

CONFÉRENCE DE RESTITUTION DU MIM 2018

**Tow decades of progress, challenges &
perspectives in ending Malaria**



Pr SAME EKOBO

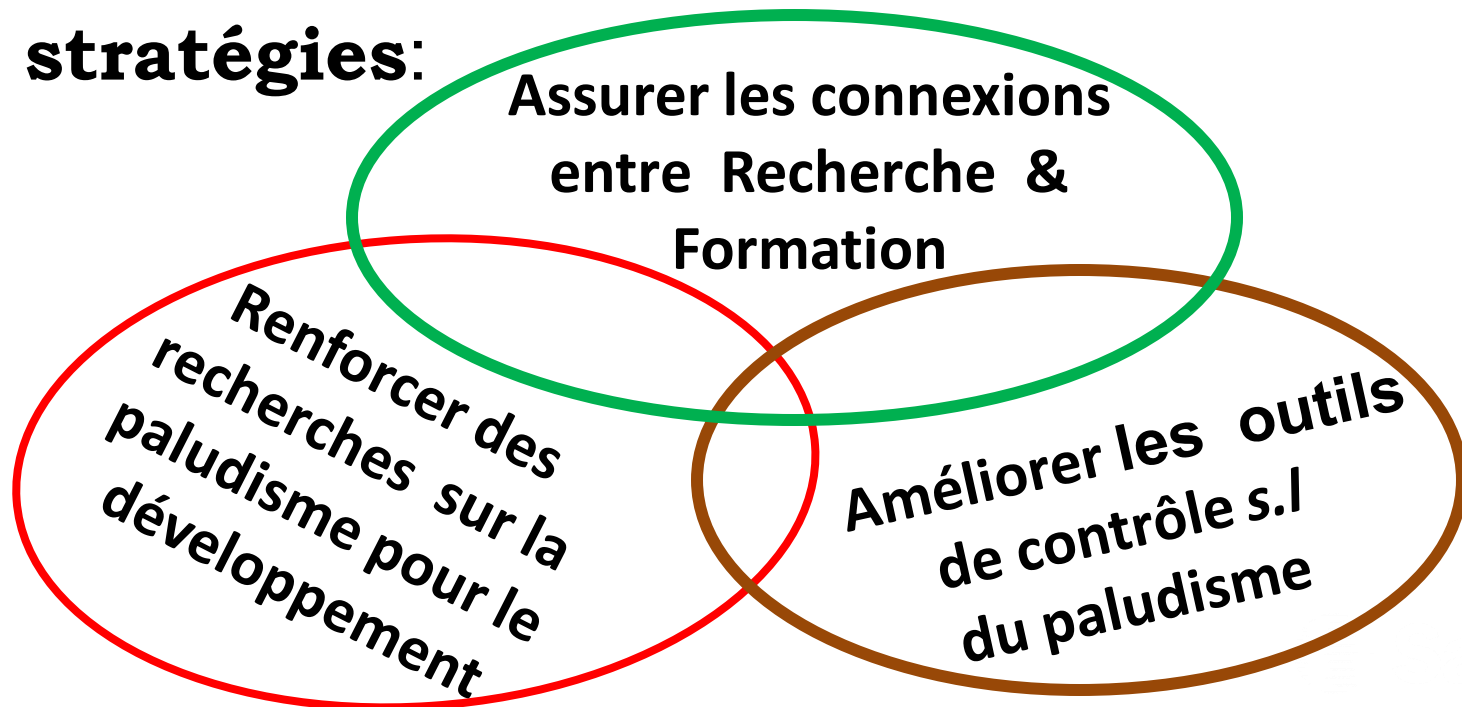
Président de la Société Camerounaise de Parasitologie

BACKGROUND

MIM : → Multilateral Initiative in Malaria

Mission: → Renforcer et soutenir la capacité des Pays africains affectés par le paludisme.

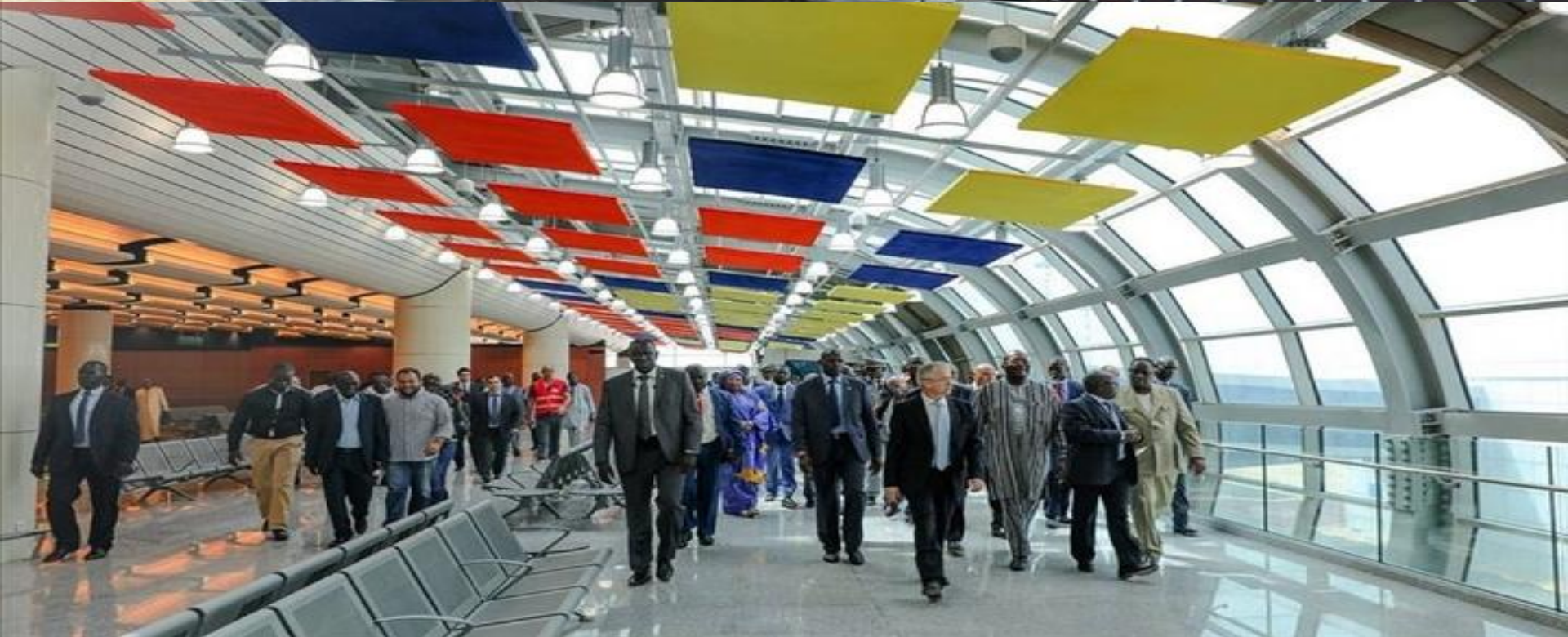
Trois stratégies:



CENTRE INTERNATIONAL DE CONFÉRENCE ABDOU DIOUF (CICAD)



15 – 20 avril 2018

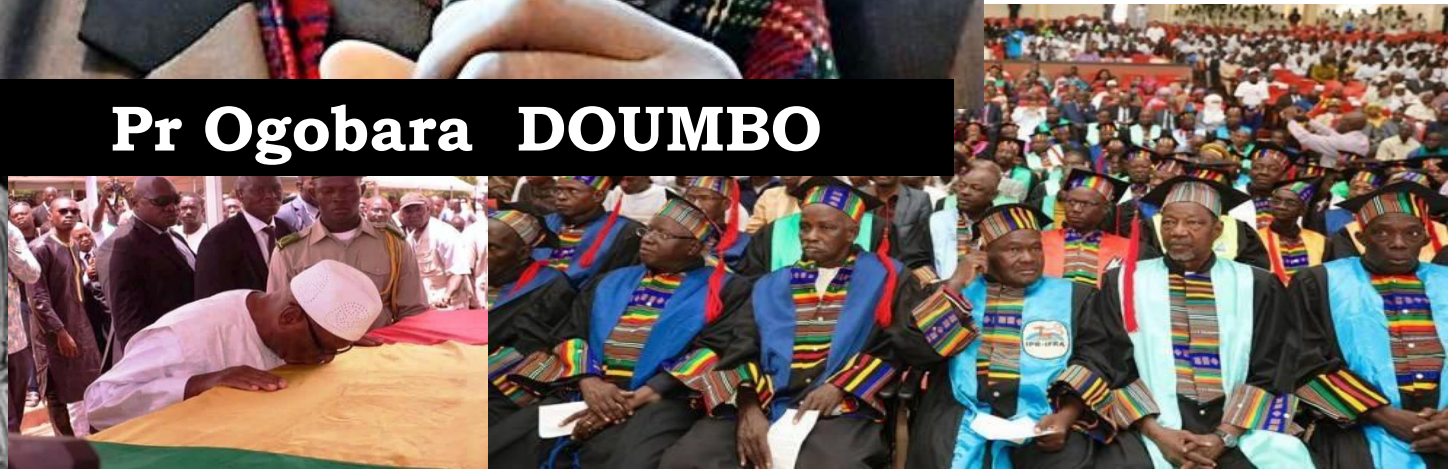


Participants # 3000, de tous les continents...

