



HAL
open science

Les associations thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine : place dans le traitement du paludisme en Afrique

Valentine Griffiths

► **To cite this version:**

Valentine Griffiths. Les associations thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine : place dans le traitement du paludisme en Afrique. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01242879

HAL Id: dumas-01242879

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01242879>

Submitted on 14 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



D

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER, GRENOBLE I
UFR DE PHARMACIE

1^{er} exemplaire

Année 2006

Thèse N° *7011*

Valentine GRIFFITHS

Née le 06/01/1981 au Mans

**LES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES A BASE
DE DERIVES D'ARTEMISININE :
PLACE DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME
EN AFRIQUE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

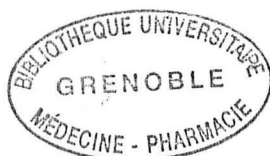
DIPLOME D'ETAT

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 24 Mars 2006

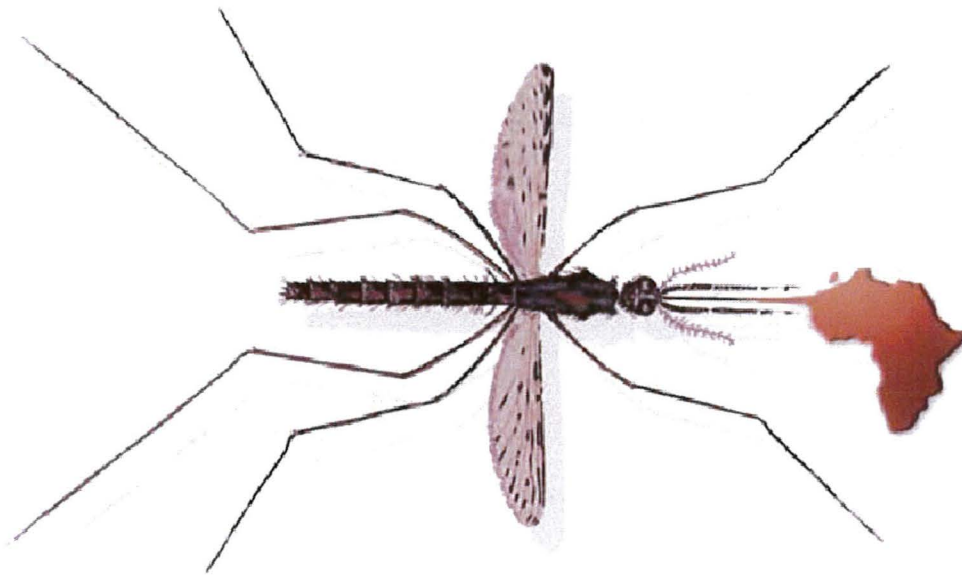
DEVANT LE JURY COMPOSE DE

PRESIDENTE DE JURY : Mme C. PINEL, Maître de Conférences
MEMBRES : Mme le Professeur R. GRILLOT, Directrice de thèse
Mme A. PLEMER, Docteur en Pharmacie
Mr le Professeur J-P. STAHL
Mr le Professeur P. AMBROISE-THOMAS



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER, GRENOBLE I
UFR DE PHARMACIE

**LES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES A BASE
DE DERIVES D'ARTEMISININE :
PLACE DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME
EN AFRIQUE**



Source: Médecins Sans Frontières : campagne 2004 "Il est temps de passer aux ACT"

Valentine GRIFFITHS

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I
UFR DE PHARMACIE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mr. Le Professeur **P. DEMENGE**
Vice-Doyenne : Mme **A.VILLET**

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BURMEISTER	Wilhelm	Biophysique
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie/Microbiologie/Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie/Biotechnologie
GOULON	Chantal	Biophysique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique
RIBUOT	Christophe	Physiologie/Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BRETON	Jean	Parasitologie
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et Génie de la Formulation
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DEMEILLERS	Christine	Biochimie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bioorganique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMONT-MEUNIER	Claire	Virologie
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Immunologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie
GILLY	Catherine	
GODIN-RIBUOT	Diane	
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK	Serge	Botanique-Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique/Chimie Thérapeutique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RAVELET	Corinne	Chimie analytique
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie-Pharmacologie
SEVE	Michel	Ens. Physique/Rech. Biochimie
TARBOURIECH	Nicolas	
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
VILLEMAM	Danielle	Mathématiques/Informatique
VILLET	Annick	Chimie Analytique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale
------------------	----------	-----------------

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont à **Mme le Professeur R. Grillot** qui a accepté de m'encadrer et m'a proposé ce sujet de recherche. Je vous remercie également de m'avoir conseillée efficacement tout en me laissant progresser très librement.

Je remercie **Mme C. Pinel**, maître de conférence en parasitologie. Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. J'ai apprécié la qualité de votre enseignement durant mes études. Soyez assurée de mon profond respect.

Je suis très sensible à la présence dans ce jury de **Mr le Professeur J-P. Stahl**. J'ai apprécié votre disponibilité et le soin apporté à la transmission de votre savoir tout au long de mon stage au sein du service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de La Tronche. Vous avez aimablement accepté de faire partie de ce jury et je vous en remercie.

Je tiens également à remercier **Mr le Professeur P. Ambroise-Thomas** d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Vos publications ont été particulièrement précieuses au cours de mon travail de recherche. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Je tiens à remercier **Mme A. Plemer**, docteur en pharmacie. Vous avez spontanément accepté de participer à ce jury. Je vous suis reconnaissante de m'avoir accueillie au sein de votre officine et de m'avoir transmis un enseignement pratique tout au long de mes études. Vos conseils demeurent précieux pour ma future activité professionnelle.

Merci à toute ma famille, en particulier mes parents, dont le soutien affectif et moral m'a été plus que précieux tout au long de l'élaboration de ma thèse. Je remercie également Emilie qui a su être présente aux moments où j'en avais le plus besoin, ainsi que Margot qui a toujours trouvé les mots justes pour m'encourager et m'aider à avancer.

J'adresse mes remerciements, à Stéphane et Valérie, pour leurs encouragements et leur assistance aussi bien matérielle que morale. Vous m'avez permis de faire cette thèse dans d'excellentes conditions et je vous en suis infiniment reconnaissante.

Je souhaite également remercier Elodie pour ses conseils pratiques qui m'ont été indispensables pour l'élaboration de cette thèse. Je te remercie également de ta disponibilité et des nombreuses conversations qui m'ont permis de me diriger dans la bonne direction.

Je remercie Nini qui est restée présente lors de moments de doutes. Malgré la distance que j'ai pu prendre en me consacrant à mes recherches, soit assurée que ton amitié me reste plus que précieuse.

Sommaire

INTRODUCTION	12
1 LE PALUDISME EN AFRIQUE	13
1.1 <i>Le contexte du paludisme en 2006.....</i>	13
1.1.1 Epidémiologie.....	13
1.1.1.1 Définition.....	13
1.1.1.2 Transmission.....	13
1.1.1.3 Cycle de <i>Plasmodium sp.</i>	14
1.1.2 Le fardeau que représente le paludisme	15
1.1.2.1 Au niveau de la population.....	15
1.1.2.2 Au niveau économique	17
1.2 <i>Plasmodium et résistances.....</i>	21
1.2.1 Situation actuelle des résistances en Afrique	21
1.2.1.1 Résistances à la chloroquine.....	21
1.2.1.2 Résistances à la sulfadoxine-pyriméthamine.....	22
1.2.1.3 Résistances à la méfloquine.....	23
1.2.1.4 Résistances à la quinine.....	23
1.2.1.5 Résistances aux dérivés de l'artémisinine	23
1.2.1.6 Résistances pluri-médicamenteuses	24
1.2.2 Sélection et propagation des résistances.....	24
1.2.2.1 Définitions	24
1.2.2.2 Facteurs impliqués dans l'émergence et la propagation des résistances.....	25
1.2.3 Conséquences des résistances.....	29
1.2.3.1 Mortalité et morbidité.....	29
1.2.3.2 Epidémies	31
1.2.3.3 Aspects économiques	31
2 LES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES A BASE DE DERIVES D'ARTEMISININE	33
2.1 <i>L'artémisinine et ses dérivés</i>	33
2.1.1 Origine.....	33
2.1.1.1 La plante et son histoire.....	33
2.1.1.2 Les dérivés semi-synthétiques.....	34
2.1.2 Principales caractéristiques de l'artémisinine et ses dérivés	36
2.1.2.1 Mode d'action des dérivés de l'artémisinine.....	36
2.1.2.2 Propriétés des dérivés de l'artémisinine	36
2.1.2.3 Propriétés pharmacocinétiques, formes galéniques, posologies et indications.....	39
2.1.2.4 Tolérance de l'artémisinine et ses dérivés.....	43
2.1.3 Les dérivés de l'artémisinine au cours de la grossesse et en pédiatrie	45
2.1.3.1 Au cours de la grossesse.....	45
2.1.3.2 En pédiatrie.....	46
2.2 <i>Le rôle des associations thérapeutiques dans le traitement du paludisme..</i>	46
2.2.1 Définitions et principes des associations thérapeutiques.....	47
2.2.1.1 Définitions	47
2.2.1.2 Principes des associations.....	47
2.2.2 Caractéristiques de l'association idéale.....	48
2.2.2.1 Mode d'action des composants de l'association.....	49

2.2.2.2	Action sur la biomasse parasitaire	49
2.2.2.3	Demi-vie des médicaments de l'association.....	50
2.2.2.4	Tolérance de l'association	51
2.2.2.5	Efficacité sur les gamétocytes	51
2.2.2.6	Formulation	51
2.2.2.7	Aspect économique.....	52
2.2.2.8	Durée du schéma thérapeutique.....	52
2.2.3	Justification thérapeutique en Afrique.....	52
2.2.3.1	Situation africaine.....	52
2.2.3.2	Expérience de l'Asie du sud-est	53
2.2.3.3	Arguments en faveur des associations à base de dérivés d'artémisinine	55
2.2.3.4	Recommandations de l'OMS	55
2.3	<i>Les associations à base de dérivés d'artémisinine en curatif</i>	57
2.3.1	Les associations recommandées par l'OMS.....	57
2.3.1.1	Artéméther-luméfantrine	57
2.3.1.2	Artésunate + amodiaquine.....	69
2.3.1.3	Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine	72
2.3.1.4	Artésunate + méfloquine	77
2.3.2	Les associations en développement.....	79
2.3.2.1	Les associations à base de dihydroartémisinine et pipéraquline	79
2.3.2.2	Pyronaridine + dérivé de l'artémisinine	81
2.3.2.3	Naphtoquine + dihydroartémisinine	82
2.3.2.4	Chlorproguanil-dapsone + artésunate.....	82
3	MISE EN ŒUVRE EN AFRIQUE : STRATEGIES ET DIFFICULTES	83
3.1	<i>Aspects économiques</i>	83
3.1.1	Le coût des associations à base de dérivés d'artémisinine	83
3.1.2	Financement des associations à base de dérivés d'artémisinine.....	86
3.1.3	Rapport coût/efficacité	88
3.2	<i>Acceptabilité</i>	90
3.2.1	Observance	90
3.2.1.1	Forme galénique et packaging.....	90
3.2.1.2	Schéma posologique et durée de traitement	92
3.2.2	Pratiques médicamenteuses	93
3.2.2.1	Automédication	93
3.2.2.2	Risques liés aux monothérapies.....	94
3.2.3	Contribution du système politique.....	95
3.3	<i>Accessibilité</i>	97
3.3.1	Production des associations.....	98
3.3.1.1	Comment sont produites les associations ?	98
3.3.1.2	Où sont-elles produites ?	99
3.3.1.3	Qui produit actuellement les associations ?.....	100
3.3.2	Offre et demande	101
3.3.3	Qualité des associations.....	105
3.3.3.1	Processus de pré-qualification de l'OMS	105
3.3.3.2	Contrefaçons et malfaçons.....	106
	CONCLUSION	108
	BIBLIOGRAPHIE	109

LISTE DES ABREVIATIONS

ACT	Artemisinin-based Combination Therapy
AL	Artéméther-luméfantrine
AQ	Amodiaquine
AS	Artésunate
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CQ	Chloroquine
DNDi	Drug for Neglected Diseases initiative
EAB	East African Botannicals
FMSTP	Fonds Mondial de lutte contre le Sida, la Tuberculose et le Paludisme
MQ	Méfloquine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non Gouvernementale
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
PCR	Polymerase Chain Reaction
PIB	Produit Intérieur Brut
RBM	Roll Back Malaria
SP	Sulfadoxine-pyriméthamine
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** *Anopheles gambiae*
- Figure 2** Cycle de *Plasmodium*, agent du paludisme
- Figure 3** Distribution mondiale du risque de paludisme
- Figure 4** Relation entre pauvreté et paludisme
- Figure 5** Zones de transmission du paludisme et pharmacorésistances de *P.falciparum*
- Figure 6** *Artemisia annua L* ou armoise annuelle
- Figure 7** Formules chimiques de l'artémisinine et ses dérivés
- Figure 8** Impact de l'association artésunate + méfloquine sur la cinétique de décroissance de la charge parasitaire *in vivo*
- Figure 9** Différents packagings du Coartem® en fonction du poids des patients
- Figure 10** Packaging de la suspension Co-Artesiane®
- Figure 11** Taux de guérison obtenus avec l'association artéméther-luméfantrine selon deux schémas posologiques
- Figure 12** Taux de guérison à J7 et J14 obtenus avec l'association artéméther-luméfantrine en comparaison avec la chloroquine
- Figure 13** Clairance parasitaire obtenue avec l'association artéméther-luméfantrine en comparaison avec l'association artésunate + méfloquine et la méfloquine seule
- Figure 14** Réduction parasitaire obtenue avec l'association artéméther-luméfantrine
- Figure 15** Comparaison de la durée d'élimination de 50% des parasites entre l'association artéméther-luméfantrine et la sulfadoxine-pyriméthamine
- Figure 16** Clairance gaméocytaire obtenue avec l'association artéméther-luméfantrine et la méfloquine
- Figure 17** Pourcentage d'enfants possédant encore des gamétocytes à J15 après un traitement par l'artéméther-luméfantrine ou la sulfadoxine-pyriméthamine
- Figure 18** Réduction de la fièvre sur 4 jours par l'association artéméther-luméfantrine ou la sulfadoxine-pyriméthamine

LISTE DES FIGURES (SUITE)

- Figure 19** Temps nécessaire à la réduction de la fièvre après un traitement par l'artéméther-luméfantrine, la méfloquine ou l'association artésunate + méfloquine
- Figure 20** Taux de guérison obtenus avec l'association artéméther-luméfantrine selon différents schémas posologiques
- Figure 21** Pourcentage de patients présentant des effets indésirables
- Figure 22** Pourcentage de patients présentant des vomissements suite à la prise de Coartem®
- Figure 23** Tolérance de l'association artéméther-luméfantrine selon trois schémas posologiques
- Figure 24** Packaging d'Amonate®
- Figure 25** Taux de guérison obtenus par l'association artésunate + amodiaquine
- Figure 26** Packaging de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
- Figure 27** Taux de guérison de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine selon deux schémas posologiques différents
- Figure 28** Parasitémie à J7 et J28 chez des patients traités par l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
- Figure 29** Gamétoctémie à J7 et J28 après un traitement par l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
- Figure 30** Packaging de l'association artésunate + méfloquine commercialisée par le laboratoire Mepha
- Figure 31** Financement du Fonds Mondial par maladie
- Figure 32** Différents blisters de Coartem® en fonction du poids du patient
- Figure 33** Evolution du nombre de pays ayant adoptés les ACT comme traitement de première intention (en nombre cumulé)
- Figure 34** Pays ayant adoptés les ACT

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Principales caractéristiques de l'artémisinine
Tableau 2	Principales caractéristiques de l'artésunate
Tableau 3	Principales caractéristiques de l'artéméther
Tableau 4	Principales caractéristiques de la dihydroartémisinine
Tableau 5	Posologie recommandée lors de l'utilisation de l'association artéméther-luméfantrine
Tableau 6	Posologie recommandée lors de l'utilisation de l'association non fixe artésunate + amodiaquine
Tableau 7	Posologie recommandée lors de l'utilisation de l'association fixe artésunate + amodiaquine
Tableau 8	Posologie recommandée lors de l'utilisation de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
Tableau 9	Prix indicatifs des différents traitements antipaludiques présents sur le marché
Tableau 10	Différents blisters de Coartem® en fonction du poids du patient
Tableau 11	Pays africains ayant adoptés les ACT
Tableau 12	Liste des fournisseurs dont les associations à base d'artémisinine ont été considérées comme acceptables, en principe, pour l'approvisionnement par les organismes des Nations Unies

Introduction

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus importante au monde. Il tue un enfant toutes les 30 secondes en Afrique et entre 1 et 3 millions de personnes par an, selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Près de 2,4 milliards d'individus, soit 40% de la population mondiale, sont exposés et le nombre de cas cliniques survenant chaque année est estimé à 500 millions [1]. Le programme mondial d'éradication du paludisme lancé dans les années 50 par l'OMS visait à éradiquer cette maladie par le contrôle du vecteur et l'utilisation de traitements efficaces. Ce programme d'éradication a été conduit avec succès dans certaines régions d'Asie, d'Amérique du Nord et d'Europe alors qu'il a été négligé en Afrique subsaharienne. Or l'Afrique reste le continent le plus touché par cette maladie dévastatrice. Mais la situation actuelle est d'autant plus préoccupante que, depuis plusieurs années, les parasites développent de plus en plus de phénomènes de résistance aux médicaments, et que l'insecte vecteur, l'anophèle femelle, devient également résistant aux insecticides. De plus, aucun vaccin ne sera disponible dans un avenir proche. Ces phénomènes expliquent en partie la fréquence des échecs thérapeutiques, notamment en Afrique. Cependant de nouvelles perspectives s'ouvrent pour le traitement du paludisme grâce à la découverte de nouvelles molécules à activité antipaludique. En effet, les médicaments développés à partir d'un alcaloïde présent dans une plante chinoise, l'artémisinine, suscitent un intérêt croissant, en particulier lorsqu'ils sont associés à un autre antipaludique. Cette stratégie est désignée par le sigle ACT, ou « Artemisinin-based Combination Therapy ».

Après avoir rappelé l'impact du paludisme en Afrique en terme de santé publique, nous présenterons une synthèse des nouveaux médicaments et nouvelles stratégies antipaludiques basées sur les bithérapies dont l'objectif est d'être efficace et bien toléré, tout en retardant l'apparition et la propagation de résistances aux deux médicaments constituant l'association. Ceci nous conduira à mettre en avant les associations à base d'artémisinine et de ses dérivés avec leurs avantages, mais aussi leurs limites, notamment pour leur mise en œuvre.

1 Le paludisme en Afrique

1.1 Le contexte du paludisme en 2006

1.1.1 Epidémiologie

1.1.1.1 Définition

Le paludisme est une maladie parasitaire potentiellement mortelle transmise par des moustiques. Le parasite est un protozoaire appelé *Plasmodium* et le moustique est un anophèle femelle. Quatre espèces de parasites du genre *Plasmodium* sont responsables de la maladie chez l'homme [2] :

- *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) est l'espèce la plus fréquente et dominante en Afrique. C'est également la plus pathogène et responsable des cas mortels.
- *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) co-existe avec *P. falciparum* dans de nombreuses parties du monde. Il s'agit d'une espèce rarement mortelle, responsable d'une fièvre tierce bénigne.
- *Plasmodium ovale* (*P. ovale*), également responsable d'une fièvre tierce bénigne, est principalement trouvée en Afrique de l'ouest. Il s'agit de l'espèce la plus rare.
- *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) présente une distribution mondiale mais très inégale. Elle n'est pas meurtrière.

1.1.1.2 Transmission

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle, lui-même infecté après avoir piqué un homme impaludé. En prenant son repas de sang, la femelle injecte le parasite à son hôte. Le principal insecte en cause est *Anopheles gambiae* (Figure 1). Il existe un cas de contamination interhumaine directe, lorsqu'une femme enceinte contamine son enfant par voie transplacentaire.

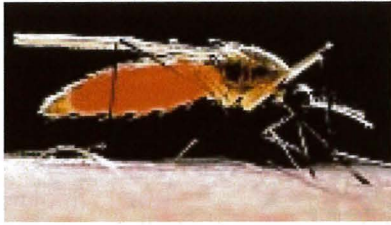


Figure 1. *Anopheles gambiae* [3]

1.1.1.3 Cycle de *Plasmodium sp.*

Le cycle de *Plasmodium* est complexe et comporte deux étapes essentielles : un stade asexué chez l'homme et un stade sexué chez le moustique (Figure 2).

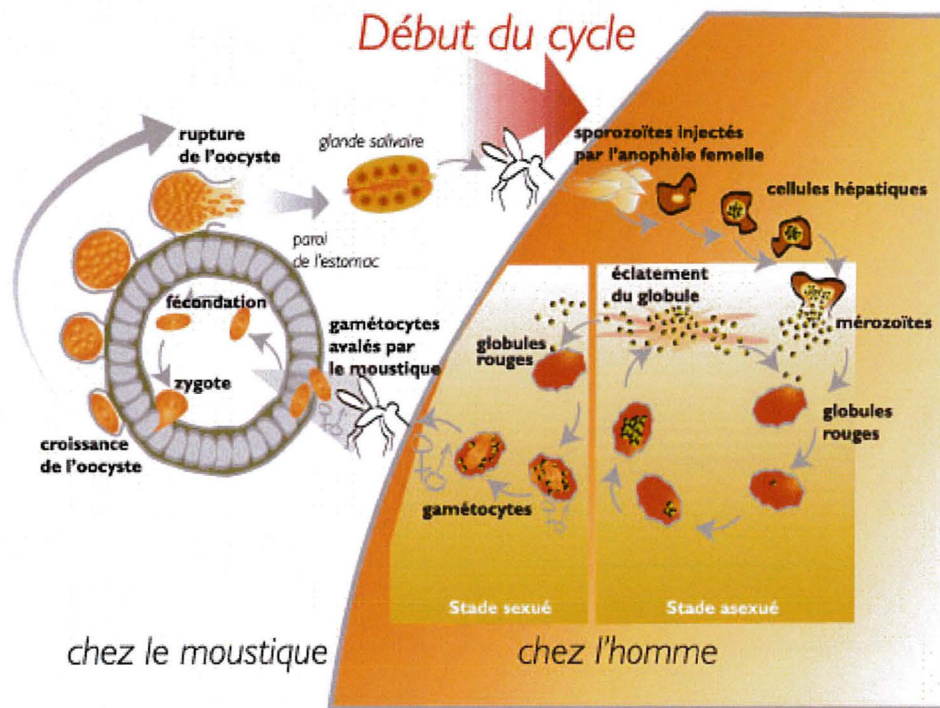


Figure 2. Cycle de *Plasmodium*, agent du paludisme [4]

× Le cycle asexué

L'anophèle femelle injecte à l'homme, lors d'un repas de sang, le parasite sous forme de sporozoïte. Celui-ci migre rapidement, *via* la circulation sanguine, vers le foie. Il pénètre alors dans la cellule hépatique où il se multiplie très activement par divisions

cellulaires pour donner naissance, en quelques jours, à des dizaines de milliers de nouveaux parasites : les mérozoïtes. La cellule du foie éclate en libérant ces parasites dans le sang. Ils pénètrent alors à l'intérieur des globules rouges et se multiplient. Lorsque ces derniers éclatent à leur tour, les mérozoïtes libérés dans la circulation sanguine infectent de nouveaux globules rouges, et le cycle asexué continue.

*** Le cycle sexué**

A chaque cycle de réplication des mérozoïtes, des parasites sexués mâles et femelles (gamétocytes) sont formés à l'intérieur des globules rouges. Lorsqu'un moustique pique une personne infectée, il ingère ces gamétocytes qui se transforment en gamètes. Leur fécondation engendre un zygote, qui se différencie en oocyste dans le tube digestif du moustique. Les oocystes produisent ensuite des sporozoïtes, qui migrent vers les glandes salivaires du moustique, et seront injectés à l'homme lors d'une prochaine piqûre.

1.1.2 Le fardeau que représente le paludisme

1.1.2.1 Au niveau de la population

A l'heure actuelle, près de 100 pays ou territoires sont considérés comme impaludés, dont près de la moitié en Afrique, au sud du Sahara (*Figure 3*). Environ 3 milliards de personnes vivent dans des régions à risque [1]. L'Amérique australe et centrale, l'Asie du sud et de l'est, les Caraïbes, l'Océanie, l'Asie centrale et le Moyen-Orient sont tous affectés mais c'est l'Afrique qui est la plus touchée. On estime que l'incidence du paludisme dans le monde est de 300 à 500 millions de cas cliniques chaque année [1]. Le paludisme tue entre 1 et 3 millions de personnes dans le monde chaque année [5].

A titre de comparaison, en 2004, près de 4,9 millions de personnes à travers le monde ont contracté l'infection à VIH, ce qui porte à près de 40 millions le nombre total de personnes vivant actuellement avec le VIH et le sida [6]. En ce qui concerne la tuberculose, un tiers de la population mondiale est touchée par le bacille. En 2003, 8,8 millions de personnes ont été atteintes de cette maladie et 2 millions en sont mortes [6].

Dans les pays qui n'appartiennent pas à l'Afrique subsaharienne, les décès pour cause de paludisme se produisent principalement chez les personnes non immunes qui contractent une infection à *P. falciparum*.

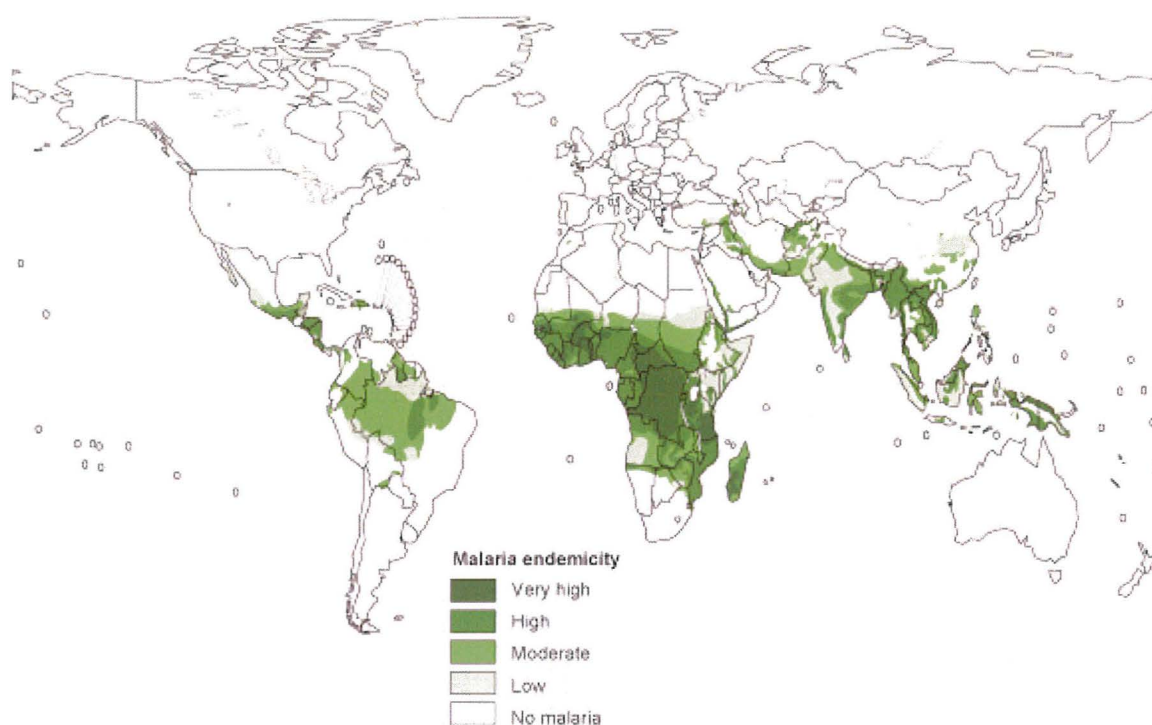


Figure 3. Distribution mondiale du risque de paludisme [1]

Environ 60% des cas dans le monde, 75% des cas de paludisme à *falciparum* et plus de 80% des décès par paludisme se produisent en Afrique subsaharienne. La grande majorité des infections dans cette région est imputable à l'espèce de parasite la plus dangereuse : *P.falciparum* [1]. Le paludisme urbain et périurbain est en progression dans de nombreuses régions d'Afrique.

Les conflits militaires et l'agitation sociale, conjugués à des modifications défavorables du milieu, sont en grande partie responsables d'épidémies car elles entraînent des déplacements vers les zones impaludées d'un grand nombre de réfugiés non protégés, non immuns et physiquement affaiblis. Ces mouvements de population entraînent à leur tour de nouvelles flambées de paludisme et rendent encore plus explosives des situations déjà favorables aux épidémies.

Il est reconnu que le taux de létalité associé au paludisme est d'environ 18% chez les enfants africains de moins de 5 ans [1]. A l'échelle mondiale, ce même taux est estimé à 10% [6]. Chaque jour le paludisme tue 3000 enfants. En Afrique, le paludisme, qui tue un enfant toutes les 30 secondes, est la principale cause de mortalité de cette tranche d'âge [6]. Cette mortalité juvénile-infantile, qui résulte principalement d'un neuropaludisme et d'une anémie, contribue à près de 20 % à la mortalité juvénile-infantile générale en Afrique [5]. Des taux de létalité de 10 à 30 % ont été observés chez des enfants transférés à l'hôpital avec un paludisme grave. Mais ces taux sont encore plus élevés dans les régions rurales ou écartées où les malades n'ont guère la possibilité de se faire soigner convenablement. Outre les taux de mortalité particulièrement importants chez les enfants, les accès fébriles récurrents ont un impact négatif sur les résultats scolaires.

