

Réduire le fardeau du paludisme récidivant

La Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016–2030 de l'OMS s'est fixé pour objectif ambitieux d'éliminer le paludisme dans au moins 35 pays d'ici 2030.¹ Cependant, cet objectif se heurte au défi majeur de l'élimination de *Plasmodium vivax*, le parasite responsable de la moitié de tous les cas de paludisme en dehors de l'Afrique subsaharienne. Par ailleurs, *P. vivax* prédomine souvent dans les pays où la maladie est proche de l'élimination, tels que la Thaïlande et le Guatemala,² et il est responsable de 70% des cas de paludisme dans les pays déclarant moins de 5.000 cas par an.³

P. vivax provoque entre 5,9 et 9,3 millions de cas cliniques chaque année,⁴ dont beaucoup sont des rechutes d'une primo-infection se développant en l'absence d'une nouvelle piqûre infectante de moustique. Ce phénomène est dû à la capacité du parasite *P. vivax* à vivre sous forme dormante dans le foie du patient et à se réactiver ensuite, provoquant de multiples accès palustres des semaines, des mois et voire même des années après la piqûre infectante initiale. Non seulement ces rechutes rendent le patient malade, mais elles perpétuent le cycle de transmission du parasite en infectant un moustique indemne au moment où il se nourrit du sang d'une personne infectée en rechute. Jusqu'à peu, la primaquine (PQ) était le seul traitement disponible pour la prévention du paludisme récidivant à *P. vivax*. Cependant, l'observance de ce traitement qui dure de 7 à 14 jours n'est pas toujours optimale, ce qui compromet son efficacité. Il était donc urgent de trouver un traitement plus court pour améliorer l'observance thérapeutique des patients.

La tafénoquine : un traitement préventif du paludisme récidivant administré en une dose unique

En 2018, la tafénoquine (TQ; *Kozenis* en Australie/*Krintafel* aux États-Unis),⁵ développée en partenariat avec GlaxoSmithKline (GSK), était le premier nouveau traitement pour la prévention (cure radicale) du paludisme récidivant à *P. vivax* depuis plus de 60 ans – et le premier traitement administré en dose unique dans cette indication. La TQ a été autorisée en 2018 par la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis et par la TGA (Therapeutic Goods Administration) en Australie, marquant une étape réglementaire décisive dans les efforts d'élimination de *P. vivax*. L'élargissement de l'accès à ce médicament essentiel est resté une priorité pour MMV et GSK en 2019. La tafénoquine est désormais autorisée au Brésil et en Thaïlande, et des demandes d'autorisation de mise sur le marché ont été déposées dans cinq autres pays d'endémie à *P. vivax* entre 2018 et 2020.⁶ MMV et GSK cherchent aussi à élargir l'accès à la TQ pour une des populations les plus à risque (les enfants de moins de 16 ans), et une étude pédiatrique est menée actuellement (étude TEACH⁷) en vue du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché prévue fin 2020.

La PQ et la TQ appartiennent à la classe des amino-8-quinolines. Chez les personnes ayant un déficit de l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), les amino-8-quinolines peuvent détruire les globules rouges et provoquer une anémie.⁸ Pour dépister les patients qui ne seraient pas éligibles au traitement par les amino-8-quinolines, le partenaire de GSK PATH⁹ a facilité le développement d'un test quantitatif permettant de doser l'enzyme G6PD sur le lieu de soins, et

ce test est désormais autorisé dans neuf pays d'endémie à *P. vivax*.¹⁰ Cependant, malgré le coût départ-usine relativement faible de la TQ, le coût final dans les pays où s'effectue le dépistage du déficit en G6PD pourrait avoir un impact sur le rapport coût-efficacité du traitement¹¹ – un défi que MMV et PATH tentent de résoudre ensemble. Des préparatifs sont en cours pour soutenir une étude de mise en œuvre du traitement par la TQ associé au dépistage du déficit en G6PD au Brésil (étude TRuST¹²), ainsi que des études de mise en œuvre en Thaïlande et dans d'autres pays, dont les résultats devraient servir à élargir l'utilisation de ces nouveaux outils dans la politique de l'OMS et les directives thérapeutiques nationales.

