

# LES COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES ANTIPALUDIQUES

Rapport d'une consultation technique de l'OMS



4 - 5 avril 2001

# LES COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES ANTIPALUDIQUES

## Rapport d'une consultation technique de l'OMS

Organisation mondiale de la Santé, Genève  
OMS 2001

Mise en forme rédactionnelle du texte original : G. Geyer

Traduction française : Service de traduction française de l'OMS

Révision du texte français : C. Lebrun et P. Ringwald

Présentation et production : Graficim

Crédit photo pour la couverture : OMS

Les auteurs souhaitent souligner la contribution apportée à la rédaction du présent rapport, au niveau des pays, par les ministères de la santé et d'autres partenaires, au niveau régional par les bureaux régionaux de l'OMS et au niveau mondial par divers partenaires, l'équipe RBM ou encore sous la forme de rapports de mission.

Projet du Cabinet : Faire reculer le paludisme

Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia CH 1211  
Genève 27, Suisse

Tél. : (+41 22) 791 36 06 Fax : (+41 22) 791 48 24

Mél. : [rhm@who.int](mailto:rhm@who.int) Site Internet : <http://www.rbm.who.int>



WHO/CDS/RBM/2001.35

(c)Copyright 2001 by Roll Back Malaria/World Health Organization

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé et tous les droits sont réservés par l'Organisation. Il peut toutefois être librement commenté, résumé, reproduit ou traduit, en partie ou en totalité, à condition de ne pas être vendu ou utilisé à des fins commerciales.

Les désignations qui figurent dans cette publication ainsi que la présentation de la documentation qu'elle contient, notamment sous la forme de cartes et de tableaux, n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique de tel ou tel pays, territoire, ville ou zone ou de ses autorités, ni quant au tracé de ses frontières ou limites. Les lignes en pointillés figurant sur les cartes représentent le tracé approximatif de frontières au sujet desquelles un accord complet peut ne pas encore exister.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux soient agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

## TABLE DES MATIERES

Introduction .....	5
1. Les combinaisons thérapeutiques dans le cadre d'une politique de traitement .....	6
1.1 Objectif de la politique de traitement.....	6
1.2 Combinaisons thérapeutiques antipaludiques.....	7
Justification des combinaisons thérapeutiques en Afrique.....	7
2. Combinaisons thérapeutiques pour le traitement du paludisme.....	9
2.1 Associations sans artémisinine.....	9
Chloroquine plus sulfadoxine-pyriméthamine.....	9
Amodiaquine plus sulfadoxine-pyriméthamine.....	10
Atovaquone-proguanil (Malarone™).....	11
Méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine (Fansimel™).....	11
Quinine plus tétracycline ou doxycycline.....	12
2.2 Associations à base d'artémisinine.....	13
Artésunate plus chloroquine.....	14
Artésunate plus amodiaquine.....	14
Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine.....	14
Artésunate plus méfloquine.....	15
Artéméther-luméfantrine (Coartem™, Riamet™).....	15
2.3 Associations en cours d'étude.....	16
Pipéraquline-dihydroartémisinine-triméthoprim (Artecom™) et	
Artécom™ plus primaquine (CV8™).....	16
Pyronaridine plus artésunate.....	17
Naphthoquine plus dihydroartémisinine.....	18
Chlorproguanil-dapsonne plus artésunate (Lapdap plus™).....	18
3. Problèmes de mise en œuvre.....	19
3.1 Critères pour le choix des associations d'antipaludiques.....	19
Efficacité thérapeutique.....	19
Innocuité.....	20
Acceptabilité pour l'utilisateur.....	20
Observance par l'utilisateur.....	20
Coût et rapport coût/efficacité.....	20
Possibilité de retarder ou d'éviter l'apparition d'une résistance.....	21
3.2 Introduction des combinaisons thérapeutiques : exigences et procédures techniques.....	21
Homologation des médicaments.....	22
Contrôle réglementaire et assurance de la qualité.....	22
3.3 Les partenariats industriels et leur rôle.....	23
4. Conclusions et recommandations.....	24
Bibliographie.....	25
Annexes .....	30
Annexe 1 Liste des participants.....	30
Annexe 2 Tableau comparatif des combinaisons thérapeutiques antipaludiques.....	32
Annexe 3 Date de disponibilité prévue des nouvelles associations médicamenteuses.....	36
Annexe 4 Scénarios envisageables pour un passage du traitement de première intention par la chloroquine à une combinaison thérapeutique.....	37

**ABREVIATIONS**

AQ	amodiaquine
BPF	bonnes pratiques de fabrication
CQ	chloroquine
DHA	dihydroartémisinine
G6PD	glucose-6-phosphate déshydrogénase
ITT	“Intend-to-Treat”, “intention de traiter” ou analyse ITT
OMS	Organisation mondiale de la Santé
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
RBM	Roll Back Malaria (Faire reculer le paludisme)
SIDA	syndrome d’immunodéficience acquise
SP	sulfadoxine-pyriméthamine
TDR	Programme spécial de Recherche et de Formation concernant les Maladies tropicales
VIH	virus de l’immunodéficience humaine

## INTRODUCTION

Une consultation technique de l'OMS sur les combinaisons thérapeutiques antipaludiques s'est tenue à Genève (Suisse) les 4 et 5 avril 2001. Les participants représentaient un vaste ensemble de compétences, qu'il s'agisse de l'élaboration ou de l'utilisation des antipaludiques (Annexe 1).

Un diagnostic précoce et un traitement institué sans délai constituent l'un des principaux éléments techniques de la stratégie mondiale de l'OMS pour la lutte contre le paludisme (1). L'efficacité d'une telle intervention dépend pour une grande part des antipaludiques qui doivent être sans danger, efficaces et abordables en terme de coût pour la population exposée au risque. L'utilisation rationnelle d'un antipaludique efficace abrège non seulement la durée de la maladie tout en réduisant le risque d'affections graves et de décès, mais elle contribue également à ralentir l'apparition d'une résistance des parasites à ces médicaments. L'apparition et la propagation rapide d'une résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques d'usage courant compromet l'efficacité de la prise en charge sans délai qui constitue une stratégie prioritaire dans le cadre des efforts actuellement déployés pour lutter contre le paludisme (2-4).

En novembre 2000, une consultation informelle sur l'utilisation des antipaludiques a été organisée à Genève par l'OMS. Au cours de cette réunion, les participants ont passé en revue et mis à jour les recommandations relatives à l'utilisation des antipaludiques à titre prophylactique ou thérapeutique, en s'appuyant sur les données existantes. Les participants ont admis que les pays ne disposaient que d'un nombre limité d'options thérapeutiques pour améliorer leur politique de traitement. Cet état de chose est particulièrement préoccupant là où les moyens sont les plus limités, comme en Afrique subsaharienne, où la pénurie de ressources contribue à prolonger l'usage de médicaments dont l'efficacité est compromise par la pharmacorésistance. Il a été reconnu que le traitement du paludisme au moyen d'associations médicamenteuses (5-9) est une stratégie dont l'intérêt potentiel permet d'en faire une option viable pour améliorer l'efficacité thérapeutique et retarder l'apparition et la sélection des parasites résistants. Toutefois, l'examen systématique des données existantes à propos des combinaisons thérapeutiques et l'identification des molécules susceptibles d'entrer dans ces associations, notamment en Afrique, n'étaient pas au programme de la réunion de novembre.

C'est pourquoi RBM, reconnaissant le rôle que pourraient jouer les combinaisons thérapeutiques, a jugé opportun de réunir une consultation technique chargée :

- d'examiner les données disponibles sur les combinaisons thérapeutiques au moyen d'antipaludiques
- de recommander des critères minimum pour le choix et l'utilisation de ces combinaisons thérapeutiques dans différents contextes épidémiologiques
- de choisir les associations qui conviennent à tel ou tel pays, en particulier en Afrique
- de déterminer quels sont les secteurs de recherche prioritaires, ainsi que les besoins en matière de développement et de production de médicaments afin de faciliter la mise en œuvre de ces combinaisons thérapeutiques.

Cette consultation technique s'est déroulée sous la forme de communications appuyées par des documents de travail et de discussions en séances plénières, à partir desquelles les participants se sont mis d'accord sur un certain nombre de conclusions et de recommandations. Les délibérations des participants et les documents de travail de la consultation constituent la substance du présent rapport.

## 1. LES COMBINAISONS THERAPEUTIQUES DANS LE CADRE D'UNE POLITIQUE DE TRAITEMENT DU PALUDISME

On entend par politique nationale de traitement, un ensemble de recommandations et de réglementations relatives à la disponibilité et à l'utilisation rationnelle des antipaludiques dans un pays donné (10). Elle a pour but de mettre à la disposition des décideurs des recommandations fondées sur des faits avérés tout en constituant, pour les agents de santé, un ensemble de directives claires en vue d'un diagnostic précoce et d'un traitement sans délai adapté à la situation locale.

### 1.1 Objectif de la politique de traitement

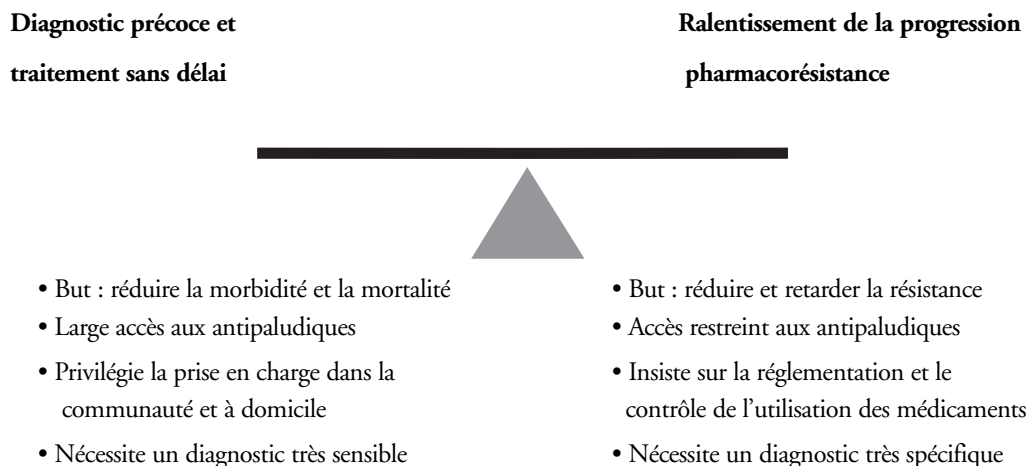
L'objectif d'une politique nationale de traitement du paludisme est de permettre à la population exposée au risque d'infection palustre de se procurer des médicaments sans danger, de bonne qualité, efficaces, abordables et acceptables, afin :

- d'assurer une guérison rapide et durable à chaque malade
- de prévenir l'évolution d'un paludisme simple vers une forme grave ou fatale
- d'abrégé la durée des accès cliniques de paludisme et de réduire la fréquence des anémies d'origine palustre chez les populations qui vivent dans des zones à forte transmission
- d'atténuer les conséquences d'une infection palustre par voie placentaire et des anémies maternelles d'origine palustre grâce à une chimioprophylaxie ou à un traitement intermittent préventif au cours de la grossesse
- de retarder l'apparition et la propagation d'une résistance aux antipaludiques.

L'une des difficultés majeures auxquelles on a à faire face lorsqu'on élabore une politique de traitement contre le paludisme, tient à l'équilibre qu'il faut établir entre deux principes essentiels mais parfois contradictoires, à savoir assurer un traitement sans délai de la maladie et faire en sorte que les antipaludiques aient une durée de vie thérapeutique maximale (Figure 1). Ces deux aspects devraient cependant être complémentaires. Assurer une réglementation et un contrôle adéquats de l'utilisation des médicaments devrait permettre un usage équitable et rationnel de ces produits pour réduire la mortalité et freiner l'apparition de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques utilisés.

