passage à l'échelle, en 2014, UNITAID a lancé le projet ACCESS-SMC<sup>5</sup> qui a contribué à améliorer les prévisions de demande, et a veillé à ce que l'achat de médicaments dispersibles de qualité garantie soit centralisé. Le projet a contribué au passage de 9.9 millions de traitements fournis aux pays cibles en 2014 à plus de 70 millions en 2017<sup>6</sup>.

Cependant la CPS fait face à des difficultés de mise en œuvre qui nécessitent des innovations opérationnelles pour garantir une couverture optimale de cet outil de prévention auprès de tous les enfants qui en ont besoin.

**L'intégration de la CPS à des plateformes existantes de distribution est encouragée, mais des approches supplémentaires et complémentaires doivent être envisagées.** Est-il possible de recourir davantage à une CPS dispensée en établissement de santé ou par le biais d'acteurs communautaires de proximité ? La CPS pourrait-elle être liée à d'autres consultations de santé (*i.e.* vaccination, nutrition, santé scolaire) ? Dans le cas d'une distribution communautaire, la livraison en point fixe sera-t-elle plus efficace que du porte-à-porte ? Avec ou sans stratégie DOTs (Directly Observed Treatment)<sup>7</sup> ? Les expériences nous montrent que différentes réponses seront choisies par les pays afin de répondre à différentes réalités (Barry et al. 2018 au Mali<sup>v</sup>, Strachan et al. 2016 au Nigeria<sup>vi</sup>).

2. WHO Guidelines for malaria, 2022, June 3<sup>rd</sup>.

3. Consultation technique de l'OMS visant à évaluer le rôle des médicaments dans la prévention du paludisme pour les personnes vivant dans des milieux endémiques, 16-17 octobre 2019.

4. Voir [www.wvwarn.org](http://www.wvwarn.org) ainsi que la carte des menaces du paludisme de l'OMS.

5. "Achieving Catalytic Expansion of Seasonal Malaria Chemoprevention in the Sahel" : ce projet soutenait les PNLN de 7 pays pour élargir l'accès à la CPS au Sahel.

6. "Seasonal chemoprevention as an effective malaria preventative strategy for children in the Sahel", [Malaria Consortium](https://www.malariaconsortium.org/), London, 2019.

7. Traitement sous surveillance ou observation directe.

# 8 | CPS et vaccin RTS,S

Enfin, depuis 1 an maintenant, la lutte contre le paludisme s'est équipée d'un vaccin, le RTS,S, recommandé par l'OMS chez les enfants exposés au risque de contracter la maladie. Malgré un taux de protection relativement bas et un nombre élevé d'injections nécessaires, son

administration a été évaluée non inférieure à la CPS dans la prévention du paludisme. **L'association de ces deux interventions permet de réduire considérablement l'incidence du paludisme, du paludisme grave et des décès par rapport à l'une ou l'autre de ces interventions**<sup>vii</sup>.

## Conclusion

Au lendemain du choc de la pandémie de Covid-19, le potentiel de la CPS demeure très important mais pas pleinement exploité : c'est une intervention efficace, coût-efficace et qui devrait de façon urgente et coordonnée passer à l'échelle là où ce n'est pas encore le cas. A ce titre, il apparaît nécessaire de renforcer la mobilisation communautaire auprès des populations concernées, au sein des familles, dans tous les pays concernés : il y a fort à parier que le recours à la CPS augmenterait si la demande émanait également de la communauté ; les recommandations de l'OMS ou nationales, indispensables certes, ne suffisent pas à faire évoluer les pratiques au plus près des individus.

Aussi efficace et prometteuse soit-elle, la CPS, afin de décupler son impact, devrait être pensée concomitamment avec le reste de la palette d'outils de lutte contre le paludisme, comme les moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILDA), les pulvérisations intra-domiciliaires, les traitements, et enfin le vaccin RTS,S. Seule une stratégie de prévention combinée et articulée pourra durablement faire reculer le paludisme dans le monde.

## RÉFÉRENCES :

- (i) Meremikwu MM et al., *Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission*, Cochrane Database Syst Review, 2012, Feb 15<sup>th</sup>.
- (ii) Baker K et al., *Feasibility, Acceptability, and Protective Efficacy of Seasonal Malaria Chemoprevention Implementation in Nampula Province, Mozambique: Protocol for a Hybrid Effectiveness-Implementation Study*, JMIR Res Protoc, 2022, Sep 23<sup>rd</sup>.
- (iii) Ndiaye JL et al., *Safety of Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) with Sulfadoxine-Pyrimethamine plus Amodiaquine when Delivered to Children under 10 Years of Age by District Health Services in Senegal: Results from a Stepped Wedge Cluster Randomized Trial.*, Plos One, 2016, Oct 20<sup>th</sup>.
- (iv) Diawara SI et al., *Impact of Seasonal Malaria Chemoprevention in Children 5 to 10 Years in Kita and Bafoulabe Districts, Mali*, 2020, July 23<sup>rd</sup> available at <https://www.researchsquare.com/>.
- (v) Barry A et al., *Optimal mode for delivery of seasonal malaria chemoprevention in Ouelessebouyou, Mali: A cluster randomized trial*, Plos One, 2018, Mar 5<sup>th</sup>.
- (vi) Strachan CE et al., *The use of formative research to inform the design of a seasonal malaria chemoprevention intervention in northern Nigeria*, Malaria Journal, 2016, 15:474.
- (vii) Chandramohan D. et al., *Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention*, The New England journal of medicine, 2021, Sept 9<sup>th</sup>.

## POUR ALLER PLUS LOIN :

Policy Brief : « Le vaccin contre le paludisme : une avancée porteuse d'espoir, pas une solution miracle. »

[www.initiative5pour100.fr/documents/vaccin-contre-paludisme-avancee-porteuse-despoir-pas-solution-miracle-421](http://www.initiative5pour100.fr/documents/vaccin-contre-paludisme-avancee-porteuse-despoir-pas-solution-miracle-421)



FINANCÉE ET  
PLACÉE SOUS  
LA TUTELLE DU



MISE EN  
ŒUVRE PAR



DANS LE CADRE  
DE LA CONTRIBUTION  
FRANÇAISE AU

