



## LES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES À BASE D'ARTÉMISININE (ACT)

MISE À JOUR NOVEMBRE 2005

Le point sur les progrès de la politique des médicaments antipaludiques

### I. MORBIDITÉ ET MORTALITÉ DUES AU PALUDISME, PHARMACORÉSISTANCE ET UTILISATION DES MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

Les récentes estimations du fardeau mondial imputable au paludisme ont fait apparaître une hausse de la morbidité et de la mortalité dus à cette maladie, signe de la détérioration de la situation en Afrique dans les années 90. Environ 80% des décès dus au paludisme surviennent en Afrique au sud du Sahara, l'immense majorité des victimes se comptant parmi les enfants de moins de cinq ans (1).

L'un des principaux facteurs qui contribuent à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité dues au paludisme est la résistance généralisée de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques traditionnels tels que la chloroquine, la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) et l'amodiaquine. Le paludisme à *P. falciparum* polychimiorésistant est très répandu en Asie du Sud-Est et en Amérique du sud. Le continent africain, qui supporte la plus lourde charge de morbidité et de mortalité paludéennes, est désormais également atteint. La résistance aux monothérapies bon marché telles que la chloroquine et la SP gagne du terrain, d'où l'augmentation de la mortalité.

La situation actuelle résulte en partie de la mauvaise utilisation des antipaludiques au siècle passé: les antipaludiques ont été utilisés massivement, toujours en monothérapie, les uns à la suite des autres, et généralement au mépris des règles d'utilisation des médicaments puisqu'ils ont été maintenus malgré des niveaux de résistance inacceptables.

Un nouveau groupe d'antipaludiques - les dérivés de l'artémisinine, en particulier l'artésunate, l'artéméther et la dihydroartémisinine - est de plus en plus utilisé depuis dix ans. Ces composés ont une action thérapeutique (baisse de la numération parasitaire et résolution des symptômes) très rapide, ils sont efficaces contre le paludisme à *P. falciparum* polychimiorésistant, ils sont bien tolérés par les malades et ils réduisent le portage de gamétocytes (et peuvent donc réduire la transmission du paludisme). Aucune résistance du parasite à ces composés n'a été observée à ce jour, bien qu'une certaine décroissance de sensibilité ait été détectée *in vitro* en Chine et au Vietnam(2). Utilisés seuls, les dérivés de

l'artémisinine guérissent le paludisme à *P. falciparum* en sept jours mais plusieurs études ont démontré que les dérivés de l'artémisinine combinés à certains médicaments de synthèse donnent des taux élevés de guérison en seulement trois jours avec adhérence plus élevée au traitement. Selon certaines données, l'utilisation de ces associations pourrait en outre différer sensiblement l'apparition d'une résistance au médicament associé dans les zones de transmission faible à modérée.

### II. RECOMMANDATIONS DE L'OMS RELATIVES AU TRAITEMENT DU PALUDISME

En réponse à l'augmentation de la résistance aux antipaludiques, l'OMS recommande aux pays qui observent une résistance aux monothérapies classiques, telles la chloroquine, l'amodiaquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine, d'utiliser des associations thérapeutiques, de préférence celles qui contiennent des dérivés de l'artémisinine, contre le paludisme à *P. falciparum* (3,4).

Pour renforcer encore la lutte contre la pharmacorésistance en Afrique, l'OMS a abaissé de 25% à 10% le seuil de résistance défini par les protocoles de l'OMS pour l'étude de l'efficacité thérapeutique chez les moins de 5 ans (5), ce qui signifie qu'un traitement plus efficace doit être adopté quand la résistance à l'ancien traitement atteint les 10%.

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

1. artéméther-luméfanantrine,
2. artésunate plus amodiaquine (dans les zones où le taux de succès thérapeutique de l'amodiaquine en monothérapie est supérieur à 80%)
3. artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine (SP) (dans les zones où le taux de succès thérapeutique de la SP en monothérapie est supérieur à 80%)
4. artésunate plus méfloquine (données de toxicité insuffisantes pour recommander son utilisation en Afrique).

**Note:** l'association amodiaquine plus sulfadoxine-pyriméthamine est une option intérimaire réservée aux pays qui, pour quelque raison que ce soit, sont dans l'impossibilité d'adopter les ACT immédiatement (5) et dans les zones où l'amodiaquine et la SP restent très efficaces.