Disposer d'un traitement antipaludéen efficace d'emblée en première intention contribue davantage à réduire la mortalité palustre qu'une simple amélioration d'un traitement de deuxième intention ou que la prise en charge des cas graves. Par conséquent, il faut que des combinaisons thérapeutiques de première intention abordables soient mises à la disposition des communautés.

**Figure 1. Equilibre entre (1) l'accès à un diagnostic précoce et un traitement sans délai et (2) la nécessité de réduire au minimum l'apparition d'une résistance aux antipaludiques**



## 1.2 Combinaisons thérapeutiques antipaludiques

Un traitement combiné consiste à mettre à profit l'association synergistique ou additive de deux médicaments ou davantage, afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique et de retarder l'apparition d'une résistance à chacun des constituants de cette association.

Un traitement par association d'antipaludiques (traitement combiné) consiste dans l'administration simultanée d'au moins deux schizontocides sanguins, dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques intraparasitaires sont différentes. Cette définition exclut les polychimiothérapies comportant une molécule dépourvue d'action antipaludique dont le but est d'accroître l'effet antipalustre d'un schizontocide sanguin.

De même, certains antipaludiques qui répondent à la définition d'une association synergistique fixe, sont considérés, d'un point de vue opérationnel, comme des produits simples en ce sens qu'aucun de leurs constituants ne serait administré en monothérapie pour traiter un paludisme. La sulfadoxine-pyriméthamine en constitue un exemple.

### **Justification des combinaisons thérapeutiques en Afrique**

On estime actuellement que 90 % des accès de paludisme clinique et que 90% des décès d'origine palustre qui se produisent dans le monde concernent l'Afrique subsaharienne. Les efforts déployés dans la région pour lutter contre le paludisme sont largement contrariés par l'apparition et la propagation d'une résistance à la chloroquine. Ce phénomène a été observé pour la première fois en Afrique de l'Est en 1979, mais on signale maintenant sa présence dans presque tous les pays d'endémie palustre du continent africain (11). Jusqu'à une date récente, on considérait comme allant de soi que la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) prendrait le relais de la chloroquine. En fait, la résistance à cet antipaludéen se développe rapidement, même dans les conditions actuelles de son utilisation (12, 13), ce qui réduit la durée de vie thérapeutique de ce produit.

En Asie du Sud-Est, on a montré que les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine avaient une meilleure efficacité thérapeutique et qu'ils permettaient également de contenir la progression de la pharmacorésistance (14, 15, 16).

Cependant, la mise en place et l'utilisation de combinaisons thérapeutiques pose des problèmes majeurs, notamment en Afrique, à savoir :

- le choix des associations médicamenteuses les mieux adaptées aux différents contextes épidémiologiques ;
- le coût du traitement associatif ;
- le moment où il faut introduire le traitement associatif (ce traitement doit-il être mis en place dans des zones où la monothérapie est encore efficace ?) ;
- un certain nombre d'obstacles opérationnels à la mise en œuvre, notamment l'adhérence (observance) au traitement;

Le tableau ci-dessous permet de comparer les arguments en faveur de l'introduction de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine en Afrique par rapport à des facteurs qui pourraient se révéler négatifs

### Arguments favorables

### Facteurs négatifs potentiels

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitements de première intention compromis dans de nombreux pays et possibilité d'une charge morbide invisible due au paludisme et à l'anémie chronique.</li> <li>• Les dérivés de l'artémisinine permettent d'éliminer rapidement et avec une grande efficacité les symptômes et les parasites.</li> <li>• Aucune résistance attestée pour l'instant à l'artémisinine et à ses dérivés.</li> <li>• Possibilité de retarder ou de ralentir la propagation de la résistance aux antipaludiques qui sont efficaces, disponibles et abordables, si des dérivés de l'artémisinine sont utilisés dans les combinaisons thérapeutiques.</li> <li>• Possibilité de réduire la transmission, du fait de l'effet des dérivés de l'artémisinine sur le taux de portage gamétocytaire (vaut pour les régions à transmission faible ou modérée).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilité d'une mauvaise utilisation des dérivés de l'artémisinine risquant de remettre en cause leur intérêt pour le traitement du paludisme grave.</li> <li>• Connaissance et utilisation limitées des combinaisons thérapeutiques avec ou sans dérivés de l'artémisinine.</li> <li>• Problèmes d'observance avec les associations de médicaments administrés simultanément (associations non fixes), en particulier au niveau familial.</li> <li>• Pas de preuve que ces dérivés soient capables de retarder l'apparition d'une résistance dans les zones à forte transmission.</li> <li>• Coût plus élevé des dérivés de l'artémisinine</li> <li>• Effort que représente le changement de politique de traitement et son coût..</li> </ul> |
|---|---|

Les combinaisons thérapeutiques du paludisme coûtent plus de dix fois plus que les médicaments actuellement utilisés en monothérapie sur le continent africain. Par conséquent, le passage aux combinaisons thérapeutiques et leur mise en œuvre impliqueraient des coûts directs plus élevés pour les services sanitaires, les obligeant à rechercher un appui financier substantiel et durable auprès d'organismes privés ou publiques. Ces coûts supplémentaires sont hors de portée d'un grand nombre de nations en développement, notamment en Afrique subsaharienne.

Il est admis que les combinaisons thérapeutiques constituent une méthode rationnelle de prise en charge des cas en Afrique mais pour l'instant, les preuves de leur efficacité dans la région sont limitées. Par ailleurs, on n'est guère renseigné sur l'innocuité et l'efficacité de ces traitements chez les femmes enceintes et les jeunes enfants, qui constituent des groupes à risque particulier en Afrique. La mise en œuvre de ces combinaisons thérapeutiques dans la région doit s'accompagner de recherches opérationnelles soigneusement planifiées pour résoudre ces problèmes. Il est recommandé que l'introduction de ces combinaisons antipaludiques se fasse au niveau régional ou sous-régional afin de faciliter l'échange d'informations et de compétences entre les pays.

## 2. ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES POUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME

### 2.1 Associations sans artémisinine

#### 2.1.1 Chloroquine plus sulfadoxine-pyriméthamine

La chloroquine (CQ) et la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) sont des antipaludiques fréquemment utilisés en Afrique en première ou en seconde intention pour le traitement du paludisme à *P. falciparum*. La CQ est une 4-aminoquinoléine alors que la SP est une association fixe de deux antifoliques. Il s'agit de schizontocides sanguins actifs contre *P. falciparum* et pour lesquels on n'observe pas de résistance croisée. En Afrique, la résistance de *P. falciparum* à la CQ ne cesse de se propager et de s'intensifier depuis qu'elle a été mise en évidence pour la première fois en 1979. De même, la résistance de cette espèce plasmodiale à la sulfadoxine-pyriméthamine est également en augmentation depuis la fin des années 1980, notamment en Afrique de l'Est où on l'utilise à plus grande échelle comme traitement de première intention (12, 13, 17). Une résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine peut également être mise en évidence dans certaines régions de l'Afrique de l'Ouest (18).

Un certain nombre de médecins africains ont déjà recours à l'association CQ+SP pour traiter les infections à *P. falciparum* sur une base individuelle et dans certains pays comme l'Éthiopie où les infections à *P. falciparum* et à *P. vivax* sont courantes, les autorités sanitaires nationales ont d'ores et déjà mis cette association en œuvre .

Les propriétés pharmacocinétiques respectives de la CQ et de la SP ont déjà été très largement étudiées (19, 20). La CQ et la SP ont des profils pharmacocinétiques raisonnablement semblables avec un mode d'action varié sur des sites biochimiques parasitaires différents et elles constituent par conséquent des candidats techniquement valables pour un traitement combiné. Toutefois, comme rien n'a été publié sur les interactions pharmacodynamiques in vitro des constituants de cette association, on ignore si leur activité est synergistique, antagoniste ou additive (*Warhurst D., communication personnelle*).

Dans les zones où *P. falciparum* oppose une résistance importante à la CQ et modérée à la SP, on ne s'attend pas à ce que l'association CQ+SP permette d'obtenir des taux de guérison sensiblement meilleurs qu'avec la SP seule. En outre, le recours à l'association CQ+SP ne retarderait vraisemblablement pas l'apparition ni la sélection de souches résistantes à la sulfadoxine-pyriméthamine.

Malgré la résistance des parasites, la CQ a encore une action anti-inflammatoire non négligeable qui s'exerce par la modulation de la voie des cytokines, et par conséquent l'utilisation de la CQ+SP pourrait permettre de faire disparaître les symptômes plus rapidement qu'une monothérapie par la SP.

Les études effectuées en Gambie (21) et en Papouasie-Nouvelle-Guinée (22) sur l'efficacité et l'innocuité comparées de l'association CQ+SP et de la monothérapie par la SP, montrent que l'efficacité de la combinaison dépend du niveau de la résistance vis-à-vis de chacun de ces

constituants. L'association est utilisée au Vanuatu depuis 1994 et on n'y a enregistré aucun cas mortel de paludisme depuis 1996, encore que cette réduction de la mortalité ne puisse pas être totalement attribuée à l'emploi de l'association (*Schapira A., communication personnelle*). L'association CQ+SP constitue également le traitement de première intention standard dans la péninsule malaise depuis 1997 ainsi qu'en Papouasie-Nouvelle-Guinée depuis 2000, des régions où sévissent des infections à *P. falciparum* et *P. vivax*.

Globalement, les données disponibles montrent que l'association CQ+SP n'est pas significativement supérieure par rapport à une monothérapie à la sulfadoxine-pyriméthamine dans les zones où prédomine la transmission de souches de *P. falciparum* fortement résistantes à la CQ. Comme c'est précisément la situation qui règne actuellement dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne, passer à cette association en tant que traitement de première intention a peu de chances de se traduire par un avantage significatif à long terme.

### 2.1.2 Amodiaquine plus sulfadoxine-pyriméthamine

L'amodiaquine (AQ) est une 4-aminoquinoléine dont la structure et l'activité sont analogues à celles de la chloroquine. Comme la chloroquine, elle possède des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Un examen récent des études relatives au traitement du paludisme simple à *P. falciparum* effectuées au cours des dix dernières années en Afrique, révèle que l'amodiaquine possède une efficacité thérapeutique supérieure à celle de la chloroquine et qu'elle a tendance à permettre une récupération clinique plus rapide. Cette différence a également été observée dans les zones où existe une résistance faible à modérée vis-à-vis de la chloroquine (23, 24).

L'utilisation de l'amodiaquine au niveau mondial est en déclin depuis qu'on a fait état de réactions indésirables graves après son utilisation en chimioprophylaxie du paludisme (25-27). La plupart de ces manifestations indésirables ont été observées chez des patients de sexe masculin âgés de plus de 40 ans (26, 28, 29). Cependant, certains pays continuent à utiliser l'amodiaquine pour la prise en charge thérapeutique du paludisme simple sans que l'on observe de manifestations indésirables graves à la suite de ce traitement.

L'AQ et la SP offrent des profils pharmacocinétiques raisonnablement similaires, avec un mode d'action varié sur différentes cibles biochimiques parasitaires, et sont donc techniquement valables pour un traitement combiné.

