

Note interdisciplinaire

Hélène Tréhard

Thèse « Élimination de *Plasmodium vivax* en zones de faible transmission : quelles cibles et quelles stratégies ? »

1. Résumé

Cette thèse s'inscrit dans le cadre des réflexions actuelles sur les facteurs expliquant la persistance du *Plasmodium vivax* dans les contextes proches de l'élimination, ainsi que sur les stratégies d'interventions nécessaires pour éradiquer ces derniers cas. Elle propose une analyse des expositions à cibler et des interventions les plus pertinentes pour élaborer des stratégies adaptées. Cette analyse s'appuie sur une revue de la littérature et sur l'étude des données issues d'une intervention à la frontière franco-brésilienne en Guyane.

La présence de cas asymptomatiques au sein d'une population isolée et vulnérable, combinée à des modes de vie tels que la mobilité transfrontalière et l'agriculture traditionnelle, complique l'élimination du paludisme dans cette région frontalière. La forte activité vectorielle au crépuscule, avant l'utilisation des moustiquaires, ajoute un défi supplémentaire.

L'identification précise de ces profils épidémiologiques et environnementaux, leur surveillance continue, ainsi qu'une rétro-information rapide et réactive, sont essentielles pour mettre en œuvre une stratégie de lutte adaptable et efficace localement. Par ailleurs, l'implication active des communautés, des acteurs de santé locaux, ainsi que la collaboration transfrontalière, sont cruciales pour assurer une adaptation pertinente et durable des interventions.

Lors de la conception des interventions, il est essentiel d'anticiper leur calendrier, leur fréquence, ainsi que leur couverture. Le dépistage et le traitement des cas asymptomatiques et des porteurs d'hypnozoïtes sont primordiaux, nécessitant le développement d'outils diagnostiques sensibles et déployables sur le terrain ainsi que des traitements anti-hypnozoïtes pour les déficients en G6PD et les femmes enceintes. La prévention de la réintroduction doit être mise en place dès la phase de faible transmission.

2. Contexte

a. Le paludisme à *Plasmodium vivax*

Le paludisme est une **maladie parasitaire vectorielle** transmise par des moustiques du genre *Anophèles* femelles. Ces espèces s'adaptent à leur environnement, ainsi des modifications de leurs comportements en réaction à des activités humaines ou à des évolutions environnementales ont été observées dans le monde entier [1,2].

Cinq espèces de parasites sont responsables du paludisme chez l'être humain : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi*. Ces espèces réalisent une partie de leur cycle de vie dans le vecteur *Anophèles* et l'autre dans l'homme (ou le singe dans le cas de *Plasmodium knowlesi*). Bien que moins dangereux que *P. falciparum*, *P.*

vivax est fréquent et responsable d'une morbi-mortalité significative, en particulier chez les enfants (paludisme grave, anémie sévère, troubles du développement cognitif, troubles de la croissance fœtale) [11]. *Plasmodium falciparum* est le parasite le plus répandu sur le continent africain, tandis que *P. vivax* est l'espèce dominante dans la plupart des pays en dehors de l'Afrique subsaharienne [12,13].

Cette thèse s'intéresse plus spécifiquement au parasite *P. vivax* qui possède des particularités importantes à examiner. Au cours des infections à *P. vivax*, contrairement aux infections à *P. falciparum*, **une partie des parasites transmis par le moustique va stagner dans le foie sous forme d'hypnozoïtes** (forme dormante hépatique), qui seront responsables de plusieurs **reviviscences** (relargages de parasites dans le sang responsables d'une forme aigue) à intervalles réguliers pendant des mois voire des années après l'infection initiale [3]. La lutte contre *P. vivax* est compliquée par le développement d'hypnozoïtes responsables de reviviscences, une contagiosité avant le début des symptômes, et un pourcentage important de porteurs asymptomatiques ou paucisymptomatiques. **Les outils diagnostics sont encore insuffisants pour être utilisés facilement sur le terrain** (détection des cas asymptomatiques, détection des hypnozoïtes, dépistage des déficits en G6PD contraindiquant le traitement) et le **traitement radical pour éliminer les hypnozoïtes présente des contre-indications limitant son utilisation**.

