



Médicaments orphelins et maladies parasitaires de la zone intertropicale

Virginie Veilex

► To cite this version:

Virginie Veilex. Médicaments orphelins et maladies parasitaires de la zone intertropicale. Sciences pharmaceutiques. 1996. dumas-01734863

HAL Id: dumas-01734863

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01734863>

Submitted on 15 Mar 2018

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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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 115 018652 0

1^{er} exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER - GRENOBLE I

Sciences Technologie Médecine

U.F.R de PHARMACIE

Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNEE : 1996

N° d'ORDRE : 7044

**MEDICAMENTS ORPHELINS
et
MALADIES PARASITAIRES
de la ZONE INTERTROPICALE**

THESE :

**Présentée à l'université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

Melle VEILEX Virginie

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 8.11.1996

**Devant : Madame le Professeur R. GRILLOT, Président du jury
Monsieur P. TROUILLER, Pharmacien des Hôpitaux
Monsieur le Professeur P. AMBROISE - THOMAS
Madame Deletraz, maître de conférences**

Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur Trouiller pour la constante disponibilité dont il a fait preuve à mon égard tout au long de mon travail. J'ai eu la chance de trouver en lui une aide précieuse avec une patience infinie et une réelle compréhension.

Je remercie également Madame le professeur Grillot, Monsieur le Professeur Ambroise-Thomas et Madame Deletraz, maître de conférences d'avoir eu la gentillesse de bien vouloir être membre de mon jury de Thèse.

Je remercie Mademoiselle Sylvie Soriano pour sa précieuse aide dans la mise en page de cette thèse.

*A Pieric
A mes parents, ma famille
A ceux que j'aime.*

MEDICAMENTS ORPHELINS ET MALADIES PARASITAIRES DE LA ZONE INTERTROPICALE

INTRODUCTION

- Notion de médicaments orphelins
- Maladies dominantes

LES ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE

- I- Situation sanitaire globale des PED
 - 1.1 Statistiques sanitaires
 - 1.2 Aides externes à la santé
 - 1.3 Les programmes internationaux
- II- Médicaments utilisés dans les PED
 - 2.1 Les médicaments essentiels
 - 2.2 Les médicaments génériques
- III- Médicaments orphelins
 - 3.1 Les Etats-Unis
 - 3.2 Le Japon
 - 3.3 L'Europe
 - 3.4 La France

LES MALADIES PARASITAIRES DE LA ZONE INTERTROPICALE

- I- Le paludisme
 - 1.1 Introduction
 - 1.2 Répartition géographique
 - 1.3 Pathogénicité du paludisme
 - 1.4 Prise en charge thérapeutique
 - 1.4.1 Traitement curatif

- 1.4.2 Chimio prophylaxie
- 1.5 Chimiorésistance du plasmodium
 - 1.5.1 Chloroquino résistance
 - 1.5.2 Autres chimiorésistances
- 1.6 Antipaludiques en expérimentation
- 1.7 Accessibilité économique aux antipaludiques
- 1.8 Perspectives
 - 1.8.1 Vaccination
 - 1.8.2 Antipaludiques

II- La Filariose

- 2.1 Introduction
- 2.2 Pathologie
- 2.3 Répartition géographique et épidémiologie
- 2.4 Prise en charge thérapeutique
 - 2.4.1 Chimiothérapie
 - 2.4.2 Accessibilité économique aux anti-filariens
- 2.5 Perspectives

III- La Trypanosomiase

- 3.1 Introduction
- 3.2 Trypanosomiase Africaine ou "maladie du sommeil"
 - 3.2.1 Epidémiologie et pathogénicité
 - 3.2.2 Prise en charge thérapeutique
- 3.3 Trypanosomiase Américaine ou "maladie de Chagas"
 - 3.3.1 Epidémiologie et pathogénicité
 - 3.3.2 Prise en charge thérapeutique
 - a- Chimiothérapie
 - b- Vaccination

IV- La Lèpre

- 4.1 Introduction
- 4.2 Répartition géographique
- 4.3 Prise en charge thérapeutique et perspectives
 - 4.3.1 Chimiothérapie
 - 4.3.2 Vaccination

V- La Leishmaniose

5.1 Introduction

5.2 Répartition géographique et pathogénicité

5.3 Prise en charge thérapeutique

5.3.1 Chimiothérapie

5.3.2 Vaccination

VI- La Tuberculose

6.1 Introduction

6.2 Répartition géographique et pathogénicité

6.3 Prise en charge thérapeutique et perspectives

6.3.1 Chimiothérapie

6.3.2 Chimiorésistance

6.3.3 Prophylaxie

VII- La Bilharziose

7.1 Introduction

7.2 Répartition géographique et cycle parasitaire

7.2.1 Répartition géographique

7.2.2 Cycle parasitaire

7.3 Symptomatologie

3.1 Symptomatologie commune

3.2 Symptomatologie des espèces

7.4 Prise en charge thérapeutique

7.4.1 Chimiothérapie

7.4.2 Vaccination

7.4.3 Accessibilité économique aux antibilharziens

7.5 Perspectives

CONCLUSION

Introduction

Notion de médicaments "orphelins"

Les médicaments dits "orphelins" sont des produits potentiellement très utiles pour la santé publique mais cependant trop peu disponibles parce que leur exploitation commerciale paraît peu rentable. Ils recouvrent essentiellement deux catégories qu'il faut d'emblée bien séparer puisqu'elles apparaissent totalement différentes tant par les populations atteintes que par l'étendue des recherches et des connaissances concernées. On a ainsi :

- Les médicaments applicables au traitement des maladies rares (ex: la mucoviscidose, la sclérose en plaque, les myopathies...) ; la non-rentabilité de ces produits tient essentiellement du nombre trop faible de personnes concernées par rapport aux dépenses engagées pour leur mise au point, leur développement et leur mise à disposition (prévalence $< 1/1000$ selon l'actuelle définition américaine - "Orphan Drug Act" 1983)¹. 5000 maladies rares ont été recensées parmi lesquelles plus de la moitié sont d'origine génétique or parmi ces dernières, seul un petit nombre peut bénéficier d'un traitement (ex. : facteurs de coagulation chez les hémophiles, hormones féminines ou de croissance dans le syndrome de Turner...)[1].

- Les médicaments dont les coûts ne sont pas amortissables par la non solvabilité du marché. Ceci s'applique au traitement des maladies parasitaires (paludisme, schistosomiase...) qui concerne un nombre significatif de malades.

Les maladies tropicales sont aujourd'hui délaissées par les industriels. Pourtant, on se trouve dans une situation d'urgence, notamment avec le paludisme et l'extension de la chimiorésistance.

¹ A l'échelle de la population des Etats-Unis, une maladie définie comme "rare" affecte plus ou moins 200.000 personnes ou dont la prévalence est inférieure à 1‰, ce qui est insuffisant pour amortir des coûts de développement et de distribution.

Cependant, au sens propre, le mot "orphelin", est un abus de langage, car ces médicaments en question ont des "parents" (leurs inventeurs publics ou privés), mais ceux-ci n'ont pas la possibilité d'en assurer le développement au sens industriel, pour la raison simple que l'on estime qu'ils ne rapportent rien ou presque en termes économiques [2].

Donc, faute de marché potentiel, le traitement des maladies rares a longtemps été ignoré par la recherche pharmaceutique. Pour débloquer cette situation, les autorités sanitaires n'hésitent pas à offrir de multiples avantages aux laboratoires qui jouent le jeu.

Ce système marche déjà aux Etats-Unis (1983) et au Japon (1993). L'Europe, poussée par la France, prend enfin conscience de l'enjeu du problème et s'est engagée dans une politique active du médicament orphelin applicable aux maladies rares (résolution du Conseil de l'Union européenne relative aux médicaments orphelins, 30.11.1995)

Mais le cas des maladies tropicales parasitaires qui représentent seulement 10% du marché mondial du médicament en terme économique dans les PED sont encore trop nombreuses à demeurer sans traitement alors que le potentiel scientifique et technique de l'industrie pharmaceutique est considérable.

Elles constituent l'un des principaux obstacles à l'amélioration de la santé et au développement socio-économique dans les pays de la zone intertropicale.

Les Maladies dominantes

Les quinze premiers groupes industriels mondiaux ont focalisé leurs efforts sur les seules maladies permettant un retour sur investissement (cardio-vasculaire, cancérologie, neurologie, anti-infectieux et sida, allergie et pneumonie), c'est à dire sur les pathologies dominantes des pays industrialisés. Ils ont au fil des années abandonné toute recherche dans le domaine de la santé tropicale gardant uniquement quelques capacités de développement².

Sachant que la durée de la R&D pour déboucher sur des résultats étant en moyenne de 8 à 12 ans, cela signifie que d'ici l'an 2000 plus aucune molécule innovante ne sera issue directement de l'industrie pharmaceutique en pathologie tropicale.

Si le terrain de l'infectiologie (infections respiratoires, tuberculose, maladies diarrhéiques...), de l'immunologie (vaccinations), et de la virologie (hépatites, Sida) est commun entre les objectifs de santé des pays industrialisés et ceux des PED, les retombées éventuelles sont bridées pour des raisons économiques d'accessibilité [3].

Or si les pays de la zone intertropicale vivent encore sur les acquis thérapeutiques des quarantes dernières années (sur les 315 molécules de la "liste modèle des médicaments essentiels" (OMS, 1995), 95% ont été commercialisées avant 1980 et sont issus pour la plupart de la R&D des années 1960), la croissance de la chimio-résistance (antiparasitaires, antibiotiques), les lacunes dans le renouveau de la pharmacopée (absence de R&D), et le coût dissuasif des thérapeutiques nouvelles amenuisent et érodent ces acquis [4].

Cette situation commence à influencer de façon péjorative le niveau sanitaire de ces pays. Cette tendance lourde n'ira qu'en s'amplifiant si aucune inflexion n'est portée à ce niveau car à côté des maladies parasitaires classiques, le développement de nouvelles pathologies telles que le SIDA et les infections opportunistes qui l'accompagnent a créé de nouveaux besoins.

Les efforts réalisés dans la Recherche et le Développement par les industries pharmaceutiques dans ce domaine se font au détriment des programmes qu'elles consacraient aux maladies parasitaires. Ainsi, non seulement les PED sont dramatiquement atteints par le SIDA, mais en outre l'espérance de voir se développer des traitements pour les autres pathologies qui les affectent s'est réduit.

²Le groupe français Rhône Poulenc-Rorer n'ayant plus de ligne budgétaire "recherche en parasitologie" sur 3,3 milliards de francs consacrés à la R&D, participe occasionnellement au développement (exemple de l'artémisinine) ou concourt à la production de médicaments génériques pour l'exportation.

La connaissance de ces maladies et celle des drames humains qu'elles engendrent n'empêche pas un certain laxisme de la part des pays industrialisés.

Sachant que plus de 95% de la recherche et du développement (R&D) en matière de médicaments et vaccins est d'origine privée (industrie pharmaceutique) la question fondamentale est :

"Comment attirer les industriels vers un secteur de faible rentabilité ?
ceux-ci obéissant normalement plus à des considérations économiques de marché qu'à des préoccupations de santé publique.

Les enjeux de santé publique

-I - SITUATION SANITAIRE GLOBALE DES PED

1.1 Statistiques sanitaires

Selon l'OMS, 20% de la population mondiale souffre de maladies et 20 millions de décès pourraient être évités par une amélioration des systèmes de santé, l'accès aux médicaments et vaccins essentiels, des modes de vie plus sains et une action d'éducation [5].

Sur 46,6 millions de décès survenus dans le monde en 1993, 93% peuvent être directement attribués à une maladie : 39 millions concernent les PED. La majorité de ces décès (58%) est provoquée par des maladies non transmissibles, 1/3 est imputable à des maladies transmissibles (*infectieuses* : infections respiratoires aiguës, maladies diarrhéiques, tuberculose, rougeole ou *parasitaires* : paludisme, trypanosomiase...), à des affections périnatales ou liées à la maternité.

Tableau 1 - Nombre de décès par cause et groupe démographique, 1990,

Les raisons principales à cela sont l'absence de thérapeutique accessible ou disponible (80% des médicaments essentiels sont utilisés par 20% de la population), le coût des nouvelles thérapeutiques, l'augmentation de la chimiorésistance.

Sur l'ensemble de ces décès, près de 33% concernent les enfants de moins de cinq ans du groupe des PED, soit 12,9 millions de décès d'enfants contre 284 000 dans les pays industrialisés. En outre dans ces pays 3,8 millions de décès sont provoqués par des maladies évitables - maladies visées par le Programme élargi de vaccination (PEV) contre moins de 39 000 décès dans les pays industrialisés. Pourtant le taux de couverture vaccinale pour les six maladies du PEV atteint actuellement une moyenne mondiale de 80%, le taux brut de mortalité est passé de 10,8 à 9,5 décès pour 1000 habitants entre 1980 et 1990 et la mortalité infantile de la plupart des PED est passé au dessous du seuil des 100‰ (elle est de 10‰ dans les pays industrialisés)[2].

Tableau 1 - Nombre de décès par cause et groupe démographique, 1990

		nombre décès 10 ⁶	% totalité décès	% totalité décès PED ^a	% totalité décès PI ^b
Maladies non transmissibles	Tumeurs	6	12%	9,5%	22%
	Cardio-vasculaire	14,3	28,6%	23%	48,6%
	Appareil respiratoire	2,8	5,6%	5,9%	4,6%
	Appareil digestif	1,8	3,6 %	3,6%	3,7%
	Diabète & Endocrino.	1,3	2,6%	2,5%	2,3%
Maladies transmissibles	Infections parasitaires	9,4	18,8%	24%	1,4%
	Inf. respiratoires	4,3	8,6%	10%	3%
	Affections maternelles	0,4	0,9%	1,2%	0,03%
	Affections périnatales	2,5	5%	6,1%	0,8%
Divers		7,1	14,3%	14,2%	13,5%
TOTAL décès		49,9 millions	100%	39 millions	10,9 millions

D'après Banque Mondiale/OMS (1993)[8]

^a PED : Pays en Développement^b PI : Pays Industrialisé

L'espérance de vie est passée au cours de ces dernières décennies de 40 à 62 ans contre 75 ans dans les pays industrialisés.

Cette amélioration s'explique par les progrès de la médecine (antibiotiques), mais aussi par les progrès concernant le développement et la diffusion des mesures de santé publique (hygiène, vaccination, assainissement), l'augmentation des ressources alimentaires, la progression des revenus et l'extension de la scolarisation. En effet, l'éducation passe avant la santé car elle est un facteur de stabilité politique et un investissement par rapport au développement économique [6]. La part du médicament paraît donc essentielle mais n'est pas dominante.

Cependant, le taux de mortalité ne renseigne pas sur certaines conséquences directes ou non de la morbidité³, en terme d'incapacité, de handicap, de souffrances et de mise à contribution des systèmes de santé [7].

Ainsi en utilisant l'indicateur Charge de Morbidité Globale (CMG) défini conjointement par l'OMS et la Banque Mondiale (rapport Banque Mondiale 1993), on observe que le taux moyen d'impact de la morbidité est de 259‰ habitants à l'échelle mondiale (soit la perte de "259 années de vie corrigée du facteur invalidité"⁴) alors qu'il est de 575‰ en Afrique subsaharienne, 344‰ en Inde et 117‰ dans les pays de l'OCDE⁵ (Organisation de Coopération et de Développement Economique).

On constate ainsi une corrélation entre la charge de morbidité et la prévalence des maladies transmissibles : en Afrique subsaharienne 71% de la CMG est liée aux maladies transmissibles (parasitaires et infectieuses) et 19% aux maladies non transmissibles contre 10% et 78 % dans les pays occidentaux [8].

Tableau 2 - Situation sanitaire globale : PED/Pays industrialisés, 1990

3-Rapport entre le nombre de malades et celui d'une population

4-Méthode quantitative qui définit le profil de l'incidence des maladies et qui mesure la durée moyenne et la gravité de l'incapacité résultante comparée en terme de limitation d'activité=nombre de DALY (disability-adjusted life years) désignées par le YLD (years of life lived with disability).

5-L'OCDE regroupe la plupart des pays industrialisés : Allemagne, Australie, Belgique, Canada, Danemark, Espagne, Etats-Unis, Finlande, France, Grèce, Irlande, Italie, Japon, Luxembourg, Norvège, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Uni, Suède, Suisse et Turquie.

Tableau 2 - Situation sanitaire globale : PED / Pays industrialisés - 1990

	Afrique subsaharienne	Ensemble des PED		Pays industrialisés (PI)		Ratio PED/PI
	CM ^e	CM	DC ^f	CM	DC	CM
Maladies infectieuses et parasitaires dont :	763	1862	9301	18	153	103
- Tuberculose	74	260	1978	1,1	38	236
- M.S.T. ^a	28	38	192	0,2	1	190
- V.I.H.	93	165	248	12,4	43	13,3
- Maladies diarrhéiques	157	499	2866	1,2	7	415
- Maladies infantiles ^b	148	347	1860	0,4	1	867
- Hépatite	1,1	9,8	72	0,4	6	24
- Paludisme	161	182	926	0	0	
- Parasitoses ^c	39	75	199	0	0	
- Lèpre	1,2	5,1	3	0	0	
- Trachome	2,1	9,3	0	0	0	
- Helminthiases	4,2	91,8	29	0	0	
- Maladies respiratoires infectieuses	162	596	3984	12,5	330	47,6
Maladies non transmissibles ^d	287	2351	19553	399	9502	5,9
Total DC			28854		9655	

D'après Banque Mondiale / OMS (1993)

^a M.S.T. : syphilis, chlamydia, blennorragie, inflammations pelviennes ;^b Maladies infantiles (évitables par vaccination) : coqueluche, diphtérie, polio, rougeole, tétanos ;^c Parasitoses : trypanosomiase, maladie de Chagas, schistosomiase, leishmaniose, filariose lymphatique, onchocercose ;^d Maladies non transmissibles : tumeurs malignes, diabète, troubles endocriniens, maladies neuro-psychiatriques, maladies cardio-vasculaires, affections respiratoires chroniques, maladies de l'appareil digestif, maladies génito-urinaires, maladies ostéo-musculaires, anomalies congénitales.^e CM : Charge de morbidité exprimée en centaine de milliers (10⁵) d'années de vie perdues corrigées du facteur invalidité^f DC : nombre de décès exprimé en milliers (10³).

Néanmoins, les déterminants des besoins sanitaires ne se trouvent pas seulement dans le secteur de la santé. Il faut également tenir compte des facteurs économiques (logement, qualité de la nutrition), des facteurs industriels (fourniture des produits se rapportant à la santé) et des facteurs démographiques. Il est indispensable que tous les secteurs qui ont un impact sur la santé et les services sanitaires travaillent en synergie.

Aujourd'hui, les PED supportent donc le double fardeau des maladies transmissibles et des maladies de l'abondance encore alourdi par la pandémie du Sida. Ceci fait appel à des solutions mondiales qui exigent des activités de recherches coordonnées et intensifiées.

Mais qu'elles sont ces solutions quand dans les pays industrialisés les dépenses de R&D sur le médicament sont de 95% contre 5% dans le domaine des maladies de la zone intertropicale et que les nouvelles biotechnologies risquent d'être commercialement trop coûteuses pour les pays qui en ont le plus besoin ? [11]

1-2 Aides externes à la santé

Les ressources financières apportées au tiers monde se répartissent en financements publics (aide publique au développement ou APD⁶; apports publics divers) et en apports privés soit 152 milliards de dollars en 1992.

Après une croissance rapide dans les années 1970, l'aide extérieure au secteur sanitaire a stagné au cours des années 1980 compte tenu de la croissance démographique : sa part dans l'APD (bi-et multilatérale)⁷ est de 6,5% pour la période 1986-1990 contre 8% entre 1981-1986.

6- Elle représente les ressources mises à la disposition des PED et les institutions multilatérales par les organismes publics des pays développés. Elle comprend les dons et les prêts à long terme et à faibles taux d'intérêts destinés à l'amélioration du niveau de vie des populations.

Sont exclus les dons, prêts et crédits à usage militaire.

7- l'aide est dite "bilatérale" lorsqu'elle concerne des transferts d'un Etat à un autre Etat ou groupe d'états, elle s'oriente surtout vers l'amélioration des infrastructures sociales et administratives ; elle est multilatérale lorsqu'elle est administrée par un organisme internationale. Les deux sont souvent liées. En 1988, 68% de l'aide bilatérale (pour la France) concerne l'Afrique (59% pour l'Afrique subsaharienne). L'aide multilatérale représente 25,8% du total de l'APD française en 1991.

Mais les priorités, sur lesquelles se portent l'aide internationale, sont définies à partir d'un amalgame de considérations géopolitiques, de mouvements des opinions publiques occidentales ; les considérations de santé publique (prévalence des maladies, charge de morbidité...) ne viennent qu'en deuxième niveau. Ainsi, les infections respiratoires malgré leur importance en terme de morbidité motivent peu les bailleurs de fonds, il en est de même pour les parasitoses intestinales à l'inverse de la lèpre, du couple MST/Sida ou de l'onchocercose plus "porteuses" au plan médiatique et politique.

L'organisation des services de santé est un processus dynamique. Elle est liée d'une part aux besoins des populations, à la prévalence des maladies et aux moyens de lutte disponibles ; d'autre part, au personnel qualifié et aux moyens financiers qui peuvent être consacrés à ces besoins.

