



RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2024

CNR Paludisme

	<u>Organisme / Structure d'hébergement</u>	<u>Responsable</u>
Laboratoire Coordonnateur	Hôpital Bichat APHP	Sandrine Houzé
Laboratoire Associé	Hôpital Pitié Salpêrière APHP	Marc Thellier
Laboratoire Associé	IRBA Marseille	Bruno Pradines
Laboratoire Associé	Institut Pasteur de la Guyane	Lise Musset

TABLE DES MATIERES

Table des matières

Résumé analytique	7
1. Missions et organisation du CNR	10
1.1. Organigramme.....	10
1.2. Mission et organisation.....	10
1.3. Démarche qualité.....	10
2. Activités d'expertise	12
2.1. Evolution des techniques.....	13
Détection des délétion <i>pfhrp2</i> et <i>pfhrp3</i> par PCR temps réel.....	13
Amplicon sequencing pour l'analyse des marqueurs de résistance à haut débit.....	13
Diagnostic du paludisme par LAMP.....	13
Ajustement du test isotopique pour déterminer la sensibilité <i>in vitro</i> de <i>P. falciparum</i> à la pipéraquline.....	14
Test de survie à la luméfantine.....	14
2.2. Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse.....	14
2.3. Techniques transférées vers d'autres laboratoires.....	14
2.4. Collections de matériel biologique.....	14
2.5. Activités d'expertises.....	15
Expertise des cas de paludisme d'importation.....	15
Analyse de recours pour la prédiction et le suivi de l'hémolyse retardée post artésunate PADH.....	17
2.6. Activités de séquençage.....	17
3. Activités de surveillance	19
3.1. Description du réseau de partenaires.....	22
L'île de Mayotte.....	24
Guadeloupe, Martinique et la Réunion.....	24
En France hexagonale.....	24
3.2. Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections.....	25
Surveillance du risque infectieux lié aux transfusions et aux greffes.....	25
Distribution des cas de paludisme à Mayotte.....	25
Distribution des cas de paludisme sur l'île de la Réunion, en Martinique et en Guadeloupe.....	26
Distribution des cas de paludisme en Guyane.....	26
Le paludisme autochtone en France hexagonale.....	28
Distribution des cas de paludisme en France hexagonale.....	28
3.3. Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux.....	38
Suivi de la chimiosensibilité <i>in vitro</i> entre 2017 et 2024 des isolats africains.....	38
Surveillance moléculaire de la résistance aux antipaludiques : génotypage des isolats.....	40
Surveillance des résistances de <i>P. falciparum</i> aux antipaludiques en Guyane.....	44
3.4. Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux.....	44
Contribution à la surveillance du paludisme autochtone en France hexagonale.....	44
Contribution à la surveillance du paludisme d'importation.....	44

Contribution à la surveillance du paludisme endémique	45
Contribution à la surveillance internationale en tant que Centre Collaborateur de l'OMS pour la surveillance des résistances aux antipaludiques pour le laboratoire de parasitologie de l'Institut Pasteur de la Guyane	45
3.5. Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	45
Sensibilité de <i>P. falciparum</i> à la pyronaridine en Guyane	45
Evaluation de kits de tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme (2023-2024)	47
Surveillance de la résistance aux antipaludiques au Cameroun (2023-2024).....	47
Surveillance de la résistance aux antipaludiques au Congo (2023-2024)	47
Prévalence des délétions pfHRP2 et pfHRP3 au Cameroun (2023-2024)	47
4. Alertes.....	48
Pôle zones non endémiques	48
En Guyane.....	48
5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil.....	49
5.1. Conseil et expertise aux professionnels de santé	49
Réunion annuelle nationale du CNR du Paludisme.....	49
Prise en charge du paludisme en Guyane : quels enjeux dans ce dernier territoire endémique français en 2024 ?	50
Réunion de printemps Société de Médecine des Voyages	50
Formation à la goutte épaisse en Guyane	51
Mise à jour des modalités pratiques de surveillance avec les partenaires de Kourou	51
Mise à jour des recommandations sanitaires pour les voyageurs	51
Rétroinformation des partenaires du CNR en Guyane	51
Pôle Zones non endémiques : Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière	51
5.2. Conseil et expertise aux autorités sanitaires	51
Pôle Zones non Endémiques.....	51
Pôle Zones Endémiques : Laboratoire associé Institut Pasteur de la Guyane	52
5.3. Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public).....	52
6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR	54
6.1. Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR.....	54
Caractérisation de la mobilité des habitants et son impact sur le portage de parasites dans la zone transfrontalière Guyane/Brésil	54
Dynamique temporelle et spatiale des lignées clonales de <i>Plasmodium falciparum</i> au Guyana	54
Pronostic de l'hyperparasitémie isolée à <i>P.falciparum</i> dans le paludisme grave d'importation de l'adulte en France..	55
Evaluation of the Ampliflash® Malaria assay for the molecular diagnosis of Malaria	55
Evaluation de l'EasyNAT® Malaria dans le diagnostic moléculaire du paludisme d'importation	56
Étude de la résistance à la pyriméthamine chez <i>Plasmodium ovale</i> spp.	57
Analyse de la diffusion en Afrique subsaharienne des principales mutations identifiées dans les gènes <i>pcdhfr</i> et <i>powdhr</i>	57
Développement d'un protocole permettant l'amplification des microsatellites de <i>P. ovale curtisi</i>	57
Evaluation de l'activité antipaludique in vitro de la molécule MNHN CH0561 sur <i>P. falciparum</i>	58
Etude de l'influence de la dihydro-artémisinine sur la patatin-likér phospholipase 1	58

Spectrométrie de masse MALDI-TOF pour caractériser les anophèles vecteurs du paludisme	59
Poursuite des projets concernant le diagnostic microscopique du paludisme assisté par IA, OT4D et Smart-malarIA (cf rapport 2023)	59
Recherche bibliographique et revue de synthèse concernant la lutte contre le paludisme entre 1900 et 2022	60
Criblage in vitro de nouveaux composés potentiellement antipaludiques et développement de nouveaux antipaludiques	61
Identification et validation de nouveaux marqueurs moléculaires de résistance aux antipaludiques	61
6.2. Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	61
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux ...	66
8. Programme d'activité pour les années suivantes	67

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1. Activités d'expertise sur les isolats envoyés aux différents laboratoires du CNR paludisme.	15
Tableau 2 : Cas déclarés et cas estimés de paludisme en France hexagonale, tendances évolutives 2013 -2024.....	29
Tableau 3 : Principales caractéristiques des patients avec un cas de paludisme déclaré dans la base du CNR du paludisme de 2019 à 2023.	31
Tableau 4 : Distribution des cas de paludisme et des espèces plasmodiales dans l'année, France hexagonale, 2024.	33
Tableau 5 : Traitement curatif en première intention des accès palustres simples, France métropolitaine, 2024.	35
Tableau 6 : Traitement curatif en première intention des accès palustres graves, France métropolitaine, 2023.	36
Tableau 7 : seuils de chimiosensibilité et répartition des isolats testés en fonction de leur CI_{50} aux antipaludiques.	39
Tableau 8 : Proportion de souches sauvages <i>pfcr1</i> (K76T) par année et par pays ayant un effectif représentatif en 2024.....	41
Tableau 9 : Proportion de souches ayant un haplotype N86-184F ou 86Y-Y184 <i>pfmdr1</i> par année et par pays ayant un effectif représentatif en 2024.	42
Tableau 10 : Corrélation des réponses in vitro de <i>P. falciparum</i> à la pyronaridine (PY), chloroquine (CQ), la monodéséthyl-amodiaquine (mAQ), et la méfloquine (MQ). * coefficient de corrélation de Pearson.	46
Figure 1 : Organigramme du CNR paludisme.	10
Figure 2 : Nombre d'isolats reçus au Pôle Zones endémiques en provenance du plateau des Guyanes, entre 2012 et 2024	13
Figure 3 : Évolution du paludisme d'importation, cas déclarés (bleu foncé), estimés (bleu clair), France hexagonale 2004-2024.....	19
<i>Figure 4 : Nombre de cas de paludisme en Guyane et niveau d'exhaustivité du CNR entre 2012 et 2024.</i>	20
Figure 5 : Réseau de partenaires guyanais et carte du risque de paludisme en Guyane, septembre 2023.....	23
Figure 6 : Distribution des hôpitaux correspondants du CNR du paludisme en France hexagonale pour l'année 2024, N=74 (les centres des grandes villes Paris, Marseille, Lyon sont groupés).....	24
Figure 7. Nombre de cas déclarés par centre correspondant au CNR du paludisme en France hexagonale pour l'année 2024, N=74	25
Figure 8 : Évolution du nombre de cas de paludisme en Guyane entre 2014 et 2024.	26
Figure 9 . Affichage déployé, réunion de sensibilisation et prélèvements de patients.....	27
Figure 10 : Distribution des cas de paludisme déclarés par les correspondants du réseau du CNR du Paludisme en France métropolitaine en fonction des trois grands profils épidémiologiques pour l'année 2024.....	29
Figure 11 . Évolution du paludisme d'importation, cas déclarés (bleu foncé), estimés (bleu clair), France hexagonale 2004-2024.....	30
Figure 12 : Répartition des cas de paludisme importés par âge et par sexe en fonction de l'origine africaine (a) ou caucasienne (b), CNR du paludisme, France métropolitaine, année 2024, n = 3007 .	31
Figure 13 : Distribution des cas de paludisme dans l'année, France hexagonale, 2024.	32
Figure 14 : Nombre et proportion par espèce identifiée en 2024, n=3007, France métropolitaine.	33
Figure 15 : Principaux pays de contamination en 2024, France métropolitaine	34
Figure 16 : Répartition par type d'accès en 2023, n=2898 France métropolitaine.	36

Figure 17 : Evolution annuelle en proportion des cas de paludisme en comparaison des cas de grippe et distribution mensuelle en proportion des cas de paludisme simples (rose) et graves (rouges), France hexagonale, 2024.	37
Figure 18 : A. Tendance in vitro de la sensibilité naturelle de <i>P. falciparum</i> à la pyronaridine en Guyane, 2009-2023. B. Sensibilité à la pyronaridine en fonction du génotype du gène <i>pfmdr1</i> à la position 1034.	46
Figure 19 : Réunion nationale du CNR Paludisme, 12 mars 2025, Paris	50

Résumé analytique

Faits marquants

En 2024, 3 007 cas (2 993 patients) de paludisme importé en France hexagonale ont été déclarés au CNR du paludisme, un chiffre stable par rapport à 2023 (n=3012). Ajouté à cela, 14 cas présumés autochtones ont également été déclarés. Les personnes infectées sont majoritairement originaires d'Afrique subsaharienne (87,7 %). Le nombre de cas en provenance des Comores est en nette augmentation (n = 222, 7,5 %) par rapport à 2023 (n = 91, 3,0 %) ; aucun cas n'est signalé en relation avec une contamination locale à Mayotte depuis 2021. L'espèce *Plasmodium falciparum* est responsable de 87,4 % des cas, soit une proportion stable par rapport à 2023 (87,7 %). La proportion de cas de *Plasmodium vivax* reste très faible (2,3 %). Les taux de *Plasmodium ovale* (5,4 %) et de *Plasmodium malariae* (2,9 %) restent inchangés par rapport à 2023. Un accès à *Plasmodium knowlesi* a été signalé en 2024 chez un patient de retour d'un séjour de 13 jours en Thaïlande et aux Philippines. À la différence des cas précédemment décrits en France, le patient déclare ne pas avoir passé de nuit en zone forestière. Le nombre et la proportion des accès graves restent stables en 2024 (n = 495, 16,7 %) par rapport à 2023 (n = 512, 17,7 %). Neuf décès ont été notifiés pour une létalité globale de 3 pour mille, soit une valeur habituelle (moyenne des dix dernières années d'environ 4 pour mille) bien moins élevée que celle de 2023 (19 décès, soit 6,3 pour mille). Conformément aux recommandations nationales, les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (1 990 patients traités pour 2 202 patients évalués, soit 90,4 %) et d'artésunate intraveineux (382 patients traités pour 462 patients évalués, soit 82,7 %) sont les médicaments de première ligne pour le traitement respectivement des accès simples et graves. Le nombre d'échecs thérapeutiques est limité et ils ne sont pas imputables à une résistance médicamenteuse confirmée. Au niveau de la sensibilité des isolats de *P. falciparum*, une proportion importante des parasites est de sensibilité diminuée à la méfloquine sans conséquence rapportée sur l'efficacité prophylactique ou thérapeutique. La prévalence des mutations associées à la résistance aux antipaludiques en 2024 est faible, avec seulement un isolat muté PfK13 acquis en Ouganda. Le nombre d'échecs thérapeutiques déclarés par le réseau de correspondants est limité ; aucune résistance parasitaire avérée n'a été démontrée sur ces cas.

Au total, en 2024, on assiste à une stabilisation du nombre de cas déclarés par le réseau, avec cependant une probable légère augmentation des cas estimés, compte tenu des variations survenues dans le réseau de correspondants. Le nombre de cas graves reste stable à un niveau élevé, mais le nombre de décès est revenu à des valeurs habituelles. Les différentes alertes et actions menées par le CNR du paludisme et les sociétés savantes pour mobiliser la communauté médicale semblent avoir eu l'impact escompté (références). Cependant, le CNR du paludisme rappelle que le paludisme d'importation est en augmentation en France métropolitaine depuis 2012. Il a en fait progressé de 62%, passant de 1856 cas déclarés en 2012 à 3007 en 2024 à correspondants identiques. Il concerne dans près de 90 % des cas des personnes originaires d'Afrique subsaharienne qui visitent leur pays d'origine. Les zones visitées, à très fort risque palustre, les modalités de séjour, plus longues et probablement plus proches du mode de vie local (visite de la famille et des amis), ainsi qu'une chimioprophylaxie inexistante ou mal suivie sont des déterminants probables de ce constat. Une étude prospective visant à décrire le profil des voyageurs se rendant dans les zones d'endémie, leurs types de séjour et leurs pratiques en matière de prophylaxie du paludisme serait déterminante pour mettre en place des actions de santé publique efficaces. Le CNR va se mobiliser pour proposer ce type d'étude d'ici la fin de la mandature actuelle.

En Guyane, après une importante reprise de la transmission fin 2023, le nombre de cas de paludisme s'est maintenu en 2024 avec 438 cas déclarés parmi lesquels 396 ont été reçus au CNR du paludisme soit un niveau d'exhaustivité toujours important à 90,4% des cas. *P. vivax* a été responsable de la totalité

des cas contractés en Guyane. Il est à noter 16 cas de paludisme d'importation : un cas à *P. ovale* en provenance de Côte d'Ivoire et 15 cas à *P. falciparum* dont trois cas en provenance de l'état d'Amapá au Brésil et 12 en provenance d'Afrique centrale et de l'ouest.

Les campagnes de dépistage actif se sont poursuivies en 2024, au village Favard (n=131) sur la commune de Roura, à PK6 Degrad Saramaka à Kourou (n=129) et à St Elie (n=19). Ces campagnes ont permis de diagnostiquer 34 personnes porteurs d'ADN parasite dont 58% de porteurs asymptomatiques. Ces campagnes ont été menées par les équipes mobiles du paludisme de la Croix Rouge et les patients pris en charge par ces mêmes équipes.

La surveillance des résistances s'est activement poursuivie en Guyane mais également sur des isolats du Guyana et du Venezuela. Les tests de survie ont été étendus à la molécule luméfantine qui fait l'objet, avec la pyronaridine, d'une étude approfondie puisqu'elles sont les seules molécules partenaires réellement efficace en Amazonie. Aucun signal particulier de résistance n'a été identifié et la résistance à la pipéraquine semble en net recul sur au Guyana 21% entre 2020 et 2023 vs 73% entre 2016 et 2017 ($p < 10^{-7}$).

Mots clés : paludisme, surveillance, France, Amazonie, traitement, décès

EXECUTIVE SUMMARY

Highlights

In 2024, 3,007 cases (2,993 patients) of malaria imported to mainland France were reported to the National Centre of Reference for Malaria (CNR), a stable number compared to 2023 (3,012). In addition, 14 suspected indigenous cases were reported. Most cases were from sub-Saharan Africa (87.7%). The number of cases from the Comoros is significantly higher ($n = 222$, 7.5%) than in 2023 ($n = 91$, 3.0%); no cases related to local contamination were reported in Mayotte since 2021. *Plasmodium falciparum* species is responsible for 87.4% of cases, a stable proportion compared to 2023 (87.7%). The proportion of *Plasmodium vivax* cases remains very low (2.3%). The proportions of *Plasmodium ovale* (5.4%) and *Plasmodium malariae* (2.9%) remain unchanged compared to 2023. In 2024, *Plasmodium knowlesi* was reported in a patient returning from a 13-day stay in Thailand and the Philippines. In contrast to the cases previously described in France, the patient reported that he had not spent any nights in a forested area. The number and proportion of severe cases remained stable in 2024 ($n = 495$, 16.7%) compared with 2023 ($n = 512$, 17.7%). Nine deaths were reported, with an overall case fatality rate of 3 per thousand, which is a usual value (the average over the last ten years is around 4 per thousand) and much lower than in 2023 (19 deaths, or 6.3 per thousand). According to national recommendations, artemisinin-based combination therapies (1,990 patients treated out of 2,202 evaluated, or 90.4%) and intravenous artesunate (382 patients treated out of 462 evaluated, or 82.7%) are the first-line treatments for uncomplicated and severe cases, respectively. The number of treatment failures is limited and not due to drug resistance. No changes are observed in in vitro susceptibility levels or in the prevalence of mutations associated with antimalarial resistance in 2024.

Overall, the number of cases reported by the network stabilizes in 2024, although there is a slight increase in the estimated number of cases due to changes in the network of correspondents. The number of severe cases remained stable at a high level, but the number of deaths returned to normal. The various alerts and actions carried out by the CNR Malaria and the scientific societies to mobilise the medical community seem to have had the desired effect (references). However, the CNR Malaria points out that imported malaria has been on the rise in metropolitan France since 2012. In fact, it has increased by 62%, from 1,856 reported cases in 2012 to 3,007 in 2024. Almost 90% of cases involve people from sub-Saharan Africa visiting their country of origin. The areas visited, which have a very high risk of malaria, the length of stay, which is longer and probably closer to the local way of life (visiting family and friends), and inadequate chemoprophylaxis are likely to be determining factors in this finding.

A prospective study describing the profile of travellers to endemic areas, their length of stay and their malaria prophylaxis practices would be crucial for the implementation of effective public health measures. The CNR will take steps to propose such a study by the end of the current mandate.

In French Guiana, following a significant resurgence in malaria transmission at the end of 2023, the number of cases remained stable in 2024 with 438 cases reported to Santé publique France. The National Reference Center for Malaria received 396 of them reflecting a high case completeness rate of 90.4%. *P. vivax* was responsible for all cases contracted in French Guiana. There was one case of *P. ovale* from Côte d'Ivoire and 15 cases of *P. falciparum*, three of which came from the state of Amapá in Brazil and 12 from Central and West Africa.

Reactive case detection continued in 2024 in the village of Favard (n=131, Roura municipality), at PK6 Degard Saramaka (n=129, Kourou municipality), and in St Elie (n=19). These campaigns identified 34 individuals carrying malaria DNA, of whom 58% were asymptomatic carriers. These campaigns and patient care were conducted by the mobile malaria teams of the Red Cross.

Monitoring of resistance was actively pursued in French Guiana, as well as on isolates from Guyana and Venezuela. Survival tests were extended to the molecule lumefantrine, which, along with pyronaridine, is the subject of an in-depth study since they are the only effective partner molecules in Amazonia. No signs of resistance were identified, and resistance to piperazine appears to be significantly decreasing in Guyana, 21% entre 2020 et 2023 vs 73% entre 2016 et 2017 ($p < 10^{-7}$).

Key words: malaria, surveillance, France, Amazonia, treatment, death

1. Missions et organisation du CNR

1.1. Organigramme

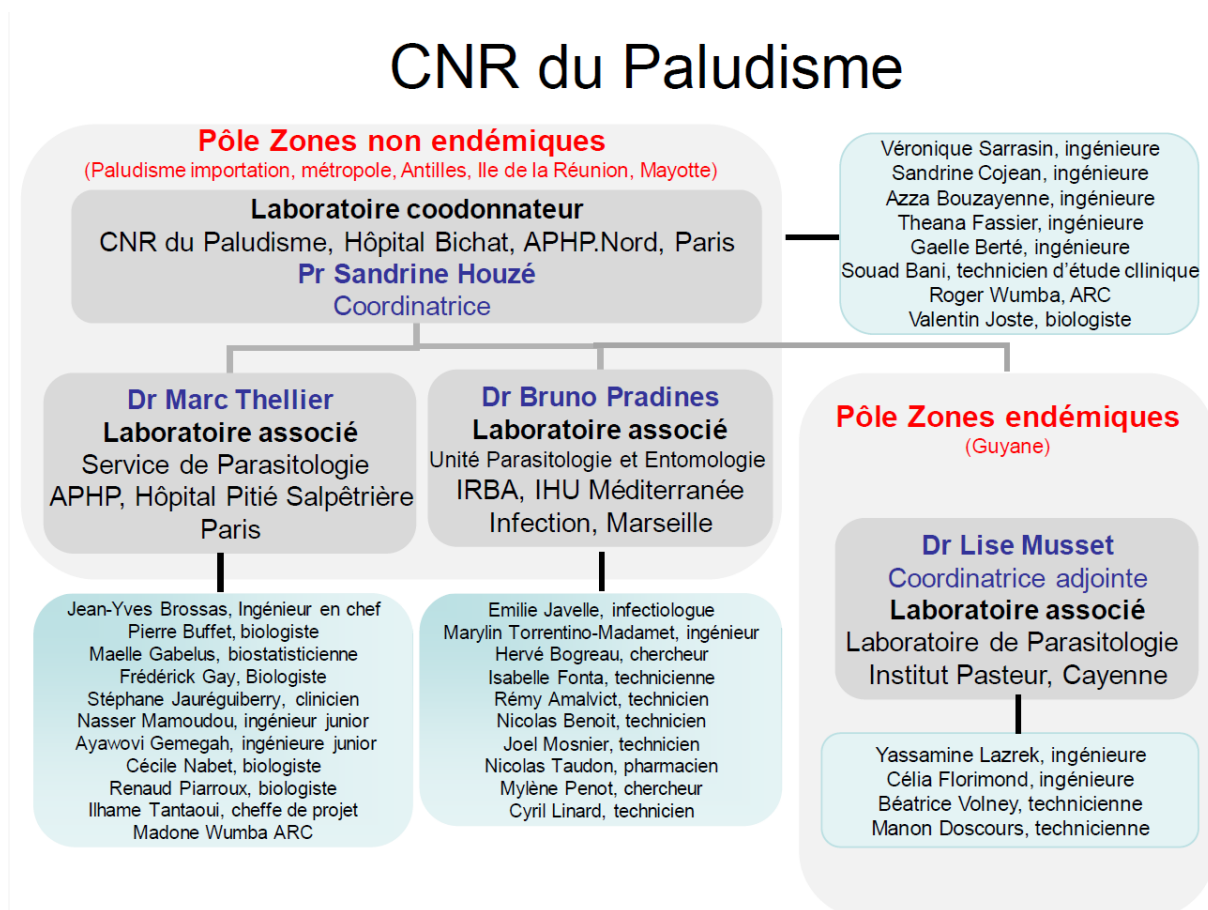


Figure 1 : Organigramme du CNR paludisme.

1.2. Mission et organisation

L'organisation du CNR du paludisme en 4 laboratoires (un laboratoire coordonnateur et 3 laboratoires associés (Annexe 1), répartis en 2 pôles, le pôle « zones non endémiques » et le pôle « zones endémiques » n'a pas été modifiée. Les annexes ont été mises à jour concernant les équipes et la taille des collections.

1.3. Démarche qualité

En conformité avec l'article L. 6221-1 du Code de la santé publique qui rend obligatoire l'accréditation des laboratoires de biologie médicale sur l'ensemble de l'activité qu'ils réalisent, le laboratoire coordonnateur de Bichat (8-3490), le laboratoire associé de la Pitié-Salpêtrière (8-3253) et le laboratoire de parasitologie de l'Institut Pasteur de la Guyane (8-3373) sont accrédités.

Au laboratoire coordonnateur de Bichat, le diagnostic du paludisme et l'antipaludogramme sont dans le champ de l'accréditation. Au pôle zones endémiques, les PCR pour le diagnostic sont accréditées

depuis 2017 et le système de management de la qualité déployé à l'ensemble de nos activités y compris recherche et santé publique même si toutes les techniques utilisées pour la surveillance, sans rendu nominatif, sont hors champ d'accréditation. La traçabilité et la double vérification sont aujourd'hui la norme dans toutes nos activités y compris "recherche".

L'IRBA a engagé un processus de certification globale des activités en particulier des activités rattachées au CNR Paludisme. L'unité parasitologie et entomologie est certifiée Iso 9001. Le dernier audit de l'unité par l'AFNOR date du le 4 avril 2024. Le système managérial de l'unité a été audité mais aussi la qualité et la maîtrise des risques (dont la gestion du matériel : contrôle température par sonde de toutes les enceintes thermiques froides ou chaudes (+4°C, -20°C, -150°C, incubateurs à 37°C) avec report téléphonique et gestion informatisée de toutes les non-conformités, contrôle des gaz par sonde (incubateurs CO2 et O2), contrôle annuel des balances niveau accréditation, contrôle annuel des pipettes niveau accréditation...). L'unité UPE s'est engagée dans un processus d'accréditation selon la norme ISO 15189 pour le diagnostic du paludisme. L'unité de Développement Analytiques et Bioanalyse est engagée dans une démarche de bonne pratique de laboratoire. En 2023, elle a commencé à participer aux essais inter-laboratoires (Round Robin) organisés par le réseau international sur la résistance aux antipaludiques (WWARN).

2. Activités d'expertise

Principaux faits marquants en 2024 pour la France hexagonale.

- 3 007 cas de paludismes importés déclarés par le réseau du CNR du paludisme, stable par rapport à 2023 (n = 3 012)
- 6 160 cas estimés en tenant compte de l'évolution du réseau de correspondants (proportion de cas déclarée 48,8 % versus 49,5 % en 2023)
- 14 cas présumés autochtones ont été déclarés par les correspondants
- 87,7 % des cas concernent des sujets originaires d'Afrique sub-saharienne
- 97,8 % des cas sont en lien avec un séjour en Afrique sub-saharienne
- 1 cas à *P. knowlesi* au retour d'un séjour Philippines/Thaïlande
- 495 cas graves (16,7%), stable par rapport à 2023 (512 cas, 17,7%)
- 9 décès, stable par rapport aux années précédentes (en diminution /2023 n = 19)
- 41 cas déclarés chez les militaires (1,5%), en augmentation, en 2023 (n = 21, 1%)
 - 3 % de cas submicroscopiques
 - 90 % d'accès palustres simples traités par les CTA
 - 83 % des accès palustres graves sont traités par artésunate intraveineux
 - 1 isolat muté sur le gène *pfk13* associée à la résistance aux CTA (cas au retour de l'Ouganda)
 - <1% d'échecs thérapeutiques associés aux traitements par les CTA, et non associés à une résistance moléculaire démontrée

Principaux faits marquants en 2024 pour la France non endémique

- 0 cas lié à une transmission autochtone pour les départements de la Guadeloupe, la Martinique, la Réunion
- 0 cas lié à une transmission autochtone pour la 4^{ème} année consécutive à Mayotte.

Pôle Zones non Endémiques - Contexte et éléments clé

Le niveau de transmission étant resté soutenu, un grand nombre d'échantillons ont été reçus au laboratoire notamment dans le cadre des campagnes de dépistage actif (qui ont mobilisé de manière hebdomadaire toute l'année l'équipe), de suivi de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques ou des demandes de diagnostic par PCR en cas de diagnostic compliqué. Des isolats en provenance de Venezuela ont également été reçus.

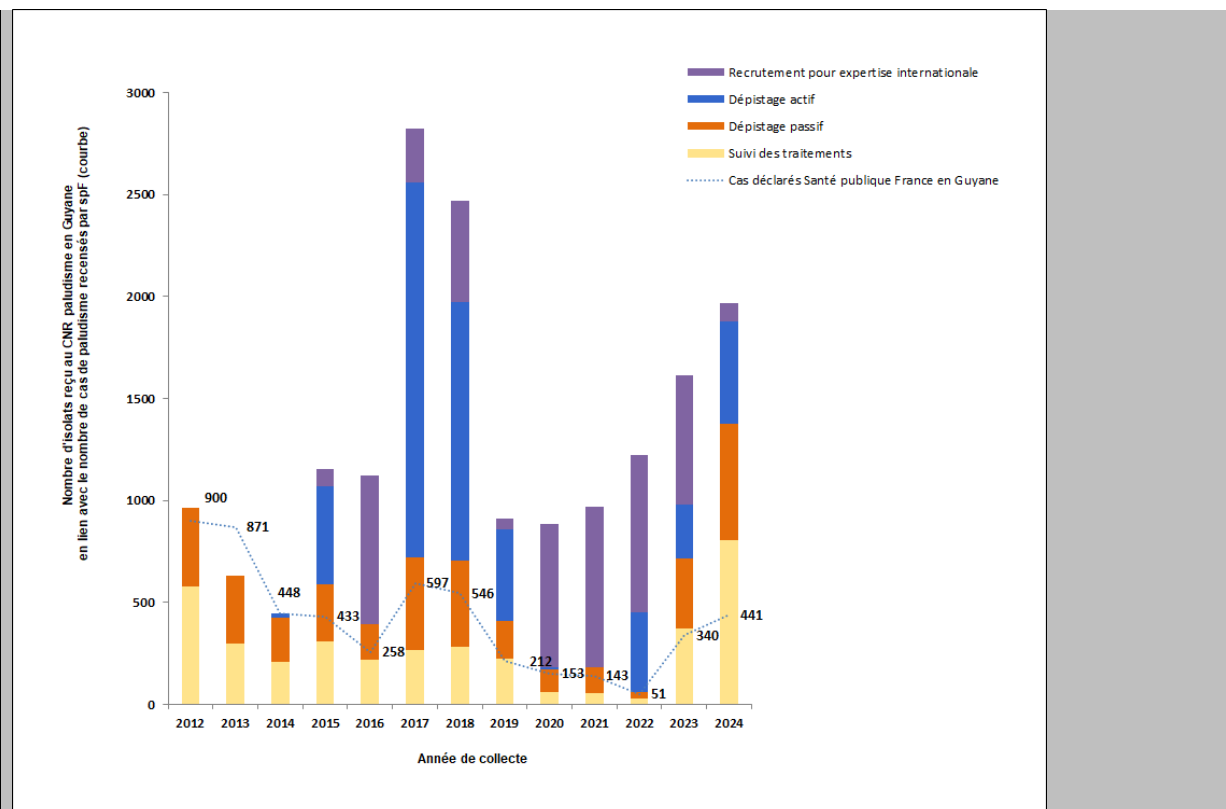


Figure 2 : Nombre d'isolats reçus au Pôle Zones endémiques en provenance du plateau des Guyanes, entre 2012 et 2024

Courbes : nombre de cas déclarés à SpF en région (recueil exhaustif des cas). Histogrammes : nombre d'isolats reçus en fonction des différentes activités déployées.

