

BIO MED 2024

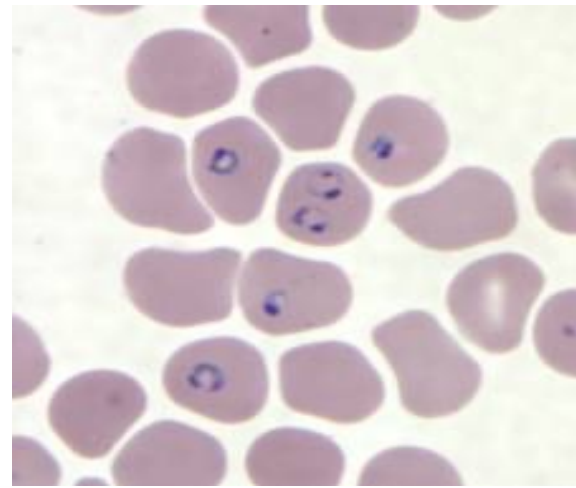
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

Actualités sur le paludisme

Sandrine Houzé
Laboratoire de Parasitologie – CNR du Paludisme, Hôpital Bichat
APHP.Nord
UMR 261 Merit – Faculté de pharmacie, Université Paris Cité

Le paludisme



Plasmodies
(Plasmodium falciparum)



Moustique
(Anopheles sp.)



Homme

- Parasitose vectorielle
 - 6 espèces

P. falciparum, P. vivax, P. ovale wallikeri, P. ovale curtisi, P. malariae, P. knowlesi

- 1^{ère} endémie parasitaire mondiale

Rapport 2023 sur le paludisme dans le monde

Dossier d'information | Principaux messages

30 novembre 2023

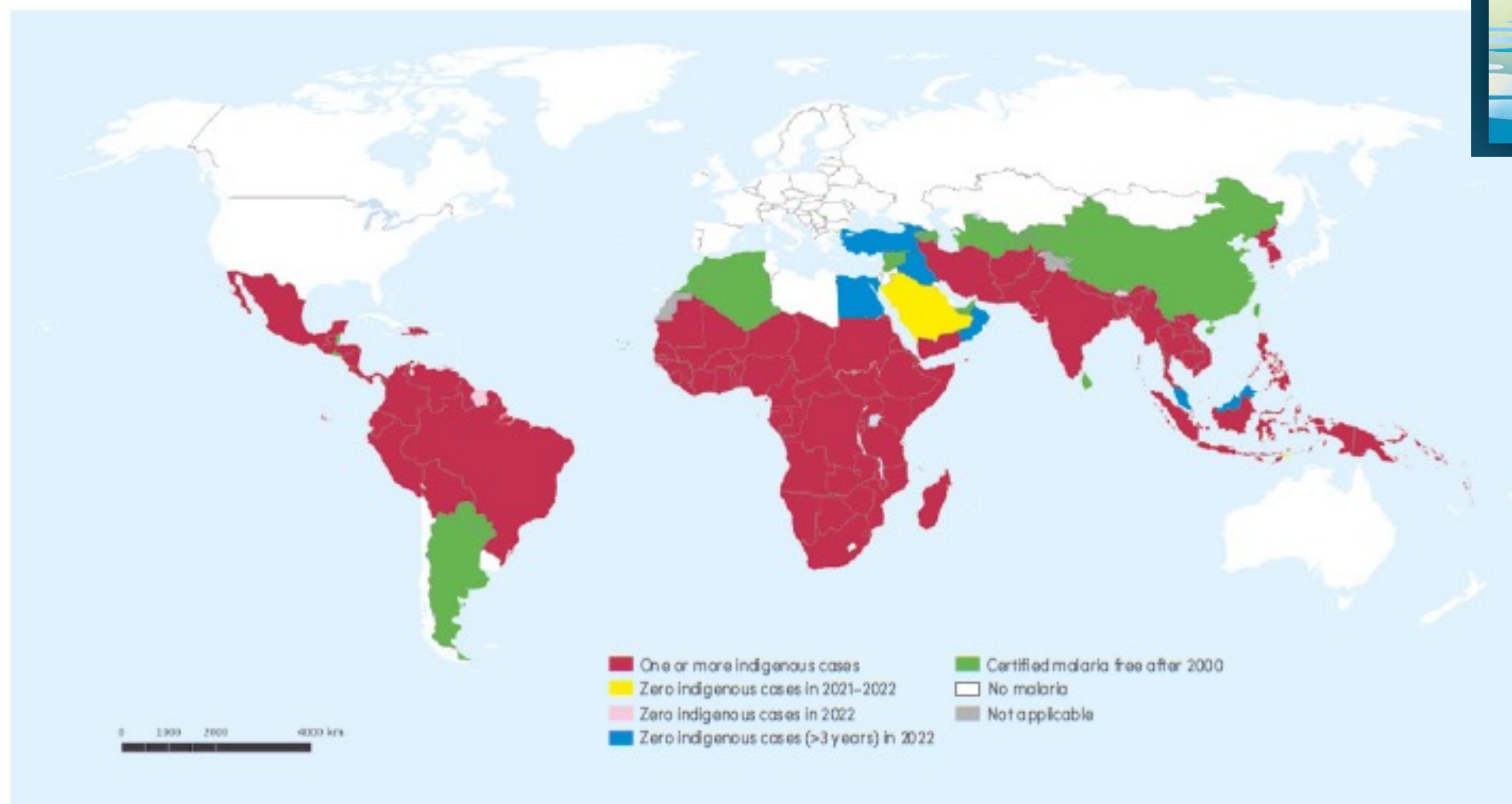
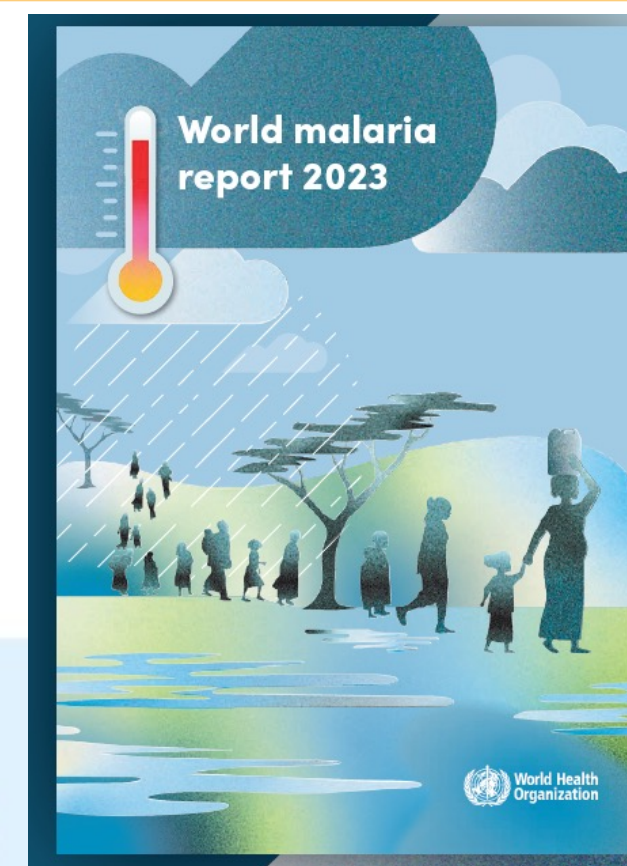


Fig. 3.2. Countries with indigenous cases in 2000 and their status by 2022^a. Source: WHO database. ^b Countries with zero indigenous cases for at least 3 consecutive years are considered to have eliminated malaria. In 2022, Malaysia reported zero indigenous cases caused by human *Plasmodium species*^c for the fifth consecutive year and Cabo Verde reported zero indigenous cases for the fourth year. Belize was certified malaria free in 2023, following 4 years of zero malaria cases.

2,1 milliards de cas de paludisme évités entre 2000 et 2022 (82% en Afrique)
11,7 millions de décès évités (94% en Afrique)



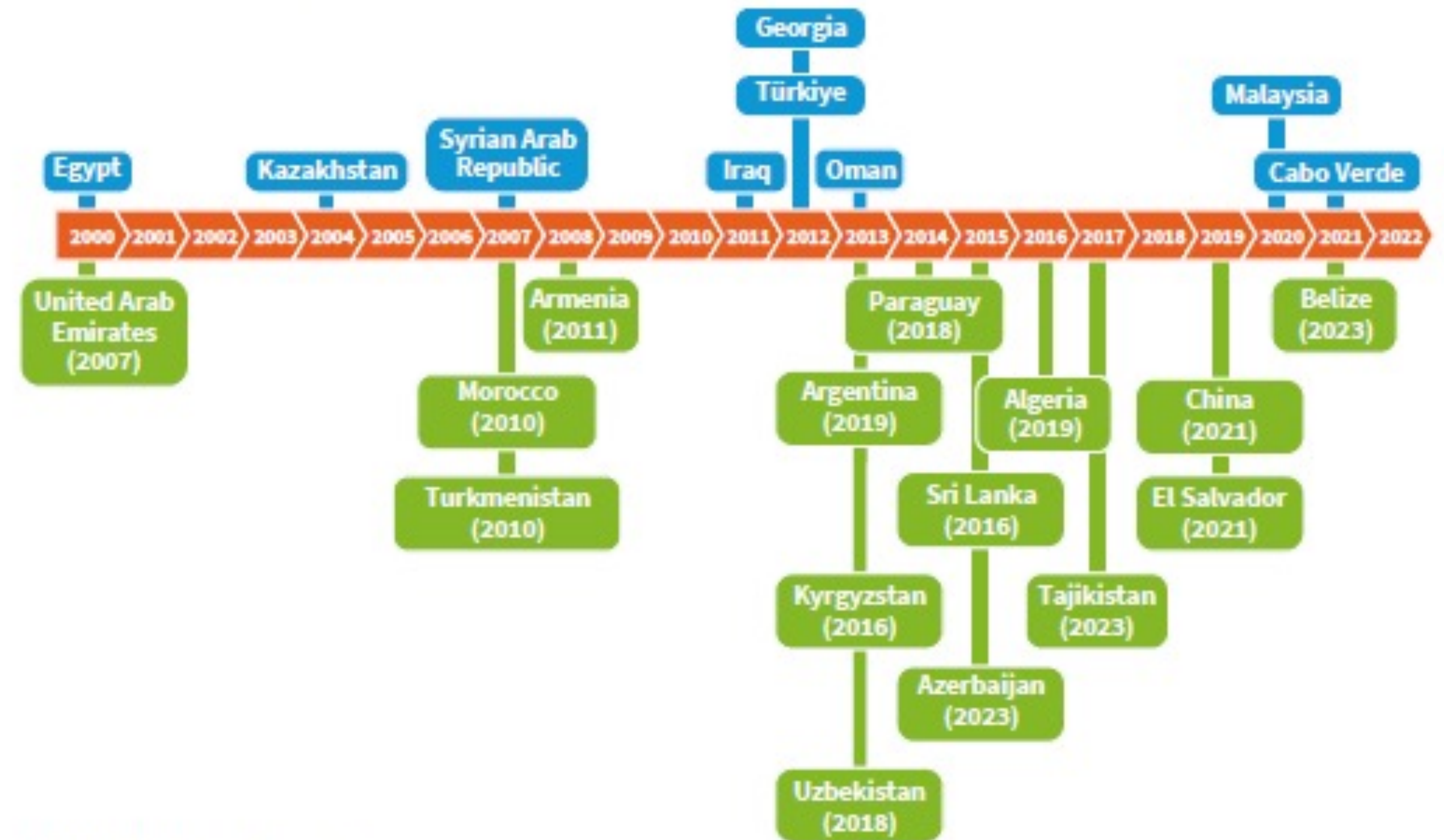
- **85 pays d'endémie en 2022 (108 en 2000)**

Pays indemnes* de paludisme depuis 2000

- Parmi les 85 pays d'endémie
 - 27 pays avec moins de 100 cas / an
 - 25 pays avec moins de 10 cas /an

Fig. 4.2.

Countries eliminating malaria since 2000^{a,b} Sources: Country reports and WHO.



WHO: World Health Organization.

^a Countries are placed on the year that they attained 3 consecutive years of zero indigenous cases. Blue represents countries with zero indigenous cases but not yet certified. Green represents countries that have been certified as malaria free, with the year of certification in parentheses.

^b Maldives was certified in 2015; however, it was already malaria free before 2000 and thus is not listed here.

* : 3 années consécutives sans cas autochtones pour toutes les espèces

Table 3.1.
Global estimated malaria cases and deaths, 2000–2022* Source: WHO estimates.

Year	Number of cases (000)				Number of deaths		
	Point	Lower bound	Upper bound	% <i>P. vivax</i>	Point	Lower bound	Upper bound
2000	243 000	227 000	263 000	8.3%	864 000	835 000	905 000
2001	248 000	230 000	271 000	8.3%	873 000	841 000	918 000
2002	245 000	227 000	267 000	7.7%	841 000	811 000	885 000
2003	240 000	223 000	260 000	7.7%	813 000	783 000	856 000
2004	239 000	222 000	259 000	7.7%	808 000	774 000	866 000
2005	238 000	221 000	258 000	7.7%	770 000	738 000	819 000
2006	244 000	226 000	268 000	6.9%	776 000	745 000	826 000
2007	240 000	223 000	260 000	6.9%	776 000	745 000	826 000
2008	239 000	222 000	259 000	6.9%	776 000	745 000	826 000
2009	245 000	228 000	262 000	6.6%	703 000	668 000	755 000
2010	247 000	229 000	272 000	6.6%	703 000	668 000	755 000
2011	241 000	225 000	263 000	7.0%	665 000	633 000	707 000
2012	237 000	221 000	257 000	7.0%	619 000	590 000	660 000
2013	232 000	215 000	251 000	6.0%	591 000	560 000	633 000
2014	230 000	209 000	253 000	5.5%	588 000	551 000	643 000
2015	231 000	211 000	254 000	4.9%	586 000	548 000	645 000
2016	232 000	214 000	253 000	4.6%	582 000	546 000	645 000
2017	237 000	219 000	258 000	3.7%	580 000	545 000	644 000
2018	232 000	215 000	253 000	3.0%	581 000	545 000	656 000
2019	233 000	213 000	255 000	2.7%	576 000	537 000	660 000
2020	244 000	221 000	271 000	1.9%	631 000	587 000	747 000
2021	244 000	220 000	272 000	2.1%	610 000	568 000	726 000
2022	249 000	225 000	278 000	2.8%	608 000	566 000	738 000

En 2022

249 millions de cas [225-278]

608 000 décès [566 000-738 000]

- Diminution du nombre de cas de 243 millions à 233 millions entre 2000 et 2019

- Suite au COVID, augmentation du nombre de cas et de décès en 2020 par rapport à 2019

- En 2022, nombre de cas supérieur// 2000

P. vivax: *Plasmodium vivax*; WHO: World Health Organization.

* Estimated cases and deaths are shown with 95% upper and lower confidence intervals.