Jusqu'à présent, trois études ont été publiées sur l'efficacité et l'innocuité comparées de l'association AQ + SP et de la monothérapie par l'amodiaquine. Toutes les trois remontent aux années 1980. L'une de ces études a été effectuée en Chine (30) et les deux autres au Mozambique (31, 32). La méta-analyse de ces études montre que le taux d'élimination des parasites à 28 jours est plutôt en faveur de l'association AQ + SP (33). Un récent essai effectué en Ouganda (*Kamya M. et al., données non publiées*) a montré que cette association permettait un taux de guérison clinique et parasitologique meilleur qu'avec la monothérapie par la SP. Toutefois, le traitement combiné n'a pas été plus efficace que la monothérapie par l'amodiaquine, dont l'efficacité reste de 95 %. Ces essais cliniques n'ont permis d'obtenir que des données limitées sur l'innocuité de l'association, mais ces dernières ne semblent pas indiquer que les réactions indésirables à l'amodiaquine soient accrues par l'administration simultanée de sulfadoxine-pyriméthamine.

Dans certains pays d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale, où la résistance à l'AQ est généralement moindre qu'à la CQ (23), un changement de politique en faveur de l'association AQ + SP se révélerait probablement être une option d'un meilleur rapport coût/efficacité, avec une durée de validité thérapeutique supérieure à la monothérapie par la SP. Toutefois, on s'interroge encore au sujet de l'innocuité de l'amodiaquine pour un traitement à grande échelle et répétitif sans surveillance médicale. Il est nécessaire de recueillir davantage de données sur l'innocuité de cette molécule, notamment lorsqu'on l'administre pendant la grossesse.

### 2.1.3 Atovaquone-proguanil (Malarone™, GlaxoWellcome)

Il s'agit d'une association fixe d'atovaquone (un dérivé de la naphtoquinone) et de proguanil. Elle est commercialisée sous forme de comprimés pelliculés pour l'adulte et il existe également des formes galéniques à usage pédiatrique. Bien que l'atovaquone soit dotée d'une activité antipaludique, on constate une recrudescence de la parasitémie chez le tiers des malades atteints d'infection à *P. falciparum* lorsque l'atovaquone est utilisée en monothérapie (34). Toutefois, en association avec du chlorhydrate de proguanil, un effet synergistique se manifeste. L'association atovaquone-proguanil est extrêmement efficace contre *P. falciparum*, y compris contre les souches résistantes à la chloroquine et à la méfloquine, avec des taux de guérison de 94 à 100 % (34-37).

Le profil pharmacocinétique et la toxicologie de la Malarone™ sont connus (38, 39). Les données dont on dispose au sujet de l'efficacité et de l'innocuité du traitement par la Malarone™ sont encourageantes, mais le coût élevé et la faible disponibilité de cette molécule en limitent les possibilités en vue d'un traitement combiné. Le producteur n'envisage pas de la commercialiser activement dans les pays d'endémie palustre. En revanche, les laboratoires Glaxo Wellcome ont lancé un programme de dons de Malarone™ qui se propose de distribuer un million de cures en vue de la prise en charge des échecs thérapeutiques (paludisme simple) (35, 40). Ce programme a commencé en plusieurs points du territoire kényan et ougandais. Selon les directives élaborées par le programme, l'utilisation du médicament doit être limitée aux malades atteints d'un paludisme à *P. falciparum* confirmé, rebelle aux antipaludiques actuels de première et de deuxième intention.

L'administration de Malarone™ aux enfants présentant une anémie grave chez lesquels la prise du médicament par voie buccale est possible est actuellement à l'étude en Zambie. On a également évalué l'administration simultanée de Malarone™ et d'artésunate en Thaïlande (*White N., communication personnelle*). L'OMS doit procéder à des recherches sur l'efficacité et l'innocuité de la Malarone™ pour le traitement du paludisme chez la femme enceinte.

L'association est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'atovaquone ou au proguanil ou chez les insuffisants rénaux. En raison du peu de données dont on dispose au sujet de l'innocuité et de l'efficacité de cette association, il n'est pas recommandé de l'utiliser chez les jeunes enfants pesant moins de 11 kg, ni chez les femmes enceintes ou allaitantes.

### 2.1.4 Méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine (Fansimef™, Roche)

L'association méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine (MSP) a été mise au point en s'appuyant sur le fait que ses constituants présentent une activité additive et dans l'hypothèse que

leur combinaison puisse retarder l'apparition d'une résistance chez le parasite (19). Il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique entre les constituants. Les profils pharmacocinétiques de la méfloquine et de la SP correspondant à ceux que l'on obtient avec des doses égales de ces constituants quand ils sont utilisés seuls. La longue demi-vie d'utilisation de la méfloquine (20 jours chez l'adulte) est avantageuse pour un traitement en une seule prise, mais elle constitue un inconvénient dans les zones caractérisées par une forte transmission du paludisme où la persistance de la molécule dans l'organisme pendant une longue durée est susceptible d'exercer une forte pression de sélection sur la population parasitaire (41).

Contrairement à ce que l'on pourrait penser sur le plan théorique, l'utilisation en Thaïlande de la MSP en première intention pour traiter les infections non compliquées à *P. falciparum* a entraîné un développement rapide de la résistance à la méfloquine près de la frontière thaïlando-cambodgienne (42, 43). Cette évolution s'explique par la persistance de taux sanguins post-thérapeutiques chez des personnes qui sont retournées dans des régions à forte transmission et ont été réinfectées (44) plutôt que par la dose relativement faible de 15 mg/kg de méfloquine présente dans cette association (45). D'autres facteurs peuvent jouer un rôle, comme l'existence d'une résistance à la SP en Thaïlande (46) ainsi que l'utilisation concomitante de la méfloquine en monothérapie avec une biodisponibilité moindre qu'en association. La mauvaise concordance des demi-vies respectives de la méfloquine et de la SP (47) pourrait également avoir compromis la durée de vie thérapeutique de la MSP, étant donné que la protection mutuelle n'est valable que pendant la phase thérapeutique, c'est-à-dire le traitement de l'infection en cours.

Par suite et en raison du risque de réactions indésirables graves que peut susciter cette association, la MSP n'est plus recommandée depuis 1990 pour un usage général dans le cadre des programmes de lutte antipaludique, ni à titre prophylactique, ni à titre thérapeutique.

### **2.1.5 Quinine plus tétracycline ou doxycycline**

Dans les régions où la sensibilité de *P. falciparum* à la quinine est en déclin et où une cure de sept jours ne permet pas la guérison totale, l'adjonction de tétracycline, dont l'action est relativement lente, permet d'obtenir un taux de guérison élevé (48). L'administration simultanée de quinine et de tétracycline est utilisée depuis la fin des années 1970 pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*.

La doxycycline, qui est un dérivé de l'oxytétracycline, présente le même spectre d'activité que la tétracycline et on l'utilise également maintenant en association avec la quinine. La doxycycline est mieux résorbée, elle présente une meilleure stabilité et une meilleure liposolubilité et, en outre, elle a moins de chances d'être transformée en un produit toxique. Sa demi-vie plasmatique est également plus longue que celle de la tétracycline. Etant donné que la tétracycline et la doxycycline sont d'un coût identique, la doxycycline, qu'on peut donner une fois par jour, est beaucoup plus avantageuse sur le plan opérationnel que la tétracycline, qu'il faut administrer quatre fois par jour.

Les principales contraintes de l'association de quinine et de tétracyclines tiennent essentiellement à l'observance et à l'innocuité de ce traitement. L'observance dépend très largement des réactions indésirables dues à la quinine et du côté fastidieux de ce schéma thérapeutique qui nécessite une prise de quinine toutes les huit heures pendant trois à sept jours, plus de la tétracycline toutes les six heures pendant sept jours (au total, 37 à 49 prises). Le recours à la doxycycline, qui permet une seule prise quotidienne, constitue donc une simplification considérable par rapport à la tétracycline.

La tétracycline et la doxycycline sont contre-indiquées chez la femme enceinte ou allaitante et l'enfant de moins de huit ans.

Il résulte des considérations précédentes qu'on peut difficilement recommander le schéma quinine plus tétracycline en première intention pour traiter un paludisme simple. Toutefois, le schéma qui associe quinine et doxycycline (de préférence) peut être considéré comme une option pour le traitement des malades qui ne répondent pas au traitement de première ou deuxième intention, mais sont encore capables de prendre leurs médicaments par la voie orale.

## 2.2 Associations à base d'artémisinine

Les avantages du traitement combiné à base d'artémisinine tiennent aux propriétés et au mode d'action particulier de l'artémisinine, à savoir :

- une réduction sensible et rapide de la biomasse parasitaire
- la disparition rapide des symptômes cliniques
- une action efficace contre *P. falciparum* polychimiorésistant
- la réduction de la charge gamétocytaire qui peut diminuer la transmission d'allèles résistants (dans les zones à transmission palustre faible à modérée)
- l'absence de résistance plasmodiale attestée pour l'instant à l'artémisinine et à ses dérivés
- le peu d'effets cliniques indésirables signalés, encore que les données toxicologiques précliniques relatives aux dérivés de l'artémisinine soient limitées.

L'artémisinine (qinghaosu), l'artésunate, l'artéméther et la dihydroartémisinine sont tous utilisés en association avec d'autres antipaludiques pour le traitement du paludisme (49). Parmi toutes ces molécules, c'est à propos de l'artésunate qu'on possède les données cliniques les mieux documentées.

Les études précliniques montrent que l'artémisinine et ses dérivés ne possèdent aucune activité mutagène ou tératogène. Cependant, ces molécules sont capables de provoquer une résorption foetale chez les rongeurs à des doses relativement faibles (plus de 10 mg/kg) lorsqu'elles sont administrées après le sixième jour de la gestation (50). On ne possède que des rapports limités sur l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse (51, 52). De ce fait, compte tenu des effets observés chez les rongeurs et des données très limitées obtenues chez l'homme, il n'est pas actuellement recommandé d'administrer des dérivés de l'artémisinine au cours du premier trimestre de la grossesse (53).

En raison de leur très courte demi-vie, les dérivés de l'artémisinine doivent être utilisés en monothérapie selon un schéma de 7 jours comportant l'administration de plusieurs doses. L'administration de l'une de ces molécules avec un « partenaire » antipaludique de plus longue demi-vie permet de réduire la durée du traitement, tout en augmentant son efficacité et en réduisant la probabilité d'apparition d'une résistance à l'autre constituant de l'association.

Utilisé en association avec un autre antipaludique, il a été prouvé que l'artésunate retarde l'apparition d'une résistance à d'autres constituants (méfloquine) dans les zones à faible transmission palustre de l'Asie du Sud-Est (9, 54-56). Son effet sur l'apparition d'une résistance dans les zones à forte transmission reste à déterminer. Dans la plupart des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine actuellement utilisées ou en cours d'évaluation, l'autre

constituant de l'association s'élimine lentement et reste sans protection une fois le dérivé de l'artémisinine éliminé de l'organisme, exposant ainsi à de nouvelles infections le malade encore porteur de taux sanguins infrathérapeutiques. Les conséquences de cette mauvaise corrélation pharmacocinétique entre les constituants ne sont pas encore parfaitement élucidées, notamment dans les zones où la transmission du paludisme est forte.

Etant donné que les dérivés de l'artémisinine proviennent d'extraits végétaux et qu'il faut compter au moins deux ans pour cultiver les plantes, l'approvisionnement en matière première pourrait poser un problème non négligeable et retarder la mise en place des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine.