b. Epidémiologie du paludisme

Le nombre de cas de paludisme, tous parasites confondus, est estimé à 249 millions en 2022, concentrés dans 85 pays et territoires d'endémie palustre (94% en Afrique). L'incidence du paludisme a diminué de 81 cas pour 1 000 habitants exposés au risque de paludisme en 2000 à 57 cas pour 1 000 habitants exposés en 2019. Après cette encourageante diminution, une légère augmentation de 3 % a été observée en 2020, puis l'incidence s'est stabilisée ces trois dernières années avec, en 2022, 58 cas pour 1 000 habitants [4]. Le pourcentage des infections à *P. vivax* diagnostiquées a diminué, passant de 8 % (20,5 millions) en 2000 à 3 % (6,9 millions) en 2022 [4].

La politique de lutte actuelle contre le paludisme de l'OMS repose sur deux politiques à court terme en parallèle et complémentaires, à adapter à chaque contexte local [4,5]: une politique de contrôle, dans les zones de transmissions moyenne à modérée, qui vise d'abord à prévenir l'infection dans les groupes les plus vulnérables ; et une politique d'élimination, pour les zones de transmission faible ou très faible, qui vise principalement à stopper la transmission du parasite. Cet objectif d'élimination est désormais bien implanté **puisque le nombre de pays proches de l'élimination augmente régulièrement**. Ainsi, le nombre de pays qui ont rapporté moins de 100 cas de paludisme autochtone a augmenté, passant de 6 en 2000 à 27 en 2022 (28). De même, les pays comptant moins de 10 cas de paludisme autochtone sont passés de 4 en 2000 à 25 en 2021 et 2022. **Néanmoins une stagnation est observée depuis 2019** [4] (Figure 1). Enfin de 2000 à 2023, 25 pays où le paludisme était endémique en 2000 ont rapporté zéro cas de paludisme autochtone pendant trois années consécutives, et 15 de ces pays ont été certifiés exempts de paludisme par l'OMS [4].

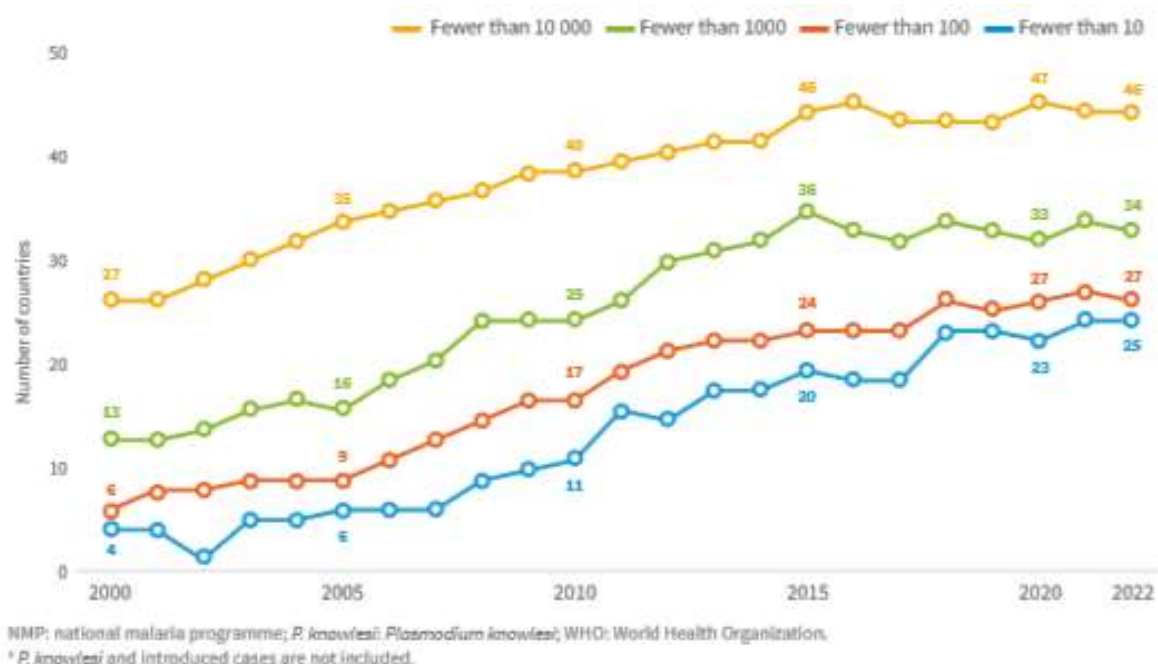


Figure 1. Nombre de pays endémique du paludisme ayant rapportés moins de 10 cas (bleu), 100 cas (orange), 1 000 cas (vert) ou 10 000 cas (jaune) de paludisme autochtone entre 2000 et 2022 (source : World malaria report, WHO 2023 [4])