A cela se greffe le problème de la dévaluation du franc CFA (Communauté Financière d'Afrique).

La dévaluation de 50% du franc CFA (12 janvier 1994), par rapport au franc français, a eu de graves effets sur les pays les moins développés [9].

Ces derniers qui ont une dépendance quasi totale en terme de production et d'approvisionnement (puisque 90% de leurs importations provient de France) voient leur budget ménager augmenté de 30 à 40% en moyenne, sans pour autant que les salaires soient augmentés dans les mêmes proportions.

Cette dévaluation instaurée dans le but de limiter les importations, de relancer la consommation des produits locaux (car certaines denrées alimentaires sont devenues plus coûteuses à produire qu'à importer) ou de faciliter les exportations (les produits africains devenant moins chers sur le marché) risque surtout d'entraîner une privation des accès aux soins ou aux médicaments pour une grande partie de la population.

Pour éviter cela, une politique organisée par la Coopération Française et la Banque mondiale fut mise en place dès février 1994 :

- nécessiter de rationaliser l'approvisionnement en médicament dans le secteur public selon le concept des médicaments essentiels.
- favoriser l'introduction des médicaments génériques dans le secteur privé grâce à des politiques de prix novatrices.

- renforcer la réglementation pharmaceutique.

Le niveau de prix des médicaments est donc un obstacle majeur à l'accessibilité aux soins, en particulier en l'absence de système d'assurance maladie viable. Ainsi, malgré les initiatives internationales, le volume de médicaments vendus a diminué et moins de 50% de la population des PED a un accès régulier aux médicaments nécessaires [10].

S'il est indispensable d'assurer un approvisionnement régulier et de qualité en médicaments, il faut aussi permettre une accessibilité économique car à quoi bon fournir si les populations n'ont pas accès aux soins les plus élémentaires ?

1-3 Les programmes internationaux existants

Depuis les années 80, l'élaboration de programmes spécifiques a permis des progrès importants en matière de physiopathologie, d'épidémiologie et de diagnostic des maladies. Divers programmes ont donc été mis en place :

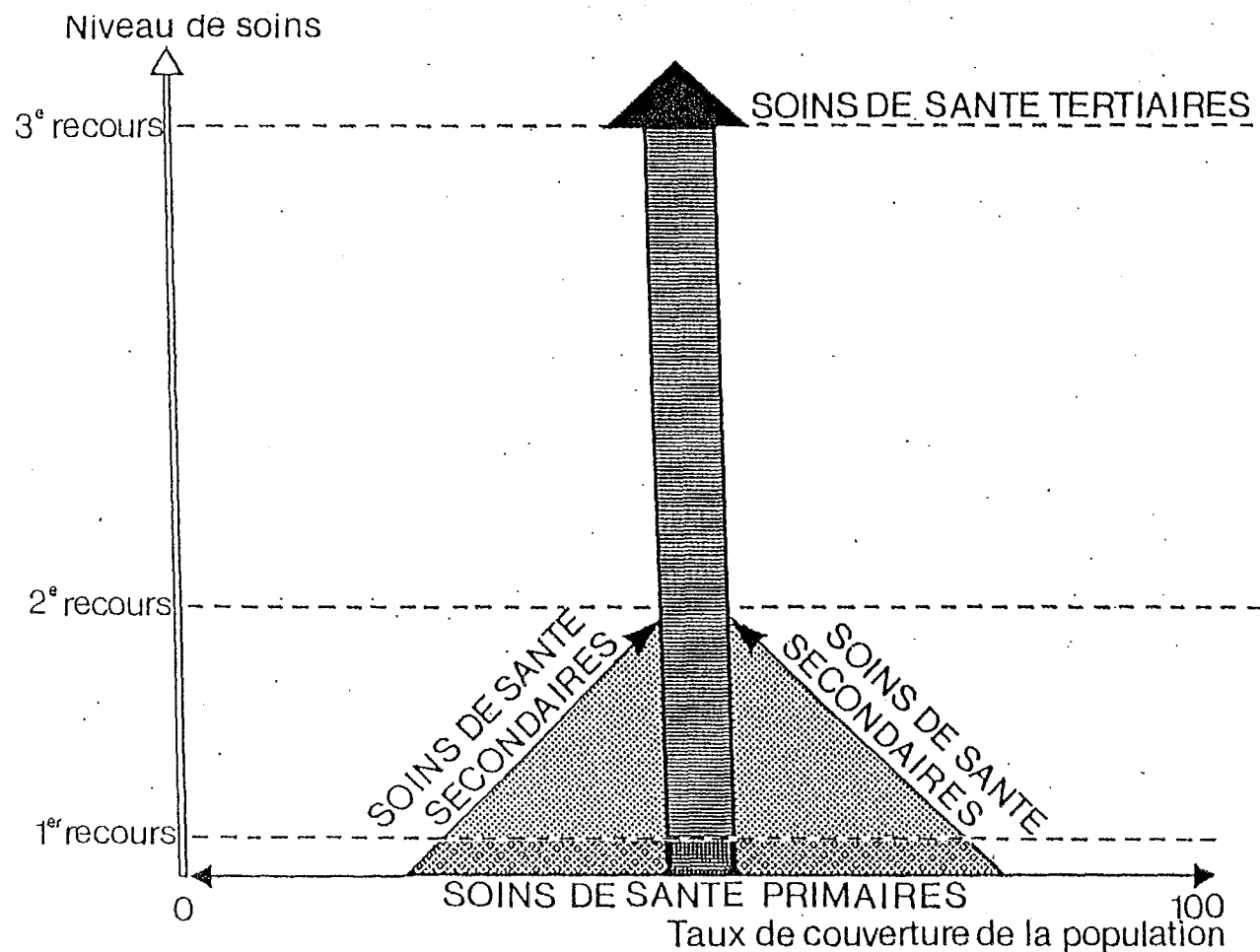
- Priorité aux soins de santé primaires (SSP) : déclaration d'Alma-Ata (1978) et initiative de Bamako (1989).

Tableau 3 - Soins de Santé [9]

- Programme élargi de vaccination (PEV) : la composante principale est logistique c'est à dire fournitures de vaccins (tétanos, rougeole, diphtérie, coqueluche, polio, tuberculose) et campagnes de vaccinations (OMS/UNICEF 1974)

- Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales : [12]

TDR (créé en 1977, UNDP/World Bank/WHO Special program for Research and Training in Tropical Diseases) concerne six pathologies (paludisme, schistosomiase, filariose, trypanosomiase, leishmaniose, lèpre).



– Les trois recours : la couverture totale de la population par les soins de santé primaires (1^{er} recours) ne satisfait que partiellement la demande de soins. Les soins de santé secondaires (2^e recours) assurent une couverture encore plus partielle de la population mais sont plus élaborés; les soins de santé tertiaires (3^e recours) ne concernent qu'une fraction limitée de la population mais sont d'une haute technicité. La couverture effective de la population requiert la satisfaction des demandes des trois recours. En 1994, dans les pays à faibles revenus, les dépenses de santé atteignaient à peine 6 dollars par an ! L'aide internationale, à 1 dollar par an et par habitant !

Tableau 3 - Soins de Santé [9]

- Programme de lutte contre le Sida (OMS 1990) : la quasi totalité de la thérapeutique disponible est inaccessible aux PED alors que l'on sait que 90% des séropositifs vis-à-vis du VIH vivent dans ces pays et que d'ici l'an 2000, 30 à 40 millions de personnes seront contaminés.

- Programme de lutte contre les maladies diarrhéiques (OMS 1978) : il contribue au développement de la thérapie par réhydratation orale mais se trouve limité par l'émergence des souches résistantes aux antibiotiques (*Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*...)

- La sélection des médicaments essentiels (PAME⁸/OMS 1981) : ne prend en compte que le seul aspect utilitaire du médicament.

- Programme européen CEC/STD (Commission of the European Communities / Life Sciences and Technologies for Developing Countries) : il a pour objectif de permettre aux PED d'être associé à l'élaboration du savoir et à la création de technologies innovantes pour accéder à un développement économique stable, néanmoins ce programme n'est pas propice à la création de nouveaux médicaments [13].

II Médicaments utilisés dans les PED

La dévaluation de 50% du franc CFA (1994) pose avec acuité toute la difficulté et la nécessité de mise en place d'une politique du médicament, en particulier dans les PED, en terme d'accessibilité aux médicaments essentiels et autres biens médicaux.

En effet, la plupart des PED ont des services de santé souvent divisés, on a d'une part les besoins et la demande de soins et d'autre part le système économique et l'appareil productif local.

La capacité de production africaine est estimée à moins de 1% du total mondial. Le coût des matières premières importées entraine souvent un prix du produit fini plus élevé que celui du marché international.

Pour pallier à cela, différentes mesures ont été mises en place par les gouvernements concernés :

- blocage du prix des médicaments dans le secteur public. Ceci fut possible pour les pays soutenus par la communauté internationale ; pour les autres, on a constaté une augmentation de 30 à 50% (Niger, Cameroun) et de 66% au Togo.

- diminution des droits de douane. Au Mali, le prix des spécialités a diminué de 16% (les DCI sont exemptés de droits).

- droit pour les pharmaciens privés de vendre des médicaments à partir d'un conditionnement en vrac (Sénégal).

- droit de remplacer une spécialité par un générique (Burkina Faso).

- réglementation visant à faciliter l'homologation des médicaments génériques (Côte d'Ivoire) [14].

Pour pallier au déséquilibre entre la demande et l'offre de soins, deux solutions ont été proposées au cours de ces dernières années. La première s'appuie sur une notion économique, celle du médicament générique, tout en se positionnant dans une situation thérapeutique, celle du médicament essentiel, élaborée par l'OMS.

La deuxième solution s'est orientée, de façon complémentaire vers le développement prioritaire des soins de santé primaires : cette stratégie repose principalement sur la triple combinaison vaccination-hygiène-nutrition [15].

2.1- les médicaments essentiels

Ce programme d'action a été lancé en 1981 par l'OMS dans le but d'apporter une aide opérationnelle à tous les pays désirant mettre en place une politique pharmaceutique nationale visant à l'utilisation rationnelle des médicaments ; c'est à dire, de s'assurer que toutes les populations, où qu'elles se trouvent, soient en mesure de se procurer les médicaments au plus bas prix [16].

Le médicament essentiel pour être reconnu en tant que tel, doit être un produit *efficace* (activité thérapeutique reconnue), *sûr* (stabilité en milieu tropical, toxicité et tolérance admissible) de *qualité* et de *faible coût* et qu'il soit prescrit et utilisé de manière rationnelle [17].

Pour cela une liste de médicaments essentiels a été établie : elle est régulièrement révisée. On compte aujourd'hui 315 substances dites essentielles

Faisant donc parti de la politique des soins de santé primaires, ce programme mène également des travaux de recherche opérationnelle et de développement qui s'attachent à identifier les obstacles à l'application des plans nationaux car l'accès à ces médicaments varie considérablement même à l'intérieur d'un pays.

L'OMS s'efforce par son programme de médecine traditionnelle d'aider les pays à disposer de remèdes et de pratiques sûrs et efficaces. Elle a donc préparé une série de directives techniques qui sera mis en place en 1996 (OMS, 1996).

En effet, environ 70% des populations des PED s'appuient principalement sur les tradipraticiens indigènes et sur les plantes médicinales locales pour satisfaire leurs besoins primaires.

Rien de durable ne pourra être acquis sans prise en compte et intégration du fond culturel traditionnel des pays visés : rites de guérison, pharmacopée traditionnelle ou recettes médicinales ne sont pas toujours incompatibles avec la médecine moderne et sont des éléments d'une meilleure adhésion des populations [18].

Néanmoins, malgré ce programme d'action concernant les médicaments essentiels, l'accès à ces derniers reste problématique pour diverses raisons : le manque de crédits, l'insuffisance des infrastructures et la pénurie de personnels techniques et gestionnaires qualifiés dans les pays.

Si les progrès ont été considérables au niveau de la formulation et de la mise en oeuvre des politiques pharmaceutiques au niveau national, trop de personnes n'ont encore pas accès à ces médicaments. De plus, l'extrême diversité des situations, des attitudes culturelles et des moyens budgétaires sont d'autant d'obstacles qui freinent l'application de ce programme. C'est pourquoi, en l'absence de financement communautaire institutionnalisé de la santé, des systèmes de tarification des services ont été mis en place comme réponse immédiate au manque de ressources budgétaires publiques [19].

Il s'agit de l'initiative de Bamako (1987), qui consiste à transférer les charges vers les usagers.

Elle trouve des limites en raison de la baisse des revenus et de l'augmentation de la part supportée par le malade avec l'inclusion, dans ce paiement, d'autres charges de fonctionnement ou d'investissement des structures sanitaires [16].

Alors, ne risque t'on pas d'aller vers une plus grande inégalité vis à vis de l'accessibilité aux médicaments ou vers un développement des médicaments de contrefaçon?

Les effets conjugués des lacunes réglementaires et de l'absence de laboratoire de contrôle de qualité conduisent à des productions locales de qualité incertaine.

Les copies frauduleuses procèdent généralement selon trois modalités. Une atteinte à des brevets existants ajoutée à une contrefaçon de conditionnement (production et commercialisation d'un médicament protégé sans licence et avec imitation de l'emballage d'origine) sont à l'origine d'un préjudice commercial pour l'industriel propriétaire. Quant au non respect de la qualité (sous dosage, surdosage, absence de stérilité, présence d'impuretés...), il pose un réel problème de santé publique de par ses conséquences en termes de morbidité et de mortalité [15].

C'est pourquoi il est absolument nécessaire que le programme d'action de l'OMS soit renforcé :

- il faut empêcher l'exportation de médicaments non homologués vers les PED : renforcement des systèmes de certification et de contrôle de qualité.

- utilisation des DCI plutôt que des noms commerciaux.

- accroître les activités de recherches et d'appui technique en faveur des politiques pharmaceutiques nationales qui s'inscrivent dans le long terme.

- l'usage rationnel des médicaments supposant un changement ou une amélioration des habitudes et des mentalités du personnel de santé et des consommateurs, il est nécessaire d'éduquer le public pour éviter la prolifération d'un marché parallèle. Ce programme d'éducation doit tenir compte des différentes croyances des peuples concernés.

- adaptation de la liste en fonction des propres besoins des pays concernés.

- appui aux recherches concernant les plantes médicinales traditionnelles.

- négociations avec les industries pharmaceutiques pour l'obtention de médicaments essentiels à des prix abordables, ainsi que des vaccins.

- interaction plus étroite entre le pharmacien et le patient pour une rationalisation de l'utilisation des médicaments [20].

les limites:

95% des molécules de la liste établie par l'OMS a été commercialisé avant 1980 et est issue pour la plupart de la recherche et du développement des années 1960. La liste modèle qui est censée répondre à "90% des besoins de santé" se voit ainsi limitée pour trois raisons :

- en premier lieu, l'utilisation inconsidérée et massive de médicaments majeurs a réduit leur impact thérapeutique en favorisant l'émergence de la chimio-résistance (antibiotiques, antiparasitaires).

- nombre de molécules choisies posent des difficultés en usage courant : la mauvaise tolérance ou les risques toxiques (trypanosomiase), la lourdeur des schémas thérapeutiques (tuberculose) sont rédhibitoires en terme de compliance des malades.

- les années 1980 si elles ont ancré définitivement la notion de "médicaments essentiels" sont caractérisées par la révolution des

biotechnologies et des techniques de recherches en matière de médicaments. Ce pas technologique majeur risque de figer définitivement toute évolution de la "liste modèle" dans sa formulation actuelle puisque les nouvelles molécules seront difficilement génériquables.

Il est également nécessaire d'établir une politique volontaire d'approvisionnement en médicament par la création de centrale d'achat des médicaments : il s'agit d'une structure d'approvisionnement qui repose sur un système de centrale d'achat pour le secteur public et privé à but non lucratif, exemptée de taxes douanières et d'impôts directs.

Ces centrales doivent assurer aux populations, une disponibilité permanente et une accessibilité financière de médicaments essentiels et génériques de bonne qualité. De tels projets ont été mis en place au Bénin, et au Kenya.

On peut donc enfin espérer voir se développer en Afrique un système d'approvisionnement pharmaceutique national, non lucratif, fonctionnel et performant, garantissant la disponibilité géographique et financière des médicaments essentiels aux populations défavorisées.

Le recours aux médicaments essentiellement similaires est une des clés de toute amélioration de la couverture des besoins en médicaments. En raison du faible développement des systèmes de prise en charge du risque maladie, l'avantage économique est primordial puisque les dépenses médicales et pharmaceutiques peuvent représenter plus de 11% du revenu disponible.

2.2 Les médicaments essentiellement similaires ou "génériques"

Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution, d'une autorisation de mise sur le marché (A.M.M. définie en France par les articles L.601 et L.658-11 du code de la santé publique (CSP). Le médicament caractérisé par son principe actif (défini par une dénomination commune ou DCI) et par une appellation commerciale (nom de spécialité) peut-être protégé par un brevet donnant ainsi à l'industriel découvreur un temps d'exclusivité commerciale de 20 ans.

Un certificat de protection complémentaire (CCP) peut être déposé dans un délai de 6 mois à compter de la date à laquelle le médicament a obtenu l'AMM permettant une amélioration du retour sur investissement [21].

En l'absence de toute protection "intellectuelle", une spécialité pharmaceutique peut bénéficier d'une exclusivité de commercialisation pendant 10 ans (art. R5133 du CSP).

Au terme de cette protection, le principe actif tombe dans le domaine public et peut-être légalement copié [22].

La copie se porte :

- sur la spécialité pharmaceutique (selon l'article R. 5133-1 du code de la santé publique) : composition qualitative et quantitative similaire en principe actif, forme galénique et excipient idem, biodisponibilité équivalente. On parle de "spécialité essentiellement similaire".

- sur la DCI : variation possible dans la composition quantitative en PA et/ou excipients et/ou de la forme galénique. On parle de "produits pharmaceutiques multisources" selon l'OMS.

La copie du principe actif original ouvre droit à un allègement du dossier d'AMM avec un droit d'enregistrement minoré (article L.602-2 du CSP, décret n°93-1322 du 20/12/1993).

Afin de normaliser la qualité des médicaments, l'OMS a défini un cadre de garanties pharmaceutiques minimales. Ce système de "certification de la qualité des produits pharmaceutiques" permet théoriquement de limiter l'impact de la disparité et de l'hétérogénéité des moyens de production sur la qualité intrinsèque du médicament fini :

ce système se limite à un échange d'information entre chaque Etats-membre qui certifie la qualité de sa production (BPF= Bonne Pratique de Fabrication) et la conformité réglementaire de ses médicaments commercialisés [24].

En France, toute production et/ou commercialisation de médicament, spécialité originale ou générique, implique la possession du *statut d'établissement pharmaceutique* (articles L.R5106 à R.5115 du CSP) ainsi que la conformation aux normes de qualité pharmaceutique-*bonnes pratiques de fabrication* (BPF) spécifiées à l'article L.600 du CSP [23].

La France possède une législation des exportations qui va au delà de ces recommandations (articles L.603 et R.5142-16 et 17 du CSP) liant toute

exportation, outre le respect des normes de qualité, à l'existence d'un rapport "bénéfices/risques thérapeutiques" comparable à celui accepté pour le marché français. Toutefois, l'existence de deux articles précisant l'un les conditions de commercialisation de produits en France ou dans l'Union Européenne (AMM et article L.601), l'autre les conditions d'exportations hors Union Européenne (art.L.603) risque d'entraîner dans la réalité du commerce international une hiérarchisation des normes au détriment de la norme inférieure (art.L.603) [25].

Le marché des génériques français est aujourd'hui estimé à 5% par rapport au marché des médicaments mais il est en pleine expansion. En effet la nécessité de maîtriser les dépenses de santé au niveau national montre que le développement des génériques est "une absolue nécessité pour la survie de l'innovation en France". Ainsi les laboratoires ont été fortement invités à s'engager sur cette voie et le gouvernement a introduit une définition du générique dans le texte de l'ordonnance sur la médecine de ville, prochainement examiné en conseil des ministres [26].

III -LES MEDICAMENTS ORPHELINS

Faute de marché potentiel, le traitement des maladies rares a longtemps été ignoré par la recherche pharmaceutique. Pour débloquer cette situation, les autorités sanitaires n'hésitent pas à offrir de multiples avantages aux laboratoires qui jouent le jeu. Ce système fonctionne déjà aux Etats-Unis et au Japon. La France essaie de pousser l'Europe à faire de même en voulant de plus, élargir le statut "orphelin" aux médicaments destinés aux pathologies parasitaires des PED.

Les industriels ont depuis quelques années, cessé de financer les recherches sur les antiparasitaires alors que de nombreuses maladies tropicales, le plus souvent transmissibles, demeurent sans traitement et sans prophylaxie vaccinale [1].

Ceci constitue l'un des principaux obstacle à l'amélioration de la santé et au développement socio économique dans les pays des zones tropicales et sub-tropicales.

3.1 les Etats-Unis

Le gouvernement américain a mis en place en 1983 un système d'incitation à la production de "médicaments orphelins" définis comme touchant moins d'un américain sur 1000. Sont admises à ce titre des substances nouvelles destinées au traitement de maladies rares, mais aussi de substances déjà connues dont l'utilisation nécessite de nouveaux essais cliniques.