**MINUTE
DE
SILENCE**



Pr Ogobara DOUMBO



LA 7^e CONFERENCE SE TIENT DANS UN CONTEXTE PARTICULIER :



Mauvais résultats de la lutte AP dans les pays d'Afrique .

« La lutte antipaludique suit une trajectoire inquiétante ; les progrès semblent s'arrêter ».

TEDROS ADHANOM, G . Directeur Général de l'OMS.



TROIS CONSTATS en 2016:

- la morbidité rapporté dans le monde, s'élève à **216 millions** soit **5 millions de plus** que l'année **2015**.
- la mortalité (nombre de décès associés) se chiffre à **445 000**, comme en 2015
- **Région -Afrique OMS: +++** augmentation la plus significative des cas et des décès dus au de paludisme.

Dr TEDROS, A
GHEBREYESUS.
DG de l'OMS :
Dans le Rapport
2017. Paludisme
:

OPPORTUNITES



1 REVUE DE 20 ANNEES CONTRIBUTIONS

du MIM sur la recherche, le diagnostic, et la lutte s.l. en vue de l'élimination du paludisme.



Pr O. Gaye.
Pdt du MIM

Dr P. Alonso.
Dir Palu. OMS

Pr R. Leke.
Pdt Sec. MIM

Pr H. Varmus.
Prix Nobel Physio

Pr P. Agre.
Prix Nobel Chimie

Dr A. Birket
M.Vaccine.V

2 SYMPOSIA : 71 dont 15 sur les traitements;

5 sur les ACTs de dernière génération (DHA-PQ)
l'espoir de leur prescription chez la femme enceinte.

PRINCIPAUX PARTENAIRES

- Firmes pharmaceutiques;
- Laboratoires de recherche;
- Organisations internationales pour le développement.



LECONS APPRISES...

Thèmes abordés ➔ 5 domaines, avec des innovations

1. Diagnostic (TDR de dernière génération).

2. Traitement (développement des antipaludiques non artémisiniques).

3. Prévention avec : de nouvelles classes d'insecticides pour la PID ; et des vaccins pilotes).

4. Gestion des données ;

5. Stratégies à base communautaire pour l'élimination du paludisme.



**Emphase limitée à
3 des 5 domaines
choisis parmi
les 74 symposia:**

- **Diagnostic**
- **Traitement**
- **Prise en charge communautaire.**

CADRE POUR L'ÉLIMINATION DU PALUDISME

Présenté par le Pr Doumbo sur **2 volets**, proposant aux pays d'endémie palustre les voies d'élimination du paludisme:

PREMIER VOLET:

- outils,
- activités,
- stratégies

SECOND VOLET:

- cadre de référence des **Plans**

stratégiques d'élimination du paludisme à 3 piliers et 2 éléments d'appui.

- vision du monde sans paludisme

OUTILS

Diagnostic
Traitement
Prévention *s.l*

1

1^{er} volet

ACTIVITES

Associer **plusieurs interventions adaptées** à l'intensité et à la dynamique de la transmission du paludisme dans chaque pays/régions..

RECHERCHE & FORMATION

ex1: la disparition de l'**HRP2 de *P.f*** est à l'origine de faux négatifs des TDR; **ex2:** MILDA sans PID et PID sans adressage;
ex3: surveillance sans granularité.

STRATEGIES

Combinaisons des système de surveillance et d'information en granularité , permettant d'identifier, suivre, classifier et répondre à tous les cas de paludisme (locaux, introduits, importes, etc...)

2

Second volet

**Stratégie mondiale
d'élimination du paludisme**

PILIER 1

**Garantir l'accès
universel au
diagnostic, au
traitement et
à la prévention**

PILIER 2

**Accélérer les
efforts vers
l'élimination
pour obtenir le
statut « Exempt
du paludisme »**

PILIER 3

**Faire de la
surveillance du
paludisme, une
intervention de
base**

Elément d'appui 1

**Mettre à profit
la recherche**

Elément d'appui 2

**Favoriser un
environnement
propice**

VISION DU MONDE SANS PALUDISME A L'HORIZON 2030

| N° | BUTS | OBJETIFS Intermédiaires | | CIBLES |
|----|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | ↓ ANNÉES → | 2020 | 2025 | 2030 |
| 1 | Réduire le taux de mortalité du paludisme au plan mondial par rapport à 2015 | Au moins 40% | Au moins 75% | Au moins 90% |
| 2 | Réduire l'incidence du paludisme au plan mondial par rapport à 2015 | Au moins 40% | Au moins 75% | Au moins 90% |
| 3 | Éliminer le paludisme des pays où il y avait la transmission en 2015 | Au moins dans 10 pays | Au moins dans 20 pays | Au moins 35 pays |
| 4 | Empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts. | Réapparition empêchée | Réapparition empêchée | Réapparition empêchée |

QUELQUES REPERES SUR L'ELILINATION DU PALUDISME

2016 : 44 pays ont rapporté moins de 10 000 cas de paludisme, contre 37 en 2010.

- Kirghizistan & Sri Lanka : ont été certifiés exempts de paludisme par l'OMS.
- l'OMS a identifié 21 pays ayant le potentiel pour éliminer le paludisme d'ici 2020. L'OMS travaille avec les gouvernements de ces pays « E-2020 » pour les aider à atteindre leurs objectifs d'élimination.
- 5 pays ont recensé une augmentation de plus de 100 cas en 2016 par rapport à 2015