## LES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES À BASE D'ARTÉMISININE (ACT)

MISE À JOUR NOVEMBRE 2005

### III. LES PAYS D'ENDÉMIE ADOPTENT LES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les ministères de la santé ont bénéficié en permanence de la coopération technique de l'OMS sur tous les aspects du changement de politique thérapeutique nationale - suivi de l'efficacité thérapeutique des médicaments et actualisation et mise en oeuvre des politiques thérapeutiques fondées sur les ACT. L'adoption d'une politique thérapeutique n'est pas suivie immédiatement de sa mise en oeuvre: en Afrique, 10 pays sur les 34 qui ont adopté les ACT (29%), et 13 sur les 19 pays du reste du monde (74%) qui ont adopté les ACT utilisent actuellement ces médicaments dans le secteur public de santé.

Les pays qui utilisent actuellement dans une certaine mesure les ACT dans leur système de santé sont les suivants:

- en Afrique: Burundi, Comores, Ethiopie, Libéria, Mozambique, Sao Tomé & Principe, Sierra Leone, Afrique du Sud, Soudan, Zambie, Zanzibar;
- Dans le reste du monde: Bangladesh, Bolivie, Cambodge, Equateur, Guyana, Indonésie, Laos, Myanmar, Papouasie Nouvelle Guinée, Pérou, Philippines, Suriname, Thaïlande, Viet Nam.

Depuis 2001, 53 pays au total ont adopté une des combinaisons à base d'artémisinine recommandées par l'OMS, plusieurs comme traitement de première intention, et un petit nombre comme traitement de seconde intention.

Continent	Pays	Options	Intention
AFRIQUE	Burundi, Cameroun, Côte d'Ivoire, République Démocratique du Congo, Guinée Equatoriale, Gabon, Ghana, Guinée, Liberia, Madagascar, Sénégal, ST&P, Sierra Leone, Soudan (S), Zanzibar	AS + AQ	1ère
	Angola, Benin, Burkina Faso, Comores, Ethiopie, Gambia, Guinée Bissau, Kenya, Mali, Namibia, Niger, Nigéria, Ouganda, Rwanda, Afrique du Sud (Kwa Zulu Natal), Tanzanie, Togo, Zambie	AL	1ère
	Côte d'Ivoire, Gabon, Mozambique, Soudan (N), ST&P, Zanzibar Mozambique, Soudan (N), Afrique du Sud (Mpumalanga)	AL AS + SP	2ème 1ère
ASIE	Cambodge, Thaïlande	AS + MQ	1ère
	Bangladesh, Bhoutan, Laos, Myanmar	AL	1ère
	Indonésie	AS + AQ	1ère
	Afghanistan, Inde (5 Provinces), Iran, Tajikistan	AS + SP	1ère
	Viet Nam	DP	1ère
	Papouasie Nouvelle Guinée	AS + SP	2ème
	Philippines, Iran	AL	2ème
AMERIQUE DU SUD	Equateur, Pérou	AS + SP	1ère
	Bolivie, Pérou, Venezuela	AS + MQ	1ère
	Guyana, Suriname	AL	1ère

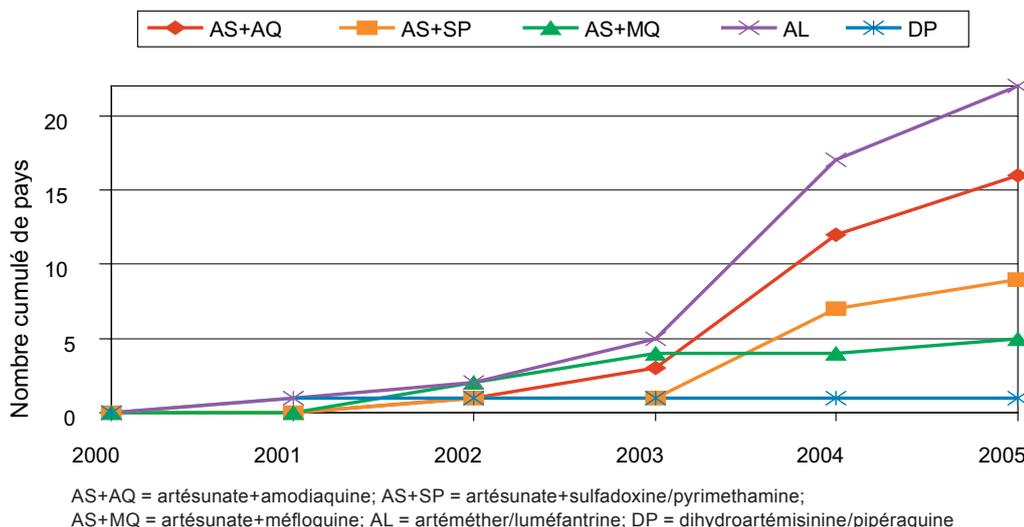
AS+AQ: artésunate+ amodiaquine; AS+SP: artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine; AS+MQ: artésunate+mefloquine; AL: artéméter/luméfántrine; DP: dihydroartémisinine/pipéraquine.