Pour soutenir une adoption élargie des nouveaux outils en vue d'une cure radicale efficace du paludisme à *P. vivax*, MMV et PATH ont annoncé en avril 2019 le lancement du projet VivAccess – une initiative collective menée sur 5 ans avec la participation des programmes nationaux de lutte contre le paludisme (PNLP) et d'autres partenaires dans dix pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine. MMV, PATH et des groupes régionaux, tels qu'APLMA (Asia Pacific Leaders Malaria Alliance) collaborent aussi pour soutenir les efforts d'élimination du paludisme, en développant des stratégies de plaidoyer et en diffusant les résultats pertinents de la recherche et du plaidoyer via la plateforme vivaxmalaria.org. Cette plateforme d'information disponible dans tous les pays est conçue pour améliorer les connaissances de la communauté internationale sur le paludisme à *P. vivax* (p. 29).

- 1 World Health Organization. Global Technical Strategy for Malaria 2016–2030 (2015) : <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/en/>.
- 2 D'après le World Malaria Report 2019, la Thaïlande a déclaré 3.575 cas de paludisme à *P. vivax* en 2018 vs. 447 cas de paludisme à *P. falciparum*; la même année, le Guatemala a déclaré 3.018 cas de paludisme à *P. vivax* vs. 3 cas de paludisme à *P. falciparum*.
- 3 World Health Organization. Control and elimination of *Plasmodium vivax* malaria: a technical brief (2015) : <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241509244/en/>.
- 4 Malaria Report 2019 : <https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>.
- 5 Ces marques sont la propriété de GSK ou sous licence.
- 6 Des demandes d'autorisation réglementaire ont été déposées en Inde, en Éthiopie, en Colombie, au Pérou et au Vietnam; le processus de demande d'autorisation a débuté au Myanmar et aux Philippines en 2020.
- 7 TEACH (Tafénoquine Exposure Assessment in Children) : évaluation de l'exposition à la tafénoquine chez l'enfant.
- 8 La monographie actuelle de la TQ limite son utilisation aux patients ayant une activité de l'enzyme G6PD supérieure ou égale à 70% (la PQ peut être administrée aux patients ayant une activité G6PD comprise entre 30 et 100%).
- 9 Organisation internationale, à but non lucratif, œuvrant pour la santé mondiale, basée à Seattle, Washington, aux États-Unis.
- 10 Inde, Djibouti, Pakistan, Myanmar, Thaïlande, Indonésie, Philippines, Cambodge, et Arabie Saoudite.
- 11 Comparé à la norme de soin en vigueur dans chaque pays d'endémie à *P. vivax*.
- 12 TRuST (Tafénoquine Roll-out Study) : étude sur le déploiement de la tafénoquine.

En 2019, MMV a lancé la plateforme vivaxmalaria.org – un référentiel exhaustif d'informations sur *P. vivax*. Ce site web contient les connaissances clés, les meilleures pratiques, ainsi que les outils et les ressources utiles à la fois au grand public et aux spécialistes. Ces données sont partagées et téléchargées par un consortium de parties prenantes engagées dans le traitement et la lutte contre le paludisme à *P. vivax*. La plateforme d'information est hébergée actuellement par MMV pour soutenir son travail avec des partenaires sur le paludisme à *P. vivax*. Les objectifs de la plateforme vivaxmalaria.org sont :

- Sensibiliser la communauté au paludisme récidivant à *P. vivax*;
- Informer les parties prenantes sur les progrès accomplis dans le développement de nouveaux outils;
- Promouvoir des partenariats mondiaux destinés à faire progresser l'élimination de la maladie.

Des représentants du Groupe Technique sur le Paludisme du Ministère de la santé du Brésil, nous expliquent quelques-uns des défis associés à la lutte contre le paludisme récidivant dans leur pays.

13 Pan American Health Organization.
14 Ferreira MU, Castro MC. "Challenges for malaria elimination in Brazil". *Malar J.* 20;15(1):284 (2016).

Quels sont les principaux défis associés à la lutte contre le paludisme au Brésil, particulièrement à cause de la présence concomitante du paludisme à *P. falciparum* et à *P. vivax* ?