Mortalité globale : 14,3% (vs 28,8% en 2000)

Mortalité des enfants de moins de 5 ans : 76% (vs 86,8% en 2000)

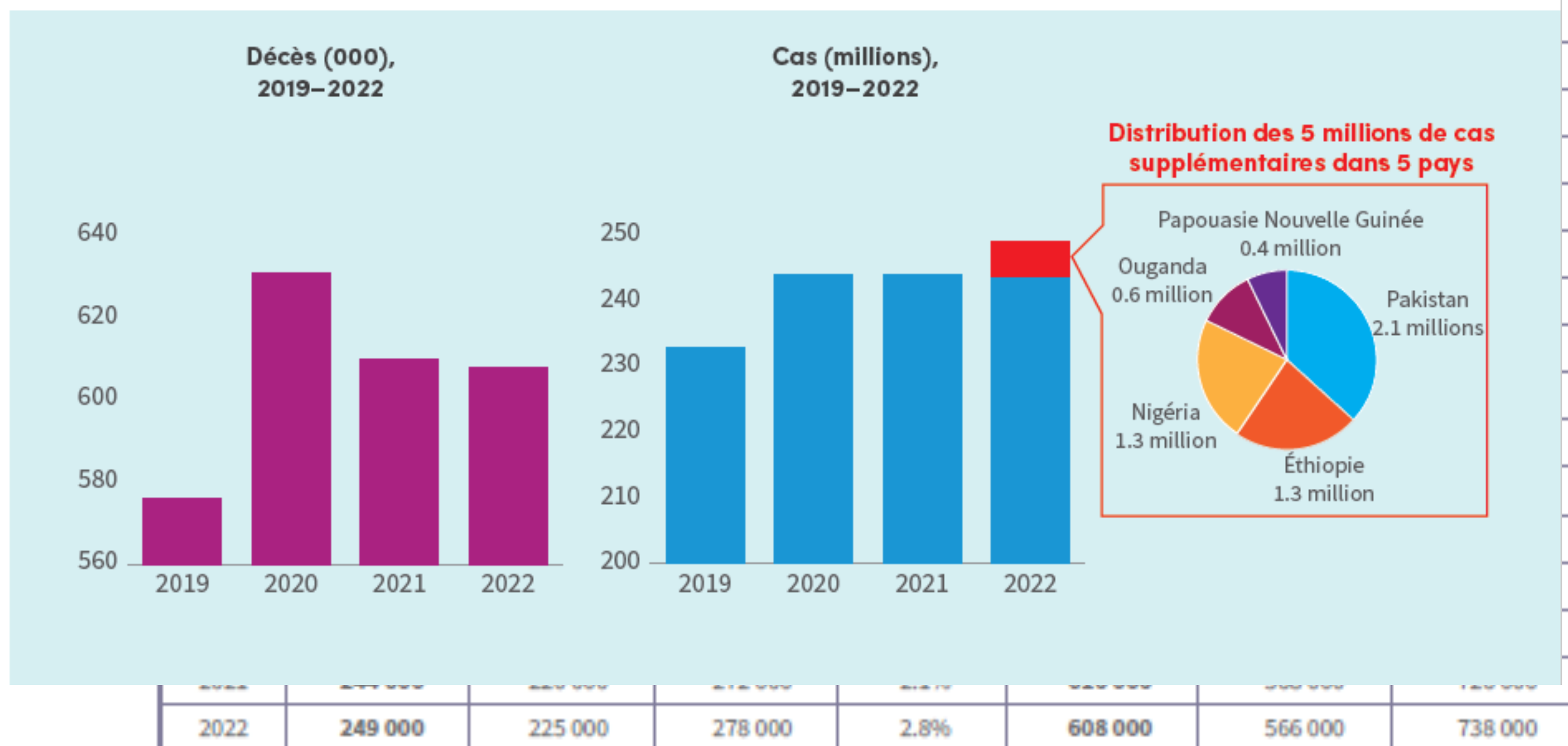
Incidence : 58,4 pour 1000 (vs 81 en 2000)

Table 3.1.
Global estimated malaria cases and deaths, 2000–2022* Source: WHO estimates.

Year	Number of cases (000)				Number of deaths		
	Point	Lower bound	Upper bound	% <i>P. vivax</i>	Point	Lower bound	Upper bound
2000	243 000	227 000	263 000	8.3%	864 000	835 000	905 000
2001	248 000	230 000	271 000	8.3%	873 000	841 000	918 000
2002	245 000	227 000	267 000	7.7%	841 000	811 000	885 000
					813 000	783 000	856 000
					808 000	774 000	866 000
					770 000	738 000	819 000
2006	244 000	226 000	268 000	6.9%	776 000	745 000	826 000

En 2022

249 millions de cas [225-278]



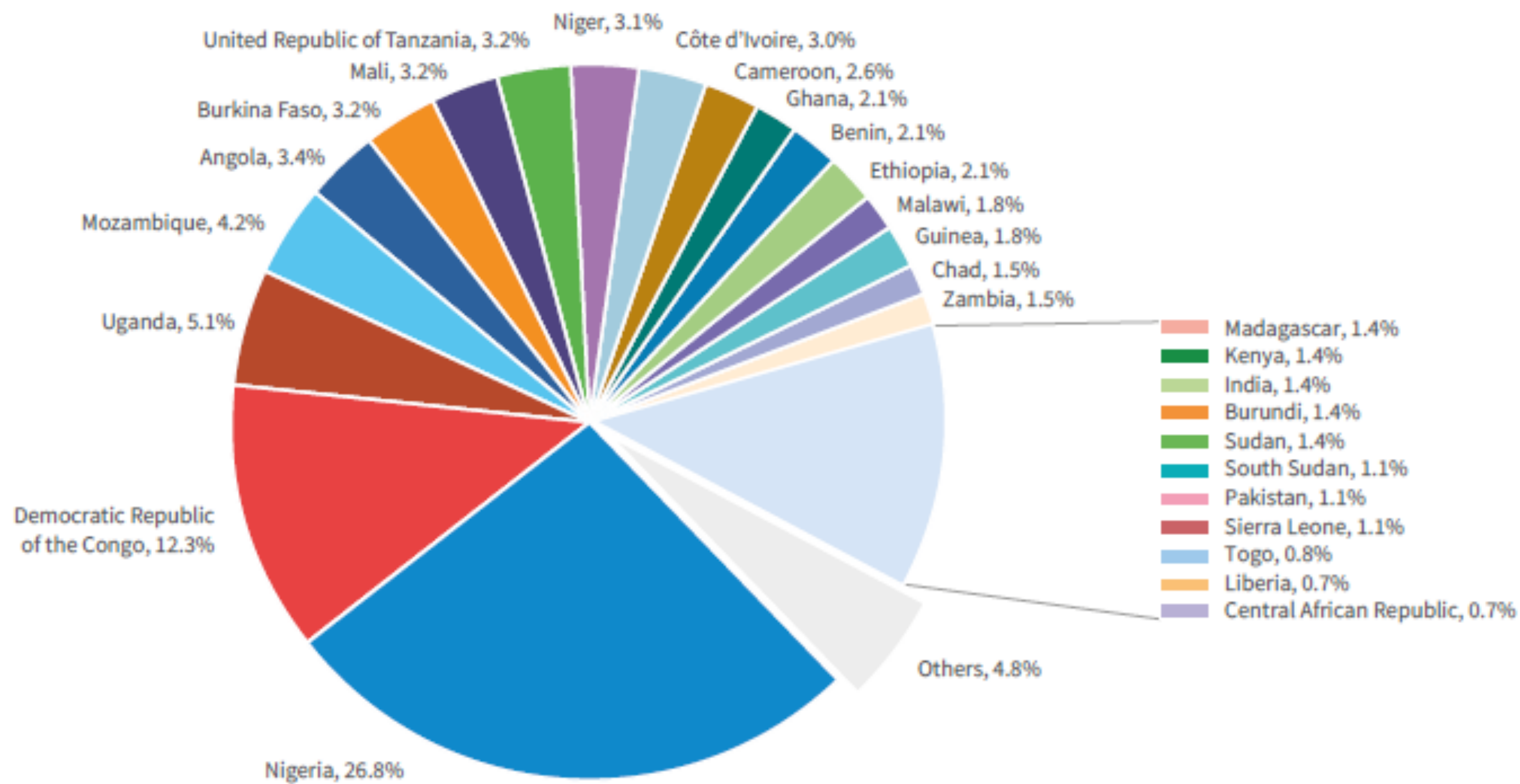
Augmentation du nombre de cas dans 5 pays :

Pakistan, Éthiopie, Nigéria, Ouganda, Papouasie Nouvelle Guinée

P. vivax: *Plasmodium vivax*; WHO: World Health Organization.
* Estimated cases and deaths are shown with 95% upper and lower confidence intervals.

Incidence : 58,4 pour 1000 (vs 81 en 2000)

Mortalité globale : 14,3% (vs 28,8% en 2000)
Mortalité des enfants de moins de 5 ans : 76% (vs 86,8% en 2000)



Accès limité aux soins

Conflits en cours

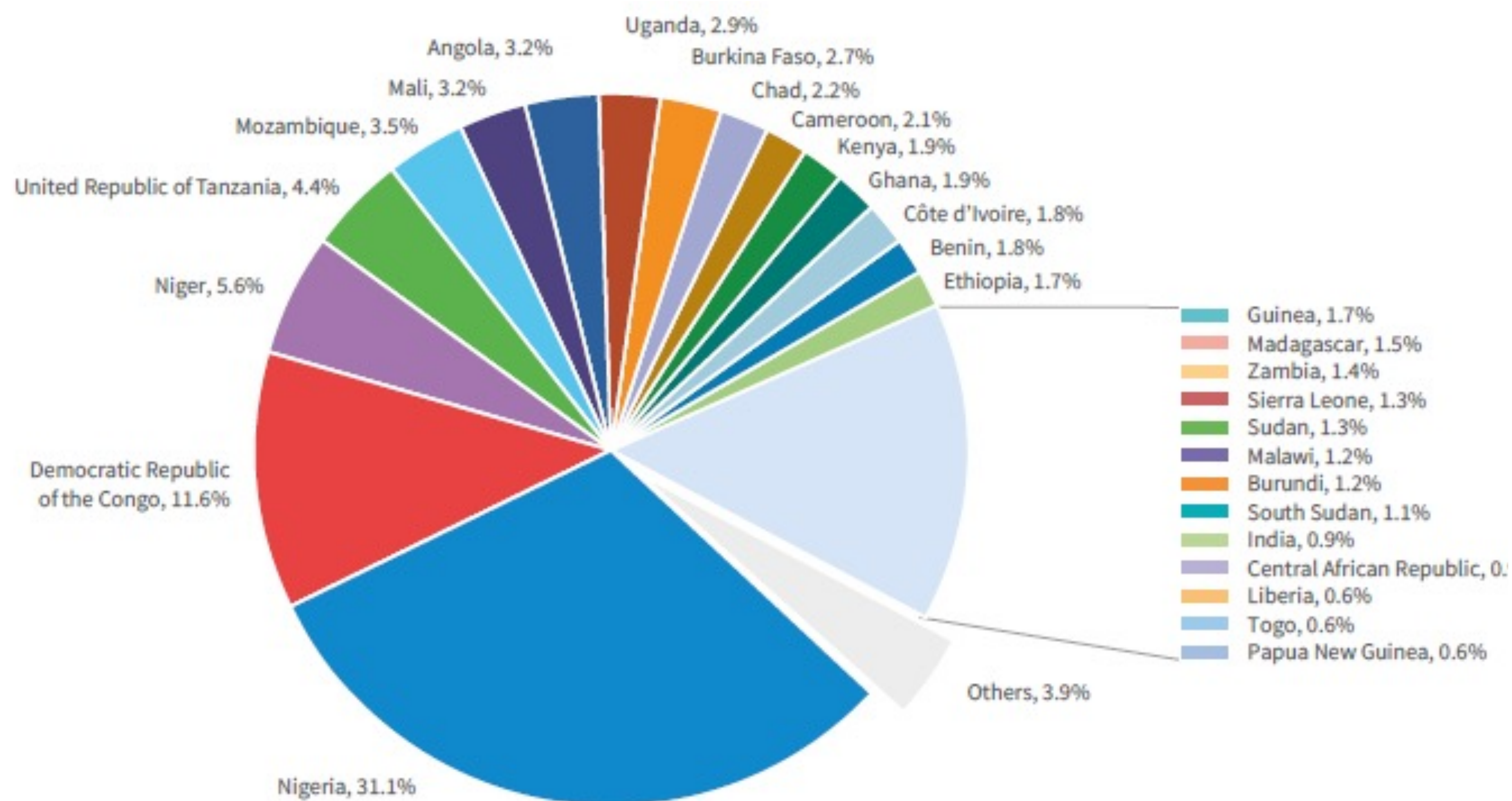
Effets persistants de la crise COVID (logistique)

Mise en œuvre insuffisante des moyens de lutte :

moustiquaires, traitements

- **29 pays = 95 % des cas**
 - **50% des cas :**
Nigéria (27%), RDC (12%), Ouganda (5%), Mozambique (4%)
- **12 pays fortement impactés**
Burkina Faso, Cameroun, Ghana, Inde, Mali, Mozambique, Niger, Nigéria, Ouganda, RDC, Tanzanie, Soudan
- **Inde = 79% des cas de l'ASE**
- **Soudan = 54% Méditerranée orientale**

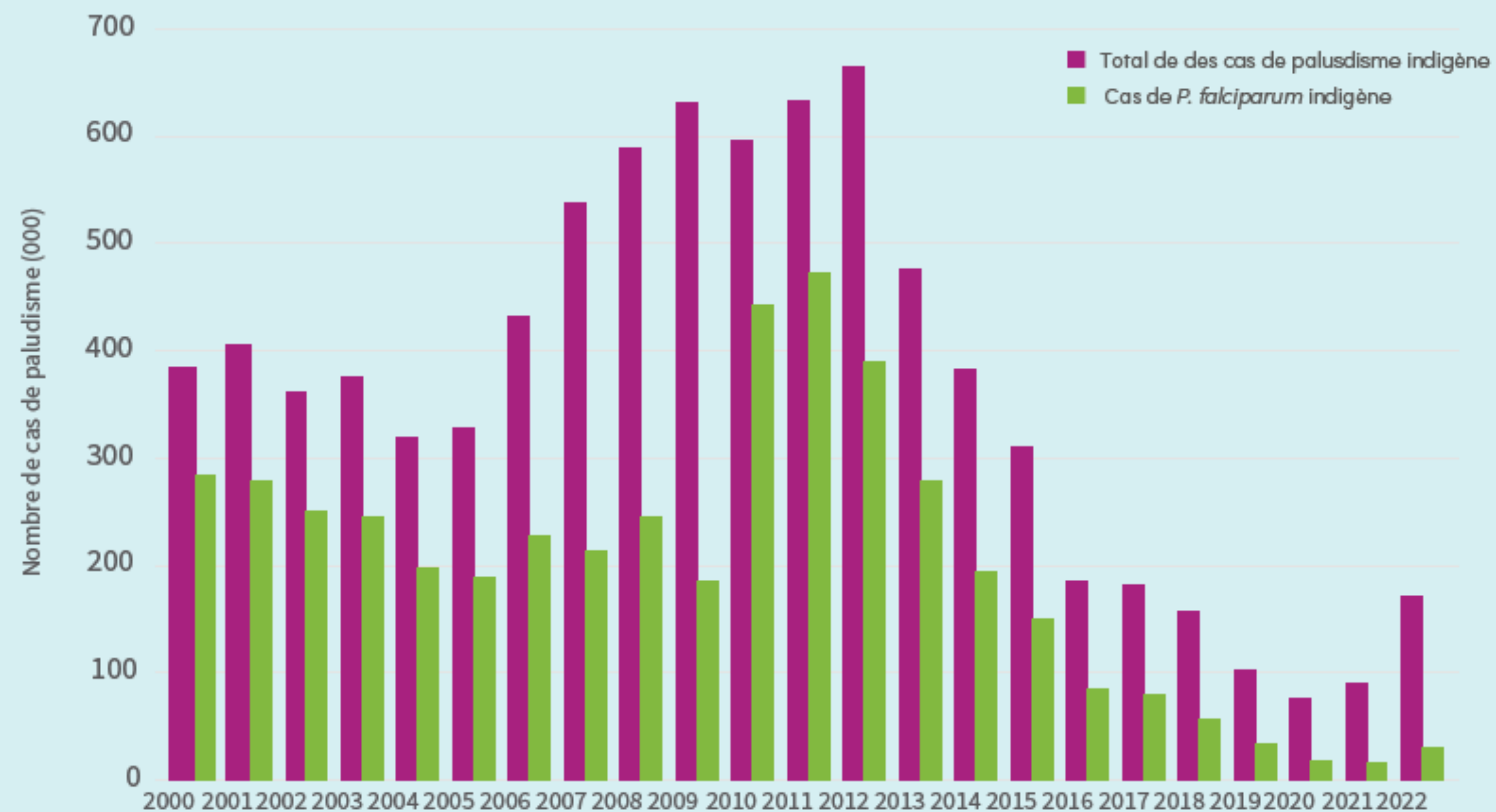
Distribution of malaria death by country, 2022 *Source: WHO estimates*