c. Qui cibler et quelles interventions pour parvenir à l'élimination ?

L'élimination est l'interruption de la transmission locale (réduction à zéro de l'incidence des cas autochtones) d'un parasite spécifique du paludisme dans une zone géographique définie à la suite d'activités délibérées. Des mesures continues sont nécessaires pour empêcher le rétablissement de la transmission.

La persistance de cas dans les contextes de faible transmission de *P. vivax* signifie que les stratégies d'interventions dites « classiques » n'ont pas suffi à parvenir à l'élimination. Des **goulots d'étranglement** sont responsables de la persistance des cas de **paludisme dans certaines zones et/ou populations spécifiques** car les celles-ci ne sont pas atteintes par les interventions de lutte « classiques » (éloignement d'un système de soin de qualité, contre-indication au traitement radical de *P. vivax* donc risque accru de reviviscences) ou pas spécifiquement ciblées (mobilité, présence d'un réservoir asymptomatique, apparition de nouveaux environnements à risque associés à la déforestation et existence de reviviscences difficiles à prévenir). **Des interventions spécifiques complémentaires et ciblées sont donc nécessaires.**

Dans les contextes de faible transmission de *P. vivax* différentes interventions avec **différents objectifs** existent et sont à **combiner** pour établir une stratégie de lutte adaptée à chaque contexte qui repose sur :

- Une **stratification géographique ou populationnelle** des interventions du fait du caractère géographiquement hétérogène de la répartition des cas.
- Une **amélioration de la couverture des interventions classiques** (participation d'agents de santé communautaires, collaboration transfrontalière, autodiagnostic et auto traitement)
- La mise en place d'interventions spécifiques (très peu étudiées à ce jour, recommandations OMS avec niveau de preuve très faible [4]) :

- **L'administration ciblée de médicaments à des populations considérées à risque élevé d'infection**
- Le **dépistage et traitement aux points d'entrée** de groupes identifiés arrivant de zone endémique du paludisme
- **Les interventions en réponse à la détection de cas** confirmés de paludisme, suite à une enquête pour **identifier les individus co-exposés** (Soit résidant de la même maison ou du voisinage soit ayant fréquenté les mêmes lieux)
 - Administration massive ou dépistage et traitement autour des cas
 - Pulvérisation intra domiciliaire (PID) réactives autour des cas, surtout quand on est proche de l'élimination ou en post-élimination et s'il n'y a pas de programme de PID proactifs
- Une **surveillance rapprochée, transfrontalière et exhaustive** (cas symptomatiques et asymptomatiques)

d. Objectif de la thèse

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du laboratoire du SESSTIM (Sciences Economiques et Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Unité Mixte de Recherche 1252 (Inserm / IRD / Aix Marseille Université)), en collaboration étroite avec le centre hospitalier de Cayenne et l'institut Pasteur de Guyane.

L'objectif de cette thèse est de **s'intéresser aux cibles et aux stratégies en contexte de faible transmission du *Plasmodium vivax***. Cette thèse s'inscrit dans la réflexion actuelle sur les facteurs expliquant la persistance de transmission de *P. vivax* dans les contextes proches de l'élimination, ainsi que les stratégies d'interventions à mettre en place pour lutter contre ces derniers cas, et les facteurs limitant leur efficacité. Les recherches récentes soulignent en effet à la fois le besoin d'une connaissance plus fine de ce parasite, de l'épidémiologie de chacun de ces contextes proches de l'élimination et des interventions disponibles et efficaces pour permettre de construire des stratégies adaptées à ces situations. Ainsi, ce travail s'intéresse à **l'identification des environnements et comportements associés au risque de paludisme pour permettre d'identifier les goulots d'étranglement dans la lutte contre le paludisme dans ces contextes**, et en particulier les interactions entre les différents facteurs exposants et protecteurs. Une seconde partie s'intéresse à la question des **interventions dans ces contextes, et en particulier à leur faisabilité et aux obstacles potentiels rencontrés sur le terrain pour leur mise en place**.