Les dispositions en faveur du développement de ces médicaments ont abouti aux mesures suivantes :

- Création de commissions ou d'organismes spécialisés dans les médicaments orphelins.

- Effort de communication par la publication de listes, mises à jour régulièrement avec les indications et les sponsors correspondants. Une liste récapitulative est publiée dans le *Fédéral register* à la fin de chaque année.

- Aides aux firmes développant un médicament orphelin :

- * crédit d'impôt de 50% pour les coûts de développement cliniques des produits.

- * exclusivité commerciale de 7 ans à compter de l'obtention de l'AMM.

- * des recommandations écrites sont données par la FDA (Food and Drug Administration) sur les études précliniques et cliniques, à réaliser pour obtenir l'enregistrement du médicament.

- * subventions pour la recherche précliniques ou cliniques.

- *procédure accélérée d'inscription à la FDA [3].

- Ce statut est réévalué tous les 5 ans.

Les résultats de cette mise en application sont spectaculaires : en mars 1992, 488 molécules ont bénéficié du statut de médicament orphelin et 189 sont réellement en développement. Aujourd'hui, 600 médicaments ont ce statut.

En 9 ans, 64 ont reçu une AMM contre 34 seulement pendant les quinze années précédant cette loi. Néanmoins certains profits réalisés à l'occasion de la commercialisation de ces produits (erythropiétine ou hormones de croissance) ont poussé à un nouveau projet de loi (24 mars 1994) [27] :

- période d'exclusivité commerciale de 4 ans avec possibilité d'une extension de 3 ans pour des produits "à force commerciale limitée".
- possibilité d'enregistrer plus d'une présentation pour un médicament orphelin si leur développement est simultané.
- possibilité de supprimer l'exclusivité des médicaments orphelins quand la population de malades excède 200 000.

Ce système renforce donc le dynamisme industriel des entreprises. Il renforce le potentiel scientifique, encourage la créativité et assure une souplesse réglementaire. Ces dispositions contribuent à soigner et sauver de nombreux malades américains mais aussi du monde entier. Il montre donc que les Etats peuvent encourager le secteur privé à prendre en compte des besoins non satisfaits par le seul marché. Cette avance sociale confère en outre un avantage industriel et scientifique important car aujourd'hui, 80% des médicaments orphelins sont d'origine américaine.

Cependant l'ensemble de ces dispositions a été profilé pour le seul développement de médicaments concernant les maladies rares correspondant au contexte socio-économique d'un pays industrialisé, les PED ne semblent nullement concernés.

3.2 Le Japon

En 1993, le gouvernement japonais adopte un "Orphan Drug Act" selon les critères américains, c'est à dire selon trois grands principes :

- examen accélère des demandes d'AMM
- surveillance accrue des produits
- soutien à l'industrie

Ceci pour le caractère incurable des maladies avec un nombre de malades inférieur à 50 000 personnes (0,4‰).

D'autres mesures complètent ce programme :

- subventions
- déductions fiscales pour les dépenses de recherches
- si des profits sont réalisés par les industriels, ils doivent reverser 10% de la subvention accordée pour réapprovisionner un fonds spécial.

En une année, 212 demandes émanant de 54 entreprises ont été déposés, 40 sont recevables et 15 sont soutenues. L'industriel ne peut interrompre une étude en cours sans en référer à l'office compétent. Il en est de même lorsqu'on veut arrêter la fabrication ou l'importation.

Plus de 69 médicaments ont aujourd'hui bénéficié de ce statut dans l'archipel dont 29 au cours de la seule année 1994 [28].

3.3 L'Europe

Les pays européens se limitent en 1995 à faciliter l'enregistrement des médicaments orphelins par des mesures spécifiques et restrictives qui ont peu d'effet en regard des systèmes américains et japonais.

Il ne s'agit pas d'une reconnaissance du statut "orphelin" mais seulement des procédures visant à une commercialisation adaptée (selon la directive 91/507/CEE du 19 juillet 1991) :

une réduction des droits d'enregistrement en faveur des produits orphelins, c'est à dire, la possibilité d'une AMM pour un médicament manquant de données suffisantes ou destiné à des indications thérapeutiques qui se présentent rarement (directive 75/318/CEE).

Ces facilités administratives ne constituent pourtant pas une politique envers ces médicaments.

Néanmoins, un mémorandum français a été présenté par le ministère français de la Santé au Conseil des ministres européens de la Santé (juin 1995). Cette initiative française a reçu un accueil très favorable et une "résolution relative aux médicaments orphelins" a été adoptée par ces ministres (30 novembre 1995). Cette résolution ouvre la voie à des travaux plus techniques de la Commission avec les experts des Etats membres. La commission souhaite déposer ses conclusions à l'automne 1996. Une politique européenne devrait donc prochainement être mise en place.

Quoi qu'il en soit, le programme de recherches communautaires européen BIOMED sur la recherche médicale a déjà inclus les médicaments orphelins et les maladies orphelines dans ces actions de la période 1994-1998.

Ce programme prévoit le développement et la collecte d'informations statistiques et épidémiologiques sur différentes maladies, ce qui pourra être une amorce pour une véritable politique scientifique en faveur des orphelins de la santé.

3.4 La France

La France appartient au groupe des pays européens qui entendent reconnaître une spécificité à cette catégorie de produits, avec une extension qui concerne les médicaments destinés aux pathologies parasitaires qui sévissent dans les PED ainsi qu'à certains médicaments anciens qui n'ont aucune forme galénique adaptée à l'enfant (exemple du Bétanéchol- Urécholine utilisé dans le traitement des reflux gastro-oesophagiens graves).

Une première étape a été franchie avec la loi du 8 décembre 1992 qui introduit dans le livre V du code de la Santé publique la notion "de médicaments destinés à des patients atteints de maladies rares" (art.L601-2). Cette modification législative permet de déroger au principe selon lequel une autorisation sur le marché doit nécessairement précéder toute commercialisation d'un médicament. La mise à disposition avant AMM peut ainsi se faire après l'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) délivré par l'agence du médicament.

Dans un récent projet de loi proposé par le ministre des Affaires Sociales devant le Sénat, portant sur diverses mesures d'ordre sanitaire, le principe selon lequel l'ATU est l'exception est confirmé : la demande d'AMM doit être l'étape suivante.

La mission française "des médicaments orphelins"¹¹ a mis en place quatre groupes de travail [29] :

- traitement des données sur les maladies rares et sur les médicaments orphelins.
- protection administrative, intellectuelle et diverses mesures liées à l'enregistrement.(exclusivité commerciale et brevet).
- incitation à la recherche et au développement.
- financement des médicaments orphelins.

¹¹ La mission des médicaments orphelins a été créée en mars 1995 au sein du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, par Madame Simone VEIL, qui en a confié la charge à Annie Wolf, afin de coordonner les actions et les acteurs. Un groupe de pilotage a ainsi été constitué associant des représentants de l'INSERM, de la Direction Générale de la Santé (DGS), de la Direction des Hôpitaux (DH), de la Direction de la Sécurité Sociale (DSS), de la Division des Relations Internationales (DRI) et de l'agence du médicament. Les représentants des ministères de l'Industrie, de la Recherche et des Finances ont rejoint ce groupe.

L'industrie pharmaceutique se dit prête à se lancer dans cette production mais bute sur le manque de bases techniques et réglementaires au niveau européen.

Le SNIP (Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique) propose diverses directives :

- un droit d'exclusivité commerciale devrait être accordé pendant 10 ans, dès l'octroi de l'AMM, pour le laboratoire qui a pris le risque de développer une thérapeutique orpheline.

- la création d'un fonds européen permettant d'aider la recherche, et une exonération des redevances lors de la demande d'AMM. En contrepartie des avantages financiers consentis, les firmes réalisant des profits sur la vente de ces médicaments devraient reverser une partie des subventions pour alimenter le fonds, tout comme au Japon.

- au niveau national, il faudrait une adaptation du crédit d'impôt recherche ainsi que diverses dispositions fiscales et financières pour les médicaments indiqués pour une maladie ou une circonstance rare (prévalence inférieure à 0,5‰).

- qu'elle soit centralisée, décentralisée ou nationale, la procédure de demande d'AMM d'un médicament orphelin devrait être accélérée et adaptée.

Néanmoins, la mise au point de médicaments destinés à soigner les maladies tropicales parasitaires pose des problèmes spécifiques. La récente dévaluation du franc CFA permet encore moins qu'avant aux laboratoires de rentabiliser ces molécules sur le marché de certains PED. La mise en place d'un statut européen vis à vis de ces médicaments ne règlera pas la question. Les sommes à engager pour développer de tels produits sont tellement énormes que seuls des organismes internationaux comme l'OMS peuvent s'en charger.

L'OMS (en association avec la Banque mondiale et le PNUD) a d'ailleurs déjà bâti un programme pour favoriser la recherche sur six groupes de maladies [30] :

le programme TDR qui concerne le paludisme, la schistosomiase, la filariose, la trypanosomiase, la leishmaniose et la lèpre. Ces maladies touchent directement ou non plusieurs milliards d'individus.

Ce programme présente deux objectifs interdépendants :

- nouvelles méthodes de prévention, de diagnostic, et de traitement pour les maladies citées ci-dessus, qui soient applicables, acceptables à un coût abordable pour les PED et qui puissent facilement être intégrées aux services de santé de ces pays.
- renforcer la capacité de ces pays d'entreprendre les recherches nécessaires pour mettre au point des nouvelles technologies de lutte contre ces maladies grâce à une formation en sciences biomédicales et sociales.

Tableau 4 - Groupes scientifiques de travail du programme TDR, OMS [9]

Ce programme, après s'être axé sur la recherche stratégique fondamentale, s'étend vers le développement de produits et vers la recherche appliquée de terrain pour garantir que les outils soient acceptables pour les populations à risque et soient utilisés par elles.

La part de crédit allouée à cette recherche appliquée va donc s'accroître aux dépens de la recherche stratégique.

Les objectifs désignés au secteur recherche-développement des produits sont les suivants :

- coordonner et appuyer les activités de développement des produits au sein du programme TDR.
- présenter des propositions et des plans concernant les possibilités de développement de produits particuliers.
- développer certains produits prioritaires en étroite collaboration avec les composantes concernées.

L'objectif ultime est de mettre au point des produits sûrs et efficaces qui auront un effet sensible sur la maladie, fabriqués à un prix relativement modeste et ne présentant aucun problème particulier de distribution ou d'utilisation dans les communautés d'endémies au sein desquelles ils seront employés.

Mais pour diverses raisons, coût du développement, insolvabilité des pays concernés, il paraît peu probable qu'une seule firme décide de développer un produit antiparasitaire. La solution ne peut être recherchée qu'à l'échelon européen voire mondial.

Tableau 4 - Groupes scientifiques de travail du programme TDR
(OMS, 1982) [9]

THÈME	GROUPE SCIENTIFIQUE DE TRAVAIL	COMITÉ PILOTE	AXES PRINCIPAUX DE RECHERCHE
Paludisme	Chimiothérapie	CHEMAL	• Nouveaux médicaments, amélioration de l'utilisation des médicaments existants
	Immunologie	IMMAL	• Vaccins, tests diagnostiques immunologiques
	Recherche sur le terrain	FIELDMAL	• Amélioration de la lutte sur le terrain
Bilharziose	Bilharziose	Schistosomiasis	• Etudes épidémiologiques • Etudes fondamentales • Mode d'action des médicaments • Tests diagnostiques
Filariose	Filariose	Filariasis	• Nouveaux médicaments • Amélioration de l'utilisation des médicaments existants • Tests diagnostiques • Etudes épidémiologiques
Trypanosomiase africaine	Trypanosomiase africaine	Epidémiologie (EPIAF)	• Histoire naturelle de la maladie et de la transmission
		Chimiothérapie (CHEMAF)	• Nouveaux médicaments • Amélioration de l'utilisation des médicaments existants
		Immunologie (IMMAF)	• Tests diagnostiques • Mécanisme de l'immunité
Maladie de Chagas	Maladie de Chagas	Epidémiologie (EPICHA)	• Distribution et prévalence des diverses formes de la maladie
		Chimiothérapie (CHEMCHA)	• Nouveaux médicaments et méthodes de stérilisation du sang pour transfusion
		Immunologie (IMMCHA)	• Amélioration des tests diagnostiques • Vaccins
Leishmaniose	Leishmaniose	Epidémiologie (EPICLEISH)	• Distribution de la maladie • Identification des réservoirs • Amélioration de la lutte antivectorielle
		Chimiothérapie (CHEMLEISH)	• Nouveaux médicaments • Amélioration des protocoles thérapeutiques
		Immunologie (IMMLEISH)	• Vaccins • Tests diagnostiques
Lèpre	Immunologie	IMMLEP	• Vaccins • Tests diagnostiques
	Thérapeutique	THELEP	• Nouveaux médicaments • Amélioration des protocoles thérapeutiques
Recherche biomédicale	Recherche biomédicale	BIOS	• Application des progrès de la biologie fondamentale par l'échange d'information et le renforcement de la recherche dans les pays tropicaux
Lutte biologique antivectorielle	Lutte biologique antivectorielle	BCV	• Agents biologiques de lutte antivectorielle
Epidémiologie	Epidémiologie	Epidémiologie	• Mise au point de stratégies efficaces de lutte contre les maladies
Recherche socio-économique	Recherche socio-économique	SER	• Aspects socio-économiques de la transmission et de l'éradication des maladies

Les maladies parasitaires de la zone intertropicale

I- Le Paludisme

1.1 Introduction

Endémie parasitaire majeure de par sa pathogénicité, sa vaste répartition géographique et l'absence de perspectives d'éradication, le paludisme est toujours un problème important de santé publique, en particulier en Afrique subsaharienne : on estime à plus de deux milliards le nombre de sujets exposés et dans la seule Afrique noire la mortalité a été évaluée à un million.

Le contrôle de la maladie se complique depuis deux décennies à cause de la progression rapide de la résistance des hématozoaires aux médicaments de première ligne et de par les faibles probabilités de perspectives d'innovations thérapeutiques à court et moyen terme.

Ainsi malgré l'ampleur du problème, les autorités publiques ne lui ont accordé que ponctuellement une priorité soit pour des motifs politiques ou des raisons stratégiques. Ce fut le cas en 1955 lorsque l'Assemblée Mondiale de la Santé (OMS) fixa comme objectif l'éradication du paludisme, objectif abandonné en 1969 après avoir dépensé plus de 1,4 milliards de dollars. Ce fut le cas durant la période 1965- 1974 quand les services de recherche de l'armée américaine (Walter Reed Army Institute of Research) engagèrent une vaste campagne de recherche-développement pour contrer l'inefficacité croissante de la Chloroquine ("CP tablets") sur le terrain des opérations militaires du sud-est asiatique : cette entreprise se concrétisa positivement par le développement de la Méfloquine et de l'Halofantrine.

Mais les recherches financées ou coordonnées par les pouvoirs publics (programmes TDR-OMS/PNUD/BM ou STD européen) ne sont que fragmentaires.

Actuellement, la recherche demeure orientée vers la lutte antivectorielle, le traitement curatif et prophylactique ainsi que la vaccination.

1.2 Répartition géographique

La répartition géographique du Paludisme n'a cessé de se modifier au cours des siècles au gré des fluctuations des activités humaines [31] :

En Afrique :

le paludisme (malaria) est rare en Afrique du Nord. Il est largement répandu à l'état endémique dans toute l'Afrique inter tropicale où coexistent *P. falciparum*, *P. malariae* (10 à 15%) et pour une moindre part, *P. ovale*. Il en est de même à Madagascar où une épidémie meurtrière a sévi en 1987-1988. A la Réunion, l'endémie paraît éteinte, mais elle s'est récemment établie à l'Ile Maurice (1979).

En Asie :

le paludisme y est intense. *P. falciparum* et *P. vivax* dominant en Asie mineure, péninsule indienne, Birmanie, Chine, Thaïlande, et Vietnam.

En Amérique :

l'Amérique du nord est indemne de paludisme ; par contre celui-ci existe en Amérique centrale, en Amérique du Sud où il est en progression en particulier au Brésil, dans les Guyanes, et à Haiti ; il est absent des Antilles françaises.

En Océanie :

certaines îles sont atteintes comme la Nouvelle-Guinée et les îles Salomon ; d'autres, au contraire sont totalement épargnées : Tahiti, Nouvelle-Calédonie. Les foyers du Nord-Est de l'Australie ont disparu.

Tableau 1 - Situation du Paludisme en 1988

1.3 Pathogénicité du paludisme

Globalement, la gravité de la maladie dépend de cinq paramètres :

- l'espèce plasmodiale infestante ; *Plasmodium falciparum* (espèce la plus largement répandue et responsable de l'accès pernicieux et du paludisme viscéral évolutif : PVE) ; *P. vivax* (largement répandue à l'origine du PVE) ; *P. ovale* ; *P. malariae*,
- la densité parasitaire (variable selon les zones géographiques et la saison),
- le degré de prémunition de l'hôte (progressif et labile),
- la réceptivité génétique du sujet infesté (résistance partielle des sujets "Fy-Fy", des sujets hétérozygotes atteints de drépanocytose...),
- les possibilités d'accès - logistique et économique - aux traitements standardisés.

tableau 1- Situation du paludisme en 1988 (d'après l'OMS 1990)

	NOMBRE	EVOLUTION PAR RAPPORT À 1985
Afrique au nord du Sahara	1 467	↘
Afrique au sud du Sahara	90 000 000 **	?
Amériques	1 100 000 *	↗
Méditerranée orientale (y compris l'Egypte)	294 000 *	↗
Asie méridionale centrale (Inde, Bengladesh)	2 513 000 *	↗
Asie du Sud-Est (y compris Chine et Pacifique occidental)	3 420 000	↘
Europe (y compris Turquie et URSS)	24 000	↘

* Cas déclarés : nombre sous-estimé.

** Nombre estimé.

Les manifestations cliniques vont de l'accès fébrile aigu, avec ou sans défaillance viscérale grave au parasitisme prolongé asymptomatique, en passant par un paludisme subaigu et chronique avec anémie et cachexie (PVE) [32].

L'essentiel de la morbidité (90%) est observé en Afrique subsaharienne, les 10% restants sont répartis principalement entre le Brésil (prévalence de 9,3‰), l'Inde (2,6‰), le Sri-Lanka (31,5‰), l'Afghanistan et le Vietnam.

En pratique les décès (80% par *P. falciparum* et 20% par *P. vivax*), soit environ 1 million de morts annuelles surviennent essentiellement dans les régions d'Afrique subsaharienne et pour une part faible mais croissante d'Asie du Sud-est.

Cinq catégories de sujets à risque sont identifiées : les individus non-immuns de zone impaludée (enfants de bas âge), les femmes enceintes, les populations des zones limites de transmission, les populations migrantes de zones non infestées en zones infestées et les sujets non-immuns des pays non impaludés [33].

1.4 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge du paludisme est établie sur deux approches complémentaires :

- le traitement curatif des accès palustres (voire le traitement présomptif) reposant essentiellement sur cinq médicaments commercialisés il y a plus de quinze ans,
- la prophylaxie individuelle (chimio prophylaxie ou prévention individuelle) ou collective (lutte antivectorielle).

1.4.1: Traitement curatif

Le traitement de première intention du paludisme à *P. falciparum* en l'absence de résistance, repose sur l'utilisation de la Quinine (formes graves : Quinine I.V. puis Chloroquine) ou de la Chloroquine (formes non graves). En cas de présomption de chloroquino-résistance, la Chloroquine est remplacée par un produit appartenant à une autre

classe chimique (amino-alcools: Méfloquine, Halofantrine / ou antimétabolites: Sulfadoxine, Pyriméthamine) seul ou en association [34]. **Tableau 2** - Les principaux antipaludiques.

1.4.2 : Chimioprophylaxie

L'immunité acquise reste la meilleure protection des sujets résidents en zone d'endémie: il n'existe aucun schéma médicamenteux assurant une protection absolue. La chimioprophylaxie repose sur l'utilisation de la Chloroquine seule ou en association (+ Proguanil). La Méfloquine ou la Doxycycline (*Vibramycine*®) sont utilisées en deuxième ligne en cas de multirésistance. La chimioprophylaxie ne doit viser que les seuls sujets à risque (femmes enceintes, résidents occasionnels non-immuns) pour éviter d'accroître la pression de sélection de souches plasmodiales résistantes.

1.5 Chimiorésistance des plasmodiums

La répartition des foyers de résistance est hétérogène et ne couvre jamais la totalité d'une région: ils concernent principalement la Chloroquine. Toutefois certaines régions ont été plus étudiées que d'autres et de fait il n'existe pas de cartographie précise ni exhaustive. La subdivision de la chloroquino-résistance en trois zones faite par l'OMS (zone A : pas de résistance, zone B : résistance faible, zone C : résistance élevée) est forcément très schématique géographiquement et aléatoire dans le temps. La Chloroquine reste toujours le médicament de première ligne et conserve une efficacité malgré l'extension des zones à sensibilité diminuée (résistances R I).

La notion de "chimiorésistance" est définie comme la capacité du plasmodium¹ à se multiplier ou à survivre en présence d'une concentration thérapeutique d'un antipaludique. La répartition des foyers de résistance n'est pas homogène dans une même région géographique (fonction des densités vectorielles et humaines, des mouvements de population, de la pression médicamenteuse) et les niveaux de résistance des souches plasmodiales sont variables (niveau R I à R III).