2.1. Evolution des techniques

Détection des délétion *pfhrp2* et *pfhrp3* par PCR temps réel

Le laboratoire coordinateur de Bichat a confirmé l'identification des espèces plasmodiales par PCR temps réel sur tous les échantillons transmis. La PCR développée pour la détection des délétions HRP2/HRP3 dans l'expertise des discordances entre la détection de l'HRP2 par immunochromatographie et le diagnostic d'un accès palustre à *P. falciparum* a été mise en oeuvre sur des échantillons sélectionnés.

Le laboratoire associé au CNR de Marseille a également développé une PCR pour la détection des délétions HRP2/HRP3 dans l'expertise des discordances entre la détection de l'HRP2 par immunochromatographie et le diagnostic d'un accès palustre à *P. falciparum*. Il a aussi optimisé ses protocoles pour l'analyse en NGS.

Amplicon sequencing pour l'analyse des marqueurs de résistance à haut débit

Pour la détection des marqueurs moléculaires de résistance, ce même laboratoire a développé un protocole d'Amplicon Sequencing permettant la détection en une seule série de l'ensemble des marqueurs d'intérêt : ce protocole a été appliqué à une fraction des prélèvements pour l'année 2024 et sera étendu pour les années à venir.

Diagnostic du paludisme par LAMP

Le laboratoire associé de la Pitié Salpêtrière a développé une technique d'amplification génique en boucle LAMP. Après une technique d'extraction efficace, dénommée « Fast CNRPSL », et rapide qui

nous permet d'extraire l'ADN total en moins de 20 mn, les extraits d'ADN sont soumis à une amplification par LAMP Biplex en temps réel. Après une première évaluation positive sur site en comparaison de la PCR en temps réel maison du service la technique est maintenant évaluée en comparaison de deux techniques LAMP commerciales : Alethia® Malaria Meridian Bioscience et Ampliflash® Malaria de Biosynex.

Ajustement du test isotopique pour déterminer la sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* à la pipéraquline

Pour évaluer la sensibilité aux antipaludiques des isolats reçus au CNR, le laboratoire de parasitologie de l'Institut Pasteur de la Guyane utilise la méthode standard des tests isotopiques. Néanmoins, l'évaluation du niveau de résistance à la pipéraquline n'était pas fiable et souvent ininterprétable. Pour pallier cette difficulté, le laboratoire a optimisé son protocole de test pour inclure une plus large gamme de concentration en pipéraquline à partir d'une solution stock préparée en milieu de culture. Ces changements ont permis l'obtention de courbes d'inhibition complètes y compris pour les isolats résistants à la pipéraquline (PSA>10% et mutants *pfcr1* C350R). Un travail est en cours afin de réévaluer le seuil de résistance à la pipéraquline avec un panel d'isolats, sensibles, intermédiaires et résistants en PSA. Ce seuil pourra être nommé, "de résistance" et non de sensibilité diminuée car il sera corrélé aux résultats des tests de survie et à des données d'efficacité thérapeutique *in vivo* pour certains isolats. Résultats prévus fin 2025.

Test de survie à la luméfandriline

Compte tenu de l'importance mondiale de la luméfandriline dans le traitement des infections à *P. falciparum* le laboratoire associé de Guyane a choisi d'ajouter cette molécule à notre panel de test de survie. Nous ne disposons actuellement pas de données suffisantes issues de parasites de sensibilité diminuée ou résistants pour définir un seuil d'interprétation adéquate. Nous sommes pour l'heure en train d'accumuler les données pour affiner nos critères d'interprétations.

2.2. Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

Le laboratoire coordonateur de Bichat a participé à l'évaluation de deux nouveaux systèmes de détection rapide de l'ADN plasmodial : EasyNAT® Malaria (Appolon Biotech) et Ampliflash® Malaria (Biosynex)

A. Bouzayene *et al.* Evaluation de l'EasyNAT® Malaria dans le diagnostic moléculaire du paludisme d'importation. 44ème RICA1 16 et 17 décembre 2024 Paris

Le laboratoire associé de Marseille continue à évaluer les nouveaux tests de diagnostic rapide pour une utilisation sur le terrain.

Madamet M *et al.* Comparison of SD Bioline Malaria Ag Pf/Pan and AcroMalaria PF/PV/Pan with microscopy and real time PCR for the diagnosis of human *Plasmodium* species. *Diagnostics* 2024,14,721.

2.3. Techniques transférées vers d'autres laboratoires

En 2024, aucune technique n'a fait l'objet d'un transfert.

2.4. Collections de matériel biologique

Cf Annexe 4

2.5. Activités d'expertises

Le CNR reçoit des prélèvements sanguins par les laboratoires d'un réseau de correspondants hospitaliers et privés (en Guyane) pour confirmation des espèces infectantes et/ou participation à la surveillance de la sensibilité aux antipaludiques (cf 2.6). Enfin, dans le cadre de ses nouvelles missions de surveillance des agents transmissibles par le don du sang ou les transplantations, le CNR reçoit des prélèvements pour la qualification des donneurs. Ces différentes activités sont détaillées ci-après.

Expertise des cas de paludisme d'importation.

Les correspondants hospitaliers après diagnostic d'un paludisme envoient leurs échantillons pour confirmation de ce dernier et participation à la surveillance de la sensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques (Tableau 1). Les laboratoires de ville en Guyane envoient dans ce même objectif et dans l'hexagone essentiellement pour confirmer l'espèce ou infirmer l'accès palustre.

Des prélèvements sont également reçus dans le cadre de la surveillance de la transmission du paludisme par les produits du corps humain (sang ou organes).

Les résultats de confirmation du diagnostic sont transmis aux correspondants via le serveur de déclaration des cas dans les 7 jours suivant la réception des prélèvements et par courrier pour le laboratoire associé au CNR de Marseille. En cas de résultats pouvant être à l'origine d'une modification de la prise en charge initiale, les correspondants sont contactés directement. En Guyane, les résultats sont rendus sous 5 jours lorsque la demande de PCR diagnostique a été expressément formulée par le correspondant. Sinon les PCR sont réalisées par série, au fil de l'eau et avec pour seul objectif d'analyser une fois par an les discordances diagnostiques observées.

Pour le pôle zone endémique, seuls les échantillons importés d'autres continents figurent dans ce tableau ainsi que les demandes dans le cadre d'une transplantation d'organe.

Tableau 1. Activités d'expertise sur les isolats envoyés aux différents laboratoires du CNR paludisme.

Activités d'expertise	Total	2024		Caractérisation
Nbre d'isolats reçus J0	3710	2038	BCB	BCB : 2038 PCR diagnostiques (dont 55 pour l'EFS)
		348	PSL	
		752	IRBA	572 PCR diagnostiques (dont 35 en urgence)
		572	IPG	
Nbre d'isolats reçus en lien avec le suivi de l'efficacité thérapeutique	1471	98	BCB	BCB : 37 cas d'échecs
		377	PSL	PSL : suivi de la PADH
		191	IRBA	IRBA: 15 cas d'échecs supposés
		805	IPG	IPG: 40 cas d'échecs supposés ou de reviviscences observées (100% <i>P. vivax</i>)
Origine	172	79	Hôpitaux correspondants du réseau du CNR	1 PMO Guyane – 4 PMO hexagone
		41	Hôpitaux non correspondants	
		22	Labos privés hex.	
		11	Correspondants Guyane	
		5	PMO	

		14	EFS		
Espèces confirmées (par PCR)	3065	466	<i>P. vivax</i>	BCB IRBA Guyane	386
		162	<i>P. ovale</i>		1
		93	<i>P. malariae</i>		0
		2304	<i>P. falciparum</i>		16
		1	<i>P. knowlesi</i>		
		39	Infections mixtes		0
Dépistage actif en zone de transmission guyanaise	325	131	Favard (Roura)	4 Pv	
		129	Dégrad Saramaka (Kourou)	27 Pv ; 2 Pf	
		46	Population orpailleurs	1 Pf ; 1 Pv	
		19	Saint Elie	1 Pv	
Phénotypage tests chimiosensibilités <i>P. falciparum</i>	632	319	BCB	19,3 % des <i>P. falciparum</i> reçus	
		299	IRBA	46,9%% des <i>P. falciparum</i> reçus	
		14	IPG	52,9% des falcis reçus	
Phénotypage tests de survie <i>P. falciparum</i>	88	0	BCB	Aucun isolat reçu en qualité	
		5	IRBA	0.01% des <i>P. falciparum</i> reçus	
		83	IPG	35,3% des falcis reçus	
Génotypage <i>P. falciparum</i> sur les isolats français	1019	361	BCB	Génotypage des gènes de résistance <i>pfcr1</i> , <i>pfdhfr</i> , <i>pfmdr1</i> , <i>pfcytb</i> , <i>pfpm2</i> , <i>pfk13</i> . Suivi des délétions <i>pfhrp</i> en lien avec le diagnostic par tests rapides.	
		638	IRBA		
		20	IPG		
Séquençage génome entier	49	0	BCB	Pour caractérisation des foyers et enquêtes concourant à la surveillance	
		7	IRBA		
		42	IPG		
Expertises internationales	567	63	Isolats Opex IRBA	Diag-Marqueurs de résistance	
		185	Cameroun IRBA	Diag-Marqueurs de résistance	
		231	Congo IRBA	Diag-Marqueurs de résistance	
		88	Venezuela-IPG	Surveillance résistance (<i>pfk13</i>) et <i>pfhrp</i>	

BCB: Bichat Claude Bernard, IPG: Institut Pasteur de la Guyane ; IRBA : Institut de Recherche Biomédicale des Armées ; Opex: Opérations extérieures des Armées françaises ; PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne (Polymerase Chain Reaction) ; *Pf* : Plasmodium falciparum ; *pfcr1* : gène codant le transporteur de résistance à la chloroquine ; *pfcytb* : gène codant le cytochrome *b* en lien avec la résistance à l'atovaquone ; *pfdhfr* : gène codant pour la protéine dihydrofolate réductase en lien avec la résistance au proguanil ; *pfhrp* : gènes codant les protéines riches en histidine 2 et 3 en lien avec la détection de *Pf* par certains tests de diagnostic rapide ; *pfk13* : gène codant pour la Kelch protéine en lien avec la résistance aux artémisinines ; *pfmdr1* : gène codant la protéine de résistance multiple aux antipaludiques en lien avec la résistance aux amnio-4-quinoléines essentiellement ; *pfpm2* : gène codant la protéine plasmepsine 2 en lien avec la résistance à la pipéraquline ; PSL: Pitié Salpêtrière ; Pv : *Plasmodium vivax*.

Analyse de recours pour la prédiction et le suivi de l'hémolyse retardée post artésunate PADH
 L'artésunate intraveineux est le traitement de première intention du paludisme grave en France. La molécule est responsable d'un effet indésirable grave fréquent : une anémie retardée survenant après le traitement, la PADH. La survenue de la PADH peut être prédite par la mesure, entre le J1 et le J7, du taux d'hématies pitées, débarrassées par la rate du parasite mort, et remises en circulation. Nous avons développé et adapté une méthode de diagnostic en cytométrie en flux (CF) pour un usage médical. La technique est disponible comme un examen spécialisé de recours pour toutes les structures de soins en charge des patients. Les échantillons du J0 et du suivi (J3, J7, J14, J21 et J28) sont adressés au CNR du paludisme qui réalise la technique et rend le résultat dans le temps clinique.

En 2024, le laboratoire associé site Pitié-Salpêtrière a reçu 725 échantillons de 348 patients en accès grave, adressés par 58 hôpitaux pour une recherche d'hémolyse post traitement par artésunate ou par un médicament comportant un dérivé d'artémisinine (PADH), stable (-7%) par rapport à 2023 (Cf Annexe 1 pour le détail). On notera que parmi les centres demandeurs pour cette analyse de recours 12 sont extérieurs au réseau du CNR du paludisme. Un contrôle microscopique en GE et FSM a été réalisé sur chaque échantillon. Les échantillons de J0 ont été vérifiés en PCR espèce (TaqMan maison), tous positifs à *P. falciparum* sauf 3, 2 *P. ovale* et un *P. malariae*.

Les analyses de cytométrie en flux pour la mesure de la parasitémie et de la pitémie (comptage du nombre de globules rouges qui ont été parasités par *P. falciparum* et remis en circulation après que le parasite ait été tué par le médicament) ont été interprétables pour 716 échantillons (97,4%), de 342 patients. Les 9 échantillons qui n'ont pas été pris en charge par cette technique étaient fortement hémolysés dans 5 cas ou positifs à une autre espèce que *P. falciparum* dans 4 cas.

Analyses et résultats de l'expertise pour l'année 2024 en comparaison de l'année 2023

	Nombre d'échantillons Adressés au CNR	Patients avec échantillons adressés	Ratio echt/pat
2023	787	365	2,2
2024	725	348	2,1
	1512	713	

La prédiction de la PADH a pu être réalisée pour 200 patients (au moins un échantillon adressé entre le J2 et le J8). Dans 56 cas (28%), la pitémie supérieure à 4% était en faveur de la survenue d'une PADH entre le J9 et le J21. Les analyses sont effectuées dans le temps clinique pour une large majorité (moins de 8 jours entre le prélèvement et le rendu de résultat). Les délais de transmission des échantillons (entre le prélèvement et la réception au laboratoire) sont de 3,42 jours en moyenne, 2,5 en médiane IQ25 1j et IQ75 4j. Les délais de rendu de résultat sont de 2,2 jours en moyenne, 2 jours en médiane, IQ25 1j et IQ75 4j. Les services prescripteurs ont été alertés du risque. L'évolution clinique des patients a pu confirmer, lorsque les données étaient disponibles, la survenue de la PADH dans les jours qui ont suivi.

2.6. Activités de séquençage

Pour le détail du volume des séquençages réalisés, cf Tableau 1.

Le CNR a accès aux plateformes de séquençage suivantes :

- IHU Méditerranée Infection et expertise bio-informatique associée,
- BIOMICS Institut Pasteur et expertise bioinformatique du Hub associé,
- Laboratoire associé de Marseille (Sanger),

- Plateforme de génétique de l'hôpital Bichat (Pr C Kannengiesser),
- Société BioFidal (Lyon),
- Société Genewiz (Sanger).

Le CNR a accès aux expertises bio-informatiques suivantes :

- Romain Coppée, maître de conférence de l'université de Rouen et partenaire du CNR,
- Bioinformaticiens de l'IHU Méditerranée Infection et du laboratoire associé de Marseille,
- Bioinformaticiens du hub bioinformatique de l'Institut Pasteur à Paris

Le CNR fait appel à ces techniques à des fins de santé publique afin de répondre à des questions de recherche en santé publique telles que :

- La recherche de marqueurs de résistance associés aux échecs thérapeutiques ou après pressions médicamenteuses,
- L'analyse de la diversité génétique des isolats pour identifier l'origine géographique des parasites
- L'analyse de la diversité génétique des isolats afin d'établir une phylogénie (ex: *P. ovale*) ou comprendre la dynamique des zones de transmission guyanais ou caractériser des reviviscences.

Les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, serogroupe/serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...) sont des analyses phylogénétiques, des comparaisons à des souches de référence en cas de recherche de marqueurs de résistance, des comparaisons d'isolats entre eux lors de l'investigation de reviviscences ou de foyers de transmission ou encore d'évolution à la suite de pressions médicamenteuses.

Séquençage utilisé à des fins d'investigation d'épidémies : 42 en 2024.

Séquençage utilisé à des fins de surveillance : 361 séquençages de *P. falciparum* pour analyse des gènes de résistance ; 7 NGS complet pour échecs. 1240 génotypes des gènes de résistance *pfcr1*, *pfldhfr*, *pfmdr1*, *pfcytb*, *pfpm2*, *pfk13*.

Les séquences génomes assemblés ou séquences brutes (fastQ files) sont stockées sur des NAS, sauvegardés en miroir dans des bâtiments différents des institutions où se situent les laboratoires du CNR. Elles sont aussi stockées dans la base European Nucleotide Archive (ENA) avec les métadonnées disponibles associées et dans Genbank.

Partage de séquences produites par les CNR : Ces fichiers sont pour partie rendus publics lorsque les résultats sont publiés. Pour le reste, ils sont partagés lors de collaborations scientifiques.

3. Activités de surveillance

Pôle Zones non endémiques – Eléments clés

Pour l'année 2024, un total de 3157 cas de paludisme a été déclaré au CNR du paludisme par les correspondants du réseau, en augmentation par rapport à 2023 (Figure 3). Parmi ces cas, 118 sont déclarés par des correspondants hors métropole, 15 sont à transmission autochtone, probables ou confirmés et 19 ont été exclus en l'absence de preuve parasitologique de l'accès.

En 2024, les cas concernent principalement les sujets d'origine africaine (87,7%), résidant en France ou arrivant d'Afrique, en légère augmentation par rapport à 2023 (84,7%). Les cas ont été majoritairement contractés en Afrique Sub-saharienne (97,8%). L'espèce *P. falciparum* est majoritaire (87,4%), stable par rapport à 2023 (87,7%). La répartition des autres espèces varie peu. Un cas à *Plasmodium knowlesi* a été rapporté par le réseau en 2024.

Quatre cent quatre-vingt-quinze cas (16,7%) ont été classés comme des accès graves, ayant entraîné 9 décès. Chiffres stables par rapport aux années antérieures.

Il n'y a pas eu de transmission autochtone sur l'île de Mayotte.

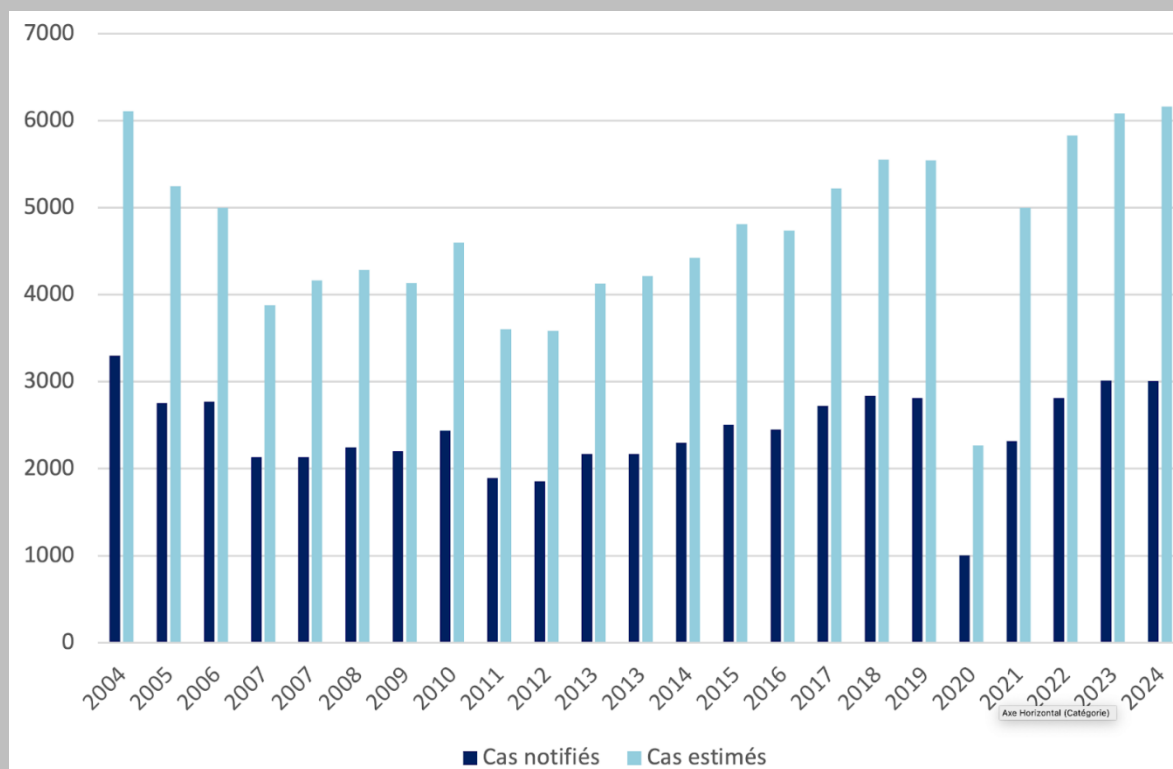


Figure 3 : Évolution du paludisme d'importation, cas déclarés (bleu foncé), estimés (bleu clair), France hexagonale 2004-2024

Pôle Zones Endémiques – Éléments clés

L'ensemble des activités de surveillance concernant la Guyane sont résumées dans le bulletin de rétro-information de l'année 2024 accessible dans les annexes et sur notre site internet pasteur-cayenne.fr. Depuis deux ans la Guyane a fait face à une importante reprise de la transmission qui a conduit à la mise en place d'équipe mobile paludisme et à la réalisation de différentes campagnes de dépistage actif. Le niveau d'exhaustivité du Pôle Zones Endémiques par rapport au nombre de cas déclarés en Guyane est resté très élevé malgré cette reprise de la transmission.

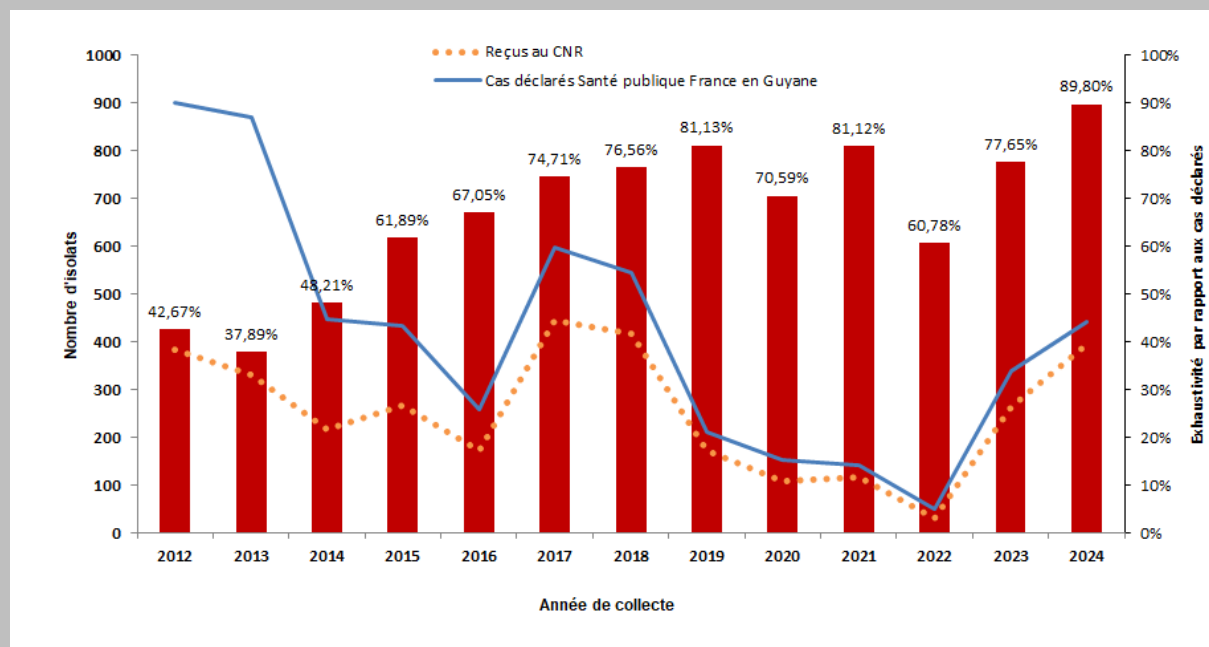


Figure 4 : Nombre de cas de paludisme en Guyane et niveau d'exhaustivité du CNR entre 2012 et 2024.

Courbe pleine : nombre de cas déclarés à Santé publique France en Guyane, pointillée : nombre d'isolats reçus, histogrammes : proportion d'isolats collectés en fonction du nombre de cas déclarés à Santé publique France.

Le niveau de sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* ne montre aucun profil différent de ceux décrits les années antérieures. Seule la luméfantine reste efficace dans la région avec potentiellement la pyronaridine, non commercialisée mais pour laquelle le CNR a effectué une étude poussée en 2024.

Contexte international : le rapport 2024 de l'OMS, sur les données 2023 confirme l'évolution négative et préoccupante de l'endémie palustre. Comme les années précédentes, le nombre de cas et l'incidence augmentent. En 2023, au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme est estimé à 263 millions (+11 millions par rapport à 2022) dans 83 pays et territoires (y compris la Guyane française) pour environ 600 000 décès (stable par rapport à 2022), presque tous dus à *P. falciparum*. En 2015, l'année de référence de la Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 (GTS), le nombre de cas de paludisme était estimé à 231 millions. La région africaine demeure la plus touchée, concentrant 94 % des cas et 95 % des décès, dont 76 % concernent des enfants de moins de cinq ans.

Les évolutions positives mises en avant dans le rapport 2024 sont les suivantes :

- Cinq pays ont été certifiés exempts de paludisme, Azerbaïdjan, Belize, Cabo Verde et Tadjikistan en 2023 et l'Égypte, troisième pays le plus peuplé d'Afrique, a atteint cet objectif en octobre 2024.
- Dans des zones avec une menace majeure de résistance aux médicaments antipaludiques (Grand Mékong), le Cambodge n'a signalé que 34 cas de paludisme indigène à *P. falciparum*, contre plus de 20 000 cas en 2017. La République démocratique populaire Lao et le Viêt Nam n'ont signalé que 85 et 60 cas, contre 4 000 et 2 800 cas respectivement en 2017.

- En Asie du Sud-Est, dans la même période, l'Inde a réduit son nombre de cas de 69 %, (de 6,4 millions à 2 millions).
- Dans la région Afrique de l'OMS, le Rwanda a réduit de 85 % son nombre de cas (de 4,9 à 0,75 millions), alors que le Libéria a enregistré une diminution de 44 %.
- En Amazonie, le Suriname était éligible fin 2024 à une certification de l'élimination du paludisme puisqu'exempt de cas autochtone depuis trois ans.
- Le déploiement du premier vaccin antipaludique, le RTS,S/AS01, a permis une réduction de 13 % des décès chez les jeunes enfants dans les zones où il a été administré. En octobre 2023, l'OMS a recommandé un deuxième vaccin, le R21/Matrix-M.

Les évolutions négatives mises en avant dans le rapport 2024 sont les suivantes :

- Dans la région des Amériques, une transmission de *falciparum* (signe d'un programme de contrôle en difficultés) toujours importante en Colombie (32 143 cas), au Venezuela (21 491 cas), au Brésil (21 491 cas), en Haïti (20 736 cas), au Guyana (9 192 cas) et au Pérou (3 481 cas).
- Une résistance croissante du *Plasmodium* aux médicaments antipaludiques et des vecteurs aux insecticides : Des marqueurs moléculaires de résistance aux dérivés de l'artémisinine ont émergés et sont en augmentation dans de nombreux pays en Afrique depuis ces cinq dernières années. En 2024, un article majeur confirmant la résistance clinique partielle à l'artémisinine en Ouganda a été publié, soulignant la nécessité de surveiller attentivement cette évolution et d'adapter les stratégies de traitement en conséquence¹. L'OMS signale que la résistance des vecteurs aux insecticides est répandue partout dans le monde et en augmentation, menaçant l'efficacité des principales méthodes de prévention, en particulier l'efficacité des moustiquaires imprégnées uniquement d'un pyréthrianoïde.
- Un nombre croissant de clones de *P. falciparum* mutants pour la protéine HRP2 en Afrique : Les variants de *P. falciparum* incapables d'exprimer HRP2, avec un risque de ne pas être détectés par les TDR, sont en augmentation.
- L'envahissement de l'Afrique par *Anopheles stephensi* : *An. stephensi* est une espèce d'anophèle vecteur du paludisme asiatique capable de s'adapter aux environnements urbains et à résister aux méthodes de contrôle traditionnelles. Elle pose un défi majeur pour les programmes de lutte contre le paludisme sur le continent (WHO initiative to stop *An. stephensi*²; Malaria Threats Map³ ; Emiru et al., Nature 2023⁴). Elle a été détectée initialement en Afrique de l'Est, à Djibouti en 2012, en Somalie en 2013, en Éthiopie et au Soudan en 2016, puis en Érythrée et au Kenya en 2022, mais également en Afrique de l'Ouest, au Nigéria en 2020 et au Ghana en 2022. Il est déjà responsable d'épidémies de grande ampleur dans des grandes citées en Afrique de l'Est (Djibouti, 2012, 2013, 2018, 2020 ; Dire Dawa, Éthiopie, 2022 ; Bossaso, Somalie, 2013, 2017, 2019, 2021 ; Khartoum, Soudan, 2016, 2019, 2021).
- Le changement climatique, avec des événements extrêmes : Le changement climatique devrait avoir un impact significatif sur la charge du paludisme en Afrique entre 2030 et 2049. Selon une analyse conjointe du Malaria Atlas Project et du Boston Consulting Group, le réchauffement climatique pourrait entraîner environ 554 000 décès supplémentaires dus au paludisme au cours de cette période, comparativement à un scénario sans changement climatique. Cette augmentation est principalement attribuée à la fréquence accrue des événements météorologiques extrêmes, tels que les inondations et les cyclones, qui perturbent les efforts de prévention et de traitement du paludisme⁵. Factuellement, les inondations au Pakistan en

¹ <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2826317>

² <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-GMP-2022.06>

³ <https://apps.who.int/malaria/maps/threats/#/stories?theme=invasive>

⁴ <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02641-9>

⁵ <https://d3j3by4g65v3w3.cloudfront.net/Climate+Impacts+on+Malaria+in+Africa+--+November+2024.pdf>

2022, ont favorisé la prolifération des moustiques vecteurs. Les cas de paludisme ont été multipliés par cinq dans les semaines qui ont suivi. Au Mozambique, des hausses de cas ont été observées dans des zones historiquement peu affectées, en raison de conditions climatiques plus favorables aux moustiques.