Le paludisme expose les femmes enceintes ainsi que les enfants à naître à de graves problèmes de santé. Dans les régions où la transmission est intense, la maladie peut entraîner une anémie sévère chez la femme enceinte. Elle peut aussi être à l'origine d'insuffisance pondérale à la naissance, voire même du décès chez le nourrisson. Dans les régions de faible transmission, les femmes enceintes risquent plus de développer une forme grave de la maladie que les autres adultes [6].

Outre les répercussions dévastatrices du paludisme sur la vie humaine en terme de morbidité et de mortalité, cette maladie affecte considérablement le développement économique des pays où elle est endémique.

1.1.2.2 Au niveau économique

De nombreux pays d'Afrique ne disposent pas d'infrastructures et de ressources nécessaires pour organiser des campagnes antipaludiques durables. Ainsi, le paludisme est toujours très présent sur ce continent et le poids de cette maladie à l'échelon individuel et communautaire engendre des conséquences économiques majeures.

× Relation entre pauvreté et paludisme

Le paludisme est considéré comme une maladie de la pauvreté et une cause de pauvreté (Figure 4). En effet, la pauvreté expose les individus et les communautés à un risque accru de maladie, et la maladie engendre ou accentue la pauvreté. Ceci maintient un cercle vicieux qui ne date pas d'aujourd'hui.

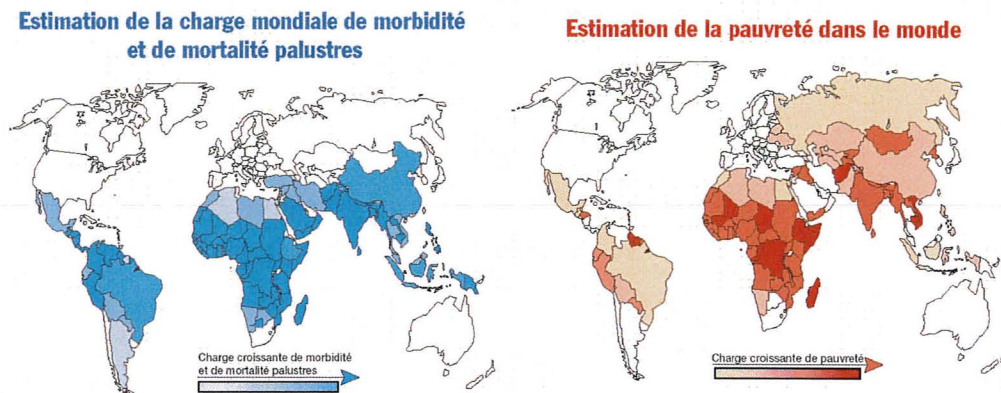


Figure 4. Relation entre pauvreté et paludisme [7]

Près de 58% des décès dus au paludisme surviennent parmi les 20% de personnes les plus pauvres de la population mondiale [6]. Les familles les plus démunies sont moins susceptibles de bénéficier d'un traitement adapté. Bien que le prix des médicaments constitue un obstacle majeur pour les familles pauvres, d'autres facteurs entrent également en compte. Par exemple, un niveau d'éducation faible peut influencer sur l'attitude face à la nécessité de consulter.

× Croissance économique

Dans les pays d'endémie, le paludisme constitue l'un des majeurs facteurs de ralentissement de la croissance économique et du développement à l'échelle des régions et du pays tout entier [6]. La croissance économique annuelle des pays de forte transmission palustre a toujours été inférieure à celle des pays indemnes de paludisme

[8]. Les économistes attribuent au paludisme un déficit de croissance annuelle pouvant atteindre 1,3 % dans certains pays d'Afrique [8]. Au fil des années, l'écart se creuse entre le Produit Intérieur Brut (PIB) des pays selon qu'ils sont touchés ou non par le paludisme et c'est la croissance économique de toute la région qui est pénalisée. Sur le continent africain, le paludisme entraîne une perte annuelle de l'ordre de US \$ 12 milliards, alors qu'une fraction de cette somme suffirait à le maîtriser [5]. Les conséquences économiques du paludisme sont particulièrement visibles dans les zones rurales où la maladie frappe souvent à une époque de l'année où l'agriculture a le plus besoin de main-d'œuvre.

La présence du paludisme dans une collectivité ou un pays est préjudiciable à la prospérité individuelle et nationale en raison de son influence sur les décisions sociales et économiques [9]. Le risque de contracter le paludisme dans les zones d'endémies peut dissuader les investisseurs nationaux ou étrangers, et affecter les décisions personnelles ou familiales qui ont des effets négatifs sur la productivité et la croissance économiques, ainsi par exemple :

- Stagnation, voire baisse, de l'industrie du tourisme faute de voyageurs disposés à se rendre dans les zones d'endémies palustres ;
- Stagnation des marchés liée au refus des responsables commerciaux de se rendre dans les zones impaludés et d'y consacrer des investissements. [7]

Les effets du paludisme sur les ressources humaines en Afrique ne se limitent pas à une perte de revenus. La douleur et les souffrances humaines causées par la maladie sont un autre coût indirect du paludisme, difficile à chiffrer en dollars. Le paludisme entrave également la scolarisation et le développement social des enfants en raison de l'absentéisme et des atteintes neurologiques permanentes et autres conséquences des accès palustres sévères.

*** Coûts engendrés pour les familles et les particuliers**

Les familles pauvres peuvent consacrer jusqu'à 20 % de leur revenu annuel à la prévention du paludisme et au traitement des malades [10]. Cette somme correspond aux coûts directs et indirects de la maladie. Les dépenses directes liées au paludisme incluent le prix des honoraires médicaux, des moustiquaires imprégnées de pesticide,

des médicaments, des analyses de laboratoires et des obsèques des victimes. Les dépenses indirectes englobent la perte de revenus et la baisse de productivité résultant, par exemple, de l'absentéisme au travail (dû à la maladie ou la nécessité de soigner d'autres personnes malades), ou de l'incapacité à assurer la plantation ou la récolte. En cas de décès, les dépenses indirectes recouvrent également le manque à gagner dû aux personnes décédées.

*** Coûts engendrés pour les pouvoirs publics**

Dans certains pays fortement impaludés, les dépenses impliquées pour le paludisme peuvent représenter jusqu'à 40% des dépenses de santé publique [7]. Elles englobent les dépenses consacrées aux installations de santé et à leur entretien, à la lutte antivectorielle ainsi qu'à l'éducation et à la recherche concernant le paludisme. Dans certaines régions d'Afrique où le paludisme est endémique, cette maladie peut représenter jusqu'à 40% des consultations ambulatoires et 50% des admissions hospitalières [6].

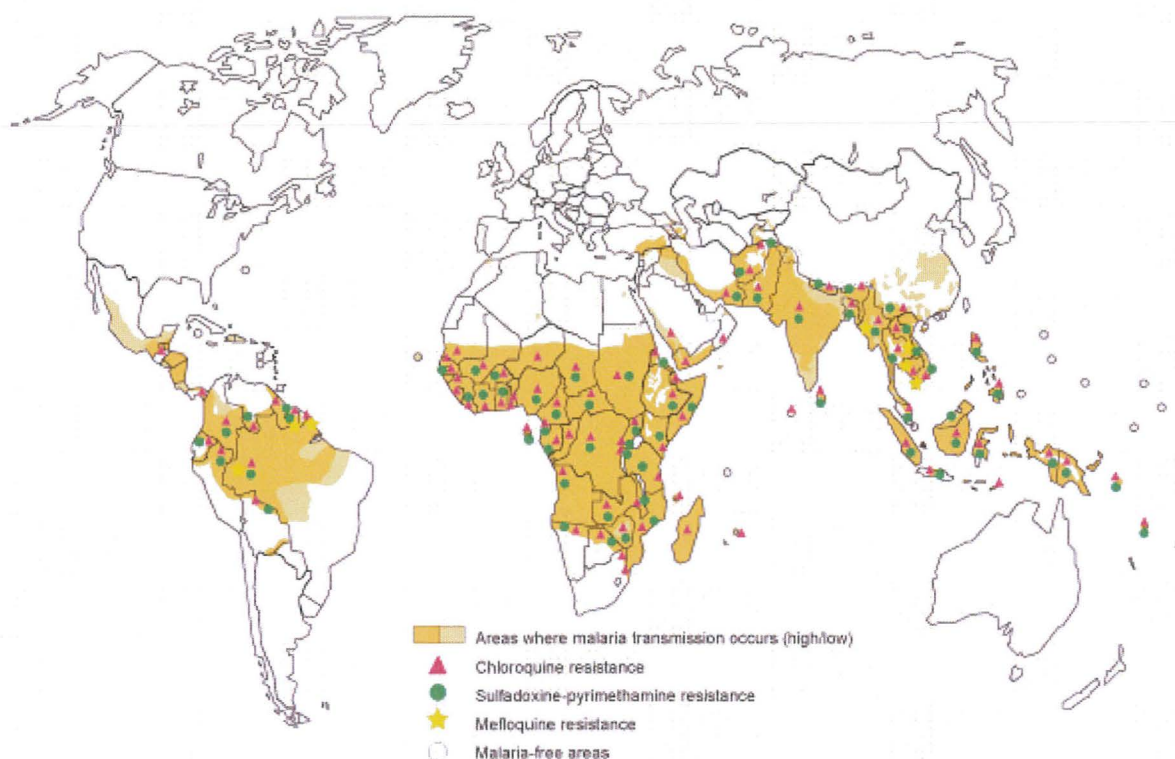
Conscients du fardeau que cela représente pour leurs économies, les gouvernements d'Afrique consacrent désormais davantage de ressources à la lutte antipaludique. Le paludisme prend aussi une place importante dans les discussions sur la réduction de la pauvreté. La lutte antipaludique apparaît maintenant pour de nombreuses personnes comme un élément majeur des stratégies nationales de réduction de la pauvreté dans les pays d'endémie palustre [7].

En définitive, la hausse de productivité encouragera l'expansion du marché, stimulera les dépenses des particuliers et modifiera les schémas de consommation. Le renforcement de la lutte antipaludique sera bénéfique à de nombreuses entreprises, en particulier celles qui produisent des biens de consommation ou créent des entreprises locales de tourisme.

1.2 Plasmodium et résistances

1.2.1 Situation actuelle des résistances en Afrique

L'Afrique est de plus en plus touchée par les phénomènes de résistances (*Figure 5*). Les résistances aux médicaments utilisés actuellement (chloroquine, sulfadoxine-pyriméthamine) sont en perpétuelle augmentation.



*Figure 5. Zones de transmission du paludisme et pharmacorésistances de *P.falciparum* [1]*

1.2.1.1 Résistances à la chloroquine

La chloroquine (Nivaquine®), efficace, rapide et bon marché semblait être un miracle et un allié puissant dans le combat mené pour éradiquer la maladie. Cependant, son usage incontrôlé et banalisé a contribué à l'émergence et à la propagation rapide de résistances parasitaires. Cette molécule a été utilisée à partir de 1934 et c'était la molécule de

référence pour le traitement du paludisme en 1946. Les premières résistances de *P. falciparum* à la chloroquine sont probablement apparues en Asie du sud-est à la fin des années 50, à proximité de la frontière Thaï-Cambodgienne [11]. Les premières résistances de *P. falciparum* à la chloroquine ont frappé l'Afrique de l'est (Kenya et Tanzanie) en 1978 [11]. Cette résistance s'est ensuite rapidement répandue à travers tout le continent noir pendant les années 80, et se trouve particulièrement dans les zones australes et orientales [12]. Les résistances à la chloroquine sont dorénavant présentes dans toutes les zones à *P. falciparum* à l'exception de l'Amérique centrale et des Caraïbes [12].

Les résistances de *P. vivax* à la chloroquine sont moins fréquentes. Cependant, elles ont été identifiées en Asie du sud-est [11]. Les autres espèces de *Plasmodium* sont toujours sensibles à la chloroquine, malgré un récent rapport de résistance de *P. malariae* à la chloroquine en Indonésie [13].

1.2.1.2 Résistances à la sulfadoxine-pyriméthamine

En réponse à la résistance à la chloroquine, la sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®) a été introduite à grande échelle dans les années 60 en Asie du sud-est et au début des années 80 en Afrique. Ce traitement est en effet une alternative peu chère à la chloroquine. Dans un premier temps, elle s'est révélée extrêmement utile : elle est administrée en une seule dose et ne provoque que très rarement des effets secondaires. Mais l'optimisme a été de courte durée : une résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine s'est développée dans une grande partie de l'Asie du sud-est peu de temps après son introduction. Elle touche maintenant l'Afrique où elle se propage rapidement [12]. En Afrique de l'est, la sensibilité à la sulfadoxine-pyriméthamine a commencé à diminuer dans les années 80.

Les données récentes montrent la prévalence élevée de la résistance à la chloroquine dans les régions de l'est et du sud-centre de l'Afrique, là où les résistances à la sulfadoxine-pyriméthamine sont en train d'émerger. Cette situation peut rapidement mener à une résistance pluri médicamenteuse, surtout si la sulfadoxine-pyriméthamine est utilisée en première ligne de traitement [14].

Aujourd'hui, dans de nombreux pays africains, le niveau de résistance à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine est si élevé que ces deux médicaments sont devenus pratiquement inutiles.

1.2.1.3 Résistances à la méfloquine

Les premières résistances à la méfloquine (Lariam®) ont été observées en Thaïlande, le long de la frontière Thaï-Birmane [15]. D'une manière générale, les résistances à la méfloquine sont rares en dehors de l'Asie du sud-est (Figure 5). En Afrique, des études ont montré une baisse de la sensibilité à la méfloquine *in vitro*. Il se pourrait que dans certaines régions d'endémie, la présence de *Plasmodiums* résistants à la méfloquine soit antérieure à l'introduction de ce médicament. C'est ainsi que des isolats présentant une sensibilité réduite à la méfloquine ont été obtenus en plusieurs points de l'Afrique de l'ouest et de l'Afrique centrale, bien que cet antipaludique n'y a jamais été largement utilisé [12].

1.2.1.4 Résistances à la quinine

La quinine a été le premier antipaludique utilisé, et ce durant plus de 3 siècles. C'est une molécule extraite de l'écorce d'un arbre, le quinquina. Jusqu'aux années 30, la quinine était le seul médicament efficace pour le traitement du paludisme. Actuellement, il est utilisé dans le cadre du traitement du paludisme sévère à *P. falciparum*. Après plusieurs siècles d'utilisation, la quinine est toujours efficace contre *P. falciparum* dans le monde entier, sauf dans certaines régions d'Asie du sud-est, où il y a un déclin de sensibilité [16]. Les résistances à la quinine, à l'exception d'un faible taux dans certaines zones, n'ont pas été réellement détectées en Afrique [17].

1.2.1.5 Résistances aux dérivés de l'artémisinine

La réduction de sensibilité aux dérivés de l'artémisinine observée jusqu'ici *in vitro* n'a pas encore été confirmée par l'observation *in vivo* d'une résistance de *P. falciparum*

[18]. Toutefois, il est probable que l'emploi croissant de l'artémisinine et de ses dérivés, notamment en cas de schémas thérapeutiques inadaptés, favorise l'apparition de résistances cliniques à l'artémisinine.

1.2.1.6 Résistances pluri-médicamenteuses

Une résistance pluri-médicamenteuse est définie comme une résistance à au moins trois antipaludiques. Ces résistances pluri-médicamenteuses sont à présent établies en Asie du sud-est, plus particulièrement le long de la frontière Thaï-Birmane et Thaï-Cambodgienne. Etant donné que les résistances à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine sont déjà présentes dans de nombreuses parties du globe, d'autres zones risquent de devenir des zones de résistances pluri-médicamenteuses.

1.2.2 Sélection et propagation des résistances

1.2.2.1 Définitions

On entend par résistance aux antipaludiques l'aptitude d'une souche parasitaire à survivre ou à se multiplier malgré l'administration et l'absorption d'un médicament donné à des doses égales ou supérieures à celles qui sont habituellement recommandées [19].

La résistance aux antipaludiques résulte de mutations spontanées et rares qui ont pour effet de modifier la structure et l'activité, au niveau moléculaire, de la cible du médicament à l'intérieur de la plasmodie ou d'empêcher le médicament de parvenir à cette cible [19].

Il y a sélection de plasmodies mutantes lorsque la concentration de l'antipaludique est suffisante pour inhiber la multiplication des plasmodies sensibles mais insuffisante pour bloquer celle des résistants, phénomène désigné sous le nom de « pression médicamenteuse » [18]. Ce processus sélectif serait facilité par la présence de concentrations sériques subthérapeutiques d'antipaludiques.

1.2.2.2 Facteurs impliqués dans l'émergence et la propagation des résistances

Les facteurs responsables de l'émergence et du taux d'extension des résistances ne sont pas entièrement connus. Il semble évident que les résistances peuvent apparaître avec n'importe quel antipaludique et que la pression médicamenteuse est un critère essentiel au développement des résistances mais pas à l'apparition des mutants [20]. Cependant, ce qui détermine comment une résistance va se répandre reste toujours un mystère pour les scientifiques.

Le développement des résistances est un phénomène qui peut être considéré en deux étapes : l'événement génétique initial qui produit la résistance, puis le processus de sélection qui entraîne la transmission de la résistance et contribue à la propagation de celle-ci.

L'émergence et la propagation des résistances sont pluri factorielles, elles dépendent notamment de facteurs tels que:

- Le nombre total de parasites exposés au médicament ;
- Le degré de prémunition du sujet ;
- La concentration médicamenteuse à laquelle le parasite est exposée ;
- Les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques du médicament ;
- Le mécanisme d'apparition de la résistance ;
- Le rôle des gamétocytes. [21]

× Biomasse parasitaire

La probabilité d'apparition de résistances semble plus élevée là où la biomasse parasitaire est la plus importante [22]. Ainsi, si on considère que la probabilité d'apparition de mutants est identique pour tous les parasites, il semble alors normal qu'un individu ayant une forte biomasse parasitaire soit plus susceptible de générer des résistances. En tenant compte de cette hypothèse, les résistances seraient alors plus susceptibles d'apparaître pendant la phase aiguë de la maladie. Par ailleurs, les infections avec une importante biomasse parasitaire sont plus courantes chez les individus non immuns. En effet, ils peuvent moins facilement éliminer les parasites que

ceux qui ont une immunité partielle. Ceci nous mène à considérer l'influence du degré de prémunition de l'hôte dans l'apparition des résistances.

*** Degré de prémunition de l'hôte et rôle de la transmission**

Il existe actuellement 2 théories contradictoires sur le rôle de la transmission et du degré de prémunition par rapport à la propagation des résistances.

La première théorie considère que la propagation de la résistance est plus importante dans les zones de faible transmission [23]. Dans ces régions, les infections sont le plus souvent cliniquement patentes, la prémunition étant faible, ce qui augmente le nombre d'infections traitées. Par conséquent, les contacts entre les parasites et les médicaments sont accrus. Ceci conduit à une élévation de la pression médicamenteuse [24]. En revanche, dans les zones de haute transmission, les personnes sont souvent asymptomatiques donc non traitées, et l'immunité naturelle limite l'élargissement des résistances. En Thaïlande par exemple, la résistance à la méfloquine a émergé et s'est répandue en 5 ans, dans une zone où le nombre moyen d'infections était bas. Ceci est apparu en dépit du contrôle de l'utilisation de la méfloquine et en l'absence d'un traitement préventif [15].

La seconde théorie considère que la propagation des résistances est plus importante dans les zones de haute transmission [23, 24, 25]. Dans ce cas, on suppose que la forte transmission pourrait faciliter la recolonisation par des parasites résistants après l'élimination de parasites sensibles suite à un traitement [23].

En dépit de l'existence de ces théories, les études épidémiologiques ont montré que l'apparition des résistances survient plus fréquemment dans les zones de faible transmission. C'est le cas par exemple de l'Asie du sud-est, zone de faible transmission, où les premières résistances sont apparues historiquement. En effet, dans les zones de haute transmission, le développement de la maladie et les décès sont souvent réservés aux enfants. Dans ces endroits là, le risque d'administrer un médicament à un patient possédant une forte parasitémie est limité aux premières années de vie, lorsque l'immunité partielle n'est pas encore développée. Ainsi, la probabilité de sélectionner une résistance *de novo* ou de transmettre un parasite résistant est nettement diminuée.

*** Concentration à laquelle le parasite est exposé au médicament**

L'utilisation massive de médicaments joue un rôle dans l'émergence de résistances médicamenteuses. En effet, les résistances à la chloroquine sont apparues dans différentes régions où le facteur commun était l'utilisation à long terme de la chloroquine [26]. De la même façon, une étude réalisée en Ouganda a montré que la prévalence de la résistance à la chloroquine est plus élevée dans les zones où la chloroquine a été massivement utilisée [25].

*** Propriétés pharmacocinétiques**

Le développement des résistances dépend en partie des propriétés pharmacocinétiques du médicament. Les médicaments ayant une longue demi-vie d'élimination (comme la sulfadoxine-pyriméthamine et la méfloquine) ont de multiples avantages thérapeutiques : ils augmentent l'observance thérapeutique car ce sont des médicaments donnés sur une courte durée et ils induisent une protection contre de nouvelles réinfections pendant plusieurs semaines car il subsiste des concentrations médicamenteuses après la période thérapeutique. Cependant, ces médicaments à longue demi-vie sont particulièrement exposés au développement des résistances [27]. En effet, il y a augmentation du risque qu'une nouvelle infection soit acquise lorsque les concentrations sériques obtenues à la suite du traitement sont devenues inférieures à celles nécessaires pour éviter la multiplication des parasites et guérir radicalement la nouvelle infection. Dans ces cas là, les patients sont protégés contre les réinfections dues à des parasites sensibles mais pas contre celles induites par des parasites résistants, on parle de pression médicamenteuse [18]. Ces expositions répétées à des concentrations rémanentes de médicaments éliminés lentement, lors d'infections fréquentes dans les zones de haute transmission, seraient une source importante d'apparition de résistances [28].

Les antipaludiques à demi-vie courte sont moins exposés au développement de résistances. En effet, de par leur rapide élimination ils ne sont jamais présents, lors d'infections ultérieures, à des concentrations sériques subthérapeutiques.

*** Propriétés pharmacodynamiques**

Les événements génétiques responsables de l'apparition des résistances sont des événements rares et spontanés. Il peut s'agir d'une ou plusieurs mutations sur un gène ou de modifications du nombre de copies d'un certain gène. L'apparition et la propagation des résistances seront plus rapides si le nombre de mutations requises pour engendrer la résistance est faible et si leurs effets sur l'aptitude du parasite sont minimales [21]. La fréquence des mutations observées *in vitro* est généralement plus importante que la fréquence des mutations *in vivo*. L'immunité partielle pourrait être un élément expliquant cette différence. Par ailleurs, les phénomènes d'amplification sont des événements plus fréquents que les mutations [18].

Chez *P. falciparum*, la résistance à la sulfadoxine est essentiellement acquise à la suite de mutations ponctuelles au niveau du gène codant pour la dihydroptéroate-synthétase (*dhps*). La résistance à la pyriméthamine serait corrélée à plusieurs mutations ponctuelles au niveau du gène qui code pour une autre enzyme, la dihydrofolate-réductase (*dhfr*) [18]. En ce qui concerne l'atovaquone, une mutation monogénique au niveau du gène codant pour le cytochrome b (*cytB*) est suffisante pour le rendre inopérant [18]. Il semblerait que les résistances à ces deux derniers médicaments émergent assez fréquemment [21].

Le mécanisme de résistance aux quinoléines est beaucoup plus complexe et certainement polygénique. Les gènes codant pour les protéines *pfCRT* et *pfMDR1* ont été associés à la résistance à la chloroquine, alors que c'est le gène codant pour la protéine *pfMDR1*, en exprimant un grand nombre de copies, qui serait impliqué dans la résistance à la méfloquine [18]. Dans le cas de la méfloquine il ne s'agit pas d'une mutation mais d'un phénomène d'amplification génétique.

Bien que la cible des dérivés de l'artémisinine ait été identifiée (*pfATPase6*), les premières études n'ont pas associé de polymorphisme sur le gène codant pour cette enzyme avec une diminution de la sensibilité aux dérivés de l'artémisinine [18].

Ces différents événements génétiques montrent qu'il est difficile de prévenir l'apparition de résistances. Afin de maîtriser la propagation des résistances, il serait donc plus judicieux de contrôler la transmission des résistances.

*** Le rôle des gamétocytes**

Etant donné que l'apparition de ces mutations spontanées reste un événement rare, il est envisageable que la propagation de la résistance soit plutôt due à la transmission des parasites résistants [18]. Il est donc probable que le portage gamétocytaire joue un rôle dans la propagation des résistances. En effet, pendant la phase de convalescence ou dans le cas d'une nouvelle contamination survenant durant la phase d'élimination du médicament à longue demi-vie, les parasites mutants responsables de résistances seront « filtrés » et pourront survivre aux faibles concentrations du médicament.

Ainsi, ces mutations qui permettent aux parasites de résister à l'action des médicaments seront transmises par les gamétocytes et favoriseront la propagation des parasites mutants [29]. Il convient aussi de prendre en considération qu'au moins deux gamétocytes viables/ μ L de sang transmis par l'anophèle sont nécessaires à la propagation de la résistance [20]. Ceci pourrait en partie expliquer pourquoi certaines résistances ne sont pas transmises.

Il est également probable que les migrations de personnes porteuses de gamétocytes résistants ont été d'une importance capitale pour la propagation de la chloroquinorésistance entre les différentes zones d'endémies de l'Asie et de l'Océanie et l'introduction de cette résistance en Afrique orientale [30].

1.2.3 Conséquences des résistances

1.2.3.1 Mortalité et morbidité

Les résistances aux antipaludiques augmentent la morbidité et la mortalité dans les pays concernés. A un niveau individuel, les résistances entraînent une amélioration clinique et parasitologique plus lente, des anémies [31] ainsi qu'une augmentation de la mortalité [32]. Les femmes enceintes et les enfants représentent deux groupes particulièrement vulnérables à l'infection palustre, tant en terme de morbidité que de mortalité.

*** Augmentation de la morbidité**

Dans les régions où le paludisme est endémique, les accès répétés de cette maladie sont fréquents. Une telle exposition à répétition peut avoir de graves conséquences sur leur état de santé : anémie chronique, malnutrition, retard de développement physique et cognitif, vulnérabilité potentiellement accrue à d'autres maladies. L'incidence de l'anémie, la principale cause de morbidité associée au paludisme, augmente suite à l'apparition de résistances et aux échecs thérapeutiques. En effet, les patients qui bénéficient d'un traitement inefficace sont beaucoup plus anémiés que les patients qui ont un traitement efficace [31]. L'anémie reste un réel problème pour les enfants africains. Elle augmente la morbidité et le nombre de transfusions sanguines au coût élevé [33].

*** Augmentation de la mortalité**

Des études menées dans les hôpitaux de plusieurs pays africains, ont mis en évidence un doublement, voire un triplement du nombre de décès dus au paludisme, et du nombre d'hospitalisations pour cause de paludisme grave. Cette évolution suit l'augmentation de la résistance à la chloroquine [32]. Au Sénégal, l'émergence d'une résistance à la chloroquine a eu comme incidence directe une hausse spectaculaire de la mortalité due au paludisme entre 1984 et 1995, surtout chez les enfants âgés de 0 à 4 ans [32]. Tout porte à croire que la propagation de la résistance à la chloroquine a eu un impact considérable sur le niveau de mortalité palustre dans la plupart des contextes épidémiologiques de l'Afrique tropicale.

*** Augmentation des échecs thérapeutiques**

Il a été mis en évidence que les résistances entraînent une augmentation du nombre d'hospitalisation et d'échecs thérapeutiques chez les personnes non immunes et chez les jeunes enfants qui ont une faible immunité [34]. Cependant, des médicaments inefficaces sont encore et toujours utilisés en dépit de niveaux de résistances très élevés. Ceci aggrave l'échec des traitements et accroît les taux de mortalité, en particulier chez les enfants.

1.2.3.2 Epidémies

Théoriquement, un médicament inefficace qui n'élimine pas la parasitémie augmente le réservoir infectieux et, dans les zones de faible transmission, cela peut conduire à une augmentation de la transmission et des épidémies de paludisme [34]. Il est toutefois difficile d'attribuer une épidémie à une baisse de l'efficacité d'un médicament. Cependant, quelques rapports identifient la présence de résistances comme la majeure raison d'apparition d'une épidémie de paludisme. En effet, l'émergence de résistances à la chloroquine a été identifiée comme la cause d'une épidémie au Balcad, en Somalie, un village avec une faible transmission a priori, où l'incidence du paludisme a augmenté de 20 fois entre 1986 et 1988 [35]. D'autres facteurs ont été mis en cause, tels qu'une faible immunité de la population et des conditions météorologiques défavorables.

L'émergence des résistances est aussi accompagnée d'une augmentation de la probabilité de transporter des gamétocytes qui vont alors entamer un nouveau « cercle vicieux » [36]. En effet, plus les résistances sont importantes, plus on observe de rechutes et plus la gamétocytemie est importante. Avec l'augmentation de la gamétocytemie, la transmission s'intensifie, ce qui entraîne des infections cliniques plus fréquentes d'où une utilisation de médicaments accrue. Il en résulte une augmentation des résistances et le cercle vicieux s'auto-entretient. Ceci et d'autres facteurs, comme les mouvements de population et les changements climatiques, expliquent pourquoi dans les zones où la résistance aux antipaludiques a émergé, de plus en plus d'épidémies ont été identifiées.

1.2.3.3 Aspects économiques

Au niveau économique, le coût pour les patients et la société augmente avec les résistances. En effet, il y a souvent besoin de retraiter (parfois avec des médicaments plus chers) et le coût associé à la morbidité, à l'absentéisme au travail ou à l'école est alors plus important.