1- La chimiorésistance est principalement due à *P. falciparum* et *vivax* vis à vis des médicaments schizonticides sanguins .

Tableau 2 : LES PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES

(d'après OMS, 1993 - Gentilini, 1995)

Groupe I	• Amino-alcools	QUININE MEFLOQUINE <i>Lariam</i> ® in <i>Fansime</i> ® *
		HALOFANTRINE <i>Halfan</i> ®
	• Amino-4-quinoléines	CHLOROQUINE <i>Nivaquine</i> ® AMODIAQUINE* <i>Flavoquine</i> ®
	• Endoperoxydes	ARTEMETHER** <i>Paluther</i> ®
Groupe II	• Antifoliques (antimétabolites)	SULFADOXINE in <i>Fansidar</i> ® DAPSONE <i>Disulone</i> ® SULFAMETHOPYRAZINE
	• Antifoliniques (antimétabolites)	PROGUANIL <i>Paludrine</i> ® PYRIMETHAMINE*** <i>Malocide</i> ® in <i>Fansidar</i> ®
	• Amino-8-quinoléine	PRIMAQUINE**** <i>Primaquine</i> ®

- Groupe I : action rapide, résistance longue et difficile à apparaître

- Groupe II : action lente, résistance rapide et aisée à obtenir

* Utilisés avec "circonspection" à cause d'effets secondaires majeurs.

** En cours de développement, avec les autres dérivés de l'artémisinine.

*** Toujours utilisée en association (+ sulfadoxine/sulfaméthopyrazine...).

**** En cas de récurrence d'infestation par *P. ovale* ou *P. vivax*.

L'évolution chronologique de la chimio-résistance montre une émergence rapide des résistances aux antimétabolites (Pyriméthamine, Sulfadoxine...) et lente aux amino-4-quinoléines (Chloroquine, Amodiaquine) et amino-alcools (Méfloquine, Halofantrine).

L'extension de la résistance des souches plasmodiales est déterminée essentiellement par des facteurs épidémiologiques, économiques et culturelles. Un usage rationnel des antipaludiques selon les protocoles locaux ou nationaux devrait en théorie limiter cette extension. Toutefois le respect des protocoles n'est pas réellement appliqué par les personnels de santé dont l'objectif prioritaire est l'obtention de résultats immédiats (stopper et limiter l'accès palustre) : l'impact de l'utilisation de telle ou telle molécule sur l'épidémiologie des souches plasmodiales (émergence de résistants) ne semble pas important.

Depuis la première utilisation de la Chloroquine (1941) sa consommation s'exprime en plusieurs centaines de tonnes annuelles (130 tonnes en 1979, plus de 210 en 1985 pour l'Afrique - OMS, Rapport technique n° 711). Ainsi, malgré une pression de sélection élevée (prophylaxie de masse ou auto-traitements) ce produit a gardé longtemps sa pleine efficacité et demeure encore l'antipaludique de première intention dans la majorité des régions impaludées, en raison de sa bonne tolérance et de son faible coût. À l'inverse, la résistance aux antimétabolites apparaît précocement malgré un niveau de consommation modeste (moins de 1% des quantités totales d'antipaludiques toutes classes confondues).

L'utilisation des molécules en monothérapie données sur de courtes périodes est un facteur favorisant [35].

1.5.1 : Chloroquino-résistance

La chimio-résistance à la Chloroquine est apparue en 1959 en Amérique du sud (Colombie) et en Asie (Cambodge, Thaïlande, Vietnam), elle n'a été détectée en Afrique de l'est qu'en 1978 (Kenya, Tanzanie) d'où elle s'est étendue progressivement vers l'Afrique centrale (1985 : Cameroun, Congo, Gabon, Centrafrique) et de l'ouest (1988 : Burkina-Faso, Mali, Sénégal) voire au nord-ouest (1994: Mauritanie) [36].

En Afrique en 1994, ne restent globalement indemnes de chloroquino-résistance que le nord (Maghreb, Égypte) et l'Ile Maurice. Cette chimio-résistance principalement de niveau R I (efficacité thérapeutique mais recrudescence précoce ou tardive), peut atteindre les niveaux R II (efficacité partielle) ou R III (absence d'efficacité) dans certaines régions de l'est et de l'ouest équatorial [31]. Après une période de stabilisation (1989-1992), certaines investigations semblent indiquer une extension géographique et une augmentation de la prévalence des souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes [37].

En Amérique latine restent actuellement indemnes de résistance, l'Argentine, Haïti, le Paraguay et les pays d'Amérique centrale. En Asie du sud-est aucun pays n'est semble-t-il indemne.

1.5.2 : Autres chimio-résistances

Tableau 3 - Paludisme, molécules de références-

1.6 Antipaludiques en expérimentation

- Peu de médicaments innovants sont en cours de développement clinique en dehors des dérivés de l'artémisinine² (Artéméther, Artéther et Artésunate) ou des naphtoquinones (Atovaquone)³.

Pour le reste il s'agit de réévaluations cliniques plus rigoureuses de produits anciens (Amopyroquine, Pyronaridine), ou de protocoles d'association (macrolides, fluoro-quinolones).

2- Il s'agit du principe actif (ou qinghaosu) extrait de la plante médicinale *Artemisia annua* utilisée comme antipaludéen en médecine traditionnelle depuis des siècles en Chine. Son action est liée à la libération de radicaux libres oxydants.

3- Depuis la commercialisation de la Méfloquine et de l'Halofantrine dans les années 80, l'Atovaquone est le seul médicament issu spécifiquement de la recherche pharmaceutique (labo Burroughs-Welcome-Glaxo, 1996). La molécule agit par inhibition du cytochrome plasmodial.

Tableau 3 - PALUDISME, molécules de références

DCI	Nom de spécialité	Activité	Commentaires
Quinine (1631)	Quinine Lafran® Quinimax®	traitement curatif (Schizonticide)	Mauvaise tolérance en utilisation chronique (Cinchonisme) Efficacité diminuée (type R1) d'où association avec clindamycine et doxycycline
Amodiaquine (1947)	Flavoquine®	traitement curatif	Agranulocytose ou toxicité hépatique (fréquence de 1/1000 à 1/5000). N'est plus utilisé depuis 1994 [38]
Méfloquine (1986)	Lariam®	Prophylaxie de 2ème intention (Schizonticide)	Résistance modérée. Bonne tolérance [39].
Halofantrine (1989)	Halfan®	traitement curatif	Cardiotoxicité
Primaquine	Primaquine®		Traitement radical du paludisme à P.Vivax et ovale après cure de chloroquine
Proguanil (1949)	Paludrine®	En prophylaxie en association avec la chloroquine	Résistance dans les régions holo-endémique
Pyriméthamine/ Sulfadoxine (1965)	Fansidar®	En curatif	Effets secondaires hématologiques d'où usage restreint [40] Forte résistance (péninsule indochinoise)
Pyriméthamine/ Dapsone	Maloprim®		Usage restreint car agranulocytose
Chloroquine/ Proguanil (1996)	Savarine®	En prophylaxie	Bonne tolérance

- Des voies de recherche sont en cours (antagonistes du TNF⁴, endoperoxydes, inhibiteur de protéases), certaines sont dans des impasses (modulateurs de la chloroquino-résistance) ou d'issues encore incertaines (vaccins) [41].

- Artémisinine et dérivés: cette famille chimique (sesquiterpène lactone) apparentée à aucune autre classe d'antipaludique, a été isolée et identifiée en Chine en 1972 et fait l'objet d'essais cliniques depuis 1994 dans le cadre du programme TDR. Outre son intérêt dans les seules formes graves de paludisme à *P. falciparum* résistants aux autres antipaludiques⁵ (activité comparable ou légèrement supérieure à la Quinine), son principal avantage est sa rapidité d'action. Cependant sa courte demi-vie d'élimination nécessite l'usage concomitant d'autre antipaludique (Méfloquine, Primaquine) [42]. La tolérance du produit semble bonne, toutefois les dossiers cliniques expérimentaux sont encore insuffisants et très inégaux, une neurotoxicité et une toxicité hématologique étant observées chez l'animal [43]. En France, l'Artémether (*Paluther*[®] - Rhône-Poulenc Rorer) est en fin d'expérimentation clinique et utilisé de façon restrictive ("autorisation temporaire d'utilisation") [44].

- Atovaquone (Wellvone[®] Wellcome-Glaxo) : bien que l'essentiel des études cliniques de ce produit soit orienté vers son utilisation au décours du Sida (pneumopathies à *Pneumocystis carinii*, ou toxoplasmose cérébrale), il a été mise en évidence une efficacité de 70% dans le traitement des accès aigus à *P. falciparum* (30% de recrudescence dans les 28 jours de type R I), ce qui a conduit à des utilisations combinées (+ Proguanil) pour améliorer le taux d'efficacité. Les études de phase III montrent une bonne tolérance de l'Atovaquone, toutefois son usage pourrait être limité par le coût exorbitant du traitement (20 fois le coût d'un traitement par Quinine).

4-TNF-alpha (Tumor necrosis factor alpha) a un rôle important dans le déclenchement de la fièvre de l'accès palustre, des divers troubles métaboliques et des réactions inflammatoires: des essais d'utilisation d'anticorps monoclonaux qui inhibent la production de TNF sont en cours de développement [42].

5- L'OMS (1993) souhaite le réserver pour le neuropaludisme résistant à la quinine de manière à retarder l'émergence de souches résistantes, mais ce produit est déjà commercialisé dans plusieurs pays africains.

- Amopyroquine: c'est un analogue chimique de l'Amodiaquine, développé et commercialisé dans les années 1950 (laboratoire Parke-Davis, Propoquine). Bien que d'intérêt limité sa réévaluation est en cours en raison de son activité sur les souches multirésistantes.

- Pyronaridine: c'est un dérivé de la naphthyridine utilisé en Chine depuis 1970 dans le traitement du paludisme à *P. vivax* ou à *P. falciparum* chloroquino-résistant. Toutefois malgré un recul d'utilisation courante de plus de dix ans en Chine, l'absence d'étude rigoureuse implique une évaluation complète de la molécule avant tout enregistrement : études de phases II et III. Certaines d'entre elles laissent apparaître une efficacité de 100% (comparée à la Chloroquine), associée à une bonne tolérance et une pharmacocinétique favorable (forme orale et injectable) pour un coût intermédiaire entre la Chloroquine et la Quinine [45]. Cependant, la parenté chimique avec l'Amodiaquine doit inciter à la prudence en terme de tolérance, il en est de même pour la sensibilité (mise en évidence de résistance *in vitro*).

1.7 Accessibilité économique aux antipaludiques

Le développement d'un produit antipaludique (à visée curative ou vaccinale) est une chose, son accessibilité aux populations visées en est une autre. Lorsque l'on sait que la dépense moyenne annuelle en matière de santé est pour une fraction majoritaire des populations concernées inférieure à 70 francs en l'absence de couverture sociale maladie, on mesure que l'enjeu ne soit pas uniquement scientifique et médical mais également éthique et social [46].

L'apparition de quelques molécules a un impact limité sur la morbidité en raison d'un coût d'acquisition trop importante par rapport aux capacités contributives des malades. Cette situation a deux conséquences. D'une part elle constitue un encouragement à une utilisation intensive des seuls produits accessibles économiquement (Chloroquine, Amodiaquine), favorisant ainsi l'émergence des souches résistantes, d'autre part, les besoins existant, c'est un stimulant à l'industrie de la contrefaçon [15].

1.8 Perspectives

Sur plus de quarante années de lutte antipaludique organisée, la Communauté internationale est passée d'un objectif d'éradication globale (OMS, 1955) rapidement abandonné à une ambition d'élimination (OMS, 1969) qui se veut dorénavant être un simple contrôle de la maladie [48]. A défaut d'éradication, le premier objectif de la lutte antipaludique est la réduction de la morbidité et de la mortalité par paludisme.

En dehors de la lutte antivectorielle, l'option correspond à la sommation de moyens préventifs complémentaires (vaccin potentiel) et l'emploi rationnel des antipaludiques.

1.8.1 : Vaccination

La mise au point d'un vaccin pourrait théoriquement constituer une voie d'avenir dans le contrôle du paludisme. Étant donné les différences antigéniques d'une souche plasmodiale à une autre et au sein d'une même espèce, plusieurs candidats vaccins sont en investigation, principalement : vaccins antimérozoïtes⁶ (*Merozoite surface protein 1 -MSP-1* en essai de phase I, *Serine rich antigen-SERA*, *Erythrocyte binding antigen-EBA*, *Apical membrane antigen-AMA-1* en essais pré-cliniques, ainsi que les divers antigènes expérimentés dans le cadre du projet Eureka-Institut Pasteur-Boehring), vaccins antisperozoïtes⁷ (*circumsporozoite- CS*) et vaccins antigamétocytes⁸ (*Pfs 25* en développement pré-clinique) [50].

6-Ce vaccin interrompt le cycle endoerythrocytaire et éviterait la survenue de symptômes.

7-Ce type de vaccin vise à assurer une protection dès la piqure infestante et aurait comme cible principale la protection des sujets non-immuns occasionnels

8-Le point d'impact de ce vaccin se situe au niveau des formes infestantes pour l'anophèle et vise donc à interrompre une transmission et une contamination ultérieure: il protégerait le vecteur et non directement l'homme.

Le candidat *SPf66* (Colombie), amalgame des trois types de vaccin, actuellement en essais cliniques de phase II et III même s'il ne semble pas provoquer une réponse immunitaire durable ni réduire significativement la mortalité et la morbidité des sujets vaccinés (niveau de protection aux alentours de 30-40%, selon les trois essais réalisés en Colombie, Tanzanie et Gambie)⁹ est le seul candidat vaccinant avec des résultats : la tolérance et l'innocuité ont été démontrés, le niveau d'efficacité est encore incertain [49].

Mais en raison de l'addition de facteurs technologiques, d'exigences réglementaires et de causes économiques le ou les vaccins potentiels ne seront vraisemblablement accessibles pour longtemps qu'aux seuls sujets non-immuns provenant des pays industrialisés (expatriés, touristes, militaires). Un futur vaccin antipaludique poserait un problème financier d'une toute autre ampleur pour les PED.

1.8.2 : Antipaludiques

En dehors de l'Atovaquone et des dérivés de l'artémisinine on dénombre moins de trois projets en cours de développement clinique (phase I ou II). Il s'agit du programme Spiro-32 (USA, phase II), WR-238605 (USA, phase I) et BRL-6232 (GB, phase I), selon Pharmaprojects 1993 portant sur la chimiothérapie antipalustre contre huit déclarés dans le cadre de la vaccination (phases cliniques). Cette marginalisation de la recherche-développement (R&D) d'antipaludique est constatée depuis une quinzaine d'années malgré les impulsions données depuis vingt ans par le programme TDR/CHEMAL [3].

9-Les vaccins couramment utilisés protègent au moins 80 à 95% les sujets vaccinés. L'efficacité de 30-40% ne correspond pas à une réponse immunitaire suffisante, elle se réfère dans ces essais thérapeutique au 30-40% d'accès de fièvre empêché et non à une quantification des personnes réellement protégées.

II- Les Filarioses : *Onchocercose, Filariose lymphatique, Loase*

2.1 Introduction

La densité des vecteurs (moustiques, simules, taons...) détermine toute la dimension du problème: on estime à plus de 2 milliards le nombre d'individus exposés, à 138 millions les sujets infectés et à 43 millions les sujets symptomatiques dont 340.000 atteints de cécité (TDR, 1994). Si les filarioses ne sont pas directement responsables de décès, leurs conséquences sociales (incapacités fonctionnelles variées des personnes atteintes) et économiques (neutralisation de nombreuses vallées fertiles) en font une préoccupation notable bien prise en compte par l'aide extérieure.

Des moyens considérables (570 millions de dollars sur la période 1974-2000) ont été affectés à l'élimination de l'insecte vecteur de l'onchocercose ("Onchocerciasis Control Program : OCP"- FAO/OMS/PNUD/Banque Mondiale) : les résultats bruts sont à la hauteur de l'investissement (incidence de l'onchocercose réduite à moins de 1% dans l'aire du programme CCP, 25 millions d'hectares de terre assainies). Bien plus que la lutte antivectorielle (Témephos par épandage aérien) la chimiothérapie (Ivermectine en dose unique annuelle) permet depuis 1987 un contrôle de cette parasitose à moindre coût. Toutefois son inactivité sur les vers adultes enlève toutes perspectives d'éradication. De surcroît on observe ponctuellement des recolonisations de zones anciennement désinfectées par des vecteurs résistants aux insecticides [3].

2.2 Pathologie

Les filarioses constituent un groupe de parasitoses occasionnées par des vers nématodes filiformes transmis par des arthropodes (moustiques). Lors des piqures infestantes, le vecteur injecte des filaires qui ne se multiplient pas chez l'hôte humain mais émettent de nombreux embryons ou microfilaires (plusieurs millions). Les vers adultes ont une longévité de 10 à 15 années. Ils sont responsables, directement ou par les microfilaires émises et diffusant dans l'organisme, de troubles fonctionnelles chroniques (blocage des vaisseaux lymphatiques

provoquant des accidents aigus précoces et chroniques tardifs) dans la filariose lymphatique provoquée par *Wuchereria bancrofti* et *Brugia malayi*) avec des conséquences esthétiques et fonctionnelles souvent graves (éléphantiasis).

Dans le cas de la filariose à Loa-Loa, on observe des manifestations inflammatoires diverses (prurit, oedème de Calabar) puis des complications neurologiques ou cardiaques selon la localisation des microfilaires.

L'onchocercose est à l'origine d'un syndrome oculaire pouvant aller jusqu'à la cécité ("cécité des rivières" provoquée par *Onchocerca volvulus*) et de complications septiques (syndrome cutané et kystique [50]).

La dracunculose invalidante par ses manifestations inflammatoires et ses complications septiques est taxinomiquement distinct. Il s'agit du vers de Guinée.

Ainsi la charge parasitaire détermine l'importance de la maladie qui peut toutefois rester asymptomatique si la charge est faible. La diversité de ces expressions cliniques plus ou moins prononcées est le reflet du conflit immunologique parasite-hôte et du niveau de la charge parasitaire : l'évolution est incapacitante pour le sujet atteint mais généralement non directement fatale.

2.3 Répartition géographique

La filariose lymphatique à *W. bancrofti* est largement répandue par foyers dans toute la zone inter et subtropicale (principalement : Afrique centrale et orientale, partie Est et Sud-Est de l'Asie notamment îles du Pacifique Sud, Inde; plaine côtières d'Amérique centrale et du sud ainsi que dans les îles caraïbes), alors que la filaire à *B. malayi* est exclusivement asiatique. Ces filaires sont transmises par des moustiques nocturnes et ruraux (anophèles, vecteurs également du paludisme) ou urbains (*Culex*)¹ [51] : plus de 80 millions d'individus sont infectés.

La loase est une helminthiase cutanéodermique dont la localisation est limitée au bloc forestier de l'Afrique centrale (Nigéria, Zaïre, Gabon, Angola). Elle est transmise par un taon (le *Chrysops*) : on estime à environ 13 millions le nombre de personnes parasitées.

1 - Tant que la parasitose est à transmission rurale sa propagation est limitée. Toutefois les souches de *W. bancrofti* s'adaptent progressivement à des moustiques urbains (*Culex* qui se reproduisent dans les latrines, caniveaux et égouts) : cette caractéristique associée à une forte densité humaine représente un réservoir de parasites considérable.

L'onchocercose, transmise par des mouches (les simulies) dont les larves se développent dans les rivières ("cécité des rivières"), a une localisation géographique essentiellement africaine à l'état endémique (du Sahel à l'Angola et la Tanzanie), avec des foyers limités dans la péninsule arabique (Yémen) et en Amérique centrale.

Quelques 18 millions de personnes seraient infectées dont 340.000 atteintes de cécité. Cette parasitose est spécifiquement prise en charge par un programme international ("Onchocerciasis Control Programme - FAO/UNDP/WHO/World Bank")².

2.4 Prise en charge thérapeutique

On compte trois molécules disponibles dont deux issues de la médecine vétérinaire (*Diethylcarbamazine* utilisée depuis près de cinquante ans, *Ivermectine* commercialisée en 1987).

L'efficacité de la *Diethylcarbamazine* permet actuellement d'abaisser la morbidité et de contrôler la transmission de la filariose lymphatique, voire de pouvoir l'éradiquer sous certaines conditions [48] : toutefois sa mauvaise tolérance constitue un frein. L'*Ivermectine*, si elle n'autorise pas l'interruption de la transmission de l'onchocercose, en réduit considérablement la morbidité.

2.4.1 : Chimiothérapie

Les complications des filarioses sont en relation avec la charge parasitaire et l'ancienneté de l'infection. Les traitements visent à réduire le nombre de filaires. Cependant en l'absence de macrofilaricide maniable, la cure radicale reste impossible en pratique dans l'onchocercose. À ces traitements antiparasitaires sont ajoutés des thérapeutiques symptomatiques (antalgique, anti-inflammatoire, antiallergiques).