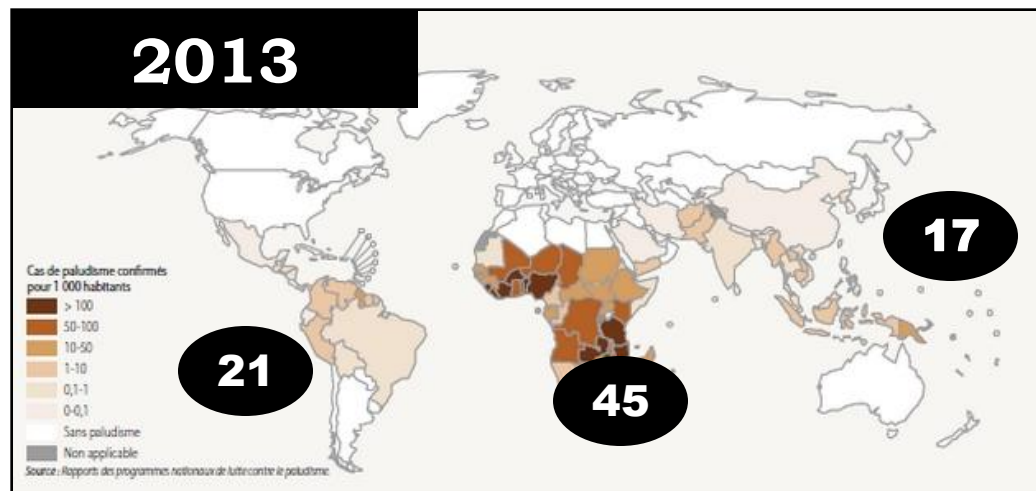
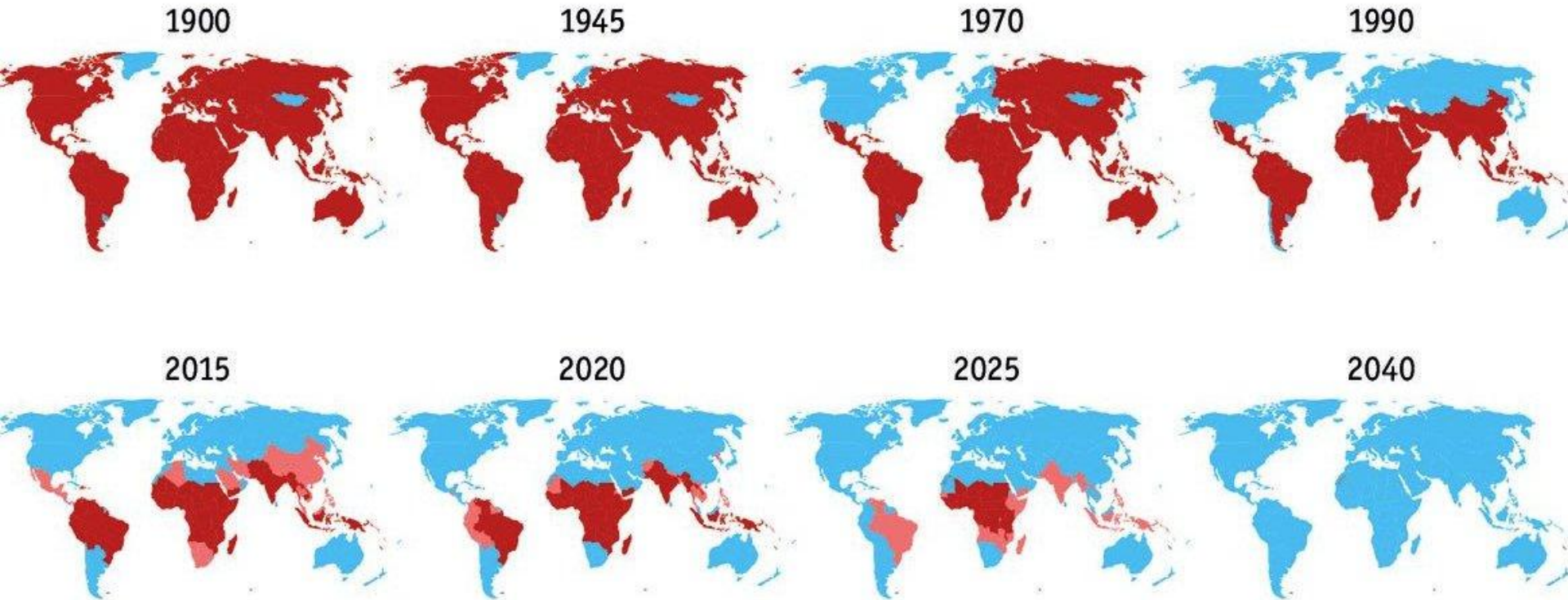
2015 : 11 pays ont rapporté une augmentation des cas de paludisme indigène depuis 2015..

Problématiques empêchant les pays d'avancer sur la voie de

l'élimination : ● manque de financements nationaux et internationaux durables et prévisibles,

- conflits dans les zones d'endémie,
- schémas climatiques anormaux,
- Double phénomène de résistance du parasite aux médicaments et du moustique aux insecticides.

AUTRE VISION. AUTRE PREVISION HORIZON 2040!!!



SECOND DOMAINE D'INTERÊT ...

DIAGNOSTIC DU PALUDISME

Laboratoires de référence doivent être :

- opérationnels pour garantir la qualité des services
- implantés dans un Institut de recherche, une Ecole de Médecine ou un Hôpital de référence;
- dirigés par des experts

Etre équipés de matériel et de réactifs adaptés

Doivent

- travailler étroitement avec les PNLN
- participer à des programmes internationaux d'évaluation de la qualité.

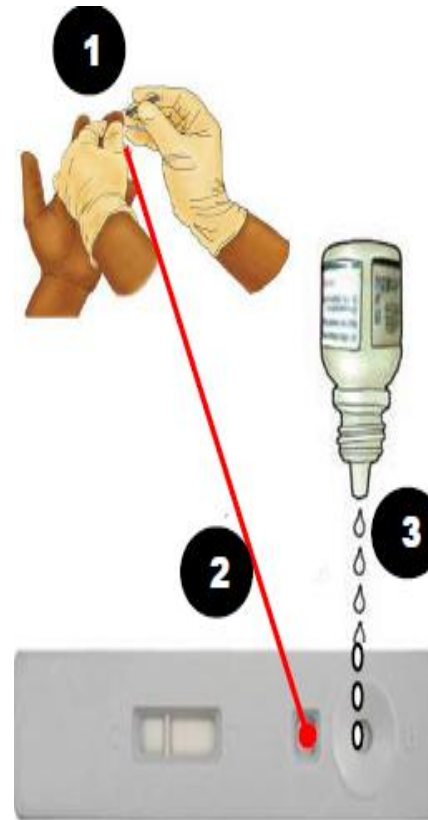
OUTILS DE DIAGNOSTIC DE CERTITUDE DU PALUDISME : TDR + GE/FS

TDR:

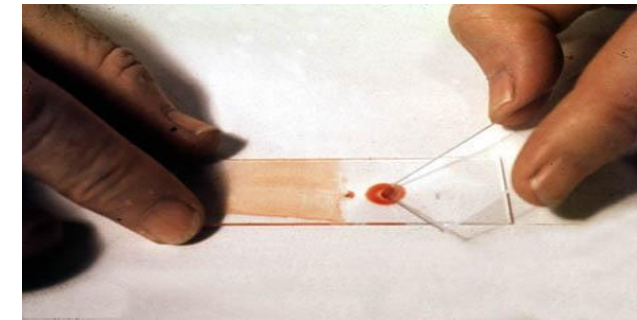
Les TDR recommandés par l'OMS ont :

- **un score de détection de plasmodiums $\geq 75\%$ à 200 éléments / μL .**
D'où : **faux négatifs < 100** (parasitémie $< 0,002\%$)
- **Taux de faux positif $< 10\%$** (facteur rhumatoïde ; auto-Ac; persistance HRP2 2 semaines!)
- **TDR non valables: $< 5\%$**

N.B: les TDR ne donnent pas la parasitémie



GE/ FS



Parasitemie : en % : GRp/GRt ou en nombre de parasites par μL de sang total.

NOUVELLE GENERATION DES TDR

1°/ Test avec 4 bandes sur la même plaque:

la bande de contrôle positif à gauche et les bandes du patient positif à droite : *P.f P.m et P.v*



20 minutes !

PALUTOP® 4- optima

Labo Biosynex. Strasbourg

2°/ Tests séparés :

4 plaques
pour *P.f* strictement

P.falciparum

- Palutrop®
- Kat-Quick Malaria®
- ICT-Malaria®
- Optimal1-Pf®

5 plaques
pour Pf associé ou non
à 4 autres espèces

P.falciparum
+autres espèces

- Now-ICT-Malaria®
- Toda Malaria diag4+®
- Palutrop+4®
- Core-Malaria®
- Optimal1-Pf 2®

P.falciparum strictement

P.falciparum + 4 autres espèces

| Palutrop® | Kat-quick Malaria® | ICT Malaria® | Optimal1-pf® | Now ICT® | Optima 12-pf® | TodaMalaria® | Palutro p4® | Core Malari@a |
|------------|--------------------|--------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| 1 ag | 1 ag | 1 ag | 1 ag | 4ag | 41 ag | 4ag | 4ag | 41 ag |
| HRP2 | HRP2 | HRP2 | HRP2 | HRP2 +pan-LDH | HRP2 +pan-LDH | HRP2 +pan-LDH | HRP2+ PvLDH4 +pan-LDH | HRP2+ PvLDH +pan-LDH |
| <i>P.f</i> | <i>P.f</i> | <i>P.f</i> | <i>P.f</i> | <i>P.f</i> + autres espèces | <i>P.f</i> + autres espèces | <i>P.f</i> + autres espèces | <i>P.f</i> + autres espèces | <i>P.f</i> + autres espèces |

HRP2 et **Pf-LDH** : spécifiques de *P.f*. **Pan-LDH** : LDH commune aux 4 espèces. Pv-LDH: LDH commune à *P.vivax*. **Optima** ne différencie pas *P.v*, *Po* et *P.malariae*. **Palutrop4** et **Core Malaria** différencient *P.v*

NOUVEAUX OUTILS DE DIAGNOSTIC

LAMP. Marqueurs spécifiques. Marqueurs des souches résistantes

- **LAMP: LOOP-MEDIATED ISOTHERMAL AMPLIFICATION**
(Technique d'amplification isotherme de l'ADN)



Eazyplex®
(Amplex Diagnostics)

Méthode alternative à la PCR avec 4 déclinaisons: **LAMP classique**, **LAMP en temps réel**, **RT-LAMP** ; **RTLAMP en temps réel**).

