

CADRE POUR LA PRÉVENTION, LA MAÎTRISE ET L'ÉLIMINATION DE LA RÉSISTANCE À L'ARTÉMISININE EN AMÉRIQUE DU SUD



Organisation
Panaméricaine
de la Santé



BUREAU RÉGIONALE DES

Organisation
mondiale de la Santé
Amériques

Washington, D.C.
2016

CADRE POUR LA PRÉVENTION,
LA MAÎTRISE ET L'ÉLIMINATION DE
LA RÉSISTANCE À L'ARTÉMISININE
EN AMÉRIQUE DU SUD



Organisation
Panaméricaine
de la Santé



BUREAU RÉGIONALE DES

Organisation
mondiale de la Santé
Amériques

Également publié dans:

Anglais (2016): *Framework for Artemisinin resistance prevention, containment, and elimination in South America*. ISBN: 978-92-75-11914-3

Espagnol (2016): *Marco para la prevención, contención y eliminación de la resistencia a la artemisinina en América del Sur*. ISBN: 978-92-75-31914-7

Catalogage à la Source, Bibliothèque de Siège de l'OPS

Organisation panaméricaine de la Santé

Cadre pour la prévention, la maîtrise et l'élimination de la résistance à l'artémisinine en Amérique du Sud. Washington, DC : OPS, 2016.

1. la résistance aux médicaments. 2. Artémisinines - administration & posologie.
3. Antipaludiques - pharmacologie. 4. Paludisme - prévention & contrôle. 5. Recherche. 6. Amériques. I. Titre.

ISBN: 978-927521914-0 (Classification NLM: WC 765)

© Organisation panaméricaine de la Santé, 2016. Tous droits réservés.

L'Organisation panaméricaine de la Santé examine volontiers les demandes d'autorisation de reproduction ou de traduction de ses publications, en partie ou en intégralité. Ces demandes ainsi que les demandes de renseignements doivent être adressées aux services des publications à l'adresse suivante Communication Département (CMU), l'Organisation panaméricaine de la Santé, Washington, D.C., E.U.A. (www.paho.org/permissions). Le Département des maladies transmissibles et l'analyse de la santé sera ravi de communiquer les dernières informations en date sur toute modification apportée au texte, les nouvelles éditions prévues, les réimpressions et les traductions déjà disponibles.

Les publications de l'Organisation panaméricaine de la Santé bénéficient d'une protection du droit d'auteur conformément aux dispositions du Protocole 2 de la Convention universelle sur les droits d'auteur. Tous droits réservés.

Les appellations employées et la présentation de l'information dans cette publication n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation panaméricaine de la Santé 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.

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

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

Table des matières

Abbreviations	5
Résumé analytique	6
Introduction	7
Objectif de ce cadre	7
Contexte	10
Pharmacorésistance en Amérique du Sud	10
Épidémiologie du paludisme	12
Orientations stratégiques existantes concernant la maîtrise de la résistance à l'artémisinine	15
Activités	18
Mise en œuvre des activités dans la zone du bouclier guyanais	18
Activités de soutien	29
Prévention de la résistance à l'artémisinine dans les autres zones d'Amérique du Sud	33
Prévention de la résistance et élimination du paludisme	34
Appendice	35
Priorités de recherche en matière de prévention de la résistance à l'artémisinine en Amérique du Sud (Washington, D.C., avril 2013)	35

Abbreviations

CTA	combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
CTM	chimiothérapie de masse
DAC	dépistage actif des cas
DPC	dépistage passif des cas
DTC	dépistage et traitement ciblés
DTM	dépistage et traitement de masse
EET	étude d'efficacité thérapeutique
G6PD	glucose-6-phosphate déshydrogénase
GMS	sous-région du Grand Mékong (Cambodge, Chine, République démocratique populaire lao, Myanmar, Thaïlande et Vietnam)
GPARC	Plan mondial de maîtrise de la résistance à l'artémisinine
GPIRM	Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides
MID	moustiquaire à imprégnation durable
NMCP	programme national de lutte contre le paludisme
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OPS	Organisation panaméricaine de la Santé
PID	pulvérisation intradomiciliaire d'insecticide à effet rémanent
RAVREDA	Réseau amazonien de surveillance de la résistance aux médicaments antipaludiques
TDR	test de diagnostic rapide

Résumé analytique

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont recommandées pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* dans toutes les zones d'endémie palustre d'Amérique du Sud. Déjà détectée dans la sous-région du Grand Mékong de l'Asie du Sud-Est, la résistance de *P. falciparum* aux médicaments contenant de l'artémisinine constituerait un revers très important aux efforts déployés pour lutter contre le paludisme si elle devait apparaître en Amérique du Sud et s'y propager. Bien que cette résistance n'ait pas été confirmée dans les Amériques, l'intérieur du Guyana, du Suriname, de la Guyane française, et les zones frontalières du Brésil et du Venezuela (l'ensemble constituant le bouclier guyanais) ont en commun avec la sous-région du Grand Mékong de nombreuses caractéristiques qui augmentent le risque de sélection de parasites résistants. Parmi celles-ci : des taux de transmission de *P. falciparum* plus élevés que dans le reste du bassin de l'Amazonie, des populations très mobiles, une mise à disposition rapide et une large utilisation de divers antipaludéens de qualité douteuse, dont les monothérapies d'artémisinine, et un manque d'accès, et donc de recours, à des établissements proposant un diagnostic et un traitement du paludisme en bonne et due forme. Dans la mesure où l'émergence dans la zone du bouclier guyanais d'un *P. falciparum* résistant à l'artémisinine mettrait sérieusement en péril les efforts pour lutter contre le paludisme déployés sur l'ensemble de l'Amérique du Sud, il est impératif de considérer la prévention de cette résistance comme l'une des priorités majeures de la lutte antipaludique dans la Région.

Le présent cadre définit un ensemble d'activités dont la combinaison vise à prévenir l'émergence d'une résistance à l'artémisinine en Amérique du Sud ou cette résistance devrait-elle être confirmée, pour la maîtriser et l'éliminer. Il cible le bassin de l'Amazonie lequel, si l'on exclut Haïti, supporte 98 % de toutes les infections à *P. falciparum* notifiées dans les Amériques. À l'intérieur de ce bassin, un accent particulier est mis sur le bouclier guyanais, car c'est dans cette zone que le risque de sélection de souches résistantes à l'artémisinine est probablement le plus élevé.

Un objectif à plus long terme de ce cadre est d'éliminer le paludisme causé par le *P. falciparum*, car ce sera la seule manière d'éviter avec certitude la sélection de parasites résistants. L'objectif global de ce cadre est de protéger les CTA – c'est-à-dire à la fois l'artémisinine et leurs autres composants – et préserver leur efficacité thérapeutique contre le paludisme dû au *P. falciparum* dans les Amériques. Cet objectif est basé sur le Plan mondial de maîtrise de la résistance à l'artémisinine (GPARC) et sur les enseignements tirés des projets de maîtrise de la résistance à l'artémisinine actuellement en cours dans la sous-région du Grand Mékong. Le cadre recommande une couverture élargie des services de diagnostic et de traitement du paludisme, l'intensification de la lutte antivectorielle pour faire reculer la transmission, le renforcement de la surveillance du paludisme, ainsi que le développement de la collaboration transfrontalière, en particulier en termes d'efforts pour lutter contre la vente et l'utilisation des monothérapies d'artémisinine. Dans la mesure où il est peu probable que les programmes nationaux de lutte contre le paludisme puissent mettre en œuvre en même temps toutes les activités détaillées dans ce cadre, une liste proposant une hiérarchisation de ces activités est fournie en appendice.

Introduction

Ces 15 dernières années, les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) se sont imposées comme traitement de première intention du paludisme causé par le *Plasmodium falciparum* dans presque tous les pays où cette maladie est endémique. Utilisées parallèlement aux moustiquaires à imprégnation durable (MID), ces associations médicamenteuses ont joué un rôle crucial dans les progrès considérables réalisés en matière de réduction de la charge de morbidité du paludisme au niveau mondial depuis 2000.

Les CTA contiennent un dérivé de l'artémisinine combiné à un autre composant thérapeutique. Cinq CTA¹ sont actuellement recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé. Le rôle de l'artémisinine est de réduire rapidement la charge parasitaire pendant les premiers jours de traitement, tandis que l'autre composant thérapeutique cible l'élimination des parasites résiduels.

Après avoir été tout d'abord signalée à la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande, la résistance à l'artémisinine est maintenant aussi détectée en République démocratique populaire lao, au Myanmar et au Vietnam. La propagation géographique des souches résistantes et l'apparition spontanée de nouvelles souches résistantes ont l'une et l'autre joué un rôle dans l'expansion géographique de ce phénomène. De plus, on soupçonne également une résistance à tous les autres composants thérapeutiques associés à l'artémisinine, résistance qui a été confirmée dans la sous-région du Grand Mékong (GMS).²

L'émergence de cette polypharmacorésistance, dont la résistance à l'artémisinine, constitue une menace sérieuse vis-à-vis des efforts déployés pour lutter contre le paludisme dans le monde et a conduit à lancer un appel à l'élimination du paludisme dans la GMS pour 2030. L'apparition d'une polypharmacorésistance en Amérique du Sud, dont la résistance aux CTA, constituerait une grave menace vis-à-vis des efforts déployés pour lutter contre le paludisme dans l'ensemble de la Région.

Objectif de ce cadre

L'objectif global de ce cadre est de protéger les CTA – c'est-à-dire à la fois l'artémisinine et leurs autres composants – et préserver leur efficacité thérapeutique contre le paludisme dû au *P. falciparum* dans les Amériques. Ce cadre n'est pas destiné à remplacer les stratégies régionales ou nationales existantes de lutte antipaludique en Amérique du Sud. Cependant, la polypharmacorésistance est un problème préoccupant au plan mondial qui nécessite une réponse énergique et coordonnée aux niveaux nationaux et régional. Les pays et les partenaires de mise en œuvre travaillant dans la Région, ainsi que les parties prenantes au niveau mondial, sont les tout premiers interlocuteurs cibles.

¹ Un sixième CTA, le Pyramax® (association à doses fixes de pyronaridine et d'artésunate), a fait l'objet d'un avis scientifique positif aux termes de l'article 58 de l'Agence européenne des médicaments (AEM) en février 2012 et il est actuellement envisagé pour une recommandation par l'OMS.

² Qui comprend le Cambodge, la Chine (province du Yunnan), la République démocratique populaire lao, le Myanmar, la Thaïlande et le Vietnam.

À la lumière des signaux d'alerte identifiés dans la zone du bouclier guyanais,³ le cadre met l'accent sur les activités à déployer dans cette zone géographique, qui ne doivent cependant pas être mises en œuvre au détriment des activités nécessaires dans d'autres zones et au niveau régional. Les zones transfrontalières du bouclier guyanais (carte 1) figurent parmi les environnements les plus difficiles au plan de la lutte antipaludique et de l'élimination du paludisme dans les Amériques du fait de leur inaccessibilité, de la grande mobilité de leurs populations, du manque d'établissements sanitaires structurés et des difficultés à garantir dans la durée un personnel bien formé dans la lutte antipaludique.



Carte 1. Les Guyanes et les zones frontalières du Brésil et du Venezuela (bouclier guyanais)

Légende: les Guyanes, Kilomètres, Organisation panaméricaine de la Santé, Organisation mondiale de la Santé
Océan Atlantique, Venezuela, Guyana, Brésil, Suriname, Guyane française (France)

Le plan n'inclut pas l'Amérique centrale et les Caraïbes. Presque tous les pays d'Amérique centrale en effet notifient moins de 100 cas de paludisme à *P. falciparum* par an. Dans l'ensemble de l'Amérique centrale et des Caraïbes, la chloroquine reste le traitement de première intention pour les infections causées par le *P. falciparum*. Les traitements à base d'artémisinine ne sont utilisés que pour les cas de paludisme dus au *P. falciparum* importés de zones connues pour leur chloroquinorésistance.