- **76% d'enfants de moins de 5 ans (dont 38,5% au Nigéria)**
- **96 % des décès en Afrique Subsaharienne**
 - **50% des DC (Nigéria 31%, RDC 11,6%, Niger 5,6%, Tanzanie 4%)**

Evolution du paludisme en Asie du Sud-Est

Total des cas de paludisme indigène et des cas de *P. falciparum* indigène dans le Grand Mékong, 2000–2022

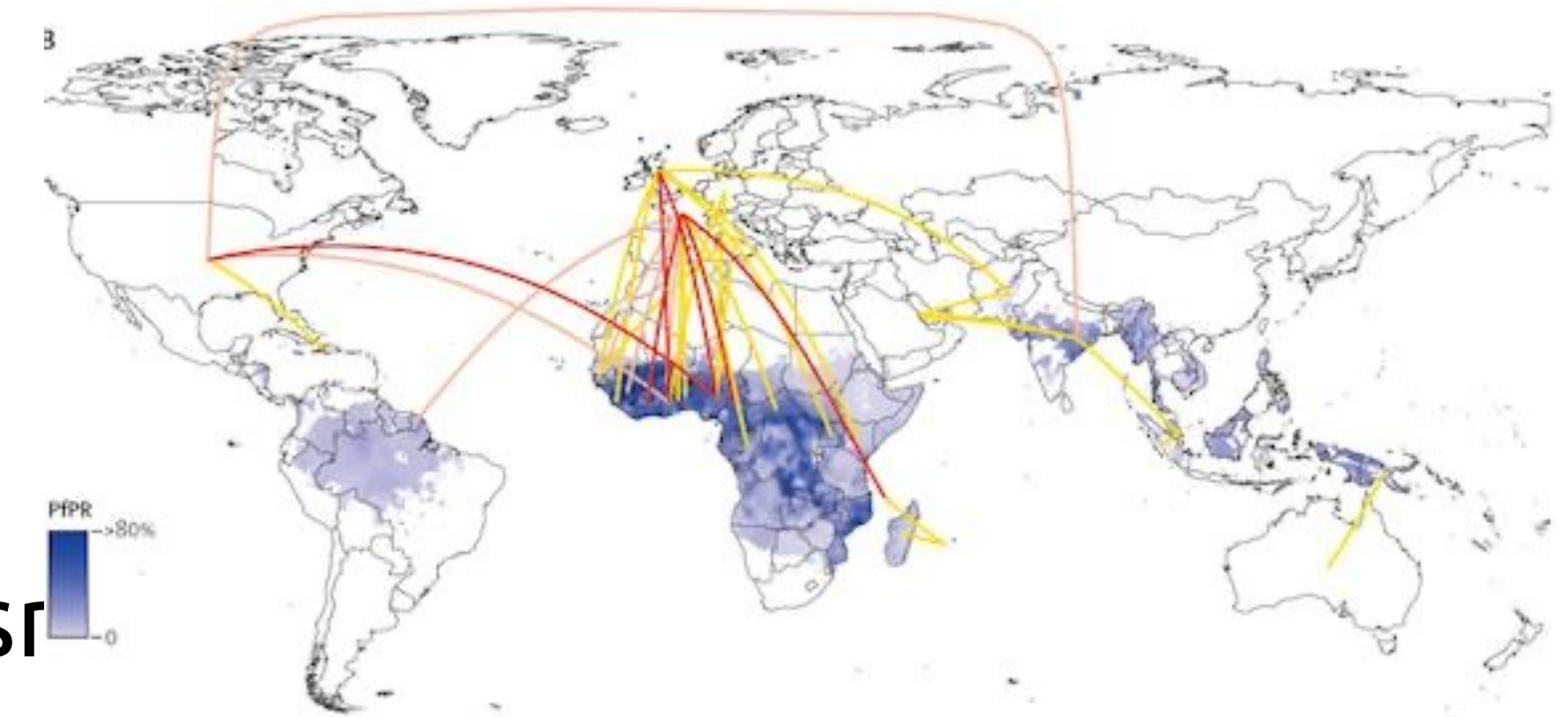


- Forte diminution de l'incidence du paludisme à *P. falciparum* au Cambodge, Laos, Thaïlande, Myanmar, Viet Nam, Chine (province du Yunnan).
- Région d'émergence des résistances aux traitements antipaludiques
- Situation fragile : augmentation du nombre de cas en 2022 au Myanmar
- Chine : certifiée « malaria free »

En France,



- France hexagonale : hors zone d'endémie
- **Paludisme d'importation : 1^{er} pays occidental**
- DOM
 - Antilles et Réunion : éradication du paludisme
 - Nouvelle Calédonie et Polynésie : absence de paludisme
 - Guyane : zone d'endémie
 - Mayotte : en voie d'élimination → aucune transmission autochtone depuis 2020
- Paludisme autochtone
 - **Déclaration obligatoire**
 - Paludisme des aéroports, des bagages,...
 - Paludisme congénital
 - Transfusion sanguine, greffe d'organes, nosocomial





CNR du
Paludisme

Paludisme importé

En France métropolitaine

Cas déclarés, cas estimés 2004 - 2023



Figure 3 : Évolution du paludisme d'importation, cas déclarés (bleu foncé), estimés (bleu clair), France hexagonale 2004-2023.

 Nb de cas notifiés  Nb total de cas

- Nombre de cas :
déclarés (estimés)
- 2013 : 2171 (4210)
 -
 - 2022 : 2818 (6005)
 - 2023 : 3078 (6079)



Paludisme importé

En France métropolitaine

Pays de contamination



CNR du Paludisme

Pays de contamination

Les pays de contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne, 98,8% en 2023 (99,2% en 2022).

Pays	Cas
Cote d'Ivoire	850
Cameroun	596
Guinée	317
Bénin	120
Mali	115
Gabon	110
Congo	108
Comores	91
Togo	91
Tchad	68
Congo RDC-Zaire	68
Sénégal	64
Centrafrique	61
Burkina Faso	33
Nigeria	31
Sierra Leone	24
Angola	23
Niger	17
Afrique autres	Cas
Soudan	16
Afrique, sans indication	16
Ghana	11
Madagascar	10
Tanzanie	10
Ouganda	8
Guinée-Bissau	5
Guinée Equatoriale	4
Rwanda	3
Burundi	3
Djibouti	3
Maroc	3
Kenya	3
Afrique du Sud	2
Mozambique	2
Gambie	1
Cap-Vert	1

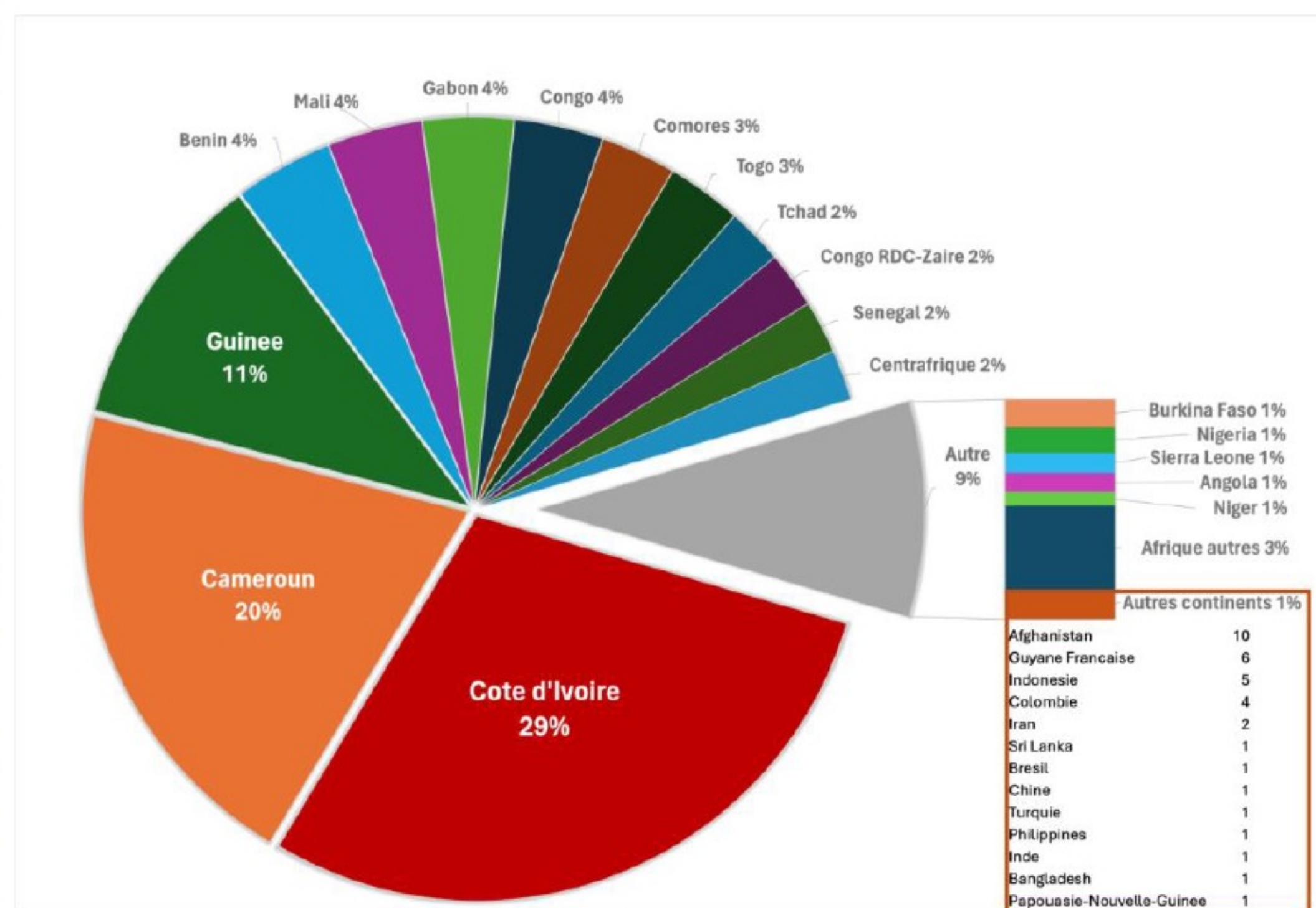


Figure 13 : Principaux pays de contamination en 2023, France métropolitaine

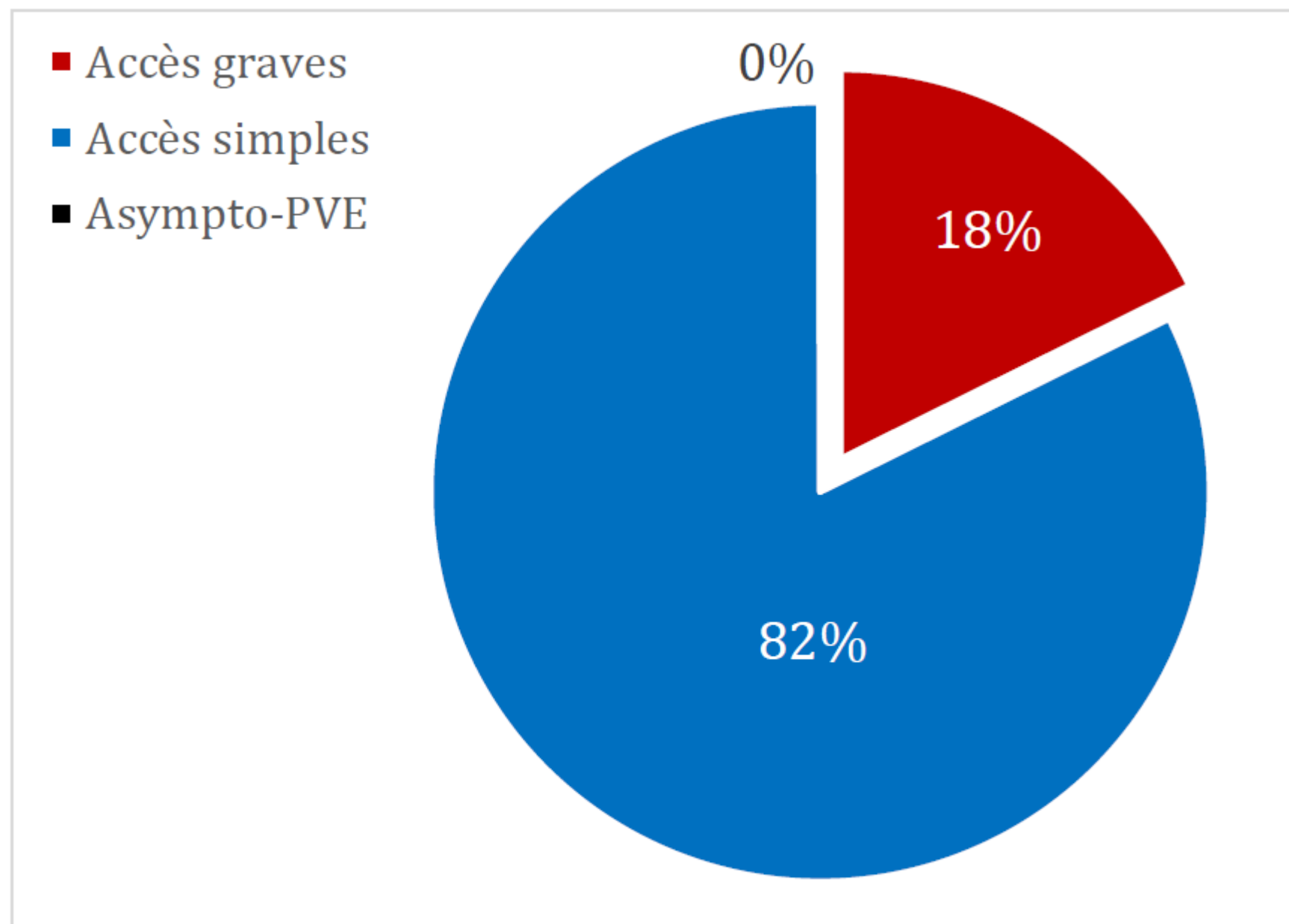
Pays de contamination :
98,8% Afrique sub-saharienne
(Cote d'Ivoire, Cameroun, Guinée, Mali)

Patient « type » :
Homme d'origine africaine, ayant voyagé plus de 2 semaines pour raisons personnelles (VFR), sans chimioprophylaxie

Paludisme importé

En France métropolitaine

Type d'accès en 2023



Accès grave : *P. falciparum*

En 2022 : 2/ P. vivax; 1/ P. ovale; 1/ P. malariae

Figure 14 : Répartition par type d'accès en 2023, n=2898 France métropolitaine.