- **rapide (15 -45 min;** pas besoin d'extraction ADN au préalable; pratique sur le terrain contrairement à la PCR.
- **simple** (ni matériel sophistiqué, ni personnel particulièrement qualifié)
- **sensible et spécifique** (dans des conditions isothermales)

- **MARQUEURS SPÉCIFIQUES DE *P. falciparum***

Hypoxanthine-phosphoribosyl-transférase (**HpRT**),
 Phospho-glycérate- mutase (**pPGM**),
 Lactate déshydrogénase (**pLDH**),
 Fructose- bisphosphate aldolase (**pFBPA**).

- **PROTÉINES MARQUEURS MOLÉCULAIRES DE RÉSISTANCE DE *P. falciparum***

| MEDICAMENTS | MARQUEURS DE Pf | MEDICAMENTS | MARQUEURS DE Pf |
|----------------|-------------------------------|-------------|-----------------|
| CQ. AQ* | <i>Pfcrtr; pfmdr1. pfnhe*</i> | Lum | <i>pfmdr1</i> |
| Q | <i>Pfcrtr; pfmdr1</i> | ATvq | <i>pfcytb</i> |
| MF | <i>pfmdr1</i> | SD | <i>pfdhps</i> |
| Art | <i>pfAtpaseK13</i> | Pyr | <i>pfdhfr</i> |

NOUVEAUX PROBLÈMES POSÉS PAR

Plasmodium vivax



Des recherches relativement récentes (CNRS) : révèlent que *Plasmodium vivax*, devient capable d'infecter des populations considérées jusqu'à présent comme naturellement protégées (du fait de leur groupe sanguin (Fy) ou Duffy –. Cette découverte inattendue remet en cause les stratégies de vaccination et alerte sur la possibilité d'une progression du parasite ***P. vivax*** dans des régions du monde d'où il est actuellement absent (Afrique).

Rappel : Dans les hématies de l'homme, le système Duffy est composé de deux antigènes principaux Fy^a et Fy^b produits par deux allèles définissant quatre phénotypes $Fy(a^+ b^-)$, $Fy(a^- b^+)$, $Fy(a^+ b^+)$ et $Fy(a^- b^-)$. La très grande majorité des Noirs d'Afrique de l'Ouest et Centrale ont le phénotype $Fy(a^- b^-)$ corrélé avec les zones de la résistance à *P. vivax*.

Les hématies $Fy(a-b-)$ résistent aux mérozoïtes de *P. knowlesi* et *P. vivax*, du fait de l'absence de récepteur indispensable à l'invasion

TROISIEME DOMAINE D'INTERÊT ...

TRAITEMENT CURATIF DU PALUDISME

PALUDISMES SIMPLES

Paludisme
de Primo-
invasion

Paludisme
Viscéral
évolutif

Accès
Palustre
intermittent

PALUDISMES GRAVES

Fièvre
Bilieuse
Hémoglobi-
nurique

Accès
pernicieux

Neuro
paludisme

CINQ CTA RECOMMANDÉES

en alternance:

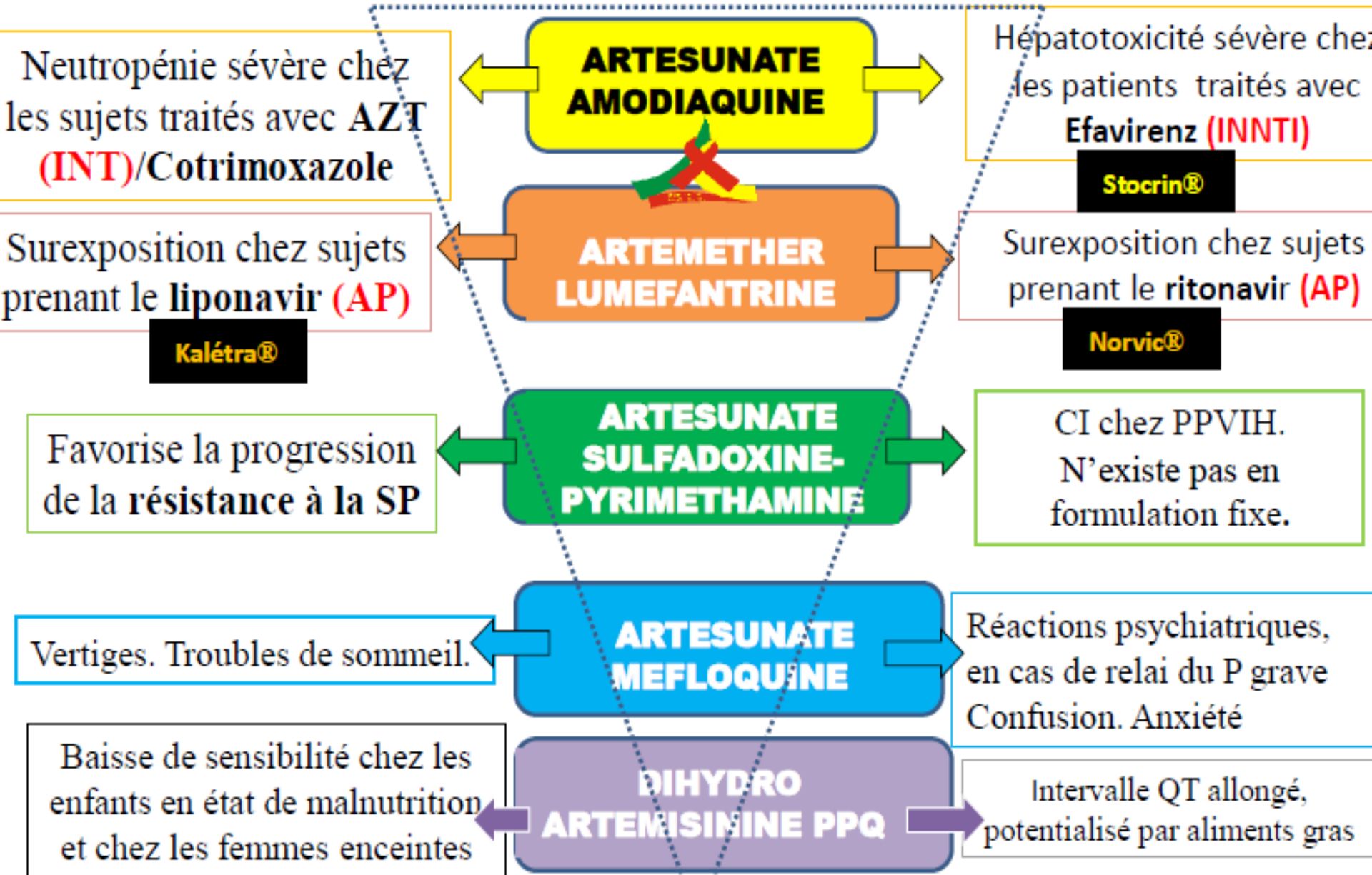
- Artesunate + Amodiaquine (ASAQ)
- Artmethers + Lumefantrine (AL)
- Artesunate + Mefloquine (ASMF)
- Artesunate + SP (ASSP)
- Dihydroartemisinin + PPQ (DHA/PQ)

TROIS MONOSUBSTANCES

recommandées, par ordre de priorité:

- Artésunate IV
- Arthémether IM
- Quinine IV/IM

PRÉCAUTIONS RÉITÉRÉES POUR L'UTILISATION DES 6 CTA



CHOIX DU MÉDICAMENT EN FONCTION DU STATUT PHYSIOLOGIQUE

Grossesse
(1^{er} trimestre)



Quinine simple ou
Quinine+Clindamycine
(7 jours)

Enfants
(> 5kg)



ACT

Patients
VIH/SIDA.