L'approche de la prévention de la résistance décrite dans le présent cadre est fondée sur les orientations données par le Plan mondial de maîtrise de la résistance à l'artémisinine (GPARC).⁴ Elle s'inspire en grande partie des recommandations énoncées en 2013 dans un document de l'OMS concernant l'intervention d'urgence contre la résistance à l'artémisinine dans la sous-région du Grand Mékong (*Emergency Response to Artemisinin Resistance in the*

³ Dans ce document, le terme « bouclier guyanais » désigne l'ensemble de la zone comprenant la Guyane française, le Guyana, le Suriname, les zones frontalières des états d'Amapá, de Pará et de Roraima au Brésil, et celles de l'état de Bolivar au Venezuela.

⁴ OMS (2011). Plan mondial de maîtrise de la résistance à l'artémisinine (GPARC). Genève: Organisation mondiale de la Santé. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/artemisinin_resistance_containment_2011_fr.pdf?ua=1

Greater Mekong Subregion),⁵ ainsi que des leçons tirées des projets de maîtrise et d'élimination actuellement en cours dans cette sous-région.

Ce cadre a été discuté avec les pays et les partenaires lors de deux consultations régionales. La première s'est déroulée en novembre 2014 à Paramaribo (Suriname) et le projet de document final a été discuté en mars 2015 à Rio de Janeiro (Brésil) lors d'une réunion qui regroupait des représentants de 19 des 21 pays des Amériques dans lesquels le paludisme est endémique.

⁵ Organisation mondiale de la Santé (2013). Emergency Response to Artemisinin Resistance in the Greater Mekong Subregion: Regional Framework for Action 2013-2015. Genève: OMS. Disponible en anglais sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79940/1/9789241505321_eng.pdf

Contexte

Pharmacorésistance en Amérique du Sud

La pharmacorésistance aux antipaludéens est définie par l'OMS comme « l'aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées, mais comprises dans les limites de tolérance du sujet ». ⁶ Pour les antipaludéens à base d'artémisinine, l'OMS considère qu'un retard de l'élimination des parasites présents dans le sang (clairance parasitaire), prouvé par une proportion augmentée de patients qui présentent une parasitémie 72 heures après le début d'un traitement par CTA, est un signe d'alerte précoce d'une diminution de sensibilité de *P. falciparum* au traitement. Cependant, les infections sont habituellement guéries si le traitement utilise une CTA contenant un autre composant thérapeutique encore efficace sur ce parasite. Quand une résistance à l'artémisinine d'une CTA survient, une résistance aux autres composants thérapeutiques est cependant plus susceptible de survenir également, et vice versa.

Un marqueur moléculaire de la résistance à l'artémisinine a été récemment identifié. Il a ainsi été montré *in vitro* et *in vivo* que des mutations au niveau du domaine « propeller » Kelch 13 (K13) sont associées à un retard de l'élimination du parasite. L'analyse de ce marqueur moléculaire a mis en évidence que la mutation C580Y est la forme la plus prévalente dans certaines parties de la sous-région du Grand Mékong, mais de nombreuses autres mutations dans le domaine « propeller » K13, ou à côté de celui-ci, sont également associées à une résistance à l'artémisinine. ⁷

Une fois identifiée la résistance à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine, les CTA ont été largement adoptées comme traitement des cas non compliqués de paludisme causé par le *P. falciparum* en Amérique du Sud. La chloroquine reste le traitement de première intention au Mexique et en Amérique centrale, pays dans lesquels ce traitement reste efficace (carte 2). Des cinq composants thérapeutiques autres que l'artémisinine approuvés et inclus dans la composition des CTA, seules la méfloquine et la luméfántrine sont actuellement utilisées en Amérique du Sud. Un troisième composant, la pipéraquline, pourrait potentiellement l'être *dans le futur*. Les taux élevés d'échec thérapeutique constatés avec les CTA contenant les deux composants restants (sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine) conduisent à penser qu'ils seront probablement peu utiles dans le futur, que ce soit comme traitement de première ou de deuxième intention.

⁶ OMS (1967). Chimiothérapie du paludisme: Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS. Genève: Organisation mondiale de la Santé

⁷ OMS (2014). Status report on artemisinin resistance, septembre 2014. Disponible en anglais sur: http://www.who.int/entity/malaria/publications/atoz/status_rep_artemisinin_resistance_sep2014.pdf



Carte 2. Politique thérapeutique du paludisme à *P. falciparum*

Légende: Treatment Pf: Traitement contre *P. falciparum*; AL: artéméther-luméfántrine; AS+MQ: artésunate + méfloquine; AL or AS+MQ: artéméther-luméfántrine ou artésunate + méfloquine; CQ: chloroquine; PQ: primaquine; Single dose PQ given: administration d'une dose unique de primaquine

Source: Programme de lutte antipaludique de l'oms. Rapport 2014 sur le paludisme dans le monde. Genève: Organisation mondiale de la Santé.

Dans la zone du bouclier guyanais, le diagnostic et le traitement du paludisme sont offerts gratuitement dans le secteur public. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, auxquelles on ajoute une dose unique de 0,25 mg/kg de primaquine, constituent le traitement recommandé pour les infections confirmées à *P. falciparum* au Guyana, au Suriname et au Brésil; il n'y a qu'en Guyane française que la primaquine ne fait pas partie du traitement recommandé.

En 2011 et 2012, les études d'efficacité thérapeutique (EET) sur *P. falciparum* réalisées au Suriname et au Guyana ont laissé penser que certaines souches de *P. falciparum* se caractérisaient par un retard de clairance parasitaire, avec une augmentation de la proportion de patients positifs au troisième jour post-thérapeutique d'un traitement par artéméther-luméfántrine. Le 21 février 2013, l'Organisation panaméricaine de la Santé a organisé une réunion informelle d'experts du paludisme à Washington (D.C.) pour examiner les résultats de ces études. Les densités parasitaires au troisième jour se situant bien en dessous du niveau de détection habituellement observé dans les EET standardisées de l'OMS, les participants à cette réunion ont recommandé de réaliser des études confirmant ou infirmant cette résistance à l'artémisinine. Au Suriname, ces études ont évalué un traitement de 3 jours par artémisinine suivi d'une association de méfloquine et de primaquine, tandis qu'au Guyana l'étude a porté sur un traitement de 7 jours par artésunate suivi de primaquine au huitième jour.

En octobre 2013, l'Organisation panaméricaine de la Santé a organisé une réunion à Cayenne (Guyane française) pour discuter de la menace que présente une résistance à l'artémisinine dans la zone du bouclier guyanais et envisager des approches pour lutter contre cette résistance si celle-ci se confirme. Une réunion de suivi avec l'équipe du programme de lutte antipaludique et les parties prenantes, qui s'est déroulée à Paramaribo (Suriname) en novembre 2014, a examiné les résultats actualisés des deux études cherchant à confirmer ou infirmer cette résistance.

Ces études de résistance à l'artémisinine au Suriname et en Guyana ont été terminées en 2014. Elles n'ont mis en évidence aucune donnée probante quant à un retard de clairance parasitaire ou à une augmentation de fréquence des échecs thérapeutiques. De plus, il n'a été trouvé de mutations K13 dans aucun des échantillons sanguins des sujets ayant participé à ces études, que ce soit celle réalisée en Guyana ou celle réalisée en Suriname, et dans aucun des 206 échantillons supplémentaires prélevés en Guyane française. Cependant, le séquençage réalisé sur les échantillons du Guyana recueillis en 2010 a montré que 5,1 % (5/98) de ces échantillons présentaient une résistance à l'artémisinine associée à la mutation K13 580Y.

Épidémiologie du paludisme

Ces dix dernières années, d'importants progrès ont été réalisés en matière de recul du paludisme en Amérique du Sud. La zone des Amériques où la prévalence du paludisme est la plus élevée est le bassin de l'Amazone. Considérés ensemble, cette zone et Haïti supportent la grande majorité de tous les cas d'infections causées par le *P. falciparum* notifiés dans la Région. En outre, de nombreux cas d'infection dans le bassin de l'Amazone ne sont probablement pas notifiés du fait du manque d'accès à des services sanitaires structurés et de la grande mobilité des populations.

En 2013, dernière année pour laquelle les données de surveillance sont exhaustives et disponibles, le Brésil a notifié 176 002 cas de paludisme, soit beaucoup plus qu'aucun autre pays dans les Amériques (tableau 1). La majorité de ces cas nationaux provenaient de la région de l'Amazone et 17 % d'entre eux étaient dûs au *P. falciparum*. De plus, le nombre des cas de paludisme au Venezuela augmente depuis plusieurs années et, pour l'année 2013, 73 761 cas ont été notifiés, dont 31 % étaient dus au *P. falciparum*. Les zones

où le niveau de transmission était le plus élevé étaient les zones frontalières entre l'état de Bolivar, le Guyana et le Brésil.

Tableau 1. Cas de paludisme et <i>P. falciparum</i> en Amérique du Sud, 2013		
Pays	Total	<i>P. falciparum</i>
Bolivie	8 375	975
Brésil	176 002	29 717
Colombie	58 409	20 370
Costa Rica	5	1
El Salvador	7	-
Équateur	378	161
Guatemala	6 163	101
Guyana	27 709	13 655
Guyane française	875	538
Haïti	20 957	20 957
Honduras	5 428	1 159
Mexique	499	4
Nicaragua	1 194	219
Panama	705	6
Paraguay	11	7
Pérou	42 926	6 630
République dominicaine	579	576
Suriname	843	420
Venezuela	73 761	22 777
Total 2013	424 826	118 273

Source: Programme de lutte antipaludique de l'OMS. Rapport 2014 sur le paludisme dans le monde. Genève: Organisation mondiale de la Santé.

Le Guyana a notifié 27 709 cas de paludisme, dont 49 % dus à *P. falciparum*. Le Suriname n'en a notifié que 843, dont 50 % dus à *P. falciparum*. Dans les deux pays, presque tous les cas de paludisme provenaient de la zone bordant le Brésil. Les zones côtières tant du Guyana que du Suriname ont peu de cas de paludisme. La Guyane française en a notifié 875, dont 61 % dus à *P. falciparum*. Les zones au risque le plus élevé sont l'intérieur du pays le long de la rivière Oiapoque, sa frontière est avec le Brésil, et la rivière Maroni, qui constitue sa frontière sud-ouest avec le Suriname.

Dans la plupart des pays du bassin de l'Amazone, les programmes nationaux de lutte antipaludique se caractérisent généralement par un leadership et une gestion énergiques, des politiques claires de prévention et de traitement du paludisme alignées sur les directives internationales, et un personnel bien formé et expérimenté. Ces 10 à 12 dernières années, les efforts de lutte antipaludique ont reçu un soutien technique dans le cadre d'un projet mené par l'OPS, l'Initiative Amazone contre le paludisme (*Amazon Malaria Initiative*). Cependant, le NMCP fait toujours face à des défis quant aux limites en personnel et en financement, de difficultés à joindre les populations isolées des zones intérieures des pays, et des mouvements

transfrontaliers non contrôlés des travailleurs. En outre, la décentralisation croissante du système de santé dans de nombreux pays des Amériques a entraîné une perte d'autorité directe au niveau périphérique sur les agents de la lutte antipaludique, une perte de communication avec ces agents et, finalement leur évolution en personnel de santé polyvalent.