- Un financement qui reste insuffisant : En 2023, seulement 4 milliards de dollars ont été investis, soit moins de la moitié des 8,3 milliards estimés nécessaires pour atteindre les objectifs mondiaux.

En conclusion, les défis persistants, notamment liés au climat, à la résistance biologique des vecteurs et du parasite et les difficultés de financement, impactent de manière très significative les progrès de la lutte contre le paludisme, en particulier en Afrique sub-saharienne. Les objectifs de réduction de l'incidence et du taux de mortalité de 75% en 2025 par rapport à l'année de référence 2015 ne seront pas atteints. Les nouvelles stratégies vaccinales et les outils de prévention offrent des perspectives encourageantes pour renforcer la lutte contre le paludisme, mais elles doivent être pleinement financées et leurs effets, positifs ou négatifs, étroitement surveillés.

Cette évolution négative de l'épidémiologie du paludisme, constatée depuis 2014, augmente le risque de transmission aux sujets qui séjournent dans les zones les plus impactées. L'augmentation régulière des cas de paludisme importés en France métropolitaine reflète selon toute vraisemblance cette tendance évolutive. Les messages de prévention vers les personnes qui se rendent en Afrique sub-saharienne doivent être renforcés, en mettant en particulier l'accent sur la chimioprophylaxie.

^[1] <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2826317>

^[2] <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-GMP-2022.06>

^[3] <https://apps.who.int/malaria/maps/threats/#/stories?theme=invasive>

^[4] <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02641-9>

^[5] <https://d3j3by4g65v3w3.cloudfront.net/Climate+Impacts+on+Malaria+in+Africa+-+November+2024.pdf>

3.1. Description du réseau de partenaires

Les correspondants du Pôle Zones non Endémiques (ZNE) sont des correspondants hospitaliers métropolitains n=74 ou des départements régions d'outre-mer n=4 (La Guadeloupe, La Martinique, La Réunion et depuis 2023 Mayotte) plus le centre d'épidémiologie des armées. Ils notifient les cas de paludisme sur la base sécurisée Voozanoo : <https://cnr-palu.voozanoo.net/palu/#> Ils varient peu ; cependant, il y a régulièrement des sorties et des entrées. Des correspondants cessent ou suspendent leurs déclarations et d'autres entrent ou reprennent leurs déclarations : la complétude des déclarations de même que l'exhaustivité de la transmission des isolats sont variables selon les correspondants (cf Annexe 5). Ces variations sont prises en compte chaque année pour estimer la part des cas de paludisme capturés par notre réseau de correspondants (Cf paragraphe spécifique).

Les correspondants du réseau ont transmis au CNR du Paludisme les isolats qui ont permis la confirmation du diagnostic du paludisme et l'analyse des résistances. Depuis 2018, en plus de la déclaration des cas, les isolats des Antilles françaises, Guadeloupe et Martinique, sont transmis au laboratoire coordonnateur, complétant la surveillance des cas de l'île de la Réunion et de Mayotte déjà mis en place.

En Guyane, toutes les structures de soin et de diagnostic constituent le réseau de partenaires du Pôle Zones endémiques (Figure 5, Annexe 6). Les zones d'endémie permanente du paludisme sont essentiellement localisées dans ces zones difficiles d'accès. L'isolement géographique de certains villages participe à cette transmission dès lors que le centre de santé est situé à plus de 30 minutes du lieu d'habitation. C'est le cas notamment du village de Trois Palétuviers à St Georges.

Le système de santé en Guyane permet la prise en charge et le diagnostic des patients atteints de paludisme sur l'ensemble du territoire : les trois hôpitaux du CHU Guyane situés à Cayenne, Kourou et

St Laurent du Maroni, 19 CDPS administrés par l'Hôpital de Cayenne et 3 hôpitaux de proximité (Maripa Soula, Gran Santi et Saint-Georges de l'Oyapock). Tous les CDPS ont la possibilité d'établir un diagnostic de paludisme et de les traiter en utilisant les tests de diagnostic rapide même si certains n'ont qu'une infirmière comme personnel. Sur le littoral, les laboratoires privés réalisent le diagnostic par TDR et/ou frottis et PCR, les hospitaliers par FM/GE associés ou non à la PCR.

L'envoi des échantillons vers le Pôle Zones endémiques repose sur le volontariat du personnel soignant ou des biologistes. Pour animer ce réseau, des missions sont organisées tout au long de l'année, tout particulièrement dans les CDPS où la rotation des médecins est importante (en moyenne tous les 6 mois). Les détails de la collaboration entre le Pôle Zones Endémiques et ses partenaires sont formalisés au sein de modalités pratiques de la surveillance du paludisme en Guyane. Ces modalités sont propres à chaque partenaire, définies et approuvées au cours des réunions de sensibilisation et d'échange.

Depuis 2014 la collecte des données et des échantillons est conjointe avec SpF en Guyane et le Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie Mycologie (LHUPM) de l'Hôpital de Cayenne est en place et fonctionne bien si l'on regarde notre niveau d'exhaustivité encore atteint en 2024 (cf Figure 4).

Depuis 2021 et malgré la recrudescence, nos données sont systématiquement croisées avec celles de SpF en Guyane de manière à respectivement les consolider et les rendre le plus exhaustif possible. Sur la base de ces données, une carte du risque de paludisme est établie en lien avec les différents acteurs du territoire. La dernière mise à jour date d'août 2023 et ne prend pas en compte les zones de réactivation de la transmission actuellement observées (Figure 5).

Depuis 2023, nous collectons également du sang capillaire sur papier buvard lors de la réalisation de TDR en forêt par les forces armées. L'objectif de cette surveillance est d'évaluer si les TDR passent à côté de cas de paludisme du fait de leur plus faible sensibilité. En 2024, deux buavrs ont été collectés dans ce cadre.

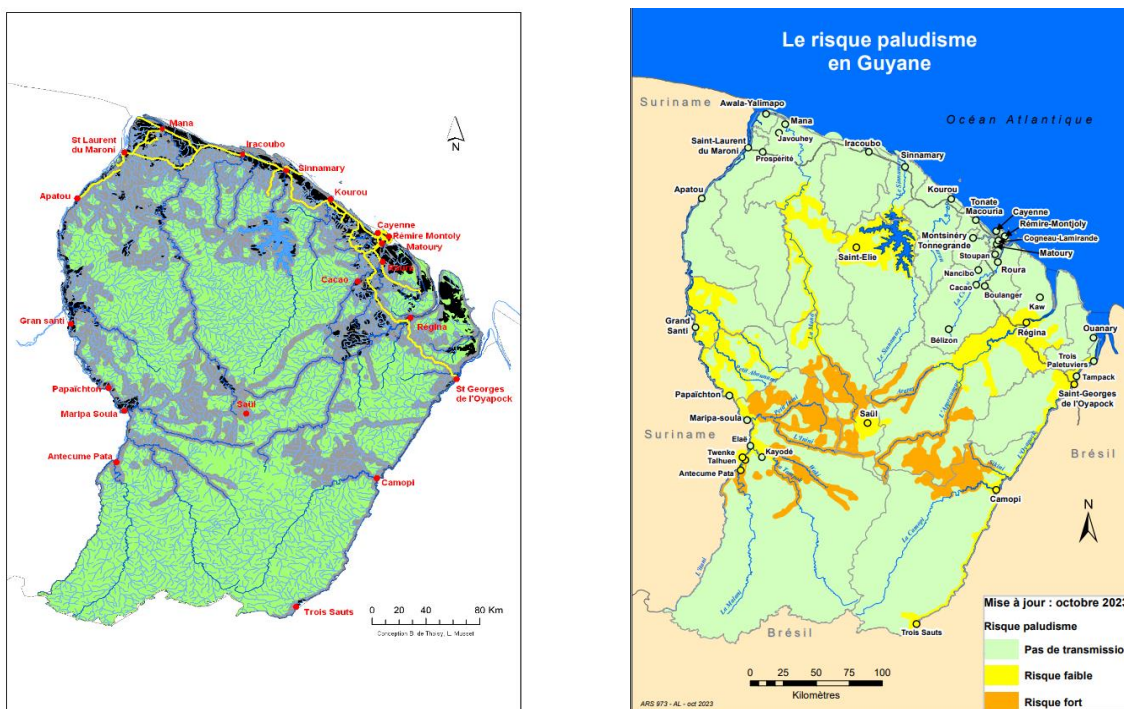


Figure 5 : Réseau de partenaires guyanais et carte du risque de paludisme en Guyane, septembre 2023.

a) : En jaune, réseau routier (national et départemental), en vert : forêt primaire, en gris : zones forestières avec impact anthropique, en noir : absence de forêt (savane ; marécage ; zones urbaine, d'orpaillage étendue, agricole...). b) : vert : pas de transmission au cours de l'année précédente, jaune : risque faible de transmission et absence dans les bourgs, orange : risque fort de transmission. Carte consultable à l'adresse suivante: <https://www.guyane.ars.sante.fr/paludisme-1>

L'île de Mayotte

Les cas diagnostiqués sur l'île de Mayotte sont déclarés dans la base voozanoo par le laboratoire associé au CNR de Marseille. Depuis début 2022, un correspondant local assure l'envoi des prélèvements de sang total sur tube EDTA (et non plus qu'un échantillon collecté sur papier buvard) vers le laboratoire associé au CNR de Marseille afin de réaliser le phénotypage et le génotypage des souches liés aux résistances aux antipaludiques et la caractérisation des foyers de transmission émergents locaux.

Guadeloupe, Martinique et la Réunion

Les cas d'importations diagnostiqués par les CHU de ces départements sont déclarés au CNR Paludisme par les correspondants locaux, et les prélèvements de sang total sont transmis au laboratoire coordinateur de Bichat. La confirmation de l'espèce est réalisée systématiquement, les phénotypes en fonction du délai de transmission et les génotypes selon la qualité des informations transmises.

En France hexagonale

Les correspondants, tous hospitaliers n=74, sont répartis sur tout le territoire hexagonal (Figure 6).

Evolution du réseau : depuis 2013, dernière évaluation exhaustive de la proportion des cas rapportés au CNR du paludisme en France hexagonale (rapport 2014 du CNR ou enquête 14PAR1 de l'ANSM <https://ansm.sante.fr/controle-national-qualite/14par1?utm>, 17 correspondants sont sortis du réseau et 12 sont entrés, des regroupements ont eu lieu (cas de Beaujon déclarés avec Bichat, cas de Bicêtre déclarés avec Créteil, cas de Lariboisière déclarés avec St Louis et cas de Tenon déclarés avec st Antoine). La proportion estimée des cas déclarés est établie chaque année en tenant compte des variations enregistrées dans la composition du réseau de correspondants. En 2024 par rapport à 2023, un correspondant important l'hôpital Lariboisière n'a pas déclaré ses cas, impactant la proportion estimée des cas déclarés au réseau qui passe de 49,5% en 2023 à 48,8% en 2024.

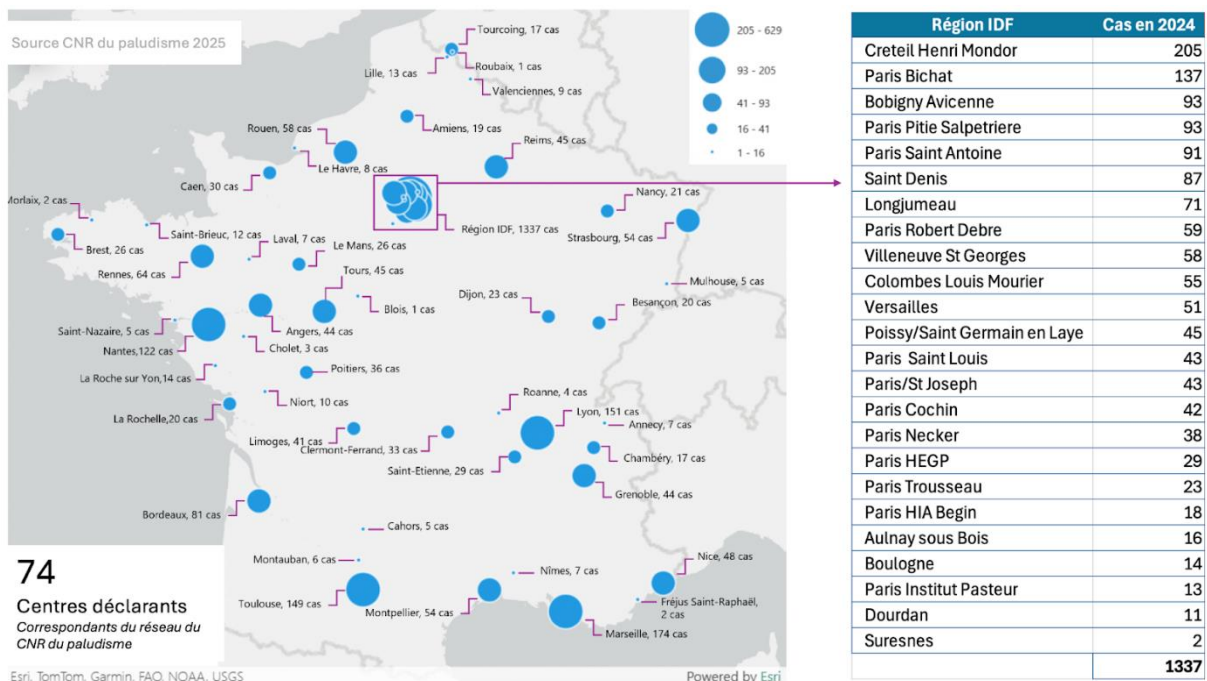


Figure 6 : Distribution des hôpitaux correspondants du CNR du paludisme en France hexagonale pour l'année 2024, N=74 (les centres des grandes villes Paris, Marseille, Lyon sont groupés).

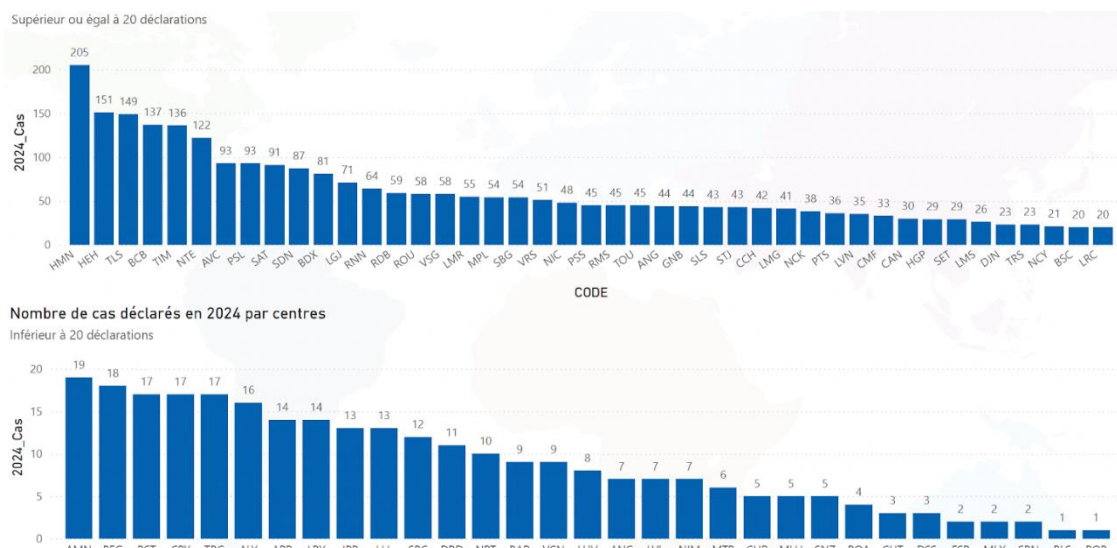


Figure 7. Nombre de cas déclarés par centre correspondant au CNR du paludisme en France hexagonale pour l'année 2024, N=74.

ALY-CHI-Ballanger, Aulnay-sous-Bois, AMN-CHU-Amiens-Picardie, ANC-CH-Annequin, ANG-Angers, APR-Hôpital-Ambroise-Pare, AVC-CHU-Avicenne, BAR-HIA-Brest-Clermont-Tonnerre, BCB-Paris-Bichat, BDX-CHU-de-Bordeaux, BEG-Paris-HIA-Begin, BLS-Hôpital-de-Blois, BSC-Hôpital-de-Besançon, BST-CHU-de-Brest, CAN-CHU-Caen-Normandie, CBY-Chambéry, CCH-Paris-Cochin, CH de Roubaix -Lille, CHR-Cahors, CHT-Cholet, CMF-CHU-Clermont-Ferrand, DJN-CHU-Dijon, DRD-Dourdan, DSS-Marseille-DESP-Sud, FSR-Fréjus St Raphaël, GNB-Grenoble, HEH-CHU-Hospices-Civils-de-Lyon, HGP-Hôpital-Européen-Georges-Pompidou, HMN-CHU-Henri-Mondor, IPP-CM-Institut-Pasteur, LGJ-CH-Longjumeau, LHV-CH-Le-Havre, LLL-CHU-Lille, LMG-CHU-Dupuytren1, LMR-Colombes-Louis Mourier, LMS-CHU-Le-Mans, LRC-La Rochelle, LRY-La Roche-sur-Yon, LVL-CH-Laval, LVN-HIA-Laveran, MLH-Mulhouse, MLX-CU-Morlaix, MPL-CHU-Montpellier, MTB-CH-Montauban, NCK-Hôpital-Necker-Enfants-Malades, NCY-CHU-Nancy, NIC-CHU-Nice, NIM-Nîmes, NRT-Niort, NTE-CHU-Nantes, PSL-CHU-Pitié-Salpêtrière, PSS-CHI Poissy/Saint-Germain-en-Laye, PTS-CHU-Poitiers, RDB-CHU-Robert-Debré, RMS-CHU-Reims, RNN-CHU-Rennes, ROA-Roanne, ROU-CHU-Rouen, SAT-CHU-Saint-Antoine, SBC-Saint-Brieuc, SBG-CHU-Strasbourg, SDN-CH-Saint-Denis, SET-Saint-Etienne, SLS-CHU-Saint-Louis, SNZ-CH-Saint-Nazaire, SRN-FOCH-Suresnes, STJ-Paris/St Joseph, TIM-CHU-Timone, TLS-CHU-Toulouse-Rangueil, TOU-CHU-Tours, TRG-CH-Tourcoing, TRS-CHU-Trousseau, VCN-Valenciennes, VRS-CH-Versailles, VSG-CH-Villeneuve-St-Georges

3.2. Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

Surveillance du risque infectieux lié aux transfusions et aux greffes

Dans le cadre de ses missions de surveillance du paludisme transfusionnel ou lié aux greffes, le CNR reçoit des échantillons de sang total ou de sérum pour la recherche de l'ADN plasmodial en prévention d'un don à venir, ou en cas de séroconversion d'un donneur de sang (reprise des sérothèques associées aux dons réalisés). Depuis novembre 2024, le laboratoire coordonateur de Bichat a développé la sérologie du paludisme par immunofluorescence indirecte dans ce contexte de qualification des donneurs d'organes pour les dons non-programmés. Le laboratoire coordonateur de Bichat en a reçu 59 en 2024 et deux au laboratoire de l'Institut Pasteur de la Guyane.

Distribution des cas de paludisme à Mayotte

En 2024, 119 cas de paludisme ont été déclarés à Santé publique France dont 86 ont été adressés au laboratoire associé au CNR de Marseille, soit 72,3% d'échantillons transmis (cas non transmis en fin d'année 2024 après le passage du cyclone). Sur l'ensemble des échantillons transmis, l'espèce *P. falciparum* est prédominante (98,8% ; 1 *P. malariae* de Côte d'Ivoire). 10% des patients ont été traités par artésunate puis traitement relais par artéméther-luméfantrine. Tous les autres patients ont été traités par artéméther-luméfantrine.

Les 86 cas adressés au laboratoire associé au CNR de Marseille étaient tous des cas importés en 2024 (tout comme les 119 cas déclarés) : ces cas proviennent essentiellement des Comores (73 cas, 84,9%), de Madagascar (5 cas, 5,8%), de Tanzanie (5 cas, 5,8%), du Cameroun (1 cas), du Sénégal (1 cas) et de Somalie (1 cas). **Aucun cas de paludisme acquis localement n'a été signalé à Mayotte depuis juillet 2020 mais le nombre de cas importés à Mayotte ne cesse d'augmenter (119 cas en 2024**

versus 38 en 2023). Les données de résistance ont été analysées avec celles des autres cas de paludisme d'importation.

Distribution des cas de paludisme sur l'île de la Réunion, en Martinique et en Guadeloupe

En 2024, 7 cas de paludisme ont été déclarés au CNR du Paludisme pris en charge par les centres hospitaliers Nord et Sud de l'île de la Réunion et adressés au CNR. Les lieux de contamination sont précisés pour 3 cas qui ont été contractés aux Comores. L'espèce identifiée était *P. falciparum* dans tous les isolats reçus.

En 2024, 5 cas de paludisme (dont un échec thérapeutique) ont été déclarés au CNR du Paludisme pris en charge par le CHU de Pointe à Pitre. Ces cas avaient été contractés en Afrique sub-saharienne, et étaient dus à l'espèce *P. falciparum* dans 3 cas (dont 1 accès grave) et à *P. ovale* dans 2 cas.

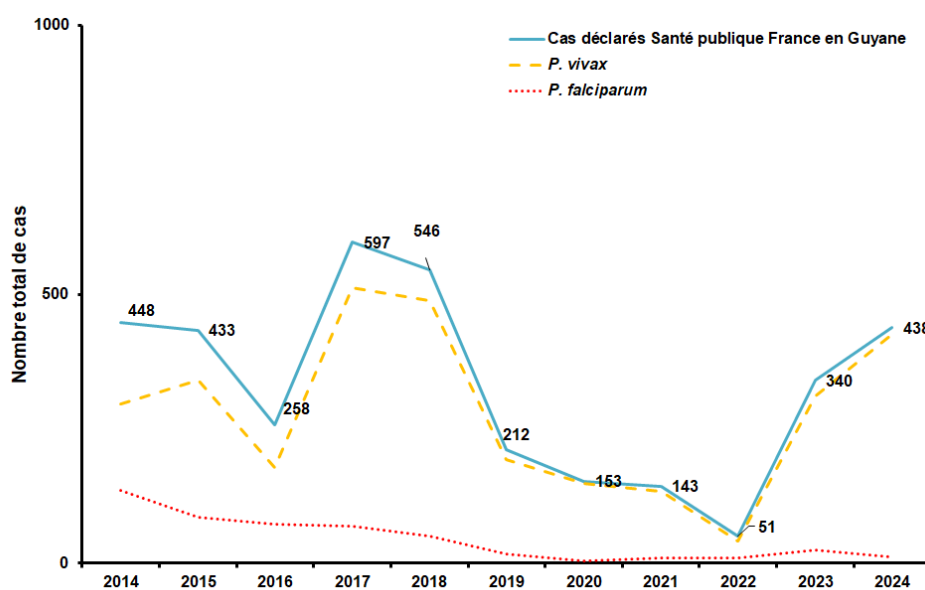
En 2024, 16 cas de paludisme ont été déclarés au CNR du Paludisme pris en charge par le CHU de Fort de France et adressés au CNR. Les lieux de contamination étaient l'Afrique Sub-saharienne dans tous les cas. Les espèces identifiées étaient *P. falciparum* dans tous les cas.

Distribution des cas de paludisme en Guyane

En 2024, une transmission élevée du paludisme s'est maintenue avec 438 cas recensés (Figure 8). Les zones de transmission ont été sensiblement les mêmes que fin 2023 à savoir les zones rurales des communes de Kourou, Montsinéry-Tonnegrande, Cacao et Roura. Parmi ces cas, le nombre de reviviscence est également important du fait de la faible couverture en primaquine. Cette couverture est améliorée par le déploiement des équipes mobiles mais encore insuffisante notamment du fait de difficultés d'approvisionnement avec Sanofi.

Parmi les cas *P. falciparum*, quatre étaient en provenance de l'Etat d'Amapa au Brésil et 12 en provenance d'Afrique. Ces cas importés d'origine africaine (centrale et de l'ouest) ont été caractérisés et les données présentées avec celles des cas importés d'Afrique en France hexagonale.

La surveillance des cas graves est coordonnée par l'Hôpital de Cayenne. Sur les 438 cas, 88 ont été hospitalisés soit 20% des cas parmi lesquels 4 accès à *P. falciparum*. Les cas graves représentaient 11% des cas hospitalisés. Ces chiffres sont semblables à ceux de l'année 2023.



Source Santé publique France en Guyane.

Figure 8 : Évolution du nombre de cas de paludisme en Guyane entre 2014 et 2024.

Suite à cette reprise de la transmission et toujours dans l'objectif d'éliminer le paludisme en Guyane, des opérations de dépistage actif ont été financées par l'ARS.

Entre février et avril 2024, le village Favard a fait l'objet d'une campagne de dépistage actif à la suite de l'identification de plusieurs cas à *P. vivax* dans ce foyer normalement indemne de paludisme. Ainsi, sur 191 habitants, 62% ont été dépistés par PCR et un total de 12 cas a été identifié au sein de cette communauté amérindienne (9 par TDR, 3 par PCR). Comme observé sur la commune de St Georges de l'Oyapock en 2017, la catégorie d'âge la plus touchée est les 15-24ans. Les analyses génétiques sont en cours pour tenter d'identifier l'origine de ce foyer. Compte tenu des allers-retours de certaines familles avec St Georges de l'Oyapock, le cas index pourrait venir de ce foyer. Le CNR a participé aux actions de terrain grâce au déploiement d'une préleveuse et par la sensibilisation au paludisme des habitants par les paludologues du CNR en créole et en français, à l'aide de supports adaptés et développés par nos soins. Une cartographie du village a également été réalisée pour comprendre la dynamique de transmission au sein de ce foyer. Enfin, une étude sérologique est en cours pour évaluer le niveau d'exposition des habitants. La coordinatrice du CNR de passage en Guyane a eu l'occasion d'activement participer à l'une de ces campagnes (Figure 9).



Figure 9. Affichage déployé, réunion de sensibilisation et prélèvements de patients.

Un deuxième lieu de dépistage actif a été mis en place à partir de février 2024 au PK6 route du Dégrad Samaraka à Kourou de manière à dépister les habitants de cette zone connue pour être une base arrière des orpailleurs travaillant sur la Crique Nationale, St Elie et autour de Petit Saut. Des missions hebdomadaires coordonnées par l'équipe mobile de la Croix Rouge ont été organisées et ont permis de prélever 176 personnes. Trente-huit se sont avérés positifs par PCR, 3 à *P. falciparum* et 35 à *P. vivax* soit une prévalence de 21,6% [IC95 : 15,5-27,7]. Cette prévalence est élevée particulièrement élevée et du niveau de ce qui avait été observé chez les orpailleurs en 2015. Cette prévalence pourrait cependant être biaisée par la participation volontaire à cette détection du paludisme qui pourrait amener plus de personnes malades et symptomatiques. L'analyse des marqueurs moléculaires de résistance a confirmé l'origine amazonienne des parasites sans mutation associé à la résistance à la pipéraqine. Cette campagne se poursuit encore actuellement.

Fin 2024, le village de Saint-Elie a fait l'objet d'une campagne de dépistage actif. A cette occasion, 19 personnes ont été prélevées et un positif à *P. vivax* identifié.

Le retour d'expérience de ces trois campagnes de dépistage réalisées à l'aide de médiatrices en santé montre qu'il est fondamental de définir en amont les actions ainsi que leurs objectifs. L'aspect analyse épidémiologique du foyer n'a pas été réalisée à l'aide de questionnaire *ad hoc* et la prise en charge des patients par le système de soins a présenté de nombreuses limites notamment en termes de délai de prise en charge.

Le paludisme autochtone en France hexagonale

En 2024, 15 cas ont été déclarés comme correspondant à la définition d'un accès palustre autochtone (accès palustre dont la révélation clinique survient plus de 12 mois après un séjour en zone d'endémie ou chez un patient n'ayant jamais voyagé en zone d'endémie). Dans tous les cas, il s'agissait d'accès palustres dus à une infection par *Plasmodium falciparum*.

Pour un cas, il s'agit d'un patient travaillant sur le site de l'aéroport de Roissy C de Gaulle, qui a déclaré un accès à *P. falciparum* en juillet 2024 d'évolution favorable : la contamination par une anophèle importé est probable et ce cas a été classé comme "**paludisme d'aéroport**". Il n'y a pas eu d'autre cas rapportés contemporains ou selon le même mode de contamination.