Eviter ASAQ
AS-SP
Cotrimoxazole

Médicaments
de **RELAJ** du
Neuro-
paludisme



Eviter le relai avec
ASMF

PRESCRIPTION DES ACTs PENDANT LA GROSSESSE:

« Safety and efficacy of ACTs for the treatment of malaria in all trimesters of pregnancy and the impact of drug resistance on the effectiveness of intermittent preventive therapy with SP in pregnancy»



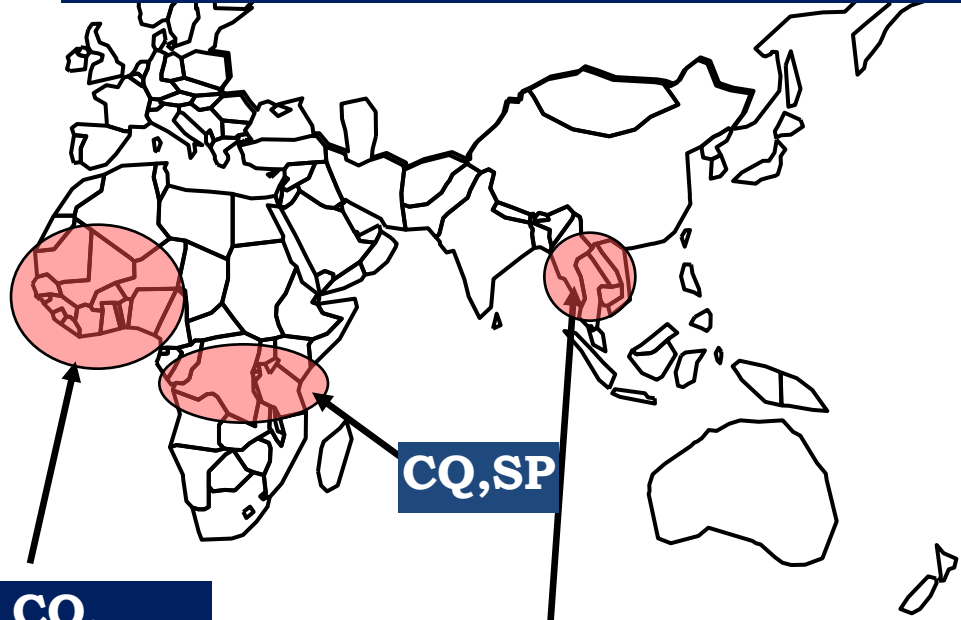
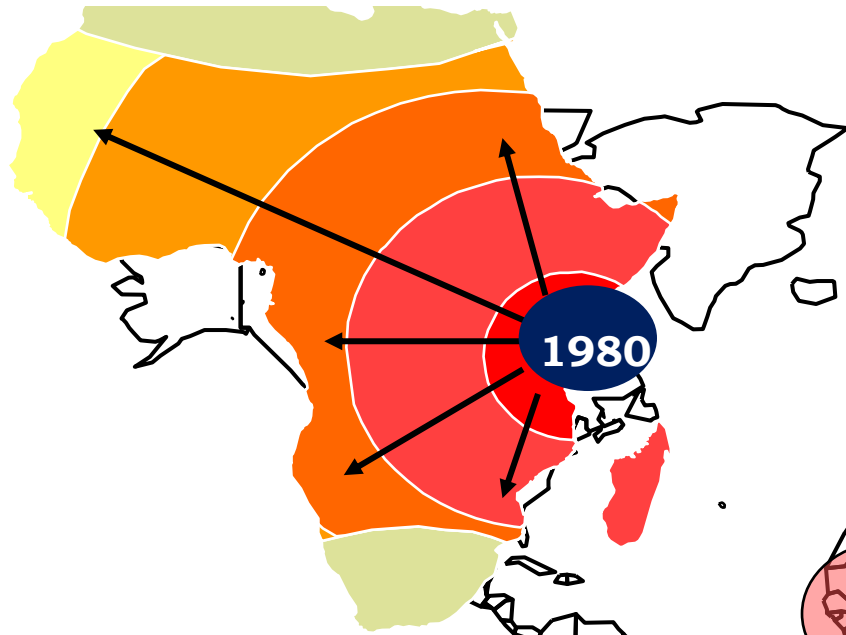
New strategic policy to protect pregnant women in malaria endemic area against spread or emergence of resistance to SP

Ref. *WWARN (World Wide Antimalarial Resistance Network). University of Oxford & Liverpool School of Tropical Medicine*

CARTE DES RESISTANCES DES PLASMODIUMS

Distribution géographique →

- **Zones de résistance:** Asie, Afrique et Amérique.
- **Profil :** polychimiorésistance
- **Seuls des dérivés de l'artémisinine sont relativement épargnés**



CQ, SP,
Mefloquine

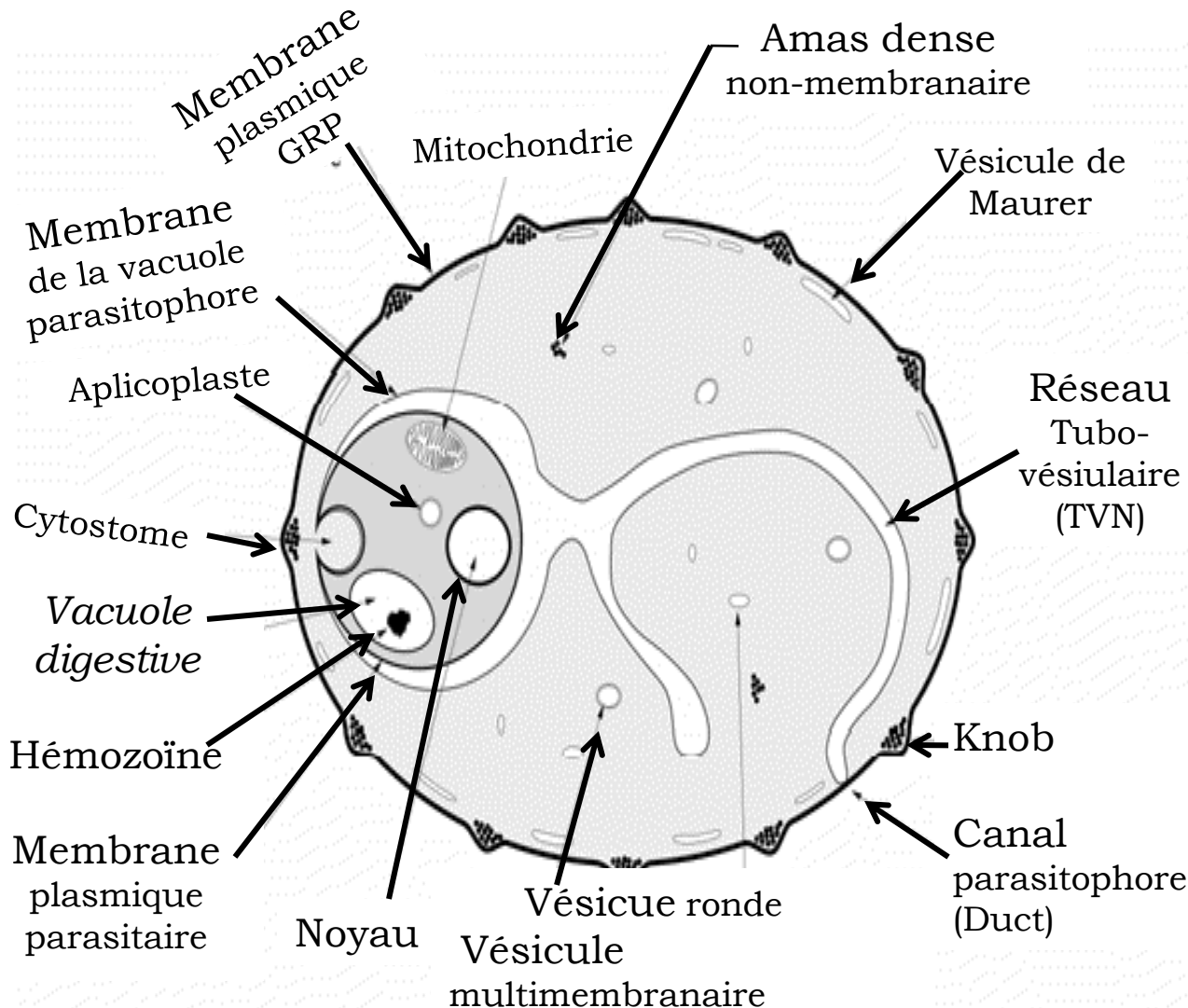
CQ,
Mefloquine

CQ,SP

CQ,SP, Mefloquine,
Halofantrine,
Quinine

DEVELOPPEMENT DES ANTIPALUDIQUES NON-ARTEMISSINIQUES (APNA)