## LES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES À BASE D'ARTÉMISININE (ACT)

MISE À JOUR NOVEMBRE 2005

La Figure 1 montre l'évolution de l'adoption des ACT comme traitement de première intention (en nombre cumulé)

Figure 1



## IV. OFFRE ET DEMANDE D'ACT

L'augmentation exponentielle du nombre des pays qui passent aux ACT a entraîné un accroissement rapide de la demande d'artémisinine et de ses dérivés. La consommation mondiale d'ACT est passée de quelques centaines de milliers de traitements en 2001 et 2002 à plusieurs dizaines de millions en 2005. Cette augmentation rapide de la demande a entraîné une pénurie mondiale d'artéméther/luméfantrine<sup>1</sup>, la combinaison la plus demandée. Cette situation, qui a duré environ 12 mois, a été résolue grâce à des investissements substantiels dans la chaîne d'approvisionnement. Aucune rupture de stock de combinaisons à base d'artémisinine n'est prévisible à moyen terme.

Les dérivés de l'artémisinine sont fabriqués à partir d'une substance extraite d'une plante, *Artemisia annua*. Il faut 6 mois pour cultiver cette plante et de 2 à 5 mois au minimum, selon la formulation du produit final, pour l'extraction, le traitement et la fabrication. Une extension très importante des zones de culture et des capacités d'extraction a eu lieu en 2005, tant dans les zones de production traditionnelles en Chine et au Vietnam qu'en Afrique et autres parties du monde.

L'OMS estime qu'il faudra au moins 120 millions de traitements ACT dans le monde en 2006. Le Service des Médicaments et Moyens de Lutte contre le Paludisme

(MMSS) du Partenariat Faire Reculer le Paludisme (<http://www.rollbackmalaria.org/mmss>) compile toutes les prévisions de demande des pays, ainsi que les besoins anticipés des institutions internationales et des donateurs. Ces données seront publiquement disponibles en ligne à partir de début 2006. Ces informations permettront aux fournisseurs et aux partenaires d'avoir des estimations plus précises des besoins.

- Le coût des besoins mondiaux en ACT est largement supérieur au niveau actuel de financement des ACT par le Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme. Les nouvelles initiatives de financement sont un pas très important pour améliorer l'accès aux ACT. Toutefois, il est urgent de créer des mécanismes assurant un financement de long terme et largement accru pour encourager leur adoption et pour garantir la production de ces médicaments.
- La production agricole, l'extraction des dérivés de l'artémisinine et la fabrication des produits finis ont besoin de prévisions fiables des besoins mondiaux et des sources stables de financement.
- Des traitements réellement efficaces pour le paludisme sont désormais disponibles. L'OMS en appelle à tous les partenaires de l'initiative Faire reculer le paludisme de s'associer en une coalition mondiale afin de permettre aux pays d'accélérer l'accès aux ACT et de faire en sorte que ces médicaments salvateurs soient financièrement accessibles à toutes les personnes qui en ont besoin.

<sup>1</sup> Le Coartem® est le seul ACT préqualifié par l'OMS, jusqu'à présent.

## LES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES À BASE D'ARTÉMISININE (ACT)

MISE À JOUR NOVEMBRE 2005

### V. COMMENT EST ASSURÉ L'ACCÈS AUX ACT

#### ASSURANCE DE LA QUALITÉ Présélection et projet de financement

En mai 2002, en collaboration avec d'autres institutions des Nations Unies, l'OMS a créé un mécanisme international de préqualification des fabricants des dérivés de l'artémisinine et des ACT fondé sur le respect des normes internationales recommandées de fabrication et de qualité (6). Les produits et les fabricants qui respectent ces normes sont inclus dans une liste considérée comme fiable pour les achats effectués par les institutions des Nations Unies. La liste est destinée à guider les gouvernements, ONG et autres partenaires, par ex. le Fonds Mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme, qui achètent des ACT. A ce jour, une ACT - artéméther-luméfantrine (Coartem®) - a été préqualifiée.