Il s'appuie sur les **données issues de la littérature** ainsi que sur les données issues de **l'intervention PALUSTOP/ELIMALAR** mise en place en Guyane sur la frontière franco-brésilienne (intervention de dépistage et traitement actif). Cette zone géographique regroupe plusieurs problématiques spécifiques bien décrites qui sont retrouvées dans plusieurs zones présentant une faible transmission persistante de *P. vivax*, telle que l'isolement géographique, la proximité de la frontière, une mobilité importante, une relative précarité économique, des comportements d'expositions spécifiques et un accès aux soins plus difficile (Figure 2 et 3).



Figure 2. Evolution des cas de paludisme diagnostiqués en Guyane depuis 1999 (source : Dahuron et al, en cours de publication)



Figure 3. Pirogues et habitations sur le fleuve Oyapock

3. Quelles stratégies de santé publique pour lutter contre le paludisme à P. vivax en contexte de faible transmission ? Une politique pour un contexte donné

a. Identification et suivi de la situation épidémiologique et environnementale

L'identification des différents **profils épidémiques et environnementaux** au sens large (entomologique, météorologique, profils de végétation, de résistance, contextes économiques et culturels pouvant impacter les comportements humains et la faisabilité des interventions) à risque sur le territoire est un préalable à la mise en place d'une politique de lutte basée sur un ensemble de **stratégies stratifiées sur chaque profil et ciblée pour chaque zone/population sur les périodes à risque**. Dans les contextes de faible transmission, **la surveillance devrait être continue et ces résultats partagés au niveau local de façon réactive** (et transfrontalier pour les zones frontières) pour adapter les stratégies localement de manière ciblée au plus près des événements, indépendamment de la frontière [8]. Cette surveillance devrait également être renforcée par des enquêtes itératives auprès des populations non captées par le système de santé (autodiagnostic, cas asymptomatiques).

b. Moyens disponibles

Indépendamment du contexte local, une évaluation des moyens financiers, humains, techniques, logistiques et légaux est nécessaire pour établir la politique de lutte contre le paludisme.

Les **moyens financiers** disponibles, première contrainte à la mise en place de toute politique de santé, sont particulièrement sensibles dans les contextes de faible transmission [9–11]. En effet, la phase de contrôle de la maladie étant atteinte, les cas restants ne constituent pas nécessairement le premier enjeu de santé publique pour les acteurs et les politiques du pays concerné, du fait de la moindre fréquence des cas, mais aussi de la disparité de leurs répartitions. Un financement pérenne et substantiel reste néanmoins nécessaire du fait de l'ajout de nouvelles interventions nécessitant des outils diagnostiques et des ressources humaines potentiellement plus coûteuses, bien que ciblées [11]. **Le financement de la lutte contre le paludisme repose principalement sur les financements gouvernementaux des pays concernés, les financements du Fonds Mondial (partenariat international fondé en 2001 pour lutter contre le VIH, la tuberculose et le paludisme) et les financements américains bilatéraux** [12]. L'objectif de collecte de financements du Fonds mondial pour 2023-2025 n'ayant pas été atteint, certains financements de la lutte contre le paludisme dédiés à des axes de travail spécifiques (vaccination, élimination, résistance aux insecticides) ou à des collaborations interpayes n'ont pas pu être maintenus, pour privilégier les subventions aux pays [13,14]. La diminution de ces sources de financement vient ainsi en tension avec le caractère coûteux du dernier kilomètre vers l'élimination. Cette tension souligne le caractère important du développement puis de la négociation tarifaire de tests suffisamment sensibles déployables sur le terrain les moins coûteux possibles pour qu'ils soient réellement envisagés par les responsables politiques de chaque pays concernés [15,16]. Concernant les ressources humaines, la mobilisation des ressources existantes semble nécessaire, quand cela est possible, pour assurer une meilleure faisabilité et durabilité des interventions. Enfin, les sources de financement doivent être pérennes, préférentiellement locales et flexibles pour permettre la réactivité nécessaire à l'adaptation en cours d'année des stratégies d'intervention dans les contextes de faible transmission [17–19].