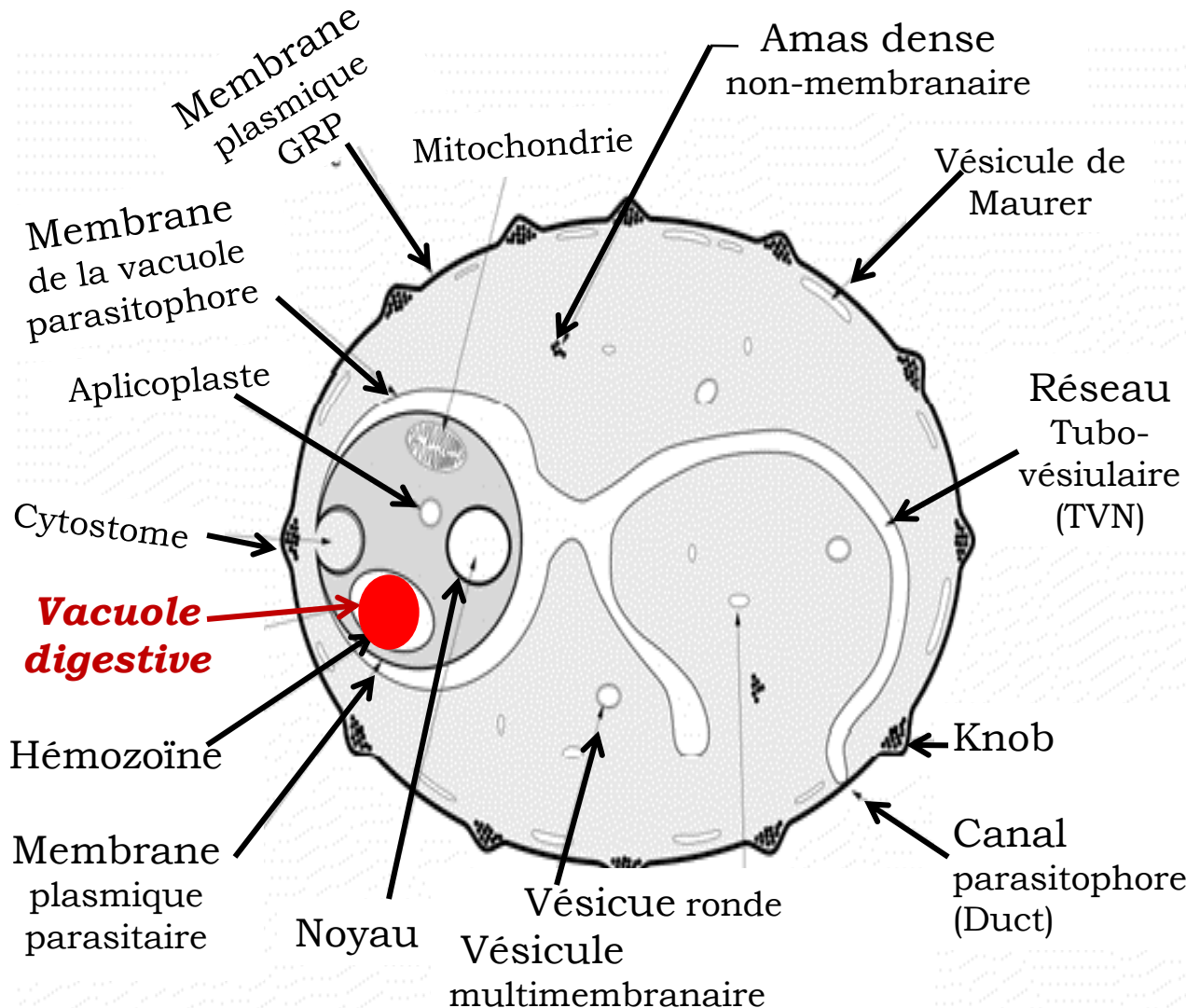
Face à la résistance croissante qui affecte déjà les DA, de nouveaux axes de recherche s'orientent vers les APNA, ayant pour cibles :



- **vacuole nutritive** du parasite, siège de la digestion de l'hémoglobine, de la cristallisation de l'hème et des moyens de défense contre le stress oxydant,
- **cytoplasme** qui contient le cytosol, les mitochondries et l'aplicoplaste, tous nécessaires à la biosynthèse des acides nucléiques.
- **membrane plasmique**, constituée de phospholipides, de canaux calciques et le canal parasitophore.

MODES D'ACTION DES NOUVEAUX ANTIPALUDIQUES NON-ARTEMISSINIQUES (**APNA**)

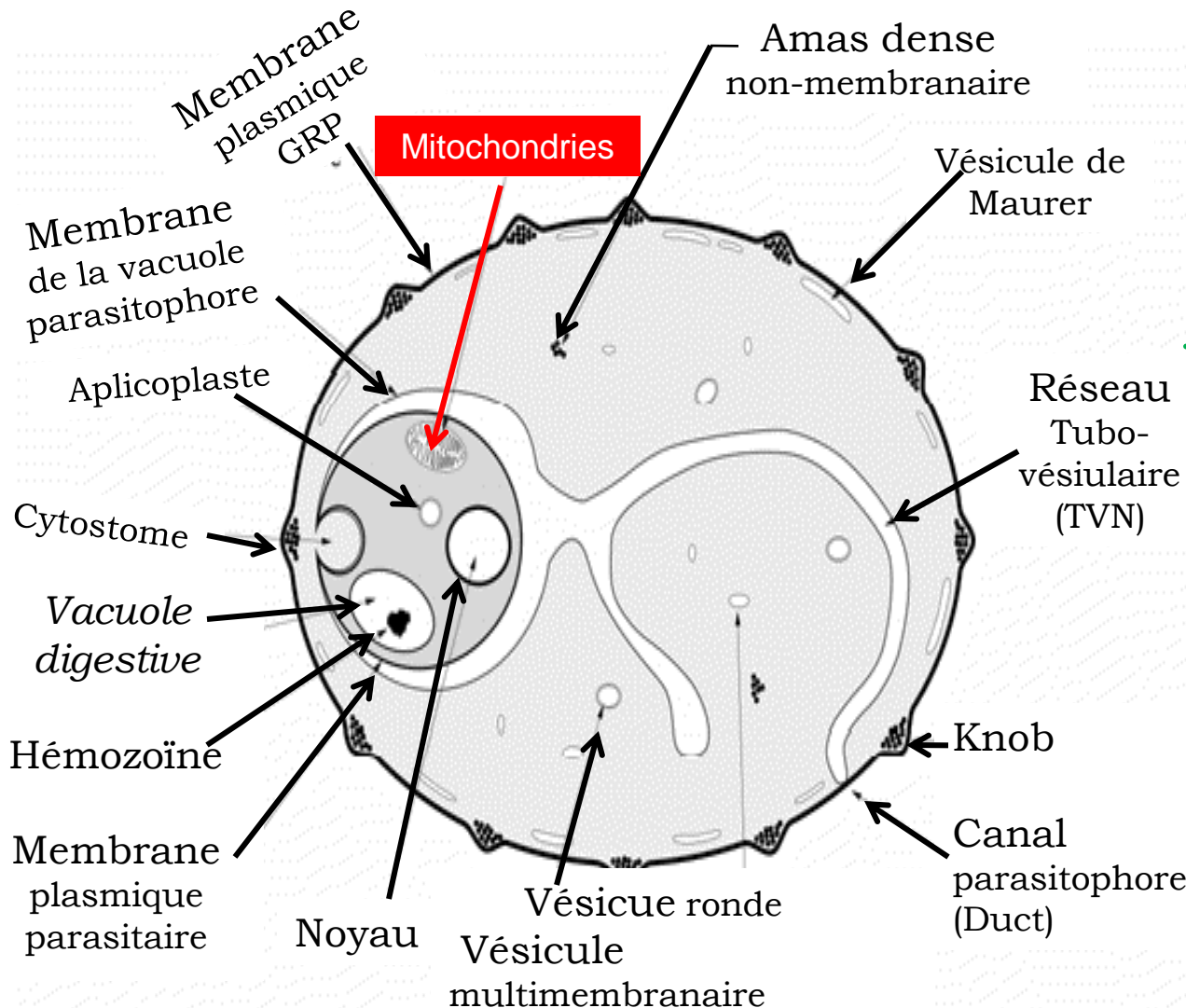
TRIOXOLANE SYNTHÉTIQUE



agit comme les
DA, au niveau
de la vacuole
digestive,
inhibant des
protéinases
vacuolaires qui
participent à la
protéolyse de
l'hémoglobine :