Tableau 1 - Filariose, molécules de références -

2- Ce programme inter-agencelancé en 1974 (pour la période 1974-2000) englobe 11 pays du Sahel et vise à éliminer l'insecte vecteur par la destruction des larves (épandage aérien d'insecticide). Il fait également appel depuis 1987 à la chimiothérapie (*Ivermectine*) pour le contrôle de la transmission : on s'accorde à reconnaître la réussite du programme tout en étant conscient de la fragilité des résultats (Banque Mondiale, 1993).

Tableau 1 - FILARIOSE, molécules de références

DCI	Nom de spécialité	Activité	Commentaire
Diethylcarbamazine (DEC) (1947)	Notézine®	Filaricide actif sur les micro-filaires	Utilisation à court terme car majoration des lésions oculaires et réaction allergique [52].
Ivermectine (1989)	Mectizan®	Réduit la charge parasitaire Non microfilaricide En prophylaxie de la filariose lymphatique	Efficace à dose unique et en campagne de masse Apparition de résistance Remplace peu à peu la DEC
Suramine (1926)	Moranyl®	En curatif (macrofilaricide)	Utilisation restreinte car toxicité rénale
Amocarzine (en expérimentation)			Activité microfilaricide en cours d'évaluation (phase II/III : OCP/TDR Macrofil Project)

2.4.2 : Accessibilité économique aux anti-filariens

La DEC s'utilise exclusivement en milieu médicalisé, sur un temps court et à posologie progressive. Certains protocoles s'orientent vers un traitement en dose unique (Control of Tropical Disease/MIP/94.4), d'autres vers une prophylaxie de masse à dose filée (incorporation de DEC à 0,1% dans le sel de table) [34].

A la suite d'un accord original et unique conclu entre d'une part le découvreur de la molécule Ivermectine-*Mectizan*® (Laboratoires Merck & Co. USA) et d'autre part l'OMS (OCP/TDR) a été créé en 1987 le "Mectizan Donation Programme" dont le but est de superviser la distribution gratuite de l'Ivermectine. Les laboratoires Merck se sont engagés à fournir et à distribuer le produit sans frais jusqu'aux centres de distribution de l'OCP sous certaines conditions définies par le "Mectizan Expert Committee" (MEC) [34].

Malgré cela, il faut tenir compte du coût de la distribution dans la perspective d'une prophylaxie de masse : distribution par des équipes se déplaçant de village en village (méthode la plus coûteuse), distribution communautaire par les agents de santé villageois et la distribution hospitalière [53].

Tableau 2 - Coût du traitement

**- Tableau 2 :
COUT DU TRAITEMENT DE
L'ONCHOCERCOSE -**

MÉDICAMENT	Coût moyen par traitement (FF)
DIETHYLCARBAMAZINE <i>Notézine</i> ®	3,75
IVERMECTINE <i>Mectizan</i> ®	0
Coût de la distribution	3,30

D'après
l'OMS, 1991

2.5 Perspectives

Les filarioses majeures (filariose lymphatique et onchocercose) représentent une charge de morbidité comparable à celle de la trypanosomiase africaine [54]. Elles constituent ainsi une préoccupation de santé publique en raison des conséquences sociales (incapacités), mais positionnent les filarioses derrière la bilharziose ou les helminthiases en terme d'importance de charge de morbidité.

Le développement puis la commercialisation de l'Ivermectine a joué un rôle essentiel dans la maîtrise de l'onchocercose (élimination de la cécité) et a permis une relance de l'OCP ainsi qu'une diminution de ses coûts. Toutefois ces succès sont liés à la permanence d'une prophylaxie annuelle reposant essentiellement sur un seul médicament. L'absence actuelle de médicament macrofilaricide fiable laisse planer des interrogations sur l'interruption prévue de l'OCP en l'an 2000 : il existe un risque de remise en cause des acquis.

III- Trypanosomiasés Humaines

3.1 Introduction

Les trypanosomiasés humaines sont responsables d'infections chroniques létales (65.000 décès par an) et pèsent lourdement en charge de morbidité (3ème rang après le paludisme et la bilharziose). S'il n'est pas possible d'entrevoir une éradication des trypanosomiasés, tant africaine qu'américaine, étant donné la multitude des réservoirs du parasite, un contrôle est envisageable.

Si la prévalence de la trypanosomiasé africaine est revenue à 1-2%, des flambées épidémiques peuvent sporadiquement la hisser à 30-40% : ces épidémies à partir de foyers initiaux connus sont amplement favorisées par l'instabilité sociopolitique et les migrations massives de population (Angola, région des grands lacs d'Afrique centrale). La maîtrise passe par un renforcement des outils diagnostics et la disponibilité en médicaments utilisables pour un traitement de masse : les succès spectaculaires obtenus avec l'Eflornithine sont bridés en raison du coût prohibitif d'une cure.

La maladie de Chagas, forme américaine de la trypanosomiasé, est une parasitose indicateur de conditions de vie insalubre (zones rurales et bidonvilles) : l'amélioration de l'habitat constitue le moyen le plus direct pour réduire la charge de cette maladie à défaut de thérapeutique efficace.

3.1 Trypanosomiasé Africaine ou " maladie du sommeil "

3.2.1 : Epidémiologie et Pathogénicité

La trypanosomiasé, maladie endémo-épidémique propre à l'Afrique intertropicale ("fly belt" ¹), constitue une menace pour quelques 45 millions d'individus : elle est à l'origine sur 15.000-20.000 nouveaux cas par an d'évolution fatale en l'absence de traitement (nombre de décès

1- Deux variétés de l'espèce *Trypanosoma gambiense* sont à l'origine de la maladie du sommeil: *T. b. gambiense* pour l'Afrique centrale et occidentale, *T. b. rhodesiense* en Afrique orientale. Dans les deux cas le vecteur est une mouche (glossine ou mouche tsé-tsé) qui vit dans les zones forestières.

annuel estimé à 20.000). Grâce à la méthode proposée par Jamot (1926-1932) la trypanosomiase était devenue dans la plupart des pays de l'Afrique noire relativement rare jusqu'aux années 1960. Cependant après plusieurs années de relâchement des efforts de contrôle, on assiste à une recrudescence de la maladie (*T. b. gambiense*) : d'une prévalence de 0,02% au Zaïre en 1960, on est passé à 15-20% en 1966. Au Nigéria comme en Angola, "le fruit de dizaines d'années de dépistage et de chimioprophylaxie a été anéanti par quelques années d'inactivité et de troubles sociaux", l'un des pays les plus atteints aujourd'hui est l'Ouganda [55].

Actuellement le niveau moyen de prévalence est de 1 à 2% mais peut atteindre ponctuellement les 30-40% dans les foyers épidémiques. La répartition géographique vaste n'est pas uniforme : elle ne se rencontre qu'en Afrique occidentale, du 15° degré de latitude nord au 15° degré de latitude sud mais on dénombre quelques 52 foyers plus ou moins contrôlés dans la zone d'endémie.

Si elle n'est pas traitée, la maladie est toujours fatale par cachexie (le malade sombre dans le coma) ou infections intercurrentes (dysenterie, paludisme, pneumopathie). Lors des premières phases de parasitémie (phase lymphatico-sanguine) les manifestations cliniques ne sont pas toujours spécifiques (fièvre, adénopathie, oedèmes, prurit...) et peuvent être confondus avec le paludisme. La phase cérébrale (méningo-encéphalite) ne survient que quelques mois voire quelques années après l'infestation, la fièvre persiste et des troubles neurologiques apparaissent.

Le seul diagnostic de certitude est la mise en évidence biologique des parasites (sang, LCR) [55].

Si le traitement est suffisamment précoce durant la phase lymphatico-sanguine, on peut obtenir une guérison complète ; par contre durant la phase méningo-encéphalitique, des séquelles neuropsychiques, des rechutes ou des accidents iatrogènes sont fréquents.

3.2.2 : Prise en charge thérapeutique

En dehors de l'Eflornithine d'usage restrictif, la base du traitement a peu évolué depuis les années 1950. Elle repose toujours sur l'utilisation de médicaments de maniabilité difficile (effets secondaires et toxicité) ou d'efficacité inconstante : Mélarsoprol, Suramine, Pentamidine [56].

Tableau 1 - Trypanosomiase, molécules de références

Tableau 1- TRYPANOSOMIASE, molécules de références

DCI	Nom de spécialité	Activité	Commentaire
Mélarsoprol (1947)	Arsobal®	Trypanocide de base efficace à tous les stades de la parasitose en injectable	Risque d'encéphalopathie (10% des patients) Développement de résistance
Suramine (1917)	Moranyl®	Utilisé au stade précoce de la maladie (phase lymphatico-sanguine) Trypanocide	Fort risque d'agranulocytose et d'atteinte rénale Traitement sous contrôle médical
Pentamidine (1950)	Lomidine®/Pentacarinat®	Usage curatif	Efficacité inconstante Emergence de résistance primaire Toxicité hépatique, pancréatique, rénale
Nitrofurazone	Furacine®	Utilisé dans la phase neurologique ou en cas de résistance au Mélarsoprol	Risque de neuropathie périphérique, d'anémie hémolytique en cas de déficit en G-6-PD
Nifurtimox	Lampit®	idem que Nitrofurazone	Tolérance meilleure
Diminazène acétate	Bérénil®	Trypanocide	Alternative de la Suramine mais usage limité car pas d'étude en clinique humaine (origine vétérinaire)

Molécules en expérimentation

* Eflornithine (Ornidyl® Marion Merrell Dow):

Molécule développée primitivement en tant qu'anticancéreux puis abandonnée, retestée dans la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* au décours du Sida: une activité trypanocide (*T. b. gambiense*) a été mise en évidence en 1985 [57]. Les études cliniques en cours confirment cette efficacité alliée à une bonne tolérance : l'indication reconnue est la phase neurologique ou l'échec aux autres thérapeutiques (Mélarsoprol, Pentamidine)[58]. Toutefois son utilisation risque de demeurer restreinte en raison du coût élevé du traitement.

* Ro 15-0216 (Collaboration Hoffman-Laroche/TDR) : études cliniques (phase I) en cours.

* Molécules en développement préclinique : Trifluraline, MDL-27699 (Marion Merrell Dow).

Pour interrompre la chaîne de transmission de la trypanosomiase, on peut agir sur le vecteur (insecticides organo-chlorés à effet rémanent, pièges à glossines en tissu imprégnés d'insecticide selon Challier-Laveissière) mais étant donné le coût élevé des épandages aériens, cette méthode n'est envisagée qu'en cas d'épidémie. On peut également agir par prophylaxie, mais cette dernière présente certaine limite. En effet, la Pentamidine risque de masquer une trypanosomiase débutante et d'en retarder le traitement.

La vaccination n'est pas encore à un stade d'expérimentation, l'extrême variabilité des antigènes de surface rend difficile toute mise au point d'un candidat vaccinant à moyen terme [59].

3.2. Trypanosomiase Américaine ou "maladie de Chagas"

3.3.1 : Epidémiologie et pathogénicité

La maladie de Chagas provoquée par *Trypanosoma cruzi* affecte quelque 12-16 millions d'individus et est à l'origine directe ou indirecte de 45.000 décès par an. Elle est transmise par des arthropodes vecteurs (triatome, punaise), ou parfois au décours d'une transfusion sanguine². La promiscuité et l'insalubrité des habitations (favelas, poblaciones) sont des facteurs importants de dissémination du parasite dont les réservoirs sont multiples³. L'infection sévit essentiellement en foyers localisés depuis l'Argentine et le Chili jusqu'au sud du Mexique. Elle est la première cause d'insuffisance cardiaque et est responsable d'un quart des décès dans le groupe d'âge 25-44 ans (Brésil, Venezuela)⁴. La pathogénèse est mal connue et semblerait impliquer des mécanismes d'auto-immunité à la base des lésions cardiaques ou digestives observées [12].

3.3.2 : Prise en charge thérapeutique

- a) Chimiothérapie

Il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie de Chagas. Les deux médicaments disponibles réduisent la durée de la parasitémie, atténuent les manifestations aiguës mais ne détruisent pas les parasites intracellulaires à doses tolérables.

- Benznidazole (Radanil®) / Nifurtimox (Lampit®)

L'efficacité du traitement varie d'un pays à un autre en raison de sensibilité variable des souches de *T. cruzi* : en dépit d'effets toxiques ils sont intéressants dans les phases aiguës mais d'un intérêt incertain en chronique.

2- Au Chili on évalue la prévalence des dons de sang *T. cruzi* positifs à 3,7%, contre 0,4% pour l'hépatite B (VHB) et 0,01% pour le HIV (TDR, 1994).

3- En plus de l'homme, plus de 150 espèces d'animaux domestiques (chats, chiens) ou sauvages (opossum, armadillo) ont été identifiées comme réservoirs du parasite.

4- L'infection initiale survient généralement durant l'enfance, asymptomatique dans 2/3 des cas. Pour la majorité des sujets infectés l'infection reste latente avec le risque (environ 10% des cas répertoriés) de malformations viscérales tardives et irréversibles (cardiopathies). Des réactivations d'infections latentes sont observées chez les patients atteints de Sida.

- Molécules en expérimentation

Quelques molécules sont en investigation préclinique : Alphadifluoromethylarginine, Pinafide. L'Allopurinol essayé en clinique humaine ne semble pas se confirmer en tant que trypanocide (étude multicentrique 1995) [3].

- b) Vaccination

À l'inverse des trypanosomes africains, *T. cruzi* présente peu de variation antigénique : des essais chez l'animal ont donnés des résultats probants, mais une meilleure connaissance de la pathogénicité chez l'homme (auto-immunité) semble un préalable avant d'aller au delà (TDR, 1994). D'autre part le rapport "coût/utilité" du vaccin est potentiellement incertain : la priorité va plus vers le contrôle de la salubrité des habitations (l'utilisation de pyréthrinoides en Argentine et au Brésil permet de maintenir les maisons libres de vecteurs pendant plus d'un an, d'autres méthodes comme l'utilisation de peintures insecticides et des fumigènes sont à l'essai) que vers l'immunologie d'aspect contraignant et onéreux.

IV- La Lèpre

4.1 Introduction

Si la lèpre est restée pendant des siècles une maladie sans espoir de guérison, il en va différemment depuis les années 1980 avec l'adoption de la polychimiothérapie. L'élimination globale est envisagée par l'OMS à l'horizon 2000. Si cette perspective paraît réaliste, faut tenir compte : d'une part de l'augmentation des résistances aux traitements classiques, les alternatives étant économiquement inabordables pour la majorité des pays endémiques, et d'autre part la contrainte de protocoles thérapeutiques longs (6 à 24 mois en prise quasi-quotidienne) qui diminuent la compliance des malades et accroît les risques de réactivation de la maladie [3].

4.2 Répartition géographique et pathogénicité

On estime à environ 2,4 millions le nombre de lépreux (OMS, 1994), soit une réduction de 55% depuis 1990. La maladie demeure endémique en Asie (l'Inde regroupe les 3/4 des cas recensés avec une prévalence de l'ordre de 8‰), en Afrique tropicale et subtropicale (prévalence 1-2,9‰) et en Amérique latine (Brésil : prévalence 1-1,9‰) [60].

Il s'agit d'une maladie chronique contagieuse (pour la forme multibacillaire) strictement humaine due à *Mycobacterium leprae* (bacille de Hansen) à tropisme cutané et nerveux. L'évolution est habituellement non fatale mais gravement invalidante. On observe des lésions dermatologiques (macules à limites nettes, hypochromiques ou erythémateuses) et neurologiques (neuropathie périphérique) provoquant des mutilations¹).

Les progrès importants réalisés ont permis à l'OMS (1991) de se fixer comme but l'élimination mondiale de la lèpre à l'horizon 2000 (incidence <0,1‰) [48].

1 -Du fait des mutilations visibles provoquées par la névrite lépreuse ou du fait de la perte de sensibilité des membres, elle contribue au rejet social des malades, voire à leur éviction (villages d'isolement jusqu'à la moitié du XXème siècle).

4.3 Prise en charge thérapeutique

Jusqu'aux années 1940 (introduction des sulfones), on utilisait des méthodes ancestrales : scarification, huile de chaulmogra. La Dapsone (sulfamide synthétisé en 1908) premier traitement effectif de la lèpre, sera utilisée systématiquement dès 1943. Puis la découverte de nouvelles molécules (Clofazimine, Ethionamide, Rifampicine) permettra de passer à une stratégie basée sur la polychimiothérapie à un moment où la résistance à la Dapsone limitait son activité. Cependant la durée du traitement ambulatoire (9 mois à 36 mois, selon la forme pauci- ou multibacillaire) conduit à une diminution de la compliance par absentéisme croissant des malades ².

4.3.1 : Chimiothérapie

Des développements importants ont été réalisés dans le domaine de la chimiothérapie et la nécessité de nouveaux médicaments est moins grande. Par contre des progrès restent à accomplir dans le domaine de la galénique des médicaments existants de façon à disposer de formes pharmaceutiques qui favorisent la compliance des protocoles thérapeutiques longs et contraignants.

La résistance primaire à la Dapsone est très répandue mais jusqu'à présent les malades infectés par les souches *M. leprae* résistants, répondent correctement aux schémas MDT/OMS.

Tableau 1 - La lèpre, molécules de références-

L'OMS a tenté de définir un protocole thérapeutique, actuellement en cours d'évaluation, et dont les buts sont de diminuer la contagiosité, d'éviter la sélection de souches résistantes et d'avoir le meilleur rapport coût/efficacité [61].

Tableau 2 - Coût du schéma thérapeutique

2- La régularité de la consultation des malades décroît en raison des distances à parcourir jusqu'aux centres de santé, de l'inefficacité apparente de la thérapeutique, des obligations et activités quotidiennes des patients. La présentation des 2 ou 3 médicaments en dose mensuelle assemblés sous forme de *blister packs* (plaquettes thermoformées) favorise généralement l'observance du traitement.

Tableau 1 - LA LEPRE, molécules de références

DCI	Nom de spécialité	Activité	Commentaire
Dapsone (DDP) (1958)	Disulone®	En polychimiothérapie	Bonne tolérance mais résistance primaire croissante Peu onéreux [62]
Rifampicine (RMP) (1968)	Rifadine®/Rimactan®	Bactéricide pour une dose standard de 600 mg par mois (schéma OMS : RMP/DDS/CLO)	Peu toxique mais assez onéreux [62] Quelques cas de résistance
Clofazimine (CLO)	Lamprène®	Activité modérée	Mal toléré car pigmentation orangée de la peau
Ethionamide	Trécator®	Activité intermédiaire entre DDP et RMP	Usage limité car toxicité hépatique
Ofloxacin (1986)	Oflocet®	Bactéricide	Nécessite une évaluation complémentaire Coût élevé
Minocycline (1985)	Vibramycine®	Efficacité inférieure à celle de la RMP	Intérêt en cas de résistance ou de toxicité avec la RMP [62]
Minocycline/Clarithromycine/ Ofloxacin			Essais cliniques en cours

*- Tableau 2 : COUT DU SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE O.M.S. DE LA
LEPRE **

MÉDICAMENTS	LEPRE PAUCIBACILLAIRE	LEPRE MULTIBACILLAIRE
RIFAMPICINE	10,50 f(3600 mg)	42,00 f(14400 mg)
DAPSONE	6,00 f(18000 mg)	24,00 f(72000 mg)
CLOFAZIMINE		215,00 f(43200 mg)
Coût Total du Schéma Thérapeutique	16,50f (6 mois)	281,00f (24 mois)
Association **: CLOFAZIMINE / OFLOXACINE / CLARITHROMYCINE		4390f (6 mois)

D'après l'OMS, 1994 [61]

* Coût moyen du traitement sur la base du prix unitaire FOB France en francs français (1995) en référence au schéma polychimiothérapeutique recommandé par l'OMS (Rapport Technique 847)

** Schéma de référence: Clofazimine 50 mg/jour associé à 400 mg Ofloxacine + 500 mg Clarythromycine pendant 6 mois (OMS, 1994).

4.3.2 : Vaccination

Le vaccin est encore en évaluation clinique : les essais utilisent soit une préparation associant "BCG (vaccin antituberculeux) / *M. leprae* tuées" , soit le seul BCG apte à induire une immunité cellulaire [63]. Il visera la prophylaxie individuelle de masse pour prévenir une infection ou l'immunothérapie des sujets infectés pour les rendre incapables de développer une lèpre lépromateuse. Toutefois en raison de résultats intermédiaires peu probants (essais cliniques au Malawi et Venezuela, 1995) la recherche s'oriente vers l'obtention d'un vaccin par génie génétique (vaccin de deuxième génération) : la question de l'utilité d'un tel vaccin se posera à la lumière de son coût potentiellement élevé et du relativement faible nombre de sujets à vacciner, mais on peut l'espérer d'ici l'an 2000.

V- La Leishmaniose

5.1 Introduction

Les leishmanioses sont des parasitoses communes à l'homme et à certains animaux. On dénombre une vingtaine d'espèces¹. La lutte contre les moustiques vecteurs des parasites de la malaria avait contribué à l'éradication des mouches des sables (phlébotome, vecteur de la leishmaniose) : en Inde, cette maladie, grâce au DDT, avait pratiquement disparu dans les années 60. L'abandon de ces campagnes a entraîné sa résurgence et aujourd'hui, la leishmaniose est à l'état endémique dans 88 pays.