La disponibilité en **moyens humains** est également essentielle à prendre en compte. En effet, dans les contextes de faible transmission, il existe souvent un enjeu d'accès aux soins de populations isolées (géographiquement, culturellement ou légalement), ce qui rend nécessaire la mise en place d'interventions spécifiques « d'aller vers » et de médiation qui peuvent être coûteuses en moyens humains et ne peuvent pas toujours reposer sur le système existant [20]. La mobilisation et la formation **d'agents de santé communautaires** a prouvé son efficacité dans la lutte contre le paludisme [11,21,22]. De même, les interventions de dépistage et traitement nécessitent des temps humains dédiés, qui peuvent néanmoins **s'adosser sur les infrastructures et moyens humains existants**. Un **système de santé « en bonne santé »** est également nécessaire, avec un effectif de personnel de santé suffisant et un turn-over réduit pour permettre la mise en place d'interventions de qualité sans impacter l'activité clinique [23].

Concernant les **moyens techniques disponibles**, la question des outils diagnostiques mobilisables pour le dépistage des déficits en G6PD et le diagnostic des cas asymptomatiques et des potentiels porteurs d'hypnozoïtes sont cruciaux dans les contextes de faible transmission du paludisme à *P. vivax*.

En plus de la disponibilité en moyens techniques, les **moyens logistiques** existants pour mettre en œuvre les interventions sont également à évaluer. En effet, la disponibilité des outils diagnostiques et thérapeutiques seule est insuffisante pour assurer leur utilisation si le circuit logistique pour les acheminer dans des délais pertinents et avec un renouvellement suffisant est défaillant. Ce point peut constituer un défi plus important en contexte de faible transmission quand les derniers cas touchent des zones plus reculées. Par ailleurs, les interventions spécifiques au contexte de faible transmission pouvant se faire en dehors du système de santé (comme c'est le cas des interventions aux points

d'entrée ou des interventions sur les lieux de vie ou de travail), elles nécessitent des circuits logistiques spécifiques plus lourds à mettre en place.

Enfin, le **cadre légal de chaque pays représente** une contrainte à prendre en compte pour la définition de la politique de lutte contre le paludisme. En effet, le modèle sanitaire en place, et en particulier sa stratégie de remboursement et/ou de gratuité des soins, vont considérablement influencer sur la participation des personnes ciblées tant aux interventions de contrôle qu'aux interventions de santé publique visant à limiter la transmission, la gratuité du diagnostic et du traitement pour tous étant reconnu comme un préalable pour le succès d'une stratégie de lutte contre le paludisme [24–26]. L'amélioration de l'accès aux soins et au dépistage peut également être entravée par l'interdiction de l'utilisation des outils diagnostiques et de la délivrance d'un traitement par des personnes non professionnelles de santé. En effet, cela empêche la mise en place de stratégies basées sur l'autodiagnostic et l'auto traitement, ainsi que la mobilisation d'agents de santé communautaires, approches pourtant reconnues comme efficace dans la lutte contre le paludisme [21,22]. Enfin, une harmonisation des pratiques de dépistage, de soin, de gratuité et de prévention est nécessaire à l'échelle supranationale avec les pays voisins dans les contextes de faible transmission, et en particulier dans l'optique de la prévention de la réintroduction [27,28]. Cette harmonisation passe par une collaboration régionale transfrontalière étroite visant à harmoniser les cadres légaux [11,18,23].

c. Prise en compte de l'équilibre local : écosystèmes sanitaires et écosystèmes environnementaux

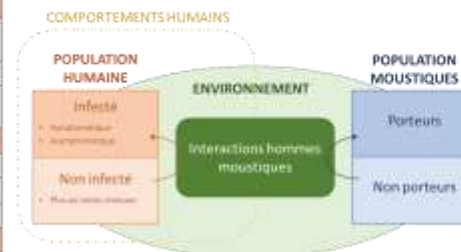
La prise en compte de l'équilibre local est nécessaire pour s'assurer de **l'acceptabilité des populations** et des acteurs sanitaires et politiques locaux, mais également de « **l'acceptabilité environnementale** » dans le sens de son impact sur les écosystèmes.