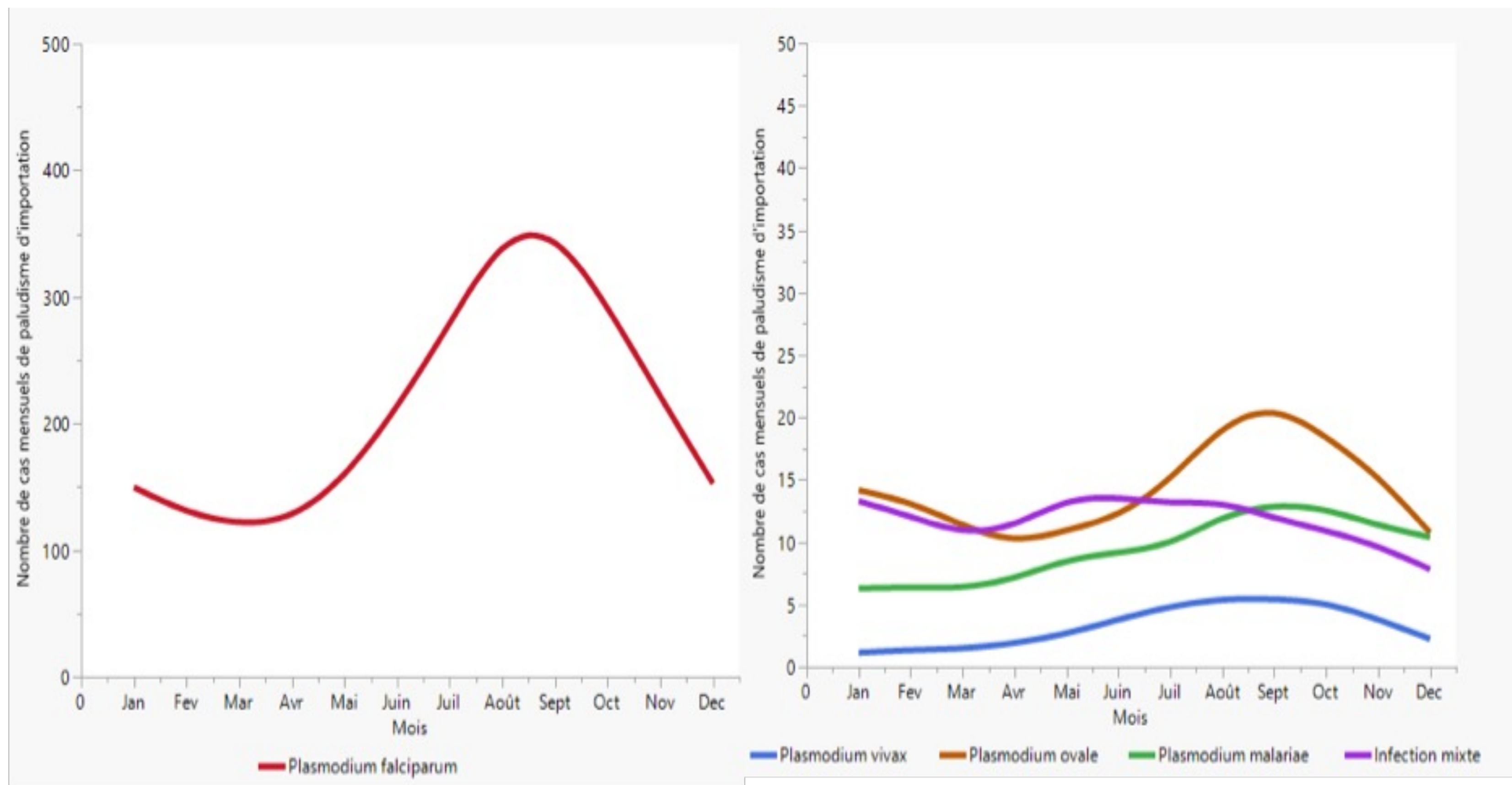
19 décès en 2023 (2 en 2022, 8 en 2021)
→ Retard au diagnostic



Paludisme importé

En France métropolitaine

Distribution mensuelle des cas 2022



P. falciparum :
saisonnalité aux
retours des congés

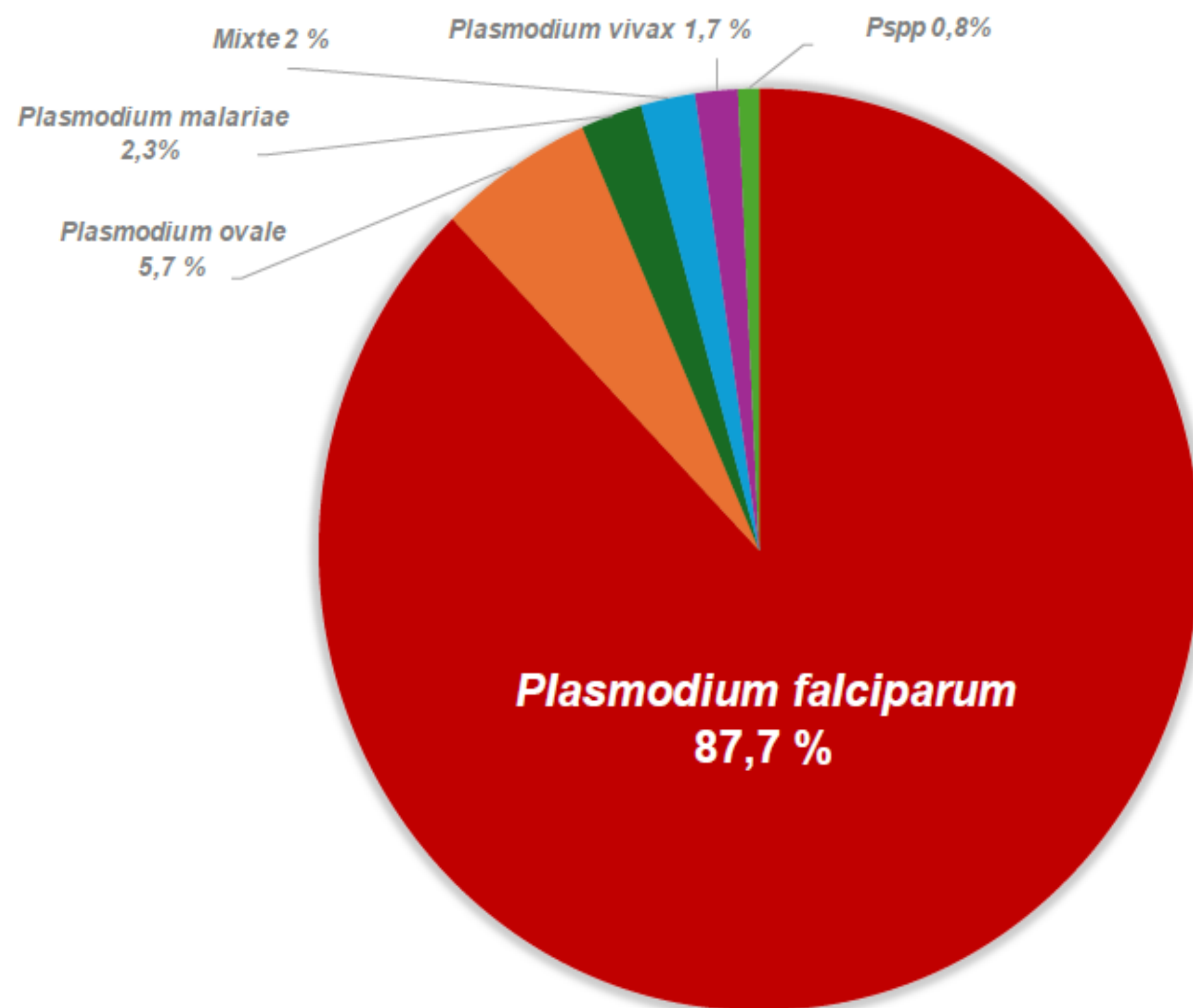
Autres espèces :
toute l'année avec
des reviviscences au
printemps...



Paludisme importé

En France métropolitaine

Espèces plasmodiales 2023



- Essentiellement *P. falciparum*
- Pas de cas à *P. knowlesi* (dernier cas en 2019 au retour des Philippines)
- *P. ovale* = 2^{ème} espèce
 - *P. vivax*: en ↓ (moins de militaires en Guyane)
- Associations d'espèces : ↑ avec l'usage des techniques de biologie moléculaire

Figure 12 : Proportion par espèce identifiée en 2023, n=3012, France métropolitaine.

En Guyane,

- ❑ Diminution globale du nombre de cas en Amérique du Sud sauf Panama, Equateur et Costa Rica
- ❑ Majoritairement des accès à *P. vivax*
- ❑ Fin 2023 : augmentation du nombre de cas en Guyane
- ❑ Transmission sur le littoral et en forêt
- ❑ Age moyen des patients = 35 ans
- ❑ Reviviscence fréquente dans les 36 jours en moyenne
- ❑ Début 2024 : 264 cas (125 en janvier, 65 en février, 38 en mars et 36 en avril)

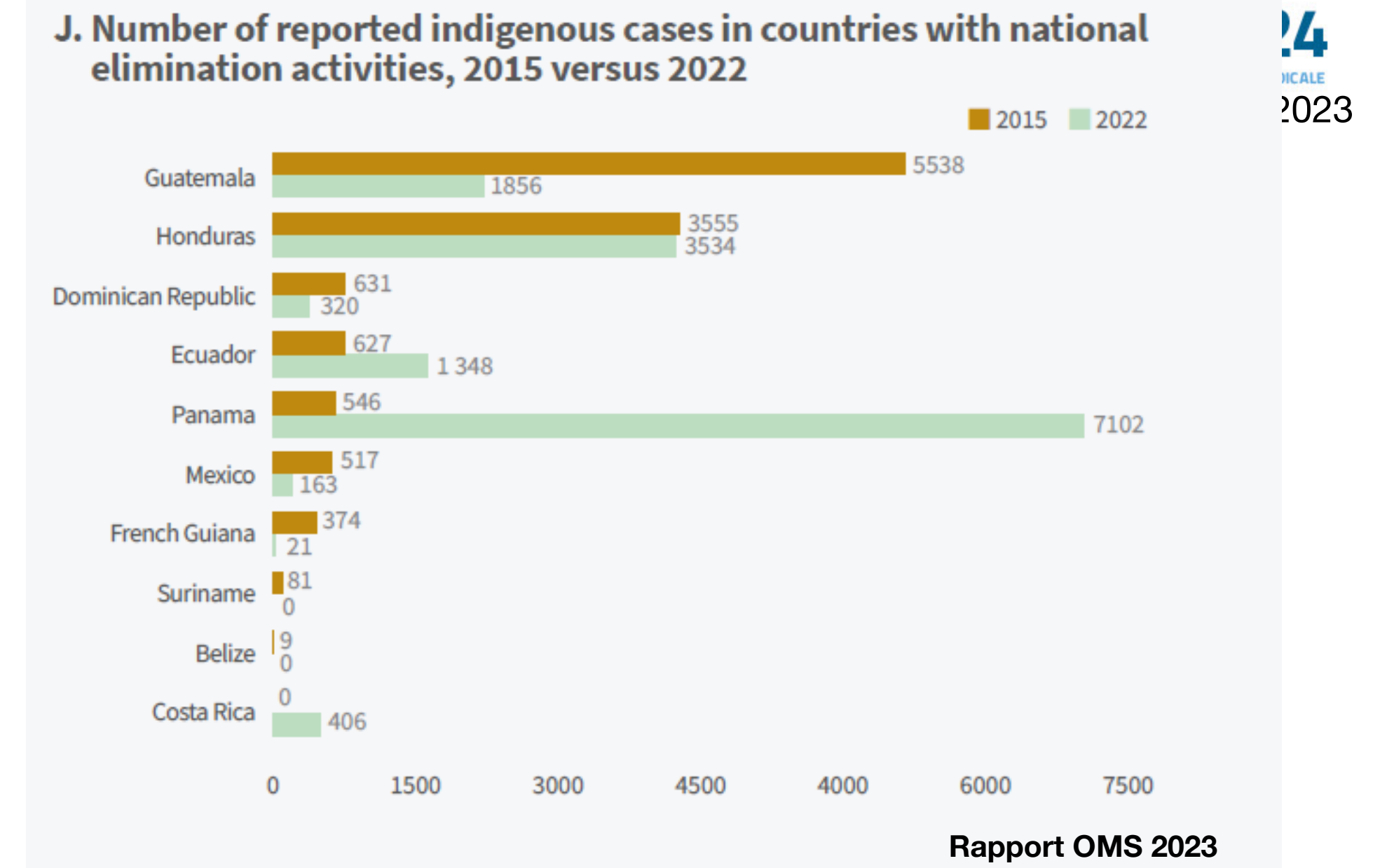
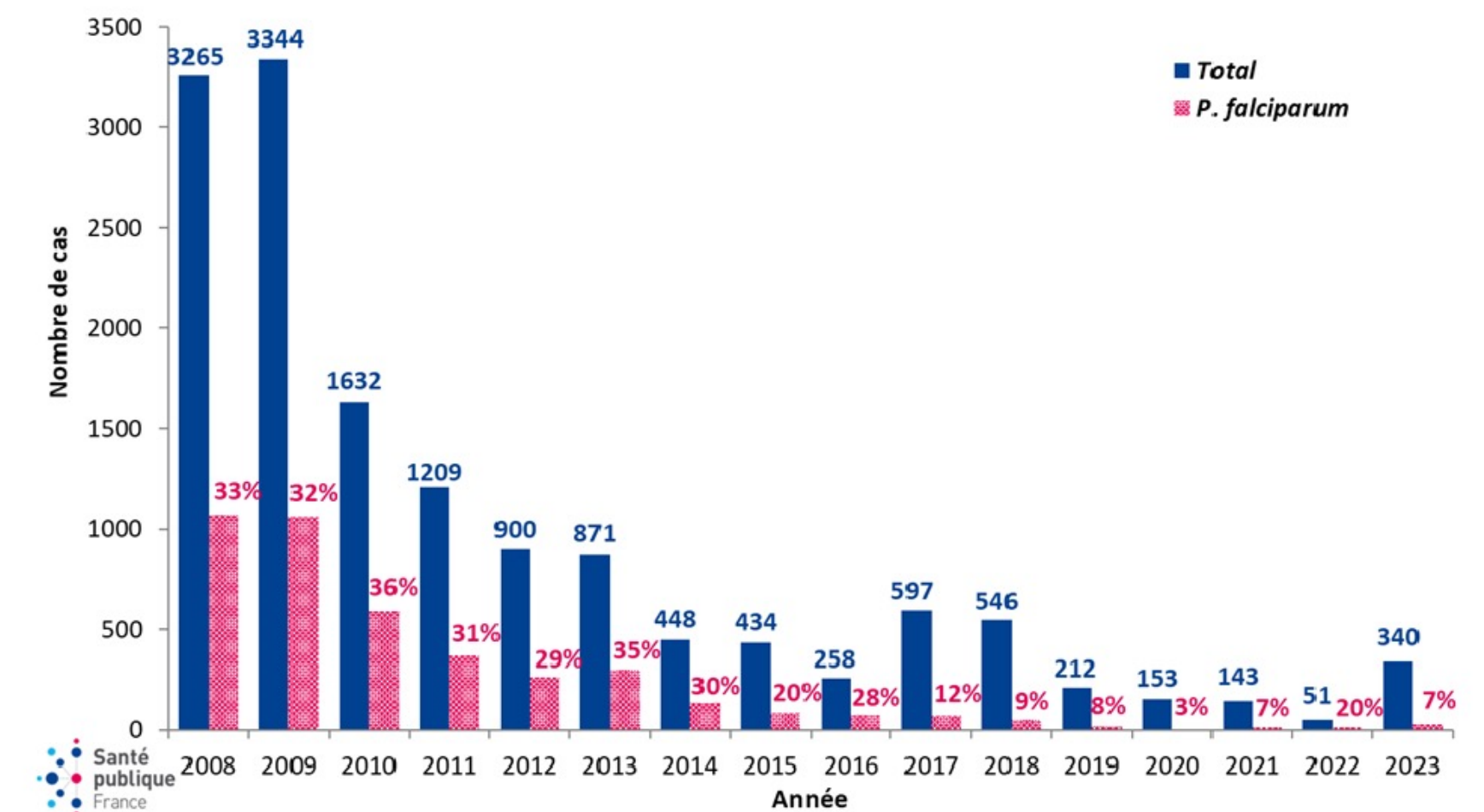


Figure 1 : Nombre annuel d'accès palustres et proportion d'accès à *P. falciparum* diagnostiqués par le système de soins en Guyane entre 2008 et 2023.