La plupart des personnes testées dans les études originales réalisées en 2011/2012 au Suriname et en Guyana venaient de communautés minières d'or ou de diamants situées à l'intérieur de ces pays (figure 1). Ces zones possèdent plusieurs caractéristiques communes avec les zones transfrontalières de l'Asie du Sud-Est, où la résistance à l'artémisinine et aux autres composants thérapeutiques des CTA a déjà été confirmée. Parmi ces caractéristiques: une plus grande proportion d'infections à *P. falciparum* que dans les autres zones de la Région, des populations très mobiles qui ont accès à un large choix d'antipaludéens de qualité douteuse, parmi lesquels de multiples CTA et des monothérapies d'artémisinine, et une tendance à s'auto-traiter plutôt qu'à rechercher des soins dans les établissements sanitaires conventionnels.

La flambée des prix de l'or ces dix dernières années a stimulé la croissance des activités minières de l'ensemble du bouclier guyanais. La plupart des exploitations minières à l'intérieur du Guyana et du Suriname sont des petites et moyennes entreprises, qui vont du mineur travaillant seul à des entreprises regroupant jusqu'à 20 à 25 travailleurs; il n'existe que quelques compagnies minières de grande taille. Le Guyana est doté d'une association nationale des propriétaires miniers et le Suriname d'une organisation similaire pour les entrepreneurs travaillant à l'intérieur du pays. Dans ces deux pays existent également un grand nombre d'associations communautaires locales de mineurs.

Au Suriname, environ deux tiers du nombre estimé de 12 000 à 15 000 mineurs d'or travaillant à l'intérieur du pays sont d'origine brésilienne, le reste étant principalement des Marrons surinamiens métissés d'ascendance africaine et autochtone. Presque tous sont des hommes âgés de 18 à 45 ans. Dans ces zones minières, le reste de la population se répartit à peu près également entre les commerçants, le personnel de restauration et d'hôtellerie et les professionnels du sexe.⁸ Malgré l'importante proportion de mineurs venant du Brésil, 95 % des cas de paludisme notifiés au Suriname sont constatés chez des citoyens surinamiens ou des immigrants provenant de la Guyane française. Cette discordance laisse penser qu'un grand nombre de mineurs brésiliens atteints de paludisme ont été négligés par le NMCP, car ils se font traiter dans le secteur privé, où les médicaments non conformes aux normes, les médicaments non autorisés et les monothérapies d'artémisinine sont courants.

En Guyane française, pays où il est plus difficile d'obtenir des permis d'exploitation minière, on estime qu'environ 10 000 mineurs travaillent illégalement, dont la plupart sont du Brésil. Plusieurs compagnies minières de plus grande taille opèrent également à l'intérieur du pays.

En Guyana, les renseignements sur l'importance et la composition de la population dans les zones minières d'or et de diamant à l'intérieur du pays sont plus limités, mais la plupart des mineurs sont des citoyens guyanais, le nombre des mineurs venant du Brésil étant moins important. La Commission guyanaise de la géologie et des mines a notifié que, pour l'année 2013, 17 000 personnes ont été employées dans le secteur minier et estimé que, si l'on prend en compte l'emploi indirect, ce chiffre passe à plus de 20 000 personnes.

⁸ Heemskerk M (2011). Small-scale gold mining in the transboundary areas of Brazil, Suriname, and French Guiana: social and environmental issues. New York: Programme des Nations Unies pour le développement

Orientations stratégiques existantes concernant la maîtrise de la résistance à l'artémisinine

Le Plan mondial de maîtrise de la résistance à l'artémisinine (GPARC) a été lancé en janvier 2011, à la suite d'une large consultation des parties prenantes et des renseignements apportés par le Rapport mondial sur l'efficacité des médicaments antipaludiques et la pharmacorésistance: 2000-2010.⁹ L'objectif global du GPARC est de protéger les CTA et préserver leur efficacité thérapeutique contre le paludisme à *P. falciparum*.

Les principaux éléments du GPARC sont résumés dans l'encadré ci-dessous.

Le GPARC « décrit un plan d'attaque à haut niveau pour protéger les CTA et préserver leur efficacité thérapeutique contre le paludisme à *P. falciparum* ». Ses objectifs sont les suivants:

- Définir des priorités pour la maîtrise et la prévention de la résistance à l'artémisinine;
- Inciter à l'action et décrire les responsabilités par groupe d'intérêt;
- Mobiliser des ressources pour financer la maîtrise et la prévention de la résistance à l'artémisinine;
- Accroître la collaboration et la coordination entre parties prenantes pour la maîtrise et la prévention de la résistance à l'artémisinine;
- Définir les mécanismes de gouvernance et les indicateurs pour une évaluation continue des progrès faits dans la mise en œuvre du GPARC.

Le GPARC a deux objectifs:

- Prévenir la résistance à l'artémisinine là où elle n'est pas encore apparue;
- Maîtriser ou éliminer cette résistance là où elle existe déjà.

Ce plan fait cinq recommandations:

- Arrêter la propagation des parasites résistants;
- Accroître le contrôle et la surveillance pour évaluer la menace que présente la résistance à l'artémisinine;
- Améliorer l'accès aux tests de diagnostic du paludisme et à un traitement rationnel par des CTA;
- Investir dans la recherche sur la résistance aux artémisines;
- Favoriser l'action et mobiliser des ressources.

Dans les zones où la transmission est élevée, le GPARC vise à limiter la propagation de la résistance en diminuant la charge de morbidité du paludisme par une intensification de la lutte antipaludique, en particulier en élargissant l'accès aux tests diagnostiques et à un traitement adéquat et en renforçant les prestations des services de soins de santé délivrés aux populations mobiles et migrantes. Dans les zones de moindre transmission, les activités déployées viseront à accélérer l'élimination des parasites *P. falciparum*.

Le GPARC classe les zones géographiques entourant les sites connus de résistance à l'artémisinine selon trois paliers en fonction du risque et du niveau de résistance:

⁹ OMS (2010). Rapport mondial sur l'efficacité des médicaments antipaludiques et la pharmacorésistance: 2000-2010. Genève: Organisation mondiale de la Santé.

- Palier I: zones dans lesquelles existent des données probantes crédibles de résistance à l'artémisinine;
- Palier II: zones qui accueillent d'importants flux de personnes provenant des zones de palier I, y compris les zones frontalières avec les zones de palier I;
- Palier III: zones d'endémie du paludisme à *P. falciparum*, où il n'existe pas de données probantes quant à une résistance à l'artémisinine et pour lesquelles les contacts avec les zones de palier I sont limités.

Aux trois paliers, les efforts de lutte antipaludique doivent cibler:

- un diagnostic parasitologique pour tous les patients suspects de paludisme;
- un cycle thérapeutique complet avec des CTA de qualité garantie ainsi que de la primaquine pour les cas confirmés;
- une lutte antivectorielle adaptée localement pour diminuer rapidement la transmission et arrêter la propagation des parasites résistants.

Dans les zones de palier I (figure 1), le GPARC recommande que les programmes de lutte antipaludique répondent immédiatement sur plusieurs fronts pour maîtriser ou éliminer les parasites résistants aussi vite que possible. L'objectif doit être d'arriver rapidement à une couverture universelle d'excellente qualité à l'aide des trois mesures de lutte antipaludique. Dans les zones de palier II, l'objectif est d'intensifier les mesures de lutte antipaludique pour réduire la transmission et limiter le risque d'émergence ou de propagation de parasites résistants en s'acheminant énergiquement vers une couverture universelle par des interventions de grande qualité. Des activités spécifiques doivent également être lancées dans les zones de paliers I et II pour éliminer ou maîtriser les parasites résistants. Dans les zones de palier III, les programmes de lutte antipaludique doivent cibler une augmentation de la couverture comprenant des tests parasitologiques diagnostiques, des CTA de qualité garantie et une lutte antivectorielle, tout en améliorant la qualité de la mise en œuvre de ces mesures.

Palier III	Palier II	Palier I
Lutte adéquate	Lutte intensifiée et accélérée	Lutte intensifiée et accélérée pour une couverture universelle
Surveillance systématique accrue	Surveillance intensifiée , particulièrement aux frontières près des foyers	Surveillance intensifiée , particulièrement autour des foyers
Élimination des monothérapies et des médicaments de qualité médiocre	Élimination active des monothérapies et des médicaments de qualité médiocre	Élimination énergique des monothérapies et des médicaments de qualité médiocre
	Diminution de la transmission; ciblage des populations mobiles et migrantes	Diminution de la transmission; ciblage des populations mobiles et migrantes
		Envisager DAC, DTM, DTC ou CTM

Dans la perspective des efforts ciblés de maîtrise et d'élimination de la résistance à

l'artémisinine, le GPARC considère qu'une augmentation du temps de clairance parasitaire est un signe d'alerte précoce d'une résistance à l'artémisinine qui mérite une réponse semblable à celle donnée en cas de résistance confirmée.

La prévention de la résistance à l'artémisinine, ou sa maîtrise si cette résistance est patente, dépendra de l'efficacité soutenue dans le temps des CTA, ainsi que de la mise en œuvre optimale et rigoureuse des interventions thérapeutiques et préventives du paludisme. Un programme de prévention de la résistance devra s'appuyer sur, et faire intrinsèquement partie, des efforts en cours visant à lutter contre, et finalement éliminer, le paludisme à *P. falciparum* en Amérique du Sud, ce qui sera la seule manière d'éliminer la menace d'une résistance. En même temps, les activités de prévention de cette résistance contribueront à l'objectif à long terme d'abaisser la charge de morbidité du paludisme aux niveaux sous-nationaux, nationaux et régional.

Dans la mesure où une polypharmacorésistance, y compris une résistance aux CTA, constituerait une menace très grave pour les efforts de lutte antipaludique dans les Amériques, ce cadre recommande que les efforts de prévention soient immédiatement lancés, plutôt que d'attendre la détection d'une résistance dans une EET ou un essai clinique réalisé avec de l'artémisinine en monothérapie. Il est à espérer que cette approche proactive ciblant le bouclier guyanais réduira le risque de développement d'une résistance dans le bassin de l'Amazonie et dans le reste de l'Amérique du Sud.

Activités

Un effort efficace de prévention de la résistance ciblant le bouclier guyanais nécessitera que les PNCM atteignent et maintiennent un taux de couverture élevé comportant des interventions diagnostiques, thérapeutiques et préventives clés pour toutes les personnes vivant ou travaillant dans les zones concernées. Cette tâche constituera un grand défi du fait de la grande mobilité de la population et de l'accès médiocre aux services de santé qui caractérisent ces zones. Pour orienter et hiérarchiser les activités de traitement et de prévention du paludisme, il faut utiliser les renseignements fournis par les études sociocomportementales réalisées chez les mineurs d'or, les bûcherons, les autochtones et d'autres groupes vivant et travaillant dans le bouclier guyanais. Comme les comportements et les préférences peuvent varier d'un sous-groupe de population à l'autre, les PNCM auront besoin d'ajuster leurs approches aux résidents locaux. Il faut garder à l'esprit que la transmission du paludisme n'est pas uniforme sur l'ensemble du bouclier guyanais; les PNCM devront être flexibles et prendre en compte l'épidémiologie locale de la maladie dans la planification de leurs activités.