Pour un cas, il s'agit d'une **contamination nosocomiale** aux urgences d'un hôpital général entre un enfant de retour du Cameroun ayant présenté un accès palustre d'importation à *P. falciparum* (parasitémie 1%) et un enfant admis de façon concomitante sans notion de voyage en zone d'endémie pour vomissements et hyperthermie. Ce dernier enfant s'est présenté 17 jours plus tard pour des convulsions fébriles : un diagnostic de neuropaludisme a été fait. La comparaison des isolats parasitaires à partir des prélèvements sanguins des 2 enfants par l'analyse de 7 microsatellites a confirmé que le même clone parasitaire infectait ces deux enfants. Une transmission nosocomiale est très probable même si les gestes à l'origine de cet incident n'ont pas été retrouvés.

Pour un cas, il s'agit d'une patiente enceinte migrante originaire de Guinée Conakry, en France depuis 2023 pour laquelle un portage chronique est suspecté.

Pour les douze autres cas, il s'agit d'infection à *P. falciparum* pour des patients originaires de zone d'endémie mais ne rapportant pas de voyage en zone d'endémie dans les 12 mois précédents le diagnostic d'accès palustre, et ayant été pour certains en relation avec des voyageurs de retour de zone d'endémie et de bagages ou de colis pouvant contenir des anophèles infectés. Un portage asymptomatique persistant ou un paludisme lié à la contamination par un anophèle infecté transporté par des colis sont probables pour ces cas. Ces cas ont tous été traités avec succès. Une analyse par NGS des isolats responsables de ces cas sera réalisée en 2025 pour essayer d'identifier l'origine géographique des clones parasitaires, et les relier éventuellement au contexte retrouvé par l'interrogatoire des patients concernés.

Distribution des cas de paludisme en France hexagonale

Les données brutes de la base « voozаноо » sont validées par l'identification et le traitement des doublons de déclaration, des doublons de transmission d'échantillons et la correction des incohérences avant l'analyse des cas de paludisme d'importation en France, qui décrit le profil épidémiologique global des cas déclarés.

En 2024, le nombre de cas de paludisme d'importation reportés par le réseau 3 007, estimé à environ 6 160 cas pour l'ensemble de la France métropolitaine, est stable par rapport à 2023 (Tableau 2). A noter, la transmission par les correspondants du CNR, de 112 isolats au laboratoire coordonnateur de Bichat mais non associés à une déclaration dans la base du CNR : en raison de l'absence de données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques associées, ces cas ne sont pas inclus dans l'analyse.

La transmission du parasite se maintient à un niveau très élevé en Afrique sub-Saharienne. Il manque cependant des informations sur l'impact de la prophylaxie du paludisme chez les voyageurs se rendant de France métropolitaine vers les zones endémiques pour le paludisme. Le risque d'infection palustre pour les voyageurs n'est pas maîtrisé.

Tableau 2 : Cas déclarés et cas estimés de paludisme en France hexagonale, tendances évolutives 2013 -2024.

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Nb de cas déclarés	2171	2299	2504	2450	2721	2840	2812	1005	2318	2811	3012	3007
Variation / année antérieure en %	17,0%	5,9%	8,9%	-2,2%	11,1%	4,4%	-1,0%	-64,3%	130,6%	21,3%	7,2%	-0,2%
Hors CESPA	2129	2246	2438	2436	2709	2823	2805	966	2284	2774	3006	3004
Hors CESPA, variation / année antérieure en %	16,1%	5,5%	8,6%	-0,1%	11,2%	4,2%	-0,6%	-65,6%	136,4%	21,5%	8,4%	-0,1%
Hors CESPA, proportion de cas capturés par le réseau	51,1%	51,4%	51,4%	51,6%	52,0%	51,0%	50,7%	43,3%	45,2%	47,9%	49,5%	48,8%
Hors CESPA correspondants constants	2025	2197	2403	2362	2541	2723	2669	913	2155	2621	2833	2812
Hors CESPA correspondants constants variation en %/année n-1	14,3%	8,5%	9,4%	-1,7%	7,6%	7,2%	-2,0%	-65,8%	136,0%	21,6%	8,1%	-0,7%
Nombre total de cas estimés	4210	4420	4810	4735	5220	5550	5540	2270	4995	5828	6079	6160
Nombre total de cas estimés variation / année antérieure	17,5%	5,1%	8,7%	-1,5%	10,3%	6,3%	-0,2%	-59,0%	120,0%	16,7%	4,3%	1,3%
Cas observés corrigés (enquête exhaustive)	4210											
Cas observés corrigés variation en % / total cas estimés	2,0											

CESPA = Centre d'épidémiologie et de santé publique des Armées

La proportion de cas capturés par le réseau du CNR, 48,8% en 2024, est en légère diminution par rapport à 2023 (49,5%). Un centre déclarant parisien (plus de 50 cas) ayant fait défaut en 2024. L'enquête capture recapture programmée pour 2024 avec la société MyC.doctor (<https://www.myc.doctor/> pour évaluer la représentativité de notre réseau de surveillance a été décalée pour des raisons de manque de disponibilité des différents acteurs (responsable du site PSL et calendrier programmation des travaux MyC).

Les 3007 cas importés en France métropolitaine, sont analysés. Les trois profils épidémiologiques habituels sont renseignés dans 2733 cas (90,9%). Ils sont distribués de la manière suivante : 2299 (84,1%) voyageurs civils, 393 (14,4%) civils résidents en zone d'endémie palustre et 41 (1,5%) militaires en opérations extérieures (Figure 10).

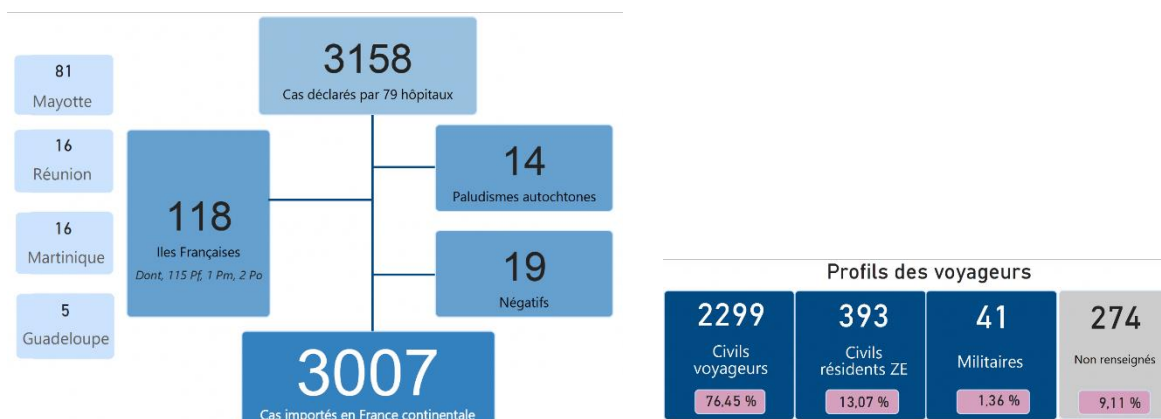


Figure 10 : Distribution des cas de paludisme déclarés par les correspondants du réseau du CNR du Paludisme en France métropolitaine en fonction des trois grands profils épidémiologiques pour l'année 2024.

Evolution annuelle des cas

Le nombre de cas déclarés, 3007 et le nombre estimé 6 160, confirment la tendance haussière du paludisme d'importation observée depuis 2014 et interrompue transitoirement par la crise Covid de 2020 (Figure 11). La situation du paludisme en Afrique mais également le manque d'actions de prévention du paludisme du voyageur, en particulier à destination de la population d'origine africaine, sont probablement en cause dans cette évolution.

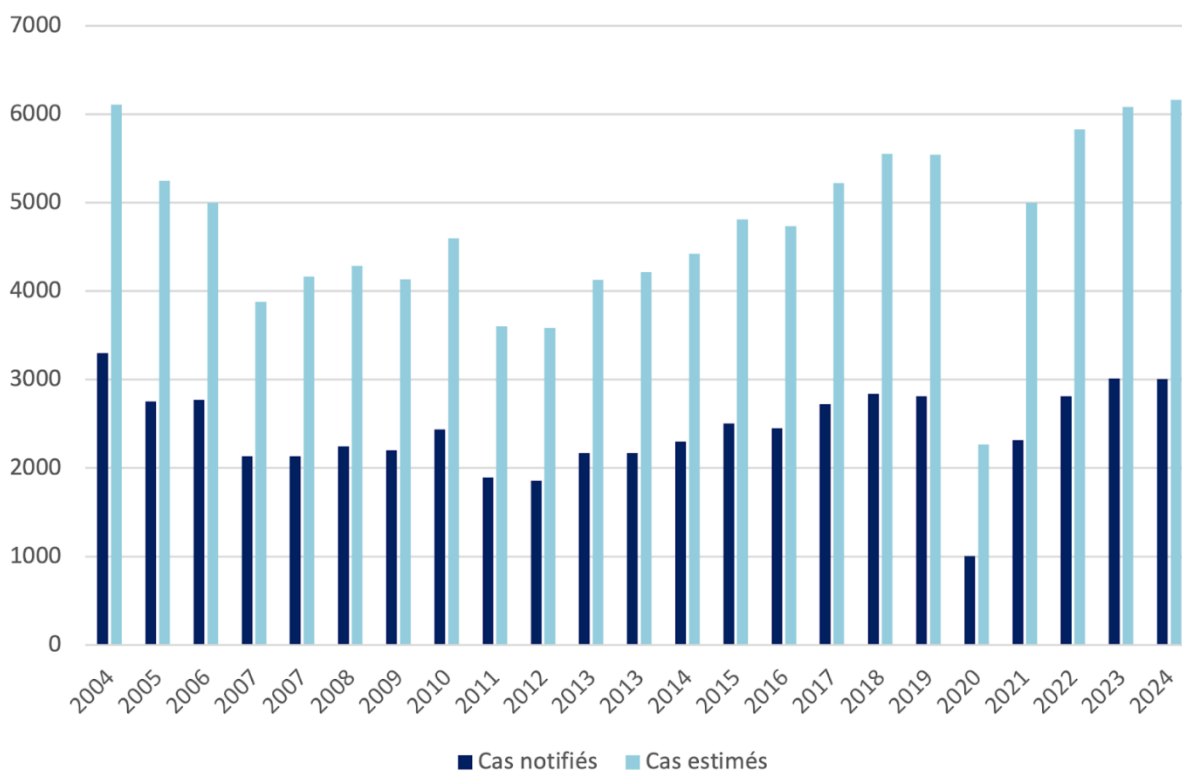


Figure 11 . Évolution du paludisme d'importation, cas déclarés (bleu foncé), estimés (bleu clair), France hexagonale 2004-2024.

Principales caractéristiques de la population

Le profil type d'un patient avec un paludisme d'importation est celui d'un homme adulte, d'origine Africaine, de retour d'un voyage de plus de deux semaines dans son pays d'origine pour visiter la famille ou les amis, sans prise de chimioprophylaxie (Tableau 3 et chapitres spécifiques). Les principales caractéristiques de la population des patients avec un paludisme d'importation en France hexagonale en 2024 sont :

- Répartition par sexe : 1 927 hommes pour 1 080 femmes, sexe ratio de 1,78 homme par femme.
- Âge moyen : 37 ans, avec une médiane de 37 ans et un écart-type de l'âge de 18 ans. Le sujet le plus âgé a 93 ans et le plus jeune est un nourrisson
- Répartition par origine : 2 638 patients africains (87,7%), 352 caucasiens (11,7%), 3 asiatiques et 14 d'une autre origine.
- Répartition par classes d'âge : les sujets de 15 à 59 ans sont de loin les plus représentés (2 281), suivis des 60 ans et plus (391), des 2 à 14 ans (305), et enfin des moins de 2 ans (30).

Globalement, la population africaine est plus jeune. Si l'on compare les populations caucasienne et africaine, dans les deux groupes, il y a plus d'hommes que de femmes. Les deux populations ont la majorité de leurs individus dans la classe d'âge des 15 à 59 ans. Toutefois, la population africaine compte une plus grande proportion d'individus dans les classes d'âge plus jeunes (moins de 15 ans) que la population caucasienne (Figure 12).

Tableau 3 : Principales caractéristiques des patients avec un cas de paludisme déclaré dans la base du CNR du paludisme de 2019 à 2023.

	2019		2020		2021		2022		2023		2024	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sexe												
Féminin	1169	41,6%	348	34,6%	921	39,7%	1068	38,0%	1136	37,7%	1080	35,9%
Masculin	1641	58,4%	657	65,4%	1397	60,3%	1743	62,0%	1876	62,3%	1927	64,1%
Total	2810	100,0%	1005	100,0%	2318	100,0%	2811	100,0%	3012	100,0%	3007	100,0%
Age (ans)												
<2	33	1,2%	7	0,7%	32	1,4%	31	1,1%	40	1,3%	30	1,0%
2 à 14	266	9,5%	44	4,4%	243	10,5%	344	12,2%	324	10,8%	305	10,1%
15 à 59	2192	78,0%	827	82,3%	1817	78,4%	2121	75,5%	2277	75,6%	2281	75,9%
>=60	319	11,4%	127	12,6%	225	9,7%	314	11,2%	371	12,3%	391	13,0%
Total	2810	100,0%	1005	100,0%	2317	100,0%	2810	100,0%	3012	100,0%	3007	100,0%
Origine												
Africain	2231	88,1%	705	74,8%	1422	87,6%	2333	87,8%	2218	84,7%	2638	87,7%
Caucasien	278	11,0%	219	23,2%	187	11,5%	279	10,5%	375	14,3%	352	11,7%
Asiatique	7	0,3%	2	0,2%	7	0,4%	13	0,5%	12	0,5%	3	0,1%
Autre	16	0,6%	16	1,7%	8	0,5%	32	1,2%	14	0,5%	14	0,5%
Total	2532	100,0%	942	100,0%	1624	100,0%	2657	100,0%	2619	100,0%	3007	100,0%

Répartition des cas en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine Africaine ou Caucasienne

La pyramide des âges est comme à l'habitude très déséquilibrée entre les sujets d'origine caucasienne et africaine. La proportion des femmes et celle des enfants est plus marquée pour les sujets d'origine africaine, en rapport avec la typologie des voyageurs : une majorité de sujets visitant la famille et les amis (VFR), avec des séjours à plusieurs, d'une durée souvent supérieure à 3 semaines.

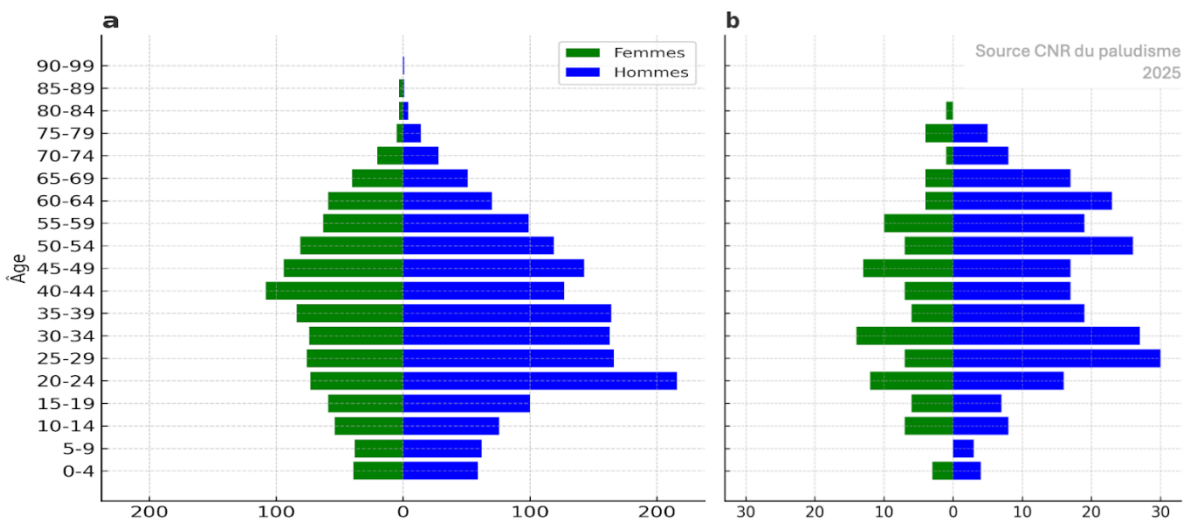


Figure 12 : Répartition des cas de paludisme importés par âge et par sexe en fonction de l'origine africaine (a) ou caucasienne (b), CNR du paludisme, France métropolitaine, année 2024, n = 3007

L'âge moyen des patients africains est de 36,70 ans, l'âge médian est de 36,03 ans, ce qui suggère une distribution symétrique des âges autour de la médiane. La tranche d'âge la plus représentée est la tranche 20-24 ans. L'écart type est d'environ 18,13 ans, montrant une importante variabilité des âges. La distribution des âges chez les sujets africains est relativement symétrique, avec une médiane proche de la moyenne. La répartition par sexe indique que les hommes sont largement plus nombreux que les femmes dans pratiquement toutes les tranches d'âges. Le pic de fréquence chez les femmes africaines se situe dans la tranche 40-44 ans.

L'âge moyen des patients caucasiens est de 41,97 ans, l'âge médian de 41,12 ans. La tranche d'âge la plus représentée est la tranche 25-29 ans. L'aspect de la pyramide montre une grande disparité de cette répartition avec en particulier deux catégories d'âge surreprésentées, les 20-29 ans et les 50-64 ans. L'écart type est d'environ 18,06 ans, indiquant une variabilité notable dans les âges des patients. Les hommes sont plus nombreux que les femmes dans toutes les tranches d'âge, notamment dans les

tranches d'âge entre 25 et 59 ans. Chez les femmes, on observe un pic dans la tranche d'âge de 30-34 ans.

La population africaine est donc plus jeune, avec une répartition plus équilibrée entre les tranches d'âge. En particulier les tranches d'âges comprises entre 0 et 10 ans sont bien présentes et mieux équilibrées que celles pour les caucasiens. L'importance du déséquilibre homme femme est sans doute la résultante de l'existence de deux grands profils de voyageurs pour les africains i/ une population migrante primo arrivante ou installée récemment en France (quelques mois à quelques années), essentiellement masculine et ii/ une population installée depuis longtemps avec une structure familiale établie en France. Ces deux types de populations voyagent vers leur pays d'origine pour visiter la famille et les amis. La population caucasienne des sujets impaludés au retour de voyage est beaucoup plus masculine avec des motifs de voyages plus professionnels incluant les militaires.

Le rôle de la prophylaxie dans cette répartition, en particulier le déséquilibre caucasien versus africain, n'est pas interprétable avec nos données mais renforce l'intérêt, si ce n'est la nécessité d'une étude prospective ciblant cette problématique.

Distribution mensuelle des cas

La distribution des cas de paludisme d'importation pour l'année 2024 montre, comme à l'accoutumé, une forte saisonnalité avec un petit pic en hiver et un grand pic en été associés aux vacances de fin d'année et d'été (Figure 13).

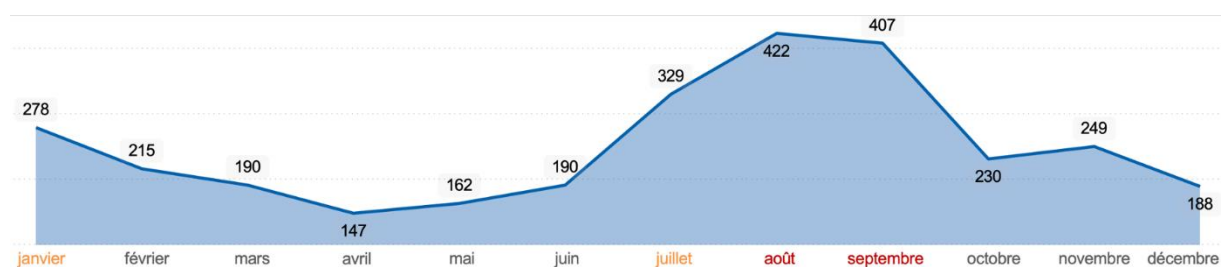


Figure 13 : Distribution des cas de paludisme dans l'année, France hexagonale, 2024.

Distribution des cas et des espèces plasmodiales

En 2024, les cas concernent principalement les sujets d'origine africaine (84,7%), résidant en France ou arrivant d'Afrique, stable par rapport à 2023 (84,7%). Les cas ont été diagnostiqués comme étant dus en majorité à l'espèce *P. falciparum* (87,7%), stable par rapport à 2023 (87,7%, Figure 14). La répartition des autres espèces varie peu. Un seul cas à *Plasmodium knowlesi* a été rapporté par le réseau en 2024. Il s'agit d'un homme de 50 ans, d'origine africaine, résidant en France métropolitaine, sans antécédents médicaux notables et qui a fait un séjour touristique de deux semaines en Thaïlande et aux Philippines. Le séjour est déclaré en zone urbaine. Les symptômes ont débuté une semaine après le retour. Le diagnostic a été fait 4 jours après. Le patient a été traité par l'association arténimol-pipéraquline avec une évolution simple.

Tableau 4 : Distribution des cas de paludisme et des espèces plasmodiales dans l'année, France hexagonale, 2024.

Mois	<i>P. falciparum</i> %		<i>P. malariae</i> %		<i>P. ovale</i> %		<i>P. vivax</i> %	
janvier	244	9,28 %	6	6,82 %	16	9,82 %	5	7,14 %
février	181	6,88 %	11	12,50 %	15	9,20 %	3	4,29 %
mars	161	6,12 %	6	6,82 %	12	7,36 %	4	5,71 %
avril	118	4,49 %	6	6,82 %	12	7,36 %	8	11,43 %
mai	138	5,25 %	3	3,41 %	15	9,20 %	4	5,71 %
juin	170	6,47 %	4	4,55 %	7	4,29 %	7	10,00 %
juillet	294	11,18 %	6	6,82 %	14	8,59 %	8	11,43 %
août	384	14,61 %	9	10,23 %	12	7,36 %	10	14,29 %
septembre	364	13,85 %	13	14,77 %	17	10,43 %	6	8,57 %
octobre	196	7,46 %	10	11,36 %	18	11,04 %	4	5,71 %
novembre	212	8,06 %	9	10,23 %	13	7,98 %	10	14,29 %
décembre	167	6,35 %	5	5,68 %	12	7,36 %	1	1,43 %
Total	2629	100,00 %	88	100,00 %	163	100,00 %	70	100,00 %

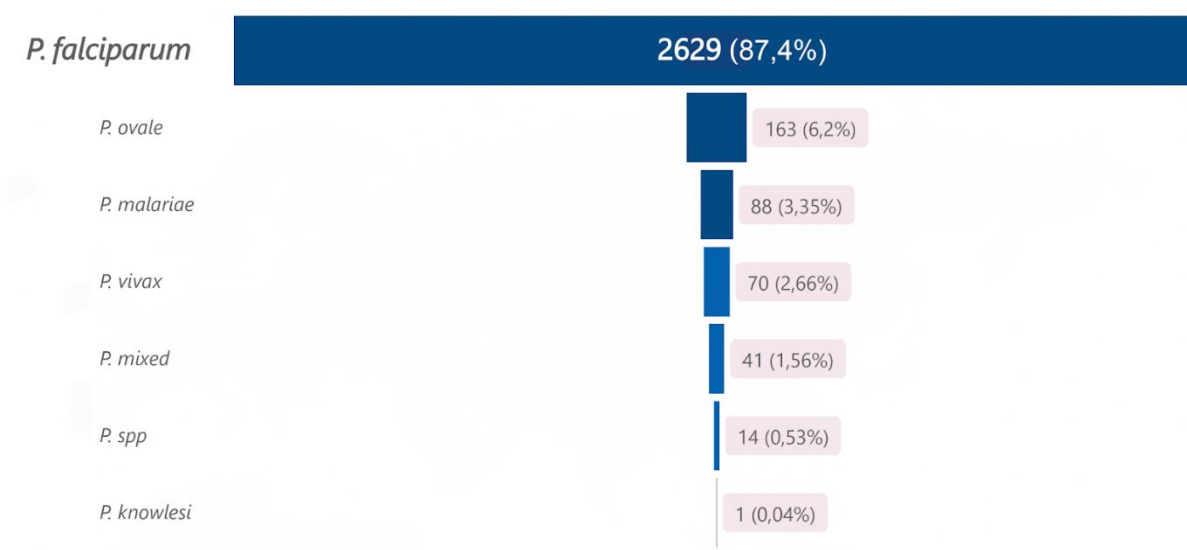


Figure 14 : Nombre et proportion par espèce identifiée en 2024, n=3007, France métropolitaine.

Modalités de diagnostic biologique

Sur les 3200 résultats de diagnostic de paludisme déclarés dans la base du CNR, un résultat de LAMP PCR positif a été rapporté pour 1650 (51,6%) déclarations témoignant de la place prise par cette méthode dans les modalités de diagnostic dans les laboratoires hospitaliers, en augmentation par rapport à 2023 (46,4%) ; une autre technique de biologie moléculaire a été déclarée pour 21 cas. Un échantillon a été transmis à un laboratoire du CNR pour 1293 de ces cas : le résultat positif n'a pas été confirmé pour 11 prélèvements (soit environ 0,85% de faux positifs, en diminution par rapport à 2023, 1,15%). Pour 61 cas (3,7%), la LAMP PCR était la méthode ayant permis le diagnostic, les techniques microscopiques de référence étant négatives ou non faites dont 46 (75,4%) infections à *P. falciparum* seule ou en association. Parmi ces infections, la nature du séjour n'était renseignée que pour 36 d'entre elles avec 6 (16,6%) migrants primo-arrivants. Les espèces identifiées étaient *P. falciparum* ou *P. ovale*.

Prévalence d'isolat de *P. falciparum* délétés en *pfhrp2* et *pfhrp3*

Compte tenu de l'enjeu en termes de diagnostic et de traitement radical, les délétions des gènes *pfhrp2* et *pfhrp3* sont régulièrement suivies par les équipes du CNR Paludisme.

En 2024, le laboratoire coordonnateur de Bichat a recherché par PCR temps réel, les délétions des gènes PfHRP2 et PfHRP3 dans 898 prélèvements parasités par *P. falciparum* seul ou associé à une autre espèce, permettant l'obtention de 869 résultats (Ces PCR étant moins sensibles que la PCR *P.*

falciparum). Pour 819 prélèvements (91,2%), aucune délétion n'a été observée. Pour 49 prélèvements, une délétion sur le gène HRP2 a été constatée pour 17 isolats (1,95%), et sur le gène HRP3, pour 30 isolats (3,45%) ; seuls 2 isolats originaires de Somalie ou de Djibouti présentaient une délétion sur les gènes HRP2 et HRP3 associée à une absence de détection de l'HRP2 par les TDR utilisés. Les isolats avec au moins une délétion avaient été contractés en Afrique de l'Ouest dont le Sénégal (7 ; 14,3%) ou Centrale, aux Comores (10 ; 20,4%), ou en Indonésie.

Le pourcentage d'isolats délétés pour les 2 gènes nécessaires à la détection de la protéine HRP2 par les TDR est faible dans les cas de paludisme d'importation mais avec peu d'isolats en provenance des pays où les prévalences de ces délétions sont élevées. Les résultats négatifs pour la détection de la protéine HRP2 par immunochromatographie semblent liés à de faibles parasitemies, ou à la moindre sensibilité du réactif mis en œuvre. Cependant, la surveillance de ces délétions reste un sujet d'intérêt.

Sur le plateau des Guyanes, ce suivi des délétions s'effectue essentiellement par l'intermédiaire d'isolats prélevés au Guyana et au Venezuela. Les derniers résultats ont été transmis aux pays qui ont la charge de la communication sur cet aspect.

Pays de contamination

Les pays de contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne, 97,8% en 2024 (98,8% en 2023), en baisse de près de 2 % depuis 2022.

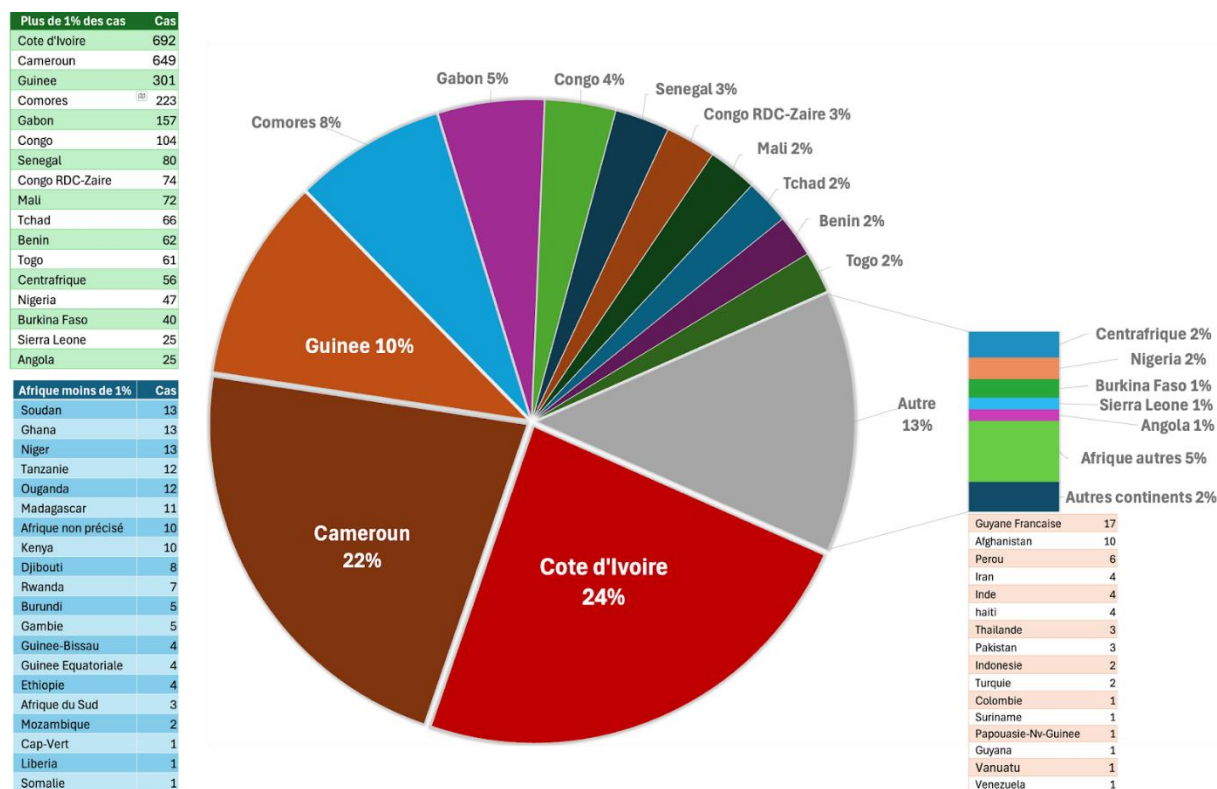


Figure 15 : Principaux pays de contamination en 2024, France métropolitaine

En 2024, les 4 principaux pays à l'origine des cas (64 % des cas) étaient, comme à l'habitude, la Côte d'Ivoire (n=692) en forte baisse par rapport à 2023, moins 19 %, le Cameroun, en hausse de 9 % par rapport à 2023 (n=649) et la Guinée (n=301) stable, moins 5 % ; mais en quatrième position les Comores (n=223), en très forte hausse, plus 145 % sont passée devant le Bénin (n=62) en forte baisse, moins 48 % par rapport à 2023.