Paludisme = urgence

- Urgence parasitologique
 - Risque de dégradation rapide du patient → décès (≈ 5-20/an)
 - Prise en charge thérapeutique en urgence
- Paludisme : fièvre + parasites asexués
- Confirmation par mise en évidence des parasites
 - Prélèvement veineux (EDTA) à tout moment
 - Techniques microscopiques : frottis, goutte épaisse/QBC
 - Techniques immunologiques : détection de protéines par immunochromatographie
 - Techniques moléculaires : détection de l'ADN plasmodial

Orientation biologique

- Thrombopénie : < 150 G/L sans étiologie connue
 - + hyperbilirubinémie libre, anémie hémolytique modérée
 - **Valeur prédictive positive élevée**
- Interférences sur les graphes des automates de cytologie
 - Surestimation du **taux de réticulocytes** par interférences des hématies parasitées
 - Surestimation du nombre de polynucléaires éosinophiles
- Faire une recherche de paludisme
- Leucopénie
- CRP augmentée
 - « Penser au paludisme »

Contexte épidémiologique

- Fièvre au retour d'un séjour en zone d'endémie palustre
 - Pays d'endémie? **Afrique >> Asie / Amérique du Sud**
 - Date de retour? ***P. falciparum* dans les 2 mois après le retour; *P. ovale* et *P. vivax* → 4 ans (reviviscence)**

- Signes cliniques?

Non spécifiques : fièvre, syndrome grippal, « gastro »

- Délais apparition des signes cliniques :
24 – 48h en moyenne, si >> risque accès grave
- Chimio prophylaxie?

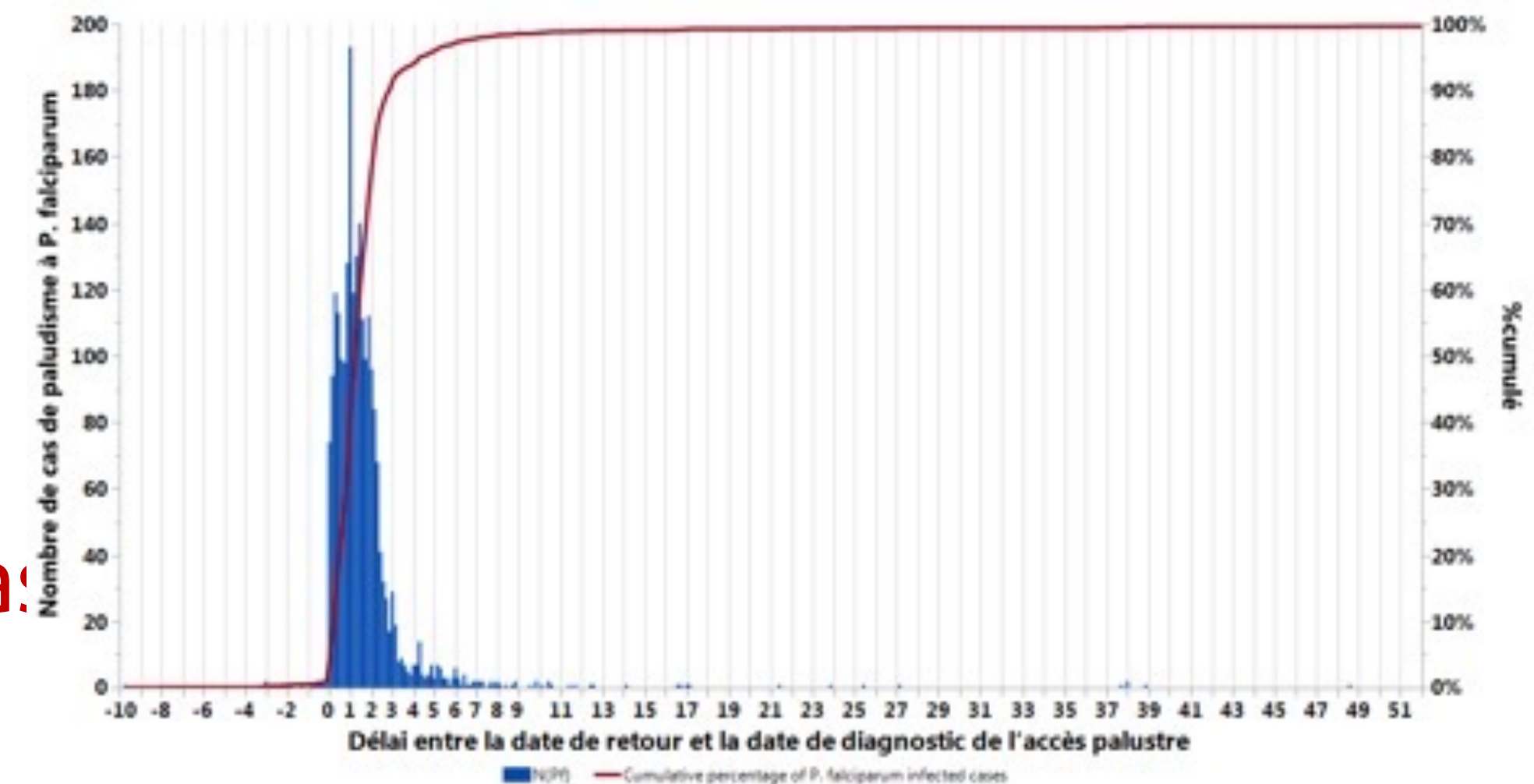
Aucune prophylaxie médicamenteuse dans 75% des cas

Prophylaxie inefficace ou mal suivie dans 25% des cas

- Traitement antipaludique récent?

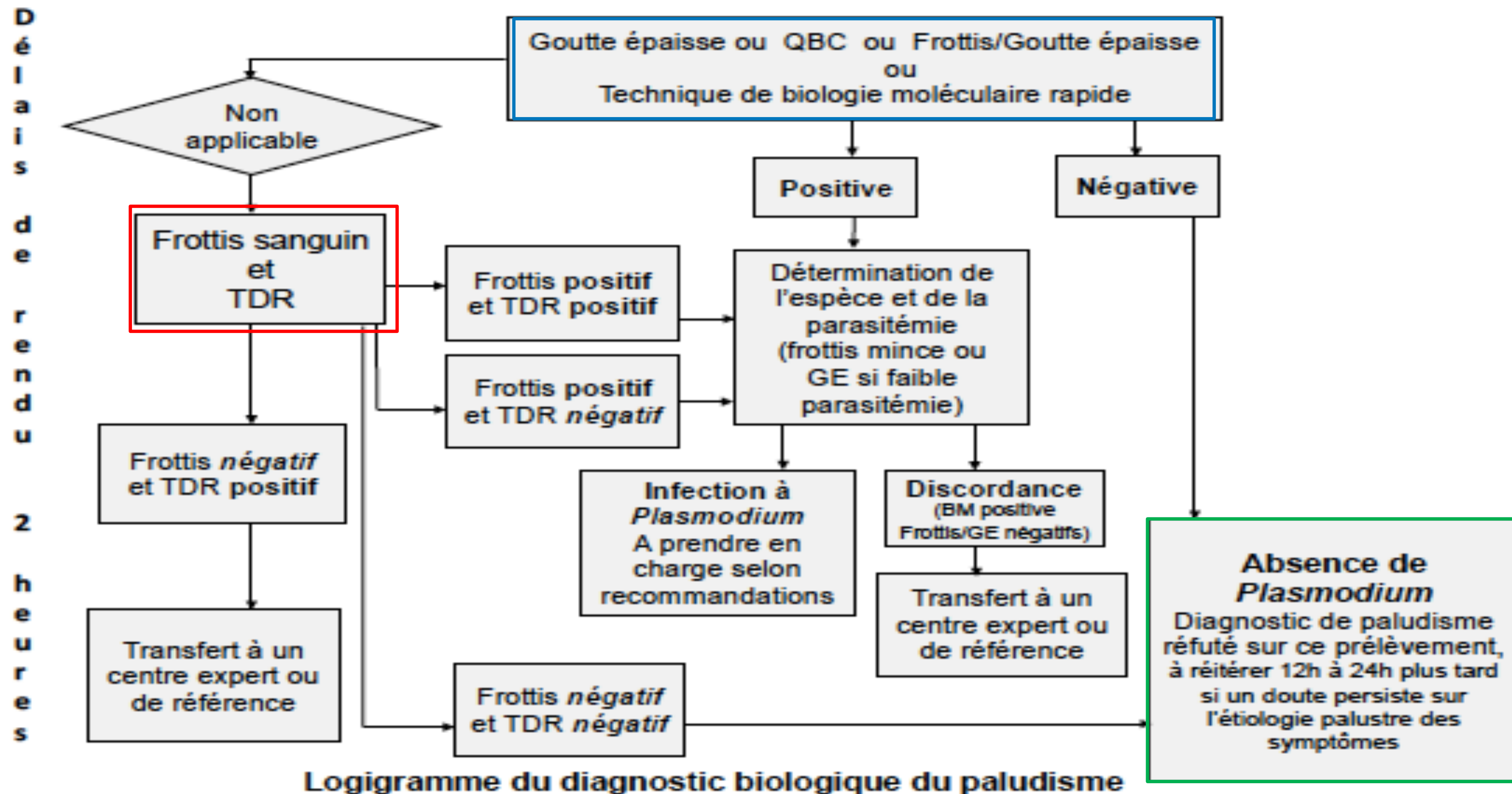
Parasites altérés, faible parasitémie, discordance des résultats entre techniques

“Toute fièvre au retour doit faire suspecter un paludisme”



Diagnostic de paludisme : mise à jour des recommandations de prise en charge du paludisme 2017

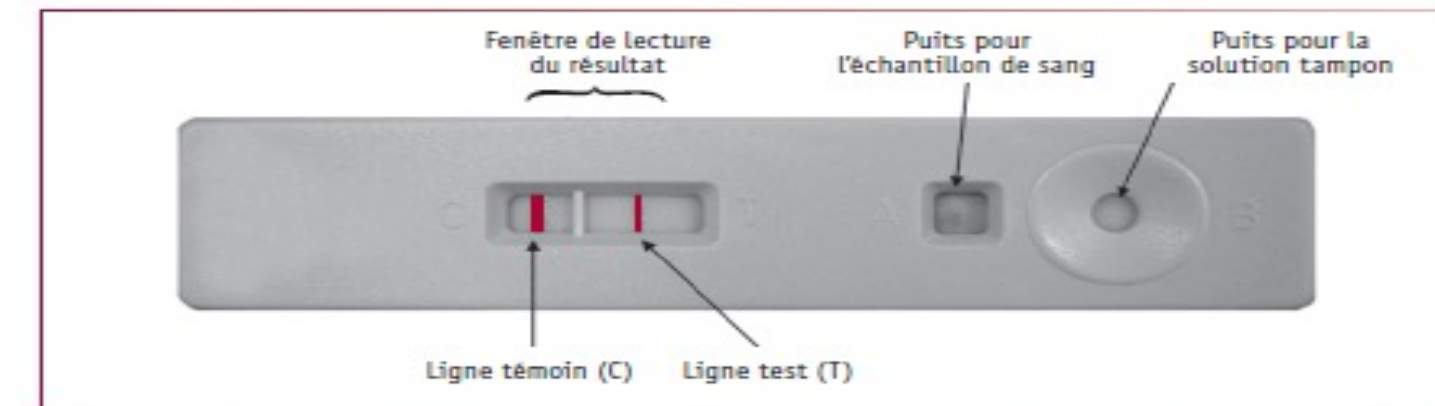
Délai entre le prélèvement et le résultat = 4h
Délai entre la prise en charge de l'examen et le résultat = 2h