L'acceptabilité des interventions est une problématique cruciale dans la lutte contre le paludisme à P. vivax dans les contextes de faible transmission car le bénéfice individuel perçu des interventions peut être faible. En effet, dans ces contextes, les cas graves de paludismes restent rares, et une grande partie des cas ciblés par les interventions spécifiques sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques, pouvant générer des effets potentiels à long terme, comme l'anémie ou la thrombopénie, mais qui ne sont pas directement perçus par les populations. Cette perception est en plus majorée par la présence d'autres pathologies plus prégnantes et problématiques, évaluées prioritaires tant par les populations que par les acteurs de santé. La perception de la priorité de la prise en charge maladie ne concerne ainsi pas uniquement la population à risque, mais également les acteurs de soins et des politiques publiques. Pour certaines populations en grande précarité ou isolées, les problématiques économiques et sociales prennent également le pas sur leurs problématiques de santé, qu'ils n'ont pas les moyens de prendre en charge (Figure 4). Enfin, la question des croyances communautaires est également essentielle à intégrer puisqu'elles peuvent renforcer ou au contraire entrer en compétition avec une demande de traitement antipaludique. La connaissance de ces croyances est alors nécessaire pour trouver une synergie pour une meilleure prise en charge globale. La situation économique, sanitaire, culturelle et sociale doit donc être prise en compte pour anticiper l'acceptabilité des interventions et adapter les stratégies de lutte contre le paludisme pour qu'elles ne se fassent pas au détriment de la santé globale des populations, ainsi que de leur niveau socio-économique mais qu'au contraire elles contribuent à une amélioration de la santé et du bien-être global. La co-construction des stratégies avec les acteurs locaux et les populations est primordiale dans cet objectif, de même que l'intégration de ces stratégies aux stratégies de dépistage, prévention et de traitement d'autres pathologies pour une approche intégrée.

Indépendamment de l'écosystème sanitaire, économique et social des populations ciblées, l'impact des stratégies de lutte contre le paludisme sur les écosystèmes naturels doit également être étudié. Cette vigilance est particulièrement importante dans le cas des zoonoses puisque qu'une partie des interventions de lutte concernent directement ou indirectement les vecteurs de la maladie, en ciblant leur environnement. Ces stratégies peuvent ainsi entraîner des modifications de comportements des vecteurs, des remplacements de population vectorielle et des résistances, mettant en échec les stratégies de lutte, mais développant également des problématiques de santé publique secondaires comme l'exposition répétée à certains insecticides découverts ensuite toxiques.

POPULATION HUMAINE	
Régulateurs de risque	Leviers
Densité humaine	
Conditions de vie et de travail	Politiques sociales
Culture	
Traitement	
Parcours de soin	
Expression des symptômes (problématique des cas asymptomatiques)	TAT/MDA
Identification des symptômes	Education
Accès aux soins (Horaires, transport, coût)	Politiques de santé / réglementations internationales Kits d'autodiagnostic
Identification des personnes infectées	
Disponibilité du test diagnostique (approvisionnement, coût)	Politiques de santé / réglementations internationales
Sensibilité du test diagnostique pour les asymptomatiques	PCR/LAMP
Identification des porteurs d'hypnozoïtes	Sérologie
Efficacité du traitement	
Disponibilité du traitement (approvisionnement, coût)	Politiques de santé / réglementations internationales
Contre-indications au traitement	Alternative thérapeutique (molécule, schéma)
Résistance au traitement (résistance du plasmodium, mutation humaine diminuant efficacité...)	
Expositions	
Périodes à risque	Surveillance
Lieux à risque (mobilité humaine) et activités à risque	Ciblage interventions
Immunité	
Prémunition	Surveillance

COMPORTEMENTS HUMAINS	
Régulateurs de risque	Leviers
Adhérence aux interventions	
Perception du bénéfice des interventions (protection, dépistage, traitement)	Education
Sécurité des interventions	Information des population Développement de nouveaux outils
Confiance dans les institutions	
Accès aux interventions	Politique de santé / réglementations internationales
Priorisation	Education
Présence d'autres pathologies plus problématiques	Approche intégrative
Problématiques sociales ou économiques	Politique économique et sociale