- La lutte contre le paludisme au Brésil est confrontée à plusieurs défis, mais les principaux problèmes rencontrés sont liés à l'accès aux populations isolées, à des problèmes logistiques (par ex. voiture, bateau et carburant) pour atteindre certaines zones pendant la saison des pluies ou la saison sèche, et au manque de prestataires de soins de santé formés sur le terrain. Un défi majeur lié au paludisme à *P. vivax* est d'assurer l'observance thérapeutique des patients lorsque le traitement est long (minimum 7 jours), les études ayant montré qu'environ 20% d'entre eux ne terminent pas leur traitement. Ceci entraîne des rechutes et la persistance de la transmission du parasite.

Quel est l'impact potentiel de la TQ sur la prise en charge des cas cliniques de paludisme à *P. vivax* au Brésil ?

- La TQ a une efficacité similaire à celle de la PQ, mais elle est administrée en une dose unique ce qui permet d'améliorer l'observance thérapeutique, et ainsi potentiellement la lutte contre le paludisme à *P. vivax*, avec peut-être l'espoir de l'éliminer dans certaines zones. Il reste cependant des obstacles à surmonter. La mise en œuvre quantitative du dépistage du déficit en G6PD parmi la population avant de prescrire la TQ coûtera cher. Par ailleurs, nous devons assurer le contrôle qualité des tests et former plus de prestataires des soins de santé, afin qu'ils puissent être déployés dans tout le pays.

C'est la raison pour laquelle nous menons actuellement l'étude de mise en œuvre TRuST.

Quel sera l'impact des résultats de l'étude TRuST sur l'élaboration des politiques concernant la TQ au Brésil ?

- Les résultats de l'étude TRuST devraient fournir des informations sur les possibilités et les défis associés à la mise en œuvre de la TQ au Brésil, en particulier en ce qui concerne son rapport coût-efficacité impacté par le coût supplémentaire du dépistage du déficit en G6PD. Le Ministère de la santé analysera les résultats afin de définir si, quand et où il sera possible d'utiliser la TQ au Brésil.

Quelle est la stratégie du PNLP concernant l'élimination du paludisme au Brésil ?

- Le PNLP élabore un nouveau plan national d'élimination, s'appuyant sur les recommandations de l'OMS et de l'Organisation panaméricaine de la Santé PAHO,¹³ dont il discutera avec des spécialistes et avec les états au fur et à mesure de l'implication de ces derniers dans les stratégies d'élimination sur leur territoire. Néanmoins, pour parvenir à une élimination complète, il faudra obtenir un engagement politique afin que ces plans d'élimination soient mis en œuvre de manière durable.

L'histoire de Moises

Nossa Senhora de Fatima est un village perdu dans un recoin isolé de l'Amazonie brésilienne, auquel on ne peut accéder que par bateau. Les habitants de ce village situé dans une des régions les plus touchées par l'endémie de paludisme récidivant connaissent bien leur centre de santé local qui assure les premiers soins. Le Brésil est un des pays d'Amérique latine les plus lourdement touchés par le paludisme, et 99,5% des cas nationaux sont localisés dans sa région amazonienne.¹⁴

C'était la troisième fois depuis peu de temps que Moises Da Silva se présentait pour un accès palustre. Pour un homme jeune et en bonne santé tel que lui, le paludisme récidivant est très perturbant. Il se rappelle très bien des deux accès survenus après sa primo-infection. « Vous avez froid, il fait chaud dehors, mais votre corps a froid. Vous vous enveloppez dans une pile de couvertures mais votre corps tout entier grelotte. »

Dans les villages de la région amazonienne, tels que Nossa Senhora de Fatima, la grande concentration de moustiques complique la situation. Il arrive que plusieurs membres d'une même famille souffrent du paludisme en même temps. Bien qu'il ne soit pas considéré comme la forme la plus mortelle de la maladie, le paludisme à *P. vivax* tue parfois et il a des impacts dévastateurs sur la vie sociale et économique des patients. Les personnes qui, comme Moises, vivent dans des régions endémiques retirées où le paludisme récidivant est une réalité quotidienne, ont besoin de médicaments capables d'éliminer le paludisme à *P. vivax* une fois pour toutes.