Aucun cas n'est signalé au retour de Mayotte.

En 2024, les cas en provenance de Djibouti ont doublé n=8, par rapport à 2023 n=3.

Chimioprophylaxie

La variable "chimioprophylaxie" est complétée dans 2326 cas (77,4%). Dans 1886 cas (81,1%) le patient déclare n'avoir pris aucun médicament pour prévenir le paludisme. Lorsque les patients allèguent avoir pris une chimioprophylaxie, seuls 85/257 patients (33,1%) déclarent l'avoir correctement suivie. Dans 26/85 cas (30,6%), l'espèce en cause n'est pas *P. falciparum*, mais *P. ovale* (n=7), *P. vivax* (n=14) ou *P. malariae* (n=5) qui échappent souvent à la chimioprophylaxie, en raison des possibilités de reviviscence ou de survenue très à distance du retour du séjour en zone d'endémie. Il est difficile d'expliquer les autres situations, le dosage de médicament dans le sang n'est pas disponible (non demandé) ou serait peu informatif pour évaluer les déclarations des patients en l'absence d'informations précises sur les dates des dernières prises prophylactiques.

Répartition des cas en fonction de l'origine Africaine ou Caucasienne

En 2024 parmi les 2991 patients d'origine caucasienne ou africaine, 2639 (88,2%) étaient africains. Ces chiffres sont en augmentation de 2 points par rapport à 2023.

Traitement curatif de l'accès

Traitement des accès simples

Les traitements de première intention sont majoritairement des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) respectant ainsi les recommandations françaises de 2017. L'association arténimol-pipéraquline est en première place, probablement en raison de modalités de prise plus faciles que l'artéméther-luméfántrine (Tableau 5). Ces valeurs sont stables par rapport à 2023.

Tableau 5 : Traitement curatif en première intention des accès palustres simples, France métropolitaine, 2024.

Traitement première intention	< 15 ans		≥ 15 ans		Total	
Arténimol + pipéraquline	170	61,8%	1358	72,1%	1528	70,8%
Artemether + Luméfántrine	84	30,5%	335	17,8%	419	19,4%
Atovaquone + Proguanil	12	4,4%	83	4,4%	95	4,4%
Chloroquine	0	0,0%	4	0,2%	4	0,2%
Quinine per os	0	0,0%	1	0,1%	1	0,0%
Quinine IV	1	0,4%	35	1,9%	36	1,7%
Artésunate IV	6	2,2%	44	2,3%	50	2,3%
Autre	2	0,7%	23	1,2%	25	1,2%
Total	275		1883		2158	

Traitement des accès graves

Sans surprise, et comme les années précédentes, c'est l'artésunate qui est le plus utilisé en première intention, plus de 80% chez les enfants (86,0%) comme chez les adultes (82,2%). Cependant, dans 12% des cas chez les enfants et 15% des cas chez les adultes, c'est un traitement per os qui est instauré. Le médicament choisi est très majoritairement un CTA.

Tableau 6 : Traitement curatif en première intention des accès palustres graves, France métropolitaine, 2023.

Traitement premier intention	< 15 ans		≥ 15 ans		Total	
Artésunate IV	37	86,0%	333	82,2%	370	82,6%
Arténimol + pipéraquline	3	7,0%	51	12,6%	54	12,1%
Artemether + Lumefantrine	2	4,7%	11	2,7%	13	2,9%
Atovaquone + Proguanil	0	0,0%	1	0,2%	1	0,2%
Quinine IV	0	0,0%	7	1,7%	7	1,6%
Autre	1	2,3%	2	0,5%	3	0,7%
Total	43		405		448	

Accès palustres graves

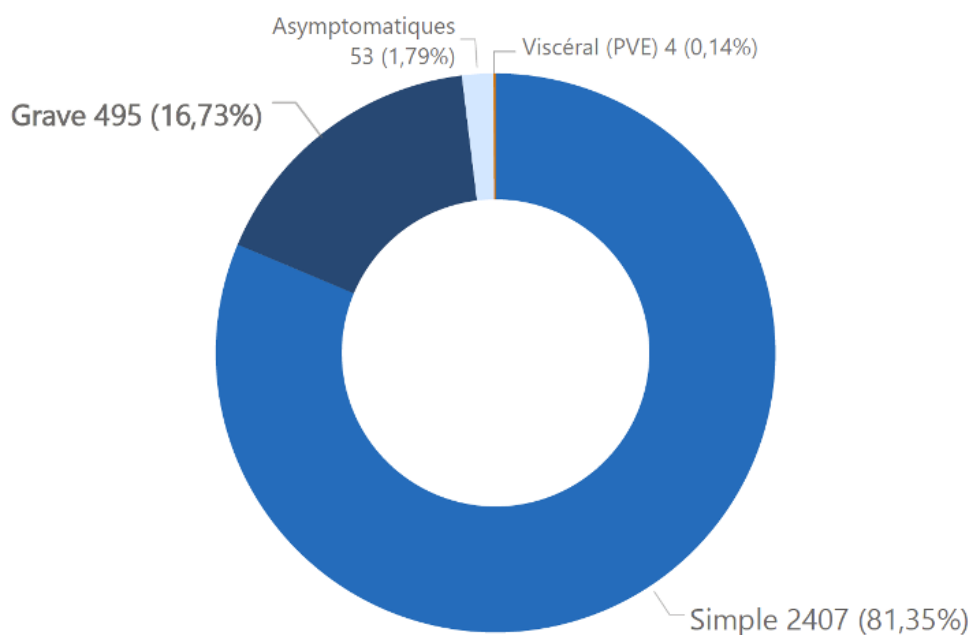


Figure 16 : Répartition par type d'accès en 2023, n=2898 France métropolitaine.

L'état clinique des cas est renseigné pour 2958 cas (98,47%) dont 495 (16,7%) sont des accès graves. La proportion des formes graves a peu changé ces deux dernières années et reste du même ordre (2022 : 473 cas, 17,6% ; 2023 : 512 cas, 17,7%). Dans cette population, en 2024, le sex-ratio H/F est de 1,6. La moyenne d'âge est de 41 ans (\pm 18,6). A la date du diagnostic, le sujet le plus jeune avait moins d'un an et le plus âgé 89 ans. Parmi les 495 patients avec un accès grave, 407 (82 %) sont d'origine africaine et 84 (17 %) sont des caucasiens. La région de contamination est majoritairement l'Afrique-subsaaharienne pour 479 (98,97%) des cas. L'attitude prophylactique des patients est rapportée pour 378 des accès graves : 12 des patients ayant fait un paludisme grave ont déclaré avoir pris de façon régulière une chimioprophylaxie.

Sur l'ensemble des accès graves déclarés, l'espèce *P. falciparum* seule est identifiée pour 480 patients (97%) ; 3 sont des infections mixtes associant *P. falciparum* et une autre espèce, dans 2 cas *P. malariae*

et dans 1 cas *P. vivax*; 12 sont des infections monospécifiques avec une espèce autre que *P. falciparum*, 7 à *P. vivax*, 3 à *P. ovale* et 2 à *P. malariae*. La distribution des cas de paludisme graves dans l'année est globalement homogène à l'exception du mois de décembre avec 60% de cas en plus par rapport à la moyenne annuelle (16,7%). L'interférence de l'épidémie de grippe est très probable. La symptomatologie étant similaire, les médecins sont davantage susceptibles de focaliser sur une origine grippale des symptômes en oubliant d'évoquer un diagnostic possible de paludisme. En particulier parce que le mois de décembre ne correspond pas à un pic de retour de voyageurs des zones d'endémie pour le paludisme, 6% des cas de paludisme annuels, contrairement au mois de janvier où ce diagnostic est plus fréquent avec des alertes régulières vers les personnels de santé pour le risque de paludisme au retour de ZE. Une recherche bibliographique et une étude rétrospective spécifique sur le sujet seront menées en 2025.

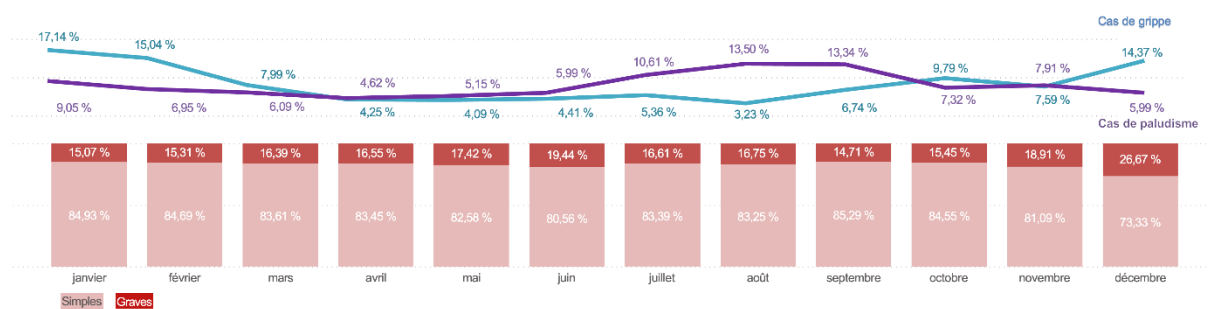


Figure 17 : Evolution annuelle en proportion des cas de paludisme en comparaison des cas de grippe et distribution mensuelle en proportion des cas de paludisme simples (rose) et graves (rouges), France hexagonale, 2024.

Le type de prise en charge est renseigné pour 492 patients (99,4%) dont 465 (94,5%) ont été hospitalisés et 27 (5,5%) ont été pris en charge en ambulatoire. Sur les 253 renseignées, on retrouve une durée d'hospitalisation moyenne de 6,9 jours (± 9). Le nombre de jours passés en unité de soins intensifs ou en réanimation est renseigné pour 172 patients et est en moyenne de 3,3 jours ($\pm 3,3$). Le traitement de première intention est rapporté pour 462 cas (93,3%). L'Artésunate en intraveineuse reste le plus utilisé en première intention chez les adultes comme chez les enfants à plus de 80% (voir tableau). En traitement de deuxième intention, l'association arténimol + pipéraquline est la plus fréquente chez les enfants comme chez les adultes dans plus de 80% des cas. Les traitements per os en première intention représentent 14,9% (n=69) des prescriptions déclarées. La parasitémie à J0 est connue pour 479 patients (97%). Elle est de 4,5 % en médiane avec des extrêmes allant de 0,01 % à 47 %. L'hyperparasitémie est le seul critère de gravité rapporté pour 16,2% des cas déclarés comme graves.

Décès

Neuf décès ont été notifiés pour une létalité globale de 2,8 pour mille. En nette diminution par rapport à l'année 2023 (19 décès, 6,3 pour mille) proche de la moyenne habituelle autour de 4 pour mille. Tous les patients avaient effectué un séjour récent en Afrique dont 3 résidents en Afrique. L'ethnicité était renseignée pour 8 patients, 3 étaient d'origine Africaine, 4 étaient des caucasiens (50 %) et 1 asiatique. L'espèce responsable était dans la totalité des cas *P. falciparum* avec une parasitémie moyenne de 6,5%. L'âge moyen des patients était de 63 ans ($\pm 11,8$ ans), la médiane à 61 ans. Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic était de 4 jours. Le médicament administré en première intention était l'artésunate intraveineux dans 8 cas et la quinine intraveineuse dans 1 cas.

Les rappels faits via les supports habituels : journaux spécialisés, congrès pourraient avoir joué un rôle dans l'évolution positive du nombre de décès annuel (Publication avec les urgentistes et les réanimateurs, projet SEMAFOR Severe Malaria Force présenté à la journée nationale, contact pris avec des médias nationaux).

Paludisme et grossesse

Au cours de l'année 2024, 36 cas de paludisme chez la femme enceinte ont été déclarés par les correspondants. Tous étaient des accès simples sauf 4 (11%) accès graves. Dans les accès simples, 2 sont déclarés comme paludisme viscéral évolutif et 1 comme une forme asymptomatique. Toutes les patientes sont d'origines africaines. Le lieu de résidence est connu dans 35 cas, 25 (69%) résident en France hexagonale et 10 (28%) en Afrique-subsaaharienne. La région présumée de contamination est l'Afrique-subsaaharienne dans tous les cas. L'espèce identifiée est *P. falciparum* dans 33/36 cas (91,7%), *P. ovale* dans 2 cas et *P. malariae* dans 1 cas. Concernant l'attitude prophylactique, une seule patiente a déclaré une prise médicamenteuse. Le mode de prise en charge est renseigné dans 34/36 cas (94,4%) et 30 (88%) ont été hospitalisées. La durée d'hospitalisation est donnée pour 18/34 cas et est en moyenne de 5,3 jours ($\pm 6,3$). Parmi les 32 accès simples, 28 (87,5%) étaient renseignés pour le traitement. Les molécules administrées en première intention étaient, dans 14 cas (50%) l'association arthéméter-luméfrantrine, dans 7 cas (25%) l'association arténimol-pipéraquline, dans 6 cas (21%), l'association atovaquone-proguanil et dans 1 cas la quinine par voie intraveineuse. Les deux infections à *P. ovale* ont été traitées en première intention avec l'association arthéméter-luméfrantrine, tandis que l'infection à *P. malariae* a été traitée avec l'association arténimol-pipéraquline. Le traitement de première intention dans les accès graves déclarés est l'Artésunate IV était déclarée dans 3 cas. Deux patientes ont été traitées avec l'association arthéméter-luméfrantrine et une avec l'association arténimol-pipéraquline.

3.3. Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

Suivi de la chimiosensibilité *in vitro* entre 2017 et 2024 des isolats africains

En 2024, à partir des 630 isolats évalués par le CNR, 319 par le laboratoire coordinateur de Bichat, 299 par le laboratoire associé de l'IRBA et 12 par celui de Cayenne, répondant aux critères de qualité pour les analyses de phénotypage, des valeurs de CI_{50} vis-à-vis des antipaludiques testés ont été obtenues pour 344 isolats (Bichat (n= 211), l'IRBA (n=129) et Cayenne (n=4), 54% des isolats ayant présenté une absence de croissance.

La chimiosensibilité *in vitro* des isolats de *Plasmodium falciparum* a été déterminée vis-à-vis d'au moins un antipaludique (chloroquine, monodéséthylamodiaquine (MDAQ), métabolite de l'amodiaquine, quinine, méfloquine, luméfrantrine, dihydroartémisinine (DHA), pipéraquline, pyronaridine ou doxycycline) par incorporation d'hypoxanthine tritiée ou par un test ELISA. Les données portent sur la totalité de ces isolats car très peu ont été soumis à une pression médicamenteuse par automédication ou chimioprophylaxie avant le prélèvement.

Le Tableau 7 présente les seuils de résistance appliqués à l'étude de la sensibilité des isolats aux antipaludiques ainsi que le pourcentage d'isolats ayant montré des CI_{50} (concentration inhibant 50% de la croissance parasitaire) supérieures aux seuils.

Tableau 7 : seuils de chimiosensibilité et répartition des isolats testés en fonction de leur CI₅₀ aux antipaludiques.

Molécule antipaludique	Nombre d'isolats 2024	Seuil de résistance	% d'isolats avec une CI ₅₀ > seuil						Références
			2017	2019-20	2021	2022	2023	2024	
Chloroquine	309	100 nM	14,3	16,6	50,9	10,86	13,8	18,4	Dedet et al., 1988
Amodiaquine (MDAQ)	259	60 nM	2,8	13,5	22,3	13,6	13,3	6,2	Ringwald et al., 1998
Quinine	247	800 nM	1,3	1,47	0,9	1,3	0	1,2	Basco & Le Bras, 1994
Méfloquine	162	30 nM	47	14,2	39,8	42	36,6	51,2	Pratt-Riccio et al., 2013
Luméfántrine	322	150 nM	0	0	0	0,9	0	0,9	Pradines et al., 1999
DHA	339	12 nM	0,8	0,2	0	0,3	0,6	0	Basco & Le Bras, 1993
Pyronaridine	120	60 nM	3,2	0,9	-	0,8	0	0,8	Pascual et al., 2015
Pipéraquine	328	135 nM	0	0,4	2,8	0,3	0	0	Amato et al., 2017
Doxycycline	344	35 µM	6,5	7,9	15,2	9,5	2,5	2,3	Briolant et al., 2009

Le nombre d'échantillons de sensibilité diminuée aux antipaludiques est resté stable entre 2023 et 2024 pour la chloroquine, la pipéraquine et la doxycycline. En revanche une diminution de la sensibilité a été constatée pour l'amodiaquine, la DHA et une augmentation marquée du nombre d'isolats de sensibilité diminuée pour la méfloquine.

Les données de CI₅₀ ont été analysées en fonction du pays d'endémie de contamination à partir des 300 isolats pour lesquels l'information était disponible. Concernant les isolats issus d'Afrique de l'Ouest (n = 220), les tests réalisés sur huit molécules antipaludiques ont révélé une diminution de sensibilité dans 3,95% des cas à l'amodiaquine, 1,8% à la doxycycline, **56,8%** à la méfloquine, et une résistance à la chloroquine dans 9,95 % des cas.

Pour les isolats provenant d'Afrique de l'Est (n = 40), les résultats indiquent une diminution de sensibilité à l'amodiaquine dans 15 % des cas, à la doxycycline dans 7,5%, à la méfloquine dans **38,9%**, à la quinine dans 5,13%, et une résistance à la chloroquine dans **72,5%** des cas.

Enfin, parmi les isolats d'Afrique centrale (n = 40), 11,4% présentaient une diminution de sensibilité à l'amodiaquine, 2,6% à la doxycycline, **75%** à la méfloquine, et 21,1 % étaient résistants à la chloroquine.

Concernant la dihydroartémisinine et la pipéraquine, des tests RSA et PSA (plus sensibles que les protocoles conventionnels) ont été réalisés pour 9 isolats seulement (5 à l'IRBA sur les prélèvements d'échec thérapeutique et 4 à Cayenne). Aucun des 7 isolats pour lesquels des résultats ont été obtenus, n'a montré une résistance à la DHA ou à la pipéraquine.

La diminution de sensibilité à la méfloquine constatée justifie une surveillance accrue vis à vis de cette molécule. Cependant, celle-ci n'est plus prescrite pour le traitement des accès palustres (aucune déclaration dans la base du CNR) et le nombre d'accès palustres survenus sous une prophylaxie régulière de méfloquine est très limité (6) contractés en République de Centrafrique, aux Comores, au Cameroun, en Côte d'Ivoire et en Angola. Parmi ces échecs prophylactiques potentiels, seulement 3 isolats ont été reçus au CNR pour analyse : la CI₅₀ à la méfloquine est augmenté pour l'un d'eux mais les marqueurs de résistance *Pfmdr1* ne sont pas associés à une résistance à la méfloquine, la CI₅₀ des autres isolats n'a pas pu être évaluée (parasitémie trop faible) ; ceux-ci étaient muté en position *Pfmdr1_184* (1) ou en position *Pfmdr1_86*. Ces données très parcellaires ne permettent pas de porter

de conclusion sur les conséquences de cette diminution de sensibilité à la méfloquine par rapport à l'usage de celle-ci en prophylaxie.

Les moyennes des CI50 pour chaque antipaludique et leurs évolutions depuis 2017 sont présentées dans les annexes (Annexe 8).

Surveillance moléculaire de la résistance aux antipaludiques : génotypage des isolats

En 2024, 813 échantillons de l'accès initial à J0 pour lesquels le pays de contamination était renseigné ont été séquencés avec succès pour au moins un gène associé à la résistance aux antipaludiques (536 pour le laboratoire associé de Marseille, 265 pour le laboratoire coordinateur de Bichat et 12 pour le laboratoire associé de Cayenne). 807 des 813 isolats provenaient d'Afrique.

*La mutation 76 du gène *pfcr* : résistance à la chloroquine*

En 2024, parmi les 693 isolats africains génotypés pour *pfcr*, la proportion d'isolats sauvages *pfcr76* est de 88,9% (85,5% en 2023, 84,5% en 2022, 79,7% en 2021, 78% en 2019-2020, 79,5% en 2018, 71,6% en 2017, 66,3 en 2016, 64,7% en 2015, 59,9% en 2014, 54,8% en 2013, 52,5% en 2012, 44,4% en 2011, 50,5% en 2010, 43,1% en 2009, 43,2% en 2008). Ces résultats montrent l'atteinte d'un plateau depuis 2018 suite à la diminution de la proportion de souches résistantes à la chloroquine au cours des années précédentes.

L'Afrique de l'ouest présente une proportion plus importante d'isolats mutés (19,7%) que l'Afrique de l'est (3,6%) et l'Afrique centrale (14,6%). Le Sénégal (91%) en forte augmentation, le Tchad (45%), le Mali (43%), l'Angola (30%) et la Guinée (27%) présentent encore de fortes proportions d'isolats mutés (Tableau 8)

Tableau 8 : Proportion de souches sauvages *pfcr1* (K76T) par année et par pays ayant un effectif représentatif en 2024.

Pays	2017	2018	2019- 2020	2021	2022	2023	2024
Angola							70%
Bénin	21%	57%	43%	42%	58%	50%	82%
Burkina- Faso	85%	93%	100%	100%	100%	100%	100%
Cameroun	82%	89%	94%	97%	99%	98%	95%
Comores	86%	100%	98%	94%	100%	100%	99%
Congo	44%	44%	51%	57%	69%	75%	81%
Congo- RDC-Zaire							87%
Côte d'Ivoire	82%	92%	92%	90%	91%	88%	87%
Gabon	60%	61%	73%	90%	96%	83%	97%
Guinée	29%	36%	41%	42%	58%	63%	73%
Mali	65%	77%	73%	80%	74%	71%	57%
Nigéria	54%	75%	71%	56%	86%	88%	100%
RCA	97%	97%	98%	96%	100%	100%	100%
Sénégal	38%	54%	67%	42%	60%	68%	9%
Tanzanie							100%
Tchad	77%	89%	61%	67%	72%	77%	55%
Togo	86%	95%	84%	100%	93%	84%	92%
Afrique	80%	80%	80%	80%	85%	86%	89%

La mutation du gène *pfmdr1* : résistance à la méfloquine et à la luméfantine

Parmi les 764 isolats d'origine africaine génotypés pour *pfmdr1* en 2024, la proportion d'isolats sauvages *pfmdr1* est de 76% pour le codon 86, de 52% pour le codon 184 et de 91% pour le codon 1246.

La proportion d'haplotypes N86-184F (sélectionnés dans les cas de résistance à l'association artéméter-luméfantine) pour les isolats d'origine africaine est de 34% en 2024 (60% en 2023, 61% en 2022, 55% en 2021, 52% en 2019-2020, 48% en 2018 et 57% en 2017). La proportion de N86-184F est de 56% en Afrique de l'Ouest, de 42% en Afrique centrale et de 18% en Afrique de l'Est. La proportion de cet haplotype est très faible aux Comores (4%) et en RDC (0%) (Pays ayant un effectif représentatif) (Tableau 9).

La proportion d'haplotypes 86Y-Y184 (sélectionnés dans les cas de résistance à l'association dihydroartémisinine-pipéraquine) est de 14% en 2024 (4% en 2023, 3% en 2022, 2% en 2021, 3% en 2019-2020, 4% en 2018 et 1,5% en 2017). La présence de 86Y-Y184 n'est retrouvée essentiellement

qu'en Afrique de l'est (27%) versus 5% en Afrique central et 2% en Afrique de l'Ouest. Cet haplotype est essentiellement identifié aux Comores (43%) (Tableau 10).

Soixante-dix isolats (10%) sont mutés en position 1246 (D1246Y) en 2024 et proviennent des Comores (37% de l'ensemble des isolats des Comores) et de Côte d'Ivoire (2%).

Tableau 9 : Proportion de souches ayant un haplotype N86-184F ou 86Y-Y184 *pfmdr1* par année et par pays ayant un effectif représentatif en 2024.

Pays	2019-2020		2021		2022		2023		2024	
Bénin	57%	2,5%	50%	0%	68%	0%	65%	0%	64%	0%
Burkina-Faso	80%	0%	67%	0%	83%	0%	63%	0%	75%	0%
Cameroun	59%	0,5%	59%	0%	50%	1,3%	63%	0%	42%	3%
Comores	7%	30%	7%	21%	2%	27%	7,2%	45%	4%	43%
Congo	37%	4%	70%	0%	30%	6%	53%	0%	15%	4%
Congo-RDC-Zaire									0%	8%
Côte d'Ivoire	60%	0%	67%	2%	73%	2%	70%	0%	53%	3%
Gabon	46%	0%	52%	0%	58%	0%	50%	0%	57%	0%
Guinée	56%	1%	72%	0%	57%	0%	69%	1,3%	50%	3%
Madagascar									57%	0%
Nigéria	62%	0%	56%	0%	78%	0%	73%	0%	79%	0%
RCA	35%	15%	52%	0%	84%	0%	67%	0%	58%	0%
Sénégal	66%	0%	60%	10%	57%	0%	65%	0%	58%	0%
Tchad	41%	0%	31%	0%	67%	2%	36%	0%	46%	0%
Togo	71%	0%	50%	0%	57%	0%	73%	0%	67%	0%
Afrique	52%	3%	55%	2%	61%	3%	60%	4%	34%	14%

La proportion de copies de *Pfmdr1* (impliqué dans la résistance à la méfloquine) est de 98,4% pour une copie et de 1,6% pour 2 à 4 copies (Angola, Cameroun, Côte d'Ivoire).

Les mutations du gène *pfdhfr* : résistance aux antifoliques

En 2024, l'étude du gène *pfdhfr*, impliqué dans la résistance au proguanil et à la pyriméthamine, a été réalisée pour 775 isolats de *P. falciparum*. La proportion d'isolats triple mutés *pfdhfr* N51I, C59R, S108N (IRN) est de 82% en 2024 (88% en 2023, 86% en 2022, 93% en 2021, 96% en 2019-2020, 87% en 2018 et 85% en 2017). Les proportions d'isolats avec des triples mutations (S108N, N51I et C59R) sont relativement stables et élevées depuis 2008 (> 80%). Les isolats totalement sauvages NCS ne représentent que 2,0% des échantillons en 2024 (2,8% en 2023, 2,9% en 2021, 3,4% en 2019-2020). Les isolats des Comores présentent une proportion de souches triples mutées (IRN) relativement plus faible que pour les autres pays africains en 2024 (61%) (55% en 2023, 37,5% en 2022, 66% en 2021, 96% en 2019-2020, 37% en 2018).

Polymorphisme du gène *K13-propeller*

En 2024, le gène *pfk13* impliqué dans la résistance aux dérivés de l'artémisinine, a été séquencé pour 780 isolats de *P. falciparum*. Un échantillon d'origine d'Ouganda a présenté une mutation C469Y (2024SAT31334), qui est considérée comme associée à une diminution de sensibilité aux dérivés de l'artémisinine et un autre d'origine de Côte d'Ivoire a présenté une mutation A557S dont on ne connaît pas encore le rôle mais qui a fait l'objet d'un traitement par ACT efficace (2024RMS26632).

Nombre de copies du gène codant la plasmepsine 2

La proportion de copies de *Pfmp2* (impliqué dans la résistance à la pipéraquline) est de 98,8% pour une copie et de 1,2% pour 2 à 4 copies (Cameroun, Côte d'Ivoire et RDC).

Polymorphisme du gène de la coronine

La coronine pourrait être impliquée dans la résistance aux dérivés de l'artémisinine. Trois mutations ont été détectées avec de proportion de 15,6% pour P76S, 2,3% pour V62M et 0,4% pour M166V. Le rôle de ces mutations n'a pas été encore clairement déterminé.

Evolution des génotypes en 2024

Au cours de ces dernières années, la proportion d'isolats sauvages pour la mutation *pfcr76* a progressé passant de 35% en 2006 à 89% en 2024. La diminution de la pression médicamenteuse dans les pays d'endémie africains avec l'utilisation des combinaisons thérapeutiques de dérivés d'artémisinine en première ligne de traitement en est l'explication la plus probable. L'Afrique de l'ouest présente une proportion plus importante d'isolats mutés (19,7%) que l'Afrique de l'Est (3,6%) et l'Afrique centrale (14,6%). Le Sénégal (91%) en forte augmentation, le Tchad (45%), le Mali (43%), l'Angola (30%) et la Guinée (27%) présentent encore de fortes proportions d'isolats mutés pour ce marqueur.