Mise en œuvre des activités dans la zone du bouclier guyanais

1. Amélioration de la détection et du traitement des cas de paludisme

Pour prévenir l'émergence d'une résistance à l'artémisinine, un diagnostic parasitologique de grande qualité pour tous les cas suspects de paludisme et un traitement rapide avec des CTA de qualité garantie seront essentiels. Adjoindre à ce traitement de la primaquine pour son effet gamétocytocide limitera la transmission des parasites, y compris celle des parasites résistants. Aujourd'hui, tous les cas de paludisme notifiés dans les Amériques le sont sur un diagnostic parasitologique, par examen au microscope ou par test diagnostique rapide (TDR). À l'intérieur du bouclier guyanais, la plupart des diagnostics sont réalisés à des postes sanitaires locaux ou dans des villes plus importantes, où les patients peuvent se rendre pour être traités. De ce fait, la plupart des infections signalées sont dépistées par le système passif de détection des cas, bien que l'on puisse assumer qu'il existe un nombre d'infections palustres plus important que celui connu des PNCM.

Dans les pays du bouclier guyanais, les politiques nationales de traitement du paludisme consistent en l'administration d'un schizonticide (chloroquine pour *P. vivax* et une CTA pour *P. falciparum*) plus de la primaquine. L'utilisation d'une CTA à doses fixes assure une observance accrue du patient comparativement à l'administration séparée d'artémisinine et d'un autre composant thérapeutique. Comme l'OMS le recommande actuellement, il ne faut apporter des modifications aux politiques nationales de traitement que si plus de 10 % des sujets participant à une EET bien réalisée présentent un échec thérapeutique. Même si ces taux d'échec ne sont pas $\geq 10\%$, une diminution importante d'efficacité thérapeutique au cours du temps doit alerter les responsables des programmes quant à l'importance de réaliser un suivi plus fréquent et de se préparer à un éventuel changement de politique.¹⁰

¹⁰ OMS (2015). Guidelines for the treatment of malaria. 3e éd. Genève: Organisation mondiale de la Santé. Disponible en

La primaquine a été utilisée dans les Amériques pendant de nombreuses années pour le traitement radical qu'elle assure quant à *P. vivax*, mais aussi pour l'effet gamétocytocide d'une dose unique dans les infections à *P. falciparum*, et cette utilisation s'est faite sans effectuer de test préalable à la recherche d'une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Dans les zones de faible transmission et dans celles où existe une résistance à l'artémisinine, l'OMS a récemment recommandé, pour réduire la transmission de la maladie, l'inclusion au traitement par CTA d'une dose unique et faible de primaquine (0,25 mg/kg de poids corporel) chez les patients atteints de paludisme à *P. falciparum*. À cette dose, il n'est pas obligatoire de faire un test pour dépister une déficience en G6PD.¹¹ La Guyane française reste la seule zone du bouclier guyanais où les politiques officielles de traitement des infections à *P. falciparum* n'incluent pas une dose unique de primaquine pour son effet gamétocytocide. Des efforts devraient être déployés pour actualiser ces politiques et les aligner sur les recommandations de l'OMS dès que possible.

Bien que tous les cas de paludisme notifiés dans les Amériques soient basés sur un diagnostic parasitologique, il existe dans les zones transfrontalières du bouclier guyanais une proportion importante, mais encore inconnue, de patients suspects de paludisme qui se traitent eux-mêmes avec des médicaments achetés dans le secteur privé. Divers antipaludéens, parmi lesquels de nombreux CTA et des monothérapies d'artémisinine, sont en effet offerts dans des pharmacies privées et des magasins, ou par des vendeurs itinérants de médicaments se déplaçant dans les zones minières.¹²

Une étude sociocomportementale récente réalisée au Suriname a mis en évidence que les raisons les plus courantes de ne pas demander un test diagnostique et un traitement dans les établissements sanitaires conventionnels sont la distance à laquelle ces établissements se situent et la difficulté de se déplacer jusqu'à un poste sanitaire.¹³ La première étape pour améliorer la détection des cas de paludisme et leur traitement devrait ainsi consister, pour le PNCM, à augmenter le nombre et améliorer la distribution géographique des postes de dépistage passif des cas bien équipés et supervisés sur l'ensemble des zones minières, de manière à ce que l'accessibilité ne constitue plus une barrière au diagnostic parasitologique, au traitement et à la notification des cas. Les ministères de la Santé et les PNCM devront également s'assurer qu'il n'existe aucun obstacle à l'utilisation des TDR par du personnel non spécialisé en tests de laboratoire. Le Suriname a déjà pris des mesures en ce sens en établissant des postes qui délivrent des services de lutte antipaludique dans les communautés minières. Des résidents locaux, qui n'avaient en général aucune expérience sanitaire préalable, ont été formés à réaliser les TDR, à faire des frottis sanguins (examinés plus tard au microscope par une personne formée) et à administrer les CTA, la première dose étant délivrée sous observation directe. Ces agents délivrant des services de lutte antipaludique travaillent en dehors de chez eux et sont rémunérés plus ou moins US\$ 100 par mois. Environ 25 agents de lutte antipaludique sont actuellement en fonction, dont les deux tiers sont des femmes. Ils sont supervisés et fournis en matériel, en général sur une base trimestrielle.

anglais sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf

¹¹ Ibid.

¹² Pribluda VS et al. (2012). Implementation of basic quality control tests for malaria medicines in Amazon Basin countries: results for the 2005-2010 period. *Malaria J* 11: 202

¹³ Heemskerk M (2013). Study on knowledge, attitudes and practices of malaria and malaria treatment in the small scale gold mining sector in Suriname (Présentation PowerPoint).

À côté de cette augmentation du nombre et de l'accessibilité des postes « officiels » de dépistage passif des cas, les PNCM devraient envisager d'autres manières d'améliorer la couverture en proposant des services diagnostiques et thérapeutiques de grande qualité aux patients qui pourraient, en premier lieu, rechercher un traitement dans le secteur privé. Dans la mesure où l'approche optimale peut varier d'un pays à l'autre, en fonction de l'épidémiologie locale du paludisme et (ou) selon les schémas comportementaux et les préférences au niveau local, les PNCM peuvent avoir besoin de tester plusieurs approches différentes avant de choisir la ou les meilleure(s) pour un environnement particulier.

- Une option possible serait d'établir des postes de dépistage passif des cas dans chaque site minier ou forestier de taille moyenne ou importante et de former une personne sur place comme agent bénévole de lutte contre le paludisme (idéalement le propriétaire ou un responsable de terrain). Si l'on fournit à ces bénévoles des TDR et des antipaludéens gratuits, ils pourraient effectuer le test de diagnostic sur toute personne suspecte de paludisme, sur le site même et dans les zones environnantes, puis administrer la combinaison artéméther-luméfantine plus de la primaquine si le diagnostic de paludisme à *P. falciparum* est confirmé. Les bénévoles pourraient également être formés à enregistrer les informations du patient sur un formulaire simple de surveillance et à les notifier. Bien qu'il soit possible que les mineurs n'aient pas qu'on leur pique le doigt, la gratuité du traitement par une CTA sur le lieu même de leur travail, ou pas loin de celui-ci, devrait constituer un incitatif intéressant. Pour le propriétaire d'une exploitation minière ou forestière, il serait à espérer que la réduction du temps perdu sur les heures de travail de ses employés devrait compenser tout inconvénient lié à l'existence d'un poste dédié aux TDR sur sa propriété.
- Une autre option serait de fournir gratuitement aux vendeurs de médicaments du secteur privé, qu'ils soient officiels ou officieux, des TDR, des CTA et de la primaquine. En retour, ceux-ci effectueraient les TDR sur les patients suspects de paludisme, traiteraient ceux dont le résultat est positif avec des antipaludéens de qualité garantie fournis par le NMCP et notifieraient ces cas aux niveaux supérieurs de système de santé. Les vendeurs de médicaments devraient également accepter de ne plus vendre d'autres antipaludéens (en particulier les autres CTA, les monothérapies d'artémisinine et les formes injectables d'artémisinine pour les cas non compliqués de paludisme). Ils recevraient une formation délivrée par le ministère de la Santé ou le PNCM et les postes de santé satisfaisant à toutes les conditions essentielles seraient certifiés en tant que postes officiels de diagnostic et de traitement du paludisme. L'avantage pour les vendeurs privés de médicaments serait de pouvoir vendre les médicaments fournis gratuitement par le PNCM quasiment au même prix qu'ils les vendraient en les achetant au prix de gros. Une supervision régulière serait cependant nécessaire pour garantir que ces vendeurs ne demandent pas un prix trop élevé et (ou) ne délivrent pas un traitement sans avoir au préalable confirmé l'infection. Étant donné l'inaccessibilité de nombreuses zones minières, il est probable que cette approche de travail collaboratif avec les vendeurs de médicaments privés permettrait de réduire l'utilisation d'antipaludéens non approuvés ou de qualité médiocre mieux que ne le feraient des menaces à leur égard, qu'il s'agisse d'une action juridique et (ou) d'une tentative de contrôle et de surveillance des médicaments qu'ils distribuent.

D'une manière générale, fournir directement des CTA aux résidents locaux pour qu'ils se les auto-administrent quand ils pensent avoir le paludisme n'est pas une politique recommandée dans les environnements comme le bouclier guyanais. L'élimination y est en effet l'objectif à long terme et la notification des cas sera essentielle pour en suivre la progression.

Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme devront sélectionner l'approche ou la combinaison d'approches la plus prometteuse pour leurs pays respectifs mais, quelle que soit la méthode choisie, il est certain qu'il faudra augmenter le nombre de postes de détection passive des cas dans les zones minières des régions transfrontalières du bouclier guyanais. Cette augmentation devra également s'accompagner d'un plus grand nombre de superviseurs pour former et surveiller les agents responsables de ce dépistage passif, mais aussi les réapprovisionner en matériels. Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme devront également continuer à renforcer la capacité des pays à réaliser les examens au microscope pour confirmer ou infirmer le paludisme et à garantir une supervision régulière pour réduire au minimum les diagnostics erronés.

Dans la mesure où il est probable que de nombreux résidents des communautés minières et forestières ne prennent pas l'ensemble du traitement antipaludéen tel que prescrit, le traitement délivré aux établissements de santé et aux postes de dépistage passif des cas pourrait être renforcé en instituant le principe des traitements sous surveillance directe pour les cas de paludisme confirmés, en particulier toutes les infections à *P. falciparum*, tout en faisant un suivi pour enregistrer les résultats thérapeutiques. Bien que le traitement sous surveillance directe soit difficile à mettre en œuvre correctement, cette démarche devrait être facilitée par l'augmentation du nombre de postes de détection passive des cas sur les sites miniers, en particulier si l'on prend en compte le petit nombre d'infections à *P. falciparum* qui survient. Selon la situation qui est la leur localement, les NMCP peuvent vouloir réfléchir à l'intérêt, ou non, de l'effort supplémentaire nécessaire à déployer pour garantir un programme d'excellente qualité.

Aux Amériques, les programmes nationaux de lutte contre le paludisme ont une longue tradition de détection active des cas (DAC) parmi les efforts déployés pour maîtriser le paludisme. Actuellement, ce dépistage actif des cas n'est réalisé qu'à l'intérieur du Suriname et du Guyana, et principalement quand on observe une augmentation du nombre de cas dépassant un certain seuil. La décision d'utiliser le dépistage actif des cas à tel endroit et à tel moment dépend des conditions locales et des efforts en cours pour maîtriser la maladie. Ce dépistage actif peut être des plus appropriés dans les communautés minières et forestières où la transmission est permanente, où la détection passive des cas n'est pas aussi performante que prévue, où les mesures de contrôle du paludisme sont peu acceptées et peu suivies, ou encore comme une démarche s'inscrivant dans le cadre des efforts d'élimination du paludisme quand il s'agit d'investiguer des foyers de transmission continue.