#### L'OMS ET L'UNICEF LANCENT DES APPELS D'OFFRES POUR LES ACT

L'OMS et l'UNICEF lancent régulièrement des appels d'offres pour les associations suivantes conditionnées sous une même plaquette thermoformée, et pour lesquelles aucun fabricant n'a encore été préqualifié:

- artésunate plus amodiaquine
- artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine
- artésunate plus méfloquine
- amodiaquine plus sulfadoxine-pyriméthamine

Plusieurs fabricants ont été inspectés par l'OMS pour les bonnes pratiques de fabrication. L'OMS et l'UNICEF sont ainsi désormais en mesure d'acheter toutes les catégories de produits cités ci-dessus, y compris pour les programmes financés par le Fond Mondial.

#### PRIX NEGOCIÉS ET ACHATS CENTRALISÉS artéméther-luméfantrine (Coartem®)

L'OMS et Novartis, fabricant de l'artéméther-luméfantrine (Coartem®), ont conclu un accord au terme duquel Novartis fournit le médicament au prix de revient (US\$ 0,9 et 2,4 pour les traitements enfant et adulte respectivement), à l'usage du secteur public des pays où le paludisme est endémique (7). Un groupe d'experts de l'OMS examine les demandes de Coartem®. L'OMS et l'UNICEF achètent le médicament pour les pays d'endémie, les institutions des Nations Unies, les organisations bilatérales et les ONG.

#### FINANCEMENT DES ACT Dépenses du Fonds Mondial consacrées aux ACT

Le Fonds Mondial, créé en 2002, est actuellement le principal bailleur de fonds pour les ACT pour les programmes de santé publique. Au cours des quatre premiers cycles de financement, 230 millions de dollars ont été approuvés pour les propositions d'achat d'ACT pour 2 ans essentiellement dans les pays d'Afrique. Depuis janvier 2004, le Fonds Mondial a promu:

- l'utilisation des traitements les plus efficaces pour faire reculer le paludisme
- la reprogrammation des subventions déjà approuvées pour permettre l'achat d'ACT à la place de la chloroquine ou de la SP en cas de résistance avérée à ces médicaments.

Les pays peuvent également obtenir des fonds pour l'achat d'ACT auprès des banques de développement, des organismes multilatéraux et bilatéraux et des ONG. Récemment approuvé, le "Booster Program" de la Banque Mondiale va mettre à disposition de la lutte antipaludique entre 500 million et un milliard de dollars pour les 5 prochaines années, et l'initiative présidentielle américaine a promis 1,2 milliards de dollars au cours des 5 prochaines années pour 15 pays. Une partie de ces financements sera réservée pour l'achat d'ACT.

### REFERENCES

1. *The world malaria report*. Geneva, Geneva, World Health Organization, 2005 (unpublished document WHO/HTM/MAL/2005.1102)
2. *Susceptibility of Plasmodium falciparum to antimalarial drugs*. Report on global monitoring, 1996-2004. Geneva, World Health Organization, 2005 (unpublished document WHO/HTM/MAL/2005.1103)
3. *L'utilisation des antipaludiques*: rapport d'une consultation informelle de l'OMS. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (WHO/CDS/RBM/2001.33).
4. *Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques*: Rapport d'une consultation technique de l'OMS, 4-5 avril 2001. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (WHO/CDS/RBM/2001.35).
5. *Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/HTM/RBM/2003.50).
6. WHO Prequalification Project - <http://mednet3.who.int/prequal/>
7. *Procurement of artemether/lumefantrine (Coartem®) through WHO*. - [http://www.who.int/malaria/cmc\\_upload/0/000/015/789/CoA\\_website5.pdf](http://www.who.int/malaria/cmc_upload/0/000/015/789/CoA_website5.pdf)

Pour plus de renseignements contacter:  
DEPARTEMENT FAIRE RECULER LE PALUDISME  
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE  
Avenue Appia, 20 - 1211 Genève 27 - Suisse  
Tél. +41 22 791 3419  
Site web: <http://www.who.int/malaria>  
E-mail: [rbm@who.int](mailto:rbm@who.int)