L'haplotype N86-184F sur *pfmdr1* est sélectionné dans les échecs cliniques à l'artéméther-luméfantrine. Cette résistance est renforcée lorsque cet haplotype est associé à une mutation en position 1246. La proportion de N86-184F est de 56% en Afrique de l'Ouest, de 42% en Afrique centrale et de 18% en Afrique de l'Est. La proportion de cet haplotype est très faible aux Comores (4%) et en RDC (0%). Ces résultats suggèrent qu'un certain nombre de souches sont de sensibilité diminuée à la luméfantrine mais toujours sensibles à l'artéméther, se traduisant par l'absence de résistance à l'association artéméther-luméfantrine en Afrique.

L'haplotype 86Y-Y184 (sélectionné dans les cas de résistance à l'association dihydroartémisinine-pipéraquline) est en augmentation en 2024 (14% versus moins de 4% de 2017 à 2023). La présence de 86Y-Y184 n'est retrouvée essentiellement qu'en Afrique de l'est (27%) versus 5% en Afrique central et 2% en Afrique de l'Ouest. Cet haplotype est essentiellement identifié aux Comores (43%) Ces données montrent qu'il est nécessaire de maintenir une surveillance accrue de la prévalence des différents marqueurs moléculaires de résistance et de la surveillance de la résistance à la pipéraquline.

Les triples mutations sur *pfdhfr* (S108N, N51I, C59R) sont retrouvées dans 82% des isolats impliquant une résistance élevée à la pyriméthamine. Les isolats totalement sauvages NCS ne représentent plus que 2% des échantillons en 2024. Seuls les isolats des Comores présentent une proportion de souches triples mutées (IRN) relativement faible (61%).

Une seule mutation du gène *pfk13* impliquée dans la résistance aux dérivés de l'artémisinine en Asie du Sud-Est a été détectée sur une souche d'origine d'Afrique de l'Est, région d'émergence la résistance à l'artémisinine en Afrique. Il est nécessaire de surveiller particulièrement la prévalence de ces marqueurs en Afrique pour anticiper l'émergence de la résistance à l'artémisinine en Afrique et

d'identifier de nouveaux marqueurs pouvant être impliqués dans l'inefficacité des CTA.

Explorations des échecs thérapeutiques

Seize échecs thérapeutiques tardifs, plus de 10 jours après le traitement par une CTA ou par l'artésunate ont été rapportés par les correspondants du CNR et cinq échecs supplémentaires ont été adressés au laboratoire coordinateur de Bichat par des laboratoires hospitaliers en dehors du réseau du CNR pour exploration dans un contexte de rechute après un traitement par une CTA.

Les échecs sont survenus après traitement par Eurartesim® (arténimol+pipéraquline) dans 11 cas, par Riamet® (artéméthér+luméfántrine) dans les 8 cas, après artésunate et relais par Riamet® dans 2 cas, artésunate et relais Eurartesim® dans 2 cas et après artésunate sans relais dans 4 cas. Les patients ont été traités avec succès pour leur rechute par une CTA ou par la Malarone® (atovaquone+proguanil).

Ces rechutes tardives sont dues à une efficacité insuffisante du l'antipaludique associé au dérivé de l'artémisinine en cas de traitement par une CTA. Les marqueurs moléculaires sur les gènes *pfmdr1* ou *pfcr1* associés à un risque plus élevé d'inefficacité après traitement par Eurartesim® ou Riamet® n'étaient pas retrouvés sur les isolats initiaux (si disponibles) ou sur les isolats de l'échec thérapeutique. Les prélèvements sanguins sous traitements ne sont pas souvent disponibles pour permettre d'explorer les concentrations plasmatiques en antipaludiques.

Le nombre d'échecs thérapeutiques capturés par le CNR du Paludisme reste très faible, témoignant de l'efficacité des CTA comme traitements de première intention sous réserve des données de suivi de l'efficacité thérapeutique disponibles car elles sont peu renseignées dans la base du CNR.

Une analyse génome entier sur les cas d'échecs thérapeutiques recensés entre 2017 et 2024 dont les isolats étaient disponibles au CNR du Paludisme est en cours de réalisation à la recherche de nouveaux marqueurs de résistance.

Surveillance des résistances de *P. falciparum* aux antipaludiques en Guyane

En 2024, le profil de résistance à onze molécules de *P. falciparum* a été déterminé selon la technique du semi-microtest isotopique et du test de survie pour la sensibilité à la pipéraquline, la dihydroartémisinine et la luméfántrine. Parmi les 16 isolats de *P. falciparum* reçus, 9 ont pu être caractérisés, 6 en provenance d'Afrique (résultats présentés avec nos collègues de France hexagonale) et 3 en provenance d'Amazonie. Les trois isolats en provenance du Brésil montrent une forte résistance à la chloroquine. Concernant la résistance de *P. falciparum* en Amazonie, les efforts se concentrent en amont de l'émergence de la résistance pour les principes actifs luméfántrine et pyronaridine (cf enquêtes concourant à la surveillance).

3.4. Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Contribution à la surveillance du paludisme autochtone en France hexagonale

Le CNR (Pr Sandrine Houzé, coordonatrice) participe à la surveillance du paludisme transfusionnel et aux réunions entre l'EFS (Etablissement Français du Sang) – l'ASFP (Agence de Santé Publique France), notamment au Comité d'interface de Surveillance des donneurs de sang.

Contribution à la surveillance du paludisme d'importation

Le CNR participe au réseau international de surveillance de la santé des voyageurs, Geosentinel EuroTravNet (European Travel Medicine Network) initié par l'International Society of Travel Medicine

(Dr Emilie JAVELLE, laboratoire associé Marseille, correspondante pour l'IUH Méditerranée Infection et pour l'HIA Laveran, Marseille), au réseau européen de surveillance de l'épidémiologie moléculaire du paludisme chez les voyageurs (Dr Emilie JAVELLE, laboratoire associé Marseille en collaboration avec l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, Belgique), collabore avec le laboratoire national anglais (Pr P Chiodini) et le réseau WWARN (Dr P. Guérin). Les données du CNR relatives au paludisme en France sont annuellement transmises à l'ECDC (Dr W Van Bortel) et à l'OMS Europe pour enrichir la base CISID (Centralized Information System for Infectious Diseases).

Contribution à la surveillance du paludisme endémique

Les interactions SpF/Pôle Zones Endémiques s'effectuent par l'intermédiaire du bureau en région ou directement avec le département des maladies infectieuses. Les membres de SpF en Guyane sont chargés du recueil exhaustif des cas de paludisme diagnostiqués en Guyane par l'ensemble des centres de diagnostic à savoir : CDPS, LBM et hôpitaux. La déclaration hebdomadaire à la PVAGS des cas diagnostiqués fait office de déclaration obligatoire pour les laboratoires et les cliniciens. Cette mission de recueil est assurée par une équipe composée de membres de SpF et de l'ARS au sein de la Plateforme de Veille, d'Alerte et de Gestion Sanitaire (PVAGS). Cette plateforme a pour vocation d'assurer la réception et le traitement des signaux grâce à des équipes pluridisciplinaires intra ou extras institutionnelles, avec un appui permanent et la mobilisation des compétences d'évaluation et d'investigation de SpF. Ses missions reposent spécifiquement sur des activités de surveillance, d'investigations épidémiologiques, d'évaluation de risque et de coordination de la gestion. Ainsi, toutes les observations inhabituelles (résistance, foyer épidémique important,...) font l'objet d'un signalement de la part du Pôle Zones Endémiques auprès de la PVAGS et de SpF selon des modalités bien définies (cf § Alerte).

Régulièrement, SpF en Guyane publie une analyse des données épidémiologiques collectées en Guyane sous forme d'un Bulletin Bimensuel ou, régulièrement sous forme de Point Epidémiologique Régionale.

Contribution à la surveillance internationale en tant que Centre Collaborateur de l'OMS pour la surveillance des résistances aux antipaludiques pour le laboratoire de parasitologie de l'Institut Pasteur de la Guyane

Depuis 2014, le laboratoire de parasitologie de l'Institut Pasteur de la Guyane est Centre Collaborateur de l'OMS pour la surveillance des résistances aux antipaludiques. Cette désignation dure jusqu'à fin 2025. Les échanges sont ainsi réguliers avec les Ministères de la santé des pays concernés, le bureau en charge du paludisme de la PAHO basé à Washington DC et le programme global de lutte contre le paludisme de l'OMS basé à Genève. A ce titre, le laboratoire intervient dans la surveillance des résistances et de la pertinence des outils diagnostics sur le plateau des Guyanes et en Amazonie en général et comme expert dans plusieurs groupes de travail, l'un sur la surveillance des résistances aux artémisinines et l'autre sur la pertinence des différents marqueurs de résistance aux antipaludiques. Il peut également intervenir pour l'investigation de situations épidémiologiques particulières ou la formation aux méthodes de surveillance dans les pays en faisant la demande.

3.5. Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Sensibilité de *P. falciparum* à la pyronaridine en Guyane

Coordination : Lise Musset, Swaelie Sauthier IPG

Collaboration : CH Cayenne

Les traitements efficaces contre le paludisme sont limités dans la région amazonienne, avec une exception, la luméfántrine. Face à l'augmentation des résistances, il est crucial d'évaluer de nouvelles associations. En 2022, l'artésunate-pyronaridine (AS-PY) s'est ajouté à la liste des ACTs recommandées par l'OMS dans le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* et *P. vivax*.

Peu de données sont disponibles sur la résistance à la pyronaridine et à ce jour, l'AS-PY n'est pas déployée dans la région amazonienne.

L'étude rétrospective entre 2009 et 2023 a permis de déterminer le niveau de sensibilité de *P. falciparum* à la pyronaridine en Guyane à 100% des isolats collectés (n=482, $CI_{50} < 60nM$, Figure 18).

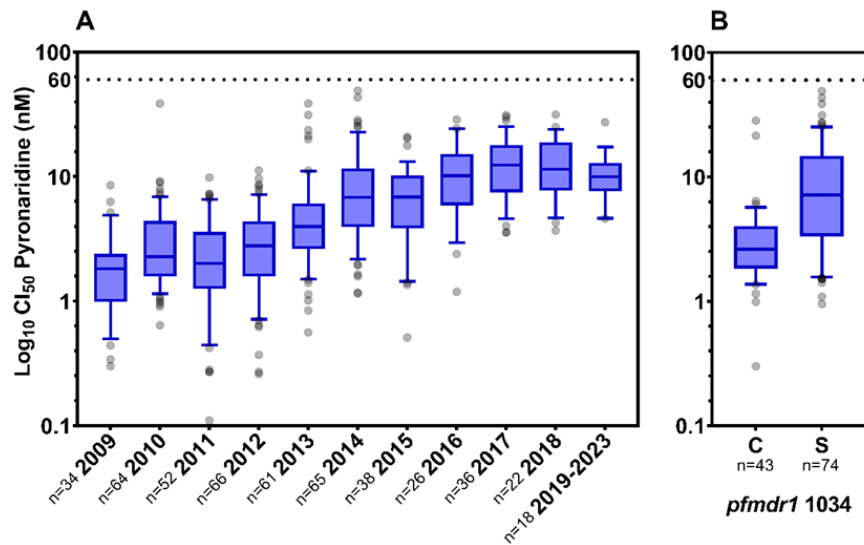


Figure 18 : **A.** Tendence *in vitro* de la sensibilité naturelle de *P. falciparum* à la pyronaridine en Guyane, 2009-2023. **B.** Sensibilité à la pyronaridine en fonction du génotype du gène *pfmdr1* à la position 1034.

Sur ces échantillons, les résistances croisées ont été évaluées par corrélation des CI_{50} des isolats entre la pyronaridine et les antipaludiques dérivés de la famille des amino-4-quinoléines ayant une structure et un mécanisme d'action similaire à celui de la pyronaridine (Tableau 10). Les coefficients de corrélation (r^2) de 0,01, 0,04 et 0,11 n'ont pas permis d'identifier de corrélation avec la chloroquine, la monodéséthyl amodiaquine ou la méfloquine.

Tableau 10 : Corrélation des réponses *in vitro* de *P. falciparum* à la pyronaridine (PY), chloroquine (CQ), la monodéséthyl-amodiaquine (mAQ), et la méfloquine (MQ). * coefficient de corrélation de Pearson.

Antipaludiques		n	r^2	r^*	P-valeur
PY	CQ	279	+ 0.01	0.12	0.05
PY	mAQ	279	+ 0.04	0.18	0.002
PY	MQ	237	+ 0.11	0.34	<0.0001

Dans la région Amazonienne les souches ont un haplotype NFCDY aux positions 86, 184, 1034, 1042, 1246 du gène *pfmdr1*, similaire à celui de la référence sud-américaine 7G8. Le génotypage de l'ensemble des isolats étudiés a permis de montrer que 63% des isolats étaient porteurs d'une substitution de cystéine (C) en sérine (S) à la position 1034 avec une association significative entre la présence de la mutation C1034S du gène *pfmdr1* et une baisse de la sensibilité à la pyronaridine ($p < 0.001$, Figure 1B).

Ces résultats mettent en évidence l'importance de suivre et de déterminer le niveau de sensibilité de la pyronaridine avant son potentiel déploiement et utilisation sur le Plateau des Guyanes.

Evaluation de kits de tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme (2023-2024)

Coordination : Marylin Madamet & Bruno Pradines, laboratoire associé au CNR de Marseille

Le laboratoire associé de Marseille continue à évaluer les nouveaux tests de diagnostic rapide pour une utilisation sur le terrain.

Madamet M et al. Comparison of SD Biotec Malaria Ag Pf/Pan and AcroMalaria PF/PV/Pan with microscopy and real time PCR for the diagnosis of human *Plasmodium* species. *Diagnostics* 2024,14,721.

Surveillance de la résistance aux antipaludiques au Cameroun (2023-2024)

Coordination : Bruno Pradines, laboratoire associé au CNR de Marseille

Le laboratoire associé de Marseille a évalué en 2023-2024 la prévalence des marqueurs de résistance aux antipaludiques dans une région du Cameroun. Nous avons identifié 0% de souches ayant un haplotype CVIET sur *pfprt* (positions 72-76) associé à la résistance à la chloroquine, 98,2% d'isolats ayant un haplotype IRNI sur *pfdhfr* (position 108, 51, 59, 164) associé à la résistance à la pyriméthamine, 50,9% de souches ayant un haplotype NF sur *pfmdr1* (position 86 et 184) associé à une diminution de sensibilité à la luméfántrine, 0% ayant un haplotype YY sur *pfmdr1* (position 86 et 184) associé à une diminution de sensibilité à la pipéraquline, et 0% de mutation sur le gène *pfK13* associé à la résistance à l'artémisinine et à ses dérivés.

Surveillance de la résistance aux antipaludiques au Congo (2023-2024)

Coordination : Bruno Pradines, laboratoire associé au CNR de Marseille

Le laboratoire associé de Marseille a évalué en 2023-2024 la prévalence des marqueurs de résistance aux antipaludiques dans une région du Congo sur 231 isolats en lien avec une étude d'efficacité thérapeutique artéméter-luméfántrine versus dihydroartémisinine-pipéraquline. Les données sont encore en cours d'exploitation.

Prévalence des délétions pfHRP2 et pfHRP3 au Cameroun (2023-2024)

Coordination : Marylin Madamet et Bruno Pradines, laboratoire associé au CNR de Marseille

Depuis 2009, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande de confirmer rapidement toute suspicion de cas de paludisme avant de délivrer un traitement antipaludique adapté en procédant à un diagnostic de certitude basé sur la recherche des plasmodies par microscopie ou test de diagnostic rapide (TDR) avant d'administrer un traitement antipaludique adapté. Cette recommandation a conduit à un essor des TDR qui sont devenus des outils diagnostiques de choix dans les zones reculées aux infrastructures limitées. Ces TDR permettent entre autres la détection de *Plasmodium falciparum* par la recherche de la protéine 2-riche en histidine (Pf-HRP2). Des parasites délétés pour le gène *pfhrp2*, qui code cette protéine, ont cependant été décrits en Afrique. Les données sont encore en cours d'exploitation mais nous avons détecté 6 isolats délétés pfHRP2 (3,2%) dans la région de Makene au Cameroun.

4. Alertes

Pôle zones non endémiques

Le CNR a été sollicité pour l'expertise des 14 cas de paludisme répondant aux critères d'un paludisme autochtone (accès clinique se déclarant chez un patient n'ayant jamais voyagé en zone d'endémie ou n'étant pas retourné en zone d'endémie depuis plus de 12 mois) en France hexagonale : confirmation des diagnostics d'espèces, participation aux discussions sur les modalités probables de contamination selon les éléments transmis par les ARS et sur les mesures éventuelles à prendre selon le contexte (cf. § 3.2). Parmi ces cas, on peut noter un nouveau cas de paludisme nosocomial et un seul cas de paludisme probablement lié à une contamination par un anophèle importé chez un personnel de l'aéroport de Roissy Charles de Gaulle.

En Guyane

Aucun signalement effectué en 2024. Des échanges réguliers avec SpF pour consolider les données relatives aux cas de paludisme diagnostiqués en Guyane.

5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil

5.1. Conseil et expertise aux professionnels de santé

Les appels téléphoniques sont réceptionnés par les biologistes entre 8h et 18h du lundi au vendredi dans les quatre laboratoires du CNR.

Le site internet du CNR <https://cnr-paludisme.fr/> met à la disposition du public et des professionnels de santé des informations sur le paludisme et sur l'activité du CNR (rapport d'activité en ligne). Un formulaire « nous contacter » est disponible qui renvoie sur la messagerie de Sandrine Houzé, coordinatrice du CNR Paludisme.

Recommandations pour le diagnostic du paludisme

Sandrine Houzé et Marc Thellier au nom du CNR du Paludisme ont participé à la conférence organisée conjointement par les associations LABAC et ANOFEL sur les modalités de diagnostic biologique du paludisme organisée le 11 septembre 2024. Un article est en cours de rédaction.

Réunion annuelle nationale du CNR du Paludisme

Le CNR du paludisme organise annuellement une réunion nationale de présentation des données et résultats acquis à partir des informations et des isolats transmis par les correspondants pour l'année de surveillance 2024, et de communication sur des sujets d'actualité autour du paludisme. La journée qui se tenait habituellement en fin d'année (novembre/décembre) a été repoussée au premier trimestre de l'année suivante (février/mars) depuis 2 ans pour avoir davantage de recul sur les événements survenus au cours d'une année complète de surveillance.

La réunion annuelle, traitant des événements de l'année de surveillance 2024, s'est déroulée le 12 mars 2025 en mode hybride. Un total de 63 participants étaient présent physiquement et 90 par visioconférence (Figure 19).

Le programme est présenté ci-dessous :

Réunion nationale du CNR du paludisme pour l'année de surveillance 2024 le mercredi 12 mars 2025

Comité d'organisation : Sandrine Houzé, Lise Musset, Bruno Pradines et Marc Thellier

Epidémiologie et santé publique (Modérateur : S Houzé)

- 9h15 Le paludisme dans le monde et en France quelles nouvelles ?
- 9h45 Le paludisme autochtone en France hexagonale
- 10h10 Paludisme pédiatrique grave d'importation
- 10h30 Le paludisme en Guyane et en Amazonie

*M. Thellier
C. Krug, R. Coppee
L. Daneluzzo
L. Musset*

Actualités sur les missions du CNR et du site du CNR (Modérateur : L Musset)

- 11h30 Flash infos : MalarIA, MyC
- 11h45 Nouvelles fonctionnalités lors des déclarations Voozanoo

*L. Bonnardot
S. Houzé*

Diagnostic et dépistage (Modérateur : M Thellier)

- 12h00 Sérologie dans le dépistage des porteurs de paludisme en Guyane
- 12h30 LAMP dans le diagnostic et le dépistage du paludisme

*L. Musset
S. Houzé, A Bouzzayene*

Echecs thérapeutiques et résistance (Modérateur : L Musset)

- 14h30 Définition et expertise d'un échec thérapeutique, importance du suivi

B. Pradines, E. Javelle

Paludisme grave (Modérateur : S Houzé)

- 15h00 Paludisme traité par ACT et fièvre persistante
- 15h30 La PADH dans les anémies sévères et les paludismes graves au Bénin chez l'enfant
- 15h50 La rate dans l'élimination du paludisme
- 16h10 SEMAFOR : Une application pour la prise en charge des accès graves
- 16h20 discussion générale puis conclusion de la journée

*A. Feuss, S. Balavoine
A. Ndour
P. Buffet
M Thellier, L Bonnardot*



Figure 19 : Réunion nationale du CNR Paludisme, 12 mars 2025, Paris

Prise en charge du paludisme en Guyane : quels enjeux dans ce dernier territoire endémique français en 2024 ?

Une revue de la situation du paludisme en Guyane, de la stratégie d'élimination mise en place et des enjeux associés a été publiée à destination des professionnels de santé intéressée pour en savoir plus du la situation du paludisme en Guyane. Ce travail a été coordonné par une interne en infectiologie de l'UMIT de l'hôpital de Cayenne et le CNR s'est fortement impliqué dans cette démarche

Dahuron et al., 2025. *Med Trop Sante int*, <https://doi.org/10.48327/mtsi.v5i1.2025.536>.

Réunion de printemps Société de Médecine des Voyages

Le 4 avril 2024 Lise Musset a donné une conférence sur : « Le paludisme en Amazonie : un risque à ne pas négliger » aux médecins de la société de médecine des voyages sur invitation du Pr Epelboin.

Formation à la goutte épaisse en Guyane

Compte tenu de la situation compliquée observée fin 2023, le CNR paludisme a organisé une formation à la réalisation et la lecture de goutte épaisse début 2024. Ainsi, le Pr Sandrine Houzé s'est rendu à Cayenne avec un certain nombre de lame de formation. Initialement destinée aux laboratoires de ville rencontrant des difficultés à la réalisation de la technique, cela a été l'occasion pour le personnel du CNR de faire un rafraichissement vis-à-vis de réalisation de cette technique et de sa lecture.

Mise à jour des modalités pratiques de surveillance avec les partenaires de Kourou

Nous avons également passé un temps considérable en fin d'année à affiner les modalités pratiques de collaboration avec les acteurs de Kourou, labo de ville et service de santé des armées, pour faire face à l'augmentation du nombre de cas observés et en fonction des spécificités rencontrées (population sous chimioprophylaxie par doxycycline, bien ou mal suivi, mais générant des parasitémies très faibles, difficiles à diagnostiquer). Dans ce cadre, 50% des 32 accès observés au sein des deux foyers de transmission qui ont touchés les militaires l'ont été par PCR.

Mise à jour des recommandations sanitaires pour les voyageurs

Chaque année, les membres du CNR participent à la mise à jour des recommandations sanitaires du voyageur sur la question du paludisme et des zones à risque de transmission ou encore les prophylaxies pertinentes à envisager.

Rétroinformation des partenaires du CNR en Guyane

Une **rétro-information** est également organisée sous forme de bulletin visant à présenter :

- (i) le niveau de participation et la représentativité des échantillons reçus de chaque partenaire ;
- (ii) le niveau de chimiorésistance observé ;
- (iii) les actions et projets menés par le Pôle Zones Endémiques.

La périodicité de ce bulletin est annuelle. Le dernier bulletin paru est celui concernant l'année 2024 (cf. site internet pasteur-cayenne.fr et Annexe 9). Elle est également diffusée par voie électronique à l'ensemble de nos partenaires (CDPS, Organisation Panaméricaine de la Santé, OMS, Guyane, ARS, SPF, DGS, médecins de ville...).

Pôle Zones non endémiques : Laboratoire associé Pitié-Salpêtrière

CNR de la Pitié Salpêtrière : expertise des cas graves, appel systématique des médecins en charge des patients, conseils thérapeutique, prévention de la PADH. Réponse par courriel (Pr Buffet, Pr Jaureguiberry, Dr Thellier, Dr Gay, Dr Tantaoui)

5.2. Conseil et expertise aux autorités sanitaires

Pôle Zones non Endémiques

Sandrine Houzé et Marc Thellier participent en tant que représentants du CNR Paludisme au groupe de travail sur la mise à jour annuelle des recommandations aux voyageurs sous l'égide du Haut Conseil de la Santé Publique.

Bruno Pradines participe au groupe de travail contribuant à la directive relative à la lutte contre le paludisme dans les armées.

Les données consolidées du CNR Paludisme sont transmises annuellement à l'ECDC.

Pôle Zones Endémiques : Laboratoire associé Institut Pasteur de la Guyane

Le CNR Paludisme, Pôle Zones Endémiques participe à toutes les réunions organisées par les autorités de santé guyanaises en tant que conseiller et expert des questions de paludisme. Ce temps de conseils et d'expertise est une activité majeure du Pôle Zones Endémiques. Il y dédie un temps personnel considérable dédié au conseil, environ 20% d'ETP au minimum. En 2024, Lise Musset a été nommée par l'Agence Régionale de Santé expert référente pour la Guyane au sein de l'initiative Plateau des Guyanes coordonnée par la PAHO.

Au niveau international, le laboratoire de l'Institut Pasteur de la Guyane est un partenaire majeur de l'Organisation Mondiale de la Santé en Amazonie et surtout sur le plateau des Guyanes en tant que Centre Collaborateur de l'OMS. Le point focal de ce centre est Lise Musset. Après un premier axe de coopération aux antipaludiques pour la période 2014-2017, ses activités se sont étendues pour la période 2018-2021 à la pertinence des méthodes diagnostiques dans la zone et l'investigation de foyers épidémiques. Dans ce cadre, un certain nombre d'isolats étrangers sont analysés et le laboratoire participe aux côtés de l'OMS/PAHO aux réunions régionales ou du programme global à Genève. Ces activités permettent un rayonnement des activités nationales financées par Santé publique France et inversement, une extension de la surveillance effectuée via le CNR aux pays limitrophes avec soutien financier de la PAHO/OMS.

5.3. Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)

Pôle Zones non Endémiques

Sandrine Houzé a participé à une émission de la radio Africa sur la prévention du paludisme en avril 2024.

Le CNR du paludisme (Cécile Nabet, Patti Licardo, Roger Wumba, Marc Thellier) a participé à un atelier de sensibilisation au risque de paludisme à l'intention du grand public, organisé par l'association "Elus contre le paludisme", le 4 septembre 2024 à Paris (75018).

Marc Thellier a collaboré à un article du Monde : "Lutte contre le paludisme : une nouvelle résistance aux traitements standards observée chez les enfants" (20 novembre 2024). Cet article met en lumière l'apparition de résistances aux dérivés de l'artémisinine chez des enfants africains. ([lemonde.fr+2lemonde.fr+2lemonde.fr+2](https://www.lemonde.fr+2lemonde.fr+2lemonde.fr+2))

Marc Thellier a participé à une émission de radio (RFI) Priorité santé : "Investir dans l'avenir, vaincre le paludisme" - 25 avril 2024 ([rfi.fr](https://www.rfi.fr)). Discussion à propos des investissements nécessaires pour éradiquer le paludisme et les stratégies à mettre en place.

Marc Thellier, interview pour la Journée mondiale du paludisme, par la gazette de l'infectiologie. Le 25 avril 2024. <https://www.infectiologie.com/fr/journee-mondiale-de-lutte-contre-le-paludisme.html?utm>

Pôle Zones Endémiques

Le 5 janvier, Lise Musset a participé à l'émission radio grand public *Fo zot savé* afin de présenter les activités menées contre le paludisme en Guyane et au sein du laboratoire.

Le 6 mars, Lise Musset a participé à un forum des métiers dédié aux élèves de 3ème du collège Gérard Holder à Cayenne visant à promouvoir les métiers du laboratoire, de la pharmacie et de la recherche.

A l'occasion de chaque campagne de dépistage actif effectué avec la sollicitation du CNR par l'ARS comme étant présent sur site, une sensibilisation des habitants est conduite. Cette sensibilisation peut s'effectuer en français, créole ou portugais en fonction des besoins. L'idée est de rappeler les connaissances de base à avoir du paludisme, comment s'en protéger et comment être acteur à la fois

de son traitement si on est malade mais également de l'élimination du paludisme dans la zone de vie. En effet, c'est le comportement de chacun et notamment une consultation rapide qui permet de limiter au plus vite la transmission. Ces actions seront renforcées dans les années à venir grâce au soutien financier des fonds européens et via le projet EFFIMED que nous portons avec l'hôpital de Cayenne et que nous vous présenterons dans le rapport de l'année prochaine.

6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR

6.1. Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

Caractérisation de la mobilité des habitants et son impact sur le portage de parasites dans la zone transfrontalière Guyane/Brésil

Coordination : Lise Musset, IPG, Emilie Mosnier CH Cayenne

Collaboration : Hélène Tréhard, SESTIM, Université Aix-Marseille

Nous avons cherché à examiner l'impact de la mobilité sur le portage de *Plasmodium spp* chez les personnes incluses dans l'étude PALUSTOP et sur la base des deux études conduites en octobre 2017 et octobre 2018 incluant des données sur la mobilité péri-domestique ou à plus longue distance dans les zones à risque. La densité vectorielle autour du domicile des participants a été estimée à l'aide d'un modèle déjà publié, basé sur la télédétection et les données météorologiques. L'association entre le portage de *Plasmodium spp.* et la mobilité a été analysée à l'aide d'un modèle mixte additif généralisé. Au total, 1192 habitants, âgés de 0 à 92 ans, ont été inclus. La prévalence de *Plasmodium spp.* dans la population étudiée était de 7% en 2017 (n = 89) et de 3% en 2018 (n = 35). Les résultats montrent que le portage de *Plasmodium spp.* était indépendamment associé à i) un voyage dans les territoires autochtones d'Oiapoque au Brésil (OR = 1,76, p = 0,023), ii) la densité vectorielle estimée autour de la maison d'un participant (risque élevé contre faible OR = 4,11, p < 0,001), iii) la culture sur brûlis (OR = 1,96, p = 0,013), et iv) l'âge (p = 0,032). L'épidémie de 2017 avait d'ailleurs été caractérisé comme originaire des territoires autochtones d'Oiapoque bassin de vie commun pour certains amérindiens côté français. Un travail conjoint et coordonné autour du bassin de vie que représente l'Oyapock, en lien avec les autorités brésiliennes est indispensable.