### **2.2.1 Artésunate plus chloroquine**

L'efficacité et l'innocuité d'une association d'artésunate et de chloroquine ont été évaluées dans le cadre d'essais cliniques randomisés, en double aveugle, avec groupe placebo, effectués au Burkina Faso, en Côte d'Ivoire et à Sao Tomé et Príncipe. Cette association a été bien tolérée sans susciter de réactions indésirables. Toutefois, les premiers résultats en provenance du Burkina Faso et de Sao Tomé et Príncipe révèlent un taux d'échec très important en ce qui concerne la chloroquine (>60 %) et une efficacité sous-optimale de l'association, avec un taux de guérison parasitologique de moins de 85 % au jour 14, selon une analyse en ITT. Des résultats analogues ont été obtenus dans l'étude menée en Côte d'Ivoire (*Olliaro P, communication personnelle*). D'après ces résultats, l'association artésunate + CQ ne semble pas être une option valable pour les zones où existe déjà une résistance du *P. falciparum* à la chloroquine.

### **2.2.2 Artésunate plus amodiaquine**

L'efficacité et l'innocuité de l'association artésunate plus amodiaquine ont été évaluées dans le cadre de trois essais cliniques randomisés, en double aveugle, avec groupe placebo, effectués au Gabon, au Kenya et au Sénégal. L'association a été efficace et bien tolérée. On a constaté que, sur les sites expérimentaux, l'efficacité coïncidait avec le faible niveau de résistance à l'amodiaquine en ces lieux. D'après l'analyse en ITT, le taux de guérison parasitologique à 14 jours était de 90 % pour cette association sur tous les sites (*Olliaro P, communication personnelle*).

L'association artésunate plus amodiaquine se révèle être une option valable, notamment dans les zones où l'efficacité de la chloroquine est déjà compromise. Toutefois, il faudrait continuer à suivre l'évolution de la résistance à l'amodiaquine et surveiller avec soin l'impact de la résistance à cette molécule sur l'efficacité de l'association.

### **2.2.3 Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine**

L'efficacité et l'innocuité de l'association SP + artésunate ont été évaluées dans le cadre de trois essais cliniques randomisés, en double aveugle, avec groupe placebo, effectués en Gambie (57), au Kenya et en Ouganda. Cette association a été bien tolérée et, comme dans le cas des associations avec la CQ et l'AQ, l'efficacité thérapeutique dépendait du degré de résistance à l'autre constituant de l'association existant avant l'essai. Ces études ont également permis d'évaluer

l'efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine associée à l'artésunate selon deux schémas posologiques différents : traitement par l'artésunate en une seule journée ou sur trois jours. Le schéma thérapeutique de trois jours s'est révélé plus efficace que celui d'une journée (*Olliaro et P., communication personnelle*). L'augmentation du niveau de résistance à la SP a limité l'emploi de cette association, particulièrement dans les régions orientales de l'Afrique. Toutefois, elle peut toujours être considérée comme une option valable dans certains pays de l'Afrique de l'Ouest et dans d'autres régions où l'efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine n'est pas encore compromise par la résistance des parasites.

#### **2.2.4 Artésunate plus méfloquine**

L'administration concomitante d'artésunate et de méfloquine est utilisée depuis de nombreuses années dans certaines régions de la Thaïlande et elle est devenue le traitement de première intention dans plusieurs régions de l'Asie du Sud-Est (54-56). Les schémas posologiques vont d'une dose unique d'artémisinine ou de ses dérivés plus de la méfloquine (15 mg/kg en dose unique) au schéma actuellement recommandé qui est de 4 mg/kg une fois par jour pendant trois jours, plus de la méfloquine (25 mg de base par kg) administrée en dose fractionnée de 15 mg/kg le deuxième jour et de 10 mg/kg le troisième jour.

Au nombre des réactions indésirables observées après administration de méfloquine, on compte des effets neuropsychologiques graves, quelques cas de cardiotoxicité (58-60) et des épisodes de vomissements chez le jeune enfant (que l'on peut réduire en fractionnant la dose de 25 mg/kg et en l'administrant en deux jours (61)). On a également montré que l'administration d'une dose élevée de méfloquine en association avec de l'artésunate provoquait moins d'effets indésirables que la méfloquine seule, sans doute en raison de l'administration plus tardive de la méfloquine, c'est-à-dire une fois que l'artésunate a fait céder les symptômes palustres (61). L'association artésunate plus méfloquine n'est pas considérée comme une option valable susceptible d'être utilisée en première intention en Afrique. On peut craindre en effet que la longue demi-vie de la méfloquine n'entraîne la sélection de parasites résistants dans les régions où la transmission est intense. En outre, on peut également redouter une augmentation des réactions indésirables à la méfloquine si l'association est utilisée sans surveillance pour le traitement à grande échelle du paludisme.

Des essais effectués en Thaïlande démontrent la supériorité du schéma de trois jours sur le schéma d'un seul jour. Le schéma d'un seul jour n'est donc pas recommandé, même pendant la phase aiguë d'une situation d'urgence complexe ou au cours d'une épidémie de paludisme. Un autre schéma posologique basé sur l'administration de 8 mg/kg de méfloquine tous les jours pendant trois jours faciliterait l'association de la méfloquine et de l'artésunate soit sous forme de « blister » soit sous forme d'une association fixe. Cependant, l'administration de méfloquine selon ce schéma n'a pas encore été évaluée.

#### **2.2.5 Artéméther-luméfantrine (Coartem™, Riamet™, Novartis)**

Il s'agit d'une association d'artéméther et de luméfantrine (un arylalcool apparenté à la quinine, à la méfloquine et à l'halofantrine), qui a fait l'objet d'au moins 16 essais cliniques portant sur plus de 3000 patients, y compris des enfants de moins de cinq ans, en Europe, en Asie du Sud-Est et en Afrique. Cette association s'est révélée tout aussi efficace et mieux tolérée que

l'association artésunate plus méfloquine pour le traitement des infections à *P. falciparum* polypharmacorésistant lorsqu'il est administré à raison de six doses pendant trois jours (62).

Dans les zones où la transmission est intense et où la population possède une importante immunité vis-à-vis du paludisme, un schéma posologique en quatre doses a donné de bons résultats, cependant dans les populations non immunes (principalement en Asie du Sud-Est), ce schéma thérapeutique s'est soldé par un taux d'échec d'environ 20 %. Ce taux d'échec a été ramené à moins de 5 % en passant à un schéma en six doses (63-66). Pour l'instant, aucune réaction indésirable grave n'a été attestée et les études effectuées n'ont relevé aucun indice de cardiotoxicité (67). Toutefois, cette association n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou la femme allaitante, étant donné que son innocuité n'a pas encore été établie dans ces circonstances. Il faut également mettre en place une surveillance après mise sur le marché et entreprendre des études de phase IV dans le cas du Coartem™.

L'association artémether-luméfantine constitue la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine la plus immédiatement disponible pour le moment (bien que non recommandée faute de données suffisantes, chez la femme enceinte ou allaitante), car outre son efficacité, son innocuité et sa tolérance, elle existe en association fixe, ce qui accroît les chances d'observance par le malade.

## 2.3 Associations en cours d'étude

Il est possible que certaines des associations d'antipaludiques actuellement en cours de mise au point se révèlent extrêmement efficaces, sans danger et bien tolérées et qu'elles puissent être largement utilisées dans la presque totalité du monde. Il est à noter que certains des constituants de ces associations seront des « entités chimiques nouvelles » non encore utilisées en monothérapie pour le traitement du paludisme. La résistance à ces nouvelles associations peut par conséquent être plus lente à se manifester.

### 2.3.1 Pipéraquline-dihydroartémisinine-triméthoprime (Artecom™) et Artecom™ plus primaquine (CV8™)

L'association de pipéraquline, de dihydroartémisinine et de triméthoprime sous une forme galénique appelée Artecom™, par ses producteurs chinois et l'association d'Artecom™ et de primaquine appelée CV8™, (CV = Chine-Viet Nam) sont l'aboutissement de travaux initialement entrepris sur des modèles animaux à l'Institut de Guangzhou pour la médecine traditionnelle (Chine). L'étude clinique de ces associations a été effectuée principalement dans des zones de polychimiorésistance au Viet Nam.

On ne possède pas de données sur la pharmacocinétique de l'Artecom™ mais il en existe néanmoins un certain nombre concernant les différents constituants de cette association. Les études toxicologiques sur l'animal montrent qu'il y a additivité des propriétés toxiques des constituants entrant dans la composition de cette association. L'étude des effets de cette association sur le comportement des souris a montré qu'il y avait une action sédatrice à une dose dix fois supérieure à la dose curative. Chez des chiens Beagles, on n'a mis en évidence aucun effet cardio-vasculaire (y compris sur l'ECG) ou respiratoire. On ne dispose d'aucune donnée sur la mutagénicité ou la tératogénicité de cette association (*Hien T., communication personnelle*).

Selon des essais effectués sur l'association Artecom™ plus primaquine (CV8™), administrée à des patients de plus de 7 ans selon un schéma posologique de 3 jours, dans le sud et le centre du Viet Nam entre 1993 et 1998, l'efficacité du traitement s'est maintenue au-dessus de 93 % lors d'épreuves à 28 jours, même dans des zones où étaient présentes des souches polychimiorésistantes. Ces résultats sont également attestés à Hainan (Chine), dans des zones où existe une résistance à la pipéraquline (*Hien T., Communication personnelle*).

Aucune étude sur l'homme ne signale de réaction indésirable grave. Les principales réactions indésirables observées consistent en nausées et en vomissements ; elles sont dues à la pipéraquline et sont liées à la dose. Une bradycardie sinusale a été également observée lors d'une étude clinique et ce sera un point à vérifier lors des futurs essais de phase III. On ne dispose d'aucune donnée sur les enfants de moins de 7 ans et les femmes enceintes, ni sur le passage de ces molécules dans le lait maternel.

Le Viet Nam a décidé de ne pas retirer la primaquine du comprimé et cela, selon les chercheurs de Guangzhou, en raison de son effet gamétocytocide. Cependant, la dihydroartémisinine (DHA) qui est un constituant de l'Artecom™, a des effets analogues (encore que moins marqués), ce qui n'est pas en faveur du maintien de la primaquine. La dose de primaquine est de 40 mg, administrée sur trois jours. On ignore si cette faible dose peut provoquer des réactions indésirables chez les sujets présentant une carence en G6PD.

Avant que l'Artecom™ puisse être homologué au niveau international et pris en compte dans les politiques de traitement du paludisme simple, il faudra obtenir des données toxicologiques précliniques plus détaillées chez l'animal ainsi que des données cliniques sur son efficacité, son innocuité et sa tolérance chez le jeune enfant et la femme enceinte. On pourrait y parvenir dans un laps de temps relativement court grâce à des études multicentriques en collaboration et, si les résultats sont positifs, l'Artecom™ pourrait constituer une association valable à usage généralisé, dont le prix pour une cure complète chez l'adulte se situe actuellement aux environs de US \$1,20.

Il est encourageant de constater que cette association se révèle très efficace au Viet Nam dans une zone de polychimiorésistance ainsi que dans des secteurs de l'île de Hainan où existe une résistance à la pipéraquline. Toutefois, la longue demi-vie de la pipéraquline constitue un élément préoccupant car elle pourrait faire apparaître une résistance dans les zones où la transmission du paludisme est intense.

### **2.3.2 Pyronaridine-artésunate**

Une forme galénique associant la pyronaridine (une base de Mannich de type acridine) et l'artésunate est en cours de développement. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur cette association, mais des études ont été consacrées à la monothérapie par la pyronaridine, encore qu'à une échelle limitée. Le profil de toxicité de la pyronaridine est semblable à celui de la chloroquine, mais à forte dose, on a observé des effets mutagènes et des résorptions fœtales chez le rat (20).