Tests de diagnostic rapide

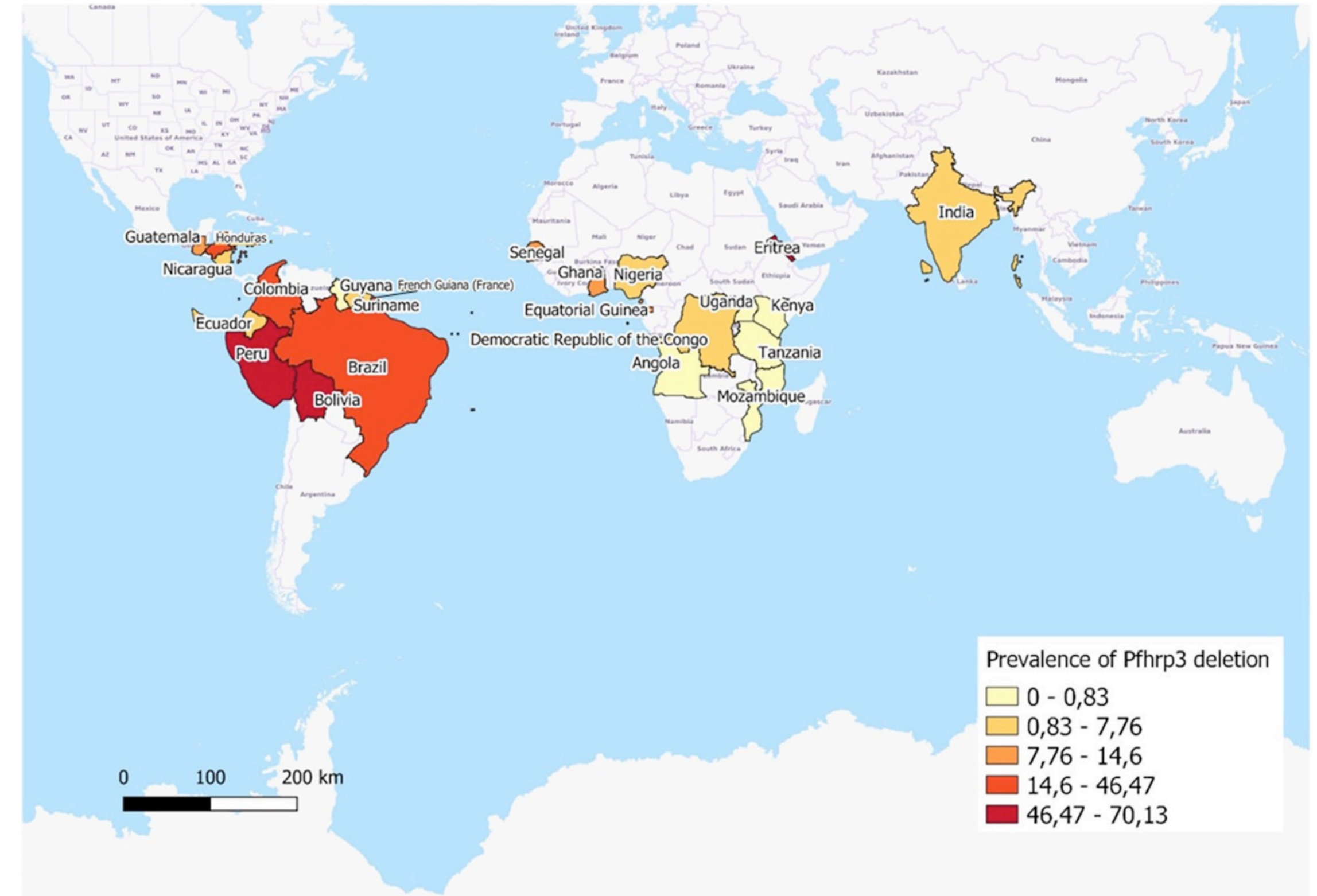
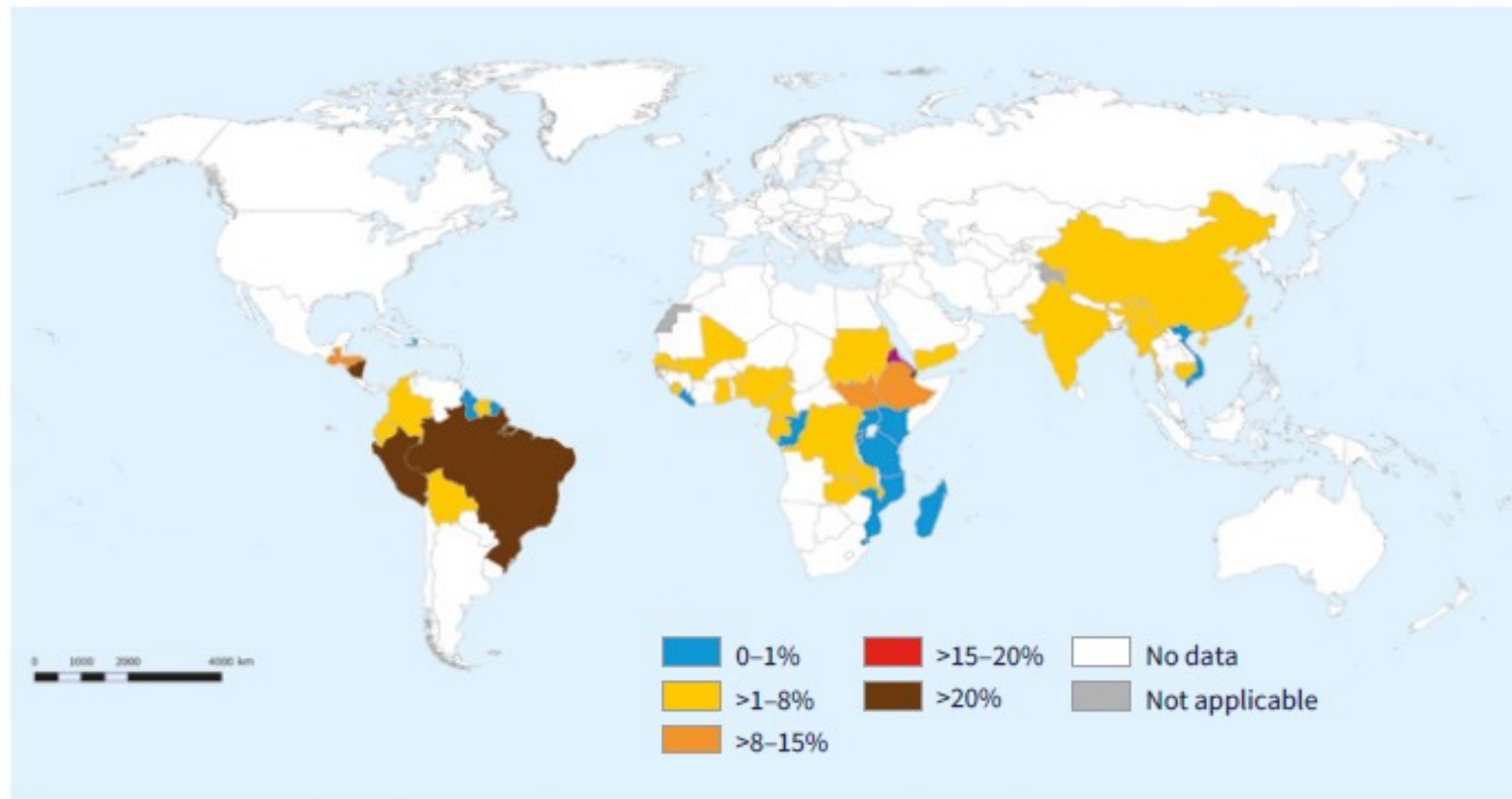
- Immunochromatographie
- Détection qualitative de protéines plasmodiales
 - *P. falciparum* : HRP2, PfLDH
 - Autres espèces : aldolase, pLDH, PvLDH
- Sensibilité
 - HRP2 \approx 100 % *P. falciparum*
 - Autres espèces : 40 – 90% selon les réactifs
- Rapidité et facilité
- Non dissociable / Frottis – GE
- Faux positifs : infections, maladies auto-immunes, persistance sous traitement
- Faux négatifs
 - Faible parasitémie
 - Lots de réactifs défectueux
 - Souches de *P. falciparum* non sécrétrices d'HRP2

Représentation schématique d'une cassette de TDR



Faux négatifs *P falciparum* avec les TDR : déletion *PfHRP2* – *PfHRP3*

Fig. 9.1.
Estimated prevalence of *Pfhrp2* gene deletions, 2022 Source: Review of published literature included in the Malaria Threats Map (52).



➔ Taux de délétion variables selon les régions et les pays mais en augmentation
Risque de faux-négatifs +++

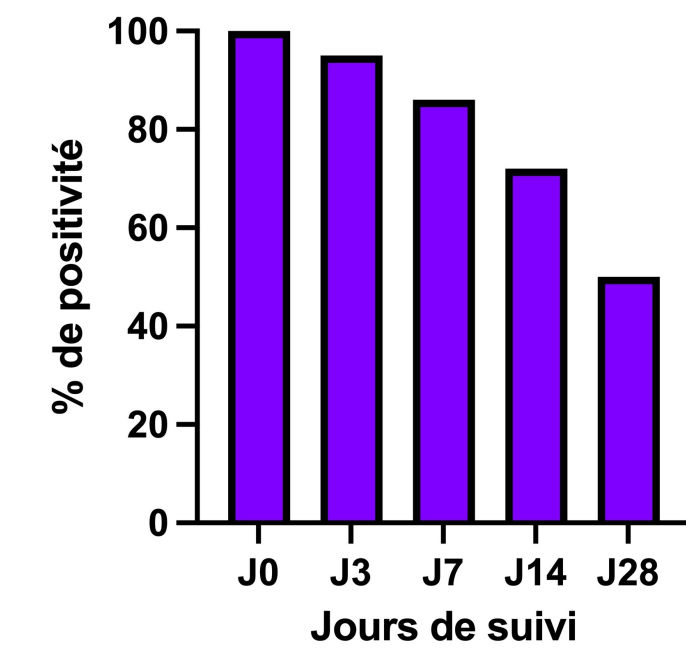
Diagnostic par biologie moléculaire

- Sensibilité fonction de la cible → sensibilité : 100-1000 p/ml (0,1 – 1 p/μl)
- Mise en œuvre : extraction + amplification ≥ 2h
- Amorces spécifiques du genre : *Plasmodium sp*
 - Cible = ARN 18S : conservée dans toutes les espèces, 3-5 copies dans le génome
- Amorces spécifiques de l'espèce
 - Cible *varATS* : *P. falciparum*
 - Zones conservées intra-espèces
- Détection variable de *P. ovale* : *P.o. curtisi* / *P.o. wallikeri*
- Associations d'espèces +++
- Confirmation / *P. knowlesi* +++
- Détection ADN
 - Pas de distinction gamétoocyte // trophozoïte
 - Pas de quantification
- Technique de PCR rapide « LAMP » : 46,4% des diagnostics rapportés au CNR

→ **Bon test d'exclusion**

Détection isolée d'ADN plasmodial

- Contexte clinique
 - Traitement antérieur (prescription ou automédication)?
 - Persistance de l'ADN jusqu'à J30 dans 50% des cas
- Infection palustre débutante
 - Autres anomalies biologiques associée
- Portage sub-microscopique
 - Primo-arrivant
 - Personne vivant en zone d'endémie
 - Femme enceinte



J3 (J1-J4), J7 (J5-J10), J14 (J11-J21), J28 (>J21)

Figure 1: Taux de positivité de la méthode LAMP au cours du temps
CNR Paludisme

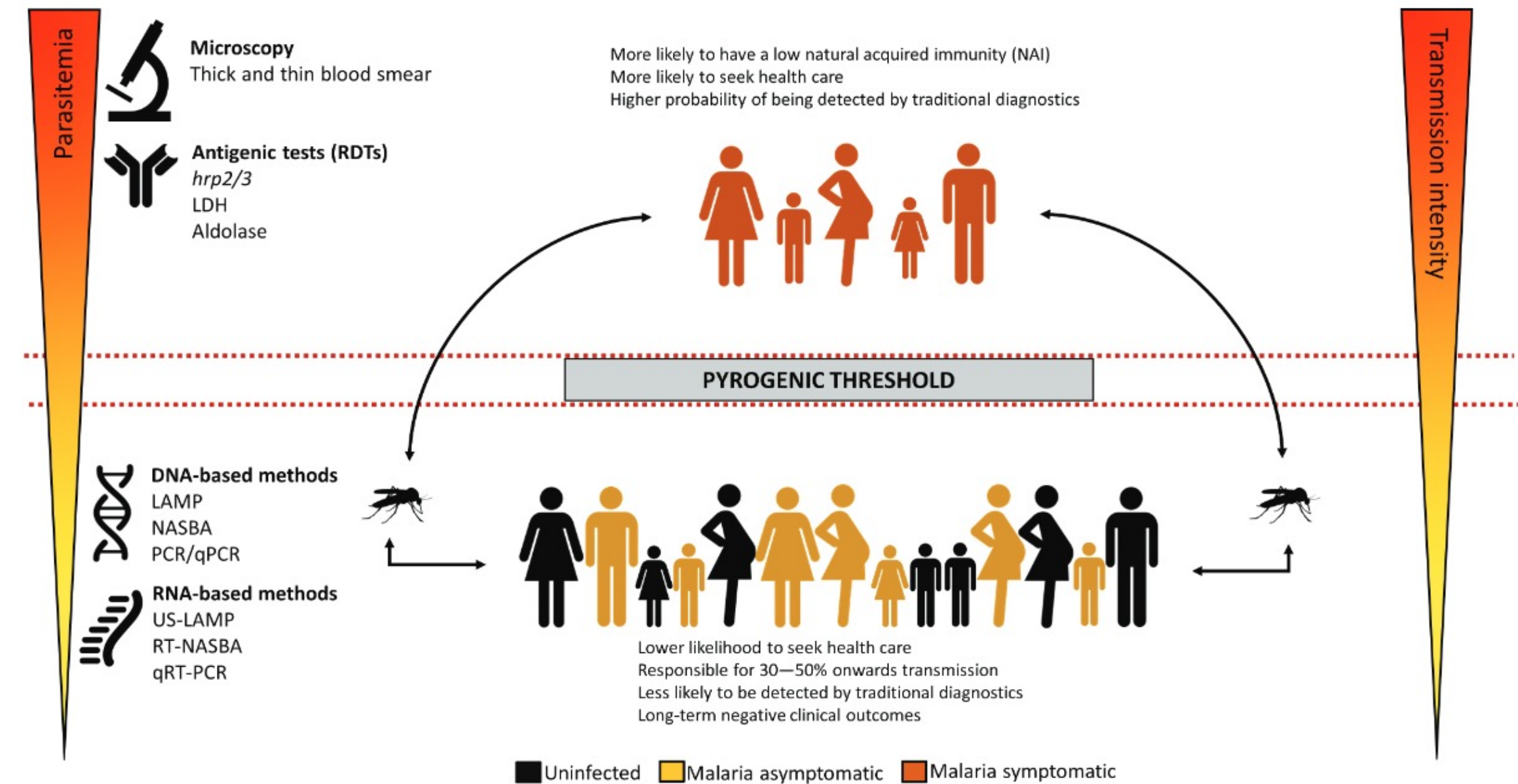


Figure 1. Overview of the interplay among diagnostic test modality, malaria infection level, and transmission for different populations. Images are licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International license.

→ Importance du contexte clinique associé à la demande de paludisme

Paludisme importé

En France métropolitaine

Traitement des accès en 2022

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

Traitement première intention	< 15 ans		≥ 15 ans		Total	
Arténimol + pipéraquline	176	62,2%	1303	70,0%	1479	69,0%
Artemether + Lumefantrine	91	32,2%	361	19,4%	452	21,1%
Atovaquone + Proguanil	6	2,1%	93	5,0%	99	4,6%
Chloroquine	0	0,0%	3	0,2%	3	0,1%
Quinine per os	0	0,0%	3	0,2%	3	0,1%
Quinine IV	0	0,0%	32	1,7%	32	1,5%
Artésunate IV	7	2,5%	52	2,8%	59	2,8%
Autre	3	1,1%	15	0,8%	18	0,8%
Total	283		1862		2145	

Tableau 7 : Traitement curatif en première intention des accès palustres graves, France métropolitaine, 2023.

Traitement première intention	< 15 ans		≥ 15 ans		Total	
Artésunate IV	45	88,2%	349	82,5%	394	83,1%
Arténimol + pipéraquline	5	9,8%	49	11,6%	54	11,4%
Artemether + Lumefantrine	1	2,0%	14	3,3%	15	3,2%
Atovaquone + Proguanil	0		3	0,7%	3	0,6%
Quinine IV	0		6	1,4%	6	1,3%
Autre	0		2	0,5%	2	0,4%
Total	51		423		474	

- Dérivés de l'artémisinine en première ligne dans les accès simples et les accès graves
- Risque d'échec thérapeutique limité mais justifiant la surveillance / J28
- Diminution de la mortalité dans l'accès grave
- Risque d'anémie hémolytique retardée (30% des patients traités par artésunate à partir