De plus, cette parasitose est désormais devenue une maladie opportuniste du sida dont elle peut même constituer le premier signe d'appel. C'est le cas, en particulier en France, dans les Alpes-Maritimes, où existait déjà un foyer d'endémie. Elle est en augmentation dans le monde entier, on dénombre actuellement 2 millions de nouveaux cas par an, 12 millions d'individus seraient atteints et 350 millions menacés. La thérapeutique fait appel depuis des années aux dérivés de l'antimoine et les tentatives de vaccins sont fortes anciennes [64].

5.2 Répartition géographique & Pathogénicité

Plusieurs types de leishmanioses sont à distinguer :

- *la leishmaniose viscérale ou Kala Azar* ² : le tableau clinique de cette maladie comporte fièvre, anémie, hépatosplénomégalie, adénopathie, souvent mortelle en quelques mois ou années (par cachexie ou syndrome hémorragique), d'une infection bactérienne ou d'une tuberculose. Elle sévit essentiellement en Amérique du sud, en Amérique centrale, en Afrique, au Moyen-Orient et en Chine. Des foyers persistent sur le pourtour méditerranéen.

1- Les leishmanies sont des protozoaires. Il en existe 17 espèces dont 13 ont un statut spécifique et sont transmises par un phlébotome femelle : *L.donovani*, *L.infantum*, *L.chagasi* pour la leishmaniose viscérale et *L.tropica*, *L.major*, *L.infantum*, *L.aethiopica*, *L.mexicana* et *L.guyanensis* pour la forme cutanéomuqueuse.

2-Kala-azar signifie en sanscrit "maladie noire"

- *la leishmaniose cutanéomuqueuse* : caractérisée par une atteinte cutanée (allant vers l'ulcération) évoluant en général vers la guérison. Elle est endémique au niveau du bloc forestier amazonien. La forme *L.tropica* dite forme sèche est la plus courante en milieu urbain méditerranéen [2].

5.3 Prise en charge thérapeutique

Bien que les vecteurs soient sensibles au DDT, leur élimination n'est possible que là où ils sont endophiles. Lorsque le vecteur est exophile, il n'est guère possible d'intervenir contre lui. L'élimination des chiens a entraîné celle du Kala-azar en Chine. La lutte est donc subordonnée à une parfaite connaissance de la bio-écologie des divers éléments des cycles. Il est probable que la prophylaxie contre les cycles soit difficile sinon impossible [66].

5.3.1 : Chimiothérapie

Depuis des années, on utilise les antimoniaux (stibogluconate de sodium). L'OMS recommande de poursuivre le traitement quelques jours après la guérison clinique et parasitologique (celle-ci pouvant prendre plus de trois semaines) afin de limiter les rechutes malgré les risques de complications liés à la toxicité cumulative de ces sels.

Dans les cas rebelles, on a recours à l'amphotéricine B, sous sa forme standard ou liposomiale. Ces traitements intraveineux, sont longs et coûteux.

Les antifongiques comme l'itraconazole ou le kétoconazole n'ont donné que des résultats partiels. Mais, l'allopurinol, actif par voie orale et peu coûteux semble être prometteur [64].

Tableau 1 - La leishmaniose, molécules de références-

Tableau 1- LA LEISHMANIOSE, molécules de références

DCI	Nom de spécialité	Activité	Commentaire
Antimoniote de méglumine (1946)	Glucantime®	Actif en IM (hormis sur les agents des leishmanioses cutanés)	Toxicité cumulative Résistance apparaît en Afrique de l'Est et en Inde
Iséthionate de pentamidine 1989	Pentacarinat®	idem	Toxicité cumulative (risque de diabète)
Amphotéricine B standard ou intra liposomiale (1967)	Fungizone®/Pentostam®	Utilisé en 2° intention	Forte toxicité. Coût élevé
Allopurinol (1967)	Zyloric®	Actif per os dans la forme cutanée en association avec un antimoine	
Sulfate d'aminosidine	Paronomycine®	Efficace dans la forme viscérale	Bonne tolérance et faible coût Etudes sur une forme d'onguent en cours en Israel pour la forme cutanée
Kétoconazole (1982)	Nizoral®	En 1ere intention dans la forme cutanée	Bonne efficacité
Itraconazole	Sporanox®		Expérimenté dans les leishmanioses au cours des infections VIH

* Molécules en expérimentation :

Des essais cliniques ont lieu :

- avec l'interféron gamma par le laboratoire Boehringer.
- avec le 3-acétyl-beta-carboline thiosemicarbazone par l'institut des Substances naturelles en France.
- avec les dérivés de la 2,8,10-triméthylpyrido(3,2-g) quinoline qui présentent une activité leishmanicide nettement plus élevée que celle du glucantime quelles que soient les concentrations [67].
- avec les dérivés thiadiazoloacridiniques qui semblent prometteurs.

5.3.2 Vaccination

Les tentatives de vaccination sont anciennes. Au Proche-Orient, une vaccination empirique, appelée "leishmanisation", fut pratiquée pendant des siècles, soit en inoculant par scarification du pus prélevé sur une lésion cutanée, soit en exposant les jeunes enfants à la piqure du vecteur dans des zones d'endémie. Actuellement, les essais cliniques d'un vaccin constitué de *Leishmanias* tuées associées ou non au BCG vivant ont été entrepris sur le terrain au Venezuela et au Brésil ; d'autres essais sont en cours d'évaluation au Soudan, au Pakistan et en Iran [64].

VI- La Tuberculose

6.1 Introduction

Très répandue en Europe au moment de la révolution industrielle, la tuberculose a commencé à regresser dès le début du XX^e siècle, parallèlement à l'amélioration des conditions de vie et de travail. Ce recul a été accéléré par les diverses mesures de lutte antituberculeuse mises en oeuvre et surtout par l'utilisation, à partir des années 1950, d'une chimiothérapie efficace qui a radicalement transformé le pronostic et les conditions de traitement de cette maladie. Or après cette période de régression, on assiste depuis les années 1990 à une recrudescence de la tuberculose.

Cette maladie infectieuse chronique est aujourd'hui la plus meurtrière dans les PED (3 millions de décès par an, soit 7% des causes de décès), loin devant le paludisme et la rougeole. Cela ne va pas en s'améliorant puisque divers facteurs se greffent à cette résurgence :

- l'émergence du Sida (10% des cas de tuberculose seraient corrélés au Sida),
- la chimio-résistance aux médicaments antituberculeux et la lourdeur des protocoles thérapeutiques (taux de patients "perdus de vue" > 60%),
- la détérioration des conditions socio-économiques et le relâchement de la surveillance expliquent l'extension actuelle de l'endémie tuberculeuse [68].

6.2 Répartition géographique et pathogénicité

L'addition synergique de facteurs socio-économiques (insalubrité, pauvreté), démographiques (croissance de la population et structure de la pyramide d'âge) et épidémiologiques (Sida)¹ a conduit à une extension de

1- L'émergence de l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) aggrave péjorativement le statut épidémiologique de la tuberculose: la tuberculose pulmonaire est la plus fréquente des infections majeures compliquant l'évolution du Sida en Afrique et en Asie. Dans toute l'Afrique, on estime que 3,5 à 4,5 millions d'adultes VIH-positifs présentent des manifestations cliniques de la tuberculose.

la maladie dans la plupart des PED [69] : les estimations montrent que 7% de tous les décès et plus du quart des décès évitables sont liés à la tuberculose [70] .

La transmission de l'agent pathogène, *M. tuberculosis*, se fait de façon inter-humaine à partir des cas de tuberculose pulmonaire bacillifère. L'interruption de la transmission passe alors par l'identification précoce des malades (examen direct des crachats) et leur traitement. La forme pulmonaire est la plus fréquente (80-90% des cas), les formes extra pulmonaires sont diverses (atteintes ganglionnaires, hépatiques, spléniques, ostéo-articulaires...).

Pour différentes raisons (absence de test de diagnostic rapide et sensible, longueur et coût des protocoles thérapeutiques, efficacité relative de la vaccination...) il ne semble pas envisageable d'éradiquer cette maladie à court ou moyen terme.

Tableau 1- Incidence de la Tuberculose

- *Tableau 1 : INCIDENCE DE LA TUBERCULOSE ET ÉVOLUTION 1990-2000*

(Source: OMS, 1994) [69]

Région	Incidence en 1990*	Incidence en 1995*	Incidence en 2000*	Évolution
ASIE SUD-EST	237	241	247	augmente
AFRIQUE **	191	242	293	augmente
AMÉRIQUE LATINE	127	123	120	stable
EUROPE DE L'EST	47	47	48	stable ***
PAYS INDUSTRIALISÉS	23	23	24	stable****
TOTAL INCIDENCE	143	152	163	augmente
Nombre total de cas	7.537.000	8.768.000	10.222.000	

* Incidence: nombre de cas pour 100.000 habitants

** Incidence estimée en l'absence de données notifiées

*** Valeurs à prendre avec "précautions", les notifications étant sujettes à caution: le nombre de décès par tuberculose semble augmenter dans ces régions en raison des profondes transformations socio-économiques et politiques.

**** La régression annuelle du nombre de cas a cessé depuis 1986 pour marquer un plateau: il n'est pas possible actuellement de faire la distinction entre une réelle recrudescence et une augmentation de la motivation des médecins déclarants.

6.3 Prise en charge thérapeutique et perspectives

6.3.1 : Chimiothérapie

La mise en évidence du BK dans les expectorations justifie un traitement antituberculeux. On dispose actuellement de 4 produits à action bactéricide (Rifampicine, Isoniazide, Pyrazinamide, Streptomycine) et 2 bactériostatiques (Éthambutol, Thiacétazone) : ce sont les produits de première ligne. D'autres molécules sont utilisables en deuxième intention lors de résistance aux premières. Le contrôle repose sur une approche verticale basée sur les recommandations de l'IUATLD ("International Union Against Tuberculosis and Lung Disease") ou de l'OMS². Toutefois chaque pays, selon ses particularités et ses moyens adapte les diverses recommandations internationales [48].

Tableau 2 - Tuberculose, molécules de références

Antituberculeux en investigation

- Fluoroquinolones : Ciprofloxacine, Ofloxacine... ³.
- Rifabutine (Ansapine[®], 1993) : ce dérivé de la rifamycine indiqué dans les infections à *M. avium complex* (au décours du Sida) est actif vis à vis de *M. tuberculosis* : il est intéressant en cas de multirésistance mais son coût élevé le met hors de portée des PED.

2- L'IUATLD recommande dans les PED l'utilisation combinée des antituberculeux majeurs avec divers protocoles, comprenant la Thiacétazone et la Streptomycine, sur la base de 8 à 12 mois de traitement après confirmation du diagnostic par bactériologie (examen direct). L'OMS recommande 2 protocoles d'une durée de 6-8 mois, incorporant pour le plus long la Thiacétazone et avec des particularités pour les patients à forme extra pulmonaire.

3- Les fluoroquinolones ont été développées dans les années 1980-90 dans le cadre de certaines infections hospitalières à Gram + ou - : elles ont une activité vis à vis de *M. tuberculosis* et sont prescrites en association avec les antituberculeux majeurs uniquement dans les pays occidentaux en raison principalement d'un coût de traitement élevé. Par contre, ces molécules présentent un risque d'induction de mutants résistants en particulier si les doses sont insuffisantes (concentrations sub-inhibitrices).

Tableau 2 - TUBERCULOSE, molécules de références

DCI	Nom de spécialité	Activité	Commentaire
Rifampicine (1968)	Rifadine®/Rimactan®	Bactéricide	Bonne tolérance mais résistance croissante Coût élevé
Isoniazide (1952)	Rimifon®	Bactéricide	26% de résistance. bonne tolérance [71], [72]
Ethambutol (1969)	Myambutol®/Dexambutol®	Bactériostatique	Risque oculaire (dose dépendante) réversible
Pyrazinamide (1980)	Pirilène®	Bactéricide	Toxicité hépatique (3%) [73]
Thiacétazone (1946)			Abandonné dans les pays occidentaux depuis 10 ans car rashs cutanés mais son efficacité et son faible coût en font un usage régulier dans les PED [74]
Streptomycine (1947)		En cas de multirésistance et en pédiatrie	Usage restreint car atteinte cochléaire et rénale Absence de forme orale mais faible coût
Paronomycine (1975)			Présente un regain d'interêt en cas de multirésistance [75]

Le choix d'un programme antituberculeux se fait entre un régime de chimiothérapie standard de 12 mois, utilisant des drogues peu coûteuses (streptomycine, isoniazide, thiacétazone) et un régime de courte durée de 6 à 8 mois utilisant des molécules plus onéreuses (rifampicine, pyrazinamide, éthambutol), ceci pour la tuberculose pulmonaire. Les autres formes de tuberculose bénéficient d'une durée de traitement allant de 12 à 18 mois, ce qui a un effet négatif sur l'observance.

Finalement, la chimiothérapie de courte durée est plus rentable si le traitement est entièrement supervisé.

Tableau 3 - Coûts comparés des protocoles antituberculeux

**- Tableau 3: COUT COMPARÉS DES
PROTOCOLES
ANTITUBERCULEUX (OMS, 1994)**

PROTOCOLE	CATÉGORIE	COUT* FF
ISONIAZIDE 300 mg + RIFAMPICINE 600 mg 9 mois	Protocole OMS	>165
ISONIAZIDE 300 mg+ THIACETAZONE 150 mg+ STREPTOMYCINE 0,75 g 12 mois	Adaptation du schéma IUAT	>115
ISONIAZIDE 300 mg+ RIFAMPICINE 600 mg 6 mois + PYRAZINAMIDE 2 mois	Traitement court "Short course therapy"	>120

* Sur la base du prix FOB hors taxes⁴.

4 -Pour avoir le prix de cession au malade, il faut majorer ce prix unitaire de 50 à 100% pour tenir compte des différents frais annexes (expédition, assurances, transit, gestion: 10-15%), des taxes locales variables (5-10%) et de la marge des grossistes et détaillants pharmaciens (30-50%).

6.3.2 : Chimio-résistance

Dans les PED - Asie du Sud-est, Afrique subsaharienne principalement- la résistance aux antituberculeux - Rifampicine, Isoniazide - est étroitement corrélée au manque de suivi des traitements par les malades (absence de compliance en relation avec la longueur du traitement et la nécessité d'utilisation de plusieurs médicaments selon des schémas contraignants⁵), à l'irrégularité de l'approvisionnement en médicaments, notamment pour la Rifampicine⁶ et aux risques élevés de réinfection.

Le problème de la résistance est également aiguë dans les pays industrialisés en raison de l'association "BK+VIH" (en particulier en zone urbaine).

6.3.3 : Prophylaxie

Elle s'appuie sur le dépistage et le traitement des cas M+. Les sujets contacts (entourage familial) peuvent bénéficier d'une prophylaxie par l'Isoniazide (6 mois). Même si l'OMS et l'IUATLD considèrent que la prophylaxie - vaccination par le BCG, chimioprophylaxie - n'a pas lieu d'être dans les PED, l'augmentation de l'incidence de la tuberculose, du Sida et des infections associées pourrait obliger à une révision de ces recommandations en particulier pour l'Isoniazide⁷ [76].

5- Pour limiter l'impact de cette contrainte on recommande généralement des présentations pharmaceutiques associant au minimum 2 des antituberculeux majeurs (Isoniazide + Rifampicine), ce qui en outre permet de limiter le phénomène de résistance.

6- Pour éviter toute rupture dans l'approvisionnement on préconise habituellement un stock tampon de 3 mois: c'est loin d'être le cas dans la plupart des centres de santé pour des raisons principalement économiques ou logistiques.

7- L'OMS et l'IUATLD s'appuient sur le fait que la meilleure prévention consiste en la prise en charge thérapeutique des sujets M+ pour interrompre le cycle de la transmission. Les autres mesures préventives (chimioprophylaxie, vaccination des sujets contacts - entourage familial ou personnels de santé) risquent par leurs implications économiques et administratives, de compromettre le fonctionnement déjà fragile des programmes nationaux et d'en détourner les faibles ressources.

Vaccination

* Le BCG est utilisé depuis 1921 dans la prévention de la tuberculose : son efficacité est de 50-70% ce qui est insuffisant, en particulier dans le contexte actuel (VIH, dégradation des conditions socio-économiques et sanitaires dans certaines régions) pour obtenir un réel impact sur le contrôle de la maladie, d'autant qu'aucune étude n'a validé la durée d'efficacité du BCG (± 10 ans ?).

- Prophylaxie à l'Isoniazide

L'impact réel de la prophylaxie des sujets contacts (entourage familial des malades) et des patients VIH+ est aussi incertain que celui du BCG. Des études complémentaires sont pour le moins nécessaires avant toutes recommandations, d'autant que le coût d'une telle mesure n'est pas anodin (environ 90 francs par personne⁸) [76].

Aujourd'hui, les moyens les plus efficaces pour rompre la chaîne de transmission du bacille sont donc représentés par la découverte aussi précoce que possible des sources de contamination (malades M+) et par leur négativation grâce à un traitement adéquat. Des recommandations simples permettent d'éviter toute transmission dans les centres de soins néanmoins, l'évaluation des mesures de lutte nécessitent la création d'une unité de lutte antituberculeuse au niveau national.

8 -Ce coût est à comparer à la moyenne des dépenses de santé dans certains PED (PMA en particulier) : < 25 francs par an et par personne. Par dérision on a qualifié cette prophylaxie et le médicament utilisé comme étant "l'AZT du pauvre" par allusion au Sida et au Retrovir[®] (AZT).

VII - La Bilharziose

7.1 Introduction

Les bilharzioses ou schistosomiasés sont des infections parasitaires complexes généralement associées à un bas niveau de développement socio-économique. Malgré des contrôles localisés réussis (Japon, Indonésie) l'endémie est en expansion du fait de la mise en valeur des ressources hydriques (agriculture, électricité) ou de diverses dislocations sociales (guerres, mouvements de population). L'importance de cette parasitose (deuxième endémie parasitaire après le paludisme) est en relation avec une morbidité débilitante pesant sur les quelques 10% des 200 millions d'individus infectés (Afrique, Asie, Amérique latine) et une mortalité à l'origine de près de 500.000 décès annuels.

En dépit des progrès notables réalisés dans la prévention (sanitation, éducation) et la chimiothérapie sélective (Praziquantel), aucune méthode ne permet actuellement de contrôler strictement cette endémie. Cependant l'approche immunologique (vaccination) permettrait de diminuer la charge parasitaire et donc l'importance de la morbidité ainsi que la dissémination du parasite, elle semble prometteuse.

7.2 Répartition géographique et cycle parasitaire

7.2.1 : Répartition géographique

La distribution de la parasitose concerne l'Afrique (zone intertropicale, vallée du Nil, Maghreb : 90% des cas) pour l'espèce *Schistosoma haematobium* et *mansoni*, l'Amérique latine (Brésil, Venezuela) pour *S. mansoni* ; l'Asie de l'est pour *S. japonicum* et *mekongi* (Chine, Indonésie...) et uniquement l'Afrique pour *S. Intercalatum* (Gabon, Congo, Zaïre).

Deux facteurs concourent à la persistance et à l'extension géographique de cette endémie : d'une part le faible niveau de développement économique et son corollaire l'absence d'hygiène (fécale et urinaire), d'autre part l'extension des cultures irriguées ou des retenues d'eaux (drainage, lacs artificiels). Ainsi l'épidémiologie de la bilharziose, véritable indicateur de sous-développement, est liée de façon non négligeable à la politique d'aménagement et d'utilisation des ressources hydriques [77].

7.2.2 : Cycle parasitaire [78]

Les oeufs : Leur coque, lisse, épaisse, transparente et percée de nombreux pores ultramicroscopiques, entoure un embryon cilié et mobile, le miracidium, qui présente dans sa région postérieure de nombreuses cellules germinales.

Ces oeufs sont rejetés dans le milieu extérieur avec les selles ou les urines. Si les conditions favorables sont réunies (T° : 25-30°C, ensoleillement, pH neutre), ils vont éclore dans l'eau douce et libérer le miracidium. Ce dernier va nager vers son hôte intermédiaire spécifique.

Les hôtes intermédiaires : pour *S. mansoni*, il s'agit d'un phanorbe (genre *Biomphalia*), mollusque à coquille discoïde, aplatie sans opercule. Pour *S. haematobium*, c'est un bulin (genre *Bulinus*), mollusque à coquille globuleuse, à ouverture senestre sans opercule.

Le gîte de ces parasites : ils vivent dans des eaux peu profondes, stagnantes, riches en matière organiques et comportant une végétation aquatique qui sert de support et de nourriture aux mollusques. La température de l'eau doit être comprise entre 25° et 30°C, le pH et la salinité peuvent varier dans de larges proportions.

Type de transmission :

- *S. Haematobium* : strictement humain
- *S. Mansonii* : humains, rongeurs sauvages, babouins, autres mammifères
- *S. Japonicum* : humains, animaux sauvages et domestiques.

Schéma 1 - Cycle parasitaire [78].

Dans l'eau et le mollusque : le miracidium¹ pénètre dans le mollusque, bourgeonne et donne des sporocytes.

La suite du développement a lieu dans l'hépto-pancréas et donne des furcocercaires. Celles-ci s'échapperont du mollusque pour passer dans l'eau (au moment des heures chaudes) avant de pénétrer chez l'hôte définitif.

La multiplication intense du parasite chez le mollusque aboutit à la formation, à partir d'un seul miracidium, de milliers de cercaires qui émergent du mollusque aux heures chaudes de la journée.