Une étude menée à Hainan (une zone où la résistance de *P. falciparum* à la pyronaridine est due à la large utilisation qui avait été faite de ce composé) a mis en évidence un taux de réponse clinique de 100 % avec une association comportant 400 mg de pyronaridine et 100 mg de dihydroartémisinine tous les jours pendant deux jours (*Liu Dequan, Communication personnelle*). Un schéma posologique comportant 400 mg de pyronaridine associée à 150 mg d'artémether ou

150 mg d'artésunate tous les jours pendant deux jours a permis d'obtenir une efficacité clinique de 100 % (68). On ne possède aucune donnée sur l'enfant de moins de 5 ans ou la femme enceinte, ni sur le passage de ces molécules dans le lait maternel.

### **2.3.3 Naphthoquine-dihydroartémisinine**

La naphthoquine et la dihydroartémisinine (DHA) ont été incorporés dans la même forme galénique à des fins expérimentales. A l'heure actuelle, la proportion exacte des deux constituants n'est pas divulguée. Bien que les informations relatives à la toxicologie, à la pharmacinétique et à l'innocuité de cette association soient très limitées, ce produit suscite de l'intérêt en raison des résultats des premières études cliniques selon lesquelles un taux de guérison clinique de 100 % peut être obtenu par l'administration de deux doses en un seul jour. Lors d'une étude comparative effectuée en 1999, Li Guangqian a obtenu une efficacité de 100 % contre 80 % avec un traitement de cinq jours par l'artésunate (69). Les données cliniques relatives à ce produit sont d'un grand intérêt, mais l'absence de données précliniques, notamment sur la toxicité de la naphthoquine, rend difficile tout pronostic concernant l'avenir de ce produit.

### **2.3.4 Chlorproguanil-dapsone-artésunate (CDA™ ou Lapdap plus™)**

Sous sa forme définitive, le CDA™ consistera en une association fixe de chlorproguanil-dapsone (Lapdap™) et d'artésunate. Si l'on dispose de données sur le Lapdap™ et l'artésunate en tant que tels, on n'en a par contre aucune sur le CDA™. Cependant, les premières études toxicologiques sont en cours et d'autres travaux sur le point de démarrer consisteront en études pharmacocinétiques de phase I, études de posologie de phase II sur l'artésunate et études d'innocuité et d'efficacité de phase III chez l'adulte. Il est également nécessaire de recueillir des données sur l'innocuité et l'efficacité de cette association chez le jeune enfant, la femme enceinte et la mère allaitante.

En tant que monothérapie, le Lapdap™ entre dans sa phase finale de développement et il devrait être disponible dans certains pays d'Afrique dès 2002. Le CDA™ constitue une option envisageable, mais on se pose des questions quant à la mise en place généralisée d'une monothérapie basée sur le Lapdap™ car elle pourrait réduire la durée de validité thérapeutique du CDA™. Dans ces conditions, il n'est pas recommandé de mettre en place une monothérapie par le Lapdap™ en Afrique pour ne pas risquer de compromettre la durée de validité thérapeutique du CDA™. En plus, il est préférable d'utiliser dans l'association un constituant qui n'a pas encore été utilisé en monothérapie.

### 3. PROBLEMES DE MISE EN OEUVRE

#### 3.1 Critères pour le choix des associations d'antipaludiques

Un ensemble de critères a été proposé afin de faciliter la détermination des avantages respectifs de diverses associations d'antipaludiques dans différentes conditions épidémiologiques (annexe 2). Ces critères constituent les paramètres d'un dispositif destiné à guider le choix de ces associations. A cet ensemble de critères est adjoint un système de cotation mais dont les cotes et les pondérations sont arbitraires, si bien que c'est l'identification des déterminants clés mis en lumière par ces critères qui prime. Les cotes obtenues pour chaque critère ne sont pas destinées à être respectées de façon stricte, elles constituent plutôt un guide pour la comparaison des différentes combinaisons thérapeutiques. Les principaux critères de choix sont, par ordre d'importance :

1. L'efficacité thérapeutique de l'association, quelle que soit l'efficacité propre de ses constituants ;
2. L'innocuité des molécules entrant dans la composition de l'association, notamment vis-à-vis des groupes à haut risque ;
3. La possibilité d'une utilisation généralisée de l'association à tous les niveaux du système de soins, y compris pour le traitement à domicile ;
4. Le degré d'observance envisageable ;
5. Le rapport coût/efficacité ;
6. La possibilité de retarder ou d'éviter l'apparition d'une résistance ;
7. D'autres facteurs tels que la disponibilité, la capacité de production et la possibilité d'une utilisation généralisée au niveau sous-régional.

##### 3.1.1 Efficacité thérapeutique

L'efficacité thérapeutique de l'association constitue le critère le plus important. Ce critère permet de comparer les différentes associations en fonction du taux de guérison parasitologique obtenu et de la rapidité de la récupération clinique. C'est cette notion d'efficacité thérapeutique (guérison clinique) qui est actuellement proposée pour se prononcer sur un changement éventuel de politique antipaludique dans la Région de l'Afrique (70). Ce critère pourrait également s'appliquer aux associations d'antipaludiques. Le taux de guérison parasitologique est également très important, car il est établi qu'il est en relation étroite avec l'apparition d'une résistance chez les parasites. On n'a pas encore défini à partir de quel niveau de résistance à un médicament donné, celui-ci ne pouvait plus être considéré comme utilisable pour un traitement associatif. On estime généralement que plus le niveau de résistance est faible, plus la durée de validité thérapeutique du produit qui entre dans la composition de l'association a des chances d'être longue. Par conséquent, les meilleurs candidats pour un traitement associatif seront des médicaments nouveaux qui n'ont pas encore été utilisés en monothérapie, ne suscitent aucune résistance observable chez le parasite et ne sont pas destinés à être utilisés seuls.

### **3.1.2 Innocuité**

La première préoccupation que soulève l'utilisation d'associations médicamenteuses tient à la possibilité d'interactions additives ou synergistiques nocives entre leurs différents constituants. Ces interactions peuvent prendre les formes suivantes :

- interactions de nature chimique susceptibles de réduire l'efficacité, d'augmenter la toxicité et de diminuer la durée de conservation du produit ;
- interactions biologiques ayant des effets additifs ou synergistiques sur les manifestations indésirables ;
- interactions pharmacocinétiques dues à l'influence d'un des constituants sur la résorption, la distribution, la biotransformation ou l'élimination du deuxième constituant, avec pour effet un risque augmenté ou diminué de toxicité.

Il est essentiel d'établir le profil de toxicité par des études sur animaux de laboratoire avant d'évaluer l'innocuité de l'association pour les populations humaines dans leur ensemble. La connaissance du profil d'innocuité est particulièrement nécessaire dans le cas des groupes vulnérables comme les femmes enceintes, les enfants de moins de 5 ans et les mères allaitantes (passage du produit dans le lait maternel et son effet sur l'enfant), ainsi que les personnes vivant avec le VIH/SIDA.

### **3.1.3 Acceptabilité pour l'utilisateur**

L'acceptation d'une stratégie thérapeutique par un patient donné dépend à la fois des caractéristiques effectives du médicament (efficacité, demi-vie et effets secondaires) et de celles que le patient perçoit (par exemple, présentation du produit, goût, couleur, etc.).

D'autres facteurs influent également sur l'acceptabilité d'un produit comme la réputation du médicament ou de l'association médicamenteuse, sa capacité à calmer rapidement les symptômes (effet antipyrétique), avec le moins possible d'effets indésirables, et cela quelle que soit la vitesse d'élimination parasitaire.

### **3.1.4 Observance par l'utilisateur**

L'acceptation d'un nouveau traitement peut également dépendre de la complexité du schéma posologique. La présentation dans une seule et même forme galénique, un emballage approprié, un schéma posologique simple et une diminution de la durée du traitement sont autant de facteurs qui ont un effet positif sur l'observance du traitement par le patient.

### **3.1.5 Coûts et rapport coût/efficacité**

Un changement de politique et la mise en œuvre d'une stratégie thérapeutique basée sur un traitement combiné entraînent des coûts directs et indirects pour les services de santé. Pour bien mesurer les conséquences économiques d'un tel changement de politique thérapeutique, il faut comparer ces coûts à ceux qu'impliquerait le renoncement à un changement de politique (coûts auxquels peuvent s'ajouter d'autres coûts résultant des échecs thérapeutiques, de la nécessité de

retraiter, ou de traiter des infections évoluant vers des formes graves, sans compter la perte de productivité et la mortalité).

La plupart sinon toutes les stratégies curatives fondées sur une combinaison thérapeutique étant plus coûteuses et plus complexes, le succès de ces combinaisons thérapeutiques sera largement conditionné par la présence d'un système de santé fonctionnel plus exigeant en termes d'infrastructure, d'équipements et de niveaux du personnel. Un certain nombre d'exemples incitent cependant à penser qu'un traitement très efficace peut tout de même se révéler avantageux même lorsque le système de santé présente des faiblesses (*Foster S., communication personnelle*).

On considère de plus en plus qu'un système efficace de distribution d'antipaludiques doit faire appel à la fois au secteur privé et au secteur public (lucratif et non lucratif) en ce qui concerne les achats, le stockage et le transport ainsi que la délivrance des produits au malade.

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

### **3.1.6 Possibilité de retarder ou d'éviter l'apparition d'une résistance**

Compte tenu de ses différentes propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, la possibilité pour une association médicamenteuse de retarder l'apparition d'une résistance vis-à-vis de chacun de ses constituants dépend :

1. de l'existence d'une compatibilité optimale entre les demi-vies respectives de ses constituants
2. de son mode d'action (synergistique ou additif)
3. de son activité gamétocytocide - c'est-à-dire de son aptitude à réduire la transmission des souches résistantes.

## **3.2 Introduction des combinaisons thérapeutiques : exigences et procédures techniques**

La réglementation et le contrôle des produits pharmaceutiques au niveau national s'effectuent conformément à la politique pharmaceutique nationale et dans le cadre juridique existant. Ce cadre juridique est constitué de la législation en vigueur, des principales lois et règlements et de leurs décrets d'application.

Les deux fonctions principales des organismes nationaux de réglementation pharmaceutique sont :

- L'homologation ou autorisation de mise sur le marché des produits pharmaceutiques ;

- Le contrôle réglementaire et l'assurance de la qualité de ces produits, notamment par la surveillance des circuits de distribution et le contrôle de l'information.

### **3.2.1 Homologation des médicaments**

L'homologation ou autorisation de mise sur le marché des médicaments constitue la première disposition visant à assurer la qualité des produits commercialisés et c'est l'une des principales responsabilités de l'organisme national de contrôle. La plupart des pays se fondent d'ores et déjà sur des critères de sécurité, d'efficacité, de qualité et, quelquefois aussi, d'accessibilité pour autoriser la mise sur le marché d'un produit.

Avec l'introduction des nouveaux antipaludiques, notamment de nouveaux produits associant des médicaments existants, l'homologation et l'autorisation de mise sur le marché vont revêtir une importance capitale. L'administration concomitante de produits déjà homologués individuellement pour une monothérapie ne nécessite pas forcément une action réglementaire particulière. Cependant, la présentation sous un même emballage de tels produits pourrait motiver une demande de justification de la part de l'autorité de contrôle, en plus de la preuve de l'innocuité des produits. Il serait également nécessaire dans ce cas de rédiger de nouvelles notices à insérer dans l'emballage. L'association d'antipaludiques dans une même forme galénique nécessiterait également la reprise de tout le processus réglementaire, et par voie de conséquence l'établissement d'un dossier pour demande de mise sur le marché. La documentation technique nécessaire à l'établissement de ce dossier doit comporter certains détails d'ordre administratif, la formule des composés, leurs propriétés chimiques, des données pharmacologiques et toxicologiques, l'étiquetage, les notices insérées dans l'emballage et les conditions de stockage.