ENVIRONNEMENT	
Régulateurs de risque	Leviers
Outils de protection individuel	
Disponibilité (approvisionnement, coût)	Politiques de santé / réglementations internationales
Utilisation réelle	Education
Barrière mécanique	
Conditions de logement	Politiques sociales
Mode de vie	Education
Environnement favorable aux interactions	
Déforestation	Politiques économiques

POPULATION MOUSTIQUES	
Régulateurs de risque	Leviers
Densité moustiques	
Environnement favorable aux moustiques	Lutte anti-vectorielle (pesticides, destruction des gîtes...)
Saisonnalité et horaires de pique	Surveillance
Adaptation des moustiques	
Modification des comportements de pique (exo/endophagie, anthropophagie, horaires...)	Surveillance Adaptation des stratégies (protection en extérieur, traitement du bétail...)
Apparition de nouveaux vecteurs (aléatoire ou suite à action de l'homme (moustiques mutants, déforestation...))	Surveillance
Résistance aux pesticides	Développement de nouvelles molécules Dose minimale efficace
Adaptation du moustique au plasmodium (Evolution naturelle, modification génétique par l'homme)	Politiques de santé / réglementations internationales Kits d'autodiagnostic

Figure 4. Régulateurs du risque et leviers pour diminuer le risque de paludisme par compartiment (homme, vecteur, environnement)

PCR : Polymerase Chain Reaction ; LAMP : Loop-mediated isothermal Amplification ; TAT : Stratégie de Test et Traitement ; MDA : Stratégie de traitement de masse

Références

1. Carrasco D, Lefèvre T, Moiroux N, Penetier C, Chandre F, Cohuet A. Behavioural adaptations of mosquito vectors to insecticide control. *Curr Opin Insect Sci.* août 2019;34:48-54.
2. Sokhna C, Ndiath MO, Rogier C. The changes in mosquito vector behaviour and the emerging resistance to insecticides will challenge the decline of malaria. *Clin Microbiol Infect.* 1 oct 2013;19(10):902-7.
3. Krotoski WA, Collins WE, Bray RS, Garnham PC, Cogswell FB, Gwadz RW, et al. Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted *Plasmodium vivax* infection. *Am J Trop Med Hyg.* nov 1982;31(6):1291-3.
4. World malaria report 2023 [Internet]. [cité 8 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240086173>
5. Nosten F, Richard-Lenoble D, Danis M. A brief history of malaria. *Presse Médicale.* 1 sept 2022;51(3):104130.
6. Landier J, Rebaudet S, Piarroux R, Gaudart J. Spatiotemporal analysis of malaria for new sustainable control strategies. *BMC Med.* 4 déc 2018;16:226.
7. Douine M, Lambert Y, Galindo MS, Mutricy L, Sanna A, Peterka C, et al. Self-diagnosis and self-treatment of malaria in hard-to-reach and mobile populations of the Amazon: results of Malakit, an international multicentric intervention research project. *Lancet Reg Health – Am* [Internet]. 1 déc 2021 [cité 10 juill 2023];4. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(21\)00039-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(21)00039-9/fulltext)
8. Saldanha R, Mosnier É, Barcellos C, Carbunar A, Charron C, Desconnets JC, et al. Contributing to Elimination of Cross-Border Malaria Through a Standardized Solution for Case Surveillance, Data Sharing, and Data Interpretation: Development of a Cross-Border Monitoring System. *JMIR Public Health Surveill.* 1 sept 2020;6(3):e15409.
9. Thriemer K, Ley B, Seidlein L von. Towards the elimination of *Plasmodium vivax* malaria: Implementing the radical cure. *PLOS Med.* 23 avr 2021;18(4):e1003494.
10. Galactionova K, Velarde M, Silumbe K, Miller J, McDonnell A, Aguas R, et al. Costing malaria interventions from pilots to elimination programmes. *Malar J.* 14 sept 2020;19(1):332.
11. Sharma S, Verma R, Yadav B, Kumar A, Rahi M, Sharma A. What India can learn from globally successful malaria elimination programmes. *BMJ Glob Health.* juin 2022;7(6):e008431.
12. Financement | RBM Partnership to End Malaria [Internet]. [cité 9 juill 2024]. Disponible sur: <https://endmalaria.org/fr/propos-du-paludisme/financement-0>
13. Somme allouée [Internet]. [cité 9 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.theglobalfund.org/fr/applying-for-funding/sources-of-funding/allocation-funding/>
14. Réduction des investissements catalytiques de la période 2023-2025 – Aidsan [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://aidsan.org/reduction-des-investissements-catalytiques-de-la-periode-2023-2025/>