Le rôle de la chimiothérapie de masse (CTM), définie comme l'administration d'un traitement antipaludéen complet à tous les membres d'une communauté ou d'une zone plus importante sans effectuer de test diagnostique préalable, n'est pas bien défini dans les situations où l'objectif est de prévenir ou de maîtriser une résistance à l'artémisinine. Les études pilotes de chimiothérapie de masse actuellement en cours dans la sous-région du Grand Mékong pourront permettre de mieux comprendre son rôle dans les programmes de maîtrise et d'élimination du paludisme. Cependant, étant donnée la tradition de réseaux performants pour le dépistage passif des cas dans les Amériques, la forte culture

du diagnostic parasitologique préalable au traitement et les difficultés de mettre en œuvre la chimiothérapie de masse dans les zones où des travailleurs désorganisés et quelquefois en situation illégale sont dispersés sur de grandes étendues, la chimiothérapie de masse devrait probablement être aujourd’hui gardée en réserve.

Assurer aux résidents des zones transfrontalières du bouclier guyanais des services diagnostiques et thérapeutiques de qualité pour le paludisme est un défi majeur. Du fait de la grande mobilité de la population, tout effort pour s’attaquer au paludisme dans ces zones doit être régional, et donc multinational. De plus, les ministères de la Santé et les NMCP doivent comprendre que des salaires incitatifs seront probablement nécessaires pour garantir que le personnel de terrain soit prêt à travailler à long terme à l’intérieur de la zone, où les conditions de vie sont si difficiles.

2. Garantie d’un approvisionnement ininterrompu pour les produits essentiels

La qualité du diagnostic et du traitement du paludisme dépend de la solidité du système de gestion de la chaîne d’approvisionnement. Non seulement les ruptures de stock influencent la rapidité et la précision du diagnostic et le traitement de chaque patient, mais elles peuvent aussi entraîner une perte de crédibilité vis-à-vis des services offerts par le secteur de la santé publique. Un patient qui n’a pas pu obtenir son traitement dans un établissement de santé conventionnel est moins susceptible d’y retourner la fois suivante qu’il est malade, et il peut se tourner vers le secteur privé, où les monothérapies d’artémisinine et les médicaments ne répondant pas aux normes sont très répandus.

Des efforts considérables ont été déployés ces six à huit dernières années pour améliorer les systèmes de gestion des approvisionnements des produits concernant le paludisme dans les pays du bassin de l’Amazone grâce à l’Initiative Amazone contre le paludisme menée par l’OPS, qui a travaillé dans le processus de renforcement des programmes de lutte contre le paludisme dans la Région. Tandis que les taux de transmission du paludisme ont diminué dans la plupart des pays d’Amérique du Sud ces dix dernières années, le soutien technique et celui à la formation ont ciblé certaines questions, parmi lesquelles:

- comment estimer les besoins en approvisionnement dans les environnements où la transmission du paludisme est variable ou très basse ?
- comment comptabiliser et notifier les fournitures mises à disposition ?
- quand et comment demander des fournitures supplémentaires, en incluant le temps de livraison ?
- quelles mesures d’urgence sont nécessaires en cas de rupture de stock ?
- quelle doit être l’importance du stock régulateur à garder en réserve aux différents niveaux du système de santé ?
- quand et comment gérer les fournitures en excès ?

Les ruptures de stocks des produits destinés au diagnostic et au traitement du paludisme ne constituent pas actuellement un problème majeur dans la plupart des zones où des services de santé publique sont offerts. À partir de là, les ministères de la Santé et les NMCP doivent continuer à se préoccuper des faiblesses du système de gestion des approvisionnements, en ciblant particulièrement la capacité à garantir une livraison fiable des produits de diagnostic, de traitement et de prévention aux niveaux les plus périphériques du système de santé.

Dans les zones transfrontalières du bouclier guyanais, le type d'antipaludéens trouvés dans le secteur privé varie d'un site à l'autre. Un grand nombre de médicaments proviennent des zones urbaines et sont ensuite utilisés ou revendus à l'intérieur du pays. Le suivi régulier de la qualité des antipaludéens circulant dans le secteur privé devrait rester une priorité essentielle des PNCM. Pour ce qui est des TDR, la meilleure manière de garantir des résultats diagnostiques de qualité sera d'utiliser des tests qui ont été évalués par le Programme OMS-FIND-CDC d'évaluation des produits pour les tests de diagnostic rapide du paludisme et qui répondent aux critères recommandés par l'OMS en ce qui concerne l'approvisionnement des TDR.¹⁴

3. Augmentation et maintien de la couverture par les mesures de lutte antivectorielle

Dans les zones transfrontalières du bouclier guyanais, un taux élevé de couverture par les mesures de lutte antivectorielle constitue la meilleure approche pour réduire la transmission du paludisme et finalement prévenir la sélection de parasites résistants à l'artémisinine. Avec le soutien du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, des moustiquaires à imprégnation durable (MID) ont déjà été distribuées dans les zones intérieures du Suriname, du Guyana et du Brésil, mais il est urgent d'en savoir plus sur l'acquisition des moustiquaires, ainsi que sur leur usage et ses répercussions sur la morbidité du paludisme dans ces zones, de manière à en rentabiliser l'utilisation. L'efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide peut en effet être limitée dans les zones où la transmission est faible ou dans celles où les piqûres de moustiques surviennent principalement en début de soirée, quand la plupart des résidents sont encore à l'extérieur de leur domicile. De plus, de nombreux travailleurs dorment dans des hamacs, et des moustiquaires de hamac peuvent être plus adéquates que des moustiquaires de lit traditionnelles.

Comme le logement est souvent un logement de fortune et que de nombreux mineurs et bûcherons dorment dans des structures ouvertes, avec un toit mais sans murs, les pulvérisations intradomiciliaires d'insecticide à effet rémanent (PID) sont susceptibles d'être moins efficaces que les moustiquaires à imprégnation durable. Dans les zones côtières des deux pays, où la transmission du paludisme est faible, il n'existe pas de justification de la lutte antipaludique, que ce soit par la distribution de moustiquaires ou par les pulvérisations intradomiciliaires d'insecticide à effet rémanent, bien que les moustiquaires à imprégnation durable puissent jouer un rôle dans la réduction de la transmission de la filariose lymphatique endémique.

Atteindre et maintenir un taux élevé de couverture par moustiquaires à imprégnation durable chez des populations très mobiles, comme celles de l'intérieur des pays formant le bouclier guyanais, présente des défis particuliers, car les résidents peuvent ne pas rester au même endroit suffisamment longtemps pour bénéficier des programmes de distribution de moustiquaires ou des messages d'éducation de la santé les concernant. Ils peuvent aussi trouver que des mesures préventives pour la santé n'ont pas grande valeur quand le trai-

¹⁴ OMS (2015). Note d'information sur les critères de sélection recommandés pour l'acquisition de tests de diagnostic rapide du paludisme. Genève : OMS; septembre 2014 (rév. mars 2015). Disponible sur: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/rdt_selection_criteria/fr/

tement est si facile à se procurer. Pour garantir que le coût ne constitue pas un obstacle à l'acquisition d'une moustiquaire, les NMCP devraient fournir celles-ci gratuitement. Comme les pyréthrinoides sont actuellement les seuls insecticides disponibles pour le traitement des moustiquaires et des matériaux utilisés pour leur fabrication, il est nécessaire de procéder à une surveillance systématique dans les zones où les moustiquaires sont distribuées, tout en faisant une surveillance entomologique pour suivre les éventuelles modifications comportementales du vecteur.

L'acceptation et l'observance des mesures de lutte et de prévention antipaludiques, comme la lutte antivectorielle, les tests diagnostiques et le traitement, peuvent constituer un problème majeur chez les populations très mobiles. En termes de communication, l'approche des chercheurs d'or, des bûcherons et des groupes autochtones doit se faire de manière culturellement adaptée, facilement compréhensible, et facile à exploiter.

Les mines à ciel ouvert peuvent être très destructrices pour l'environnement en créant d'importantes excavations d'or et de diamants qui retiennent l'eau et peuvent, de ce fait, se transformer en gîtes larvaires de grande taille. Dans de tels environnements, le paludisme favorisé par l'homme peut être un problème, bien que l'on en sache peu sur la question à l'intérieur du bouclier guyanais, où *Anopheles darlingi* est le principal vecteur de la maladie. Pour cette raison, les études sur le paludisme favorisé par l'homme devraient être une priorité du programme de recherche opérationnelle des pays concernés. Des données probantes démontrant que les mines à ciel ouvert abandonnées constituent d'importants gîtes larvaires pour *Anopheles* pourraient faire envisager par les NMCP des mesures de dégradation de la source ou de gestion des sources larvaires.¹⁵

4. Suivi et supervision des résultats du personnel

Une supervision régulière des agents de santé est fondamentale pour garantir la mise en œuvre des activités, telle qu'elle a été planifiée, et le maintien de critères élevés pour ce qui est des résultats. La supervision peut également jouer un rôle important en termes de formation continue du personnel. Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme devraient recevoir des orientations claires en ce qui concerne la supervision du personnel, parmi lesquelles:

- des programmes pour former le personnel à encadrer solidement les agents;
- des programmes et des échéanciers pour les visites de supervision;
- la gestion des résultats des visites de supervision: que notifier à un personnel plus chevronné, quand et comment le notifier;
- la rétroaction à donner au personnel et aux établissements supervisés: quoi, quand, comment;
- la personne responsable des actions de suivi pour résoudre tout problème mis en évidence.

Ces orientations devraient inclure la planification d'une supervision régulière des tests diagnostiques et des traitements du paludisme réalisés dans les établissements de santé et par les bénévoles responsables de la détection passive des cas au niveau communautaire,

¹⁵ OMS (2013). Larval source management: a supplementary measure for malaria control; an operational manual. Genève: Organisation mondiale de la Santé.

ainsi que des recommandations pour le suivi des diagnostics et des traitements dans le secteur privé. Une planification doit aussi être établie pour la distribution des moustiquaires à imprégnation durable, pour les pulvérisations intradomiciliaires d'insecticide à effet rémanent, et pour toute autre opération de lutte antivectorielle. L'utilisation pour les visites de supervision d'une liste de vérification imprimée doit contribuer à garantir que tous les aspects du travail soient passés en revue, tout en servant également de dossier permanent pour le personnel plus chevronné.

Une supervision régulière des activités de lutte sera nécessaire pour garantir le succès des efforts de prévention de la résistance à l'artémisinine et, ultimement, éliminer le paludisme à *P. falciparum*. Les superviseurs devraient habiter près de leur lieu de travail. Les ministères de la Santé, les PNCM et les partenaires financiers devraient comprendre que des salaires incitatifs et un moyen de transport facilitant les déplacements autour de la mine et des communautés autochtones seront nécessaires pour le personnel responsable du paludisme qui vit et travaille à long terme dans ces zones.

5. Association d'autres secteurs aux efforts de prévention et d'élimination

La plupart des patients présentant un paludisme confirmé et notifié au Suriname, au Guyana ou en Guyane française viennent des régions minières aurifères de l'intérieur de ces pays, où la population est extrêmement mobile. Ces mineurs sont plus susceptibles de solliciter des soins auprès de vendeurs privés non agréés, ce qui augmente leur risque d'être exposé à des traitements inadéquats, parmi lesquels les monothérapies d'artémisinine et les médicaments non conformes aux normes ou de contrefaçon.