### **3.2.2 Contrôle réglementaire et assurance de la qualité**

Il incombe également à l'autorité nationale de contrôle de faire en sorte que l'information et le matériel promotionnel relatifs aux produits soient conformes aux normes et aux critères d'éthique observés en matière promotionnelle.

Il est capital que tous les antipaludiques proposés soient efficaces et de bonne qualité. Pour faire en sorte que les produits commercialisés satisfassent aux spécifications de qualité souhaitée, les pays doivent disposer d'un programme d'inspection pharmaceutique compétent s'appuyant sur des laboratoires nationaux de contrôle de la qualité fonctionnels et bien équipés. Certains outils d'évaluation rapide de la qualité, comme le mini-lab peuvent compléter l'expertise des médicaments aux points d'entrée dans le pays et en périphérie.

Des mesures concrètes de renforcement du contrôle réglementaire sont nécessaires pour garantir la qualité des médicaments et lutter contre les contrefaçons qui risquent de constituer une grave menace lors de l'introduction de ces combinaisons thérapeutiques plus coûteuses pour lesquelles la demande sera vraisemblablement forte. L'action de l'organisme national de contrôle en matière d'assurance de la qualité devra consister, d'une part, à inspecter les installations de production afin de veiller au respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et, d'autre part, à faire en sorte que les produits pharmaceutiques mis sur le marché satisfassent aux spécifications de qualité exigées. Il est à noter que les moyens d'inspection dont disposent les diverses autorités nationales de contrôle sont variables. Dans la plupart des pays de l'Afrique subsaharienne, cet aspect de la réglementation pharmaceutique n'est pas suffisamment développé et il pourrait être avantageux de renforcer les moyens dans ce domaine sur une base sous-régionale.

Il faut renforcer l'action réglementaire de l'autorité nationale de contrôle au niveau des circuits de distribution publics et privés par la délivrance de licences et de permis. Ces circuits de distribution comportent les grossistes, les pharmacies, les hôpitaux et les dispensaires dans lesquels de grandes quantités de médicaments sont délivrées.

### 3.3. Les partenariats industriels et leur rôle

La collaboration avec les industriels du secteur privé est un élément capital pour la recherche et le développement ainsi que la production des associations d'antipaludiques. Une collaboration existe d'ores et déjà par exemple dans les domaines suivants :

- Recueil des données de surveillance après commercialisation (Novartis et Coartem™);
- Développement et homologation des nouveaux produits (par exemple, GlaxoSmithkline et CD/CDA™ ; Shin Poong et association pyronaridine plus artésunate) ;
- Parrainage, après homologation, du travail de développement par l'OMS et MSF (par exemple, BPF pour les plaquettes sous forme de « blister » d'artésunate + SP avec IDA) ;
- Partenariats locaux impliquant le secteur public et les secteurs privés (par exemple, développement de l'Artécom™ et du CV8™ par des investisseurs privés locaux au Viet Nam et en Chine, fourniture d'artésunate par Sanofi-synthelabo pour les essais effectués en Afrique par le TDR).

Les partenariats impliquant le secteur privé et le secteur public pourraient faciliter l'évaluation réglementaire des associations d'antipaludiques existants. Un partenariat actif avec le fabricant lors de la planification du processus de développement de combinaisons thérapeutiques qui impliquerait la participation d'établissements de recherche capables de produire des données précliniques et cliniques, et assurerait la production de médicaments dans le respect des bonnes pratiques de fabrication, serait visiblement bénéfique pour ce processus. On pourrait négocier une compensation pour le financement par le secteur public sous la forme d'un « prix préférentiel ».

L'OMS attache une importance particulière à une collaboration avec le secteur privé en vue d'améliorer l'évaluation des besoins en matière de production pharmaceutique et la prévision des marchés. Il faudrait également explorer plus activement la possibilité de faciliter l'accès à des combinaisons thérapeutiques efficaces par l'établissement de partenariats impliquant le secteur public et le secteur privé.

L'annexe 3 indique les dates auxquelles les nouveaux médicaments pour le traitement combiné du paludisme seront vraisemblablement disponibles.

## 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

### Considérations générales

Dans leurs conclusions et recommandations, les participants à la réunion sont tout à fait d'accord sur les possibilités que les combinaisons thérapeutiques représentent pour l'Afrique. Des études appropriées doivent être entreprises dans les meilleurs délais aux niveaux national et régional afin de déterminer dans quelle mesure ces combinaisons sont susceptibles de figurer dans la politique nationale de traitement, de préférence à la monothérapie. Les participants font cependant deux réserves sur le plan pratique :

- L'expérience clinique que l'on peut avoir d'un grand nombre des associations envisagées reste limitée. Il est donc nécessaire de faire la preuve complète de leur innocuité et de leur efficacité au cas par cas, en menant les études prospectives appropriées, y compris, le cas échéant, des études réglementaires et des études de Phase IV, et en assurant la surveillance nécessaire, notamment celle des manifestations indésirables.
- Les participants admettent que, dans le cas des associations à base d'artémisinine, le coût du traitement sera sensiblement supérieur à celui des monothérapies traditionnelles comme celles qui reposent sur la chloroquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine (dans une proportion pouvant atteindre un facteur 10). Dans les pays où l'introduction des combinaisons thérapeutiques est hors de portée des systèmes de santé, on pourra être amené à envisager d'autres possibilités.

Ces réserves traduisent le dilemme auquel sont confrontés de nombreux programmes nationaux de lutte contre le paludisme. Il faudra un financement plus important au niveau mondial pour faciliter l'étude des possibilités d'utilisation et d'achat des combinaisons thérapeutiques optimales. Faute d'un accroissement suffisant des moyens de financement, nombre de pays d'Afrique auront beaucoup de peine à passer aux combinaisons thérapeutiques.

### Points particuliers

- L'augmentation de la résistance à la chloroquine et à la sulfadoxine/pyriméthamine va probablement entraîner une augmentation de la morbidité et de la mortalité palustres, notamment chez les enfants, aussi faut-il remplacer d'urgence les antipaludiques qui sont devenus inefficaces ou sont en train de perdre rapidement de leur efficacité.
- Si l'on veut aller de l'avant dans l'amélioration de l'efficacité thérapeutique et l'allongement du délai d'apparition de la résistance aux antipaludiques, il faut recourir à des combinaisons thérapeutiques basées sur des molécules « novatrices » dont le mode d'action est différent.
- Les combinaisons à base d'artémisinine ont de nets avantages en ce sens qu'elles permettent une guérison clinique et parasitologique rapide, qu'on ne leur connaît pour l'instant aucune résistance parasitaire, qu'elles réduisent la charge gamétocytaire et qu'elles sont généralement bien tolérées.
- A la lumière des données disponibles quant à leur innocuité et leur efficacité, les options thérapeutiques suivantes actuellement disponibles pourraient être mises en œuvre (dans l'ordre de priorité) si les considérations de coût n'entrent pas en ligne de compte :

- i. artéméther-luméfantrine (Coartem™)
  - ii. artésunate (3 jours) plus amodiaquine
  - iii. artésunate (3 jours) plus SP dans les régions où la SP conserve une bonne efficacité
  - iv. SP plus amodiaquine dans les régions où l'amodiaquine et la SP conservent une bonne efficacité. Cette option se limite essentiellement aux pays de l'Afrique de l'Ouest.
- Chaque fois que la mise en œuvre de ces combinaisons thérapeutiques est envisagée, elle doit s'appuyer sur un suivi permanent de leur efficacité et de leur innocuité, notamment chez les très jeunes enfants, les femmes enceintes, les mères allaitantes et leurs nourrissons.
  - Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine en sont encore à un stade précoce en Afrique et nécessitent d'importantes études de phase IV ainsi qu'une surveillance après mise sur le marché.
  - Il est recommandé que d'autres combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine actuellement en cours d'étude bénéficient d'un développement accéléré, notamment l'association pipéraquline-DHA (Artecom™, CV8™), ainsi que les associations Lapdap-artésunate et pyronaridine-artésunate.
  - Les options qu'il n'est pas recommandé de prendre en compte pour l'instant dans la politique de traitement sont les suivantes :
    - i. associations à base de chloroquine (CQ + SP et CQ + artésunate)
    - ii. traitement d'un jour par l'artésunate + SP
    - iii. associations à base de méfloquine (par exemple méfloquine plus artésunate) dans les zones où la transmission est intense
    - iv. traitement d'un jour par l'artésunate plus la méfloquine lors de la phase aiguë d'une situation d'urgence complexe ou d'une épidémie de paludisme
  - Les participants ont pris acte de l'absence de traitement préventif à la fois sans danger et efficace à utiliser pendant la grossesse dans les zones à forte transmission où existe une résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine ainsi qu'en situation d'épidémie. C'est un problème qui doit être abordé sans délai.

## BIBLIOGRAPHIE

1. *A global strategy for malaria control*, Geneva, World Health Organization: Geneva, 1993.
2. Bloland PB *et al.* Beyond chloroquine: implications of drug resistance for evaluating malaria therapy efficacy and treatment policy in Africa. *Journal of Infectious Diseases*, 1993, **167**(4):932-937.
3. Bloland PB and Ettlign M. Making malaria treatment policy in the face of drug resistance. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1999, **93**(1): 5-23.
4. Marsh K. *et al.* Malaria disaster in Africa. *Lancet*, 1998, **352**: 924.
5. White N. Antimalarial drug resistance and combination therapy. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, 1999, B (354): 739 -749.
6. White NJ. Averting a malaria disaster. *Lancet*, 1999, **353**: 1965 - 1967.
7. White NJ. Preventing antimalarial drug resistance through combinations. *Drug resistance updates*, 1998, **1**: 3-9.
8. *The use of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs*: report of a joint CTD/DMP/TDR Informal Consultation. Geneva, World Health Organization, 1998, WHO/MAL/98.1086.
9. Price RN. *et al.* Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet*, 1996, **347**: 1654-1658.
10. *Antimalarial drug policies: data requirements, treatment of uncomplicated malaria and the management of malaria in pregnancy*. Geneva, WHO/MAL/94.1070
11. *The use of essential drugs*, Geneva, World Health Organization 2000 (WHO Technical Report Series No. 895)
12. Ogutu RB *et al.* The efficacy of pyrimethamine-sulphadoxine resistance of *Plasmodium falciparum* malaria in Kenyan children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, **94**:83-84
13. Trigg JK *et al.* Resistance to pyrimethamine-sulfadoxine in *Plasmodium falciparum* in 12 villages in north east Tanzania and a test of chlorproguanil-dapsone. *Acta Tropica*, 1997, **63**:185-189.
14. Peters W. The prevention of antimalarial drug resistance. *Pharmacology and Therapeutics*, 1990, **47**: 497-508.
15. White N. Delaying antimalarial drug resistance with combination therapy. *Parassitologia*, 1999, **41**: 301-308.
16. White NJ and Olliaro PL. Strategies for prevention of antimalarial drug resistance: rationale for combination therapy for malaria. *Parasitology Today*, 1996, **12**: 399-401.
17. Ronn AM. *et al.* High level of resistance of *Plasmodium falciparum* to sulfadoxine-pyrimethamine in children in Tanzania. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, **90**(2):179-181.
18. Onyiorah E. *et al.* Early clinical failures after pyrimethamine-sulfadoxine treatment of uncomplicated malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, **90**:307-308.
19. *Advances in malaria chemotherapy. Report of a WHO Scientific group*. Geneva, World Health Organization, 1984 (WHO Technical Report Series No. 711).
20. *Practical chemotherapy of malaria. Report of a WHO Scientific Group*. Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO Technical Report Series, No. 805).
21. Bojang KA. *et al.* A trial of Fansidar™ plus chloroquine or Fansidar' alone for the treatment of uncomplicated malaria in Gambian children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, **92**:73-76.
22. Darlow B. *et al.* Sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of acute malaria in children in Papua New Guinea. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1982, **31**:1-9.
23. Olliaro P. *et al.* Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria, *Lancet*, 1996, **348**:1196-1201.
24. Brasseur P. *et al.* Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in west and central Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, **93**(6):645-650.