MODES D'ACTION DES NOUVEAUX ANTIPALUDIQUES NON-ARTEMISINIQUES (**APNA**)

DESFERRIOXAMINE,



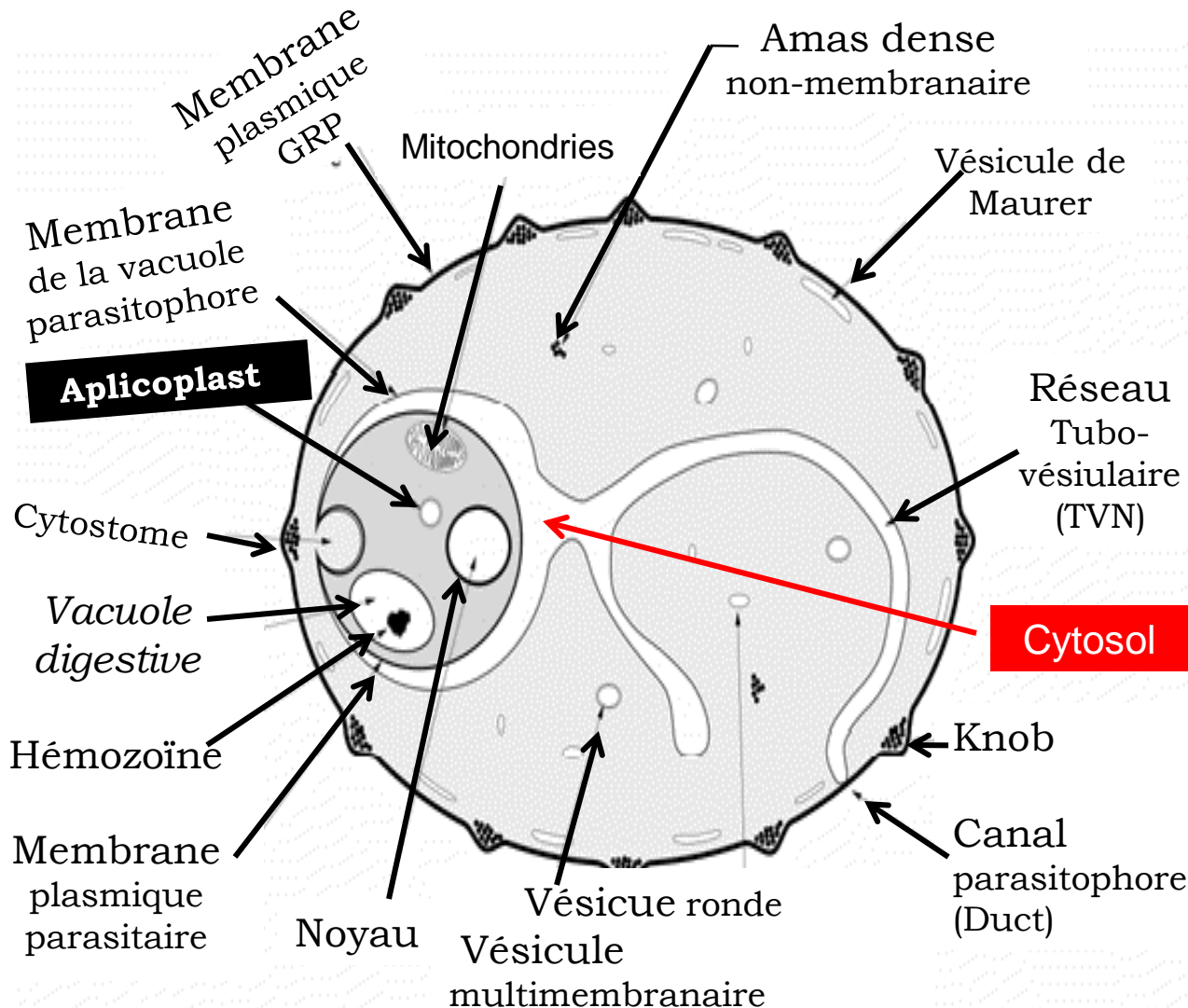
Molécule interférant avec le métabolisme du fer, comme chélateur du fer:



blocage de la ribonucléotide réductase (RNRase), enzyme de la synthèse de l'ADN du plasmodium

MODES D'ACTION DES NOUVEAUX ANTIPALUDIQUES NON- ARTEMISININQUES (**APNA**)

VÉRAPAMIL-LIKE . FLUORO-QUINOLONES. FOSMIDOMYCINE



Molécules bloquant les canaux calciques et parasitophores, pour aboutir à la réversion de la résistance

Bloquent des topoisomérases (coupant un brin de l'ADN)

Inhibiteur de la synthèse des isoprénoïdes. au niveau de l'aplicoplaste.

STRATEGIE À BASE COMMUNAUTAIRE POUR L'ÉLIMINATION DU PALUDISME

BUT : contribuer à la réduction significative de la morbidité et de la mortalité dues au paludisme

OBJECTIFS:

Renforcer les compétences des prestataires de santé et des acteurs relais sur le traitement et la prévention du paludisme.

Privilégier les zones prioritaires : enclavées et/ou éloignées à > 5km />1heure de marche à pied

Favoriser la connaissance de la population sur le paludisme pour un changement de comportement

Intégrer la PEC dans le PECIME (PECIME communautaire

Appuyer la prise en charge des cas simples de paludisme à domicile par les relais communautaires

Renforcer les compétences des prestataires de santé sur le diagnostic et de traitement du paludisme

ACTIVITÉS:

Sensibilisation des populations et les ménages sur la fréquentation des centres de santé

Collaboration entre les thérapeutes traditionnels et les agents de santé pour la référence précoce des cas de paludisme rencontrés

Professionnalisation des relais communautaires pour en faire de véritables acteurs de la santé au niveau communautaire

Mesurer périodiquement des Résultats:

Les compétences des prestataires sanitaires des relais sont renforcées.

Les connaissances de la population générale sur le paludisme sont renforcées.

Une prise de conscience au niveau des acteurs communaux par rapport à la problématique de lutte contre le paludisme

STRATEGIES

1 COMMUNICATION DE MASSE

En collaboration avec le district: les **OCB, GAC GPS, ONG, GICs**, etc... pourraient participer à l'organisation des mobilisations sociales:

- caravanes de sensibilisation,
- conférences ;
- émissions (radio et télévisions locales)

avec l'appui du niveau central.

Cette stratégie doit permettre la sensibilisation des populations sur l'importance des TDR, la qualité et les coûts des médicaments, des MILDA et les localisations de leur disponibilité.

OCB: *organisation communautaire de base*

GAC: *groupe d'action communautaire*

GPS: *groupe de promotion de la santé*

ONG: *organisation non gouvernementale,*

GICs: *groupe d'intervention communautaire pour la santé.*



Mobilisation sociale au Sénégal



2

COMMUNICATION DE PROXIMITÉ

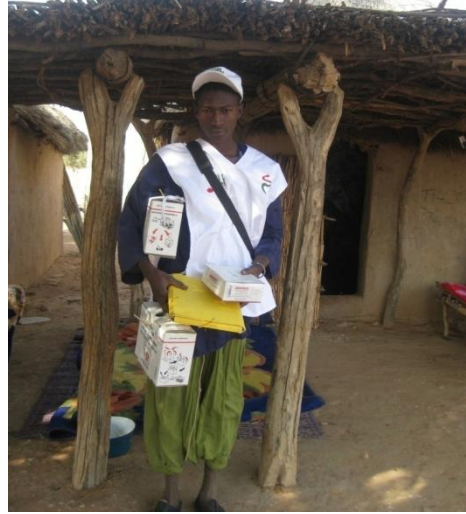
doit se faire à travers :

- **visites à domicile (VAD),**
- **entretiens individuels,**
- **causeries éducatives,**
- **séances de démonstration sur les TDR et les MILDA**

avec à l'appui les cartes-conseils et les foires aux questions.

donne l'opportunité aux relais communautaires de vérifier la disponibilité des **TDR**, des **médicaments** et des **MILDA**, et de s'enquérir les niveaux de connaissance et d'utilisation des MILDA, et aussi des modalités de prise en charge diagnostique et/ou thérapeutique)

Les cartes conseils et les foires aux questions pourraient être utilisées.