Dans l'organisme humain : *S. Mansoni* et *S. Japonicum* sont les plus pathogènes.

L'infestation de l'homme s'effectue lors des bains dans des eaux douces contaminées par les mollusques.

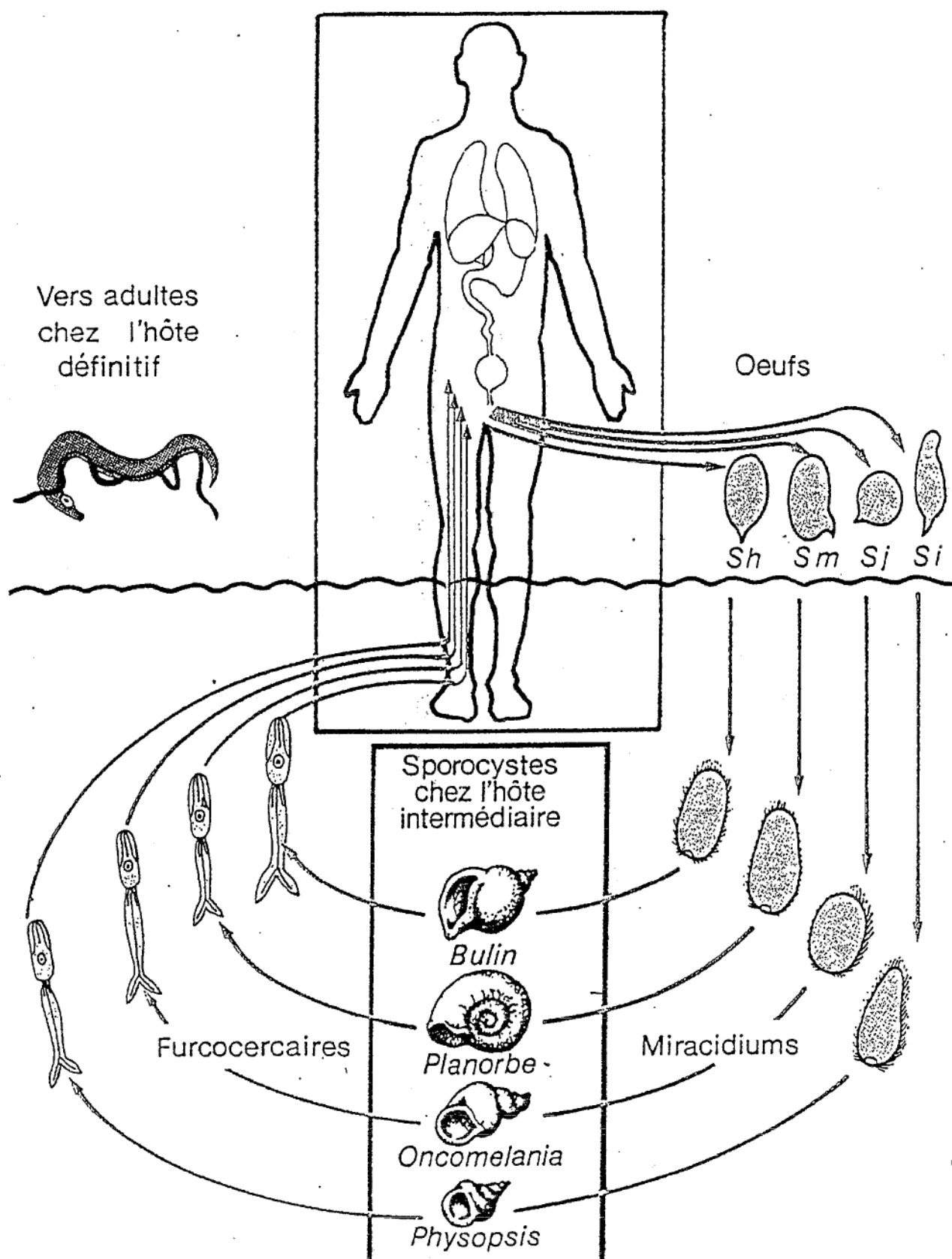
La forme larvaire nageuse ou cercaire, émise par le mollusque, se fixe sur l'épiderme au moyen de sa ventouse antérieure munie d'épines et pénètre la peau de l'être humain par digestion des tissus (ceci dure 10 mn).

Le trajet du derme aux poumons se fait de façon passive, par transport lymphatique ou veineux, et l'arrivée dans les poumons est effective 4 jours après la pénétration. De là, les schistosomules migrent dans le système vasculaire, il est possible que certains atteignent le foie par un trajet transtissulaire. Cette phase migratoire dure 10 à 21 jours.

Seuls les schistosomules qui atteignent les veinules portes intrahépatiques vont poursuivre leur maturation (environ 3 semaines). A ce niveau, le couple se déplace à contre-courant vers les lieux de ponte. Dans les veinules des plexus, la femelle se sépare du mâle pour s'engager dans les fines ramifications veineuses des parois vésicales ou intestinales et remonte dans la sous-muqueuse où elle commence sa ponte.

2- La durée de vie dans l'eau est de 48H et la durée du cycle chez le mollusque est de 1 mois

Schéma 1 - Cycle parasitaire
D'après Franck H. Netter [78]



Les oeufs pondus peuvent avoir trois destinées :

- ceux qui ont réussi leur migration vont pouvoir traverser la muqueuse pour aller au niveau de la vessie ou de l'intestin. Ils seront éliminés et après éclosion, les miracidiums pourront infester le mollusque intermédiaire.
- ceux qui sont restés bloqués dans les tissus vont induire la formation d'un granulome.
- ceux qui vont être emportés passivement par le courant veineux, vont s'emboliser dans les veinules portes intra-hépatiques, dans les poumons et dans d'autres organes pour y induire également la formation de granulome.

Les infections sont donc associées à une hépatite chronique, suivi d'un dépôt massif de collagène autour des rameaux de la veine porte. L'hépatite évolue en cirrhose avec les conséquences suivantes : hypertension portale, varices oesophagiennes, saignements, accélération de la nécrose du tissu hépatique, ascite et mort par hémorragie et cachexie. La durée de vie du parasite chez l'homme est de 2 à 18 ans.

5 à 10% des individus vivant en zone d'endémie développent une forme clinique grave.

7.3 Symptomatologie

Les manifestations de la parasitose sont liées directement à la localisation parasitaire (vessie, intestin), à leur nombre (charge parasitaire par émission d'oeufs) et à leur métabolisme. Les vers adultes vivants n'induisent pas de réactions inflammatoires des vaisseaux mais seulement l'apparition progressive d'une immunité relative. Morts, ils provoquent une endophlébite proliférative avec fibrose.

Ce sont les oeufs qui sont responsables de la plupart des lésions en induisant la formation de granulome.

L'infestation se produit essentiellement durant l'enfance avec un pic de prévalence et d'intensité entre 10 et 19 ans. En l'absence de traitement, cela se traduira à long terme par une infection chronique caractérisée par une atteinte uro-génitale (*S. haematobium*) ou intestinale et hépatosplénique (*S. mansoni*, *japonicum* et *mekongi*), plus ou moins

grave en fonction de la charge parasitaire. Ces différentes atteintes, rénales ou hépatospléniques, sont lentes à s'installer : elles se manifestent généralement à partir de l'âge de 30-40 ans [78].

7.3.1 : Symptomatologie commune

Il s'agit de la pénétration transcutanée des furcocercaires ou "dermatite cercarienne". Inapparaissant pour la bilharziose urinaire, elle se traduit par un prurit et une réaction urticarienne pour la bilharziose intestinale.

La phase d'invasion contemporaine de la migration et des transformations des schistosomules se traduit par des fièvres, des sueurs, des céphalées, des phénomènes urticaires, des arthralgies, des myalgies, des oedèmes fugaces, une toux, une dyspnée et des diarrhées.

7.3.2 : Symptomatologie des espèces

Tableau 1 - Bilharziose : symptomatologie

7.4 Prise en charge thérapeutique

Dans beaucoup de PED, les contraintes économiques, budgétaires, humaines et administratives sont telles que l'interruption du cycle parasitaire s'avère impossible à mettre en oeuvre. Il n'y a donc à moyen terme aucune perspective d'éradication globale⁴ : on tente alors d'amener l'endémie à un niveau de morbidité négligeable. Cela passe par des mesures prophylactiques difficiles à gérer dans le temps et par l'abaissement de la charge parasitaire des sujets infectés (chimiothérapie sélective efficace et bien tolérée) ou par le renforcement des capacités individuelles de résistance (vaccination, encore expérimentale).

4- Dans un contexte différent de celui des PED, le Japon a éradiqué la bilharziose depuis 1978. D'autres pays ont significativement abaissés la prévalence: en dix ans celle-ci est passée de 33% à 2% en Indonésie et de 10% à 6,6% aux Philippines.

Tableau 1 - Bilharziose : symptomatologie

ESPECES	MANIFESTATIONS	DIAGNOSTIC
Schistosoma Haematobium	Atteinte cutanée : Papules arrondies, lisses, indolores, prurigineuses Atteinte vésicale : dysurie, pollakiurie, douleur sus- pubienne Complications : cystite, péricystite suppurée, lithiasé vésicale Atteinte urétérale : douleurs lombaires, colites néphrétiques Risque d'insuffisance rénale, d'urétrorragie, de stérilité	Direct : nombre d'oeufs dans les selles Hyperéosinophilie Réactions immunologiques
Schistosoma Mansoni	Manifestations intestinales : 3 mois après le bain infestant, diarrhées glaireuses ou sanguinolantes Manifestations hépatospléniques : hémorragie digestive, ictère, oedèmes, varices oesophagiennes	Direct Hyperéosinophilie Réactions immunologiques
Schistosoma Japonicum et Mekongi	Atteinte hépatosplénique (grave et précoce) : ictère, oedèmes, anémie, hémorragie digestive Manifestations cardiopulmonaires (dyspnée, risque d'insuffisance cardiaque droite) ou neurologiques (hypertension intracranienne, crise convulsive) Pronostic réservé	Direct Hyperéosinophilie
Schistosoma Intercalatum	Diarrhées sanguinolantes, douleurs rectales	Recherche des oeufs dans les selles ou par biopsie

Source Gentillini M. [78]

Le contrôle et la prophylaxie de la bilharziose suppose l'interruption de la chaîne de transmission par :

- l'élimination du principal réservoir qu'est l'homme par le dépistage et le traitement des porteurs (chimiothérapie) ;
- la destruction de l'hôte intermédiaire (bulin, planorbe) par l'utilisation de molluscicide (niclosamide) ;
- la limitation de l'infection des mollusques intermédiaires par l'introduction de mesures d'hygiène fécale ou urinaire (éducation sanitaire, sanitation) ;
- le contrôle de la propagation de la parasitose par l'installation de système d'adduction d'eau [3].

7.4.1 : Chimiothérapie

La chimiothérapie qui permet d'abaisser la charge parasitaire, a une place de choix dans la stratégie de contrôle : elle est sélective (groupes à risque, notamment les enfants, et sujets parasités).

Les dérivés de l'antimoine (Hycanthone, Niridazole) ont longtemps constitué le seul traitement. Ils sont remplacés depuis 1975 par des produits plus efficaces, mieux tolérés et de plus actifs en prise unique. Ainsi, à l'inverse des médicaments antiprotozoaires (antipaludiques en particulier) la pharmacopée disponible pour traiter les helminthiases comme la bilharziose est relativement satisfaisante.

Cette situation singulière est le résultat indirecte d'une puissante recherche vétérinaire, face à l'impact des infections parasitaires dans les cheptels (bovins, ovins...) : secondairement et après des études cliniques, ces produits d'origine vétérinaire ont été utilisés en médecine humaine.

Cependant ces produits ne préviennent pas la réinfection, ont peu d'effet sur les formes hépatospléniques et n'interrompent pas la chaîne de transmission de la maladie. Le traitement doit donc être répété annuellement pendant une période de temps (fonction de l'âge et de l'incidence).

Tableau 2 - La bilharziose, molécules de références

Tableau 2 - LA BILHARZIOSE, molécules de références

DCI	Nom de spécialité	Activité	Commentaire
Oxamniquine (1981)	Vansil®	Actif sur S.Mansoni	Tolérance acceptable (risque de convulsion) Diminution de la charge parasitaire de 20% après une année de traitement
Métrifonate (1972)	Bilarcil®	Actif sur S. Haematobium	Bonne tolérance mais les modalités de conservation (25°C) limitent son utilisation
Praziquantel (1980)	Biltricide®	Actif sur toutes les souches	Apparition de résistance

Molécules en expérimentation

En dehors de l'Agrimophol (extrait végétal utilisé en Chine actif contre *S. japonicum*), il n'y a pas de molécule en cours d'expérimentation clinique, l'Oltipraz expérimenté par les laboratoires Rhône-Poulenc-Rorer ayant été abandonné en raison d'une mauvaise tolérance.

Les seules expérimentations sérieuses concernent soit l'amélioration de la galénique du Praziquantel (micronisation ou inclusion dans des liposomes pour améliorer la biodisponibilité et la tolérance), soit l'utilisation du Praziquantel en combinaison avec un autre anthelminthique, l'Albendazole⁶ [79].

7.4.2 : Vaccination

La démarche vaccinale repose sur le fait qu'à l'inverse des protozoaires, les schistosomes ne se multiplient pas chez l'homme et que le développement individuel d'une résistance au parasite est d'origine immunitaire. Ainsi une réduction significative de la charge parasitaire permettrait outre la diminution de la morbidité, un abaissement de la transmission du parasite.

Des études épidémiologiques ont établi que le développement de l'immunité dans les populations humaines s'opérait de manière lente, et que son expression n'était décelable qu'après la puberté.

Il apparaît donc qu'une démarche vaccinale conduisant à l'induction anticipée des mécanismes effecteurs réduisent le niveau de réinfection.

Trois études convergentes ont été entreprises :

- travaux de Paul Hagan en Gambie
- travaux d'Anthony Butterworth et André Capron au Kenya
- travaux d'Alain Dessein au Brésil [80]

Ces études se tournent vers l'identification des mécanismes effecteurs de la réponse immune dans les modèles expérimentaux chez l'homme.

6- L'Albendazole (Zentel®) est un anthelminthique de large spectre: ce type d'association part de la base d'un polyparasitisme des individus (bilharziose et ankylostomiose).

Des mécanismes de cytotoxicité cellulaires dépendants d'anticorps (ADCC) ont été identifiés, impliquant des populations cellulaires proinflammatoires (macrophages, éosinophiles, plaquettes) en tant que partenaires cellulaires ainsi que des isotypes d'anticorps tels que les IgE ou certaines sous-classes d'IgG en tant que composants humoraux.

Tous ces travaux conduisent à des conclusions identiques :

il y a une corrélation hautement significative entre l'acquisition de l'immunité protectrice dans ces populations et la réponse IgE spécifique dirigée contre les Ag de schistosomes (importance des rapports Ac-effecteurs/Ac bloquants dans la résistance à la réinfection).

Plusieurs candidats vaccinaux ont été identifiés (Sm28 GST, Sm97, rIrV-5)⁷. Le Sm28 GST (Institut Pasteur de Lille et laboratoire Transgène) est en pré-développement clinique. Son utilisation peut atteindre deux objectifs complémentaires :

- réduction de la population parasitaire résultant d'une exposition à l'infection.

- diminution de la fécondité des vers et de la viabilité des oeufs donc réduction des conséquences pathologiques.

Cet effet direct affecte par ailleurs les potentialités de transmission de l'infection.

Ces travaux constituent donc une approche prometteuse vers le contrôle immunologique de l'une des affections parasitaires majeures (ces implications débordent largement du cadre de la schistosomiase), grâce à l'identification non seulement des antigènes susceptibles d'induire une protection mais aussi des composantes de la réponse immunitaire (IgA, IgE) qu'il convient d'induire par vaccination.

Même s'il apparaît une limite en terme de niveau d'immunité protectrice observée dans les études animales (niveau de protection de 40 à 65%, conséquence de l'adaptation des parasites à leurs hôtes par variation antigénique ou mimétisme moléculaire), ce taux inférieur à celui produit usuellement par les vaccins ou antiviraux classiques serait néanmoins suffisant pour un contrôle de la parasitose [81] [82].

7.4.3 : Accessibilité économique aux anti-bilharziens

* Chimiothérapie

Le traitement de masse est jugé peu rentable (sauf dans le cas où 75% au moins des individus d'une collectivité sont parasités), il lui est préféré le traitement sélectif. Le coût brut de la thérapeutique pourrait être considéré comme dans les limites de l'accessibilité pour les PED.

Il faut cependant y ajouter le coût du diagnostic ainsi que les autres charges induites (logistique et administration des campagnes de traitement).

Tableau 3 - Coût d'une cure

**Tableau 3 :
COUTS D'UNE CURE DE BILHARZIOSE**

MÉDICAMENTS	Coût moyen par traitement (FF)*
METRIFONATE Bilarcil®	0,50
OXAMNIQUINE Vansil®	5,00
PRAZIQUANTEL Biltricide®	1,60
Diagnostic biologique**	10,00

D'après l'OMS, 1994

* Coût en francs français (prix FOB 1994)

** Comptage microscopique des oeufs dans les urines ou fèces

Chaque séquence de cure est à répéter annuellement ce qui pose la nécessité de pré-budgétisation, une organisation administrative et logistique conséquente avec les coûts induits correspondants.

* Vaccination

Malgré des avancées importantes faites dans la connaissance de l'immunologie de la bilharziose, la mise au point d'un vaccin anti-schistosome n'est pas une entreprise aisée [83]. Les modalités d'obtention d'un futur vaccin obtenu par génie génétique, si elles présentent des avantages biologiques évidents (antigènes purifiés, stabilité des constituants) constitueraient vraisemblablement un frein à son accessibilité pour les populations de certains PED en raison du prix potentiel. En outre étant donné la variabilité antigénique du parasite, le vaccin viendrait en complément et non en substitution des méthodes conventionnelles de contrôle (sanitation, hydrologie contrôlée, chimiothérapie) : si cela constitue un progrès notable en terme d'abaissement de la morbidité et d'amélioration de la qualité de vie (QALY), le coût unitaire par sujets infectés pris en charge ne sera pas significativement abaissé (bénéfice net du programme négatif ou sans changement).

7.5 Perspectives

Le principal réservoir de la bilharziose étant humain et les caractéristiques particulières du cycle parasitaire font que la seule solution viable à long terme est l'amélioration des conditions sanitaires (hygiène urinaire et fécale) [84].

Le progrès dans ce domaine dépendra donc largement de l'évolution socio-économique et culturelle des régions endémiques (ex. : Japon ou Indonésie), de la politique sanitaire des gouvernements et de son application.

Les méthodes conventionnelles de lutte (chimiothérapie, molluscicide, lutte biologique) ou à venir (vaccin hypothétique) de par leurs limites, ne constituent qu'une solution intermédiaire qu'il faut prendre en compte (abaissement de la morbidité et de la mortalité). Il n'existe aucun moyen chimioprophylactique. On doit seulement conseiller aux voyageurs se rendant sous les tropiques de ne pas se baigner dans des eaux stagnantes.

PARASITOSE : MÉDICAMENTS ESSENTIELS / INVESTIGATIONS

MALADIES	MÉDICAMENTS ESSENTIELS	MOLECULES EN INVESTIGATION
Leishmaniose	<u>Meglumine ant.</u> /Glucantime® <u>Amphotericine B</u> (Fungizone®) Stibogluconate sod./Pentostam® Nifurtimox/Lampit®	<u>Pentamidine</u> /Pentacarinat® Allopurinol*
Paludisme (prophylaxie et traitement)	<u>Chloroquine</u> /Nivaquine® <u>Quinine</u> <u>Primaquine</u> Amodiaquine/Flavoquine <u>Pvrimethamine</u> /Malocide® <u>Mefloquine</u> /Lariam® Halofantrine/Halfan® <u>Proguanil</u> /Paludrine® Chloroproguanil/Lapudrine® Dapsone/Disulone® Amopyroquine/Propoquin® <u>Doxycycline</u> /Vibramycine®	Artémether/Paluther® Artémisinine* Artésunate sodique* Pyronaridine/Malaridine® Atovaquone/Wellivone® Buflometol* Enpiroline* Cycloguanil* Licochalcone A* Vaccins: Pfs 25 / MSP-1 / AMA-1 / SPf66
Trypanosomiase africaine <i>T. gambiense brucei</i>	<u>Suramine sodique</u> /Moranyl® <u>Melarsopro</u> /Arsobal® Tryparsamide sodique	<u>Pentamidine</u> isethionate Eflornithine/Ornidyl® Trifluraline* - Diminazène*
Trypanosomiase américaine	<u>Benznidazole</u> /Radanil® <u>Nifurtimox</u>	Pinafide*
Filariose lymphatique	<u>Diethylcarbamazine</u> /Notezine® Ivermectine/Mectizan®	
Onchocercose	<u>Ivermectine</u> <u>Diethylcarbamazine</u> <u>Suramine sodique</u>	Amocarzine*
Schistosomiase	<u>Praziquantel</u> /Biltricide® <u>Metriphonate</u> /Bilarcil® <u>Oxamniquine</u> /Vansil®	Agrimophol* Vaccins: Sm 28 GST / Sm 97 / rlrV-5
Tuberculose	<u>Rifampicine</u> /Rifadine-Rimactan <u>Isoniazide</u> /Rimifon <u>Ethambutol</u> /Myambutol-Dexambutol <u>Pyrazinamide</u> /Pirilène Thiacetazone Streptomycine	Paronomycine Fluoroquinolones Rifabutine
Lèpre	<u>Dapsone</u> /Disulone® <u>Rifampicine</u> /Rifadine® Ethionamide/Trécator® <u>Clofazimine</u> /Lamprène®	Vaccin

* molécules en expérimentation / molécules soulignées : molécules de référence

D'après Trouiller P. (1996) [3]

Conclusion

Qu'elles soient parasitaires, bactériennes ou virales, les maladies tropicales représentent un véritable problème de santé publique.