25. Hatton CS. *et al.* Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet*, 1986, **1**:411-414.
26. Neftel KA. *et al.* Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage. *British Medical Journal*, 1986, **292**:721-723.
27. Winstanley PA. *et al.* The disposition of amodiaquine in Zambians and Nigerians with malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1990, **29**(6):695-701.
28. Rovieux B. *et al.* Amodiaquine induced agranulocytosis. *British Journal of Haematology*, 1989, **71**: 7-11.
29. Phillips-Howard PA, West LJ. Serious adverse drug reactions to pyrimethamine-sulphadoxine, pyrimethamine-dapsone and to amodiaquine in Britain. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1990, **83**(2)82-85.
30. Huang Q. *et al.* Effectiveness of amodiaquine, sulfadoxine-pyrimethamine, and combinations of these drugs for treating chloroquine-resistant falciparum malaria in Hainan Island, China. *Bulletin of the World Health Organization*, 1988, **66**: 353-358.
31. Schapira A, Schwalbach JFL. Evaluation of four therapeutic regimens for falciparum malaria in Mozambique. *Bulletin of the World Health Organization*, 1988, **66**: 219-226.
32. Dinis DV, Schapira A. Comparative study of the efficacy and side-effects of two therapeutic regimens against chloroquine-resistant falciparum malaria in Maputo, Mozambique. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1990, **83**: 521-528.
33. McIntosh HM, Greenwood BM. Chloroquine or amodiaquine combined with sulphadoxine-pyrimethamine as a treatment for uncomplicated malaria: A systematic review. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1998, **98**: 265-270.
34. Looareesuwan S. *et al.* Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, **54**(1): 62-66.
35. Radloff PD. *et al.* Atovaquone and proguanil for *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet*, 1996, **347**:1511-1514.
36. Anabwani G. *et al.* Combination of atovaquone and proguanil hydrochloride vs. halofantrine for the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Paediatric Infectious Diseases Journal*, 1999, **18**(5):456-461.
37. Looareesuwan S. *et al.* Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, **60**(4): 526-532.
38. Gillotin C. *et al.* Lack of pharmacokinetic interaction between atovaquone and proguanil. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1999, **55**(4): 311-315.
39. Sabchareon A. *et al.* Efficacy and pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in children with multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1998, **92**(2): 201 -206.
40. Bloland PB. *et al.* Malarone donation program in Africa. *Lancet*, 1997, **350**: 1624-1625.
41. Watkins WM, Mosobo M. Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with pyrimethamine-sulfadoxine: selective pressure for resistance is a function of long elimination half-life. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, **87**: 75 - 78.
42. White NJ. Antimalarial drug resistance: the pace quickens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1992, **30**: 571-585.
43. Nosten F. *et al.* Mefloquine-resistant falciparum malaria on the Thai-Burmese border. *Lancet*, 1991, **337**:1140-1143.
44. Wernsdorfer WH. *et al.* A symposium on containment of mefloquine-resistant falciparum malaria in Southeast Asia, with special reference to border malaria. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 1994, **25**:11-18.
45. White NJ. Drug resistance in malaria. *British Medical Bulletin*, 1998, **54**(3):703-715.

46. Riekmann K. *et al.* Response of *Plasmodium falciparum* infections to pyrimethamine-sulphadoxine in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1987, **37**: 211-216.
47. White NJ. Combination treatment for falciparum prophylaxis. *Lancet*, 1987, **1**:680-681.
48. Looareesuwan S. *et al.* Randomised trials of mefloquine-tetracycline and quinine-tetracycline for acute uncomplicated falciparum malaria. *Acta Tropica*, 1994, **57**:47-53.
49. Hien TT. An overview of the clinical use of artemisinin and its derivatives in the treatment of falciparum malaria in Viet Nam. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, **88**(Suppl. 1):S7-S8.
50. Qinghaosu ACC. Antimalarial studies on qinghaosu. *Chinese Medical Journal*, 1979, **92**:811-816.
51. Li GQ. *et al.* Clinical trials of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria in China. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, **88** (Suppl. 1):S5-S6.
52. Wang TY. Follow-up observation on the therapeutic effects and remote reactions of artemisinin (qinghaosu) and artemether in treating malaria in pregnant women. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1989, **9**(1):28-30.
53. McGready R. *et al.* Artemisinin derivatives in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, **92**:430-433.
54. *The use of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs: report of a joint CTD/DMP/TDR Informal Consultation.* Geneva, World Health Organization, 1998 WHO/MAL/ 98.1086.
55. White NJ. Minireview: assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs *in vivo*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, **41**(7):1413-1422.
56. *WHO Informal Consultation on the neurological investigations required for patients treated with artemisinin compounds and derivatives.* Geneva, World Health Organization, 1998.
57. von Seidlein L. *et al.* Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulphadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind, randomised, controlled trial, *Lancet*, 2000, **355**: 352-357
58. Havaladar PV, Mogale KD. Mefloquine induced psychosis. *Paediatric Infectious Diseases Journal*, 2000, **19**:166-167.
59. Potasman I. *et al.* Neuropsychiatric problems in 2,500 long-term travellers to the tropics. *Journal of Travel Medicine*, 2000, **7**(1):5-9.
60. Ekue JMK. *et al.* A double blind comparative clinical trial of mefloquine and chloroquine in symptomatic falciparum malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 1983, **61**:713-718.61.
61. ter Kuile FO. *et al.* Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non-serious adverse effects in 3673 patients. *Bulletin of the World Health Organization*, 1995, **73**(5): 631-642.
62. Tamariya P. *et al.* *In vitro* sensitivity of *Plasmodium falciparum* and clinical response to lumefantrine (benflumetol) and artemether. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, **49**(5):437-444.
63. Looareesuwan S *et al.* A randomized, double-blind, comparative trial of a new oral combination of artemether and benflumetol (CGP 56697) with mefloquine in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, **60**(2):238-243.
64. van Vugt M *et al.* Randomized comparison of artemether-benflumetol and artesunate-mefloquine in treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, **42**(1):135-139.
65. von Seidlein L *et al.* Treatment of African children with uncomplicated falciparum malaria with a new anti-malarial drug, CGP 56697. *Journal of Infectious Diseases*, 1997, **176**(4):1113-1116.
66. Novartis. *A randomised, double-blind, parallel group trial comparing efficacy, safety and pharmacokinetics of the standard schedule (4 \_ 4 tablets over 48 hours) with two higher dose schedules of co-artemether in the treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in adults and children in Thailand.* Basle, Novartis Pharma AG, 1997.
67. van Vugt M *et al.* No evidence of cardiotoxicity during antimalarial treatment with artemether-lumefantrine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, **61**(6):964-967.

68. Chen Chang *et al.* *Second International Conference on Tropical Medicin, Sanya, China, 1999, (unpublished abstract)*
69. Li Guangqian. *Second International Meeting on Tropical Medicine, Sanya, China 1999 (unpublishedd abstract)*
70. *Framework for developing, implementing and updating antimalarial treatment policy in Africa. A guide for country malaria control programme.* Harare, WHO/AFRO 2000.

## Annexe 1

### LISTE DES PARTICIPANTS

#### Conseillers techniques<sup>1</sup>

- Professeur Pierre Ambroise-Thomas, Interactions Cellulaires Parasite-Hôte (ICPH) ER CNRS 2014 Faculté de Médecine, Université Joseph Fourier, 38043, Grenoble, France
- Dr Fred Binka, School of Public Health, University of Ghana, Accra, Ghana
- Dr Peter Bloland, Malaria Epidemiology Branch, Division of Parasitic Diseases, National Center for Infectious Diseases, CDC, Géorgie, Etats-Unis d'Amérique (Rapporteur)
- Dr Dennis Carroll, Senior Public Health Adviser, Office of Health and Nutrition, U.S. Agency for International Development, Washington DC, Etats-Unis d'Amérique
- Dr Susan Foster, Chair, Dept. of International Health, Boston University School of Public Health, Boston, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur Oumar Gaye, Service de Parasitologie, Faculté de Médecine, Université C.A. Diop, Dakar, Sénégal
- Professeur Brian Greenwood, Department of Infectious & Tropical Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni (Président)
- Dr Andrew Kitua, Director-General, National Institute for Medical Research, Dar-es-Salaam, République-Unie de Tanzanie
- Dr Jacques Le Bras, Centre National de Référence de la Chimiosensibilité du Paludisme, Hôpital Bichat Claude Bernard, 75018, Paris, France
- Mme Gugu Mahlangu, Director-Medicines Control, Medicines Control Authority of Zimbabwe, Harare, Zimbabwe
- Dr Sylvia Meek, Head, Malaria Consortium, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni
- Dr Robert Ridley, Chief Scientific Officer, Medicines for Malaria Venture (MMV), Genève, Suisse
- Dr Alistair Robb, Senior Public Health Specialist, Health and Population Department, Department for International Development, Londres, Royaume-Uni
- Professeur Lateef Salako, Chief Executive, Federal Vaccine Production Laboratory, Yaba, Lagos, Nigéria (co-Président)
- Dr Richard Steketee, Division of Parasitic Diseases, National Center for Infectious Diseases, CDC, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique
- Dr William Watkins, Senior Research Fellow, Department of Pharmacology & Therapeutics, University of Liverpool, Liverpool, Royaume-Uni
- Dr Wilson Were, Resident Paediatrician, Rubaga Hospital, Kampala, Ouganda
- Professeur Walther Wernsdorfer, Département de Prophylaxie spécifique et de Médecine tropicale, Université de Vienne, Vienne, Autriche
- Professeur Nicholas White, Faculty of Tropical Diseases, Université Mahidol, Bangkok, Thaïlande
- Professeur Jack Wirima, Mwaiwathu PVT Hospital, Blantyre, Malawi

---

<sup>1</sup> Avant la réunion, tous les participants ont rempli une déclaration de conflit d'intérêt potentiel.