Tréhard et al., 2024, *PLOS Glob Public Health*. doi: [10.1371/journal.pgph.0002706](https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002706).

Dynamique temporelle et spatiale des lignées clonales de *Plasmodium falciparum* au Guyana

Coordination : Dan Neafsey, Université d'Harvard

Collaborations : Lise Musset, Institut Pasteur de Guyane, Ministère de la santé du Guyana

Les plasmodies sont des organismes eucaryotes qui subissent obligatoirement une recombinaison sexuelle au sein des moustiques. Lorsque la transmission est faible, les parasites se recombinent entre eux et la lignée clonale se propage. Nous avons cherché à savoir si des facteurs stochastiques/neutres déterminaient la persistance et l'abondance des lignées clonales de *P. falciparum* au Guyana, pays où la mutation de résistance à l'artémisinine PfK13C580Y a été observée. Nous avons procédé au séquençage du génome entier de 1 727 échantillons de *P. falciparum* collectés entre 2016 et 2021. Nous avons caractérisé la parenté entre chaque paire d'infections monoclonales (n = 1 409) par l'estimation de l'identité par descendance (IBD) et regardé l'ensemble des mutations de résistance aux médicaments connues ou candidates. Au total, 160 clones multi-clonaux ont circulé au Guyana pendant la période d'étude, comprenant 13 groupes fortement apparentés (IBD moyenne $\geq 0,40$). Durant cette période une diminution de la fréquence de la mutation PfCRTC350R a été observée tout comme l'amplification des gènes codant les plasmepsines 2/3. La fréquence de 61 SNP a nettement augmenté et une nouvelle mutation de *pfk13* a été observée, PfK13G718S. La dynamique clonale au Guyana semble être largement déterminée par des facteurs stochastiques, contrairement à d'autres régions géographiques, étant donné que les clones porteurs de polymorphismes de résistance aux médicaments ne présentent pas une persistance accrue ou une plus grande abondance que les clones porteurs de polymorphismes de fréquence comparable qui ne

sont pas liés à la résistance. Ceci explique probablement pourquoi la mutation PfK13C580Y identifiée entre 2014 et 2017 n'a pas persisté et ne s'est pas étendue au sein de la population parasitaire.

Vanhove et al., 2024. *PLOS Pathogens*, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012013>.

Pronostic de l'hyperparasitémie isolée à *P.falciparum* dans le paludisme grave d'importation de l'adulte en France.

Site : Bichat-Claude Bernard

Coordination : S. Houzé

Participants : S. Gauthier, E de Montmollin, M Thellier,

L'hyperparasitémie isolée (iHP) représente 10-40% des cas de paludisme d'importation en Europe. Sa prise en charge est hétérogène et son pronostic n'a pas été spécifiquement étudié à ce jour.

Matériel et méthodes: Étude rétrospective multicentrique incluant tous les patients adultes admis de 2018 à 2022 pour un paludisme à *Plasmodium falciparum* avec hyperparasitémie ($\geq 4\%$) dans 16 hôpitaux de la région Ile-de-France. Le critère de jugement principal censuré à J60 était un critère composite classé selon la méthode DOOR (Desirability Of Outcome Ranking) en trois niveaux d'importance statistique décroissante : Survie hospitalière, absence de nécessité de support d'organe, durée de séjour la plus courte.

Résultats : Parmi les 355 patients inclus avec une HP $\geq 4\%$, 135 (38 %) présentaient une iHP. Les patients étaient majoritairement des hommes (59 %), âgés de 45,4 [33,9–55,7] ans, et d'origine endémique (79 %). Les patients avec iHP étaient plus jeunes, avaient moins de maladies chroniques et présentaient une prémunition palustre plus récente. L'iHP était indépendamment associée à une réduction de 47 % du risque d'avoir un DOOR moins favorable (RR 0,53, IC 95 % [0,46–0,62]), comparativement aux patients hyperparasitémiques avec des critères supplémentaires de gravité. Dans la population iHP (n=135), l'immunosuppression (RR 1,43, IC 95 % [1,16–1,77]) et une parasitémie $> 10\%$ (RR 1,57, IC 95 % [1,09–2,25]) étaient indépendamment associées à un DOOR moins favorable. Seuls 40 % des patients avec iHP ont été admis en unité de soins intensifs au moment du diagnostic, et 20 % ont été exclusivement traités par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine orale.

Conclusion : En Ile-de-France, une iHP $\geq 4\%$ à *P. falciparum* chez l'adulte est associée à un risque très faible d'évolution clinique défavorable sous réserve d'un traitement médical bien conduit. L'immunosuppression et une iHP $> 10\%$ sont associés à un risque de pronostic défavorable dans cette population, et justifient probablement une surveillance hospitalière étroite

Evaluation of the Ampliflash® Malaria assay for the molecular diagnosis of Malaria

Site : Bichat-Claude Bernard

Coordination : S. Houzé

Participants : A. Bouzayene, D Iragena, R Zaffaroullah, V Sarrasin

Malaria is a tropical infectious disease caused by parasites of the genus *Plasmodium* and transmitted by the bite of a female *Anopheles* mosquito. According to the 2023 World Health Organization (WHO) report on malaria, approximately 249 million cases of malaria were estimated in 2022. Although mortality from this disease has decreased over the years it remains one of the main causes of death from an infectious disease, with around 631,000 deaths in 2022. In mainland France, it is estimated that 6,200 cases of malaria were diagnosed in 2023 among travelers returning mainly from sub-Saharan Africa. Five species of *Plasmodium* are responsible for the majority of human infections, namely *Plasmodium falciparum* (Pf), *Plasmodium vivax* (Pv), *Plasmodium malariae* (Pm), *Plasmodium ovale* spp (Po spp), which is divided into two genetically distinct species; *Plasmodium ovale curtisi* (Poc) and *Plasmodium ovale wallikeri* (Pow), and lastly *Plasmodium knowlesi* (Pk). A precise diagnosis of this disease is essential to prescribe appropriate treatment, and secondly to identify the Po and Pv species, which require radical treatment by primaquine for prevention of recurrences. In France, since 2017, it is recommended for the diagnosis of malaria to use a sensitive molecular technique such as rapid PCR, QBC or thick blood smears which will be supplemented in the event of positivity by the observation of a thin blood smear to identify the species and parasitemia.

The company Biosynex is marketing a new real time isothermal amplification assay for malaria diagnosis, the Ampliflash® Malaria Assay. This kit was tested at the French National Malaria Reference Center to evaluate its sensibility and specificity. For that, it was compared to the standard isothermal amplification assay used as a diagnostic tool in France, the Alethia® Malaria assay (Meridian Bioscience™) and to our in-house malaria real time PCR (qPCR).

The Biosynex Ampliflash® Malaria kit can differentiate Plasmodium spp (Pan) and Plasmodium falciparum (Pf) infections. It also includes an internal control (IC) targeting the human gene RNase P to validate the lysis step, the extraction and amplification of the DNA.

84 blood samples with various parasitemia were tested with this kit including: 30 Pf, 6 Po, 3 Pm, 2 Pv, 2 mixed infections and 41 follow up samples of treated patients. This assay showed 100% specificity and 96% and 91% sensitivity compared to Alethia® Malaria and qPCR respectively. It can only be used on whole blood and results are obtained within the 2 hours timeline fixed for malaria diagnosis, at 25 minutes. However, the sample pre-processing steps are multiple and last approximately 10 minutes. Of the test's other advantages is the possibility to visualize the amplification curves in real time due to the fluorescent probes present in the reactional mix and especially the differentiation between Pf and non-Pf infections. All in all, this assay showed great sensibility and specificity and can be considered as a rapid and sure tool for the molecular diagnosis of malaria.

Poster affiché à la réunion de la Société Française de Parasitologie, juin 2024, Angers

Evaluation de l'EasyNAT® Malaria dans le diagnostic moléculaire du paludisme d'importation

Site : Bichat-Claude Bernard

Coordination : S. Houzé

Participants : A. Bouzayene, T Eustaquio, A Ayachi, V Sarrasin

Objectif - Introduction

Le paludisme est une maladie infectieuse tropicale vectorielle provoquée par des parasites du genre *Plasmodium*. Cinq espèces sont pathogènes chez l'Homme : *Plasmodium falciparum* (Pf), *Plasmodium vivax* (Pv), *Plasmodium malariae* (Pm), *Plasmodium ovale* (Po), et *Plasmodium knowlesi* (Pk). Le diagnostic biologique de confirmation du paludisme doit reposer sur une technique sensible, rapide et spécifique. En France, depuis 2017, les techniques moléculaires rapides sont recommandées. Elles seront complétées en cas de positivité par l'observation d'un frottis sanguin pour identifier l'espèce et évaluer la parasitémie. La société Ustar Biotechnologies commercialise un nouveau test d'amplification isotherme rapide pour le diagnostic du paludisme, l'EasyNAT® Malaria. Ce kit a été testé au Centre National de Référence du Paludisme et au laboratoire de Parasitologie de l'hôpital Bichat pour évaluer ses performances en comparaison avec le réactif Alethia® Malaria (Meridian Bioscience™).

Matériels (ou Patients) et méthodes

Des prélèvements reçus au laboratoire de parasitologie pour un diagnostic initial de paludisme, et des prélèvements reçus pour expertise au CNR du Paludisme ont été inclus. Le test EasyNAT® Malaria et le test Alethia® Malaria étaient réalisés en parallèle. A partir de 50µl de sang total pour les deux techniques, le résultat de Alethia® Malaria est qualitatif alors que le résultat de l'EasyNAT® Malaria est complété par le temps de sortie. Tous les échantillons positifs ont été confirmés avec la PCR d'espèce temps réel du CNR Paludisme détectant les cinq espèces plasmodiales.

Résultats

Ont été inclus 199 prélèvements : 117 positifs et 82 négatifs. Les prélèvements positifs présentaient des parasitémies comprises entre 0,02p/µL et 382500p/µL et incluaient 78 Pf, 16 Po, 13 Pm, 4 Pv, 2 Pk, 4 infections mixtes. Par comparaison avec l'Alethia® Malaria, la spécificité et la sensibilité de l'EasyNAT® étaient de 100%.

Conclusion

Les performances de l'EasyNAT® Malaria sont excellentes. La procédure analytique est simple et rapide. Les résultats sont obtenus en 49 minutes dans le respect du délai de 2 heures fixé. Il est possible de visualiser les courbes d'amplification en temps réel grâce aux sondes fluorescentes présentes dans le

mélange réactionnel. Au total, cette méthode peut être considérée comme un outil rapide et sûr pour le diagnostic moléculaire du paludisme.

Communication affichée au congrès RICA1 décembre 2024, Paris

Étude de la résistance à la pyriméthamine chez *Plasmodium ovale* spp.

Site : Bichat-Claude Bernard

Coordination : S. Houzé

Participants : V. Joste, Yann Rakotoarivony (3^{ème} IUT)

Afin d'étudier les déterminants potentiellement à l'origine d'une résistance aux antipaludiques chez *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri*, nous avons dans un premier temps développé un protocole dit de *selective Whole Genome Amplification* (sWGA). Le séquençage complet du génome des espèces de *Plasmodium* dans le sang du patient est rendu difficile par la présence d'ADN humain qui est présent en quantité bien plus importante. Cette approche de sWGA (déjà décrite pour les autres espèces de *Plasmodium* humains⁴⁻⁶) qui utilise de petits oligonucléotides pour cibler le génome parasite, nous a permis d'amplifier le génome parasite par rapport au génome humain et de faciliter ainsi les études de génomique.

Ce protocole nous a permis d'étudier les génomes complets des deux espèces de *P. ovale* spp. et de décrire des mutations dans les gènes *pcdhfr* et *powdhfr*. La prévalence de ces mutations est élevée en Afrique Centrale et en Afrique de l'Est et elles sont associées à une diminution de la sensibilité du parasite à la pyriméthamine. Ce médicament est très utilisé en Afrique subsaharienne en association avec la sulfadoxine pour la prévention du paludisme associé à la grossesse, entité clinique responsable d'une forte morbidité chez la femme enceinte et le nouveau-né. Si le scénario est identique à ce qu'il s'est produit pour d'autres espèces de *Plasmodium*⁷, cette résistance à la pyriméthamine est la première étape menant à une inefficacité des mesures prophylactiques contre le paludisme associé à la grossesse. Ce travail permet d'alerter les autorités et nous espérons que cela aboutira à la mise en place de systèmes de surveillance en zone d'endémie.

Joste V, Coppée R, Bailly J, Rakotoarivony Y, Toko Tchokoteu FG, Achache S, Pradines B, Cottrell G, Arieu F, Khim N, Popovici J, Mita T, Groger M, Ramharter M, Egbo T, Juma DW, Akala H, Houzé S, Clain Jérôme. *Plasmodium ovale* spp. *dhfr* mutations associated with reduced susceptibility to pyrimethamine in sub-Saharan Africa: a retrospective genetic epidemiology and functional study. *Lancet Microbe*. 2024 Jul;5(7):669-678).

Analyse de la diffusion en Afrique subsaharienne des principales mutations identifiées dans les gènes *pcdhfr* et *powdhfr*

Site : Bichat-Claude Bernard

Coordination : S. Houzé

Participants : V. Joste, J Clain, L Jaubert (Licence)

Pour compléter les données obtenues dans le travail décrit précédemment dans lequel nous avons mis en évidence une forte prévalence des mutations dans le gène *dhfr* chez 500 isolats, nous avons développé un protocole de qPCR permettant de cibler les principales mutations identifiées dans les gènes *pcdhfr* et *powdhfr* : *pcdhfr* A15S+S58R et *powdhfr* F57L+S58R. Nous avons étudié l'ensemble des 1500 ADN d'isolats de *P. ovale* spp. présents dans la DNAtèque du CNR à l'aide de cette qPCR pour arriver aux conclusions suivantes : (i) les mutations dans les gènes *pcdhfr* et *powdhfr* sont quasiment absentes d'Afrique de l'Ouest pour les deux espèces alors que leur prévalence est élevée en Afrique Centrale (~50%) et Afrique de l'Est (~75%) ; (ii) la prévalence de ces principales mutations augmente entre 2003 et 2023, confirmant la pression de sélection en cours.

Développement d'un protocole permettant l'amplification des microsatellites de *P. ovale curtisi*

Site : Bichat-Claude Bernard

Coordination : S. Houzé

Participants : V. Joste, Yann Rakotoarivony (3^{ème} IUT)

Dans la continuité de notre travail d'étude des reviviscences chez *P. ovale wallikeri*, nous avons réalisé un travail similaire pour *P. ovale curtisi*. Ce protocole permet l'amplification de neuf zones microsatellites très polymorphiques présentes dans neuf chromosomes différents du parasite. La diversité génétique chez 80 isolats de *P. ovale curtisi* était élevée pour les neuf marqueurs confirmant leur intérêt pour l'étude des liens génétiques entre différents isolats, en particulier pour l'étude des reviviscences. Parmi les 10 paires

d'isolats J₀-J_{reviviscence} étudiées, 9 avaient les mêmes allèles pour l'ensemble des microsatellites mettant en évidence leur très grande proximité génétique et confirmant ainsi l'origine commune des isolats dans chaque paire. Couplée à l'épidémiologie et au délai entre les deux accès (de 53 à 174 jours), ces résultats confirment l'existence du phénomène de reviviscence chez *P. ovale curtisi*.

Evaluation de l'activité antipaludique in vitro de la molécule MNHN CH0561 sur *P. falciparum*

Site : Bichat-Claude Bernard

Coordination : S. Houzé

Participant : V. Sarrasin

En collaboration avec les travaux d'étude fonctionnelle fondamentaux réalisés par Anais Merckx de l'unité de recherche MERIT IRD 261/INSERM 1344, nous avons évalué l'activité antipaludique in vitro de la molécule MNHN CH0561 sur les stades érythrocytaires asexués de *P. falciparum*. Nous avons testé une première gamme de 0.04µM à 25µM puis un autre test avec une gamme allant de 1.3µM à 125µM avec 3 temps d'incubation 42h, 66h et 90h sur la souche Pf 3D7. La molécule reste peu active quelle que soit la gamme et la durée de contact entre la molécule et la souche.

Etude de l'influence de la dihydro-artémisinine sur la patatin-liker phospholipase 1

Site : Bichat-Claude Bernard

Coordination : S. Cojean

Participant : C. Rivière, A. Bouzayene

Ce stage de recherche avait pour objectif de débiter l'étude des phases asexuées et sexuées du parasite *Plasmodium falciparum* en présence de la dihydroartémisinine (DHA), une molécule utilisée dans certaines thérapies combinées à base d'artémisinine (ACT) et d'évaluer une cible protéique. L'analyse s'est concentrée sur une protéine cible potentiellement impliquée dans la gamétocytogenèse, la **patatin-like phospholipase 1 (PNPLA1)**, et sur son potentiel en tant que biomarqueur, aussi bien en culture qu'à partir d'isolats cliniques contenant des gamétocytes faiblement représentés.

Le métabolisme lipidique et le métabolisme oxydatif mitochondrial sont essentiels à la survie du parasite. Des études antérieures ont montré qu'un déficit dans la production de certaines protéines pouvait entraîner des altérations de la composition en phospholipides membranaires, notamment des protéines de la famille des patatin-like phospholipases (PNPLA), caractérisées par un domaine protéique commun (domaine PNPLA). Certaines de ces enzymes exercent des fonctions de type lipase ou trans-acylase, jouant un rôle central dans la régulation du métabolisme lipidique et donc agissant la croissance et à la différenciation du parasite.

Le processus de gamétocytogenèse — phase sexuée du développement du parasite dans les érythrocytes — s'accompagne de modifications importantes de la structure et de la composition des membranes. Le génome de *P. falciparum* contient quatre enzymes de type PNPLA, présentes à la fois dans le cytosol et dans les mitochondries des stades sanguins sexués et asexués. Parmi elles, la PNPLA1 a retenu notre attention en raison de son implication possible dans la régulation des taux de phosphatidylcholine (PC) et de l'activité mitochondriale (action sur le **métabolisme énergétique** ou le **contrôle du stress oxydatif** pendant les phases critiques du cycle parasitaire). Des expériences de knock-out ont montré qu'une absence de PNPLA1 entraîne une augmentation du taux de PC, favorisant l'entrée du parasite dans la gamétocytogenèse.

Pour évaluer son rôle, nous avons mis en place une approche alternative au knock-out, reposant sur une stratégie antisens. Celle-ci consiste à inhiber la traduction de l'ARNm de la PNPLA1 par hybridation d'oligonucléotides spécifiques. Cette méthode s'est révélée efficace, permettant la validation technique de l'approche et de débiter l'étude du devenir de la PNPLA1 sous traitement à la DHA, en conditions in vitro, à l'aide du clone sensible NF54.

Les résultats préliminaires sont encourageants et justifient la poursuite des expérimentations, notamment sur le clone sensible et un clone résistant à la DHA. Des études complémentaires sont également prévues sur des isolats cliniques contenant des gamétocytes, en particulier dans le contexte de traitements

précoces ou en cas d'échec thérapeutique, afin d'évaluer le devenir de cette enzyme dans des situations cliniques variées.

Spectrométrie de masse MALDI-TOF pour caractériser les anophèles vecteurs du paludisme

Site : Pitié-Salpêtrière

Coordination : C. Nabet, R. Piarroux

Participant : JY Brossas

Une approche novatrice alliant spectrométrie de masse MALDI-TOF et intelligence artificielle a été mise au point pour identifier les espèces d'anophèles vectrices et caractériser certains paramètres de leur cycle de vie influençant la transmission de *Plasmodium* — notamment l'âge, les antécédents de repas sanguins et le statut infectieux. Ce travail est réalisé en collaboration avec le Centre de modélisation des épidémies de Sorbonne Université (SUMOC, IPLESP, Inserm), et le laboratoire d'informatique médicale et d'ingénierie des connaissances pour la e-santé (LIMICS, Sorbonne Université, Inserm). En bref, la spectrométrie MALDI-TOF présente plusieurs avantages décisifs : elle est peu coûteuse, rapide, et largement utilisée en routine dans les laboratoires de microbiologie pour identifier les espèces de bactéries et de champignons en culture. Si la résolution de cet outil était jusqu'ici limitée à des pathogènes déjà amplifiés en culture dans des matrices pures, les avancées en bio-informatique permettent d'envisager des progrès importants. Au cours des dernières années, notre équipe a développé plusieurs preuves de concept démontrant l'efficacité de cette approche pour la caractérisation des moustiques anophèles. Nous avons notamment réussi à distinguer avec précision (78 % d'exactitude) les moustiques infectés par *Plasmodium* de ceux qui ne l'étaient pas (1). Cette méthode s'est également avérée très performante pour estimer l'âge des anophèles avec une précision de 2 à 3 jours (2). Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour faciliter la surveillance et le contrôle des anophèles vecteurs, mais aussi pour améliorer la compréhension de leur écologie et des modèles épidémiologiques de transmission. En parallèle, le partage de banques de spectres d'identification des espèces d'anophèles accessibles en ligne via l'application MSI2 (Sorbonne Université-APHP) permet d'envisager le déploiement de cet outil pour une surveillance des populations à grande échelle, en particulier de l'implantation d'espèces invasives comme *Anopheles stephensi* (3).

(1) Nabet C, Chaline A, Franetich JF, Brossas JY, Shahmirian N, Silvie O, Tannier X, Piarroux R. Prediction of malaria transmission drivers in Anopheles mosquitoes using artificial intelligence coupled to MALDI-TOF mass spectrometry. *Sci Rep*. 2020 Jul 9;10(1):11379. doi: 10.1038/s41598-020-68272-z. PMID: 32647135.

(2) Mohammad N, Naudion P, Dia AK, Boëlle PY, Konaté A, Konaté L, Niang EHA, Piarroux R, Tannier X, Nabet C. Predicting the age of field Anopheles mosquitoes using mass spectrometry and deep learning. *Sci Adv*. 2024 May 10;10(19):eadj6990. doi: 10.1126/sciadv.adj6990. Epub 2024 May 10. PMID: 38728404.

(3) Chaumeau V, Piarroux M, Kulabkeeree T, Sawasdichai S, Inta A, Watthanaworawit W, Nosten F, Piarroux R, Nabet C. Identification of Southeast Asian Anopheles mosquito species using MALDI-TOF mass spectrometry. *PLoS One*. 2024 Jul 5;19(7):e0305167. doi: 10.1371/journal.pone.0305167. PMID: 38968228.

Poursuite des projets concernant le diagnostic microscopique du paludisme assisté par IA, OT4D et Smart-malaria (cf rapport 2023)

Site : Pitié-Salpêtrière

Coordination : M. Thellier

Participants : R. Piarroux, AN Mamoudou Ali, L. Sane

L'objectif de cette recherche est de mettre au point un système d'aide au diagnostic de paludisme basé sur la reconnaissance d'images à l'aide de réseaux de neurones profonds. Outre les partenaires historiques (MyC doctor, Sud Telecom, la Fondation Mérieux et T-Life), les projets impliquent depuis 2024 un nouveau partenaire, l'université de Montpellier, centre correspondant du CNR du paludisme (Grégoire Pasquier et Laurence Lachaud). Des collaborations sont en cours en Afrique notamment pour appuyer l'Institut de Recherche Biomédicale (INRB) de Kinshasa (Pr Jacques Muyembe) dans une démarche d'amélioration du diagnostic microscopique du paludisme avec ces nouveaux outils.

Projet renforcement du diagnostic du paludisme en République Démocratique du Congo (RDC)

(financement AFD) : Le paludisme demeure une priorité de santé publique en RDC, l'un des pays les plus touchés au monde par cette maladie. Selon l'OMS, en 2023, la RDC représente à elle seule plus de 11 % des décès liés à cette maladie. Malgré l'utilisation de tests de diagnostic rapide (TDR) et en dépit des

avancées technologiques en biologie moléculaire, la microscopie reste la méthode de référence pour le diagnostic. Elle exige toutefois une expertise humaine de haut niveau et une rigueur technique difficile à maintenir sans formation continue et sans assurance qualité. Objectif général du projet : renforcer les capacités de la RDC dans le diagnostic et la surveillance du paludisme, en misant sur la formation, l'assurance qualité et l'intégration de nouvelles technologies numériques (capture d'images avec des smartphones, IA, outils en ligne). Objectifs spécifiques : OS1, renforcer les capacités de formation et d'assurance qualité de l'INRB ; OS2, renforcer les capacités des 9 sites partenaires en RDC ; OS3, évaluer les performances de l'application MyC malarIA et de ses algorithmes de reconnaissance d'image (IA) dans le diagnostic ; OS4, mesurer l'impact global du projet sur l'organisation des laboratoires et les qualifications du personnel. Partenaires du projet : l'INRB (RDC), acteur central de la surveillance épidémiologique et de la formation à Kinshasa ; la Fondation Mérieux (France), spécialisée dans le renforcement des laboratoires dans les zones vulnérables ; le CHU Pitié-Salpêtrière / Sorbonne Université (France) : Centre national de référence du paludisme, centre expert du diagnostic parasitologique et MyC doctor : startup, développeur de l'outil numérique intégré (MyC malarIA). Les sites impliqués en RDC sont, outre l'INRB, 9 sites pilotes sélectionnés selon leur rôle stratégique et leur localisation géographique. Le diagnostic du paludisme, méthodes et défis : la microscopie optique (goutte épaisse et frottis mince) est la méthode de référence. Ce diagnostic nécessite une maîtrise technique et une expertise humaine difficile à garantir sans formation continue et contrôle de qualité. L'introduction d'outils innovants robustes et peu coûteux : smartphones et adaptateurs pour les microscopes ; MyC malaria, application intégrant une possibilité d'analyse d'image par IA et une validation à distance ; Modules pédagogiques : MyC KaliPal (qualité), MyC PaluForm (formation). Activités principales : formations (microscopie, biologie moléculaire, assurance qualité) ; déploiement de l'application et supervision à distance ; comparaisons entre diagnostics humains et par IA ; audits initiaux et finaux des sites. Normes et standards : conformité aux standards OMS, norme ISO 15189, programmes SLIPTA et SLMTA. Apports innovants : supervision à distance du diagnostic microscopique du paludisme, traçabilité numérique, archivage, diagnostic semi-automatisé assisté par IA. Enjeux et perspectives : renforcer les capacités de l'INRB, améliorer le diagnostic du paludisme (formation et assurance qualité), et améliorer la lutte contre le paludisme par un modèle innovant, adaptable et durable.

Recherche bibliographique et revue de synthèse concernant la lutte contre le paludisme entre 1900 et 2022

Site : Pitié-Salpêtrière

Coordination : M. Thellier

Participant : I. Tantaoui, Gemegah AAJ

Il s'agit d'une analyse approfondie des efforts mondiaux déployés pour lutter contre le paludisme depuis le début du XXe siècle jusqu'à nos jours. Malgré plus d'un siècle de campagnes de contrôle, le paludisme demeure une menace majeure pour la santé publique mondiale. Dans ce travail, nous retraçons l'histoire du paludisme, mettant en lumière ses origines anciennes et les découvertes scientifiques majeures de la fin du XIXe siècle qui ont ouvert la voie aux mesures de contrôle modernes. Le Programme mondial d'éradication du paludisme lancé par l'OMS en 1955 a initialement montré des résultats prometteurs, notamment grâce à l'utilisation de l'insecticide DDT. Cependant, il n'a pas atteint ses objectifs en raison de problèmes logistiques, de la résistance des vecteurs au DDT et d'un financement insuffisant. Malgré des avancées significatives au début du XXIe siècle, telles que l'initiative "Roll Back Malaria" et une augmentation du financement international, l'éradication du paludisme reste un objectif lointain. Des défis persistants, tels que la faiblesse des systèmes de santé, la résistance des parasites et des vecteurs aux médicaments et aux insecticides, ainsi qu'un financement inadéquat, continuent de freiner les efforts mondiaux. Nous soulignons donc la nécessité d'une compréhension approfondie de l'histoire et de l'évolution récente du paludisme pour orienter les stratégies futures d'éradication.

Thellier M, Gemegah AAJ, Tantaoui I. Global Fight against Malaria: Goals and Achievements 1900-2022. J Clin Med. 2024 Sep 24;13(19):5680. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39407740/>

Criblage in vitro de nouveaux composés potentiellement antipaludiques et développement de nouveaux antipaludiques

Site : IRBA

Coordination : B. Pradines

Participant : I Fonta, J Mosnier

Evaluation in vitro de plus de 200 composés naturels (collaboration LCOT, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal ; IMBE, Université Aix-Marseille, France) ou de synthèse (collaboration AGIR, Université de Picardie Jules Vernes, Amiens, France ; Department of chemistry, Guru Narak Dev University, India ; Departamento Quimica, Universitaed de Juiz de Fora, Brazil) en 2024 vis-à-vis de clones de référence de *P. falciparum*. Plusieurs molécules ont été sélectionnées pour des synthèses dirigées afin d'améliorer leur activité in vitro.

- Chowdhary S, Arora S, **Fonta I, Mosnier J**, Anand A, **Pradines B**, Kumar V. Design, synthesis and mechanistic exploration of anti-plasmodial Indolo[2,3- b]quinoxaline-7-chloroquinoline hybrids. *Future Med Chem*, **2024**, 16, 2507-2521.