Là où les résistances ont rendu les médicaments inefficaces, la meilleure solution serait de remplacer les anciens traitements inefficaces par des nouveaux plus efficaces.

Cependant, les nouveaux traitements sont généralement plus onéreux. Malgré cela, le traitement d'un épisode de paludisme par une molécule contre laquelle se sont développées des résistances est plus coûteux que si l'on utilise une molécule efficace. En effet, en Afrique, dans les zones de résistances prouvées à la chloroquine, le coût d'un traitement de paludisme par la sulfadoxine-pyriméthamine est moins important que celui d'un traitement par la chloroquine [37]. Ceci malgré le coût plus élevé de la sulfadoxine-pyriméthamine.

Le fardeau que représente le paludisme est un problème de santé publique de plus en plus inquiétant. Le plus important dans cette non maîtrise de la maladie reste la question des résistances. Etant donné qu'aucun vaccin n'est actuellement disponible et que les résistances aux insecticides sont également présentes, il ne reste plus qu'à obtenir de nouvelles approches en matière de thérapeutique. Pour cela, il existe les associations thérapeutiques à base d'artémisinine qui sont les seules à ne pas avoir encore généré de résistances... Cependant, les associations à base d'artémisinine sont plus onéreuses que les médicaments actuellement utilisés et ne sont pas toujours facilement disponibles.

2 Les associations médicamenteuses à base de dérivés d'artémisinine

2.1 L'artémisinine et ses dérivés

2.1.1 Origine

2.1.1.1 La plante et son histoire

L'artémisinine (aussi appelée qinghaosu) est un alcaloïde extrait des feuilles de la plante *Artemisia annua* L (aussi appelée qinghao) faisant partie de la famille des astéracées (Figure 6) [38].



Figure 6. Artemisia annua L ou armoise annuelle [39, 40]

Cette plante a été utilisée pendant des siècles par la médecine chinoise traditionnelle pour le traitement de la fièvre alors que ses propriétés antipaludiques n'ont été découvertes qu'au XX^e siècle (dans les années 70) par des scientifiques chinois [38]. Pendant la guerre du Vietnam, préoccupés par l'hécatombe du paludisme qui atteignait les combattants, Américains et Nord-Vietnamiens sont partis en quête de remèdes. Du côté américain, la méfloquine et l'halofantrine sont mises au point. Du côté vietnamien, le gouvernement de Hanoï demande à Pékin de faire des recherches destinées à soigner les soldats victimes du paludisme. L'Académie de médecine traditionnelle révisé alors la pharmacopée et ressort le qinghao. C'est ensuite dans les années 70 que les chercheurs chinois extraient le produit actif de la plante et le baptisent qinghaosu (artémisinine). Cependant, la découverte est quelque peu ignorée par l'Occident. De plus, l'extrait est mis en valeur pendant la révolution culturelle, ce qui incite les occidentaux à la méfiance. Cette nouvelle molécule est alors utilisée uniquement dans la sphère d'influence de Pékin (Vietnam, Cambodge et sud de la Chine). C'est seulement dans les années 90, avec l'aggravation des phénomènes de résistances, que les laboratoires occidentaux prennent conscience de la remarquable efficacité de la substance [41].

2.1.1.2 Les dérivés semi-synthétiques

Etant donné que l'artémisinine s'est montrée efficace dans des essais cliniques, des dérivés semi-synthétiques ont été développés dans les années 80 pour améliorer les propriétés pharmacologiques du médicament [38]. Il s'agit de lactones sesquiterpéniques porteuses d'un pont peroxyde (*Figure 7*). L'artéméthér et l'artémotil (aussi appelé artééthér) sont les dérivés liposolubles de l'artémisinine et sont environ deux fois plus actifs que l'artémisinine [42]. L'artésunate et la dihydroartémisinine sont les dérivés hydrosolubles de l'artémisinine et sont environ cinq fois plus actifs [42]. L'artéméthér, l'artémotil et l'artésunate sont tous métabolisés en un métabolite biologiquement actif, la dihydroartémisinine. L'artémisinine sera pour sa part métabolisée en métabolites inactifs. L'artésunate est l'antipaludique le plus actif de ce groupe de composés, mais c'est également le moins stable [38].

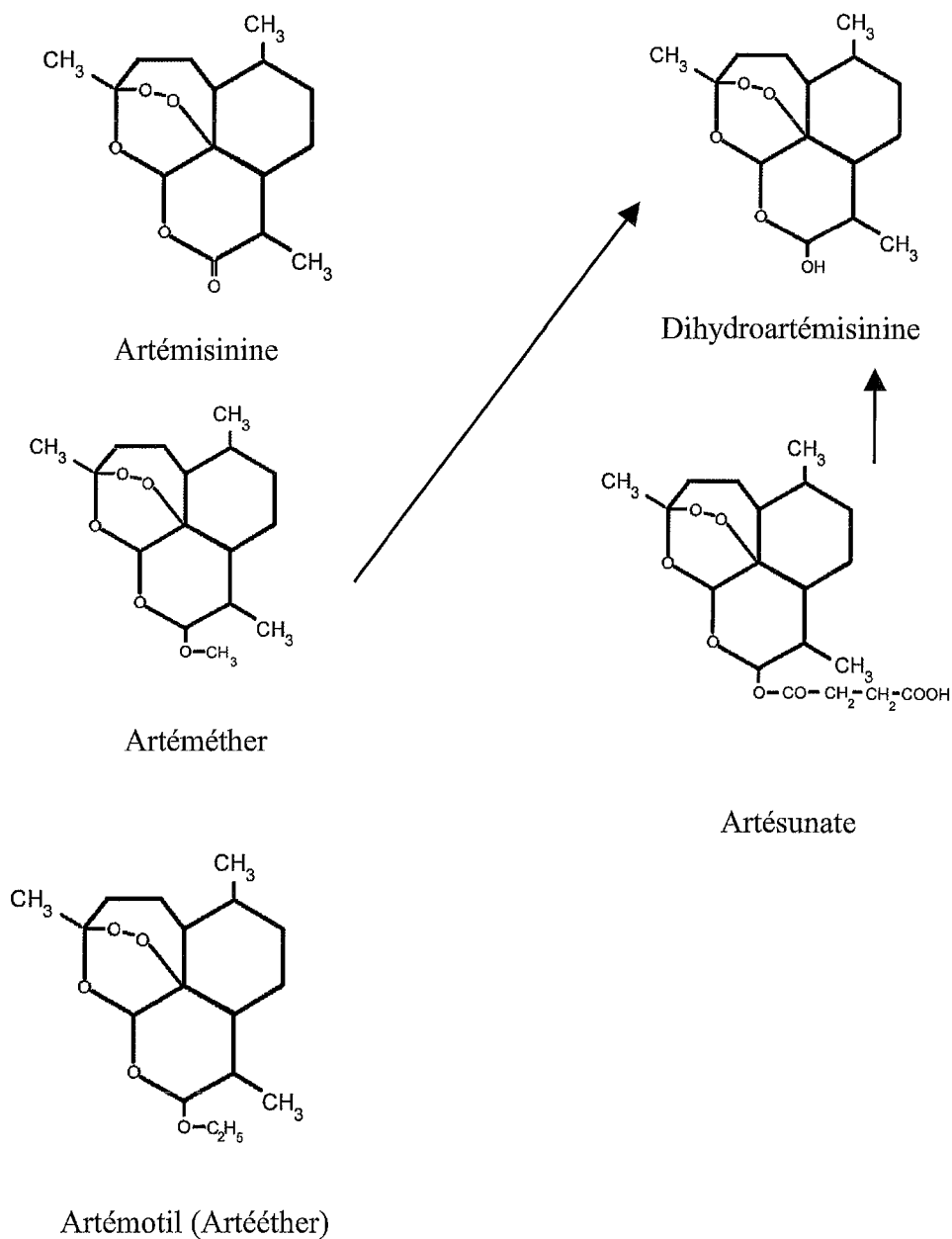


Figure 7. Formules chimiques de l'artémisinine et ses dérivés [38]

Lors des deux dernières décennies, plus de deux millions de patients ont été traités avec l'artémisinine ou l'un de ses dérivés (artésunate ou artéméthèr), surtout en Chine et en Asie du sud-est [42].

2.1.2 Principales caractéristiques de l'artémisinine et ses dérivés

2.1.2.1 Mode d'action des dérivés de l'artémisinine

Le mécanisme d'action exact de cette série de composés n'est pas encore définitivement établi. Leur action serait certainement liée à l'action de radicaux libres. Lors d'une infection, le parasite responsable du paludisme pénètre dans les globules rouges. Il ingère l'hémoglobine qui s'y trouve et la dégrade. En effet, l'hémoglobine est une forme toxique pour les *Plasmodium*. L'un des composants de l'hémoglobine, l'hème, est alors converti en une forme non toxique, l'hémozoïne. Les dérivés de l'artémisinine agiraient au niveau de l'hème [43]. En effet, l'artémisinine serait dans un premier temps activée par le fer héminique qui catalyse son pont peroxyde. Les radicaux libres en résultant seraient responsables de la mort du parasite en alkylant dans un second temps une ou plusieurs protéines essentielles. Le pont endoperoxyde serait donc essentiel à l'activité de cette classe de molécules [43]. Ce mécanisme d'action, complexe, expliquerait pourquoi aucune résistance aux dérivés de l'artémisinine n'a été observée jusqu'ici [44].

2.1.2.2 Propriétés des dérivés de l'artémisinine

Les avantages de la polythérapie à base d'artémisinine tiennent aux propriétés de l'artémisinine, à savoir :

- Une augmentation des taux de guérison ;
- Une réduction sensible et rapide de la biomasse parasitaire ;
- Une disparition rapide des symptômes cliniques ;
- Une réduction de la charge gamétocytaire, ce qui pourrait diminuer la transmission ;
- L'absence de résistance attestée pour l'instant à l'artémisinine et à ses dérivés.

*** Taux de guérison**

Des études réalisées en Thaïlande montrent que de hautes doses d'artéméther (600 mg sur 5 jours) administrées en intramusculaire permettent d'obtenir des taux de guérison de 92% pour les cas non compliqués et de 76% pour les cas de paludisme sévères [45]. Le fait d'ajouter de la chloroquine ou de la sulfadoxine-pyriméthamine n'améliore pas les résultats dans ces zones de haute résistance. En revanche, l'addition de méfloquine améliore les taux de guérison lorsqu'elle est ajoutée à l'artésunate à la dose totale de 600 mg sur 5 jours [45]. La rapide élimination de la fièvre et des parasites a été confirmée en Thaïlande. Cependant, lorsque les dérivés de l'artémisinine sont utilisés seuls pendant moins de 5 jours, les taux de recrudescences sont élevés. L'association de méfloquine (25 mg/kg) à la fin d'un traitement complet d'artésunate ou d'artéméther entraîne une augmentation des taux de guérison [45].

*** Biomasse parasitaire**

Les dérivés d'artémisinine figurent parmi les schizonticides les plus puissants. En effet, ils sont plus actifs que n'importe quel autre antipaludique. Ils permettent une réduction du nombre de parasites d'environ 10^4 par cycle asexué (2 jours), comparé à 10^2 - 10^3 pour les autres traitements [22]. Cependant, lorsque les dérivés d'artémisinine sont utilisés seuls pendant une courte période, c'est-à-dire moins de cinq jours, la clairance de la parasitémie n'est que temporaire chez une proportion de patients pouvant atteindre 50%. Ce taux élevé de recrudescence provient de leur élimination rapide et du besoin d'avoir dans le sang une concentration efficace d'antipaludiques pendant au moins trois cycles asexués (6 jours) afin d'assurer l'élimination complète du parasite [22].

*** Symptômes cliniques**

Dans le cas d'un paludisme non compliqué, les dérivés d'artémisinine entraînent une amélioration plus rapide des symptômes cliniques qu'avec les autres antipaludiques [38]. Pour la majorité des malades traités par ces médicaments, la fièvre et la parasitémie disparaissent dans les 48 heures [22].

Dans le cas d'un paludisme grave, les dérivés de l'artémisinine entraînent une défervescence identique à la quinine. Deux études, l'une chez des enfants en Gambie [46] et l'autre chez des adultes au Vietnam [47], ont clairement montré des temps de récupération du coma légèrement plus longs lorsque les patients sont traités avec l'artéméther par rapport à ceux traités avec la quinine. Par ailleurs, l'artéméther ne réduit pas significativement la mortalité en comparaison à la quinine. Les résultats de ces études confirment cependant que l'artéméther reste une alternative acceptable et bien tolérée à la quinine pour les paludismes graves.

× Action sur les gamétocytes

Un autre avantage de cette classe de molécule est leur efficacité contre les formes sexuelles du parasite, les gamétocytes. Etant donné que ce sont ces formes là qui sont absorbées par le moustique, il est envisageable de penser que les dérivés d'artémisinine réduisent le taux de transmission du paludisme [48]. Ce qui signifie que même si un parasite survit à l'action des deux médicaments, la probabilité qu'il soit transmis est faible. En effet, l'un des bénéfices majeurs des associations à base de dérivés d'artémisinine est une réduction de 90% de la gamétocytémie [48].

Plusieurs essais cliniques ont été mis en place afin d'étudier les effets de l'addition d'artésunate à des traitements standards de la maladie [49]. L'addition de trois jours d'artésunate à un traitement antipaludique standard réduit de manière substantielle les échecs thérapeutiques, les recrudescences ainsi que le nombre de gamétocytes. Ces résultats confirment l'hypothèse que les médicaments à base de dérivés d'artémisinine pourraient réduire la transmission et, par conséquent, la propagation des souches résistantes. D'autres données épidémiologiques en provenance de Thaïlande de l'ouest indiquent que l'incidence du paludisme à *P. falciparum* a décru suite à l'introduction de l'association artésunate + méfloquine en 1991 [50].

Des études menées en Afrique ont également montré que, lorsque l'artésunate venait renforcer un traitement à la sulfadoxine-pyriméthamine ou à l'amodiaquine, les charges parasitaires et les taux de gamétocytes baissaient beaucoup plus rapidement [51]. De la

même façon, lorsque le Coartem® (association d'artéméther et de luméfantrine) a été introduit à l'échelle de la province du Kwazulu-Natal, en Afrique du Sud, le portage de gamétocytes a diminué de 95% [52].

× Résistances

Jusqu'à présent, aucun cas de résistance naturelle aux dérivés d'artémisinine n'a été rapporté dans le paludisme humain. Malgré l'usage considérable en Asie, où les premières résistances sont apparues historiquement, il n'existe toujours pas de résistances documentées à ces médicaments. De plus, étant donné que les dérivés de l'artémisinine ne sont jamais présents à des quantités subthérapeutiques, il est possible que la situation actuelle concernant les résistances aux dérivés de l'artémisinine puisse durer encore plusieurs années.

2.1.2.3 Propriétés pharmacocinétiques, formes galéniques, posologies et indications

Les propriétés pharmacocinétiques de l'artémisinine et de ses dérivés sont difficiles à préciser de façon formelle, car différentes valeurs sont retrouvées dans la littérature. Les valeurs présentées dans les tableaux suivants représentent les valeurs moyennes rapportées lors de différentes études.

× Artémisinine

	Voie orale	Voie rectale
C_{max}	3h [53]	11h [53]
Demi-vie d'élimination	~ 2h [53]	
Forme galénique	Comprimés et gélules à 250 mg [19]	Suppositoires à 100, 200, 300, 400, 500 mg [19]
Posologie	20 mg/kg puis 10 mg/kg/j pendant 6 jours [19]	40 mg/kg puis 20 mg/kg 24 h, 48 h et 72 h plus tard [19]

Tableau I. Principales caractéristiques de l'artémisinine

L'artémisinine en monothérapie est principalement indiquée dans le traitement du paludisme sévère à *falciparum* polychimiorésistant [19]. L'administration par voie rectale est poursuivie jusqu'à ce que le patient soit en mesure de prendre le traitement par voie orale.

*** Artésunate**

L'artésunate peut être administrée par voie rectale, en urgence, à un patient atteint de paludisme sévère et attendant son transfert à l'hôpital, ou à un patient incapable de prendre son médicament par voie orale [19]. Ceci peut radicalement transformer le pronostic des paludismes sévères, pour lesquels, surtout chez les enfants, près de deux tiers des décès surviennent avant l'hospitalisation ou au cours des douze heures qui suivent [44]. Le schéma thérapeutique utilisé par voie rectale (200mg toutes les 8 heures pendant 3 jours) entraîne une réponse clinique rapide et améliore la clairance parasitaire et la défervescence. Cette voie présente plusieurs avantages par rapport à la voie parentérale : elle est plus économique, plus facile et plus sûre [41].

	Voie orale	Voie rectale	Intramusculaire/ Intraveineux
Cmax	~ 1 h [54]	~ 2 h [55]	quelques min [55]
Demi-vie	~ 45 min [54]		
Forme galénique (Spécialité)	<ul style="list-style-type: none"> ● Comprimés : 50 mg, 100 mg, 200 mg (Arinate®) [56] ● Comprimés : 50 mg (Arsumax®) [58] 	<ul style="list-style-type: none"> Suppositoires : 50 mg et 200 mg (Plasmotrim®) [57] 	<ul style="list-style-type: none"> Ampoules : 60 mg/ml [19]
Indication et Posologie	<ul style="list-style-type: none"> Paludisme non compliqué : 4 mg/kg le premier jour puis 2 mg/kg/j pendant 6 jours [44] 	<ul style="list-style-type: none"> 4 mg/kg toutes les 8 heures pendant 3 jours [19] 	<ul style="list-style-type: none"> Paludisme sévère : 2,4 mg/kg puis 1,2 mg/kg/j pendant 3 jours au minimum [44]

Tableau II. Principales caractéristiques de l'artésunate

En général, l'artésunate a donné les réponses thérapeutiques les plus rapides. Il est immédiatement biodisponible (comme la dihydroartémisinine) après une injection intraveineuse et il est aussi rapidement biodisponible par voie orale [59]. La voie intramusculaire ou intraveineuse sera poursuivie jusqu'à ce que le malade soit en mesure de prendre son traitement par voie orale pour achever une cure de 7 jours [19]. Cependant, des schémas thérapeutiques de 3 jours relayés par un traitement *per os* semblent moins efficaces [44].

× Artéméther

	Voie orale	Voie rectale	Intramusculaire	Intraveineux
Cmax	~ 2 h [60]	~ 2 h [56]	~ 10 h [61]	L'artéméther étant un dérivé liposoluble il ne peut pas être utilisé par voie intraveineuse
Demi-vie d'élimination	~ 3 h [60]	~ 1 h [56]	~ 7 h [60]	
Forme galénique (Spécialité)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspensions buvables : 300 mg/100ml, 180 mg/60ml (Artésiane®) [56] 	<ul style="list-style-type: none"> • Suppogels : 40 mg, 160 mg (Artésiane®) [56] 	<ul style="list-style-type: none"> • Ampoules : 80 mg/ml et 40mg/0,5ml (Paluther®) • Ampoules : 100 mg/ml (Artenam®) 	
Indication et Posologie	Paludisme non compliqué : 4mg/kg le premier jour puis 2 mg/kg/j pendant 6 jours [19]	Entre 4 et 10 mg/kg le premier jour puis la moitié de la dose d'attaque les jours suivants [56]	Paludisme sévère : 3,2 mg/kg le premier jour puis 1,6 mg/kg/j pendant les jours suivants [19]	

Tableau III. Principales caractéristiques de l'artéméther

Comme nous l'avons vu pour l'artésunate, l'artéméther peut être administré par voie rectale lorsqu'il faut traiter un paludisme sévère en urgence ou devant un malade qui se trouve dans l'incapacité de prendre ses médicaments *per os* [62].

× Dihydroartémisinine

	Voie orale	Voie rectale
Cmax	~ 1,5 h [54]	~ 4 h [55]
Demi-vie	~ 2 h [53]	
Forme galénique	Comprimés : 20 mg, 60 mg, 80 mg [19]	Suppositoires : 80 mg [19]
Posologie	4 mg/kg puis 2mg/kg/j pendant 6 jours [19]	4 mg/kg puis 2 mg/kg les jours suivants [19]

Tableau IV. Principales caractéristiques de la dihydroartémisinine

La dihydroartémisinine est le métabolite actif biologique des dérivés de l'artémisinine. Cette molécule ne semble pas présenter d'avantages par rapport à l'artésunate ou l'artéméther pour le traitement du paludisme (sévere ou non compliqué) [19].

× Caractéristiques communes aux différents dérivés de l'artémisinine

En raison de leur très courte demi-vie, les dérivés de l'artémisinine doivent être utilisés en monothérapie selon un schéma thérapeutique de 7 jours comportant l'administration de plusieurs doses. L'administration de l'une de ces molécules avec un autre antipaludique de plus longue demi-vie permet de réduire la durée du traitement, tout en augmentant son efficacité et en réduisant la probabilité d'apparition d'une résistance à l'un ou l'autre constituant de l'association [63]. L'administration d'un dérivé de l'artémisinine en monothérapie doit se limiter au traitement des paludismes sévères. Cette indication devient essentielle dans les zones de quininorésistances connues ou à chaque fois que les quininorésistances sont suspectées [64]. Si l'on opte pour une monothérapie, il est recommandé de choisir un schéma thérapeutique sur 7 jours et de veiller à l'observance du traitement [19].

Les dérivés de l'artémisinine ne sont pas recommandés pour le traitement du paludisme à *P.vivax*, *P.ovale*, et *P.malariae* étant donné qu'il existe pour cela d'autres antipaludiques efficaces. Ils peuvent toutefois être utilisés en l'absence de diagnostic microscopique, s'ils sont recommandés en première intention [19]. Les dérivés de l'artémisinine apportent une amélioration clinique indiscutable et leur utilisation s'impose dans les cas de paludismes sévères contractés dans les zones de quininorésistance [44]. Cependant, aucun des dérivés de l'artémisinine, seul ou en association, n'est indiqué en chimioprophylaxie [64].

2.1.2.4 Tolérance de l'artémisinine et ses dérivés

Près de 2 millions de cas de paludisme ont été traités avec des médicaments à base d'artémisinine sans qu'aucune toxicité sévère n'ait jamais été signalée, ce qui laisse penser que les complications immédiates graves associées à ce groupe de médicaments sont rares [65].

Les effets indésirables les plus couramment observés sont : nausées, vomissements, douleurs abdominales, céphalées, fièvre [65], des symptômes qui peuvent être dus au paludisme lui-même. En effet, le paludisme peut aussi entraîner des effets indésirables sur le système nerveux et gastrointestinal. Il est donc difficile de séparer l'amélioration possible de la maladie des effets indésirables induits par les dérivés d'artémisinine. De plus les signes et symptômes se résorbent avec l'amélioration de la maladie. Pour les patients qui ont reçus des dérivés d'artémisinine pendant de longues périodes, il n'existe pas de rapport entre la durée des symptômes et la durée du traitement. Tout ceci laisse penser que les symptômes résultent probablement de la maladie et pas du traitement [65].

*** Système gastrointestinal**

Les effets indésirables observés sur le système gastrointestinal sont les plus fréquents [65]. Cependant, l'incidence des diarrhées, nausées et vomissements observée à J7 ne

diffère pas réellement de celle observée à J14 et J28. Ce qui laisse penser que ces symptômes ne sont pas attribuables à l'administration des dérivés de l'artémisinine [65].

*** Système nerveux**

Des études expérimentales réalisées chez l'animal avec l'artéméther, l'artésunate et la dihydroartémisinine ont montré certains effets secondaires au niveau neurologique [65]. Cette neurotoxicité a été retrouvée surtout lors de l'utilisation d'injections intramusculaires d'artéméther ou d'artémotil [66]. Ces anomalies peuvent être diffuses mais elles affectent principalement les zones associées aux fonctions vestibulaires, motrices et auditives [67]. Ces effets n'ont pas été observés après administration par voie orale d'un dérivé quelconque d'artémisinine ni après administration intramusculaire d'artésunate [67]. De plus, cette neurotoxicité rapportée chez les animaux n'a pas été observée chez l'homme [65]. Une étude réalisée en Gambie a permis de montrer que la prévalence des séquelles neurologiques était légèrement plus faible chez les enfants traités à l'artéméther (après six mois de suivi) que chez ceux traités à la quinine [46].

*** Système cardiovasculaire**

L'artéméther peut entraîner un allongement de l'espace QT. Cependant, il n'y a pas eu de sérieux effets cardiovasculaires graves avec l'administration d'artéméther [47]. Les essais cliniques réalisés au Vietnam n'ont mis en évidence aucun effet toxique sur le système cardiovasculaire [65].

Enfin, les dérivés d'artémisinine seraient responsables d'un moindre risque d'hypoglycémie que la quinine [47].

Bien que ces études laissent penser que le risque de graves réactions indésirables semble faible, elles indiquent aussi le besoin de mettre en place une pharmacovigilance continue et une surveillance après commercialisation dans tous les pays où sont utilisés et vendus les dérivés de l'artémisinine.

2.1.3 Les dérivés de l'artémisinine au cours de la grossesse et en pédiatrie

2.1.3.1 Au cours de la grossesse

De plus en plus de données concernant l'utilisation des dérivés de l'artémisinine au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse sont disponibles. A l'heure actuelle, aucun effet sur la mère ou le fœtus n'a été retrouvé. Lors d'une étude réalisée en Thaïlande, 88% des femmes ont donné naissance à un bébé et aucune anomalie congénitale n'a été observée [68]. De plus, sachant qu'un paludisme peut être grave pendant une grossesse, l'artémisinine et ses dérivés sont considérés comme des médicaments de choix en cas d'accès sévère. Ils peuvent aussi être utilisés pour traiter un accès non compliqué au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse dans les zones où existe une polychimiorésistance [68]. En tenant compte des inconvénients de la quinine tels qu'une augmentation du risque d'hypoglycémie [47], les associations à base d'artémisinine lui sont préférées pour le traitement du paludisme au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Bien que des études supplémentaires soient nécessaires afin de mieux évaluer les risques de l'utilisation de ces médicaments lors de la grossesse, ces risques sont à comparer avec ceux liés aux anciens traitements ou à l'absence de tout traitement [69].

D'une manière générale, si les dérivés d'artémisinine sont utilisés pendant la grossesse, il est vivement conseillé de mettre en place un système de pharmacovigilance. Tout résultat clinique concernant l'évolution de la grossesse et la croissance de l'enfant, qu'il soit favorable ou non, doit être notifié.

Les recommandations de l'OMS relatives au traitement du paludisme au cours de la grossesse sont les suivantes [69] :

- Là où ils sont disponibles : artésunate en première intention et artéméther en deuxième intention pour le traitement du paludisme au cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse ;
- Au cours du premier trimestre : artésunate et quinine sont envisageables, en attendant de plus amples informations concernant les dérivés d'artémisinine.

2.1.3.2 En pédiatrie

En Afrique, ce sont les enfants de moins de cinq ans qui souffrent le plus du paludisme avec un taux de mortalité élevé dans cette tranche d'âge. En dépit de l'importance de la maladie chez les enfants et du fait qu'ils constituent la principale cible du traitement antipaludique, les formes galéniques à usage pédiatrique sont peu répandues. Ce sont donc souvent les formes adultes qui sont utilisées, ce qui entraîne régulièrement l'administration de doses insuffisantes ou excessives.

Cependant, face à l'augmentation des résistances à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine, il devient nécessaire de mettre au point des alternatives pour cette tranche d'âge. Les dérivés de l'artémisinine semblent être efficaces et bien tolérés par les enfants. Dans les situations où il est impossible d'administrer un traitement par voie orale à un enfant, l'administration de dérivés d'artémisinine par voie rectale est alors recommandée en attendant que la voie parentérale soit accessible. Cette voie est d'autant plus intéressante que les vomissements et les régurgitations sont plus fréquents chez les jeunes enfants. [69]

2.2 Le rôle des associations thérapeutiques dans le traitement du paludisme

Le concept des associations médicamenteuses n'est pas nouveau. En effet, il s'agit d'une pratique courante utilisée dans le traitement de la tuberculose, de la lèpre, du sida et de certaines chimiothérapies anticancéreuses. Etant donné que la résistance aux antipaludiques continue à progresser dans de nombreuses régions du monde avec des répercussions sur la morbidité et la mortalité, il est essentiel d'utiliser de façon rationnelle les quelques médicaments efficaces encore disponibles, ceci afin de prolonger au maximum leur validité thérapeutique tout en continuant d'assurer aux personnes à risque un traitement sans danger, efficace et abordable. Cette exigence a conduit à réexaminer les possibilités d'association des produits existants et à la mise au point de nouvelles associations médicamenteuses.

2.2.1 Définitions et principes des associations thérapeutiques

2.2.1.1 Définitions

Le traitement par associations d'antipaludiques consiste en l'administration simultanée d'au moins deux médicaments dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques parasitaires sont différentes [19].

La thérapeutique à base d'artémisinine (ou Artemisinin-based Combination Therapy-ACT) est une association d'antipaludiques dans laquelle figure un dérivé de l'artémisinine [19]. Ces associations thérapeutiques peuvent se présenter soit sous la forme d'association fixe, dans laquelle les principes actifs sont associés à l'intérieur d'une même forme galénique (comprimés ou gélules), soit sous la forme de médicaments distincts administrés simultanément.

2.2.1.2 Principes des associations

Une polythérapie consiste à mettre à profit l'association synergique ou additive de deux médicaments ou davantage, afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique et de retarder l'apparition de résistances à chacun des constituants de cette association [63]. En effet, l'expérience pratique a montré qu'en utilisant deux médicaments ou plus en association, et en visant différentes cibles biochimiques chez le parasite, il est possible de différer l'apparition de résistances aux deux médicaments [50].