Le Suriname et le Guyana ont tous deux des associations nationales de propriétaires minières et des associations communautaires de mineurs de moindre importance. Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme devraient prendre contact avec les représentants de ces associations et leurs membres pour en savoir plus sur les exploitations minières, les relations de travail entre les mineurs et leurs employeurs, et les facteurs qui pourraient influencer leurs attitudes et leurs comportements vis-à-vis du traitement et de la prévention du paludisme. Dans la mesure où le succès des efforts déployés pour prévenir la résistance à l'artémisinine dans la région du bouclier guyanais dépendra en grande partie de la compréhension et de la coopération des mineurs et des propriétaires de mines, cette démarche devrait être considérée comme une priorité majeure dans les stratégies et les plans du PNCM.

6. Amélioration de la collection et de l'utilisation des données de surveillance pour cibler et évaluer les opérations

Un système de surveillance renforcé comportant un rapportage et une analyse rapide des données, suivies de leur utilisation pour guider les mesures de lutte antipaludique, sera essentiel à tout effort visant à prévenir l'apparition d'une résistance et, finalement, à obtenir l'élimination du paludisme à *P. falciparum*.¹⁶

De tels systèmes nécessitent des investissements humains et financiers considérables. Il convient par ailleurs de garder à l'esprit que lorsque la surveillance d'une maladie est

¹⁶ OMS (2012). Surveillance épidémiologique en vue de l'élimination du paludisme: manuel opérationnel. Genève : Organisation mondiale de la Santé

renforcée et élargie, le nombre de cas notifiés est susceptible d'augmenter, ce qui peut créer une fausse impression de résurgence.

Dans les Amériques, la plupart des pays où le paludisme est endémique possèdent des systèmes performants de surveillance passive de la maladie, comportant le traitement et la notification des cas dans les établissements de santé et par les bénévoles responsables du paludisme dans les villages. Ces bénévoles sont supervisés et approvisionnés en matériels de diagnostic et en antipaludéens par le personnel de terrain du PNCM. Bien que les données concernant ces cas de paludisme notifiés par le système de surveillance soient basées sur des diagnostics parasitologiques au microscope, ou plus récemment sur les tests de diagnostic rapide, les retards de notification sont relativement courants. Dans les zones transfrontalières du bouclier guyanais, il est probable que de nombreux résidents suspects de paludisme se procurent des traitements dans les magasins, les pharmacies, ou auprès de vendeurs de médicaments non officiels sans faire l'objet d'un test de diagnostic, mais on ne connaît pas l'ampleur de ce problème.

Pour prévenir le développement d'une résistance et, finalement, arriver à éliminer le *P. falciparum*, des efforts devraient être réalisés pour améliorer la détection des patients atteints de paludisme dans la région du bouclier guyanais. L'objectif principal doit être d'augmenter le nombre et d'élargir la distribution des postes de dépistage passif des cas de manière à appréhender une plus grande proportion des cas suspects de paludisme, et ce bien que les PNCM puissent décider de compléter le dépistage passif des cas par un dépistage actif. En même temps, les PNCM devront renforcer la rapidité de notification des cas et l'utilisation de ces informations pour guider les activités de lutte antipaludique. Si les PNCM décident d'étendre leurs réseaux de détection passive des cas en établissant des postes de diagnostic et de traitement du paludisme dans des camps miniers et forestiers ou en travaillant avec des revendeurs de médicaments privés, des efforts considérables devront être déployés pour que la tenue des registres sur ces sites soit d'excellente qualité. Les informations de base de chaque patient (âge, sexe, lieu de résidence, résultat du test et traitement administré) devraient être consignées de la même manière que dans les postes traditionnels de dépistage passif des cas. Le personnel du PNCM travaillant sur le terrain et responsable de la supervision de ces postes et du réapprovisionnement en matériel devra suivre des procédures standardisées pour évaluer la qualité du diagnostic, la tenue des registres et le traitement effectués par les agents responsables du dépistage passif des cas.

Idéalement, les données épidémiologiques devraient être désagrégées au niveau le plus élémentaire pour permettre une réponse rapide et ajustée aux conditions locales. Pour obtenir ce résultat, les données doivent être colligées sous la forme d'un tableau ou d'un graphe simple et le personnel local doit être formé à les interpréter et à les utiliser. Au fur et à mesure que le nombre de cas de paludisme diminue et que les programmes de lutte antipaludique se rapprochent, par leurs efforts, de l'élimination, il sera nécessaire de procéder à une investigation épidémiologique de tous les cas conformément aux orientations de l'OMS.¹⁷ Les PNCM engagés dans des efforts de prévention de la résistance devraient, autant que possible, utiliser les indicateurs standards de traitement et de prévention du paludisme recommandés par l'OMS. La réponse d'urgence de l'OMS à la résistance à l'artémisinine dans la sous-région du Grand Mékong (WHO Emer-

¹⁷ Ibid.

gency Response to Artemisinin Resistance in the Greater Mekong Subregion)¹⁸ comporte une liste proposant des indicateurs à utiliser au niveau régional, que les PNCM peuvent adapter aux pays du bassin de l'Amazone pour suivre les progrès nationaux et régional. Parmi ces indicateurs:

1. la proportion de patients suspects de paludisme et testés par un examen microscopique ou un test de diagnostic rapide;
2. le nombre d'infections à *P. falciparum* et *P. vivax* confirmées par un examen au microscopique ou un test de diagnostic rapide;
3. la proportion de cas de paludisme causé par le *P. falciparum* confirmés en ambulatoire et ayant reçu un traitement antipaludéen adéquat selon les normes de la politique nationale;
4. la proportion d'établissements de santé n'ayant pas eu de rupture du stock des tests diagnostiques et des traitements antipaludiques de première intention les trois mois précédents;
5. le nombre d'antipaludéens de qualité médiocre ou de contrefaçon dans les pharmacies privées et les magasins;
6. le nombre d'études sur la résistance aux insecticides planifiées et menées à leur terme;
7. le pourcentage de la population à risque ayant potentiellement une couverture par la distribution de moustiquaires;
8. la proportion de membres du personnel du PNCM ayant reçu une formation pertinente et (ou) ayant participé à des activités de suivi et d'évaluation concernant le paludisme pendant l'année;
9. la proportion des notifications mensuelles reçues en temps opportun des établissements de santé et des agents bénévoles;
10. le nombre d'études d'efficacité thérapeutique répondant aux normes de l'OMS, planifiées et menées à leur terme;
11. l'importance des efforts nationaux déployés pour exclure les monothérapies d'artémisinine;
12. le nombre de personnes atteintes grâce à des interventions spéciales ciblant les populations mobiles et migrantes;
13. l'interruption du paludisme dû au *P. falciparum* par unité administrative;
14. le financement (interne et externe) dédié à la prévention de la résistance à l'artémisinine et à l'élimination du *P. falciparum*.

Un des facteurs essentiels de succès des réseaux de dépistage passif des cas est la disponibilité d'un personnel bien formé pour surveiller ces réseaux et maintenir les stocks de matériels pour les tests de diagnostic et d'antipaludéens au niveau des postes de surveillance. Il est peu probable que s'investir dans la collection des données sans disposer d'un personnel suffisant pour les analyser et les utiliser permette de parvenir aux résultats nécessaires. Obtenir un financement pour l'augmentation de personnel dont a besoin un système de surveillance pour être efficace devrait constituer une priorité majeure du PNCM.

¹⁸ OMS (2013). Emergency Response to Artemisinin Resistance in the Greater Mekong Subregion: Regional Framework for Action 2013-2015. Genève : Organisation mondiale de la Santé. Disponible en anglais sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79940/1/9789241505321_eng.pdf

Priorités pour la mise en œuvre

Les régions transfrontalières du bouclier guyanais représentent probablement l'un des environnements les plus difficiles pour la lutte antipaludique et l'élimination du paludisme dans les Amériques. Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme doivent continuer à réduire la charge de morbidité due au paludisme dans cette zone. Non seulement cet effort réduira le risque de sélectionner des souches résistantes de *P. falciparum* à l'artémisinine, mais il préparera aussi le chemin pour l'objectif à plus long terme que constitue l'élimination du paludisme.

Comme il ne sera pas possible aux ministères de la Santé et aux PNCM de mettre en œuvre en même temps toutes les activités décrites dans ce plan et que, de plus, le financement actuel ne sera probablement pas suffisant pour appuyer une pleine mise en œuvre des activités sur l'ensemble des zones transfrontalières, une hiérarchisation des activités est nécessaire. Ainsi:

- Chaque pays devra élaborer un plan d'action détaillé et un budget correspondant à la prévention de la résistance à l'élimination finale de *P. falciparum*, pour orienter les activités, obtenir un engagement et un soutien politiques et mobiliser des financements supplémentaires auprès de donateurs potentiels;
- Bien que des questions subsistent quant à la meilleure manière de mettre en œuvre les différentes approches de prévention, traitement et surveillance du paludisme dans les communautés minières et autochtones, les PNCM devront donner la priorité aux efforts allant dans le sens d'une amélioration de la détection et du traitement des cas de paludisme et augmenter le taux de couverture par des moustiquaires imprégnées d'insecticide, car ce sont ces interventions qui auront les répercussions les plus importantes sur la charge de morbidité du paludisme. L'amélioration de la détection des cas et de leur traitement rendra à son tour possible le renforcement du système de surveillance du paludisme, dont l'importance ne cesse de croître au fur et à mesure que la transmission du paludisme décline;
- Parallèlement à cette intensification, les PNCM devront également inciter les groupes autochtones, les mineurs, les bûcherons et les propriétaires d'exploitations à recueillir des informations sur le comportement des patients en recherche d'un traitement antipaludéen et sur les facteurs qui influencent leur acceptation et leur observance des mesures de prévention et de traitement du paludisme.

Il se peut que les PNCM doivent diriger cette intensification des interventions dans les communautés minières et autochtones tout en évaluant leur efficacité et leurs répercussions puis, lorsque le financement le permet, étendre ces interventions aux zones restantes.

Les progrès dans l'amélioration de la détection des cas et de leur traitement et dans l'intensification de la couverture par des moustiquaires imprégnées d'insecticide dépendront de l'efficacité des systèmes de gestion de la chaîne d'approvisionnement en place, ainsi que de la surveillance régulière et du soutien par la supervision du personnel responsable de la lutte contre le paludisme sur le terrain. Les efforts pour renforcer ces processus devront se dérouler parallèlement à l'expansion des activités de prévention et de traitement, mais il faudra probablement plus de temps pour que des progrès soient patents.

Deux activités régionales devront aussi être prioritaires:

- Les ministères de la Santé et les autorités nationales de réglementation pharmaceutique devront travailler ensemble pour élaborer un agrément régional applicable sur l'interdiction de commercialiser et de vendre des monothérapies d'artémisinine par voie orale;
- Les représentants du PNCM travaillant dans la zone du bouclier guyanais, le personnel de terrain dans les zones transfrontalières compris, devront se réunir régulièrement (peut-être tous les trimestres) pour s'informer mutuellement des progrès réalisés et des problèmes liés aux efforts de lutte/élimination en matière de paludisme, mais aussi garantir la normalisation des approches et leur complémentarité.

Activités de soutien

1. Coordination et gestion du renforcement du programme

Un programme efficace de prévention de la résistance et de l'élimination de *P. falciparum* nécessite, de la part des ministères de la Santé et des PNCM, une gestion énergique et une coordination efficace des multiples activités et des partenaires. Le PNCM devra être le chef de file de cet effort collectif et créer des organes de coordination de prévention de la résistance et de l'élimination du paludisme qui se rencontrent régulièrement pour examiner les données actualisées des activités et de la surveillance, identifier les problèmes et définir des actions de correction. Ces organes de coordination devront nouer le dialogue avec les départements pertinents au ministère de la Santé et dans les autres ministères, selon le cas, ainsi qu'avec les partenaires de mise en œuvre, la société civile et le secteur privé. Les réunions devront être présidées par un responsable officiel d'ancienneté appropriée.