-Daniel L, Karam A, Franco CHJ, Conde C, Sacramento de Morais A, **Mosnier J, Fonta I**, Villarreal W, **Pradines B**, Moreira DRM, Navarro M. Metal(triphenylphosphine)-atovaquone complexes: Synthesis, antimalarial activity, and suppression of heme detoxification. *Inorg Chem*, **2024**, 63, 17087-17099.

-Shekhar, Chowdhary S, **Mosnier J, Fonta I, Pradines B**, Kumar V. Design, synthesis and mechanistic insights into triclosan derived dimers as potential anti-plasmodials. *RSC Med Chem*, **2024**, 16, 709-20.

Identification et validation de nouveaux marqueurs moléculaires de résistance aux antipaludiques

Site : IRBA

Coordination : B. Pradines

Participant : O Delandre, E Javelle, N Benoit

Récemment, *PfABC13* a été décrit comme un modulateur pléiotrope de la sensibilité de *P. falciparum* à une gamme de molécules antipaludiques candidates appartenant aux pyrazolopyridines, via des mutations ponctuelles ou des amplifications. Nous avons identifié les mutations génétiques présentes sur le transporteur *PfABC13* en mettant au point un système de PCR multiplexe afin de séquencer l'intégralité du gène. 475 isolats ont pu être séquencés par les deux PCR ciblant les régions d'intérêt. La PCR ciblant la première région a permis de détecter la mutation T688T dans 35 isolats alors que la PCR amplifiant la seconde région a permis d'identifier les mutations L2050V (1 isolat), L2057V (1 isolat), L2093V (1 isolat), L221F (3 isolats) et V2135L (1 isolat). Un isolat a été testé avec les PCR de grande taille et a permis l'obtention d'un amplicon de 4946 paires de bases portant la mutation K1973N. Les PCR spécifiques ont pu mettre en évidence l'absence, à l'état sauvage, des mutations décrites comme responsable de la résistance à la classe des pyrazolopyridines. Elles ont permis de mettre en évidence trois nouvelles mutations non encore décrites (V2135L, L2050V et L2057I). L'amplification de grande taille a permis d'obtenir des informations sur des régions non couverte par les PCR spécifiques et semble prometteuse. L'augmentation du nombre d'isolats séquencés ainsi que la réalisation d'analyses moléculaires supplémentaires sont nécessaires pour améliorer la compréhension du transporteur et des mutations mises en évidence.

6.2. Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

Tableau de synthèse des publications par positionnement au sein des auteurs et index de citation du journal

	BCB	PSL	IRBA	IPG	Total
1 ^{er} , dernier auteur	3	6	6	2	17
2 ^{ème} auteur et avant dernier	0	2	2	4	8
Auteur associé	6	1	5	3	14
Total	9	9	13	9	39

Quand une publication concerne plusieurs sites, elle est comptabilisée sur tous les sites concernés.

Publications internationales (catégorie SIGAPS, laboratoire porteur et associés)

Abid I, Moslah W, **Cojean S**, Imbert N, Loiseau PM, Chamayou A, Srairi-Abid N, Calvet R, Baltas M. The Synthesis of 2'-Hydroxychalcones under Ball Mill Conditions and Their Biological Activities. *Molecules*. 2024 Apr 17;29(8):1819. [C - BCB](#)

Acherar A, Tannier X, **Tantaoui I, Brossas JY, Thellier M, Piarroux R**. Evaluating *Plasmodium falciparum* automatic detection and parasitemia estimation: A comparative study on thin blood smear images. *PLoS One*, 2024,19, e0304789. [B – PSL](#)

Chaumeau V, Piarroux M, Kulabkeeree T, Sawasdichai S, Inta A, Watthanaworawit W, Nosten F, **Piarroux R, Nabet C**. Identification of Southeast Asian *Anopheles* mosquito species using MALDI-TOF mass spectrometry. *PLoS One*, 2024, 19, e0305167. [B – PSL](#)

Chowdhary S, Arora S, **Fonta I, Mosnier J**, Anand A, **Pradines B**, Kumar V. Design, synthesis and mechanistic exploration of anti-plasmodial Indolo[2,3-*b*] quinoxaline-7-chloroquinoline hybrids. *Future Med Chem*, 2024, 16, 2507-2521. [D – IRBA](#)

Conan PL, **Thellier M, Kendjo E, Houzé S**, Seng R, Jauréguiberry S. Clarification of factors associated with post-artesunate delayed hemolysis (PADH): Analysis of 327 patients with severe imported *Plasmodium falciparum* malaria in France. *Travel Med Infect Dis*, 2025, 64, 102801. [A - PSL, BCB](#)

Dahuron L, Goungounga J, Drame M, Douine M, Nacher M, Blaise T, Mosnier E, **Musset L**, Fouillet M, Djossou F, Epelboin L. Kinetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity during *Plasmodium vivax* infection: implications for early radical malaria treatment. *Malar J*, 2024, 23, 140. doi: 10.1186/s12936-024-04973-4. doi: [10.1186/s12936-024-04973-4](#). [C - IPG](#)

Daniel L, Karam A, Franco CHJ, Conde C, Sacramento de Morais A, **Mosnier J, Fonta I**, Villarreal W, **Pradines B**, Moreira DRM, Navarro M. Metal(triphenylphosphine)-atovaquone complexes: Synthesis, antimalarial activity, and suppression of heme detoxification. *Inorg Chem*, 2024, 63, 17087-17099. [B - IRBA](#)

Delamare H, Tarantola A, **Thellier M**, Calba C, Gaget O, Consigny PH, Simard F, Manguin S, Brottet E, Paty MC, **Houze S**, De Valk H, Noël H. Locally acquired malaria: a retrospective analysis of long-term surveillance data, European France, 1995 to 2022. *Euro Surveill*, 2024, 29, 2400133. [A - BCB, PSL](#)

Delandre O, Cassir NS, **Taudon N, Mosnier J, Fonta I, Benoit N, Amalvict R, Linard C**, Jumpertz M; L'Ollivier C, **Bogreau H, Pradines B, Javelle E**. Dihydroartemisinin-piperaquine treatment failure of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria infection in a traveller. *J Travel Med*, 2024, 31, taae043. [A - IRBA](#)

Delandre O, Lamer O, Loreau JM, Papa Mze N, **Fonta I, Mosnier J**, Gomez N, **Javelle E, Pradines B**. Long-read sequencing and de novo genome assembly pipeline of two *Plasmodium falciparum* clones (*Pf3D7*, *PfW2*) using only the PromethION sequencer from Oxford Nanopore technologies without whole-genome amplification. *Biology*, 2024, 13, 89. [B - IRBA](#)

Delandre O, **Pradines B, Javelle E**. Dihydroartemisinin-Piperaquine combination in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: Update on clinical failures in Africa and tools for surveillance. *J Clin Med*, 2024, 13, 6828. [B – IRBA](#)

Florimond C, de Laval F, Early AM, **Sauthier S, Lazrek Y, Pelleau S**, Monteiro WM, Agranier M, **Taudon N**, Morin F, Magris M, Lacerda MVG, Viana GMR, Herrera S, Adhin MR, Ferreira MU, Woodrow CJ, Awab GR, Cox H, Ade MP, Mosnier E, Djossou F, Neafsey DE, Ringwald P, **Musset L**. Impact of piperaquine resistance in *Plasmodium falciparum* on malaria treatment effectiveness in The Guianas: a descriptive epidemiological study. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24, 161-171. [A – IPG, IRBA](#)

Fraering J, Salnot V, Gautier EF, Ezinmegnon S, Argy N, Peoc'h K, Manceau H, Alao J, Guillonneau F, Migot-Nabias F, Bertin GI, Kamaliddin C; NeuroCM consortium. Infected erythrocytes and plasma proteomics reveal a specific protein signature of severe malaria. *EMBO Mol Med*, 2024, 16, 319-333. [A - BCB](#)

Hallmaier-Wacker LK, van Eick MD, Briët O, Delamare H, Falkenhorst G, **Houzé S**, Noël H, Rebolledo J, Van Bortel W, Gossner CM. Airport and luggage (Odyssean) malaria in Europe: a systematic review. *Euro Surveill*, 2024, 29, 2400237. [A – BCB](#)

Imbert P, Nizard J, Werkoff G, **Kendjo E**, Ficko C, **Thellier M**; "PALUFEN Group". Pregnancy outcomes in women with imported malaria in mainland France: A retrospective study from 2004 to 2014. *Travel Med Infect Dis*, 2024, 60,102727. [A – PSL](#)

Joste V, Coppée R, Bailly J, Rakotoarivony Y, Toko Tchokoteu FG, Achache S, Pradines B, Cottrell G, Ariey F, Khim N, Popovici J, Mita T, Groger M, Ramharter M, Egbo T, Juma DW, Akala H, Houzé S, Clain J. *Plasmodium ovale* spp *dhfr* mutations associated with reduced susceptibility to pyrimethamine in sub-Saharan Africa: a retrospective genetic epidemiology and functional study. *Lancet Microbe*, **2024**, 5, 669-678. [A – BCB, IRBA](#)

Lepère JF, Collet L, Idaroussi AB, Youssouf H, Soler M, **Pradines B.** A malaria elimination milestone reached on Mayotte Island. *Infect Dis Now*, **2024**, 54, 104868. [C - IRBA](#)

Madamet M, Fonta I, Mosnier J, Benoit N, Amalvict R, Briolant S, French National Reference Centre for Imported Malaria Study Group, Pradines B. Comparison of SD Bioline Malaria Ag Pf/Pan and Acro malaria P.f./P.v./Pan with microscopy and Real Time PCR for the diagnosis of human *Plasmodium* species. *Diagnostics*, **2024**, 14, 721. [B – IRBA](#)

Mohammad N, Naudion P, Dia AK, Boëlle PY, Konaté A, Konaté L, Niang EHA, **Piarroux R, Tannier X, Nabet C.** Predicting the age of field *Anopheles* mosquitoes using mass spectrometry and deep learning. *Sci Adv*, **2024**, 10, eadj6990. [A – PSL](#)

Moussa RA, Mze NP, Arreh HY, Hamoud AA, Alaleh KM, Ade FM, Omar ARY, Abdi WO, Guelleh SK, Abdi AIA, Basco LK, Khaireh BA, **Bogreau H.** Assessment of the performance of lactate dehydrogenase-based rapid diagnostic test for malaria in Djibouti in 2022-2023. *Diagnostics*. **2024**, 14, 262. [B - IRBA](#)

Oceane Minka S, Cottrell G, Cot M, Hillary Minka F, **Thellier M, Choquet C, Houze S.** New guidelines reduce the risk of hospitalization for adult patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: An observational, multicenter, retrospective French study. *Infect Dis Now*, **2024**, 54, 104963. [C – BCB, PSL](#)

Papa Mze N, Arreh HY, Moussa RA, Elmi MB, Waiss MA, Abdi MM, Robleh HI, Guelleh SK, Abdi AA, **Bogreau H, Basco LK, Khaireh BA.** Setting Up an NGS Sequencing Platform and Monitoring Molecular Markers of Anti-Malarial Drug Resistance in Djibouti. *Biology*, **2024**, 13, 905. [B - IRBA](#)

Rosado J, Fola AA, **Cojean S, Sarrasin V, Coppée R, Zaffaroulah R, Bouzayene A, Cicéron L, Maréchal C, Thaboulet G, Moissant C, Wallus L, Houzé L, Imbert N, Crudale R, Musset L, Thellier M, Pradines B, Clain J, Bailey JA, Houzé S, Group IS.** *Ex vivo* susceptibility to antimalarial drugs and polymorphisms in drug resistance genes of African *Plasmodium falciparum*, 2016-2023: a genotype-phenotype association study. *Res Sq [Preprint]*. 2024 Jul 19:rs.3.rs-4763649. [NC - BCB, IRBA, PSL, IPG](#)

Sanna A, Lambert Y, Jimeno Maroto I, Galindo M, Plessis L, Bardon T, Carboni C, Bordalo J, Hiwat H, Cairo H, **Musset L, Pelleau S, White M, Suarez-Mutis M, Vreden S, Douine M.** CUREMA project: a further step towards malaria elimination among hard-to-reach and mobile populations. *Malar J*, **2024**, 23, 271. doi: [10.1186/s12936-024-05040-8](https://doi.org/10.1186/s12936-024-05040-8). [C - IPG](#)

Shekhar, Chowdhary S, **Mosnier J, Fonta I, Pradines B, Kumar V.** Design, synthesis and mechanistic insights into triclosan derived dimers as potential anti-plasmodials. *RSC Med Chem*, **2024**, 16, 709-20. [C – IRBA](#)

Thellier M, Gemegah AAJ, Tantaoui I. Global Fight against Malaria: Goals and Achievements 1900-2022. *J Clin Med*, **2024**, 13, 5680. [B – PSL](#)

Tielli A, Ouorou R, Pull L, Souare K, Bouchaud O, Brutus L, **Gay F, Siriez JY.** Might procalcitonin help predict imported falciparum malaria in children? *Travel Med Infect Dis*, **2024**, 60, 102731. [A – PSL](#)

Tréhard H, **Musset L, Lazrek Y, Djossou F, Epelboin L, Roux E, Landier J, Gaudart J, Mosnier E.** Understanding the impact of mobility on *Plasmodium* spp. Carriage in an Amazon cross-border area with low transmission rate. *PLOS Glob Public Health*, **2024**, 13, e0002706. doi: [10.1371/journal.pgph.0002706](https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002706) [NC- IPG](#)

Tréhard H, **Musset L, Lazrek Y, Djossou F, Landier J, Gaudart J, Mosnier E.** Le paludisme à la frontière en phase de pré-élimination : quel rôle des mobilités. *Santé publique*, **2024**, 36, 62. doi: [10.3917/spub.hs1.2024.0062](https://doi.org/10.3917/spub.hs1.2024.0062). [E - IPG](#)

Tréhard H, **Musset L, Lazrek Y, White M, Pelleau S, Mueller I, Djossou F, Sanna A, Landier J, Gaudart J, Mosnier E.** Which diagnostic test to use for Testing and Treatment strategies in *Plasmodium vivax* low-transmission settings: a secondary analysis of a longitudinal interventional study. *Lancet Reg Health Americas*, **2024**, 38, 100883. doi: [10.1016/j.lana.2024.100883](https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100883) [A - IPG](#)

Vanhove M, Schwabl P, Clementson C, Early AM, Laws M, Anthony F, **Florimond C, Mathieu L, James K, Knox C, Singh N, Buckee CO, Musset L, Cox H, Niles-Robin R, Neafsey DE.** Temporal and spatial

dynamics of *Plasmodium falciparum* clonal lineages in Guyana. *PLOS Pathogens*, **2024**, 20, e1012013. doi: 10.1371/journal.ppat.1012013. **A - IPG**

Vianou B, Royo J, Dechavanne S, Bertin GI, Yessoufou A, **Houze S**, Faucher JF, Aubouy A. Monocytes, particularly nonclassical ones, lose their opsonic and nonopsonic phagocytosis capacity during pediatric cerebral malaria. *Front Immunol*, **2024**, 15, 1358853. **B – BCB**

Tableau de synthèse des communications scientifiques

	Total	BCB	PSL	IRBA*	IPG
Orales					
Internationales	7 (6)	2 (2)		2(2)	3 (2)
Orales nationales	7 (4)		1 (1)	1(1)	5 (2)
Affichées					
Internationales	3				3
Nationales	7 (5)	1 (1)	3 (3)	1(1)	2
Total	24	3	4	4	13

Entre parenthèse : nombre de communications effectué par un membre du CNR. *Communications invitées uniquement.

Communications nationales

Florimond C, de Laval F, Early AM, **Sauthier S**, **Lazrek Y**, **Pelleau S**, Monteiro WM, Agranier M, **Taudon N**, Morin F, Magris M, Lacerda MVG, Viana GMR, Herrera S, Adhin MR, Ferreira MU, Woodrow CJ, Awab GR, Cox H, Ade MP, Mosnier E, **Djossou F**, Neafsey DE, Ringwald P, **Musset L**. **2024**. Emergence et expansion de la résistance à la pipéraquline sur le plateau des Guyanes : les alternatives thérapeutiques envers *Plasmodium falciparum* s'amenuisent. *Assises guyanaises d'infectiologie et de médecine tropicale*, 15-18 Octobre, Cayenne (France).

Lazrek Y, Moutereau S, **Discours M**, **Ztouti A**, Blanchet D, Carod JF, Mosnier E, Demar M, **Musset L**. **2024**. Performances d'une technique de dosage quantitative de la G6PD pour une prise en charge rapide par primaquine de *Plasmodium vivax*. *Assises guyanaises d'infectiologie et de médecine tropicale*, 15-18 Octobre, Cayenne (France).

Musset L. **2024**. Populations plasmodiales et humaines: enjeux de l'élimination du paludisme en Amazonie. *Assises guyanaises d'infectiologie et de médecine tropicale*, 15-18 Octobre, Cayenne (France). Conférence invitée.

Tréhard H, **Musset L**, **Lazrek Y**, White M, **Pelleau S**, Mueller I, **Djossou F**, Sanna A, Landier J, Gaudrat J, Mosnier E. **2024**. Testing and treatment strategies in low *Plasmodium vivax* transmission: field insights on choosing diagnosis approach. *25^{ème} Journées Nationales d'infectiologie*, 23-14 Juin, Cayenne (France).

Communications internationales

Trehard H, **Musset L**, **Lazrek Y**, White M, **Pelleau S**, Mueller I, **Djossou F**, Sanna A, Landier J, Gaudrat J, Mosnier E. **2024**. Testing and treatment strategies in low *Plasmodium vivax* transmission: field insights on choosing the best diagnosis approach. *Geneva Health Forum*, May 27th, Geneva (Switzerland).

Communication affichée.

Early AM, **Pelleau S**, **Musset L**, Neafsey DE. **2024**. *Plasmodium falciparum* adapts to frontline drug changes through new haplotypes at old targets. *Abst n° 7245. 73rd Annual meeting of the American society of tropical medicine and hygiene*, 13-17th November, New Orleans (USA).

Paloque L, Laurent M, **Mathieu L**, Blandin S, Coppée R, Campagne P, Augereau JM, **Musset L***, Benoit-Vical F*. **2024**. Evolution of *Plasmodium falciparum* parasites sensitivity to artemisinin under selective pressure: a monitorable process. *Genetic epidemiology of malaria*, 18-20st September, Cambridge (UK).

Paloque L, Laurent M, **Mathieu L**, Blandin S, Coppée R, Campagne P, Augereau JM, **Musset L***, Benoit-Vical F*. 2024. Evolution of *Plasmodium falciparum* parasites sensitivity to artemisinin under selective pressure: a monitorable process. *Molecular Approaches to Malaria*, 18-22nd February, Lorne (Australia).

Bouzayene A, Iragena D, Zaffaroullah R, Sarrasin V, Houzé S. Evaluation of the Ampliflash® Malaria assay for the molecular diagnosis of Malaria. Congrès de la Société Française de Parasitologie, 3-4 juin 2024, Angers.

Thellier M, Tantaoui I, Gemegah AAJ, Mandina M, Wumba di Mosi Nkoyi R, Mamoudou ali AN, Brossas JY, Pradines B, Houzé S. Le paludisme d'importation en France en 2023 : plus de cas, plus d'accès graves et plus de décès. Journées Nationales d'Infectiologie, 12-14 juin, Deauville, France.

Tantaoui I, Brossas JY, Gemegah AAJ, Mamoudou Ali AN, Kendjo E, Ndour PA, Roussel C, Buffet PA, S. Jaureguiberry S, Thellier M. Traitement du paludisme grave : l'hémolyse différée post-artésunate (PADH), un effet indésirable grave à anticiper. *Journées Nationales d'Infectiologie*, 12-14 juin, Deauville, France.

Brossas JY, Mamoudou ali AN, Gemegah AAJ, Ferreira H, Blanckart E, Le Gal S, Mandina Ndonga M, Tantaoui I, Thellier M. Une méthode simple et robuste d'amplification en boucle isotherme (LAMP), biplex et en temps réel, pour le diagnostic sensible et spécifique du paludisme. Journées Nationales d'Infectiologie, 12-14 juin, Deauville, France.

A Bouzayene, T Eustaquio, A Ayachi, V Sarrasin, S Houzé. Evaluation de l'EasyNAT® Malaria dans le diagnostic moléculaire du paludisme d'importation. RICAI, 16-17 décembre 2024, Paris, France.

Conférence sur invitation

Gaultier S, **Houzé S** Paludisme : les critères de gravité sont-ils utilisables en dehors des zones d'endémie? Journée Claude Bernard 14 novembre 2024, Paris

Javelle E, Delandre O, Pradines B. Malaria in the French Armed Forces: missions and research topics of the parasitology and entomology unit of the Armed Forces Biomedical Research Institute, part of the French National Referent Center for malaria. *Institute of Tropical Medicine*, Antwerp, Belgique, 28 juin 2024.

Javelle E, Fauconnier O. What role for biological analyzers at the closest to the fighter? *43rd World Congress on Military Medicine*, Bâle, Suisse, 19-24 mai 2024.

Musset L. Antimalarial drug resistance challenges in Amazonia. Technical meeting RBM/PAHO/WHO. December 5th, Bogota (Colombia).

Musset L. 2024. Challenges for malaria elimination in the Guiana Shield. *QBI-UCSF seminar*, September 5th, San Francisco (USA).

Musset L. 2024. Le paludisme en Amazonie: un risque à ne pas négliger. *Société de médecine des voyages*, 4 avril 2024, Paris (France).

Pradines B. Résistance aux antipaludiques en 2024. *Colloque Paludisme, Action coordonnée paludisme*. Parisanté campus. France. 4 et 5 octobre 2024.

Marc Thellier *Plasmodium falciparum* et migrants : pourquoi l'Afrique ? Congrès national de la Société Française de Parasitologie, juin 2024, Angers, France

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux

Sur notre thématique, aucune coopération n'existe avec les LNR.

En Guyane, nous sommes parfois amenées à réaliser un diagnostic de paludisme chez des singes présentant des signes cliniques compatibles avec le paludisme. Certains se sont avérés positifs à *P. vivax*.

8. Programme d'activité pour les années suivantes

Pour les années à venir, le CNR du Paludisme va poursuivre ses activités de surveillance du paludisme sur l'ensemble du territoire français, d'importation ou autochtone, en collaboration avec SpF au niveau national et régional et les ARS.

Plus particulièrement, le Pôle zones non endémiques du CNR du Paludisme souhaite :

- en ce qui concerne l'épidémiologie, poursuivre la confirmation systématique des espèces infectantes par PCR ce qui permet de détecter des associations d'espèces non identifiées par la microscopie, et d'enrichir nos connaissances sur l'épidémiologie du paludisme d'importation.
- confirmer les prélèvements isolément "LAMP PCR positifs" par les PCR sensibles développées dans les laboratoires du CNR, et identifier les espèces plasmodiales en cause. L'obtention de données cliniques et épidémiologiques associées à ces prélèvements est indispensable. Celles-ci permettront de mieux caractériser ses patients porteurs de parasites submicroscopiques, et dans de nombreux cas, asymptomatiques.
- identifier l'origine géographique des paludismes autochtones : le séquençage génome entier des isolats responsables d'accès de paludisme autochtone (d'aéroport et de bagages) sera réalisé afin d'identifier l'origine géographique des souches (et des moustiques introduits). Ces résultats permettront de confirmer le lien avec le bagage quand il est suspecté (pays du séjour connu en général) ou d'identifier les liaisons aériennes les plus à risque d'introduction de moustiques infectés.
- poursuivre l'évaluation des nouveaux tests de diagnostic rapide du paludisme commercialisés en 2025-2026.
- poursuivre l'évaluation des nouveaux systèmes de diagnostic du paludisme.
- surveiller la délétion des gènes *pfhrp2* et *pfhrp3* dans les isolats d'importation reçus au CNR mais aussi sur des isolats de terrain par la mise en œuvre de PCR temps réel. Ces délétions non létales pour le parasite obèrent la sensibilité des TDR dans la détection des parasites *P. falciparum*
- poursuivre la différenciation des espèces *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri*, analyser par NGS les isolats reçus particulièrement en cas de reviviscence afin de mieux caractériser les accès à *P. ovale*
- poursuivre les travaux sur la résistance aux antipaludiques et plus particulièrement vis-à-vis de la pipéraquline. L'artémisinine et de la doxycycline de même que l'identification et le développement de nouveaux marqueurs moléculaires de résistance par la mise en œuvre de nouveaux outils tel que le séquençage de génome complet sur les prélèvements associés aux échecs thérapeutiques. Pour cela, le CNR souhaite recentrer son activité sur l'expertise et l'exploitation des isolats associés à des dossiers cliniques et épidémiologiques bien documentés, éléments indispensables pour valider de nouveaux marqueurs potentiels de résistance. L'analyse systématique des génotypes de toutes les souches reçues sera réalisée dans le cadre de projets éventuels de cartographie d'un marqueur donné dont l'évolution est préoccupante
- évaluer les risques de contracter le paludisme par les voyageurs par une enquête séroépidémiologique des voyageurs avec et sans paludisme à leur retour d'un séjour en zone d'endémie : immunité du voyageur ? absence de piqûres infectantes (détection d'anticorps anti-sporozoïtes) ?
- explorer les attitudes vis-à-vis de la prévention du paludisme des voyageurs originaires de zone d'endémie, par des questionnaires via les réseaux sociaux en collaboration avec les associations de la diaspora africaine : consultation médicale avant le voyage ? achat de chimioprophylaxie ? prise de la chimioprophylaxie ? accès fébriles ?
- étudier les profils des voyageurs consultant auprès des centres de vaccination internationaux et se rendant en zone d'endémie palustre en collaboration avec la Société de médecine des voyages.

La sensibilisation des correspondants à compléter leurs déclarations sera poursuivie ; pour les aider, des aménagements du site de déclaration sont prévus ainsi que la mise à leur disposition de statistiques pour suivre leur activité, ainsi que la production de rapport d'analyse sous format pdf qui pourront être inclus dans le dossier du patient.

La surveillance de la résistance *in vitro* aux antipaludiques en collaboration avec des équipes de terrain francophones sera maintenue (Sénégal, Mauritanie, Gabon, Congo) ou initiée (Comores, Bénin).

Le CNR Paludisme mettra sa méthodologie et ses isolats au service de chimistes pour valider l'effet antipaludique *in vitro* et *in vivo* de molécules à visée antipaludique en privilégiant l'inhibition, de nouvelles voies (collaborations universitaires nationales et internationales).

Le laboratoire associé Pitié-Salpêtrière propose de développer son activité suivant deux axes principaux :

1/ La poursuite des travaux entamés pour le développement du diagnostic microscopique du paludisme secondé par une IA. Se référer au projet OT4D sur le jumeau optique, technologie de rupture (p45) et au projet Smart-Malaria (p46), d'aide au diagnostic pour les microscopistes non experts à l'aide d'un smartphone et d'une application (développement conjoint avec la société MyC <https://www.myc.doctor/>).

2/ La création d'un réseau Severe Malaria Force « SeMaFor » pour la prise en charge et le suivi des accès graves. Les objectifs principaux sont i/ d'organiser la prestation de conseils pour les médecins ou les équipes médicales qui prennent en charge un patient avec un accès grave en proposant la mise en relation facilitée avec un expert du CNR (via une application, prestataire de service MyC <https://www.myc.doctor/>), ii/ d'organiser et de standardiser le suivi post traitement pour renseigner les séquelles à court, moyen ou long terme avec la création d'une cohorte qui aura pour objet d'observer et de décrire les séquelles en particulier neurologiques et leur évolution. Les principales fonctions qui seront développées par Semafor seront donc : la création d'une application pour le conseil d'experts pour la prise en charge des patients avec un accès grave à la phase aiguë ou à son décours, la création d'un serveur de résultats pour centraliser et transmettre les résultats des analyses de recours et des examens complémentaires et la création d'une base de données sur une cohorte de patients avec un accès grave. Les contacts avec MyC sont pris, une première réunion est programmée pour octobre ou novembre prochain pour constituer un groupe de travail dont les propositions seront présentées à la journée nationale du CNR du paludisme en janvier 2024.

En Guyane, la reprise de la transmission du paludisme impose vigilance et engagement au plus près des zones de transmission. Le CNR continuera d'accompagner les autorités dans la démarche d'élimination par l'intermédiaire d'activités de conseil et de réalisation de PCR dans le cadre du dépistage actif. Cependant, l'expertise du CNR sur le paludisme va bien au-delà de cela et est internationalement reconnue. Il sera donc intéressant que nous soyons partie prenante y compris des actions de terrain. L'enjeu est donc pour nous de rendre plus lisible sur l'ensemble de nos compétences. Pour l'heure, le CNR travaille activement avec l'équipe mobile de l'hôpital à la collecte des données associées à la caractérisation des zones de transmission. En collaboration avec l'Hôpital de Cayenne, nous poursuivons notre travail de caractérisation du paludisme en zone orpaillée à l'aide de PCR ultra-sensible pour détecter *P. vivax* et *P. falciparum* chez les orpailleurs travaillant en Guyane.

Grâce au projet européen EFFIMED, la compréhension des limites d'observance liées à la primaquine sera engagée et associée à l'élaboration d'outils de communication pour améliorer sa couverture et l'observance. En 2026, nous tenterons également de mettre au point une méthode de détection quantification des gamétocytes dans le sang. Nous finaliserons le volet dédié au déficit en G6PD en caractérisant ce déficit dans les zones de transmission. La sensibilisation des plus jeunes en milieu scolaire et des habitants en zone de transmission, à la question du paludisme et aux bons gestes à adopter en cas de fièvre continuera à être renforcée.

Les derniers parasites seront les plus résistants. Ainsi la surveillance des résistances aux molécules recommandées sera maintenue. Les deux méthodes de phénotypage continueront à être mise en œuvre (isotopique et tests de survie) et les connaissances autour de la résistance à la luméfántrine et la

pyronaridine approfondies. Une étude rétrospective d'efficacité thérapeutique de l'artéméther luméfantrine est en cours de finalisation.