L'effet des associations thérapeutiques sur la pharmacorésistance s'explique en partant de l'hypothèse que cette résistance est essentiellement liée à des mutations. Or, la probabilité de développer une résistance simultanément à deux médicaments ayant des mécanismes d'actions indépendants est très basse. Dans la mesure où les différents produits administrés en association ont un mode d'action indépendant, la probabilité qu'un mutant soit simultanément résistant aux deux constituants de l'association est égale au produit de la fréquence des mutations conférant une résistance à chacun des

médicaments (si les mutations génétiques conférant la résistance ne sont pas liées), multiplié par le nombre de plasmodies exposées à ces médicaments pendant l'infection [21, 70, 71]. Par exemple, si la probabilité qu'un parasite soit résistant à une drogue A est de $1/10^9$ et celle de l'être à une drogue B est $1/10^{13}$ alors la probabilité de voir apparaître une mutation conférant une résistance aux deux médicaments A et B sera égale à $1/10^{22}$. La charge parasitaire d'un accès aigu est généralement comprise entre 10^8 et 10^{12} parasites [71]. Ainsi, dans cet exemple, la plupart des patients auront un parasite résistant à A et entre 0,1% et 1% des patients auront un parasite résistant à B. Toutefois, la probabilité d'avoir un parasite résistant aux deux médicaments sera de $1/10^{12}$.

Les associations médicamenteuses contenant des dérivés de l'artémisinine présentent la plus grande efficacité thérapeutique et sont les plus à même de différer le début de la résistance, car elles comprennent deux produits agissant différemment.

2.2.2 Caractéristiques de l'association idéale

L'association antipaludique idéale devrait avoir les caractéristiques suivantes : [36]

- Associer deux médicaments aux modes d'action différents ;
- Durée totale du protocole de 3 jours maximum pour avoir une bonne observance ;
- Au moins un des 2 médicaments capable d'éliminer les formes asexuelles rapidement ;
- Un des deux médicaments ayant une longue demi-vie (> 4jours) ;
- Bonne tolérance et toxicité acceptable ;
- Traitement efficace sur tous les stades du parasite y compris les gamétocytes, afin de retarder ou d'éviter l'apparition de résistances ;
- Association fixe (médicaments formulés dans le même comprimé) ;
- Traitement abordable par tous les patients, au niveau économique.

2.2.2.1 Mode d'action des composants de l'association

Le fait d'associer deux molécules ayant des modes d'action différents présente deux avantages :

- L'association est plus efficace ;
- La probabilité qu'un parasite soit simultanément résistant aux deux médicaments constituant l'association est beaucoup plus faible.

2.2.2.2 Action sur la biomasse parasitaire

L'apparition des résistances dépend de la biomasse parasitaire présente chez le malade. Ainsi, si l'un des composants élimine rapidement la majeure partie des parasites, il ne restera alors plus qu'une petite partie des parasites à éliminer. Le fait d'associer de l'artésunate à la méfloquine permet de diminuer considérablement la charge parasitaire (*Figure 8*).

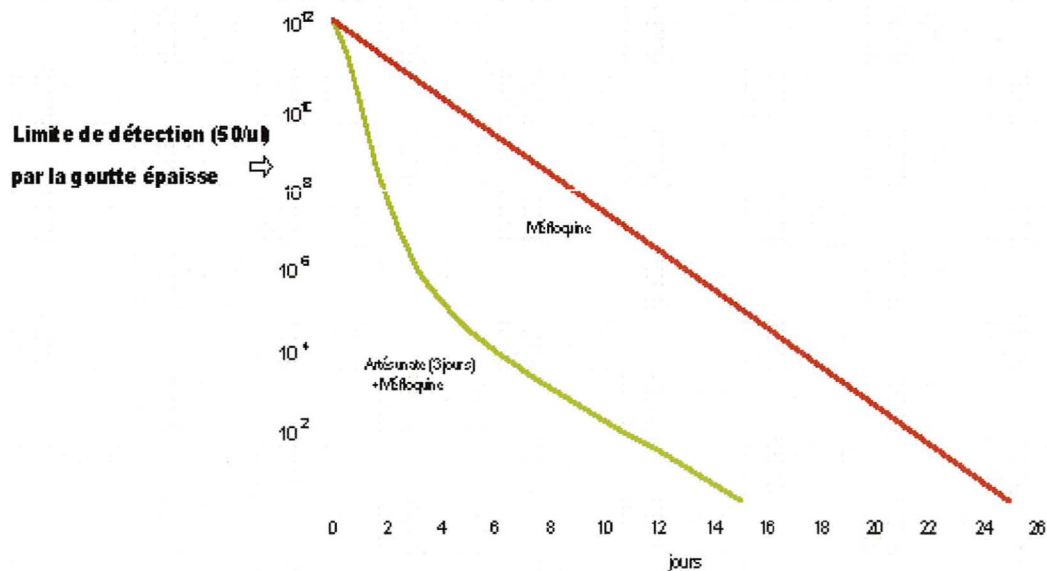


Figure 8. Impact de l'association artésunate + méfloquine sur la cinétique de décroissance de la charge parasitaire in vivo [22]

A J4, alors que l'artésunate n'agit plus, la charge parasitaire résiduelle exposée à la méfloquine est approximativement de 10^{10} parasites dans le groupe traité par la monothérapie et de 10^5 parasites dans le groupe traité par l'association artésunate + méfloquine.

2.2.2.3 Demi-vie des médicaments de l'association

Il existe actuellement deux théories contradictoires pour le choix des composants d'une association :

-Associer 2 médicaments ayant des demi-vies similaires, courtes (chlorproguanil et dapson) ou intermédiaires (sulfadoxine-pyriméthamine) de préférence ;

-Associer deux médicaments avec des demi-vies différentes, complémentaires, l'une courte et l'autre longue, conduisant à un risque de monothérapie *de facto*. Ce risque peut cependant être diminué en choisissant une molécule rapidement efficace sur 95% de la population parasitaire (artémisinine). Ensuite, il ne reste plus que quelques parasites à éliminer par l'autre molécule à longue demi-vie (méfloquine, luméfántrine, amodiaquine) [72].

En monothérapie, la courte demi-vie des dérivés d'artémisinine minimise la période pendant laquelle le parasite est exposé à des taux subthérapeutiques. En revanche, lors d'associations avec un autre médicament d'activité prolongée, la courte demi-vie et la rapide clairance des dérivés d'artémisinine font en sorte qu'une quantité moindre de parasites sera exposée à la molécule alliée suite à l'élimination du dérivé d'artémisinine. En effet, le résidu parasitaire présent après l'action du dérivé d'artémisinine est exposé aux concentrations maximales de l'autre composant de l'association. Ainsi, seul ce résidu est exposé au composant à longue demi-vie de sorte que la pression sélective en faveur de l'apparition de mutants présentant une sensibilité réduite à cette molécule est considérablement diminuée [22].

Il semble que l'action combinée d'un dérivé de l'artémisinine, dont l'action est à la fois puissante, rapide, mais brève et d'un antipaludique « classique » ayant une demi-vie d'élimination lente, non seulement accroisse l'efficacité thérapeutique, mais aussi

diminue le risque d'émergence de souches résistantes à l'antipaludique d'élimination lente [22]. De plus, les parasites ne sont à aucun moment exposés au dérivé de l'artémisinine seul, limitant ainsi considérablement l'émergence de résistances à ce produit. Ainsi, l'association de deux médicaments à demi-vies différentes entraînerait une protection réciproque des deux composants.

2.2.2.4 Tolérance de l'association

La tolérance de l'association est un élément non négligeable pour sa mise en place. Effectivement, une mauvaise tolérance de l'association pourrait entraîner un refus de la population de se soigner avec ce nouveau médicament.

2.2.2.5 Efficacité sur les gamétocytes

La mise en place d'une association possédant une efficacité sur les gamétocytes serait intéressante dans la mesure où il y aurait alors un impact sur la transmission. Les dérivés de l'artémisinine présenteraient ainsi un avantage si l'on va dans ce sens. En effet, la production de gamétocytes habituellement observée au cours d'un traitement antipaludique est réduite par l'utilisation de l'un de ces dérivés.

2.2.2.6 Formulation

Une association d'antipaludiques devrait, dans l'idéal, se présenter sous forme d'association fixe. En effet, si les patients doivent prendre différents comprimés, ils seront moins observants que ceux qui n'ont qu'un comprimé à prendre. Afin de faciliter l'usage des antipaludiques en association, ils devraient se présenter dans la même forme galénique.

2.2.2.7 Aspect économique

L'efficacité d'une association thérapeutique dépend pour une grande part des antipaludiques la constituant, qui doivent être abordables en terme de coût pour la population exposée au risque.

2.2.2.8 Durée du schéma thérapeutique

Afin d'obtenir une observance optimale de la part des patients, la durée du protocole thérapeutique devrait être minimisée. En effet, les patients respecteront moins facilement un traitement qu'ils doivent prendre pendant 7 jours qu'un traitement qui doit être pris pendant uniquement 3 jours.

Les trois précédentes problématiques seront détaillées par la suite.

2.2.3 Justification thérapeutique en Afrique

2.2.3.1 Situation africaine

Nous rappelons qu'actuellement 60 % des accès de paludisme clinique et près de 90% des décès d'origine palustre qui se produisent dans le monde concernent l'Afrique subsaharienne [I]. Les efforts déployés pour lutter contre le paludisme y sont largement contrariés par l'apparition et la propagation d'une résistance à la chloroquine. Ce phénomène a été observé pour la première fois en Afrique de l'est en 1978, mais on signale maintenant sa présence dans presque tous les pays d'endémie palustre du continent africain [II]. La sulfadoxine-pyriméthamine, un autre antipaludique bon marché et bien toléré a remplacé la chloroquine pendant quelques années. A l'heure actuelle, la résistance à cet antipaludique se développe rapidement [I2], y compris dans les conditions actuelles de son utilisation, ce qui réduit la durée de vie thérapeutique de ce produit.

Le paludisme n'est pourtant pas une maladie incurable, et la thérapeutique n'est pas à vie. On peut traiter un paludisme en trois jours. Il existe en effet un traitement efficace, la bithérapie à base d'artémisinine. Alors pourquoi tant de gens meurent-ils du paludisme en Afrique ? Parce que les africains n'ont pas accès à des médicaments efficaces et financièrement abordables, de sorte qu'ils utilisent encore et toujours d'anciens médicaments devenus inefficaces.

2.2.3.2 Expérience de l'Asie du sud-est

Actuellement, l'un des meilleurs traitements antipaludiques disponible est la thérapeutique faisant appel aux dérivés de l'artémisinine. Ce traitement révolutionne le traitement de la maladie en Asie où son usage est très répandu. Il serait donc temps de le fournir à l'Afrique. En effet, les observations faites récemment en Asie du sud-est, surtout dans les régions situées de part et d'autre des frontières qui séparent la Thaïlande du Cambodge et du Myanmar, indiquent qu'un traitement associé par les dérivés de l'artémisinine et la méfloquine offre une solution possible au problème de la pharmacorésistance. En effet, dans cette région, véritable centre de la pharmacorésistance, il a été possible de sortir de l'impasse thérapeutique, à laquelle conduisait l'inexorable progression des résistances, grâce à la mise en place d'une telle association. Il a été démontré que ces polythérapies pouvaient améliorer l'efficacité thérapeutique, diminuer la transmission en abaissant la gamétocytémie, ralentir l'apparition d'une résistance à l'un ou l'autre des médicaments de cette association et restaurer la sensibilité *in vitro* à la méfloquine [48, 73].

En Thaïlande, l'association d'artésunate et de méfloquine restaure apparemment l'efficacité du traitement paludique à un moment où les taux d'échec de la monothérapie à base de méfloquine approche les 50% [73]. Il peut alors être envisagé que les associations médicamenteuses comprenant un dérivé d'artémisinine soient efficaces pour inhiber les résistances, malgré leur pré-existence dans la population parasitaire. Ainsi, les associations à base d'artémisinine pourraient également jouer un rôle potentiel en Afrique en ralentissant le développement des résistances à d'autres antipaludiques tels que la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine [28].

Les associations à base d'artémisinine doivent cependant être envisagées dans deux contextes différents. Là où elles se révèlent actuellement plus efficaces que les monothérapies existantes, comme dans les régions d'Asie du sud-est, elles ont incontestablement un rôle à jouer. En revanche, dans les régions où la monothérapie conserve son efficacité, mais où la situation pourrait être amenée à changer si le médicament utilisé n'est pas protégé contre la résistance, la justification d'un recours aux associations à base d'artémisinine n'est pas aussi évidente au niveau opérationnel. L'idée sur laquelle s'appuie l'action en faveur des associations à base d'artémisinine rencontre une approbation générale. Cependant, il persiste des doutes quant à l'impact quantitatif que ces associations peuvent avoir en situation réelle. Les ministères de la santé hésitent donc à s'engager dans une stratégie très coûteuse de recours à ces associations en Afrique. Parallèlement, l'incertitude subsiste quant au mérite respectif des différentes options et un certain nombre d'obstacles opérationnels non négligeables sont encore à surmonter [19].

L'efficacité des ACT sera fonction de l'efficacité de chaque composant. La protection réciproque de chaque composant sera effective dès que l'association est utilisée. Ainsi, il semble logique de mettre en œuvre ce type d'association, y compris dans les zones où les composants sont encore efficaces, afin de prolonger l'espérance de vie de l'association. Par ailleurs, le recours à la médecine traditionnelle est d'usage courant en Afrique.

A partir des caractéristiques nécessaires pour obtenir une association idéale et de l'expérience de l'Asie du sud-est, nous pouvons alors dire que les dérivés de l'artémisinine peuvent être sérieusement envisagés pour le traitement du paludisme en Afrique. Malheureusement, la liste des associations potentielles est limitée et aucune d'entre elles n'est idéale.

2.2.3.3 Arguments en faveur des associations à base de dérivés d'artémisinine

Les arguments en faveur de l'introduction des associations thérapeutiques à base d'artémisinine en Afrique sont les suivants : [63]

- Le traitement de première intention est compromis dans de nombreux pays africains ;
- Les dérivés d'artémisinine permettent d'éliminer rapidement et avec une grande efficacité les symptômes et les parasites ;
- Aucune résistance n'a été mise en évidence pour l'instant à l'artémisinine et ses dérivés ;
- Les dérivés de l'artémisinine, utilisés en association, permettraient de retarder ou de ralentir la propagation de la résistance aux antipaludiques efficaces, disponibles et abordables ;
- Etant donné l'action gamétocytocide des dérivés de l'artémisinine, ils pourraient avoir un effet positif sur la transmission.

En associant deux produits qui agissent différemment, les bithérapies à base d'artémisinine sont considérées comme les moins enclines à provoquer une résistance chez le parasite, par rapport à ce qui s'est produit pour les monothérapies. L'efficacité clinique de ces thérapeutiques ainsi que leur innocuité ont été mises en évidence par de nombreux essais effectués dans différentes régions d'Afrique.

2.2.3.4 Recommandations de l'OMS

Afin de parer à l'augmentation de la résistance aux antipaludiques, l'OMS recommande aux pays qui observent une résistance aux molécules classiques, telles la chloroquine, l'amodiaquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine, d'utiliser des associations thérapeutiques, de préférence celles qui contiennent des dérivés de l'artémisinine, contre le paludisme à *P. falciparum* [19, 63].

Afin de renforcer encore la lutte contre la pharmacorésistance en Afrique, l'OMS a abaissé de 25% à 15% le seuil de résistance défini par ses protocoles types, imposant un

changement de politique thérapeutique chez les moins de 5 ans. Ceci signifie qu'un traitement plus efficace doit être adopté avant que la résistance à l'ancien traitement n'atteigne les 15% [19].

Les options thérapeutiques actuellement recommandées par l'OMS sont les suivantes [63]:

- Artéméther-luméfantrine ;
- Artésunate plus amodiaquine, dans les zones où l'amodiaquine conserve une certaine efficacité ;
- Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine, dans les zones où la sulfadoxine-pyriméthamine conserve une certaine efficacité ;
- Artésunate plus méfloquine, dans les zones où la transmission est faible ou modérée ;
- Amodiaquine plus sulfadoxine-pyriméthamine, dans les zones où l'amodiaquine et la sulfadoxine-pyriméthamine restent très efficaces (principalement dans les pays d'Afrique occidentale). Cette association thérapeutique sans artémisinine est une option intermédiaire réservée aux pays qui, pour quelque raison que ce soit, sont dans l'impossibilité d'adopter les ACT immédiatement.

Depuis 2001, 53 pays dont 34 en Afrique ont adopté l'une des cinq associations thérapeutiques ci-dessus, la plupart comme traitement de première intention et quelques uns en seconde intention [74]. Par ailleurs, un changement de politique est en cours dans de nombreux autres pays. Les ministères de la santé ont bénéficié en permanence de la coopération technique de l'OMS sur tous les aspects du changement de politique thérapeutique nationale, suivi de l'efficacité thérapeutique des médicaments et de l'actualisation et de l'application des politiques thérapeutiques fondées sur les ACT.

2.3 Les associations à base de dérivés d'artémisinine en curatif

2.3.1 Les associations recommandées par l'OMS

2.3.1.1 Artéméther-luméfantrine

× Forme galénique

Parmi les associations disponibles à base d'artémisinine, artéméther-luméfantrine (Coartem®) est la seule actuellement produite comme association fixe (association contenant les deux substances actives dans une seule dose), ce qui assure une meilleure observance de la part du patient. En effet, on peut trouver cette association sous forme de comprimés dosés à 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantrine (benflumétol).

Il existe quatre présentations différentes : adultes, adolescents, enfants, et nourrissons (*Figure 9*).



Figure 9. Différents packagings du Coartem® en fonction du poids des patients [75]

Novartis, en collaboration avec des instituts de recherche chinois, a co-développé ce médicament dont elle détient le brevet. Les sociétés partenaires chinoises assurent la fourniture des principes actifs (artéméther et luméfantrine) et la fabrication est assurée en Chine par Novartis [76]. Coartem® est actuellement enregistré dans 77 pays à travers le monde et plus de 7 millions de patients ont déjà bénéficié de ce traitement novateur [76] depuis son premier enregistrement en 1999 [58]. Récemment, un accord a été

conclu entre Novartis et l'OMS pour que le médicament soit disponible au secteur public et dans les pays en développement à un prix intéressant.

L'association artéméther-luméfantrine est également disponible sous forme de suspension buvable (Co-Artesiane®). Cette présentation est commercialisée par le laboratoire Dafra Pharma, Belgique. Cette suspension contient 180 mg d'artéméther et 1080 mg de luméfantrine pour 60 ml de suspension (*Figure 10*) [56].



Figure 10. Packaging de la suspension Co-Artesiane® [56]

× Efficacité

Il s'agit d'une association qui a fait l'objet de plusieurs essais cliniques portant sur plus de 3000 patients, y compris des enfants de moins de cinq ans, en Europe, en Asie du sud-est et en Afrique.

Taux de guérison de l'association artéméther-luméfantrine

Différentes études ont été réalisées à propos de l'efficacité du Coartem® en terme de guérison. Lorsqu'il est comparé à l'association artésunate + méfloquine, association très largement utilisée en Thaïlande, on remarque une efficacité moindre du Coartem® comparativement à l'association artésunate + méfloquine (*Figure 11*). Ceci peut s'expliquer par la présence de multirésistances dans cette région. L'efficacité reste malgré tout convenable, et justifie son implantation dans des zones où il n'existe pas encore de multirésistances, comme c'est le cas en Afrique.

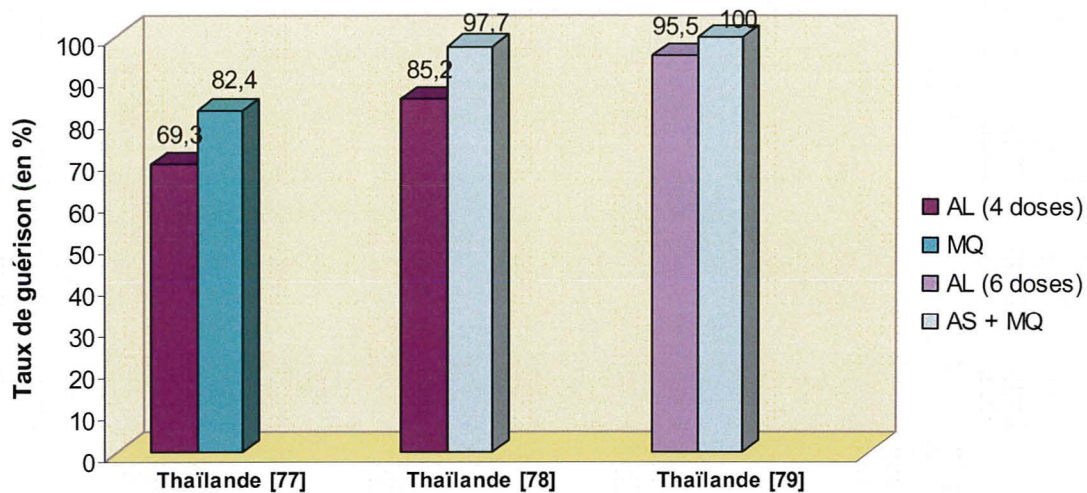


Figure 11. Taux de guérison obtenus avec l'association artéméther-luméfantrine selon deux schémas posologiques [77, 78, 79]

AL : artéméther-luméfantrine ; MQ : méfloquine ; AS + MQ : artésunate + méfloquine

L'efficacité de l'association artéméther-luméfantrine est encore meilleure lorsqu'il est administré selon un schéma posologique de 6 doses réparties sur cinq jours. En effet, dans ces cas là on obtient des taux de guérison allant jusqu'à 99,1% [80]. Les études réalisées en Thaïlande permettent de mettre en évidence une efficacité suboptimale de l'association artéméther-luméfantrine administrée en 4 doses. En effet dans les zones de multirésistances, le schéma thérapeutique recommandé est l'administration de 6 doses d'artéméther-luméfantrine [80].

Dans les zones de haute transmission, les réinfections peuvent être confondues avec les rechutes et la réelle efficacité des médicaments peut être sous estimée par le taux de guérison obtenu à J28. Ainsi, dans ces zones, les taux de guérison sont évalués à J7 et J14 (Figure 12). Une étude réalisée en Tanzanie montre des taux de guérison à J7 et J14 bien plus importants que ceux obtenus avec la chloroquine [81].

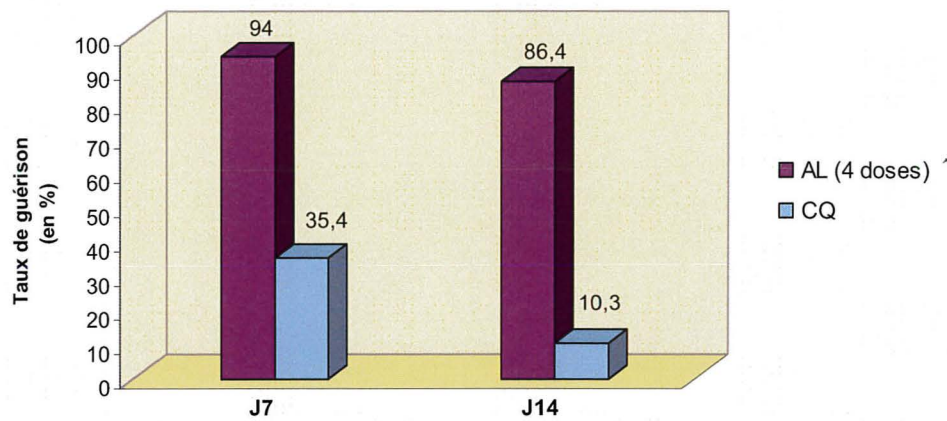


Figure 12. Taux de guérison à J7 et J14 obtenus avec l'association artéméther-luméfantrine en comparaison avec la chloroquine [81]

AL : artéméther-luméfantrine ; CQ : chloroquine

Clairance parasitaire de l'association artéméther-luméfantrine

Plusieurs études mesurant la clairance parasitaire montrent une efficacité équivalente voire supérieure de l'association artéméther-luméfantrine par rapport aux autres médicaments (Figure 13).

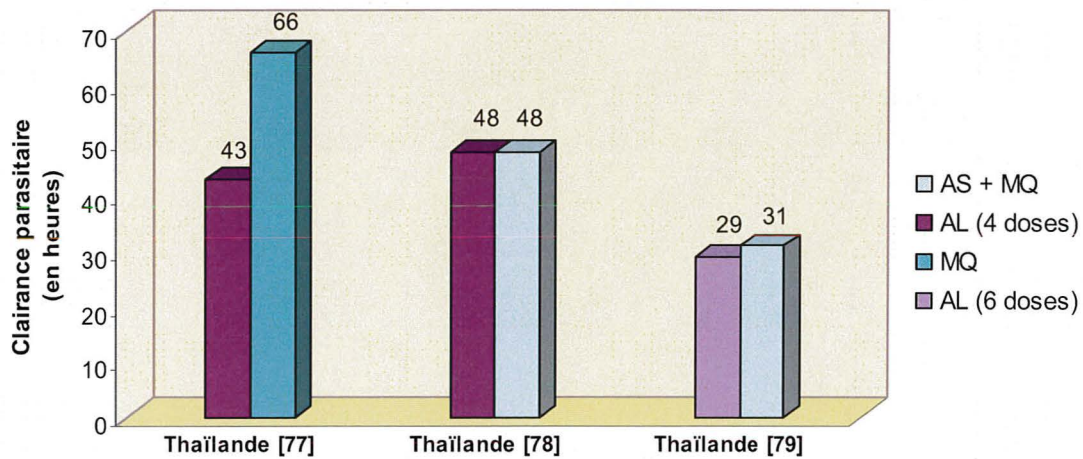


Figure 13. Clairance parasitaire obtenue avec l'association artéméther-luméfantrine comparativement à l'association artésunate + méfloquine et la méfloquine seule. [77, 78, 79]

AL : artéméther-luméfantrine ; MQ : méfloquine ; AS + MQ : artésunate + méfloquine

L'artéméter-luméfantrine permet également d'obtenir une meilleure réduction de la charge parasitaire en 24 heures qu'avec les autres médicaments (Figures 14 et 15).

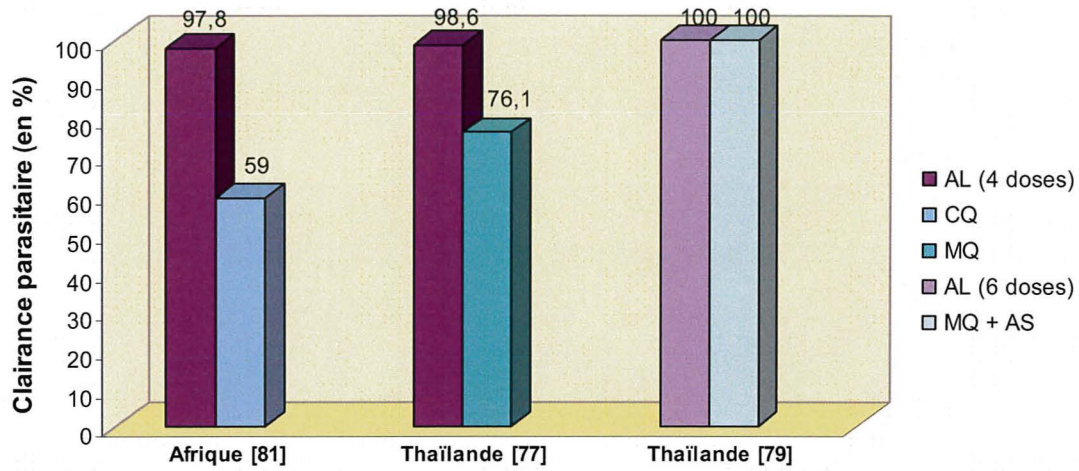


Figure 14. Clairance parasitaire obtenue avec l'association artéméter-luméfantrine [81, 77, 79]

AL : artéméter-luméfantrine ; CQ : chloroquine ; MQ : méfloquine ;
AS + MQ : artésunate + méfloquine ;

De la même façon, l'association artéméter-luméfantrine élimine plus rapidement 50% de la charge parasitaire que la sulfadoxine-pyriméthamine (Figure 15).

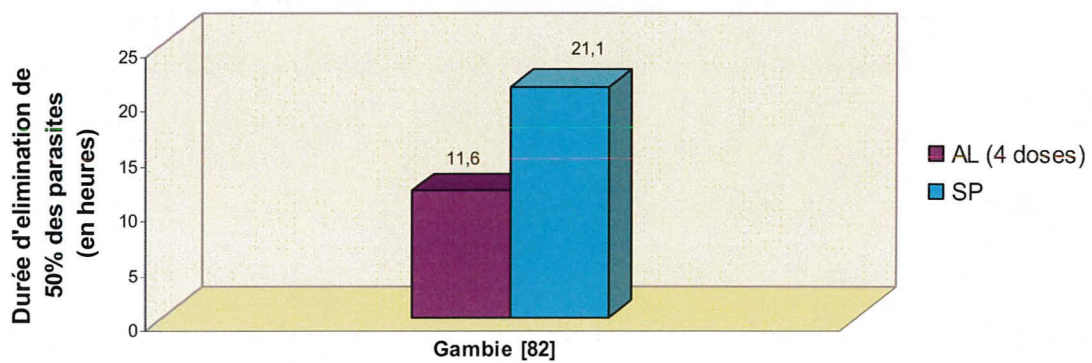


Figure 15. Comparaison de la durée d'élimination de 50% des parasites entre l'association artéméter-luméfantrine et la sulfadoxine-pyriméthamine [82]

AL : artéméter-luméfantrine ; SP : sulfadoxine-pyriméthamine

Clairance gamétoctaire obtenue avec l'association artéméther-luméfantrine

L'association artéméther-luméfantrine possède, tout comme les autres associations à base d'artémisinine, une remarquable activité gamétoctocide. En effet, la clairance gamétoctaire est beaucoup plus rapide avec cette association qu'avec la méfloquine (Figure 16).