« Nécessité de rapprocher le traitement près des familles: Populations rurales pauvres » **Omar Gaye, Sénégal**



POINT SUR LE VACCIN...

VACCIN ANTIPALUDIQUE **Mythe ou Réalité?**

CANDIDATS VACCINS

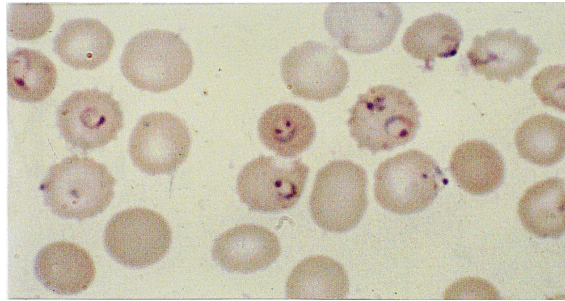
~~Les candidats-vaccins sont nombreux, constitués de 3 catégories d'antigènes diversement associés~~

**STADES PRE-ERYTHROCYTAIRES
(Sporozoïtes)**



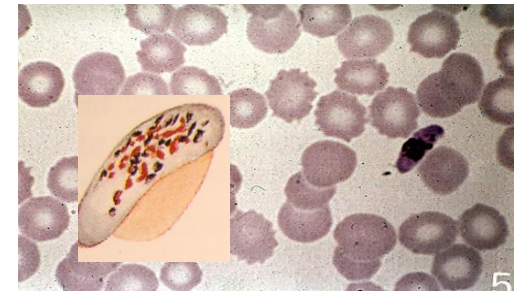
CSP-1. SSP2. TRAP

**STADES ASEXUES ERYTHROCYTAIRES
(Mérozoïte, Trophozoïte)**



**MSP-1. EBA. MSP-2
PfEMP-1. AMA1 RAP1**

**STADES SEXUES ERYTHROCYTAIRES
(gamétocytes)**



**Pfs 25. Pfs 45/48
Pfs 27/28**

MYTHE ? oui

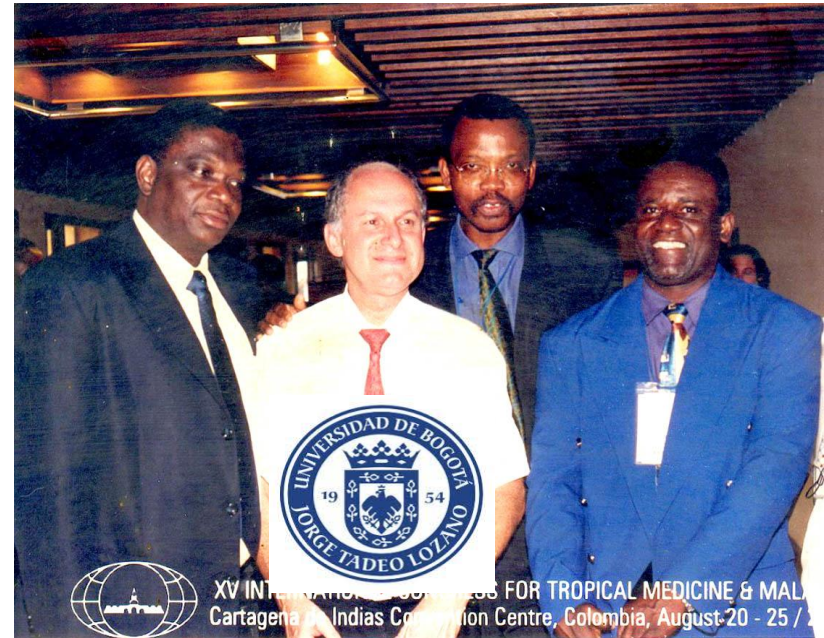
Vaccin antisporozoïte
(Premier vaccin,
IPP. Mazier, 1991)



Faible taux d'anticorps



Vaccin contre les Stades
érythrocytaires
(Pataroyo, 1994)



Variations antigéniques

1. Vaccin Aventis Pasteur (MSP-3 (Druihle et *al.*, 2005):

- très bonne réponse en phase 1
- mais pas de réponse humorale.

2. Vaccin de l'Université d'Oxford
(TRAP+multiples épitopesT+ recombinant
MVA(Pox).

- pas de protection en phase 1 et 2.

3. Vaccin GSK : RTS,S/AS01

- 50% de protection, mais de très courte durée

2013 - 2015 : REALITE ?

Le 8 octobre 2013 : présenté au MIM à Durban comme du meilleur vaccin AP

Le 24 juillet 2015 GSK reçoit la validation de son vaccin par les autorités européennes, Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) sous le nom de Mosquirix™



**Kit de vaccination.
Luann Tia Joseph,
2009 .**



Mai 2018: consécration!!!

Forum africain pour la réglementation des vaccins (AVAREF) et Autorités de réglementation nationales du Ghana, du Kenya et du Malawi ont accordé une autorisation spéciale pour l'utilisation du vaccin antipaludique RTS,S dans le cadre du programme de mise en oeuvre pilote.

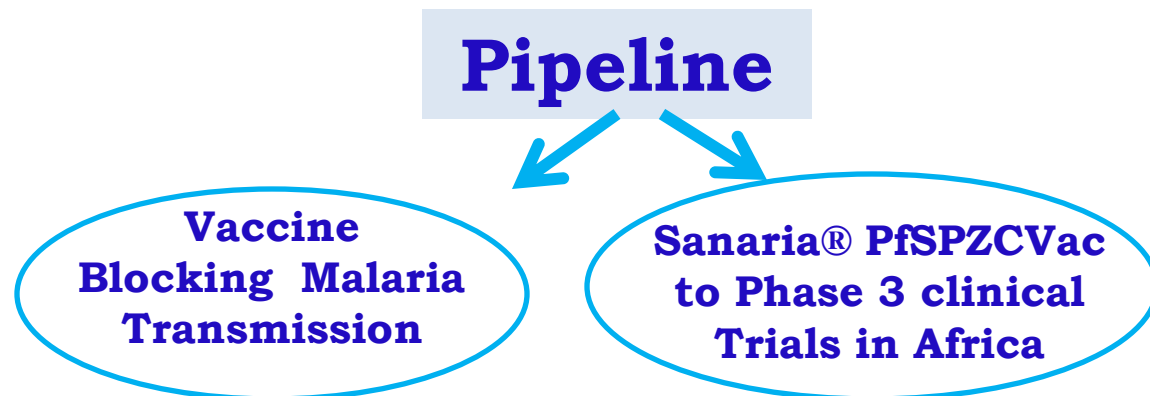
Le GACVS a évalué le profil d'innocuité du RTS,S tout au long de sa mise au point et des essais cliniques.

SOUTIENS: GAVI. Groupe consultatif stratégique d'experts sur la vaccination (SAGE) . Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique (MPAC) . MVI.

Dr Seth Berkley, Directeur exécutif de GAVI Alliance, a fait la déclaration suivante :

« Les résultats de l'essai du vaccin RTS,S montrent des signes encourageants en termes de protection ».

*« **Mosquirix™** pourrait venir s'ajouter aux autres outils disponibles comme la moustiquaires imprégnée , les médicaments , la PID et s'avérer extrêmement précieux pour protéger les plus vulnérables contre le paludisme ».*



Mosquirix™





MILDA

**PULVERISATIONS
ID**

TRAITEMENTS

Lacunes en Afrique subsaharienne

43 %

**Personnes non
protégées par les MILDA**

69 %

**Femmes enceintes non
protégées par la TPI-sp**

M E R C I