Les PNCM dirigeant les efforts d'élimination du paludisme devront aussi clarifier les chaînes de commandement avec le personnel bien formé qui se consacre à temps plein aux activités concernant le paludisme. Il ne sera pas possible de parvenir à l'élimination si le personnel est déplacé de ses tâches liées à la lutte antipaludique vers d'autres activités. Ce point doit être bien compris par les autorités centrales au ministère même de la Santé mais aussi par le personnel au niveau de la province et du district car, dans de nombreux pays, les agents en périphérie du système de santé sont sous la supervision directe des autorités sanitaires locales.

Des flux de financement séparés pour la prévention de la résistance et l'élimination de *P. falciparum* peuvent poser un défi du point de vue de l'intégration de ces efforts aux activités de lutte antipaludique en cours. Les activités de prévention de la résistance ne devront pas être considérées comme indépendantes des activités de lutte; elles devront plutôt être conçues et mises en œuvre en vue d'intensifier et d'accélérer les efforts locaux, nationaux et régionaux pour lutter contre le paludisme et l'éliminer.

La coordination transfrontalière sera un élément clé pour prévenir la résistance et l'élimination du paludisme causé par le *P. falciparum* dans la zone du bouclier guyanais. Les représentants des PNCM de ces pays devront se rencontrer régulièrement (peut-être tous les trimestres) pour s'informer mutuellement des progrès réalisés et des problèmes posés par les activités de lutte antipaludique, ainsi que pour garantir la normalisation des approches et leur complémentarité. Cette coordination doit également être encouragée aux niveaux supérieurs du ministère de la Santé pour supprimer tout obstacle potentiel aux services de diagnostic et thérapeutiques parmi les non-citoyens traversant les frontières pour obtenir des soins médicaux. Puisque c'est lui qui est chargé de mettre en œuvre toute nouvelle recommandation ou activité, le personnel du programme de lutte antipaludique qui travaille à l'intérieur de la zone doit également participer à ces réunions.

L'Organisation panaméricaine de la Santé peut contribuer en facilitant les réunions transfrontalières et la coordination internationale. La Guyane française est un département français d'outre-mer et, en tant que tel, présente des défis particuliers. Elle doit, par exemple, suivre la législation européenne en matière d'approvisionnement des traitements, ce qui

signifie que, dans ce département, le personnel non médical n'est pas autorisé à procéder aux tests de dépistage du paludisme ou à distribuer le traitement requis.

2. Recherche opérationnelle prioritaire et évaluation des nouveaux outils de prévention et d'élimination quand ils sont disponibles

Les PNCM devront donner la priorité à la recherche opérationnelle portant sur les facteurs qui influencent le comportement des mineurs, des bûcherons et des groupes autochtones quant à leur recherche d'un traitement antipaludique et à l'observance des mesures de prévention et de traitement du paludisme, car les progrès pour prévenir le développement d'une résistance et éliminer le paludisme à *P. falciparum* nécessiteront de mieux comprendre leurs attitudes. Faire participer les résidents locaux à la conception des mesures de lutte antipaludique contribuera également à garantir le succès des efforts engagés. Tout en mettant en œuvre l'amélioration du dépistage des cas, de leur traitement, de leur surveillance, et des mesures de lutte antivectorielle dans les zones transfrontalières, les PNCM devront aussi travailler avec leurs partenaires de recherche pour améliorer et évaluer la faisabilité, l'efficacité et le coût de ces approches, en gardant à l'esprit qu'il sera plus facile de catalyser un changement de comportement si le nombre de messages délivrés est limité à deux ou trois seulement.

De nombreux projets de recherche sont déjà en cours dans le bassin de l'Amazonie, parmi lesquels des études visant à améliorer le diagnostic parasitologique, approfondir les connaissances entomologiques et optimiser la lutte antivectorielle, projets qui sont financés par les gouvernements nationaux, des organisations de recherche, des fondations privées et autres donateurs. En avril 2013, l'OPS a rassemblé des chercheurs et des agents de santé publique dans la Région pour élaborer des recommandations sur des sujets de recherche prioritaires pour les Amériques. Une liste des sujets pertinents identifiés dans le domaine de la prévention de la résistance et (ou) de l'élimination du paludisme est fournie en appendice. Les PNCM des pays du bassin de l'Amazonie devront par ailleurs être tenus au courant par l'OMS des recherches planifiées ou déjà en cours dans la sous-région du Grand Mékong qui pourraient être pertinentes pour les efforts de prévention déployés dans le bouclier guyanais, comme les études d'évaluation de la faisabilité et de l'efficacité de la chimiothérapie de masse pour réduire la prévalence de *P. falciparum* et des parasites résistants.

3. Surveillance de l'efficacité thérapeutique des antipaludéens

En 2001, l'OPS a mis sur pied le Réseau amazonien de surveillance de la résistance aux médicaments antipaludiques (RAVREDA) pour promouvoir et soutenir la surveillance de l'efficacité thérapeutique des antipaludéens. Ce réseau a joué un rôle essentiel dans la mise à jour d'éléments probants qui ont conduit les politiques nationales de traitement du paludisme à passer de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine aux CTA dans toute la Région amazonienne.

À cause de la prévalence décroissante des infections à *P. falciparum*, il est devenu de plus en plus difficile dans Amériques de mener des études d'efficacité thérapeutique (EET) pour évaluer les antipaludéens de première intention et les antipaludéens alternatifs. Douze mois, voire plus, peuvent être nécessaires pour recruter un nombre suffisant de patients pour un essai. Jusqu'en 2008 à peu près, la plupart des pays du bassin de l'Amazonie ont mené de telles études tous les deux ou trois ans comme le recommande l'OMS, mais, ces cinq dernières années, la fréquence de ces évaluations a décliné et des inquiétudes sont apparues

quant au contrôle de la qualité des tests réalisés. Si ces problèmes peuvent ne pas être si cruciaux quand toutes les souches sont sensibles aux médicaments testés, ils le deviennent quand on soupçonne une résistance.

Étant donné la menace d'une résistance, les pays doivent continuer à mener des études d'efficacité thérapeutique d'excellente qualité pour éclairer la politique nationale de traitement et identifier les foyers possibles de résistance. Dans les zones transfrontalières du bouclier guyanais, les études sur les CTA ou les essais cliniques sur l'artémisinine en monothérapie devront être particulièrement prioritaires. Comme il peut ne pas être possible de mener des études d'efficacité thérapeutiques tous les deux ou trois ans dans tous les pays du fait du déclin de la prévalence de *P. falciparum*, les NMCP devront envisager de réaliser des études multicentriques. Toutes les études devront suivre fidèlement le protocole le plus récent de l'OMS,¹⁹ qui accorde une importance particulière à la qualité des données. De plus, les études doivent comporter une analyse des taux de positivité à J3 (troisième jour), des échecs thérapeutiques jusqu'à J42 (selon la demi-vie du composant thérapeutique associé) et une évaluation par test spécifique de la prévalence des mutations K13 et d'autres marqueurs moléculaires pertinents dans les échantillons sanguins à J0.

Bien que le dépistage de la résistance à l'artémisinine dans la population puisse être possible dans le futur en réalisant un test à la recherche des mutations du domaine « propeller » K13 dans le génome de *P. falciparum*, les études d'efficacité thérapeutique resteront la méthode de choix pour décider des politiques nationales concernant le traitement du paludisme. Celles-ci devront être modifiées si des études d'efficacité thérapeutique bien menées mettent en évidence plus de 10 % d'échecs thérapeutiques. Par ailleurs, même si ce taux d'échec thérapeutique n'est pas $\geq 10\%$, une tendance forte à la décroissance au cours du temps de l'efficacité thérapeutique devra alerter les responsables des programmes quant à la nécessité d'exercer une surveillance plus fréquente et de préparer une éventuelle modification de la politique en cours. Il faudra alors sélectionner de nouveaux antipaludéens de première intention sur la base d'un taux moyen minimal de guérison de 95%.

4. Renforcement des réglementations pharmaceutiques concernant les antipaludéens

Comme les travailleurs migrants des régions minières d'or et de diamant situées au Guyana, en Guyane française, au Brésil et au Venezuela sont en général rémunérés à la journée, leur première inquiétude quand ils tombent malades est que leurs symptômes soient rapidement soulagés pour pouvoir retourner travailler. Cette situation favorise une culture comportementale de recherche d'un traitement dans laquelle l'autodiagnostic et un traitement rapide par les antipaludéens le plus rapidement disponibles, généralement achetés dans des pharmacies privées, dans des magasins ou à des revendeurs itinérants, prennent le pas sur la réalisation d'un test de diagnostic, sur les préoccupations concernant la qualité du médicament, et sur l'adhérence au traitement pendant toute la durée prescrite. Le coût des médicaments n'est pas une préoccupation majeure pour la plupart des mineurs d'or et des pharmacies locales, et les magasins répondent à la demande en ayant en stock un large choix d'antipaludéens de qualité variable, parmi lesquels de nombreuses CTA et monothérapies d'artémisinine.²⁰

¹⁹ OMS (2009). Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. Genève: Organisation mondiale de la Santé. Disponible en anglais sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44048/1/9789241597531_eng.pdf

²⁰ Evans L. *et al.* (2013). Quality of antimalarials collected in the private and informal sectors in Guyana and Suriname.

Les ministères de la Santé du bouclier guyanais doivent agir rapidement pour enrayer la disponibilité et l'utilisation des monothérapies orales d'artémisinine et des CTA non réglementés dans le secteur privé, et renforcer les protocoles thérapeutiques appropriés dans les établissements de santé publique. Les autorités nationales de réglementation sont responsables de la régulation des importations de matériels pharmaceutiques bruts et de produits finis, et elles jouent un rôle essentiel dans la limitation de la disponibilité et de la vente de produits de qualité médiocre, qui ne répondent pas aux normes, ou sont le résultat d'une contrefaçon, à l'intérieur des frontières et au-delà. Les contrôles réglementaires pour limiter la distribution de tels produits dépendront également de la mise en œuvre efficace d'une collaboration avec les autorités policières, les douanes et autres agences. Des exemples de tels programmes développés avec efficacité dans la sous-région du Grand Mékong peuvent être adaptés pour les pays des Amériques.

Dans le cadre du projet Initiative Amazone contre le paludisme mené par l'OPS, la plupart des pays du bassin de l'Amazone ont effectué, ces six à huit dernières années, une évaluation de la qualité des antipaludéens des secteurs public et privé. Cependant, ces activités de surveillance n'ont pas été menées de manière cohérente et plusieurs de ces pays ne disposent pas de données récentes. Il est nécessaire de déployer des efforts pour renforcer les autorités réglementaires nationales et les capacités des laboratoires qui participent à l'évaluation de la qualité des médicaments. Au moment où le PNCM accroît ses efforts de prévention de la résistance dans le bouclier guyanais, il faudra rétablir, et ne pas interrompre, la surveillance systématique de la qualité des antipaludéens en ciblant particulièrement les secteurs privés officiel et officieux, où les médicaments ne répondant pas aux normes officielles sont beaucoup plus courants que dans les établissements du secteur public.