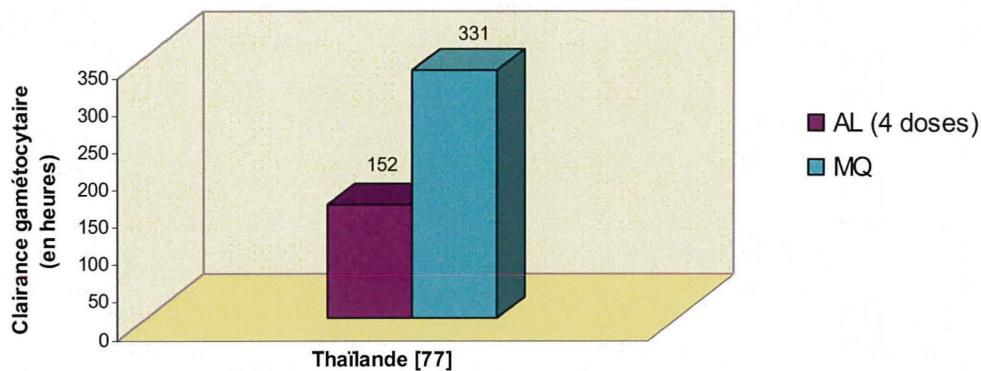


Figure 16. Clairance gamétoctaire obtenue avec l'association artéméther-luméfantrine et la méfloquine [77]

MQ : méfloquine ; AL : artéméther-luméfantrine

L'association artéméther-luméfantrine permet d'éliminer totalement les gamétoctes à J15, ce qui n'est pas le cas avec la sulfadoxine-pyriméthamine (Figure 17).

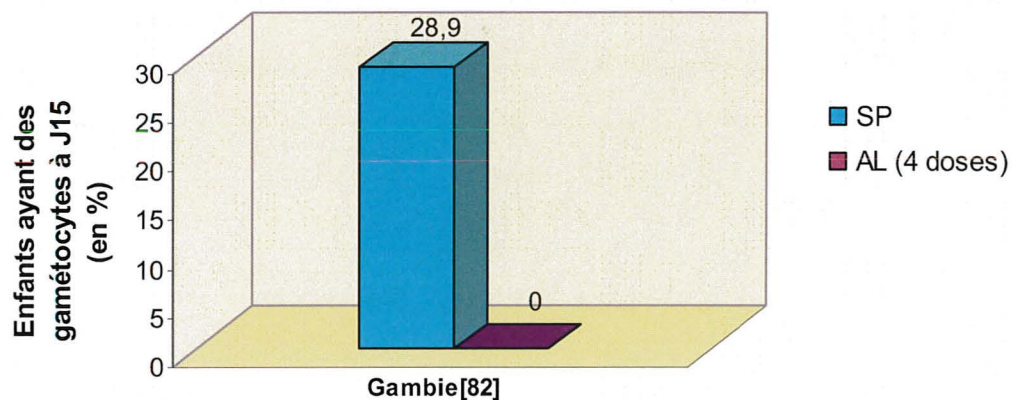


Figure 17. Pourcentage d'enfants possédant encore des gamétoctes à J15 après un traitement par l'artéméther-luméfantrine ou la sulfadoxine-pyriméthamine [82]

SP : sulfadoxine-pyriméthamine ; AL : artéméther-luméfantrine.

Réduction de la fièvre avec l'association artéméther-luméfantrine

Lors d'une étude réalisée chez des enfants africains [82], l'association artéméther-luméfantrine entraîne une défervescence beaucoup plus rapide qu'avec la sulfadoxine-pyriméthamine (Figure 18).

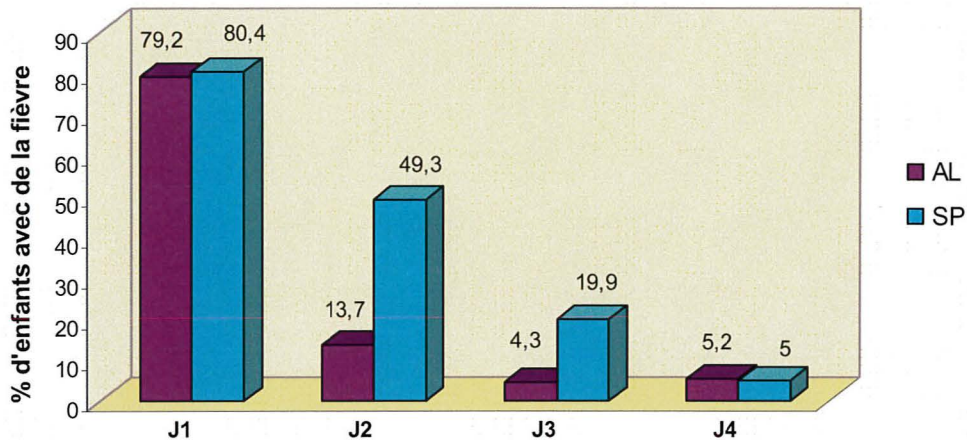


Figure 18. Réduction de la fièvre sur 4 jours par l'association artéméther-luméfantrine ou la sulfadoxine-pyriméthamine [82]

AL : artéméther-luméfantrine ; SP : sulfadoxine-pyriméthamine

La défervescence est significativement plus rapide avec l'association artéméther-luméfantrine qu'avec la méfloquine [77], mais elle est équivalente lorsqu'on la compare à l'association artésunate + méfloquine [78, 79] (Figure 19).

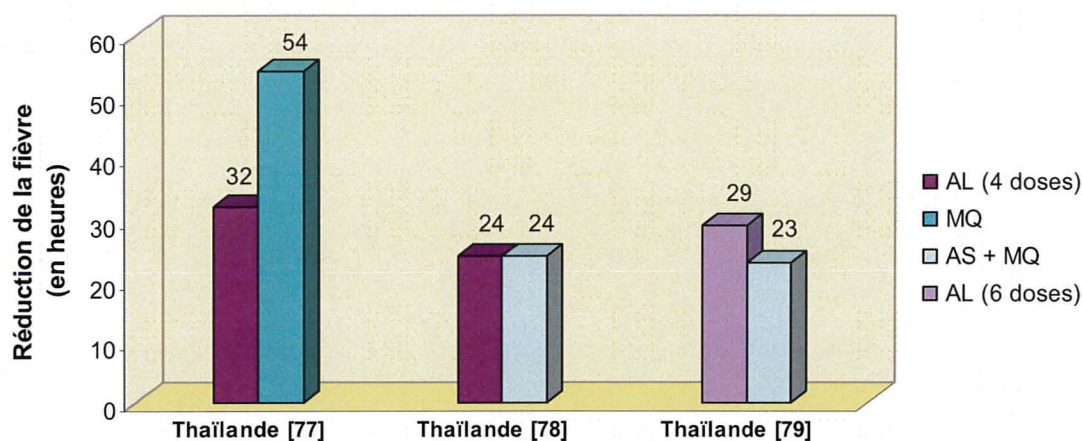


Figure 19. Temps nécessaire à la réduction de la fièvre après un traitement par l'artéméter-luméfantrine, la méfloquine ou l'association artésunate + méfloquine [77, 78, 79]

AL : artéméter-luméfantrine ; MQ : méfloquine ; AS + MQ : artésunate + méfloquine

* Schéma posologique recommandé

Une étude réalisée en Thaïlande permet de mettre en évidence une meilleure efficacité du schéma thérapeutique en 6 doses que celui en 4 doses [80]. En effet, l'administration de 4 doses en 2 jours permet d'obtenir des taux de guérison de 83,3% alors l'administration de 6 doses, en 3 ou 5 jours, permet d'obtenir des taux de guérison allant de 97 à 99% (Figure 20). L'OMS recommande ainsi l'utilisation de l'association artéméter-luméfantrine selon un schéma posologique basé sur l'administration de 6 doses réparties sur 4 jours [69].

Remarque : le schéma basé sur l'administration de 6 doses pendant 5 jours consiste en l'administration de 2 doses le premier jour puis une dose par jour pendant les 4 jours restants.

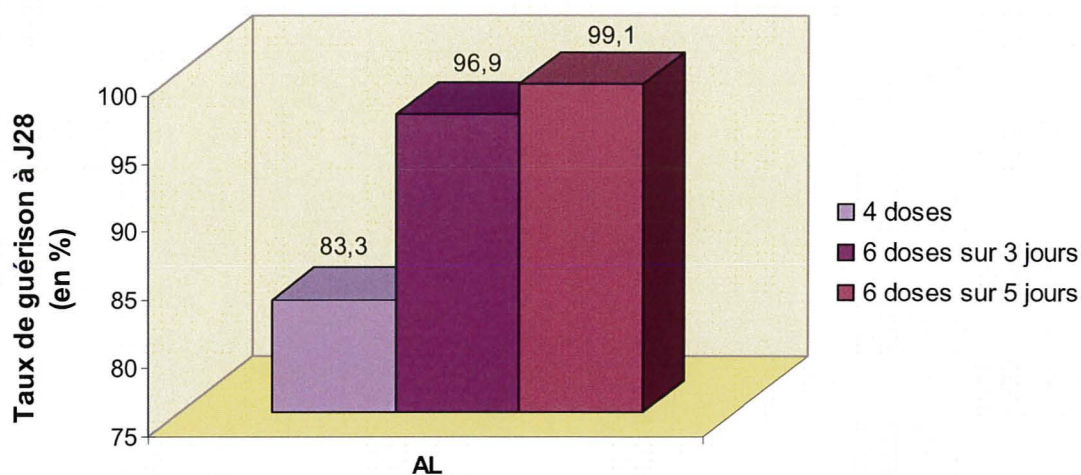


Figure 20. Taux de guérison obtenus avec l'association artéméther-luméfantrine selon différents schémas posologiques [80]

AL : artéméther-luméfantrine.

Le nombre de comprimés à prendre est défini en fonction du poids du patient (Tableau V). Chaque blister renferme le nombre de comprimés nécessaire par prise.

	J1		J2		J3	
	h 0	h 8	Matin (h 24)	Soir (h 36)	Matin (h 42)	Soir (h 60)
5-14 kg (< 3 ans)	●	●	●	●	●	●
15-24 kg (3-8 ans)	●●	●●	●●	●●	●●	●●
25-34 kg (9-14 ans)	●●●	●●●	●●●	●●●	●●●	●●●
>34 kg (>14 ans)	●● ●●	●● ●●	●● ●●	●● ●●	●● ●●	●● ●●

Tableau V. Posologie recommandée lors de l'utilisation de l'association artéméther-luméfantrine [69]

● : comprimé d'artéméther-luméfantrine (artéméther : 20 mg et luméfantrine : 120 mg)

L'absorption de la luméfántrine est variable et très fortement augmentée par l'ingestion d'aliments gras. La biodisponibilité à jeun étant faible, les comprimés doivent être avalés avec une petite quantité de nourriture riche [83]. Les études utilisant un modèle de 4 doses d'artéméther-luméfántrine ont montré des taux légèrement élevés d'échec thérapeutique [83], ce qui est peut être causé par la difficulté de s'assurer qu'un patient fébrile, nauséux ayant une crise de paludisme prenne un biscuit ou un verre de lait à chaque prise de médicament pour assurer une bonne biodisponibilité.

× Tolérance

La tolérance clinique de l'association est bonne. Les effets indésirables les plus couramment observés sont gastrointestinaux (douleurs abdominales, anorexie, nausées, vomissements, diarrhées) et neurologiques (céphalées, vertiges) [84]. L'association artéméther-luméfántrine est aussi bien tolérée, voire mieux, que la chloroquine, l'association artésunate + méfloquine, la quinine, la sulfadoxine-pyriméthamine et l'halofantrine (Figures 21 et 22).

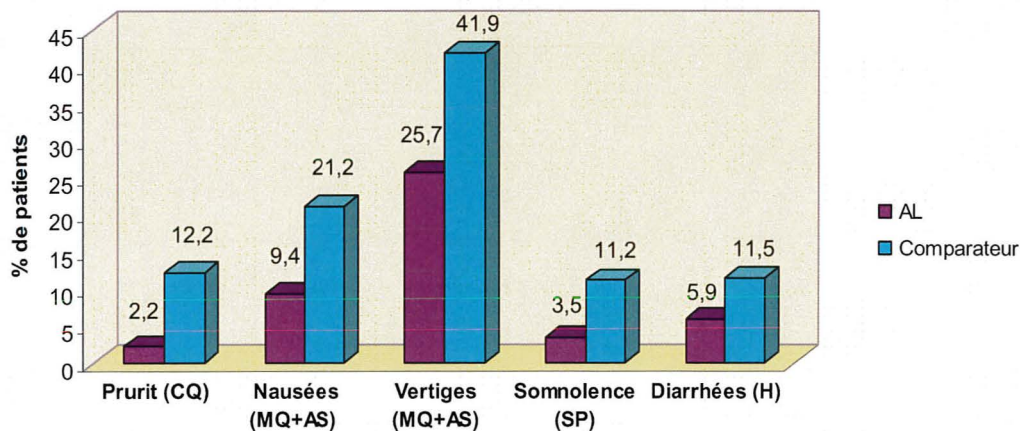


Figure 21. Pourcentage de patients présentant des effets indésirables [84]

CQ : chloroquine ; MQ + AS : méfloquine + artésunate ;
SP : sulfadoxine-pyriméthamine ; H : halofantrine ;
AL : artéméther-luméfántrine

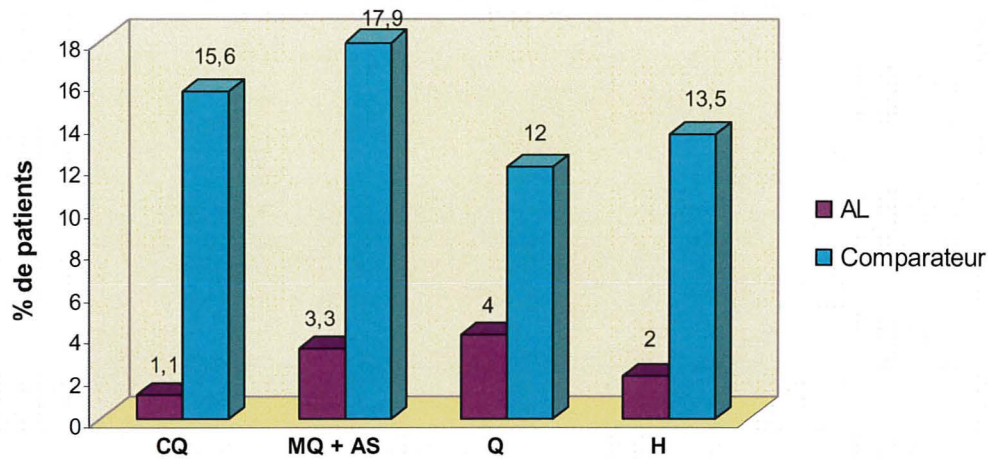


Figure 22. Pourcentage de patients présentant des vomissements suite à la prise de Coartem® [84]

CQ : chloroquine ; MQ + AS : méfloquine + artésunate ; Q : quinine ;
H : halofantrine ; AL : artéméther-luméfantrine

Bien que la luméfantrine soit apparentée à l'halofantrine, molécule connue pour être cardiotoxique, la luméfantrine ne présente pas de sérieux effets secondaires cardiaques. Chez l'enfant et l'adulte traités au moyen de cette association, la fréquence et le degré d'allongement de l'espace QT sont équivalents à ceux traités avec les autres antipaludiques tels que la chloroquine, la méfloquine ou l'halofantrine [85]. On observe également moins d'effets secondaires, notamment au niveau cardiaque, avec l'association artéméther-luméfantrine qu'avec l'association artésunate+méfloquine [79].

Rien n'indique que le schéma en 6 prises soit plus toxique que le schéma en 4 prises et, pour des raisons de simplification et pour éviter toute confusion, le schéma en 6 prises a été retenu comme traitement standard (Figure 23) [80].

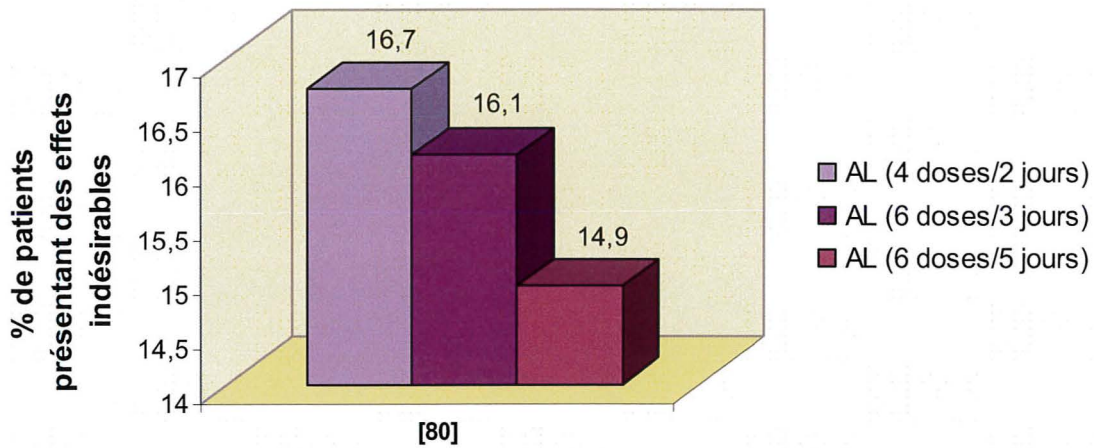


Figure 23. Tolérance de l'association artéméther-luméfantrine selon trois schémas posologiques [80]

AL : artéméther-luméfantrine.

L'OMS vient d'ajouter cette association à sa liste qui classe par ordre de priorité les médicaments essentiels pour les pays. Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont les besoins prioritaires de la population en matière de soins. Ils sont choisis en fonction de leur intérêt du point de vue de la santé publique, des données concernant leur efficacité et leur innocuité, et de leur rapport coût/efficacité. Dans le cadre d'un système de santé opérationnel, les médicaments essentiels doivent être disponibles à tout moment en quantité suffisante sous la forme pharmaceutique appropriée, avec une qualité assurée et accompagnée d'une information adéquate, et à un prix accessible pour les individus et la communauté [74].

- Clairance parasitaire et gamétocytaire plus rapide avec le Coartem®.
- Diminution de la fièvre plus rapide avec le Coartem®.
- Bons résultats obtenus avec le schéma utilisant 4 doses dans les zones sans multirésistances.
- Dans les zones de multirésistances, meilleurs résultats avec le schéma en 6 doses.
- La tolérance de l'association est très bonne.
- Observance améliorée par l'existence d'une association fixe.

2.3.1.2 Artésunate + amodiaquine

*** Forme galénique**

Il existe à l'heure actuelle un co-blister (les deux comprimés sont séparés mais présentés dans le même blister) d'artésunate et d'amodiaquine (Arsucam®) commercialisé par le laboratoire Sanofi-Aventis. Le laboratoire Dafra Pharma commercialise également une présentation d'artésunate et d'amodiaquine (Amonate®) (Figure 24) [56].



Figure 24. Packaging d'Amonate® [56]

Amonate® adulte : 3 comprimés d'artésunate (200mg) + 12 comprimés d'amodiaquine

Amonate® junior : 3 comprimés d'artésunate (100mg) + 6 comprimés d'amodiaquine

Amonate® nourrisson : 3 comprimés d'artésunate (50mg) + 3 comprimés d'amodiaquine

La co-formulation artésunate + amodiaquine n'existe pas encore mais elle est en cours de développement. En effet, le laboratoire Sanofi-Aventis et la fondation DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative) se sont intéressés à l'association fixe d'artésunate et d'amodiaquine. Après des difficultés techniques liées à une mauvaise compatibilité entre les deux produits, les chercheurs de la fondation DNDi ont finalement réussi à établir une formulation regroupant les deux. De leur côté, Sanofi-Aventis qui commercialise déjà le « co-blister » Arsucam® a cherché aussi à intégrer les deux médicaments dans un même comprimé. Mais les chercheurs de Sanofi-Aventis ont rencontré les mêmes difficultés que ceux travaillant pour DNDi. Ils se sont alors rapprochés, DNDi apportant la formulation des deux comprimés et Sanofi-Aventis apportant son expérience dans l'enregistrement des médicaments et ses capacités de production et de distribution. Cette nouvelle formulation, dont la commercialisation est prévue courant 2006, permettra de passer de 8 à 2 comprimés par jour [86].

× Efficacité

Taux de guérison

Les taux de guérison sont significativement plus élevés chez les patients traités avec l'association artésunate+amodiaquine que chez ceux traités avec l'amodiaquine seule ou avec l'association chloroquine+sulfadoxine-pyriméthamine (Figure 25).

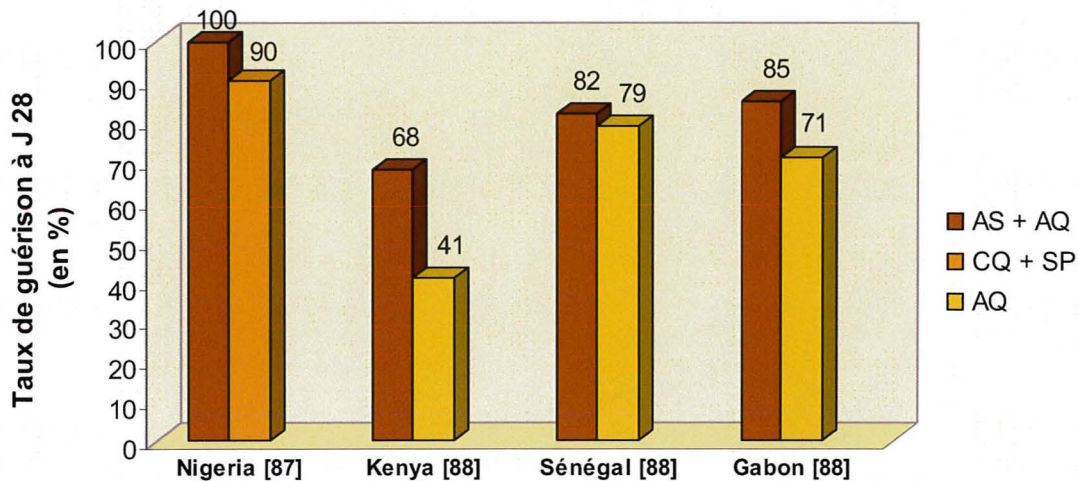


Figure 25. Taux de guérison obtenus par l'association artésunate + amodiaquine [87, 88]

AS + AQ : artésunate + amodiaquine ; AQ : amodiaquine ;
CQ + SP : chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine ;

Clairance parasitaire

La clairance parasitaire est nettement plus rapide avec l'association artésunate + amodiaquine qu'avec l'association chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine (1,7 jours et 2,5 jours respectivement). De la même façon, 100% des patients traités avec l'association artésunate + amodiaquine sont aparasitémiques à J2 contre 50% de ceux traités avec l'association chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine [87].

✱ **Schéma posologique recommandé**

On utilise actuellement un schéma thérapeutique de trois jours basé sur l'administration simultanée des deux constituants (*Tableau VI*).







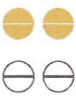
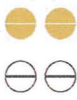

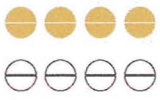
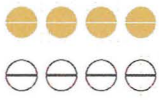
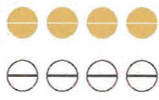
	J1	J2	J3
5-11 mois			
1-6 ans			
7-13 ans			
>13 ans			

Tableau VI. Posologie recommandée lors de l'utilisation de l'association non fixe artésunate + amodiaquine [69]

 : comprimé d'artésunate (50mg) ;  comprimé d'amodiaquine (153mg).

La nouvelle forme galénique d'Arsucam® permettrait le passage de 8 comprimés par jour à 2 comprimés par jour en une seule prise (*Tableau VII*).











	J1	J2	J3
5-11 mois			
1-6 ans			
7-13 ans			
>13 ans			

Tableau VII. Posologie recommandée lors de l'utilisation de l'association fixe artésunate + amodiaquine [86]

 : comprimé pédiatrique renfermant 25 mg d'artésunate et 67,5 mg d'amodiaquine ;
 : comprimé renfermant 100mg d'artésunate et 270 mg d'amodiaquine.

En accord avec DNDi, Sanofi-Aventis s'engage à mettre le produit à prix coûtant à la disposition des structures de soin du secteur public des pays d'endémie palustre, des institutions internationales et des ONG. Sanofi-Aventis envisage à terme un prix cible inférieur à US \$ 1 pour l'adulte et US \$ 0,5 pour l'enfant [86].

- L'association artésunate+amodiaquine se révèle être une option valable pour l'Afrique.
- Cette association est indiquée uniquement dans les zones où les taux de guérison obtenus avec la monothérapie à l'amodiaquine sont >80% [69].

2.3.1.3 Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine

× Forme galénique

Il n'existe pas encore de co-formulation d'artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine mais le laboratoire Sanofi-Aventis va mettre à disposition prochainement un co-blister de ces deux médicaments, Arsudar®. Le laboratoire Dafra Pharma commercialise déjà une formulation d'artésunate et de sulfadoxine-pyriméthamine, Co-Arinate® (Figure 26) [56]. Chaque boîte contient 3 comprimés d'artésunate (200mg) et 3 comprimés de sulfadoxine-pyriméthamine (200mg/25mg).



Figure 26. Packaging de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine [56]

× Efficacité

Taux de guérison

En Ouganda, zone de résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine, l'efficacité de l'addition d'artésunate à la sulfadoxine-pyriméthamine a été nettement supérieure à la sulfadoxine-pyriméthamine seule (Figure 27). L'efficacité reste cependant insuffisante. Ainsi, dans les zones de résistances à la sulfadoxine-pyriméthamine d'autres associations sont à envisager [89].

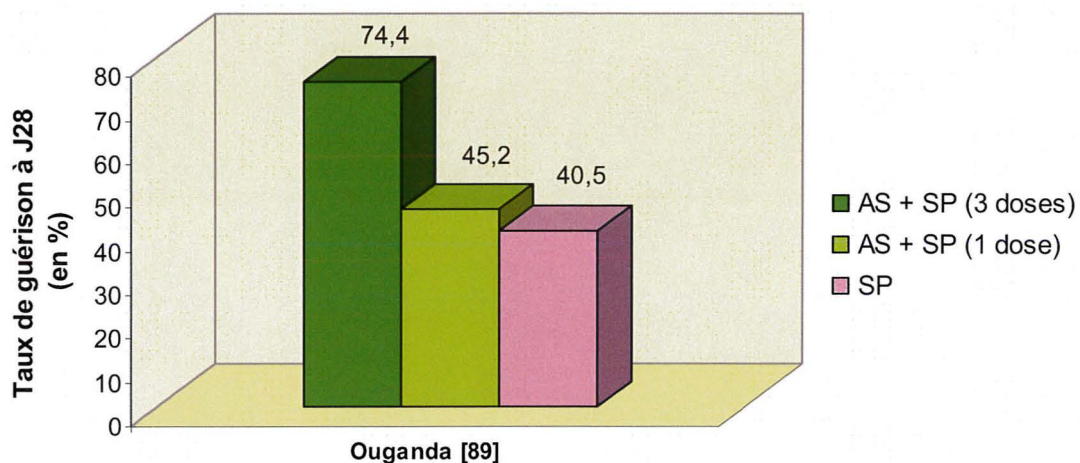


Figure 27. Taux de guérison de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine selon deux schémas posologiques différents [89]

AS + SP : artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine ; SP : sulfadoxine-pyriméthamine

Dans les zones de haute transmission (Ouganda), l'association amodiaquine+artésunate est plus efficace que l'association artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine pour prévenir les recrudescences, mais ce bénéfice est contre balancé par un risque plus élevé de nouvelles infections. En considérant les réinfections, l'efficacité de l'association amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine était plus importante que l'association amodiaquine + artésunate [51].

Clairance parasitaire

En Gambie, l'efficacité de la chloroquine diminue, et les résistances à la sulfadoxine-pyriméthamine sont de plus en plus présentes. D'autres options thérapeutiques sont donc à envisager. Pour cela, l'efficacité de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine a été évaluée [35]. Cette association entraîne une diminution significative de la parasitémie par rapport aux autres molécules utilisées habituellement (Figure 28) [90]. De plus, la négativation parasitologique est deux fois plus rapide chez les enfants ayant reçus de l'artésunate que chez ceux ayant reçu uniquement de la sulfadoxine-pyriméthamine [91].