Bien que le Paludisme fut l'objet d'un large programme d'éradication (OMS, 1957), aujourd'hui peu de médicaments innovants sont en cours de développement. Est-ce qu'il en serait ainsi si cette maladie touchait les pays industrialisés ?

De plus, on constate une augmentation de la chimiorésistance. Celle-ci ne pourrait-elle pas être atténuée si les personnels de santé respectaient rigoureusement les protocoles locaux ou nationaux concernant l'usage rationnel de ces produits ? (Lariam®, Paluther®).

Les Filarioses, et notamment l'Onchocercose, bénéficient de moyens considérables de la part des aides internationales pour l'élimination de l'insecte vecteur et par la donation de l'Ivermectine. Néanmoins, les conséquences sociales qui résultent de cette parasitose devraient influencer la recherche vis à vis de celle-ci.

Le traitement de la Trypanosomiase a peu évolué depuis les années 50 alors que cette maladie est au troisième rang en terme de morbidité.

Bien que l'OMS se soit fixée comme but l'élimination de la Lèpre à l'horizon 2000, l'augmentation de la résistance aux traitements classiques et la lourdeur de ces derniers ne risquent-elles pas d'éroder ces acquis ?

Des efforts de recherche ont lieu pour la Leishmaniose devenue désormais une maladie opportuniste du Sida.

La recrudescence actuelle de la Tuberculose montre outre la lourdeur des protocoles difficilement applicables, la détérioration des conditions socio-économiques des pays.

Quant à la Bilharziose, elle bénéficie d'une pharmacopée relativement satisfaisante et d'une ébauche de vaccin.

Les maladies tropicales sont aujourd'hui délaissées par les industriels. Pourtant on se trouve dans une situation d'urgence, notamment avec le paludisme et l'extension de chimiorésistance.

La solution serait probablement d'inciter les industriels à développer des produits par un financement international.

Car pour toutes ces parasitoses, on constate l'absence d'objectifs clairement établis et d'axes de recherche définis, le morcellement des financements extérieurs et un manque d'évaluation des actions financées en regard des objectifs.

Peut-être est-ce le résultat du piétinement actuel de la recherche opérationnelle ?

Sur un marché mondial d'environ 204 milliards de dollars (1994), 15 groupes pharmaceutiques (40% au total) sont les chefs de files en matière d'innovation.

Les investissements s'ils proviennent directement du secteur privé sont partiellement réalisables grâce aux différents systèmes de protection du risque maladie qui concourent à 60-70% du financement des biens pharmaceutiques : les ventes de médicaments par des assurances majoritairement publiques, permettent de dégager des marges pour financer la R&D.

Malgré cette "participation indirecte" des pouvoirs publics au financement de la R&D et les enjeux stratégiques essentiels que représente le niveau sanitaire d'un pays, aucune "passerelle" n'existe entre les industriels du médicament et les gouvernements : ce sont les groupes pharmaceutiques qui isolément dictent et définissent les priorités et orientations en matière de recherche.

Or ceux-ci ne répondant qu'à des critères de rentabilité, ne devrait-il pas y avoir un lien plus étroit entre les capacités institutionnelles des Etats en matière de médicament et l'industrie pharmaceutique quant à la politique de santé publique ?

Car, outre le besoin d'encourager la R&D vers les maladies parasitaires, d'améliorer la compliance de certaines thérapeutiques (ex : la tuberculose) par une amélioration des formes galéniques, il apparaît à l'évidence que des améliorations au niveau de la situation sanitaire ne pourraient être acquises rapidement sans un élargissement de la disponibilité économique des médicaments sur le marché (ex : ATB de 2^e génération comme les céphalosporines) et ceci tout en tenant compte des nouvelles pathologies émergentes dans les PED (ex : maladies cardiovasculaires, cancers, sida...) et des médicaments innovants.

Resumé

Les médicaments "orphelins" sont des produits potentiellement très utiles pour la santé publique mais délaissés par la recherche et le développement (R&D) pour des considérations économiques. Ils regroupent deux catégories de produits :

- Ceux rattachés aux maladies rares (prévalence 1/1000)
- Ceux dont les coûts ne sont pas amortissables par la non solvabilité du marché.

Pour cause d'insolvabilité des PED, les maladies dominantes de la zone intertropicale (Paludisme, lèpre...) ne bénéficient que de faibles intérêts de la part de la R&D dans le domaine parasitaire pourtant, le problème de l'inefficacité des médicaments essentiels s'accroît en raison du phénomène de chimiorésistance aux antiparasitaires et antibiotiques.

Pour débloquer cette situation, les autorités sanitaires américaines n'hésitent pas à offrir de multiples avantages aux laboratoires qui jouent le jeu : "Orphan Drug Act". Après le Japon, l'Europe prend conscience de l'enjeu du problème.

Si l'on est en mesure d'attendre des résultats dans les domaines de l'infectiologie (infections respiratoires, tuberculose), de l'immunologie (vaccin) ou de la virologie (hépatite, sida) - les objectifs de santé des pays industrialisés rencontrant ici ceux des PED - les retombées éventuelles sont freinées pour des raisons d'accessibilité économique.

Aujourd'hui, malgré la succession et la profusion des initiatives internationales, on constate que moins de 50% de la population des PED a un accès régulier aux médicaments essentiels.

Mots clés

- | | |
|-------------------------|--------------------|
| - médicaments orphelins | - R&D |
| - maladie parasitaire | - chimiorésistance |
| - zone intertropicale | |
| - économie de la santé | |

Bibliographie

- [1] Fallet C et Nordau C G
Maladies Rares : des médicaments orphelins en attente d'adoption
Le Moniteur des Pharmaciens 1996 ; 2159 : 16-22
- [2] Wolf A
Les orphelins de la santé
Inserm, Paris 1994 : 1-12
- [3] Trouiller P
La recherche et le développement pharmaceutique en matière de
maladies transmissibles dans la zone intertropicale
Cahiers Santé 1996 ; 6 : (à paraître)
- [4] WHO
Essential Drugs. WHO model list : revised in décembre 1995
WHO Drug Information, 1995 ; 9 (4) : 223-34
- [5] OMS
Appréciations et projections de la situation sanitaire dans le monde
Genève : *OMS éd.*, Communiqué du 1er mai 1992
- [6] Chaperon J
Pour une régularisation médicalisée du système de santé
Revue Prescrire 1995 ; 3 (15) : 234-235
- [7] Murray C.J.L, Lopez A.D
Quantifying disability : data, methods and results
Geneva : *Bulletin of the World Health Organisation*, 1994 ; 72 (3) : 481-494
- [8] Banque Internationale pour la reconstruction et le développement
Rapport sur le développement dans le monde, 1993
Banque Mondiale éd., Washington, 1993 : 18-38
- [9] Gentillini M
Médecine Tropicale
Paris : *Médecine-Science Flammarion*, 1995 : 59
- [10] OMS
Recherche en santé : principes, perspectives et stratégies
Genève : *Bulletin de l'OMS*, 1994 ; 72 (5) : 699-705
- [11] Trouiller P
Bigger companies for better drugs
Lancet 1995 ; 346 : 585
- [12] TDR
Twelfth programme report of the UNDP/World bank WHO Spécial
programme for research and training in Tropical diseases
Geneva : *Bull. WHO*, 1995 : 125-34
- [13] J.O.C.E.
Appel de propositions d'action de la RDT pour le programme spécifique
RDT
Geneva : *Bull, WHO* 1996 ; 3 : 64-68

- [14] OMS
Le secteur pharmaceutique dans les pays de la zone CFA
Genève : *OMS*, éd., 1994 ; WHO/DAP/94 : 17
- [15] Trouiller P
Le médicament générique dans les PED
Cahiers Santé 1996 ; 6 : 21-6
- [16] Anonyme
Médicaments Essentiels : Le Point
Genève : *OMS éd.*, 1994 ; 18 : 1
- [17] OMS
La sélection des Médicaments essentiels
In : Rapport technique n°825. Genève : *OMS éd.*, 1992 : 25-51
- [18] Devish R, Mbonjinkebe S
Anthropologie médicale
In : Janssens P., et al., éd.s. Médecine et hygiène en Afrique Centrale de 1885 à nos jours. Paris : Masson, 1992 : 35-56
- [19] Brucker G, Fassin D
Santé publique
Paris : *Editions Ellipses*, 1990 : 486
- [20] OMS
43° Assemblée mondiale de la Santé
Genève : *OMS*, 1990
- [21] Mansen R
The pharmaceutical development process : estimate of development cost and times and effects of proposed regulatory changes
Pharm Econom 1980 : 151-81
- [22] Santelle P
Projecting future drug expenditure, 1994
Am J Hosp Pharm 1994 ; 51 : 181
- [23] Chirac P
Exportation des médicaments
Revue Prescrire 1989 ; 9 : 106-10
- [24] OMS
Rapport technique n°770
Genève : *OMS éd.*, 1988 ; 70
- [25] Vitry A, Fardeau J.M
France : Stricter rules for drug exports
Lancet 1992 ; 340 : 167
- [26] Briard C et Prigent A
Génériques : avis de tempête
Le Moniteur des pharmaciens 1996 ; 2163 : 14-22
- [27] Chirac P
Médicaments génériques : ni anges, ni démon
Revue Prescrire 1992 ; 12 : 249-253
- [28] Tisseyre-Berry M, Champion M.D
Les orphelins de santé : vers une adoption internationale
Bulletin de l'ordre des Pharmaciens 1994 ; 343 : 259-64

- [29] Droit et Pharmacie S.A
Médicaments orphelins: bientôt une politique européenne
Médecines-Sciences 1996 ; 2 : 96-38
- [30] Tuttin C
Bientôt un statut pour les orphelins
Abstract hopital 1996 ; 52 : 8-10
- [31] Gentillini M.
Médecine Tropicale
Paris : *Médecines-Sciences-Flammarion*, 1995 : 91-121
- [32] Danis M
Paludisme : symptomatologie
In : Danis M., Mouchet J., *Eds* Paludisme. Paris : *Marketing-Ellipses*, 1991 : 87-997
- [33] UNDP
World Bank-WHO. Tropical disease research : Twelfth programme report of the UNDP-World Bank-WHO special programme for research and training in tropical diseases
Geneva : *Bull. WHO*, 1995 : 57-76
- [34] OMS
Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs : médicaments utilisés en parasitologie
Genève : *OMS*, 1993 : 26-50
- [35] Le Bras J, Basco L.K
Chimio-résistance des plasmodiums
In : Danis M, Mouchet J, *eds*, Paludisme. Paris : *Marketing-Ellipses*, 1991 : 146-67
- [36] Gasquet M, Delmont J, Le Bras J, Delmas F, Capdegelle P, Timon-David P
Chloroquine-résistant falciparum malaria in Mauritania
Lancet 1995 ; 346 : 1556
- [37] Le Bras J
Actualités et perspectives en thérapeutique antipaludique
Méd. Trop. 1995 ; 55 : 13S-17S
- [38] Anonymous
Development of recommendations for the protection of short-stay travellers to malaria endemic areas : memorandum from two WHO meetings
Geneva : *Bull WHO* , 1988 ; 66 : 177-96
- [39] Wernsdorfer W.H, Payne D
The dynamics of drug resistance
In Plasmodium falciparum. Pharmacol. Ther. 1991 ; 50 : 95-121
- [40] Nosten F, Kuile F, Chonsuphajaisiddi T *et al.*
Mefloquine résistant falciparum malaria on the Thai-Burmese border
Lancet 1991 ; 337 : 1140-43

- [41] Kwiatkowski D
A monoclonal antibody that recognizes phosphatidylinositol inhibits induction of tumor necrosis factor alpha by different strains of *Plasmodium falciparum*
Infect. Immun. 1994 ; 62 (12) : 5261-66
- [42] Looareesuwan S, *et al*
Randomised trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated falciparum malaria
Lancet 1992 ; 339 : 821-4
- [43] Ambroise-Thomas P
La place des dérivés du quingao dans le traitement du paludisme en 1995
Med. Trop. 1995 ; 55 : 18S-20S
- [44] Roche G, Helenport JP
The view of the pharmaceutical industry
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1994 ; 88 (1) : S57-8
- [45] Ringwald P, Bickii J
Randomised trial of pyronaridine versus chloroquine for acute uncomplicated falciparum malaria in Africa
Lancet 1996 ; 347 : 24-28
- [46] Mansourian BG
Recherche en santé : principes, perspectives et stratégies
Genève : *Bulletin OMS* 1994 ; 72 (5) : 699-705
- [48] CDC
Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication
M.M.W.R. 1995 ; 42 (RR16) : 3-7
- [49] D'Alessandro U, *et al*
Efficacy trial of malaria vaccine SPf66 in Gambian infants
Lancet 1996 ; 346 : 462-67
- [50] Gentillini M
Médecine Tropicale
Paris : *Médecines-Sciences-Flammarion*, 1995 : 19221
- [51] Fain A, Henry M.C, Janssens P.G
Filarioses
In: Médecine et hygiène en Afrique centrale de 1885 à nos jours
Bruxelles. 1992 ; 2 : 1131-3
- [53]WHO
Strategies for ivermectin distribution through primary health care systems
Geneva : *Bull. WHO* 1991 ; WHO/PBL/91.24

- [54] Banque Internationale pour la Reconstruction et le Développement
Rapport annuel sur Investir dans la santé
Washington : *Banque mondiale éd.*, 1993
- [55] Gentillini M
Médecine Tropicale
Paris : *Médecines-Sciences-Flammarion*, 1995 : 123
- [56] Martindale
The Extra Pharmacopeia. Antiprotozoals agents. Pharmaceutical
Press London 1993 ; 30th. : 508-30
- [57] Van Nieuwenhove S *et al.*
Treatment of gambiense sleeping sickness in the sudan with oral DFMO
(DL-a-difluoromethylornithine), an inhibitor of ornithine decarboxylase :
first field trial
Trans. R. Soc. Trop. Méd. Hyg. 1985 ; 79 : 692-8
- [58] Treinish N.J
Developing drugs for tropical disease rare in the United-States : a case
study on African sleeping sickness
Food Drug Law J. 1993 ; 48 (4) : 533-5
- [59] Pays E, Berberof M
Antigènes variables et non variables des trypanosomes africains
Médecines-Sciences 1995 ; 11 : 261-7
- [60] Nordeen S.K
Elimination de la lèpre en tant que problème de santé publique : situation
et perspectives
Genève : *Bulletin OMS*, 1995 ; 73 (2) : 143-8
- [61] OMS
Séries de rapport techniques : chimiothérapie de la lèpre
Genève : *OMS, éd.*, 1994 ; 847
- [62] Gentillini M
Médecine Tropicale
Paris : *Médecines-Sciences-Flammarion*, 1995 : 289-308
- [63] Deo M.G *et al.*
Leprosy vaccines from cultivable mycobacteria
In : J. Lepr. 1994 ; 62 (1) : 131-3
- [64] Anonyme
Les maladies tropicales
Le moniteur des Pharmaciens, 1996 ; 2176 : 12-15
- [66] Gentillini M
Les Maladies tropicales
Paris : *Médecines-Sciences-flammarion*, 1995 : 140-148

- [67] Matias C
Les dérivés de la 2,8,10-triméthylpyrido (3,2-g) quinoline comme agents leishmanicides
Médecine tropicale 1995 ; (55) : S 41
- [68] Snider D.E, La Montagne J.R
The neglected global tuberculosis problem : a report of the 1992 World Congress on Tuberculosis
J; Infect. Disc. 1994 ; 169 (6) : 1189-96
- [69] De Cock K, Soro B, Coulibaly I, Lucas S
Tuberculosis and HIV infection in Sub-Saharan Africa
Journal of the American Medical Association 1992, 268 : 1571-7
- [70] Dolin P.J, Raviglione M.C, Kochi A
Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000
Bulletin WHO, 1994 ; 72 (2) : 213-20
- [71] Anonyme
Comment les mycobactéries résistent à l'isonizide
Médecines-Sciences 1994 ; 10 : 598
- [72] Ristow M *et al.*
New isoniazid/ethionamid resistance gene mutation and screening for multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains
Lancet 1995 ; 346 : 502-3
- [73] Pretet S, Fajac I
Le pyrazinamide. Regain d'intérêt pour cet antituberculeux
Rev. Prat. 1994 ; 8 (249) : 17-21
- [74] Ipuge Y, Rieder H, Enarson D
Adverse cutaneous reactions to thiacetazone for tuberculosis treatment in Tanzania
Lancet 1995 ; 346 : 657-60
- [75] Kanyok T.P *et al.*
In vivo activity of paromycin against susceptible and multidrug resistant *M. tuberculosis*
Antimicrob. Agents Chemoth. 1994 ; 38 (2) : 170-3
- [76] Lancet conference
The challenge of tuberculosis : statements on global control and prevention
Lancet 1995 ; 346 : 809-19
- [77] Talla I, Kongs A, Verle P, Belot J, Sarr S, Coll A.M
Outbreak of intestinal schistosomiasis in the Senegal river basin
Ann. Soc. Belge Med.Trop. 1990 ; 70 : 173-80
- [78] Gentillini M
Médecine Tropicale
Paris : *Médecines-Sciences-Flammarion*, 1995 : 221-36
- [79] Hagan P, Gryseels B
Schistosomiasis research and the European Community
Trop. Geogr. Méd. 1994 ; 46 (4) : 259-68

- [80] Capron A
Un vaccin contre la Bilharziose : stratégies, histoire et perspectives
Médecines-Sciences 1992 ; 8 : 106-7
- [81] Dunne D.W, Hagan P, Abath F.G
Prospects for immunological control of schistosomiasis
Lancet 1995 ; 345 : 1488-92
- [82] Capron A *et al.*
Development of a vaccine strategy against human and bovine schistosomiasis. Background and update
Trop. Geogr. Méd. 1994 ; 46 (4) : 242-6
- [83] Dessein P *et al.*
Facteurs génétiques et immunologiques déterminant la résistance à la bilharziose en région d'endémie
Médecines-Sciences 1992 ; 8 : 108-18
- [84] Gryseels B, Janssens P.G
Bilharzioses
In : Médecine et Hygiène en Afrique centrale de 1885 à nos jours
Bruxelles 1992 ; 2 : 1065-7

AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

Médicaments orphelins et maladies parasitaires
de la zone intertropicale

CANDIDAT : M^{elle} VELLEX Virginie

Vu

GRENOBLE, le 15 Octobre 96 Le Président du Jury

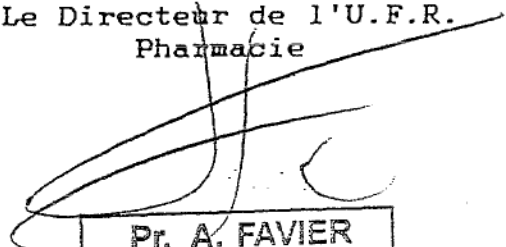

Pr. Françoise GRILLOT
U.F.R. Pharmacie

Vu

GRENOBLE, le 16/10/96 P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie




Pr. A. FAVIER
Directeur UFR Pharmacie

Resumé

Les médicaments "orphelins" sont des produits potentiellement très utiles pour la santé publique mais délaissés par la recherche et le développement (R&D) pour des considérations économiques. Ils regroupent deux catégories de produits :

- Ceux rattachés aux maladies rares (prévalence $< 1/1000$)
- Ceux qui se réfèrent aux maladies infectieuses et parasitaires.

Pour cause d'insolvabilité des PED, les maladies dominantes de la zone intertropicale (Paludisme, lèpre...) ne bénéficient que de faibles intérêts de la part de la R&D dans le renouveau de la pharmacopée pourtant, le problème de l'inefficacité des médicaments essentiels s'accroît en raison du phénomène de chimiorésistance aux antiparasitaires et antibiotiques.

Pour débloquer cette situation, les autorités sanitaires américaines n'hésitent pas à offrir de multiples avantages aux laboratoires qui jouent le jeu : "Orphan Drug Act". Après le Japon, l'Europe prend conscience de l'enjeu du problème.

Si l'on est en mesure d'attendre des résultats dans les domaines de l'infectiologie (infections respiratoires, tuberculose), de l'immunologie (vaccin) ou de la virologie (hépatite, sida) - les objectifs de santé des pays industrialisés rencontrant ici ceux des PED - les retombées éventuelles sont freinées pour des raisons d'accessibilité économique.

Aujourd'hui, malgré la succession et la profusion des initiatives internationales, on constate que moins de 50% de la population des PED a un accès régulier aux médicaments essentiels.

Mots clés

- | | |
|-------------------------|--------------------|
| - médicaments orphelins | - R&D |
| - maladie parasitaire | - chimiorésistance |
| - zone intertropicale | |
| - économie de la santé | |