5. Sensibilisation et communication pour développer un soutien politique et garantir un financement des activités de prévention et d'élimination

Étant donné les conséquences potentiellement graves de la polypharmacorésistance, y compris la résistance aux CTA, sur les efforts de lutte antipaludique en Amérique du Sud, il est nécessaire d'avoir une conscience et un soutien politiques beaucoup plus importants au niveau régional et dans les pays concernés. Pour conserver la question de la résistance aux antipaludéens en bonne et due place sur les programmes politiques locaux et régionaux, il faudra opérer une sensibilisation basée sur un plan de communication bien conçu. Travaillant avec les partenaires pertinents, l'OPS devra régulièrement informer les leaders politiques et les responsables officiels nationaux et régional des progrès effectués au niveau de la lutte antipaludique et de l'élimination du paludisme, en insistant sur la justification, l'importance et l'urgence de la prévention de la résistance et de son rôle pour progresser vers l'élimination du paludisme.

Si les pays du bouclier guyanais entendent mettre en œuvre les activités recommandées par ce plan, ils auront besoin d'un financement beaucoup plus important. Le programme national de lutte contre le paludisme devra préparer dans chaque pays des plans et des budgets pour l'intensification et l'extension de la prévention, du traitement et de la surveillance à l'issue d'une évaluation approfondie des besoins.

Malaria J 11:203-210.

Pour étudier les possibilités de mobiliser des fonds externes supplémentaires, l'OPS devra travailler avec les ministères de la Santé et les PNCM sur la préparation de propositions destinées aux donateurs potentiels. Des efforts devront également être réalisés pour garantir que les ressources domestiques appropriées soient allouées aux PNCM et aux activités de lutte antipaludique. La mise en œuvre de ces activités peut nécessiter l'autorisation du ministère de la Santé d'offrir des salaires incitatifs aux agents des PNCM vivant et travaillant dans les zones minières. En même temps, il faut encourager les propriétaires de mines à reconnaître les avantages d'investir dans la santé de leurs mineurs.

Prévention de la résistance à l'artémisinine dans les autres zones d'Amérique du Sud

Bien que la cible principale du cadre développé dans ce document soit le bouclier guyanais, les ministères de la Santé et les PNCM des zones et des pays voisins devront renforcer leur vigilance vis-à-vis des signes de réduction de la sensibilité de *P. falciparum* aux CTA, et garantir la mise en place de mesures contribuant à la prévention de l'émergence d'une résistance à l'artémisinine.

Les mesures ciblant la prévention de l'émergence d'une résistance reflètent largement celles de la lutte antipaludique et la plupart des pays réalisent déjà de nombreuses activités essentielles à la protection de leurs CTA de première intention. Tous les diagnostics de paludisme notifiés dans les établissements de santé publique et par le personnel bénévole sont basés sur un test parasitologique. Toutes les infections à *P. falciparum* traitées dans les établissements de santé publique et par les agents de la lutte antipaludique dans les villages le sont avec des CTA de qualité garantie, traitement qui, dans certains pays, inclut de la primaquine pour son effet de blocage de la transmission. Les informations concernant les cas confirmés sont systématiquement notifiées grâce à des systèmes de surveillance efficaces. La plupart des pays disposent de systèmes pour surveiller la qualité des antipaludéens utilisés et renforcent actuellement leurs interventions de lutte antipaludique. Bien que la qualité des interventions soit généralement excellente, elle varie d'un pays à l'autre, et la plupart des PNCM pourraient faire des efforts supplémentaires spécifiques pour améliorer leurs résultats. Les PNCM des pays n'appartenant pas au bouclier guyanais pourraient en particulier concentrer leurs efforts sur:

- l'amélioration de la couverture par les mesures de lutte antivectorielle pour contribuer à réduire la transmission et limiter les répercussions éventuelles d'une résistance si celle-ci venait à émerger;
- l'intensification de la surveillance et la garantie d'un traitement rapide et complet pour tous les cas confirmés de paludisme, particulièrement chez les populations mobiles et migrantes, le long des zones transfrontalières et près des foyers de transmission;
- l'éducation et l'application de la législation pour réduire l'utilisation des monothérapies orales d'artémisinine et des antipaludéens vendus dans le secteur privé, qui ne répondent pas aux normes ou sont le produit d'une contrefaçon;
- le maintien d'une surveillance régulière et de qualité de l'efficacité médicamenteuse pour suivre le développement potentiel d'une résistance à l'artémisinine et garantir que les traitements de première intention recommandés restent efficaces.

Prévention de la résistance et élimination du paludisme

La plupart des approches et des outils utilisés pour les activités de prévention de la résistance sont applicables aux efforts d'élimination du paludisme, qu'ils viennent compléter. De plus, les efforts déployés pour prévenir la résistance à l'artémisinine contribueront directement à l'objectif d'élimination en augmentant la prise de conscience et l'engagement politiques et publics, en favorisant une meilleure collaboration entre programmes et secteurs, et en améliorant la surveillance et la coordination transfrontalières.

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) constituent le traitement de première intention du paludisme à *P. falciparum* dans toute l'Amérique du Sud. L'élimination de ce parasite dépendra de l'efficacité durable des CTA actuels ou du développement de nouvelles combinaisons thérapeutiques non à base d'artémisinine. La prévention d'une résistance régionale devra être la priorité actuelle des PNCM en Amérique du Sud. L'élimination de *P. falciparum* est un vrai défi et reste un objectif à long terme.

La prévention de la résistance et l'élimination du paludisme nécessitent l'une et l'autre une mise en œuvre rigoureuse et de qualité des interventions. Bien que les pays du bouclier guyanais n'aient pas encore déclaré l'élimination du paludisme comme un objectif national, l'incidence et la prévalence de cette maladie, particulièrement le paludisme à *P. falciparum*, ont énormément diminué dans cette sous-région ces dix dernières années. Tout en continuant à diminuer la transmission, les PNCM devront attribuer une vraie priorité à l'élimination de *P. falciparum* sur l'élimination de *P. vivax*.

Du fait de leurs bons résultats dans la détection du paludisme clinique, de leur large disponibilité et de leur coût relativement faible, les tests de diagnostic rapide de qualité garantie et l'examen au microscope sont les principaux outils de diagnostic pour confirmer et prendre en charge les cas suspects de paludisme clinique dans toutes les situations épidémiologiques, y compris les zones de faible transmission. Les infections inframicroscopiques à *P. falciparum* et *P. vivax* sont courantes dans les environnements de transmission, que celle-ci soit faible ou élevée. Plusieurs techniques d'amplification des acides nucléiques sont offertes, qui sont plus sensibles pour détecter un paludisme que les tests de diagnostic rapide et l'examen au microscope. En général, l'utilisation de ces outils de diagnostic extrêmement sensibles ne devra être envisagée que dans les environnements de faible transmission où les tests de diagnostic et les traitements du paludisme sont déjà répandus et les taux de prévalence du parasite sont faibles (par ex. < 10 %). L'utilisation de méthodes basées sur l'amplification des acides nucléiques ne devra pas accaparer des ressources attribuées à la prévention du paludisme, à la lutte antipaludique, ou au renforcement des services de soins de santé et des systèmes de surveillance. Dans les programmes dédiés au paludisme, ces méthodes devront être envisagées pour la recherche épidémiologique et les études destinées à dresser une carte des infections inframicroscopiques dans les zones de faible transmission. Elles pourront aussi être utilisées pour identifier les foyers ou pour des interventions spéciales dans un contexte d'élimination.²¹

²¹ OMS (2014). Note d'orientation sur le diagnostic du paludisme dans les contextes de faible transmission. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/policy-brief-diagnosis-low-transmission-settings/fr/>

Appendice

Priorités de recherche en matière de prévention de la résistance à l'artémisinine en Amérique du Sud (Washington, D.C., avril 2013)

- Caractéristiques sociocomportementales des mineurs, des vendeurs de médicaments privés, des groupes autochtones et des autres résidents des zones transfrontalières du Guyana, de la Guyane française et du Brésil, en ciblant:
 - Le comportement de recherche d'un traitement des patients atteints de paludisme;
 - les facteurs qui font obstacle à l'acceptation des tests de diagnostic, des antipaludéens et des moustiquaires imprégnées d'insecticide, ou ont une influence sur cette acceptation;
 - les facteurs intervenant dans les relations de travail entre mineurs et propriétaires d'exploitations minières, en particulier ceux qui pourraient influencer l'accès aux activités de prévention et de traitement du paludisme, et leur acceptation.

(Pour déployer des efforts de prévention et d'élimination à un bon rapport coût-efficacité, il faudra mieux comprendre les attitudes et les comportements des mineurs, des propriétaires de mines, des vendeurs de médicaments, des groupes autochtones et des autres résidents des communautés minières vis-à-vis de la prévention et du traitement du paludisme. Les études devront cibler la collecte d'informations exploitables.)
- Évaluation de différentes approches concernant le dépistage des cas de paludisme et leur notification chez les populations mobiles et migrantes et dans les communautés autochtones.
- Perfectionnement de l'utilisation des CTA dans les contextes d'élimination du paludisme, y compris le dépistage et le traitement ciblés (DTC) et le dépistage et le traitement de masse (DTM).
- (Dans le dépistage et le traitement ciblés, des agents de lutte antipaludique rémunérés prélèvent des échantillons sanguins dans des groupes de population ou chez des résidents à risque élevé sélectionnés pour réaliser des tests de diagnostic rapide ou des examens au microscope, puis offrent un traitement complet du paludisme à ceux chez lesquels l'infection est confirmée. Dans le cas du dépistage et du traitement de masse, des agents de lutte antipaludique rémunérés réalisent des tests de diagnostic rapide ou des frottis sanguins chez tous les membres d'une communauté ou d'une zone plus importante, puis traitent ceux dont les examens sont positifs.)
- Conception et mise au point d'outils de diagnostic améliorés et fiables pour mesurer les parasitémies de faible densité.
- (De nombreux porteurs du paludisme sont asymptomatiques, même dans les zones de faible endémie. La mise au point d'outils de diagnostic facilement mis en œuvre pour dépister les parasitémies de faible densité sera essentielle à la réussite des efforts d'élimination.)

- Utilisation de la chimiothérapie de masse pour éliminer les parasites du paludisme.
- (Des travaux de recherche sont nécessaires pour évaluer la couverture potentielle par la chimiothérapie de masse, les problèmes de son déploiement, son efficacité et son innocuité quand elle est utilisée pour guérir les infections et bloquer la transmission.)
- Utilisation du marqueur moléculaire K13 nouvellement identifié dans la résistance à l'artémisinine pour dresser la carte de cette résistance dans la zone du bouclier guyanais et orienter les politiques de traitement.
- Rôle des pulvérisations intradomiciliaires d'insecticide à effet rémanent (PID) dans la prévention du développement de la résistance à l'artémisinine.
- (Les moustiquaires imprégnées d'insecticide sont déjà assez largement utilisées dans la région de l'Amazonie mais l'utilisation des PID dans ces environnements nécessite d'être plus clairement définie.)
- Évaluation de l'acceptation et de l'efficacité de différentes méthodes de protection personnelle, parmi lesquelles les répulsifs et les vêtements imprégnés, chez les mineurs et les autres résidents des communautés dans les zones transfrontalières du bouclier guyanais.
- Évaluation du rôle des mines à ciel ouvert abandonnées comme gîtes larvaires des *Anopheles* dans les zones intérieures du bouclier guyanais.
- Évaluation de différentes procédures pour déclencher une réponse à l'augmentation ou à la modification de la transmission, comme la réintroduction du paludisme dans certains foyers ou une flambée de paludisme chez les populations mobiles, qui pourraient nécessiter le déploiement de ressources supplémentaires dans une zone donnée.



Organisation
Panaméricaine
de la Santé



Organisation
mondiale de la Santé

BUREAU RÉGIONALE DES

Amériques

525 Twenty-third Street, NW
Washington, DC 20037, EUA
Tel: +1 (202) 974 -3000
www.paho.org