## Secrétariat de l'OMS

### *Conseillers régionaux*

- Dr Keith Carter, Conseiller régional - Paludisme, Bureau régional de l'OMS pour les Amériques, Bureau panaméricain de la Santé, Washington, D.C., Etats-Unis d'Amérique
- Dr Yao Kassankogno, Conseiller régional - Paludisme, Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Parirenyatwa Hospital, Harare, Zimbabwe
- Dr Allan Schapira, Conseiller régional - Paludisme, Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, Manille, Philippines
- Dr Vinod Sharma, Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde
- Dr Tom Sukwa, Politique en matière d'antipaludiques, Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Parirenyatwa Hospital, Harare, Zimbabwe

### *Siège de l'OMS à Genève, Suisse*

- M. David Alnwick, Administrateur de projet, Faire reculer le paludisme
- Dr Andrea Bosman, Faire reculer le paludisme
- Dr Kabir Cham, Faire reculer le paludisme
- Dr Jane Crawley, Faire reculer le paludisme
- Dr Charles Delacollette, Faire reculer le paludisme
- Dr Elisabeth Feller-Dansokho, Faire reculer le paludisme
- Dr Win Gutteridge, Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de Recherche et de Formation concernant les Maladies tropicales/Recherche et développement des produits
- Dr Jane Kengeya-Kayondo, Programme spécial PNUD /Banque mondiale/OMS de Recherche et de Formation concernant les Maladies tropicales/Mise au point et évaluation des interventions
- Dr Kamini Mendis, Faire reculer le paludisme
- Dr Bernard Nahlen, Faire reculer le paludisme
- Dr Piero Oliaro, Programme spécial PNUD /Banque mondiale/OMS de Recherche et de Formation concernant les Maladies tropicales/Mise au point et évaluation des interventions
- Dr Peter Olumese, Faire reculer le paludisme (Secrétaire)
- Dr Clive Ondari, Médicaments essentiels et Politiques pharmaceutiques/Programme d'action pharmaceutique
- Dr Aafje Rietveld, Faire reculer le paludisme
- Dr Jean Rigal, Programme spécial PNUD /Banque mondiale/OMS de Recherche et de Formation concernant les Maladies tropicales/Mise au point et évaluation des interventions
- Dr Robert Taylor, Programme spécial PNUD /Banque mondiale/OMS de Recherche et de Formation concernant les Maladies tropicales/Mise au point et évaluation des interventions
- Dr Awash Teklehaimanot, Coordinateur technique, Faire reculer le paludisme

## Annexe 2

### TABLEAU COMPARATIF DES COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES ANTIPALUDIQUES

On trouvera ci-dessous un système proposé pour la cotation des diverses combinaisons antipaludiques. Ce dispositif a pour but de guider le choix des combinaisons thérapeutiques contre le paludisme. Les cotations et facteurs de pondération attribués à cet ensemble de critères sont arbitraires et ne viennent qu'en second lieu par rapport à l'évaluation des divers points mentionnés dans les critères. Les cotations obtenues ne sont pas d'une application stricte ; elles visent plutôt à fournir le moyen de comparer de manière objective les diverses associations médicamenteuses selon un ensemble arbitraire d'échelles (NB : plus la cotation est basse, meilleur est le résultat pour chacune des catégories et, par conséquent, meilleure est la cotation générale).

Les critères sont groupés par ordre d'importance comme suit :

#### **A. Efficacité thérapeutique**

Sur la base des recommandations AFRO pour le changement de politique de traitement contre le paludisme (70), l'efficacité d'une association (quelle que soit l'efficacité de ces constituants) est cotée comme suit :

*Echec thérapeutique* < 5 % = 1 ; 6 %-15 % = 2 ; 16 -24 % = 3 et > 25 % = 4

#### **B. Innocuité clinique**

D'après l'« innocuité en utilisation clinique » dans les différents groupes à risque (établir une cote pour chaque groupe) :

1. Tous groupes d'âge
2. Enfants de moins de 5 ans
3. Nourrissons
4. Femmes enceintes
5. Mères allaitantes
6. Personnes vivant avec le VIH/SIDA

*Recommandé pour l'utilisation clinique* = 1 ; *non recommandé pour une utilisation clinique* = 2

#### **C. Possibilités d'un usage généralisé dans différentes conditions de traitement**

Si une formation spéciale ou une aide de la part d'un établissement (diagnostic, stockage et délivrance des médicaments, etc.) sont nécessaires pour la mise en œuvre de l'association médicamenteuse aux différents niveaux du système de soins :

- a. Communauté/traitement à domicile

b. Dispensaires/Centres de santé

c. Hôpitaux

*Possibilités d'utilisation à tous les niveaux = 1, autres niveaux sauf communauté/traitement à domicile = 2, seulement en milieu hospitalier = 3.*

#### **D. Influence sur l'observance par l'utilisateur**

Selon les caractéristiques du produit qui sont susceptibles d'influer sur l'acceptation et l'utilisation du produit par l'utilisateur :

a. *Forme galénique : dans une même forme galénique = 1 ; en administration simultanée = 2*

b. *Schéma posologique : nombre de doses quotidiennes multiplié par la durée du traitement*

c. *Acceptabilité par le consommateur : acceptable = 1 ; cote maximale de 4 en cas d'acceptabilité réduite par des facteurs tels que les effets secondaires, le goût, la couleur, le nombre de comprimés par dose, etc.*

d. *Forme galénique : pour adulte et à usage pédiatrique = 1 ; pour adulte seulement = 2*

33

#### **E. Coût et rapport coût/efficacité**

Mesure du coût en fonction de l'évolution clinique et/ou parasitologique (guérison clinique ou guérison radicale)

#### **F. Capacité de l'association à retarder l'apparition d'une résistance parasitaire**

C'est la capacité potentielle de l'association, déterminée en fonction de ses différentes propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, à retarder l'apparition d'une résistance vis-à-vis de chacun de ses constituants ; elle est cotée comme suit :

1. Compatibilité optimale de la demi-vie des différents constituants

*Compatibilité de la demi-vie = 1 ; non-compatibilité de la demi-vie = 2*

2. Mode d'action

*Synergistique = 1 ; action additive = 2 ; activité antagoniste = 3*

3. Activité gamétocytocide - aptitude à réduire la transmission de souches résistantes

*Activité gamétocytocide = 1 ; pas d'activité gamétocytocide = 2*

#### **G. Disponibilité du produit**

1. Capacité de production

a. *Source de production fiable (respect des BPF) : oui = 1 ; non = 2*

b. *Capacité de production fiable : oui = 1 ; non = 2*

2. Disponibilité locale :

Tableau comparatif des combinaisons thérapeutiques

Critères	Médicament A	Médicament B	Médicament C	Médicament D
A. Efficacité thérapeutique de l'association a. Etudes d'efficacité b. Etudes d'efficacité comparée				
B. Innocuité clinique a. Tous groupes d'âge b. Enfants de moins de 5 ans c. Nourrissons d. Femmes enceintes e. Mères allaitantes f. Personnes vivant avec le VIH/SIDA				
C. Possibilité d'utilisation généralisée dans divers environnements a. Communauté/traitement à domicile b. Dispensaires/centres de santé c. Hôpitaux				
D. Influence sur l'acceptabilité et l'observance du traitement par l'utilisateur a. Présentation du produit b. Schéma posologique c. Acceptabilité d. Forme galénique (adulte/pédiatrique)				
E. Coût et rapport coût/efficacité				
F. Aptitude à retarder la pharmacorésistance a. Compatibilité de la demi-vie b. Mode d'action c. Activité gamétocytocide				
G. Disponibilité a. Source de production fiable b. Capacité de production suffisante <i>Disponibilité locale</i> a. Autorisation de mise sur le marché b. Disponible à un coût abordable				
H. Possibilité d'une utilisation géographique large Utilisation au niveau régional				

*a. Autorisation de mise sur le marché accordée : oui = 1 ; non = 2*

*b. Disponible à un coût abordable pour une utilisation généralisée : oui = 1 ; non = 2*

### **H. Possibilité d'une large utilisation géographique**

Il s'agit d'une évaluation des possibilités d'utilisation à grande échelle au niveau régional ou sous-régional de ce produit, en se fondant sur un ensemble de facteurs tels que :

- Le profil d'efficacité au niveau régional
- La situation du produit par rapport à la réglementation et la capacité de production
- Le rapport coût/efficacité.

**Possibilité d'utilisation généralisée = 1 ; application limitée = 2**

La cotation de certains points importants concernant l'accès aux médicaments, par exemple collaboration interpays, structure du système de santé et des établissements de soins, etc., peut ne pas être possible.

**Annexe 3****DATE DE DISPONIBILITÉ PRÉVUE DES NOUVELLES COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES**

(Il faut prévoir un laps de temps supplémentaire pour tenir compte des délais d'homologation et éventuellement de la durée des études de phase IV avant mise en place à grande échelle dans le cadre de la politique de traitement.)

- 2001:           Amodiaquine plus artésunate en **administration simultanée**  
                  SP plus artésunate en **administration simultanée**  
                  Amodiaquine plus SP en **administration simultanée**  
  
                  Chlorproguanil-dapsone plus artésunate en **administration simultanée**
- 2002-2003:    Amodiaquine-artésunate **dans une même forme galénique**
- 2004-2005:    Chlorproguanil-dapsone-artésunate **dans une même forme galénique**  
                  Pyronaridine-artésunate **dans une même forme galénique**  
  
                  DHA-pipéraquline (+/- triméthoprim +/- primaquine) **dans une même forme galénique**

## Annexe 4

### SCENARIOS ENVISAGEABLES POUR UN PASSAGE DU TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION PAR LA CHLOROQUINE À UNE COMBINAISON THÉRAPEUTIQUE

1. Passage direct de la chloroquine à une stratégie « durable sur le long terme » fondée sur un traitement combiné.
2. Passage de la chloroquine à une stratégie provisoire, puis à la stratégie « durable sur le long terme » fondée sur un traitement combiné.
3. Passage de la chloroquine avec ou sans stratégie provisoire à un système de traitement à plusieurs niveaux :
  - a. une stratégie applicable dans le cadre communautaire et une autre pour les établissements de soins ;
  - b. une stratégie pour le traitement de la population générale et une autre stratégie pour le traitement des femmes enceintes.

#### *Notes:*

1. Dans le cas des pays pour lesquels le remplacement de la chloroquine ne constitue pas une urgence, l'option 1 serait souhaitable le plus rapidement possible pour éviter l'apparition d'une résistance aux autres antipaludiques utilisés en monothérapie ; certains secteurs de l'Afrique de l'Ouest figureraient à coup sûr dans cette catégorie.
2. De nombreux pays d'Afrique orientale et australe ont déjà adopté par défaut ce que l'on pourrait considérer comme une stratégie provisoire et qui consiste à utiliser la SP en première intention (Malawi, Kenya, Tanzanie, certaines provinces de l'Afrique du Sud, Botswana, etc.). L'étape suivante consisterait à adopter une stratégie « durable » basée sur un traitement combiné (l'idéal serait que cette association ne contienne pas de molécule déjà largement utilisée).
3. Les pays qui doivent d'urgence abandonner la chloroquine sont dans une position difficile. Bien que certaines combinaisons thérapeutiques soient d'ores et déjà disponibles (ou le seront à très brève échéance), il n'y en a aucune, à l'exception de la méfloquine plus artésunate, pour laquelle les données d'innocuité et d'efficacité provenant de régions à transmission faible à modérée, soient suffisantes pour dissiper toutes les incertitudes que l'on peut avoir au sujet de leur utilisation à très grande échelle. Toutefois, comme la méfloquine n'est pas actuellement recommandée dans les zones à forte transmission, l'association de méfloquine et d'artésunate ne peut être envisagée dans ces régions.

Pour qu'un traitement combiné puisse être considéré comme une option viable à court terme, il faut recueillir rapidement des données relatives à son innocuité pour en obtenir l'homologation dans un pays donné.
4. Dans les pays qui optent pour une stratégie provisoire, la politique de traitement doit prévoir un traitement combiné en seconde intention, même si ce traitement combiné n'est pas envisagé en première intention. On aurait ainsi la possibilité d'acquérir suffisamment d'expérience sur le plan clinique et opérationnel avant que le produit ne soit adopté pour le traitement de première intention.

5. Il faut s'occuper sans attendre de la prévention et du traitement du paludisme au cours de la grossesse. L'une des possibilités consisterait à réserver la SP au traitement intermittent préventif pendant la grossesse jusqu'à ce que l'on dispose d'autres produits à la fois sans danger et efficaces pour traiter les femmes enceintes. Dans l'immédiat, il n'y a pas d'autre possibilité de traitement combiné ne comportant pas de SP en première intention pour les femmes non enceintes que l'amodiaquine plus artésunate, ou l'artéméther-luméfantrine.

**POUR VOS ANNOTATIONS**

**POUR VOS ANNOTATIONS**