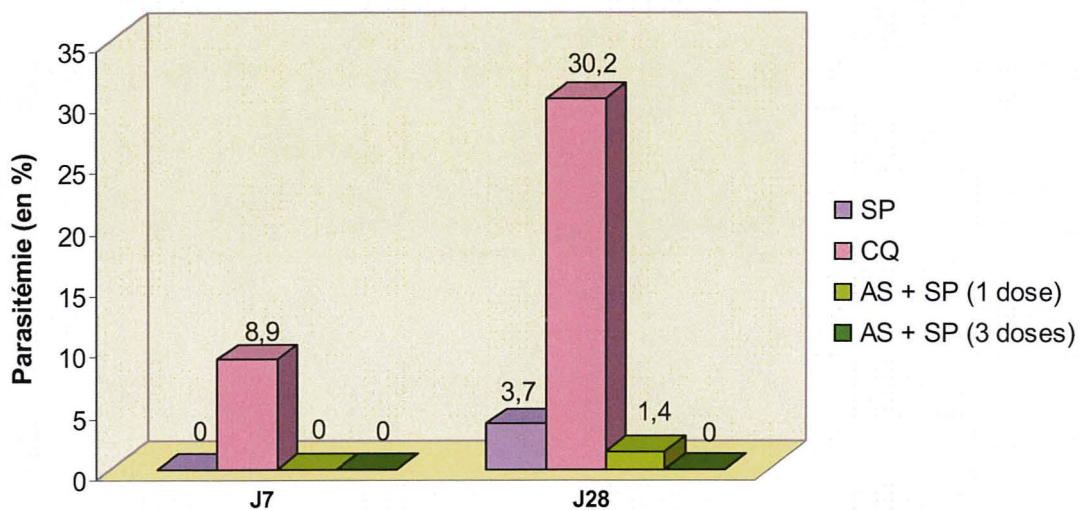


Figure 28. Parasitémie à J7 et J28 chez des patients traités par l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine [90]

SP : sulfadoxine-pyriméthamine ; CQ : chloroquine ;
AS + SP : artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine

Au Soudan, l'efficacité de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine a été comparée avec l'association artésunate + amodiaquine, dans le but de changer les protocoles de traitements. Le Coartem® n'a pas été envisagé en raison de son prix élevé. L'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine s'est montrée efficace à 97-98% alors que l'association artésunate + amodiaquine n'a été efficace qu'à 88-95%. Ainsi, l'utilisation des ACT est recommandée au Soudan, et plus particulièrement l'utilisation de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine [92].

Élimination gamétoctaire

En Gambie, l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine entraîne une meilleure élimination gamétoctaire que les molécules utilisées habituellement (Figure 29) [90].

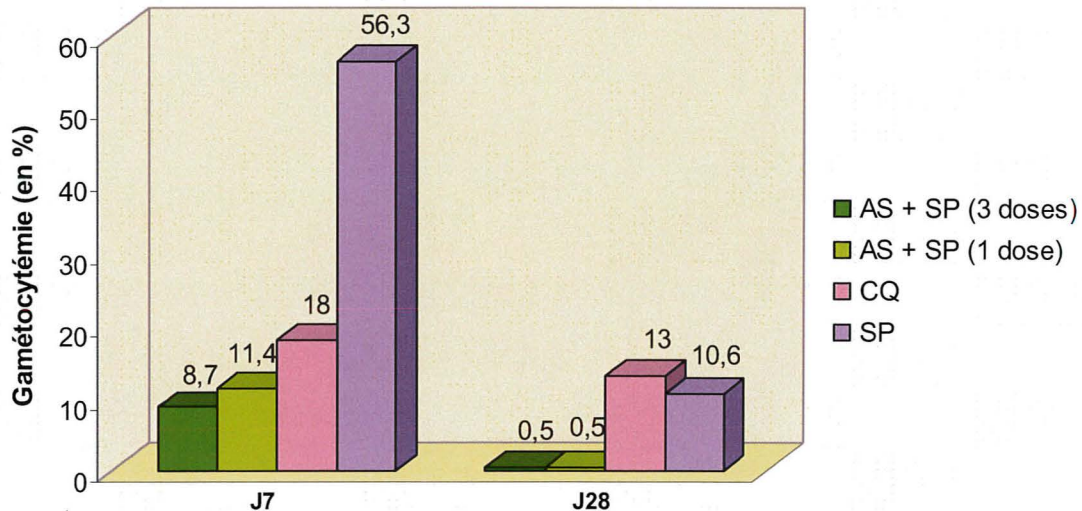


Figure 29. Gamétoctémie à J7 et J28 après un traitement par l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine [90]

AS + SP : artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine ; CQ : chloroquine ;
SP : sulfadoxine-pyriméthamine

L'usage de la sulfadoxine-pyriméthamine seule augmente la production de gamétoctes, un facteur qui peut augmenter la transmission et la propagation des résistances. En revanche, l'utilisation de l'association sulfadoxine-pyriméthamine + artésunate réduit le risque de transmission [91]. De plus, la sulfadoxine-pyriméthamine risque de perdre son efficacité dans les zones où elle est utilisée massivement (zone de résistance à la chloroquine). L'association de sulfadoxine-pyriméthamine et d'artésunate pourrait alors permettre de ralentir le délai d'apparition de résistances à la sulfadoxine-pyriméthamine. Cependant, on peut se demander si dans ce contexte de résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine, le recourt à l'association thérapeutique sulfadoxine-pyriméthamine + artémisinine est judicieux (avec tout ce que cela implique) ou s'il

vaudrait mieux recourir à d'autres associations. Il est important de tenir compte du fait qu'il serait extrêmement difficile d'éliminer du marché la monothérapie par la sulfadoxine-pyriméthamine car elle n'est pas chère, bien connue et produite par de nombreux fabricants de génériques [19].

L'augmentation du niveau de résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine a limité l'emploi de cette association, particulièrement dans les régions orientales de l'Afrique. Toutefois, elle peut toujours être considérée comme une option valable dans certains pays de l'Afrique de l'Ouest et d'autres régions où l'efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine n'est pas encore compromise par la présence de résistances [63].

× Schéma posologique recommandé

Des études ont permis d'évaluer l'efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine associée à l'artésunate selon deux schémas posologiques différents : traitement par l'artésunate en un seul jour ou en trois jours. Les échecs thérapeutiques à J14 sont moins importants avec 3 jours d'artésunate (1,6%) qu'avec un jour (3,7%) [91].

Actuellement, le traitement utilisant 3 jours d'artésunate est recommandé [69].










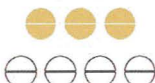




	J1	J2	J3
5-11 mois			
1-6 ans			
7-13 ans			
>13 ans			

Tableau VIII. Posologie recommandée lors de l'utilisation de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine [69]

 : comprimé de sulfadoxine-pyriméthamine (500mg/25mg) ;
 : comprimé d'artésunate (50mg)

- L'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine est indiquée dans les zones où la monothérapie à la sulfadoxine-pyriméthamine permet d'obtenir des taux de guérison >80% [69].
- Dans les zones de résistances à la sulfadoxine-pyriméthamine, il n'est pas recommandé d'utiliser cette association.
- Le schéma posologique utilisant 3 doses d'artésunate est préférable au schéma n'utilisant qu'une dose.

2.3.1.4 Artésunate + méfloquine

× Forme galénique

L'association artésunate + méfloquine n'existe pas sous forme d'association fixe, mais uniquement sous forme d'association libre commercialisée par le laboratoire Mepha (Figure 30).



Figure 30. Packaging de l'association artésunate + méfloquine commercialisée par le laboratoire Mepha [57]

× Efficacité

Pionniers en Asie du sud-est, l'association de méfloquine et d'artésunate a été certainement la plus utilisée et la plus étudiée. C'est une association libre qui est très efficace contre les *falciparum* multirésistants et bien tolérée, surtout lorsque l'on donne la méfloquine à J2 (diminution des vomissements) [93]. L'association de ces deux médicaments entraîne une amélioration clinique et parasitologique plus rapide qu'avec

la méfloquine seule (même à hautes doses) [93], et a permis la diminution de la résistance à la méfloquine le long de la frontière Thaï-Birmane [94].

La large utilisation de l'association artésunate + méfloquine sur la frontière entre la Thaïlande et le Myanmar a produit 4 effets principaux :

- L'efficacité de l'association a été supérieure à 95% à un moment où l'utilisation de la méfloquine à haute dose entraînait des échecs thérapeutiques de l'ordre de 25% [50]. Des contrôles postérieurs sur l'efficacité de cette association ont montré que les taux d'échecs se sont stabilisés pendant la période de 1993-1995 [93] ;
- Cette efficacité élevée se maintient depuis son introduction en 1992 [73] ;
- La transmission de *P. falciparum* a été diminuée grâce à l'action antigamétocytaire de l'artésunate, et une diminution de l'incidence du paludisme à *P. falciparum* a été notable [48, 50] ;
- La sensibilité *in vitro* de la méfloquine a augmenté, ce qui laisse penser que l'utilisation de cette association a inversé le processus de recul de la sensibilité à la méfloquine [50, 94].

Cette association est à présent utilisée en première intention au Cambodge et en Thaïlande [74]. Cependant, elle n'est pas considérée comme une option susceptible d'être utilisée en première intention en Afrique. On peut craindre en effet que la longue demi-vie de la méfloquine entraîne la sélection de parasites résistants dans les régions où la transmission est intense. En outre, on peut également redouter une augmentation des réactions indésirables à la méfloquine si l'association est utilisée sans surveillance pour le traitement à grande échelle du paludisme [63].

- L'association artésunate + méfloquine, déjà utilisée depuis plusieurs années dans les pays du sud-est asiatique, est très efficace.
- L'élimination lente de la méfloquine contre indique son emploi dans les régions hyperendémiques du continent africain.

Remarque :

L'efficacité et l'innocuité d'une association d'artésunate et de chloroquine ont été évaluées dans le cadre d'essais cliniques randomisés en Gambie [95] et à Sao Tomé et Príncipe [96].

Cette association a été bien tolérée sans susciter de réactions indésirables. Toutefois, les résultats révèlent un taux d'échec très important en ce qui concerne la chloroquine (> 60%) et une efficacité sous optimale de l'association, avec un taux de guérison de moins de 85%.

- L'association artésunate + chloroquine ne semble pas être une option valable dans les zones où il existe déjà une résistance de *P. falciparum* à la chloroquine.
- Elle reste cependant une option envisageable dans les zones de faible résistance à la chloroquine.

2.3.2 Les associations en développement

Il est possible que certaines des associations antipaludiques actuellement en cours de mise au point se révèlent extrêmement efficaces, sans danger et bien tolérées et qu'elles puissent être largement utilisées dans la presque totalité du monde. Il est important de noter que certains des constituants de ces associations n'ont encore jamais été utilisés en monothérapie pour le traitement du paludisme. Par conséquent, les résistances à ces nouvelles associations pourraient être plus lentes à se manifester [63].

2.3.2.1 Les associations à base de dihydroartémisinine et pipéraquline

× Dihydroartémisinine + pipéraquline (Artekin®)

La pipéraquline est une biquinoléine (deux molécules de chloroquine liées en une seule) active par voie orale à peu près équivalente à la chloroquine contre les parasites sensibles et largement plus efficace que la chloroquine contre les parasites résistants.

Cette association a été enregistrée en Chine sous le nom de Artekin® (Holleykin Pharmaceuticals, People's Republic of China). Elle est aussi enregistrée au Cambodge. Elle a été largement étudiée dans des études cliniques en Thaïlande, au Viêt-Nam, au Cambodge, et en Chine, y compris sur l'île de Hainan où la résistance à la pipéraquline est courante suite à une prophylaxie de masse [63].

Différentes études indo-chinoises ont montré son efficacité, avec à J28 des taux de guérison supérieurs à 95% [97, 98]. Le schéma recommandé est de 4 doses administrées sur 2 jours. Cette association est bien tolérée et il n'y a pas d'effets secondaires significatifs nécessitant l'arrêt du traitement [97].

Artekin® serait moins cher que Coartem®, environ la moitié du prix. Le coût total du traitement serait d'environ US \$ 1. Cependant, cette association n'a pas été incluse dans la liste des associations recommandées par l'OMS car elle n'est pas encore disponible en tant que formulation préparée selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). De plus, cette association n'a pas été suffisamment évaluée en Afrique [69].

*** Dihydroartémisinine + pipéraquline + triméthoprime (Artecom®)**

Une association à base de dihydroartémisinine + pipéraquline + triméthoprime (Artecom®) est produite en Chine sous forme d'association fixe. Cette association présente des avantages par rapport à l'association méfloquine + artésunate. Elle est efficace, meilleur marché, entraîne moins d'effets indésirables et existe sous la forme d'un seul comprimé [98]. Elle se révèle également très efficace au Vietnam [98], cependant la longue demi-vie de la pipéraquline constitue un élément préoccupant pour son implantation dans les zones de transmission intense, comme c'est le cas en Afrique [63].

Avant que l'Artecom® puisse être homologué au niveau international et pris en compte dans les politiques de traitement du paludisme non compliqué, un certain nombre de données toxicologiques précliniques plus détaillées ainsi que des données cliniques sur son efficacité seront nécessaires. Si les résultats sont positifs, l'Artecom® pourrait

constituer une association valable à usage généralisé, dont le prix pour une cure complète chez l'adulte se situe aux environs de US \$ 1,2 [63].

✖ **Dihydroartémisinine + pipéraquine + triméthoprime + primaquine (CV8®)**

Selon des essais effectués sur l'association CV8® (CV pour Chine-Vietnam), administrée à des patients selon un schéma posologique de 4 doses administrées pendant 3 jours, dans le sud et le centre du Vietnam, l'efficacité à J28 du traitement s'est maintenue au-dessus de 93%, y compris dans les zones où étaient présentes des souches multirésistantes. CV8® présente l'avantage d'être moins coûteux que l'association atovaquone-proguanil [99]. En effet, cette association coûte environ US \$ 1,3. Ce prix reste cependant trop élevé pour la plupart des populations africaines.

2.3.2.2 Pyronaridine + dérivé de l'artémisinine

La pyronaridine est utilisée dans le traitement du paludisme depuis les années 80. Elle a été synthétisée, développée et enregistrée en Chine.

Une étude réalisée au Cameroun a comparé l'efficacité et la tolérance de la pyronaridine par rapport à la chloroquine pour le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum*. L'efficacité de la pyronaridine chez les adultes a été de 100%. Comparativement, 42% d'échecs thérapeutiques sont survenus dans le groupe de patients traités par la chloroquine [100].

Une étude menée à Hainan (une zone de résistance de *P. falciparum* à la pyronaridine, due à sa large utilisation) a mis en évidence un taux de réponse clinique de 100% lors de l'utilisation d'une association comportant 400 mg de pyronaridine et 100 mg de dihydroartémisinine. Cette association était administrée une fois par jour pendant deux jours. Un schéma posologique comportant 400 mg de pyronaridine associé à 150 mg d'artéméthér ou 150 mg d'artésunate pendant deux jours a permis d'obtenir une efficacité clinique de 100%. Il n'existe pour l'instant aucune donnée sur son utilisation chez l'enfant de moins de 5 ans ou la femme enceinte, ni sur le passage de ces

molécules dans le lait maternel [63]. Des travaux complémentaires devront optimiser la posologie et améliorer les paramètres pharmacocinétiques. Cependant, le prix est à l'heure actuelle trop élevé.

2.3.2.3 Naphtoquine + dihydroartémisinine

La naphtoquine et la dihydroartémisinine ont été incorporées dans la même forme galénique à des fins expérimentales. Ce produit suscite de l'intérêt en raison des résultats des premières études cliniques selon lesquelles un taux de guérison clinique de 100% pourrait être obtenu suite à l'administration de deux doses en un seul jour. Les données cliniques relatives à ce produit sont d'un grand intérêt, mais l'absence de données précliniques, notamment sur la toxicité de la naphtoquine, rend difficile tout pronostic concernant l'avenir de ce produit [63].

2.3.2.4 Chlorproguanil-dapsone + artésunate

Le CDA®, association fixe de Chlorproguanil-Dapsone (Lapdap®) et d'Artésunate, résulte d'un partenariat entre Medicines for Malaria Venture (MMV), le laboratoire pharmaceutique GSK et WHO/TDR. Il constitue une option envisageable, mais des interrogations subsistent quant à la mise en place généralisée d'une monothérapie basée sur le LapDap®. En effet, cette association partage les mêmes mécanismes de résistances que ceux de la sulfadoxine-pyriméthamine ce qui pourrait réduire la durée de validité thérapeutique du CDA® [101]. Dans ces conditions, il n'est pas recommandé de mettre en place une monothérapie par le LapDap® en Afrique afin de ne pas compromettre la durée de validité thérapeutique du CDA®. Par ailleurs, dans l'objectif de mettre en place une association thérapeutique, il est toujours préférable d'utiliser un constituant qui n'a pas encore été utilisé en monothérapie [63].

3 Mise en œuvre en Afrique : stratégies et difficultés

L'avantage apporté par les associations thérapeutiques à base d'artémisinine en terme d'efficacité et de tolérance est aujourd'hui acquis et indéniable. D'autres facteurs restent néanmoins à prendre en considération : le coût, l'accessibilité et l'acceptabilité par les populations. Cette problématique n'est pas spécifique aux associations antipaludiques mais demeure un problème majeur que l'on rencontre fréquemment en Afrique. Il met en évidence l'importance de l'accessibilité géographique et financière des traitements ainsi que l'influence d'un accompagnement éducatif pour la mise en place de nouvelles recommandations de santé.

3.1 Aspects économiques

Le coût sensiblement plus élevé des associations constitue probablement le principal obstacle à la mise en oeuvre de cette stratégie, notamment en Afrique subsaharienne. En effet, l'efficacité d'une association thérapeutique dépend pour une grande part des antipaludiques la constituant qui doivent être abordables en terme de coût pour la population exposée au risque.

3.1.1 Le coût des associations à base de dérivés d'artémisinine

*** Quelques chiffres...**

Le coût des ACT est actuellement beaucoup plus élevé que celui des traitements de premier choix utilisés jusqu'ici (chloroquine par exemple) (*Tableau IX*).

Molécule(s)	Forme galénique	Prix moyen unitaire (US \$) [102]	Prix moyen par cure pour un adulte (US \$) [19]
<i>Méfloquine</i>	Comprimé	0,5	3,22
<i>Chloroquine</i>	Injectable	0,02	0,54
	Comprimé	0,005	0,072
<i>Sulfadoxine-pyriméthamine</i>	Comprimé	0,02	0,082
<i>Quinine</i>	Injectable	0,08	2,57
	Comprimé	0,025	1,35
<i>Artéméther-luméfathrine</i>	Comprimé	0,1	2,5
<i>Artésunate + méfloquine</i>	Comprimé	0,40	5,38
<i>Artésunate + amodiaquine</i>	Comprimé	0,06	Non communiqué
<i>Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine</i>	Comprimé	Non communiqué	2,24

Tableau IX. Prix indicatifs des différents traitements antipaludiques présents sur le marché [102, 19]

Ce tableau a été établi par l'OMS dans l'objectif de donner des renseignements sur les prix des médicaments utilisables pour le traitement du paludisme. Ceci permet aux gouvernements et aux organismes des Nations Unies de prendre des décisions concernant l'achat de ces produits. Cependant, la colonne indiquant le prix moyen unitaire (prix par unité indiquée, par exemple prix d'un comprimé de chloroquine) ne tient pas compte de certains points importants tels que les taxes ou encore le coût engendré par les systèmes d'approvisionnement. En conséquence, le prix d'usine, ici indiqué, représente souvent la moitié du prix final demandé au consommateur. Les prix indiqués sont des prix moyens. En effet, il est difficile d'établir un prix fixe car il varie considérablement d'un secteur public national à l'autre, du secteur privé au secteur

public et à l'intérieur même du secteur privé. Il existe également des différences de prix sensibles entre les génériques et les spécialités correspondantes et même entre les différentes marques d'un même médicament [102].

Entre US \$ 1,6 et 3,4 milliards seraient nécessaires pour donner à l'Afrique une chance de considérer une politique médicamenteuse basée sur les ACT [103]. Cependant, seule une petite partie de cette somme est disponible.

Les gens appauvris, qui représentent la majeure partie du fardeau du paludisme sur le continent noir, n'ont pas les moyens de dépenser beaucoup plus que ce qu'ils paient actuellement pour les traitements classiques. Même à prix coûtant, de nombreux pays ne disposent pas d'un budget suffisant, ni les malades de ressources suffisantes, pour se procurer les nouveaux traitements préconisés. Il devient alors indispensable que les dépenses soient subventionnées par les gouvernements, avec l'appui de donateurs internationaux. Ceci permettra de financer et de fixer les prix des polythérapies à base d'artémisinine, et parallèlement, de déployer des efforts afin de mettre au point de nouveaux antipaludiques à un prix abordable [74]. C'est avec de multiples partenaires, dont les laboratoires pharmaceutiques, que l'OMS s'efforce de réduire le prix des polythérapies à base d'artémisinine destinées aux pays en développement. Etant donné que le nombre toujours croissant de régions qui déploient ces nouvelles associations de médicaments, leur production devrait s'intensifier et leur prix diminuer grâce à l'augmentation des volumes de production et à la concurrence entre fabricants. Tout en encourageant la mise au point de nouveaux produits, RBM (Roll Back Malaria) travaille aussi en partenariat avec l'opération « Nouveaux médicaments antipaludiques ». Cette initiative publique privée a été créée pour stimuler et accélérer la recherche sur les médicaments innovants ayant des propriétés antipaludiques et pouvant être commercialisés à des prix abordables [74].

× Accord entre Novartis et l'OMS

En Mai 2001, suite à un accord avec l'OMS, Novartis s'est engagé à fournir le Coartem® à prix de revient au secteur public et aux Organisations Non

Gouvernementales (ONG) des pays où le paludisme est endémique [104]. Ce partenariat a été mis en place dans le but d'assurer que le Coartem® soit mis à la disposition du plus grand nombre de patients qui en ont besoin. Un groupe d'experts de l'OMS examine les demandes de Coartem® et l'OMS achète le médicament pour les pays d'endémie, les institutions des Nations Unies, les organisations bilatérales et les ONG. L'association artéméther-luméfantrine est tout de même vendue sous deux noms, et à des prix différents : Riamet® est destiné aux pays industrialisés (US \$ 54,5 pour 24 comprimés, soit un traitement adulte), et Coartem® est destiné aux pays en développement (US \$ 2.80 pour 24 comprimés par traitement pour un adulte) [105].

*** Au niveau des particuliers**

Une étude réalisée en Tanzanie montre que les familles vivant dans une zone où s'observe une très forte résistance à la monothérapie sont disposées à payer davantage pour se procurer des associations médicamenteuses plus efficaces comportant des dérivés d'artémisinine. Ces montants restent toutefois nettement inférieurs aux prix réels des nouveaux médicaments [106]. Pour que les associations médicamenteuses comportant de l'artémisinine puissent avoir un véritable effet, il paraît indispensable de subventionner ces traitements. Le coût des antipaludiques est l'un des multiples facteurs complexes déterminant le marché de la thérapeutique antipaludique au niveau local, national, et international.

3.1.2 Financement des associations à base de dérivés d'artémisinine

Les gouvernements des pays impaludés représentent actuellement les principales sources de financement des programmes nationaux de lutte antipaludique. En Afrique, ils fournissent 71% des contributions financières nécessaires au contrôle du paludisme [1].

Le Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme (FMSTP) a été créé en 2001. Il est chargé d'attirer, de gérer et de dégager des fonds pour lutter contre ces trois maladies. Il s'agit d'un mécanisme de financement, qui n'a pas en charge la

mise en œuvre des programmes, celle-ci étant dévolue aux experts locaux. Depuis 2001, le Fonds Mondial a obtenu des engagements financiers à hauteur de US \$ 8,6 milliards jusqu'à 2008. Etant donné l'impact démesuré de ces trois maladies en Afrique, 60% des fonds approuvés lors des cinq premières séries financeront des programmes en Afrique subsaharienne et 26 % des fonds approuvés par ces séries sont destinés à la lutte antipaludique (*Figure 31*) [107]. Ce Fonds Mondial, qui a accordé ses premiers crédits pour la lutte contre le paludisme en 2003, est actuellement une source de financement internationale importante [1].

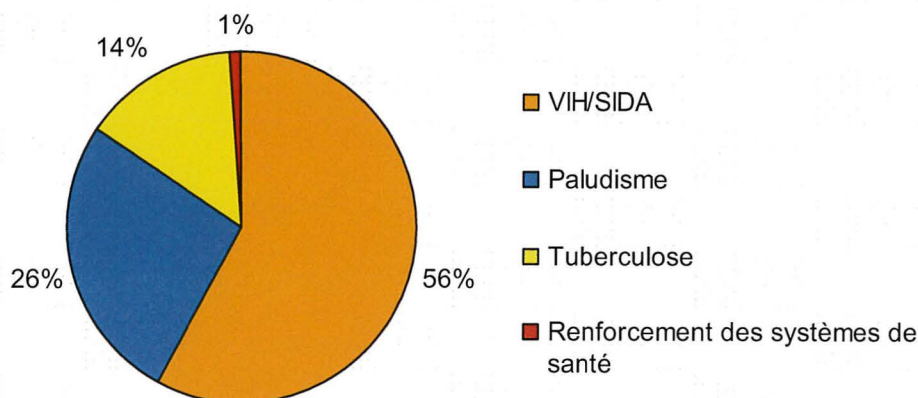


Figure 31. Financement du Fonds Mondial par maladie [107]

Le Fonds Mondial a financé le passage aux polythérapies à base d'artémisinine dans 36 pays et a permis la distribution de 264 millions de traitement à base d'artémisinine [107].

Au cours des quatre premiers cycles de financement, US \$ 230 millions ont été dégagés sur 5 ans pour les propositions d'achat d'ACT dans les pays d'Afrique approuvés par le Conseil d'administration du Fonds [74]. Les pays concernés ont été priés de demander les traitements les plus efficaces pour faire reculer le paludisme. Des mesures sont prévues en vue du passage aux ACT des pays ayant bénéficié de fonds pour s'approvisionner en chloroquine ou en sulfadoxine-pyriméthamine en cas de résistances

avérées à ces médicaments. Cependant, le coût estimé des besoins mondiaux en ACT est sensiblement supérieur au niveau actuel de financement des ACT par le Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme. Il est donc important d'accroître les ressources financières pour l'achat d'ACT afin d'encourager les pays endémiques à adopter ces traitements efficaces, ainsi que pour stimuler le marché.

Le fait que le Conseil du Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme ait approuvé le financement de projets présentés par des pays endémiques en vue de « faire reculer le paludisme », dont beaucoup préconisent l'utilisation des polythérapies à base d'artémisinine, est une avancée notable. Suite à la première série de subventions accordées à la Zambie et à la Tanzanie (Zanzibar) au titre du déploiement des polythérapies à base d'artémisinine, de plus en plus de projets émanant de pays africains ont été approuvés lors de la soumission des séries ultérieures afin de mettre en place des politiques basées sur ces polythérapies. Cela s'est traduit par une augmentation de plus de 300% des crédits mis à disposition par le Fonds Mondial pour l'achat de polythérapies à base d'artémisinine dans les pays africains. Si elle persiste, cette tendance est porteuse d'un grand espoir [74].

3.1.3 Rapport coût/efficacité

Bien que la mise en place des associations à base d'artémisinine représente un coût plus élevé, il convient de mettre en balance ces dépenses avec les économies indirectes potentiellement générées par une réduction de la morbidité et des frais occasionnés par le traitement des recrudescences.

L'utilisation des antipaludiques doit être optimisée dans le but d'augmenter la probabilité de réaliser tous les bénéfices potentiels des associations thérapeutiques. L'implantation de ces polythérapies nécessite sans aucun doute de prendre des mesures complémentaires onéreuses telles que le renforcement des règlements pharmaceutiques, l'introduction de packagings attirants, et l'amélioration de l'éducation des consommateurs. Bien que le coût soit intéressant au regard de l'efficacité thérapeutique, du développement des résistances et de la réduction de la transmission, le besoin d'un

financement public représente tout de même un obstacle à l'implantation des associations en Afrique subsaharienne.

Il est difficile d'appliquer le critère relatif au rapport coût/efficacité dans la plupart des systèmes de réglementation des produits pharmaceutiques. Toutefois, en utilisant de plus en plus les divers outils de l'économie pharmaceutique, certains pays commencent à étudier la possibilité d'évaluer les produits non seulement d'après les critères traditionnels d'efficacité, d'innocuité et de qualité, mais aussi en fonction de leur rapport coût/efficacité. Les compétences et le soutien de l'OMS sont au demeurant précieux dans ce domaine.

Le facteur temps constitue une contrainte importante dans ce processus : un changement s'impose désormais dans plusieurs pays où la chloroquine est devenue moins efficace. Le passage de la chloroquine à la monothérapie par la sulfadoxine-pyriméthamine suscite une profonde inquiétude car il est possible qu'il remette en cause l'intérêt futur d'un certain nombre d'associations à base d'artémisinine, notamment l'association d'artésunate et de sulfadoxine-pyriméthamine. Il est nécessaire d'obtenir des informations sur l'efficacité de la chloroquine ou de l'amodiaquine associées à la sulfadoxine-pyriméthamine comme mesure provisoire éventuelle parallèlement à l'évaluation et l'amélioration du rapport coût/efficacité des associations thérapeutiques à base d'artémisinine dans le contexte africain. Pour l'analyse du rapport coût/efficacité, il est important de prendre en compte les coûts supplémentaires et les effets sanitaires consécutifs à la mise en œuvre de l'intervention, comparativement, soit au *statu quo*, soit à une intervention d'un autre genre.

Un changement de politique et la mise en œuvre d'une stratégie basée sur les polythérapies entraînent des coûts directs et indirects pour les services de santé. Afin de bien évaluer les conséquences économiques d'un tel changement de politique thérapeutique, il est important de comparer ces coûts à ceux qu'impliquerait le renoncement à un changement de politique (coûts auxquels peuvent s'en ajouter d'autres résultant des échecs thérapeutiques, de la nécessité de traiter à nouveau, ou de traiter des infections évoluant vers des formes graves, et ce sans compter la perte de productivité et la mortalité).

La majorité des stratégies curatives fondées sur une association thérapeutique étant plus coûteuses et plus complexes, le succès de ces associations thérapeutiques est largement conditionné par la présence d'un système de santé fonctionnel plus exigeant en terme d'infrastructures, d'équipements et de niveau de compétence du personnel.

Au Kwazulu-Natal, l'introduction de l'association artéméther-luméfantrine aurait permis de réaliser une économie d'environ US \$ 200 000 en 2002. En effet, cette économie est expliquée par l'augmentation des taux de guérison et la réduction de la transmission du paludisme. Cependant, ces considérations sont à envisager avec précaution dans les régions où la transmission du paludisme est plus intense [108].