15. Srisutham S, Rattanakoch P, Kijprasong K, Sugaram R, Kantaratanakul N, Srinulgray T, et al. A novel sensitive hexaplex high-resolution melt assay for identification of five human *Plasmodium* species plus internal control. *Acta Trop.* 20 sept 2023;107020.
16. Sun XD, Zhao YL, Lin ZR, Zhao Y, Zhou YW, Li SG, et al. Implementing a novel capture and ligation probe-PCR method in mass screen and treatment to support malaria elimination efforts in the China-Myanmar border region. *Malar J.* 19 janv 2023;22(1):21.
17. Burton RA, Chévez JER, Sauerbrey M, Guinovart C, Hartley A, Kirkwood G, et al. Factors Associated with the Rapid and Durable Decline in Malaria Incidence in El Salvador, 1980-2017. *Am J Trop Med Hyg.* juill 2018;99(1):33-42.
18. Murhandarwati EEH, Fuad A, Sulistyawati null, Wijayanti MA, Bia MB, Widartono BS, et al. Change of strategy is required for malaria elimination: a case study in Purworejo District, Central Java Province, Indonesia. *Malar J.* 16 août 2015;14:318.
19. Smith Gueye C, Newby G, Tulloch J, Slutsker L, Tanner M, Gosling RD. The central role of national programme management for the achievement of malaria elimination: a cross case-study analysis of nine malaria programmes. *Malar J.* 22 sept 2016;15(1):488.
20. Dysoley L, Callery JJ, Bunreth V, Vanna M, Davoeung C, Sovann Y, et al. Expanding the roles of community health workers to sustain programmes during malaria elimination: a meeting report on operational research in Southeast Asia. *Malar J.* 2 janv 2024;23(1):2.
21. Win Han Oo, Gold L, Moore K, Agius PA, Fowkes FJL. The impact of community-delivered models of malaria control and elimination: a systematic review. *Malar J.* 6 août 2019;18(1):269.
22. Kua KP, Lee SWH, Chongmelaxme B. The impact of home-based management of malaria on clinical outcomes in sub-Saharan African populations: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Health.* 8 janv 2024;52(1):7.
23. Hlongwana KW, Tsoka-Gwegweni J. Towards the implementation of malaria elimination policy in South Africa: the stakeholders' perspectives. *Glob Health Action.* 2017;10(1):1288954.
24. SHAHANDEH K, BASSERI HR. Challenges and the Path Forward on Malaria Elimination Intervention: A Systematic Review. *Iran J Public Health.* juin 2019;48(6):1004-13.
25. Chuma J, Okungu V, Molyneux C. Barriers to prompt and effective malaria treatment among the poorest population in Kenya. *Malar J.* 27 mai 2010;9:144.
26. International initiative slashes cost of anti-malaria drugs in several African countries [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.theglobalfund.org/en/news/2011/2011-04-21-international-initiative-slashes-cost-of-anti-malaria-drugs-in-several-african-countries/>
27. Nasir SMI, Amarasekara S, Wickremasinghe R, Fernando D, Udagama P. Prevention of re-establishment of malaria: historical perspective and future prospects. *Malar J.* 7 déc 2020;19(1):452.
28. Schapira A, Kondrashin A. Prevention of re-establishment of malaria. *Malar J.* 31 mai 2021;20(1):243.

29. Odonne G, Musset L, Cropet C, Philogene B, Gaillet M, Tareau MA, et al. When local phytotherapies meet biomedicine. Cross-sectional study of knowledge and intercultural practices against malaria in Eastern French Guiana. *J Ethnopharmacol.* 28 oct 2021;279:114384.