ACT : principes d'association

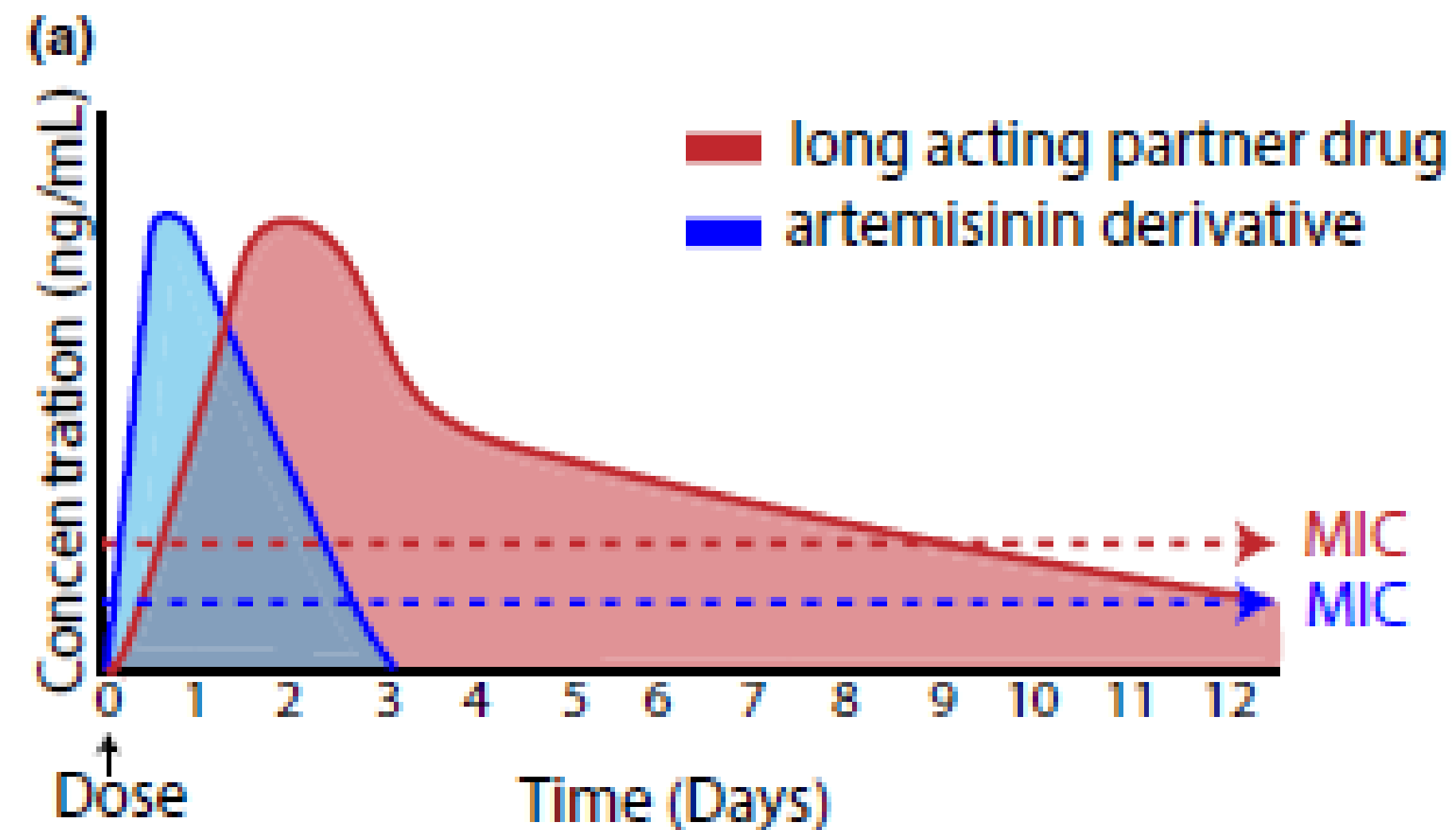
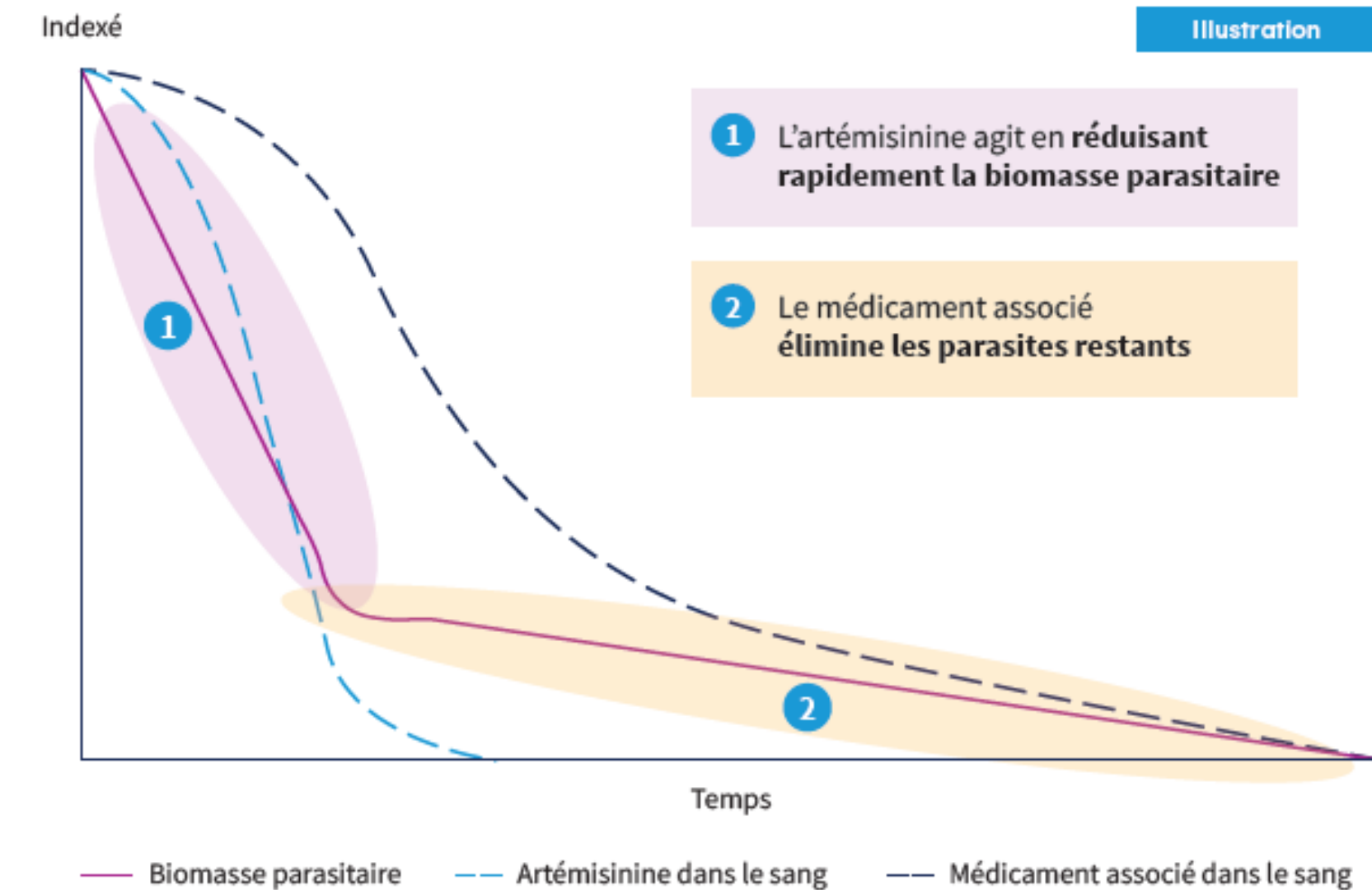


Figure 1. Évolution de la biomasse parasitaire dans l'organisme après l'administration d'une CTA



Traitements de courte durée (3j)

- Dérivés de l'artémisinine : efficacité sur 3 jours
 - diminution rapide et importante de la parasitémie
 - efficacité clinique
- Autre antipaludique : longue demi-vie
 - élimination des parasites résiduels
 - Importance d'obtenir une concentration efficace

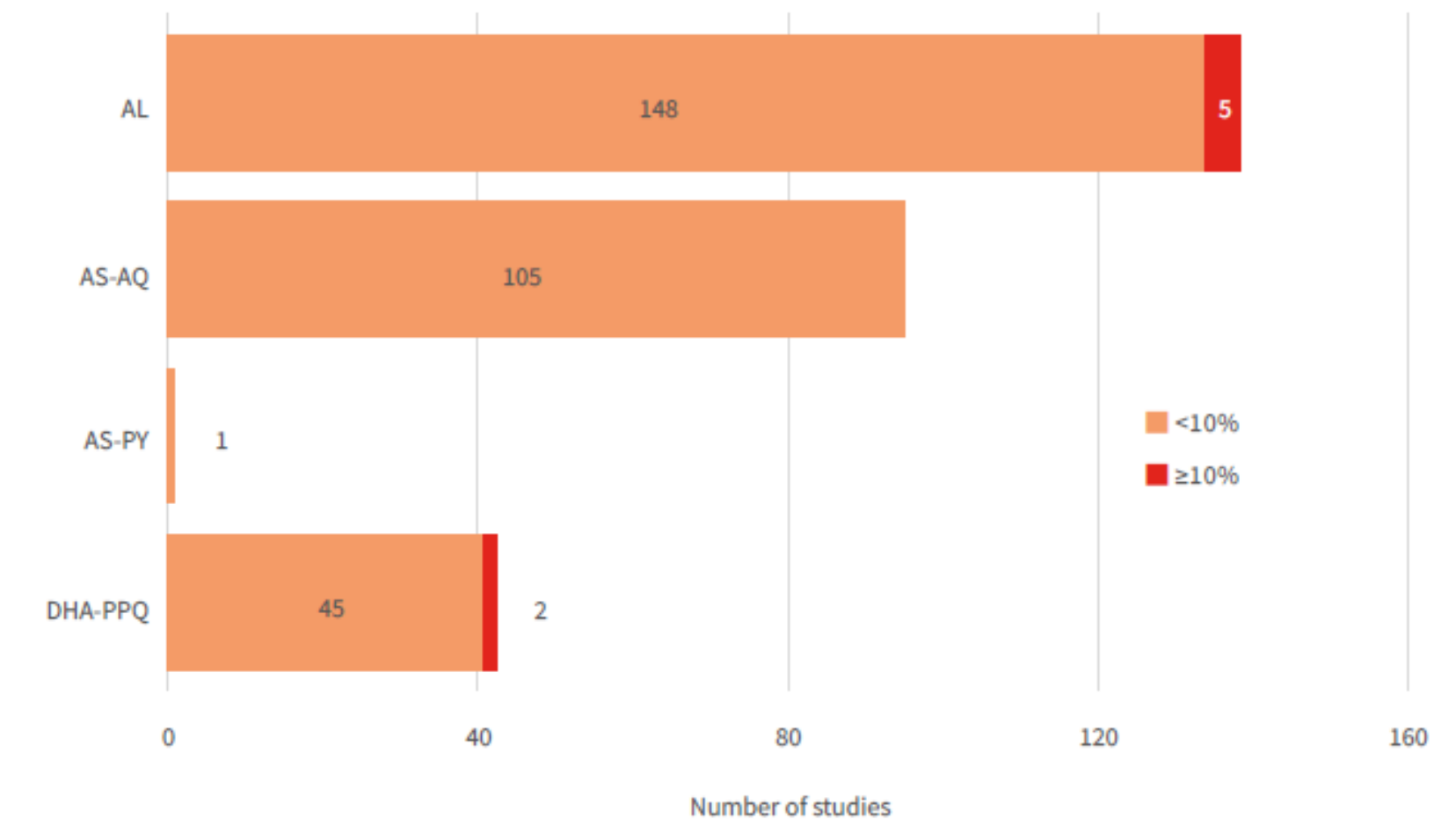
Efficacité thérapeutique des ACT

- Résistance aux dérivés de l'artémisinine : présente Asie SE (13 - 20% d'échecs AL, AS-AQ, DHA-PPQ), Amérique du Sud, Papouasie Nouvelle Guinée
- Polymorphisme dans le gène Pfk13 : certaines mutations associées à une clairance retardée → prélèvement J3 positif
- Echec thérapeutique tardif
 - en cas de résistance aux molécules partenaires (pipéraquline au Cambodge, Guyane)
 - en cas de concentration plasmatique insuffisante (posologie obésité, vomissements, alimentation)
- Emergence résistance K13 en Afrique de l'Est : Erythrée, Ethiopie, Rwanda, Ouganda, RDC, Tanzanie, Kenya, ...

→ Importance des prélèvements de suivi de l'efficacité!

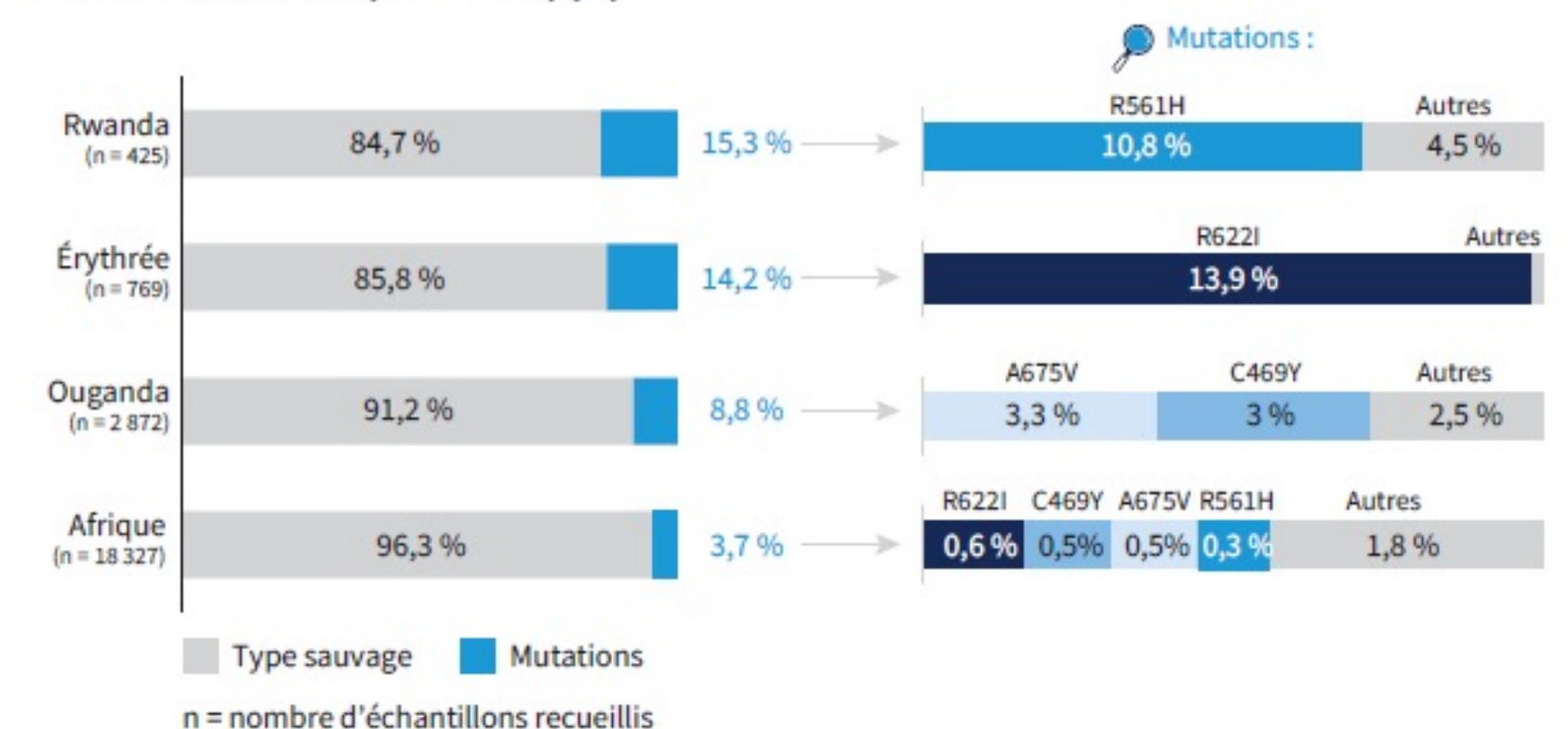
Fig. 9.2.

Number of *P. falciparum* TES finding more or less than 10% treatment failures in the WHO African Region, by ACT (2015–2022), among studies with at least 20 patients Source: WHO, 2022 (75).



ACT: artemisinin-based combination therapy; AL: artemether-lumefantrine; AQ: amodiaquine; AS: artesunate; DHA: dihydroartemisinin; *P. falciparum*: *Plasmodium falciparum*; PPQ: piperaquine; PY: pyronaridine; TES: therapeutic efficacy studies; WHO: World Health Organization.

Figure 2. Pays où plus de 5 % des parasites sont porteurs de mutations de *PfKelch13* et principales mutations constatées (2015–2020) (21)



Et le réchauffement climatique?