3.2 Acceptabilité

L'acceptabilité d'un nouveau traitement dépend en partie de la complexité du schéma posologique. La présentation dans une seule et même forme galénique, un emballage approprié, un schéma posologique simple et une durée de traitement optimisée sont autant de facteurs qui portent un effet positif sur l'observance du patient.

3.2.1 Observance

3.2.1.1 Forme galénique et packaging

L'acceptabilité d'une stratégie thérapeutique par un patient donné dépend des caractéristiques effectives du médicament (efficacité, demi-vie et effets secondaires) ainsi que de celles perçues par le patient (présentation du produit, goût, couleur).

Le mésusage des médicaments est courant. Notons que les associations seront plus vulnérables si la stratégie nécessite de prendre plusieurs médicaments en même temps (co-administration) plutôt que d'avoir les composants de l'association ensemble dans le même comprimé (co-formulation). Dans le cas d'associations telles qu'artésunate + méfloquine ou artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine, la prise s'effectue avec deux comprimés distincts. Les patients sont donc tentés de prendre uniquement le dérivé

d'artémisinine responsable d'une amélioration rapide des symptômes et ce, seulement durant quelques jours. Cela entraîne non seulement des échecs thérapeutiques, mais aussi une augmentation du risque d'émergence de résistances. Certaines stratégies ont pour but d'améliorer l'utilisation des médicaments. Pour cela elles prennent en compte ces problèmes et expliquent l'influence du packaging.

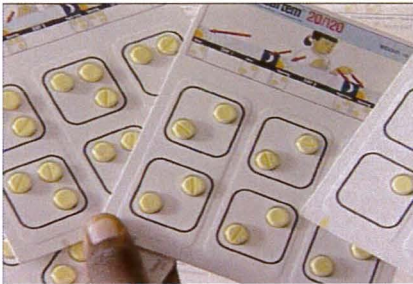


Figure 32. Différents blisters de Coartem® en fonction du poids du patient [109]

Le Coartem® est la seule association à base de dérivés d'artémisinine présentée sous forme d'association fixe. Dans ce cas, les deux molécules de l'association sont comprises dans le même comprimé. Le packaging est adapté à chaque tranche d'âge et réalisé en sorte que le traitement soit plus compréhensible (Figure 32). En effet, le nombre de comprimés nécessaires à chaque prise est isolé à l'intérieur d'un cadre qui détermine une dose. Cette présentation permet d'éviter les confusions et incite les gens à terminer leur traitement car chaque plaquette contient le nombre de comprimés nécessaires à un traitement complet.

Lors d'une étude réalisée au Myanmar, 99% des patients prennent les deux comprimés lorsque l'artésunate et la méfloquine sont dans le même blister, en comparaison des 3,6% de patients qui prennent la méfloquine en plus de l'artésunate lorsque les deux médicaments sont séparés [110]. Cela souligne l'importance de créer des blisters contenant la dose journalière.

Dans l'idéal, les éléments des associations devraient se présenter sous la forme d'un comprimé ou d'une capsule unique (co-formulation) qui simplifierait la prescription et

l'observance au traitement. Dans ce cas, on considérerait alors qu'il s'agit d'un nouveau médicament, ce qui nécessite des études pharmacocinétiques et toxicologiques coûteuses pour son homologation. Une autre possibilité, plus simple mais moins satisfaisante, consisterait à séparer les éléments dans un conditionnement en plaquettes thermoformées. L'homologation serait alors plus facile, tout en sachant que les médicaments de l'association doivent recevoir chacun l'agrément de l'autorité de réglementation. La double prescription reste la méthode la moins onéreuse mais l'observance est alors plus difficile à établir.

3.2.1.2 Schéma posologique et durée de traitement

Afin d'obtenir des bénéfices des associations médicamenteuses et protéger les composants, une complète adhérence au traitement est nécessaire. Les modèles de longue durée, les schémas complexes et une mauvaise compréhension des causes et moyens d'adhésion aux traitements recommandés contribuent à une observance médiocre. Seules les perceptions de bien être peuvent jouer un rôle sur l'adhérence : si les symptômes ont diminué avant la fin du traitement, celui-ci risque d'être interrompu et l reliquat conservé par les patients pour une fois suivante [111]. Ce cas est souvent rencontré avec les dérivés de l'artémisinine car l'amélioration clinique apparaît souvent aux alentours du deuxième jour. D'une manière générale, l'adhérence à un traitement de plusieurs jours est particulièrement mauvaise. En effet, les patients qui doivent prendre 3 doses d'ACT sont moins observants face au traitement complet que ceux qui ne doivent prendre qu'une seule dose de sulfadoxine-pyriméthamine.

D'autres éléments doivent être pris en compte en ce qui concerne l'observance. Par exemple, le Coartem® doit être pris avec de la nourriture riche en graisse pour améliorer son absorption intestinale. Or la plupart des pays touchés par le paludisme souffrent aussi de malnutrition, ce qui intervient dans l'efficacité du traitement.

Les traitements comprenant des molécules ayant une courte demi-vie (inférieure à un jour) doivent être pris pendant 6 à 7 jours. Les composants ayant une longue demi-vie (supérieure à cinq jours) ont l'avantage de permettre un traitement de 1 à 3 jours. Ceci

souligne l'intérêt d'associer aux dérivés de l'artémisinine une molécule de longue demi-vie afin de diminuer la durée de traitement. Une monothérapie à base d'artémisinine dure 7 jours. Etant donné que les patients se sentent mieux après 1 ou 2 jours, il est difficile pour eux de respecter la durée complète du traitement. Lorsque l'artémisinine est administrée en association avec un autre antipaludique efficace, et de longue durée d'action, la durée du traitement est réduite à 3 jours. Ceci met en évidence l'importance des polythérapies à base d'artémisinine par rapport aux monothérapies.

Lors d'une étude menée en 2001 dans une province d'Afrique du Sud, le Kwazulu-Natal, 96% des patients ont déclaré avoir suivi intégralement le traitement de 6 doses d'artéméther-luméfantrine. Soulignons tout de même que lors de cette étude, les 6 doses de l'association nécessaires au traitement complet étaient disponibles à l'intérieur d'un blister individuel [52]. Ceci met bien en évidence que les patients sont disposés à suivre un traitement un peu plus long tant que les conditions requises sont présentes.

Il est essentiel d'optimiser l'observance des ACT. Cela implique non seulement d'améliorer le conditionnement des médicaments et de les proposer à des prix abordables, mais également de former des agents de santé afin de renforcer l'éducation et l'information des patients.

3.2.2 Pratiques médicamenteuses

Les associations thérapeutiques sont menacées par des mauvaises pratiques médicamenteuses qui sont les suivantes :

- Une automédication répandue en Afrique ;
- Le risque de voir l'un des médicaments de l'association pris en monothérapie.

3.2.2.1 Automédication

L'automédication est courante en Afrique : jusqu'à 94% des participants à diverses enquêtes s'automédiquent pour le traitement du paludisme [111]. Les patients atteints

de cette maladie sont souvent amenés à consulter uniquement après un échec thérapeutique effectué à la maison. Au Burkina Faso, une zone de haute transmission, 69% des personnes faisant face à un épisode de paludisme se soignent avec des médicaments disponibles à la maison [112]. Ce genre de situation risque de mener à l'utilisation de posologies insuffisantes et d'associations thérapeutiques inadaptées qui, en fin de compte, provoquent des échecs thérapeutiques, un risque de paludisme grave, des coûts excessifs pour les patients ainsi que, potentiellement, l'accélération du développement des résistances.

3.2.2.2 Risques liés aux monothérapies

L'utilisation des dérivés de l'artémisinine en monothérapie est la principale menace à la stratégie des ACT. Le défi est de s'assurer qu'elles se mettent en place de la façon la moins propice au développement de résistances en s'assurant qu'elles soient utilisées en association avec d'autres antipaludiques efficaces. Cependant, il est particulièrement difficile d'éliminer l'utilisation de médicaments en prise unique. Ceci continue à exercer une pression médicamenteuse sur les parasites et compromet l'efficacité des associations qui utilisent le même médicament en tant que partenaire aux dérivés de l'artémisinine. Par exemple, si on choisit l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine, poursuivre l'utilisation de la sulfadoxine-pyriméthamine en monothérapie risque de rapidement induire des résistances et compromettre alors l'usage de l'association. Ceci souligne l'importance de promouvoir les ACT gratuitement ou à un prix inférieur aux principaux médicaments concurrents. De cette manière, avec un prix plus accessible, les patients seront plus déterminés à utiliser les associations plutôt que les monothérapies.

L'usage à grande échelle de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine sur le continent africain a provoqué une élévation des niveaux de résistances. Dès lors, n'est-il pas légitime de penser que la même chose risque de se produire avec les dérivés de l'artémisinine ? En effet, ce risque est important s'ils sont employés en monothérapie. C'est pourquoi l'OMS recommande clairement l'utilisation des dérivés d'artémisinine en association [63]. Associer les dérivés d'artémisinine avec un autre antipaludique

efficace, contribuera à les protéger contre la pharmacorésistance. De même, étant donné que les autres médicaments encore efficaces sont peu nombreux, il est logique de les utiliser conjointement avec des dérivés d'artémisinine pour accroître leur longévité.

Dans de nombreuses régions d'Afrique, certains dérivés d'artémisinine sont déjà largement disponibles en monothérapie (et non comme éléments d'associations) dans les pharmacies privées pour les patients fortunés. Cette réserve de monothérapie favorise le développement de la pharmacorésistance. La disponibilité des ACT dans des structures de santé publiques permettrait de fixer une norme thérapeutique et de réduire l'usage inadéquat de la monothérapie aux dérivés d'artémisinine. D'autant plus que des taux de recrudescence beaucoup trop élevés (supérieurs à 25%) ont été constatés après un traitement de moins de 7 jours par une monothérapie à base de dérivés de l'artémisinine [45].

Afin de limiter au maximum l'utilisation de dérivés d'artémisinine en monothérapie, l'OMS demande aux laboratoires pharmaceutiques de cesser de commercialiser et de vendre des antipaludiques ne comportant comme seul principe actif que l'artémisinine pour le traitement du paludisme simple [113].

3.2.3 Contribution du système politique

Mis à part les pratiques médicamenteuses, il existe d'autres domaines dans lesquels une amélioration est capitale pour une mise en œuvre réussie des associations thérapeutiques. Ils concernent les aspects généraux de la mise en œuvre d'une politique de traitement. Il s'agit notamment de la formation des agents de santé, de la confiance accordée par le public aux établissements de soins et de leur fréquentation par la population, de l'existence d'un approvisionnement fiable en médicaments, de la réglementation officielle du secteur privé et de l'existence d'un bon contrôle de qualité afin d'éviter la pénétration de produits contrefaits dans les circuits de distribution. Moyennant l'aide d'organismes extérieurs, la mise en œuvre à court terme des associations est sans doute réalisable dans des zones déterminées. Toutefois, beaucoup d'efforts et de ressources sont nécessaires pour mettre en place des politiques de

traitements et des programmes durables dans les régions isolées où les services sont parfois médiocres [28].

*** Rôle majeur du secteur privé**

En Afrique subsaharienne, les traitements sont pris pour la plupart en dehors du secteur privé [111], et les sources non officielles, telles que les marchands de rue et les marchés, comptent pour environ 50 % [114]. Il est donc clair que si la stratégie des associations pour diminuer les résistances et la transmission dépend d'une exposition massive de *falciparum*, le secteur privé et le secteur public sont tous les deux impliqués, incluant le maximum de sources non officielles.

Le secteur privé possède un rôle majeur pour fournir à l'Afrique un traitement antipaludique. Cependant, il rencontre trois problèmes essentiels qui influent sur l'efficacité des associations thérapeutiques : mauvaises pratiques de prescriptions, maintien de l'approvisionnement de la majorité des composants médicamenteux en monothérapie, vente de médicaments de mauvaise qualité. Le traitement du paludisme réalisé dans le secteur privé est caractérisé par un mauvais conseil et un mauvais dosage des médicaments fournis par les vendeurs. Il arrive même que le vendeur ne délivre qu'un seul comprimé au lieu du traitement complet. Ceci reflète un empressement ou une nécessité économique de la part du vendeur de distribuer des médicaments inadéquats, et, fréquemment, une incapacité de la part du patient d'acheter la totalité du traitement [114]. Lorsque les associations médicamenteuses sont co-administrées plutôt que co-formulées, les composants de l'association risquent fort d'être vendus seuls, surtout si le consommateur voit des effets rapides avec l'un des composants et pas avec l'autre.

Le secteur privé a aussi un rôle majeur à jouer pour que les circuits de distribution des médicaments soient dans la ligne de la politique de santé publique et que le traitement recommandé puisse être obtenu dans tous les lieux où la population est susceptible de venir se faire soigner.

*** Changement de politique de traitement**

En raison du coût et des incertitudes impliquées dans le changement de politique vers les associations à base d'artémisinine, beaucoup de pays tardent pour prendre la décision ou choisissent une option intermédiaire telle que la sulfadoxine-pyriméthamine seule, ou l'association de deux médicaments qui ne dérivent pas de l'artémisinine telle que la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine. De plus, chaque changement nécessite un investissement en terme de ressources humaines et financières et les changements fréquents risquent d'entraîner une confusion dans le public et une perte de crédibilité envers les politiciens [115]. Ceci met en évidence l'importance d'effectuer un changement justifié de politique.

Les associations à base d'artémisinine restent pour l'instant beaucoup plus chères que les traitements standards. De plus, les stocks sont encore très limités. Cependant, ces obstacles peuvent être surmontés. En réalité, le financement des ACT pour toute l'Afrique est économiquement possible, tout comme l'est techniquement, l'augmentation de la production. Ce qui manque principalement, c'est la volonté politique de le faire.

3.3 Accessibilité

L'accessibilité au médicament est un élément déterminant de toute politique de santé. Les politiques pharmaceutiques doivent donc garantir cette accessibilité en rendant le médicament disponible pour tous. Un système efficace d'accessibilité aux antipaludiques nécessite la participation de diverses parties prenantes, depuis les pouvoirs publics jusqu'au secteur privé, en ce qui concerne les achats, la production, le stockage et le transport ainsi que la délivrance des produits au malade.

3.3.1 Production des associations

3.3.1.1 Comment sont produites les associations ?

L'artémisinine est une matière première d'origine végétale, substance brute extraite d'une plante faisant partie de la famille des armoises. On utilise le plus souvent *Artemisia annua* pour l'extraction de l'artémisinine, mais l'espèce *Artemisia apiacea* en renferme également [38].

La culture de la plante demande au minimum 6 mois auxquels se rajoutent 2 à 7 mois, pour extraire, traiter le principe actif et fabriquer le produit final (exemple de la production du Coartem®, encadré ci-dessous).

Production du Coartem® [41] :

Janvier-Juillet : les graines d'*Artemisia annua* sont semées au début de l'automne en serre, les plants sont installés en terre en janvier.

Juillet : récolte manuelle de la plante

Août : extraction et purification de l'artémisinine

Septembre-Octobre : synthèse chimique de l'artéméther puis association à la luméfántrine pour former le Coartem®

Novembre-Février : réalisation des opérations pharmaceutiques (granulation, packaging)

Le taux actuel en artémisinine des plantes collectées en Chine ou au Vietnam est de l'ordre de 0.1 à 0.6 % [38], ce qui met en évidence les quantités considérables de plantes nécessaires à l'extraction de la substance active.

Les versions de synthèse des dérivés d'artémisinine sont également un élément important du développement des ACT puisqu'elles élimineraient l'étape de culture

d'*Artemisia annua* et d'extraction du principe actif, qui nécessite beaucoup de main-d'œuvre. Elles constitueront probablement un volet majeur de la prochaine phase de développement de nouveaux antipaludiques. Medicines for Malaria Venture (MMV) prévoit de mettre au point des peroxydes de synthèse et de l'artémisone en collaboration avec la société pharmaceutique Bayer. Ces produits pourraient être disponibles dans un avenir proche.

3.3.1.2 Où sont-elles produites ?

Jusqu'en 2005, *Artemisia annua* provenait principalement des régions montagneuses de Chine où pousse la plante à l'état sauvage. Cependant, une augmentation générale de la demande en ACT de plusieurs centaines de millions de traitements a été observée lors des années précédentes. Afin de produire de telles quantités, des volumes considérables de matières premières extraites d'*Artemisia annua* sont nécessaires. De manière à ne pas dépendre des risques liés aux facteurs climatiques qui peuvent avoir un impact sur la récolte de cette plante, il est important de diversifier l'emplacement géographique des zones cultivées. Par ailleurs, il est pertinent de développer les capacités de culture et d'extraction en Afrique, étant donné que la majorité des patients atteints de paludisme vivent sur ce continent. Ainsi, Novartis a établi un partenariat avec la société kényane East African Botanicals (EAB), afin d'augmenter considérablement la culture agricole d'*Artemisia annua* et l'extraction d'artémisinine [116]. Sur la base des commandes d'artémisinine de Novartis et du soutien financier et technique du groupe, EAB étend aujourd'hui sa surface cultivable d'*Artemisia annua* à plus de 1 000 hectares au Kenya, en Tanzanie et en Ouganda. Ajoutées aux terrains déjà cultivés situés pour la plupart en Chine, ces nouvelles plantations porteront la production agricole mondiale à environ 10 000 hectares. Novartis pourrait ainsi augmenter considérablement sa production pour 2005 et 2006 afin de dépasser les 100 millions de traitements en 2006 [116]. Ainsi, pour les cultivateurs africains, l'*Artemisia annua* représente une nouvelle source très prometteuse de revenus réguliers.



3.3.1.3 Qui produit actuellement les associations ?

✖ Producteurs asiatiques

Les chinois et les vietnamiens sont actuellement les principaux extracteurs et synthétiseurs de matières premières nécessaires à la fabrication des dérivés d'artémisinine. Au Vietnam, plusieurs de ces producteurs de matières premières investissent pour satisfaire aux normes internationales de fabrication des comprimés. En Chine, le fabricant Guilin est le seul qui produise des comprimés d'artésunate. Ces comprimés ne sont vendus qu'à des institutions à but non lucratif et à des gouvernements pour le marché public africain. Les comprimés d'artésunate fabriqués par la société Guilin sont inscrits sur la liste établie par l'OMS lors de son processus de pré-qualification [117].

✖ Producteurs européens

-Novartis, société basée à Bâle en Suisse, vend l'association fixe artémétherluméfantrine sous le nom de Coartem®. Cette association est elle aussi inscrite sur la liste de l'OMS.

-Sanofi-Aventis, société basée en France, vend sur le marché africain de l'artésunate, produit par le fabricant chinois Guilin, sous le nom d'Arsumax®. Elle propose en outre un co-blister d'artésunate et d'amodiaquine, Arsucam®, désormais disponible dans de nombreux pays africains [58].

-Mepha, société basée en Suisse, a mis au point une association d'artésunate et de méfloquine, Artequin®, destinée au marché asiatique [57].

✖ Producteurs africains

Les producteurs africains ont également leur rôle à jouer. Une conférence s'est tenue à Arusha, Tanzanie, du 6 au 8 juin 2005 afin de garantir un approvisionnement fiable en associations médicamenteuses comportant de l'artémisinine. Les participants à la

réunion ont cherché à élaborer des stratégies afin d'éviter toute pénurie consécutive à la forte augmentation de la demande en ACT. Les regards se sont alors portés vers l'Afrique orientale où les conditions sont favorables à la culture de la plante. Les résultats observés en Tanzanie, où la culture à grande échelle a commencé en 2004, sont encourageants. Par ailleurs, la culture de cette plante constitue une excellente occasion pour l'Afrique du point de vue de son développement économique [118].

3.3.2 Offre et demande

L'augmentation exponentielle du nombre de pays qui passent aux ACT entraîne un accroissement rapide de la demande en artémisinine et ses dérivés (Figure 33). La consommation mondiale en ACT est passée de quelques centaines de milliers de traitements en 2001 et 2002 à plusieurs dizaines de millions en 2005 [74].

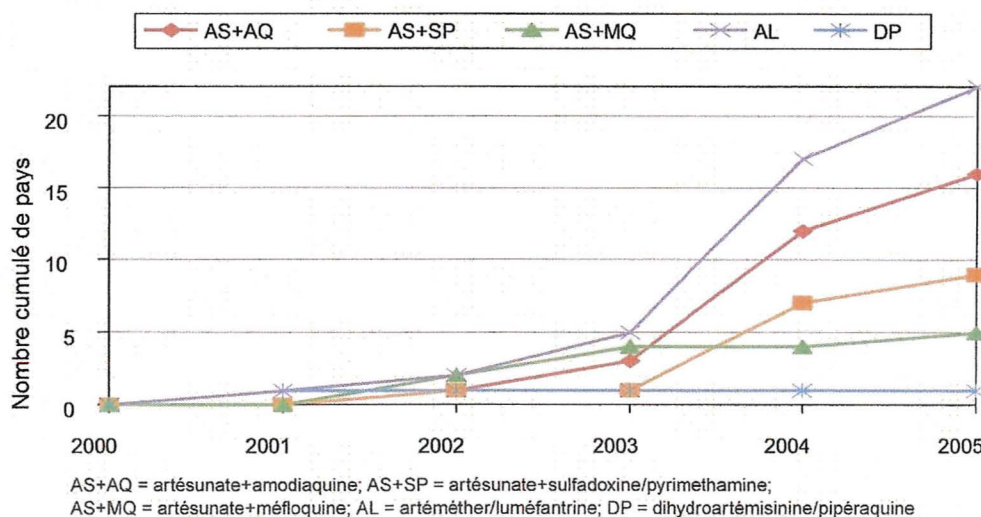


Figure 33. Evolution du nombre de pays ayant adoptés les ACT comme traitement de première intention (en nombre cumulé) [74]

Afin d'assurer un approvisionnement correct en ACT, il s'avère nécessaire de développer une stratégie globale de prévision des besoins en médicaments, ainsi qu'un système d'approvisionnement, de distribution et de financement. Ainsi, les différents

acteurs du partenariat Roll Back Malaria se partagent les tâches : l'OMS s'occupe de la prévision des besoins en médicaments, l'UNICEF et le Fonds Mondial de leur préachat, et les différents fabricants de leur production.

La plupart des pays touchés par le paludisme ont adopté une politique médicamenteuse basée sur les bithérapies (*Figure 34*).

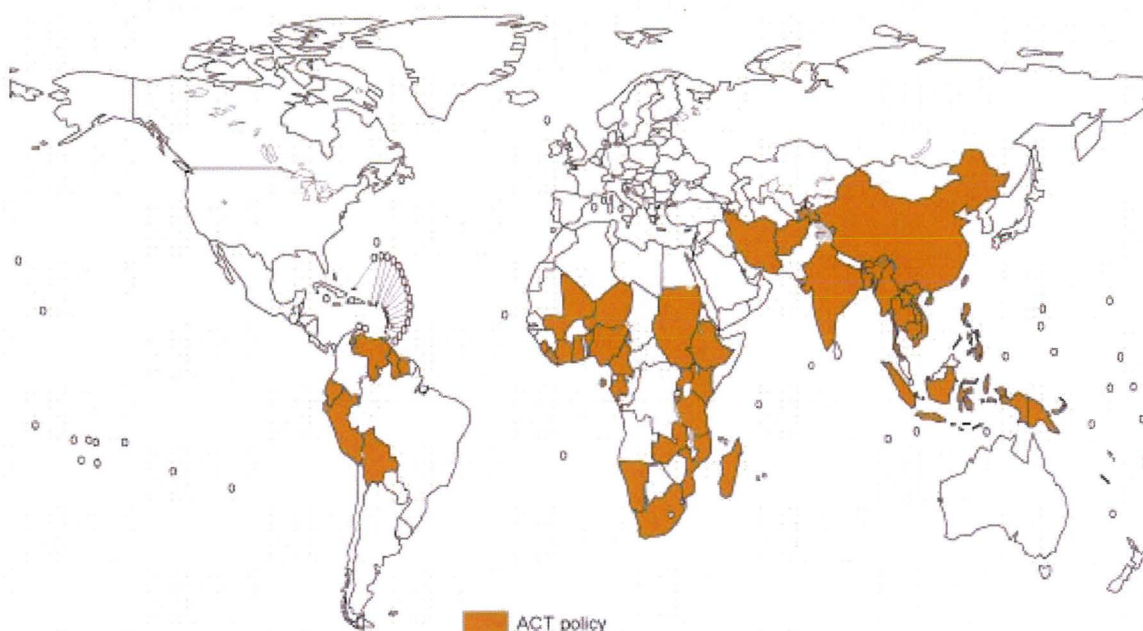


Figure 34. Pays ayant adoptés les ACT [1]

La culture ne pose pas de réels problèmes. Toutefois, faute de prévoir à temps l'augmentation brutale de la demande de ces produits pharmaceutiques pour permettre la production agricole, on pourrait se heurter à des ruptures passagères de stocks. Les besoins mondiaux en ACT doivent donc être prévus de façon fiable.

En ce qui concerne le Coartem®, association fixe d'artéméter et de luméfántrine, un accord a été passé, en 2001, entre l'OMS et le laboratoire pharmaceutique Novartis. L'OMS intervient ici en tant qu'intermédiaire entre Novartis et les pays en développement. Les pays passent leur commande auprès de l'OMS pour le nombre de

polythérapies nécessaires, qui passe à son tour la commande auprès de Novartis. Enfin, l'OMS s'occupe de l'approvisionnement. Pour rappel, ce sont les pays qui payent ces traitements, aidés par des financements bilatéraux ou multilatéraux tels que le Fonds Mondial.

Suite aux recommandations de l'OMS, beaucoup de pays endémiques ont introduit les ACT dans leur protocole national. Effectivement, en 2005, l'OMS a estimé à 53 le nombre de pays ayant adopté les ACT. Parmi ces 53 pays, 34 sont en Afrique, et 18 de ces pays Africains ont choisi le Coartem® (*Tableau X*). Les progrès ont malheureusement été quelque peu entravés par les difficultés d'approvisionnement en artémisinine.

<i>Pays</i>	<i>Association</i>	<i>Intention</i>
Burundi, Cameroun, Côte d'Ivoire, République Démocratique du Congo, Guinée Equatoriale, Gabon, Ghana, Guinée, Liberia, Madagascar, Sénégal, Sao Tomé et Príncipe, Sierra Léone, Soudan (Sud), Zanzibar	AS+AQ	1 ^{ere}
Angola, Benin, Burkina Faso, Comores, Ethiopie, Gambie, Guinée Bissau, Kenya, Mali, Namibie, Niger, Nigeria, Ouganda, Rwanda, Afrique du Sud (Kwazulu Natal), Tanzanie, Togo, Zambie	AL	1 ^{ere}
Côte d'Ivoire, Gabon, Mozambique, Soudan (Nord), Sao Tomé et Príncipe, Zanzibar	AL	2 ^{eme}
Mozambique, Soudan (Nord), Afrique du Sud (Mpumalanga)	AS+SP	1 ^{ere}

Tableau X. Pays africains ayant adopté les ACT [74]

AL : artéméther-luméfantrine ; **AS + AQ** : artésunate + amodiaquine ;
AS + SP : artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine

Suite aux nombreux changements de protocoles nationaux en faveur des ACT, une forte augmentation de la demande en bithérapies à base d'artémisinine était donc facilement prévisible. Cette demande concerne principalement le Coartem® étant donné que ce médicament a été inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. En effet, il représente actuellement 70% du marché mondial des ACT. Par ailleurs, en octobre 2004 a eu lieu à Nairobi, Kenya, une réunion entre l'OMS, le Fonds Mondial et les ministres de la santé des pays endémiques africains, afin de reprogrammer le financement des traitements antipaludiques, avec pour objectif d'accélérer l'utilisation des ACT. Malgré cela, le 1^{er} novembre 2004, l'OMS annonce qu'elle ne pourra pas fournir les quantités commandées pour 2005. La production n'arrive pas à répondre à la forte hausse des demandes. En 2004, l'OMS a commandé 10 millions de traitements. Pour 2005, la commande passe à 60 millions de traitements. Le 22 décembre 2004, Novartis déclare que sur les 60 millions de traitements dont elle avait garanti la production pour 2005, seuls 30 millions de traitements seront disponibles, et ce uniquement pour la deuxième partie de l'année [105]. Afin d'atteindre un tel niveau de production, Novartis a investi dans de nouvelles capacités de production et a conclu des contrats pour la fourniture de 11,6 tonnes d'artéméthér avec son partenaire chinois Kunming Pharmaceuticals Corporation (KPC) et de 15 tonnes d'artémisinine avec plusieurs autres fournisseurs en 2005. Toutefois, la majeure partie des commandes n'arrivera que dans la deuxième moitié de l'année, pour mener à une production qui, comme nous l'avons vu précédemment, atteindra les 30 millions de traitements de Coartem® en 2005 [76]. Cependant, étant donné le temps nécessaire à la culture de la plante, des incertitudes subsistent quant à l'aptitude de Novartis à se procurer les matières premières nécessaires.

Ainsi, l'immense augmentation de la demande en ACT exige une étroite collaboration entre l'OMS, les autres partenaires du programme Roll Back Malaria, les fournisseurs d'ACT et ceux de matières premières, afin que toutes les populations qui en ont besoin puissent y avoir accès facilement.

3.3.3 Qualité des associations

Les contrôles assurant la qualité des médicaments, la production selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et la surveillance de la qualité tout au long de la chaîne de distribution, constitue un élément fondamental lors de la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques. Il s'agit là d'une question importante en ce qui concerne l'artémisinine et ses dérivés, car la plupart des préparations ne sont pas produites selon les BPF et l'utilisation de contrefaçons est déjà répandue.

3.3.3.1 Processus de pré-qualification de l'OMS

En mai 2002, en collaboration avec d'autres institutions des Nations Unies, l'OMS a créé un processus international de présélection des produits et des fabricants entrant dans la composition des ACT. Ce processus est basé sur le respect des Normes Internationales recommandées de fabrication et de qualité. Il comporte deux étapes essentielles : l'évaluation du dossier médicamenteux et l'inspection des sites de fabrication.

Les produits et les fabricants qui respectent ces normes sont inclus dans une liste considérée comme fiable pour les achats effectués par les institutions des Nations Unies. Cette liste est destinée à guider les gouvernements, les ONG et autres partenaires, par exemple Le Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, qui achètent les ACT. Cette liste est mise à jour régulièrement et d'autres produits ou fabricants peuvent être ajoutés. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive des produits utilisés pour le traitement du paludisme, mais elle apporte une indication concernant les produits qui ont été évalués. Les produits et fabricants inclus actuellement dans la liste sont indiqués dans le tableau suivant (*Tableau XI*) [117] :

Dénomination Commune Internationale (DCI)^o	Dosage	Forme galénique	Fournisseur	Fabricant
<i>Artésunate</i>	50 mg	Comprimé	Sanofi-Synthelabo, Gentilly, France	Guilin Pharmaceutical Co. Ltd, Guangxi, Chine
<i>Artémether- luméfantrine</i>	20 mg 120 mg	Comprimé	Novartis Pharma, Basel, Switzerland	Beijing Novartis Pharma, Beijing, Chine
<i>Artésunate</i>	50 mg	Comprimé	Guilin Pharmaceutical Co Ltd	Guilin, Guangxi, Chine

Tableau XI. Liste des fournisseurs dont les associations à base d'artémisinine ont été considérées comme acceptables, en principe, pour l'approvisionnement par les organismes des Nations Unies [117]

Le système de pré-qualification implique que l'OMS a suivi l'évaluation du dossier de production ainsi que la procédure de fabrication, et que le résultat de cette évaluation a démontré l'acceptabilité de ce médicament pour son utilisation par les organisations des Nations Unies.

3.3.3.2 Contrefaçons et malfaçons

Les médicaments de qualité inférieure sont des produits dont la composition et les principes ne répondent pas aux normes scientifiques. Ils sont par conséquent inefficaces et souvent dangereux pour le patient. Le problème des médicaments contrefaits s'inscrit dans ce cadre de médicaments de qualité inférieure. La différence tient au fait qu'ils sont étiquetés frauduleusement de manière délibérée pour en dissimuler l'origine et la nature. La contrefaçon peut concerner des produits qui contiennent les principes actifs mais dans un emballage imité, ou d'autres principes actifs, ou encore aucun principe actif ou des principes actifs en quantité insuffisante. Les médicaments contrefaits sont

particulièrement présents dans les pays où le contrôle et l'application des réglementations pharmaceutiques ne sont pas optimaux, ce qui est principalement le cas en Afrique [119].

La contrefaçon, qui affecte toutes les classes de médicaments, concerne principalement les médicaments pour lesquels la demande est forte. C'est le cas notamment des antipaludiques en Afrique. Cette demande assure le maintien du commerce informel de la contrefaçon et de la malfaçon des antipaludiques, qui constituent la dernière étape des circuits de distribution des médicaments échappant au contrôle des autorités sanitaires. L'utilisation de ces médicaments de mauvaise qualité peut entraîner la mort, poser de sérieux problèmes de santé ou, dans le meilleur des cas, n'avoir aucune action thérapeutique. Les antipaludiques contrefaits ou de qualité inférieure contribuent également à l'accroissement spectaculaire de la résistance à ces médicaments. Ceci entraîne des incidences graves sur la santé et l'économie [119].

Une étude réalisée sur les antipaludiques et autres médicaments vendus au Nigeria a montré que 36% des échantillons n'étaient pas standard et que la plupart provenaient de sources non officielles. Certains ne contenaient pas de principe actif, d'autres avaient une substance active en mauvaise quantité, certainement dû à une mauvaise conservation [120]. En ce qui concerne les dérivés de l'artémisinine plus particulièrement, une enquête récente réalisée en Asie du sud-est a établi que jusqu'à 40 % des antipaludiques supposés contenir de l'artésunate ne contenaient en fait aucun principe actif et n'avaient aucun effet thérapeutique [121]. Le processus de présélection des médicaments utilisés pour lutter contre le paludisme constitue une contribution majeure de l'OMS à l'amélioration de la qualité des médicaments. Par ailleurs, afin d'endiguer la circulation et l'utilisation des antipaludiques contrefaits, l'OMS prévoit de renforcer la collaboration avec les autorités nationales et internationales chargées de la santé et de la réglementation pharmaceutique.

Thèse soutenue par Valentine GRIFFITHS

LES ASSOCIATION THERAPEUTIQUES A BASE D'ARTEMISININE : PLACE DANS LE
TRAITEMENT DU PALUDISME EN AFRIQUE

CONCLUSION

Malgré les progrès thérapeutiques, le paludisme reste une maladie mal contrôlée. En effet, les résistances des parasites aux principaux antipaludiques utilisés actuellement se sont développées partout dans le monde et particulièrement en Afrique. Tout doit donc être fait pour limiter l'élargissement de ces résistances. Pour cela, l'utilisation de l'artémisinine et de ses dérivés a donné de bons résultats, notamment en Asie du sud-est. Effectivement, l'artémisinine et ses dérivés sont des antipaludiques à action rapide et ils sont efficaces dans le paludisme à *P. falciparum* y compris dans les cas de polypharmacorésistances. Cette classe d'antipaludiques constitue actuellement le seul groupe pharmacologique contre lequel *P. falciparum* n'a pas encore développé de résistance. Cependant, ces médicaments ayant une demi-vie brève, il est recommandé de les utiliser en association avec d'autres antipaludiques à action plus longue. De plus, les bithérapies augmentent le coût du traitement ce qui limite l'accès à ces nouveaux produits. Il en est de même en ce qui concerne leur utilisation. En effet, les molécules sont rarement disponibles dans la même forme galénique, ce qui complique leur utilisation et diminue l'observance. Actuellement, seule l'association artéméther-luméfantrine (Coartem®) se présente sous forme d'association fixe, les deux molécules étant présentes dans la même forme galénique. Enfin, autre difficulté non négligeable, l'Afrique doit faire face à l'immense problème des contrefaçons et malfaçons des médicaments, dont les antipaludiques sont très souvent la cible.

Même s'il est encore trop tôt pour pouvoir réellement apprécier l'impact des efforts entrepris en terme de thérapeutique antipaludique, l'efficacité des bithérapies contenant un dérivé de l'artémisinine permet de penser que leur utilisation, couplée aux moyens de prévention contre les piqûres de moustiques (moustiquaires imprégnées, etc...) entraîneront une diminution sensible de la morbidité et de la mortalité imputable au paludisme.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN

P. DEMENGE

LE PRESIDENT DE THESE

Bibliographie

- [1] **RBM.** <http://rbm.who.int>. World Malaria Report 2005. Consulté le 02/12/05.
- [2] **RBM.** <http://www.rbm.who.int>. Infosheet 1: What is malaria? Consulté le 9/10/05.
- [3] **Anonyme.** www.bioltrop.org/08-diagparasito/anophele.jpg . Consulté le 5/01/06
- [4] **Anonyme.** <http://www.cite-sciences.fr>. Paludisme: un nouveau départ. Consulté le 1/02/06.
- [5] **RBM.** <http://www.rbm.who.int>. Infosheet 3: Malaria in Africa. Consulté le 9/10/05
- [6] **The Global Fund.** http://www.theglobalfund.org/en/files/about/replenishment/disease_report_fr.pdf. VIH et SIDA, tuberculose et paludisme : bilan et impact des trois maladies. 2005. Consulté le 20/02/06.
- [7] **RBM.** <http://www.rbm.who.int>. Infosheet 10 : Economic costs of malaria. Consulté le 9/10/05.
- [8] **Gallup JL, Sachs DJ.** The economic burden of malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **64**, suppl 1-2: 85-96.
- [9] **Sachs J, Malaney P.** The economic and social burden of malaria. *Nature* 2002; **415**: 680-685.
- [10] **Malaney P, Spielman A, Sachs J.** The malaria gap. *Am J Trop Med Hyg* 2004; **71**: 141-146.
- [11] **Wellens TE, Plowe CV.** Chloroquine-resistant malaria. *J Infect Dis* 2001 ; **184** : 770-776.
- [12] **Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick SR.** Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis* 2002; **2**: 209-218.
- [13] **Maguire JD, Sumawinata IW, Masbar S et al.** Chloroquine-resistant *Plasmodium malariae* in south Sumatra, Indonesia. *Lancet* 2002; **360**: 58-60.
- [14] **Olliaro P, Taylor WR, Rigal J.** Controlling malaria: challenges and solutions. *Trop Med Int Health* 2001; **6**: 922-927.
- [15] **Nosten F, ter Kuile F, Chongsuphajaisiddhi T et al.** Mefloquine-resistant *falciparum* malaria on the Thai-Burmese border. *Lancet* 1991; **337**: 1140-1143.
- [16] **White NJ, Nosten F, Looareesuwan S et al.** Averting a malaria disaster. *Lancet* 1999; **353**: 1965-1967.

- [17] **Jelinek T, Schelbert P, Loscher Y, Eichenlaub D.** Quinine resistant *falciparum* malaria acquired in east Africa. *Trop Med Parasitol* 1995; **46**: 38-40.
- [18] **White NJ.** Antimalarial drug resistance. *J Clin Invest* 2004; **113**: 1084-1092.
- [19] **World Health Organisation.** The use of antimalarial drugs. Report of an informal consultation, 2000 Nov 13-17.
- [20] **Ambroise-Thomas P.** Traitement du paludisme : prévenir les résistances par les associations d'antipaludiques. *Med Trop* 2000 ; **60** : 219-222.
- [21] **White NJ.** Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; **354**: 739-749.
- [22] **White NJ.** Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**: 1413-1422.
- [23] **Hastings IM.** A model for the origins and spread of drug-resistant malaria. *Parasitology* 1997; **115**: 133-141.
- [24] **Hastings IM, D'Alessandro U.** Modelling of a predictable disaster: the rise and spread of drug-resistant malaria. *Parasitol Today* 2000; **16**: 340-347.
- [25] **Talisuna AO, Langi P, Bakyaite N et al.** Intensity of malaria transmission, antimalarial-drug use and resistance in Uganda: what is the relationship between these three factors? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; **96**: 310-317.
- [26] **Payne D.** Did medicated salt hasten the spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Today* 1988; **4**: 112-115.
- [27] **Hastings IM, Watkins WM, White NJ.** The evolution of drug-resistant malaria : the role of drug elimination half-life. *Philos Trans R Soc London Ser B* 2002; **357**: 505-519.
- [28] **Bloland PB, Ettlign M, Meek S.** Combination therapy for malaria in Africa: hype or hope? *Bull World Health Organ* 2000; **78**: 1378-1388.
- [29] **Nosten F, Ashley E.** The detection and treatment of *Plasmodium falciparum* malaria: Time for change. *J Postgrad Med* 2004; **50**: 35-39.
- [30] **Wernsdorfer WH.** Epidemiology of drug resistance in malaria. *Acta Trop* 1994; **56**: 143-156.
- [31] **Price RN, Simpson JA, Nosten et al.** Factors contributing to anemia after uncomplicated *falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **65**: 614-622.
- [32] **Trape JF.** The public health impact of chloroquine resistance in Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **64**: 12-17.

- [33] **Murphy SC, Breman JC.** Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycaemia, and complications of pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **64**: 57-67.
- [34] **Talisuna AO, Bloland P, D'Alessandro U.** History, dynamics, and public health importance of malaria parasite resistance. *Clin Microbiol Rev* 2004; **17**: 235-254
- [35] **Warsame M, Wernsdorfer WH, Huldt G, Bjorkman A.** An epidemic of *Plasmodium falciparum* malaria in Balcad, Somalia, and its causation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; **89**: 142-145.
- [36] **Nosten F, Brasseur P.** Combination therapy for malaria: the way forward? *Drugs* 2002; **62**: 1315-1329.
- [37] **Sudre P, Breman JG, McFarland D, Koplán JP.** Treatment of chloroquine-resistant malaria in African children : a cost-effectiveness analysis. *Int J epidemiol* 1992; **21**: 146-154.
- [38] **Hien TT, White NJ.** Qinghaosu. *Lancet* 1993; **341**: 603-608.
- [39] **Anonyme.** <http://www.mediplant.ch> . Principales plantes, Armoise. Consulté le 02/02/06.
- [40] **Anonyme.** <http://www.acp-paludisme.org> . *Artemisia* la plante. Consulté le 02/02/06.
- [41] **Bernard P.** Une plante chinoise contre le paludisme. *Le Monde* ; 26 Novembre 2005 : 24-25.
- [42] **De Vries PJ, Dien TK.** Clinical pharmacology and therapeutic potential of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria. *Drugs* 1996; **52**: 818-836.
- [43] **Meshnick SR.** Artemisinin antimalarials: mechanisms of action and resistance. *Med Trop* 1998; **58 (suppl)**: 13-17.
- [44] **Ambroise-Thomas P.** Données actuelles sur de nouveaux antipaludiques majeurs : les dérivés de l'Artémisinine (Qinghaosu). *Bull Acad Natle Med* 1999, **183**, n°4, 797-813, séance du 20 avril 1999.
- [45] **Looareesuwan S.** Overview of clinical studies on artemisinin derivatives in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; **88**, suppl 1: S9-S11.
- [46] **van Hensbroek MB, Onyiorah E, Jaffar S et al.** A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *N Eng J Med* 1996; **335**: 69-75.
- [47] **Hien TT, Day NPJ, Phu NH, et al.** A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe *falciparum* malaria. *N Eng J Med* 1996; **335**: 76-83.
- [48] **Price RN, Nosten F, Luxemburger C et al.** Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet* 1996; **347**: 1654-1658.

- [49] **Adjuik M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N; International Artemisinin Study Group.** Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet* 2004; **363**: 9-17.
- [50] **Nosten F, van Vugt M, Price R et al.** Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet* 2000; **356**: 297-302.
- [51] **Yeka A, Banek K, Bakyaite N et al.** Artemisinin versus non artemisinin combination therapy for uncomplicated malaria: randomized clinical trials from four sites in Uganda. *PloS Med* 2005; **2**: e190.
- [52] **Barnes KI, Durrheim DN, Little F et al.** Effects of artemether-lumefantrine policy and improved vector control on malaria burden in Kwazulu-Natal, South Africa. *PloS Med* 2005; **2(11)**: e330.
- [53] **Navaratnam V, Mansor SM, Sit NW, Grace J, Li Q, Olliaro P.** Pharmacokinetics of artemisinin-type compounds. *Clin Pharmacokinet* 2000; **39**: 255-270.
- [54] **Na-Bangchang K, Krudsood S, Silachamroon U et al.** The pharmacokinetics of oral dihydroartemisinin and artesunate in healthy Thai volunteers. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; **35**: 575-582.
- [55] **Ilett KF, Batty KT, Powelle SM et al.** The pharmacokinetic properties of intramuscular artesunate and rectal dihydroartemisinin in uncomplicated *falciparum* malaria. *Br J Clin Pharmacol* 2002; **53**: 23-30.
- [56] **Anonyme.** <http://www.dafra.be/fr/products.php> . Produits finis de type antipaludique. Consulté le 14/02/06.
- [57] **Anonyme.** <http://www.mepha.com/group/en/malaria/products.html> . Consulté le 14/02/06.
- [58] **Bouchez JM.** Fichier récapitulatif des différents dérivés de l'artémisinine présents sur le marché africain. Document *Sanofi-Aventis/Impact Malaria*. Le 03/02/06
- [59] **Krudsood S, Wilairatana P, Vannaphan S et al.** Clinical experience with intravenous quinine, intramuscular artemether and intravenous artesunate for the treatment of severe malaria in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; **34**: 54-61.
- [60] **Karbwang J, Na-Bangchang K, Congpuong K, Molunto P, Thanavibul A.** Pharmacokinetics and bioavailability of oral and intramuscular artemether. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; **52**: 307-310.
- [61] **Hien TT, Davis TM, Chuong LV et al.** Comparative pharmacokinetics of intramuscular artesunate and artemether in patients with severe *falciparum* malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48**: 4234-4239.

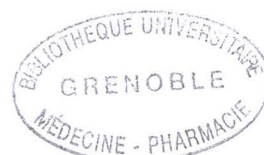
- [62] **von Seidlein L, Jaffar S, Pinder M et al.** Treatment of African children with uncomplicated *falciparum* malaria with a new antimalarial drug, CGP 56697. *J Infect Dis* 1997; **176**: 1113-1116.
- [63] **World Health Organisation.** Antimalarial drug combination therapy. Report of a WHO technical consultation, 2001 April 4-5.
- [64] **Ambroise-Thomas P.** The rational use of qinghaosu and its derivatives in the treatment of malaria in 1998. *Med Trop* 1998; 58, suppl 3: 6-8.
- [65] **Price R, van Vugt M, Phaipun L et al.** Adverse effects in patients with acute *falciparum* malaria treated with artemisinin derivatives. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60**: 547-555.
- [66] **Brewer TG, Grate SJ, Peggins JO et al.** Fatal neurotoxicity of arteether and artemether. *Am J Trop Med Hyg* 1994; **51**: 251-259.
- [67] **Nontprasert A, Pukrittayakamee S, Nosten-Bertrand M, Vanijanonta S, White NJ.** Studies of the neurotoxicity of oral artemisinin derivatives in mice. *Am J Trop Med Hyg* 2000; **62**: 409-412.
- [68] **Mc Gready R, Cho T, Cho JJ et al.** Artemisinin derivatives in the treatment of *falciparum* malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; **92**: 430-433.
- [69] **World Health Organization.** WHO guidelines for the treatment of malaria, 19 January 2006.
- [70] **White NJ.** Delaying antimalarial drug resistance with combination chemotherapy. *Parassitologia* 1999; **41**: 301-308.
- [71] **White NJ.** Preventing antimalarial drug resistance through combinations. *Drug Resistance Updates* 1998; **1**: 3-9.
- [72] **Danis M, Bricaire F.** The new drug combinations: their place in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; **17**: 155-160.
- [73] **Price RN, Nosten F, Luxemburger C et al.** Artesunate/mefloquine treatment of multidrug resistant *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; **91**: 574-577.
- [74] **RBM.** <http://www.rbm.who.int>. Infosheet 9: Facts on ACT. Consulté le 24/11/05
- [75] **Anonyme.** <http://dominoext.novartis.com>. Media release, 25/04/2003 : Novartis launches international education program to ensure effective treatment with its fixed dose combination anti-malarial drug product, consisting of artemether and lumefantrine (Coartem®). Consulté le 1/02/06.

- [76] **Horton N.** <http://dominoext.novartis.com>. Communiqué du 22/12/2004 : Novartis renforce les capacités de production de Coartem® pour fournir un médicament susceptible de sauver un plus grand nombre de patients. Consulté le 21/10/05.
- [77] **Looareesuwan S, Wilairatana P, Chokejindachai W et al.** A randomized, double-blind, comparative trial of a new oral combination of artemether and benflumetol (CGP 56697) with mefloquine in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60**: 238-243.
- [78] **van Vugt M, Brockman A, Gemperli B et al.** Randomized comparison of artemether-benflumetol and artesunate-mefloquine in treatment of multidrug-resistant *falciparum* malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42**: 135-139.
- [79] **Lefèvre G, Looareesuwan S, Treeprasertsuk S et al.** A clinical and pharmacokinetic trial of six doses of artemether-lumefantrine for multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **64**: 247-256.
- [80] **van Vugt M, Wilairatana P, Gemperli B et al.** Efficacy of six doses of artemether-lumefantrine (benflumetol) in multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60**: 936-942.
- [81] **Hertz C, Abdulla S, Mull R et al.** Efficacy and safety of CGP 56697 (artemether and benflumetol) compared with chloroquine to treat acute *falciparum* malaria in Tanzanian children aged 1-5 years. *Trop Med Int Health* 1998; **3**: 498-504.
- [82] **von Seidlein L, Bojang K, Jones P et al.** A randomized controlled trial of artemether/benflumetol, a new antimalarial and pyrimethamine/sulfadoxine in the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in African children. *Am J Trop Med Hyg* 1998; **58**: 638-644.
- [83] **White NJ, van Vugt M, Ezzet F.** Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clin Pharmacokinet* 1999; **37**: 105-125.
- [84] **Bakshi R, Hermeling-Fritz I, Gathmann, Alteri E.** An integrated assessment of the clinical safety of artemether-lumefantrine: a new oral fixed-dose combination antimalarial drug. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; **94**: 419-424.
- [85] **van Vugt M, Ezzet F, Nosten F et al.** No evidence of cardiotoxicity during antimalarial treatment with artemether-lumefantrine. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **61**: 964-967.
- [86] **Anonyme.** http://www.dndi.org/press_dossier01.asp. Press dossier, 7 April 2005. Combination therapy in global strategy for treatment of malaria. Consulté le 6/12/05.
- [87] **Sowunmi A, Fehintola FA, Adedeji AA et al.** Open randomized study of artesunate-amodiaquine vs. chloroquine-pyrimethamine-sulfadoxine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Nigerian children. *Trop Med Int Health* 2005; **10**: 1161-1170.

- [88] **Adjuik M, Agnamey P, Babiker A, et al.** Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; **359**: 1365-1372.
- [89] **Priotto G, Kabakyenga J, Pinoges L et al.** Artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine combinations for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; **97**: 325-330.
- [90] **von Seidlein L, Jawara M, Coleman R, Doherty R, Walrawen G, Targett G.** Parasitaemia and gametocytaemia after treatment with chloroquine, pyrimethamine/sulfadoxine, and pyrimethamine/sulfadoxine combined with artesunate in young Gambians with uncomplicated malaria. *Trop Med Int Health* 2001; **6**: 92-98.
- [91] **von Seidlein L, Milligan P, Pinder M et al.** Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulfadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2000; **355**: 352-357.
- [92] **van den Broek I, Amsalu R, Balasegaram M et al.** Efficacy of two artemisinin combination therapies for uncomplicated *falciparum* malaria in children under 5 years, Malakal, Upper Nile, Sudan. *Malar J* 2005; **4**: 14.
- [93] **Nosten F, Luxemburger C, ter Kuile FO et al.** Treatment of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria with 3-day artesunate-mefloquine combination. *J Infect Dis* 1994; **170**: 971-977.
- [94] **Brockman A, Price RN, van Vugt M, et al.** *Plasmodium falciparum* antimalarial drug susceptibility on the north-western border of Thailand during five years of extensive use of artesunate-mefloquine. *Trans R Soc Trop Med* 2000; **94**: 537-544.
- [95] **Sutherland CJ, Drakeley CJ, Obisike U et al.** The addition of artesunate to chloroquine for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in Gambian children delays, but does not prevent treatment failure. *Am J Trop Med Hyg* 2003; **69**: 19-25.
- [96] **Gil VS, Ferreira MC, d'Alva FS et al.** Efficacy of artesunate plus chloroquine for uncomplicated malaria in children in Sao Tome and Principe: a double-blind, randomized, controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; **97**: 703-706.
- [97] **Denis MB, Davis TM, Hewitt S et al.** Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine (Artekin®) in Cambodian children and adults with uncomplicated *falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 2002; **35**: 1469-1476.
- [98] **Tran TH, Dolecek C, Pham PM et al.** Dihydroartemisinin-piperaquine against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Vietnam: randomised clinical trial. *Lancet* 2004; **363**: 18-22.

- [99] **Giao PT, de Vries PJ, Hung le Q, Binh TQ, Nam NV, Kager PA.** CV8, a new combination of dihydroartemisinin, piperazine, trimethoprim and primaquine, compared with atovaquone-proguanil against *falciparum* malaria in Vietnam. *Trop Med Int Health* 2004; **9**: 209-216.
- [100] **Ringwald P, Bickii J, Basco L.** Randomised trial of pyronaridine versus chloroquine for acute uncomplicated *falciparum* malaria in Africa. *Lancet* 1996; **347**: 24-28.
- [101] **Ollario PL, Taylor WR.** Developing artemisinin based drug combinations for the treatment of drug resistant *falciparum* malaria: A review. *J Postgrad Med* 2004; **50**: 40-44.
- [102] **WHO.** <http://www.who.int> . Sources and prices of selected products for the prevention, diagnosis and treatment of malaria, September 2004. Consulté le 01/02/06.
- [103] **Snow RW, Eckert E, Teklehaimanot A.** Estimating the needs for artesunate-based combination therapy for malaria case-management in Africa. *Trends Parasitol* 2003; **19**: 363-369.
- [104] **WHO.** <http://www.who.int>. Procurement of artemether/lufemantrine (Coartem®) through WHO. Consulté le 2/12/05.
- [105] **MSF.** <http://www.msf.ch> : Communiqué du 22/12/04 : Briefing paper : Médicaments antipaludiques en rupture de stock, où sont les responsabilités? Consulté le 21/10/05.
- [106] **Wiseman V, Onwujekwe O, Matovu F, Mutabingwa TK, Whitty CJ.** Differences in willingness to pay for artemisinin-based combinations or monotherapy: experience from the United Republic of Tanzania. *Bull World Health Organ* 2005; **83**: 845-852.
- [107] **The Global Fund.** <http://www.theglobalfund.org>. Media center : Brochure du Fonds Mondial. Consulté le 20/02/06.
- [108] **Muheki C, Mc Intyre D, Barnes KI.** Artemisinin-based combination therapy reduces expenditure on malaria treatment in Kwazulu-Natal, South Africa. *Trop Med Int Health* 2004; **9**: 959-966.
- [109] **The Global Fund.** <http://www.theglobalfund.org> . Photo library. Consulté le 02/02/06.
- [110] **Shwe T, Lwin M, Aung S.** Influence of blister packaging on the efficacy of artesunate+mefloquine over artesunate alone in community-based treatment of non-severe *falciparum* malaria in Myanmar. *Bull World Health Organ* 1998; **76**, suppl 1: 35-41.
- [111] **McCombie SC.** Treatment seeking for malaria: a review of recent research. *Soc Sci Med* 1996; **43**: 933-945.
- [112] **Muller O, Traore C, Becher H, Kouyate B.** Malaria morbidity, treatment-seeking behaviour, and mortality in a cohort of young children in rural Burkina Faso. *Trop Med Int Health* 2003; **8**: 290-296.

- [113] **WHO.** <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr02/fr> . L'OMS demande l'arrêt immédiat de la commercialisation des comprimés comportant uniquement de l'artémisinine, 19/01/06. Consulté le 19/02/06.
- [114] **Foster SD.** Pricing, distribution, and use of antimalarial drugs. *Bull World Health Organ* 1991; **69**: 349-363.
- [115] **Yeug S, Pongtavornpinyo W, Hastings IM, Mills AJ, White NJ.** Antimalarial drug resistance, artemisinin-based combination therapy, and the contribution of modelling to elucidating policy choices. *Am J Trop Med Hyg* 2004; **71**, suppl 2: 179-186.
- [116] **Horton N.** <http://www.novartis.com>. Media release, 06/06/05 : Novartis partners with East African Botanicals to expand cultivation and extraction of natural ingredient used in anti-malarial Coartem®. Consulté le 02/12/05.
- [117] **Anonyme.** http://mednet3.who.int/prequal/documents/prodmanuf/mal_suppliers.pdf. Procurement, quality and sourcing project: access to artemisinin-based combination antimalarial drugs of acceptable quality. World Health Organisation 27/06/05. Consulté le 02/12/05.
- [118] **Nafu-Traoré F.** www.who.int/malaria/docs/newsletter1_fr.pdf. Nouvelles RBM (Numéro 1). Consulté le 21/02/06.
- [119] **WHO.** <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/fr> . L'épidémie silencieuse des contrefaçons de médicaments, 15/02/06. Consulté le 16/02/06.
- [120] **Shakoor O, Taylor RB, Behrens RH.** Assessment of the incidence of substandard drugs in developing countries. *Trop Med Intern Health* 1997; **2**: 839-845.
- [121] **Newton P, Proux S, Green M et al.** Fake artesunate in Southeast Asia. *Lancet* 2001; **357**: 1948-1950.



Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine : en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Valentine GRIFFITHS

**LES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES A BASE DE DERIVES
D'ARTEMISININE :
PLACE DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME EN AFRIQUE**

Résumé :

Le paludisme est une maladie qui touche 40% de la population mondiale. Ses conséquences au niveau de la santé publique sont dévastatrices. Les résistances des parasites aux trois principaux médicaments antipaludiques se développent partout dans le monde et surtout en Afrique. L'artémisinine et ses dérivés, issus d'une plante chinoise, ont largement prouvé leur efficacité en Asie du sud-est. Afin d'augmenter leur efficacité et retarder l'apparition de résistances, l'OMS recommande leur utilisation en association avec d'autres antipaludiques d'action prolongée. Ces bithérapies ont de nets avantages : guérison clinique et parasitologique rapide, aucune résistance signalée à ce jour, réduction de la charge gaméocytaire, bonne tolérance. Cependant, ces associations sont beaucoup plus chères que les traitements utilisés actuellement. L'accès à ces bithérapies ainsi que la compréhension du traitement est parfois difficile. Enfin, ces médicaments sont souvent obtenus par des circuits parallèles et peuvent être contrefaits.

Mots-clés : Paludisme, Afrique, artémisinine, artéméther, artésunate, associations.

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 24 Mars 2006

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

PRESIDENTE DE JURY : Mme C. PINEL, Maître de Conférences
MEMBRES : Mme le Professeur R. GRILLOT, Directrice de thèse
Mme A. PLEMER
Mr le Professeur J-P. STAHL
Mr le Professeur P. AMBROISE-THOMAS

Valentine GRIFFITHS
432 Rue Hector Berlioz
38920 CROLLES

valentine.griffiths@wanadoo.fr