- Survie facilitée ou mortalité accrue des moustiques
 - température idéale = 20-27°C; ↑ mortalité > 28°C
- Transmission du paludisme dans les régions montagneuses d'Afrique, exempte de paludisme
- Phénomènes météorologiques extrêmes : inondations au Pakistan en 2022
 - Épidémie de paludisme : X 5 nombre de cas entre 2021 et 2022
 - Destructures des infrastructures et isolement des populations → difficultés d'accès des équipes médicales

Anopheles stephensi

- Vecteur du paludisme
 - Habitats naturels en Asie et en Arabie
 - Extension à l'Afrique
 - Développement dans les milieux urbains
 - Résistance aux températures extrêmes
 - Résistance à de nombreux insecticides
- ➔ Risque de paludisme dans les villes africaines

Le vecteur *Anopheles stephensi* a été détecté dans huit pays africains à ce jour

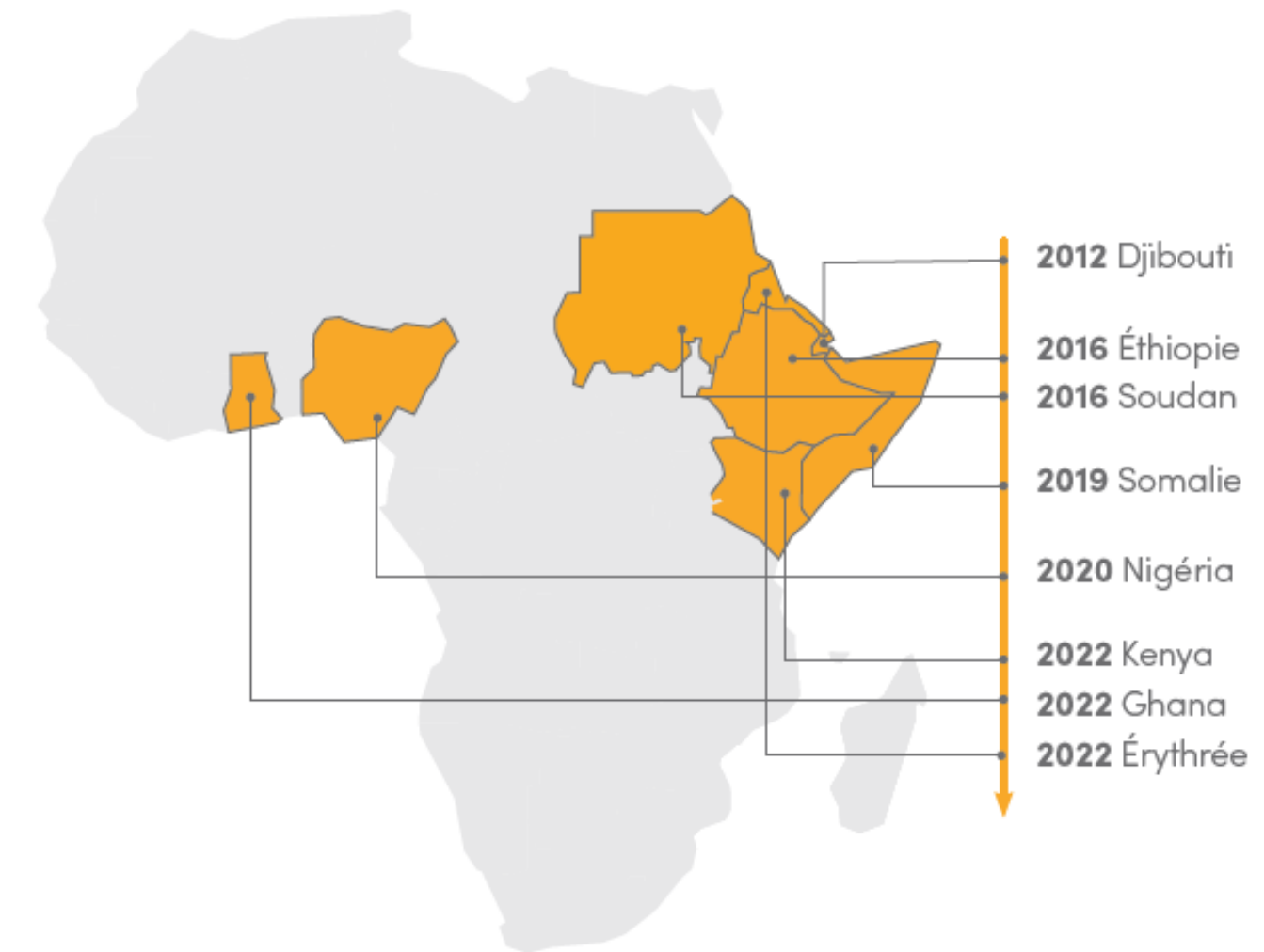


Fig. 9.6.

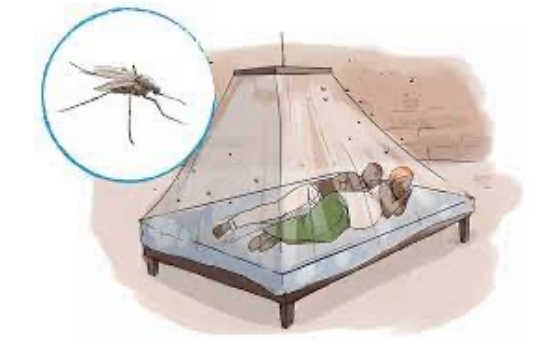
Detections of *An. stephensi* in the WHO African and Eastern Mediterranean regions, as reported to WHO since 2012. Sources: Reports from NMPs and national health institutes, their implementation partners, research institutions, scientific publications and WorldPop (90).



Prévention

- **Voyageurs**

- Chimio prophylaxie : mefloquine, doxycycline, atovaquone-proguanil
- Moustiquaires et répulsifs : plus d'insecticide sur les vêtements



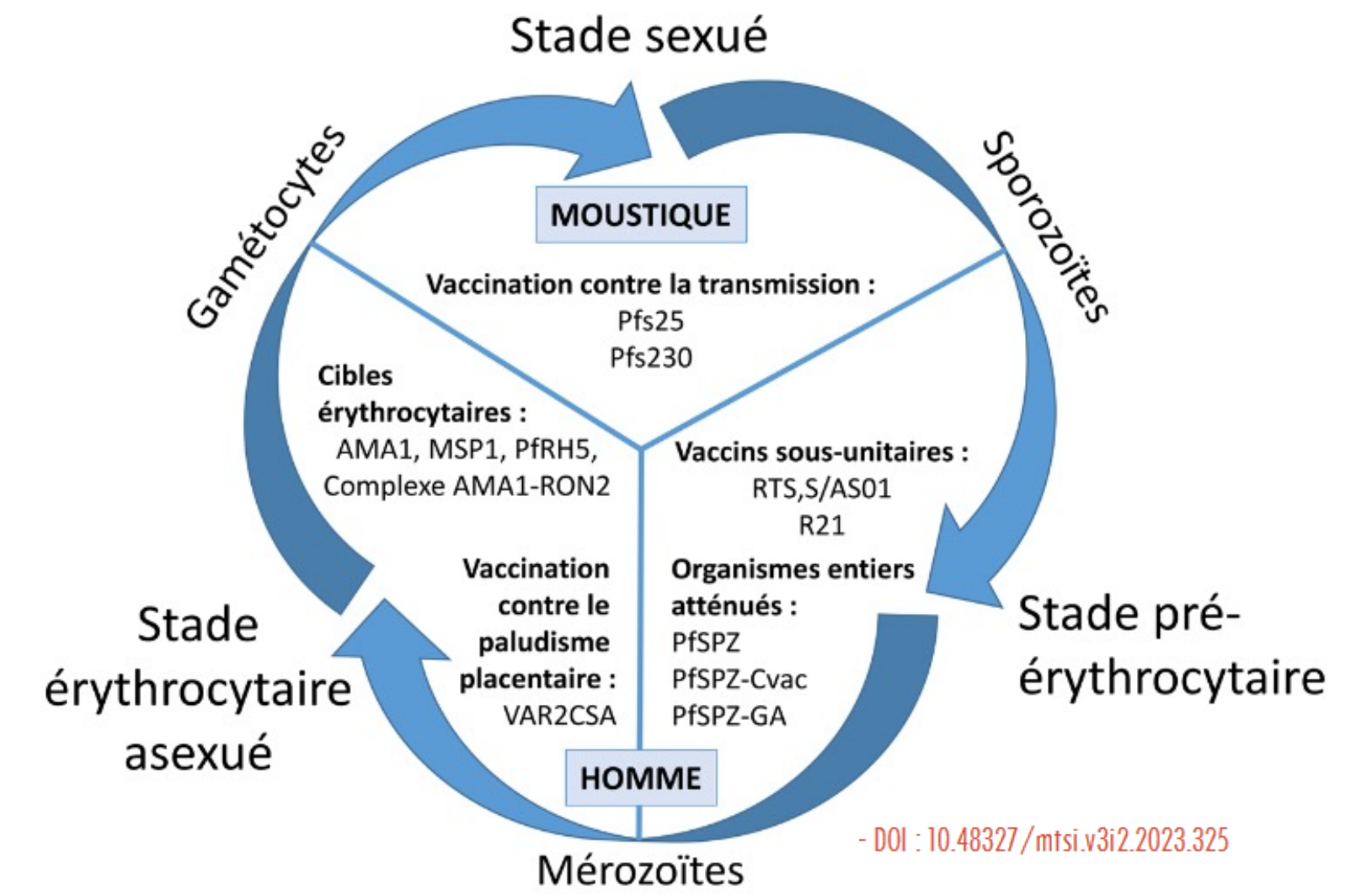
- **Zone d'endémie**

- Moustiquaires imprégnées de nouvelle génération / 2 substances actives pour répondre au développement croissant des résistances des moustiques aux insecticides
- Femmes enceintes en zone d'endémie
 - Traitement préventif intermittent par sulfadoxine-pyriméthamine (SP) pendant 1^{ère} et 2^{ème} grossesses
 - 3 doses au moins, à 1 mois d'intervalle, à partir du 2^{ème} trimestre
- Nourrisson (<12 mois)
 - Transmission modérée à forte : SP lors de la 2^{ème} et 3^{ème} vaccinations DTC et ROR
- Transmission saisonnière (Sahel) : chimioprévention saisonnière
 - Amodiaquine + SP : 1 fois/mois pendant la saison de transmission (enfant < 6ans)



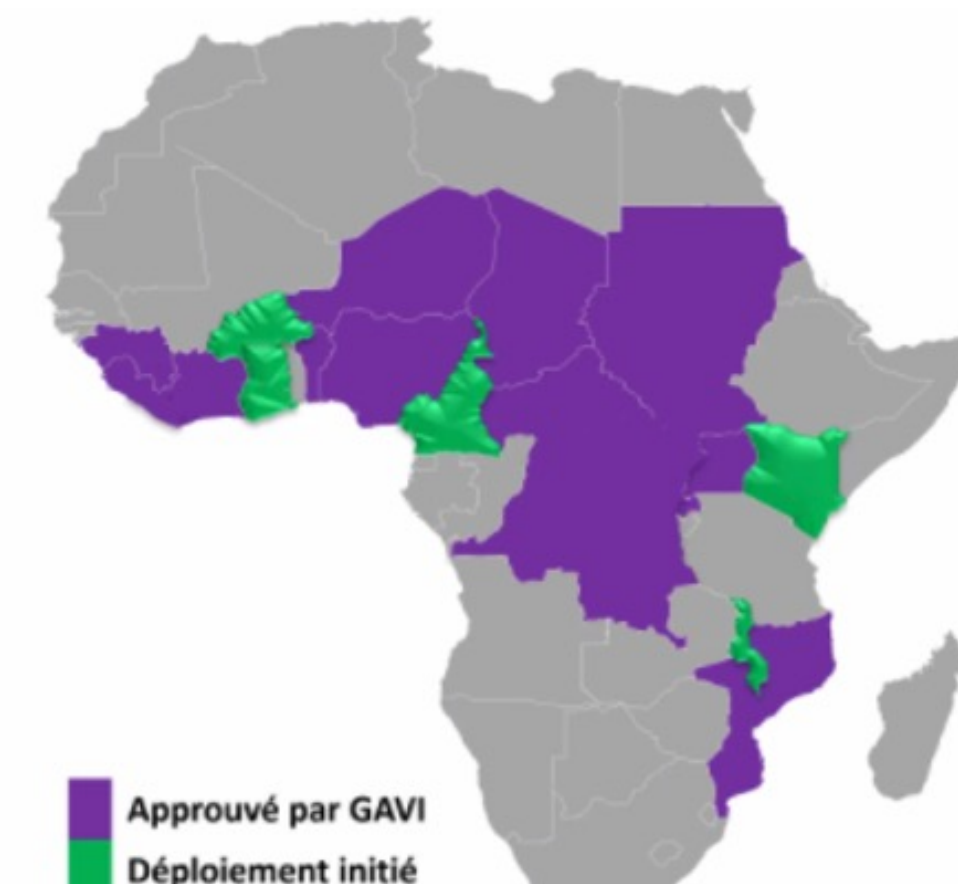
Vaccins antipaludiques

- 2 vaccins :
 - En 2021, RTS,S/AS01 (Mosquirix)
 - Ghana, Kenya, Malawi : diminution du nombre de cas graves et des décès des jeunes enfants (-13%)
 - En octobre 2023, R21/Matrix-M
 - 3 injections dont la 1^{ère} entre 5 et 6 mois, et un rappel 12 mois après la 3^{ème} dose.
 - Enfants en zone d'endémie à transmission modérée à forte
 - Efficacité vaccinale:
 - RTS,S : 56% à 1 an et 40% à 2 ans
 - R21 : 75% à 1 an et 66% à 2 ans
 - En appui aux autres mesures préventives



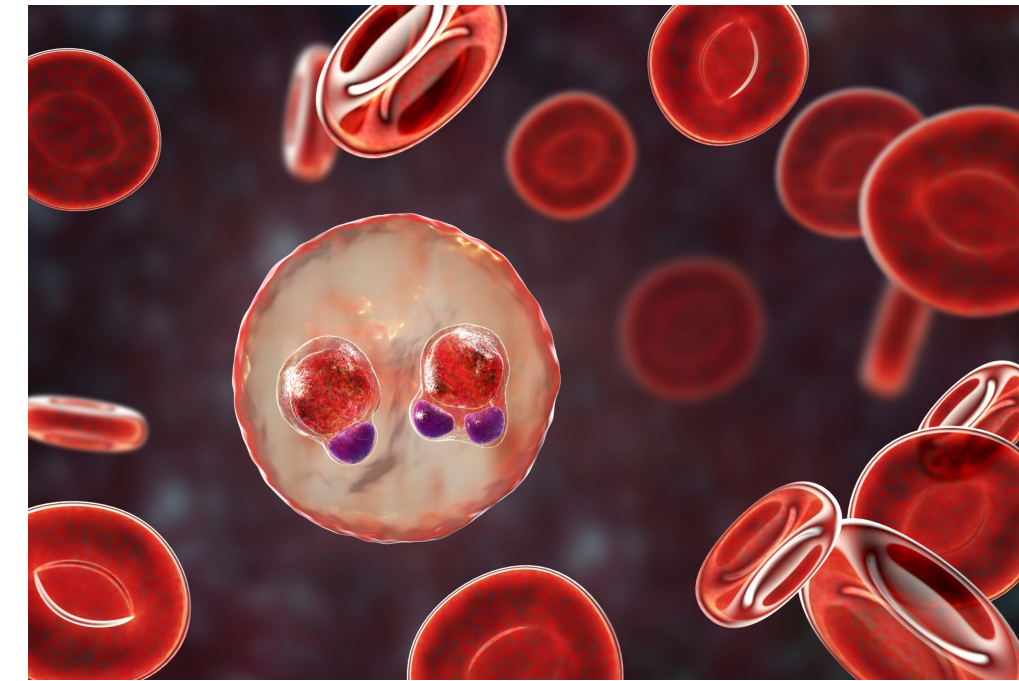
Au moins 30 pays en Afrique ont manifesté leur intérêt pour le vaccin

A ce jour Gavi a approuvé les candidatures de 20 pays au total: Benin, Burkina Faso, Burundi, Cameroun, RCA, Tchad, RDC, Ghana, Kenya, Malawi, Niger, Nigeria, Liberia, Mozambique, Sierra Leone, Sud Soudan, Soudan, Ouganda, Côte d'Ivoire, Guinée



En conclusion, le paludisme

- Maladie parasitaire majeure
- Nombreux défis
 - Résistance aux traitements
 - Résistance aux insecticides
 - Comportement des vecteurs
 - Changements climatiques
- Avancées majeures
 - Dérivés de l'artémisinine
 - Nouveaux traitements à venir
 - Physiopathologie mieux comprise
 - Vaccins



BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

Actualités sur le paludisme

Merci pour votre attention