



## **AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE DU PALUDISME SÉVÈRE CHEZ L'ENFANT**

**Soutenir les gouvernements africains  
en vue d'une modification rapide des protocoles**



Graphisme et mise en page: Daniel Jaquet

Photos de couverture: Brendan Bannon, Bruno De Cock

Avril 2011

Le paludisme continue d'être la première cause de mortalité d'enfants en Afrique. Sur les 781 000 décès recensés en 2009, 91% des victimes vivaient sur le continent africain et 85% étaient des enfants de moins de 5 ans.<sup>1</sup>

En 2009, il y aurait eu 225 millions de cas de paludisme dans le monde, la plupart infectés par une forme simple de la maladie, souvent non mortelle. Néanmoins, près de 8 millions de personnes développent chaque année un paludisme sévère<sup>2</sup>.

Tout décès lié au paludisme est dû à une forme de paludisme sévère. Chez ces patients, les signes cliniques se manifestent par une atteinte des organes, comme le cerveau, les poumons, les reins ou les vaisseaux sanguins. Une personne n'ayant jamais été infectée – donc sans défense immunitaire – a plus de chances de développer un paludisme sévère. Les personnes les plus vulnérables face à cette maladie sont donc les enfants<sup>3</sup>. Le paludisme sévère est ainsi considérée comme une urgence médicale et une maladie négligée frappant particulièrement les pays africains, y compris sur le plan économique.

Pendant de nombreuses années, la quinine a été le traitement le plus utilisé pour traiter les cas sévères. Aujourd'hui, il existe un traitement plus efficace reconnu au niveau international et susceptible de sauver de nombreuses vies : l'artésunate. Pourtant, remplacer la quinine par l'artésunate dans les pays les plus affectés nécessite un soutien important de la communauté internationale.

Médecins Sans Frontières (MSF) s'investit depuis longtemps dans le diagnostic et le traitement du paludisme. En 2010, les équipes MSF ont pris en charge près d'1 million de personnes en Afrique. Suite aux études prouvant internationalement l'efficacité de l'artésunate, MSF a modifié tous ses protocoles de soins et travaille en collaboration avec les Ministères de la Santé pour permettre l'introduction de l'artésunate dans les pays où nous travaillons.

**Ce rapport, qui s'appuie sur les dernières informations scientifiques et les données médicales récoltées dans les programmes MSF, revient sur les défis liés à l'introduction de l'artésunate, notamment pour les cas sévères de paludisme chez l'enfant, et propose quelques recommandations à suivre.**

### **Niger: «Traiter des enfants atteints de paludisme sévère avec de la quinine est trop compliqué»**

*Au Niger, pendant la saison des pluies, les risques de paludisme sont particulièrement élevés, plus de 75% des enfants pris en charge dans les programmes MSF sont infectés. L'année dernière, au Niger, l'organisation a soigné plus de 200 000 enfants de moins de 5 ans contre le paludisme. Parce que leur système immunitaire est plus vulnérable, les jeunes enfants sont plus susceptibles de développer un paludisme sévère, souvent mortel. Cette fragilité est accentuée au Niger, où de nombreux enfants souffrent de malnutrition. Le Dr Yvonne Nzomukunda, coordinatrice médicale adjointe MSF au Niger, décrit les difficultés rencontrées lors du pic saisonnier de paludisme et explique pourquoi un changement de protocole de traitement en faveur de l'artésunate permettrait d'améliorer la qualité des soins prodigués aux enfants.*

«Aujourd'hui, traiter les enfants atteints de paludisme sévère avec de la quinine est trop compliqué. Avec la quinine, nous devons donc utiliser des perfusions intraveineuses, en alternance avec une solution de glucose. Chaque enfant doit recevoir plusieurs perfusions par jour et chacune d'entre elles dure quatre heures. À chaque fois, nous devons contrôler: la perfusion est-elle bien placée? Le débit est-il correct? L'enfant a-t-il bougé, faut-il replacer la perfusion?

Durant le pic saisonnier, quand le nombre d'admissions est à son plus haut niveau, la pression sur le personnel est très forte: il est extrêmement difficile de s'assurer que chaque enfant reçoit le bon traitement, au bon moment et à la bonne dose.»

Le Niger préconise aujourd'hui la quinine comme traitement contre le paludisme sévère infantile. En cas de rupture de

stock ou d'intolérance au traitement, les injections intramusculaires d'artéméther (un dérivé de l'artémisinine et autre traitement anti-paludisme) peuvent être utilisées. Dans les pays où les cas de malnutrition infantile sont nombreux, comme au Niger, ces situations ne sont pas rares, comme l'explique le Dr Nzomukunda:

«Des perfusions aussi lourdes que la quinine peuvent être dangereuses pour les enfants souffrant de malnutrition. En effet, leur métabolisme est souvent fragile et l'administration de fluides doit être surveillée avec beaucoup d'attention. De plus, les traitements s'accompagnent de risques d'effets secondaires graves, comme de l'hypoglycémie et des irrégularités du rythme cardiaque, qui peuvent s'avérer fatales. Avec l'artésunate, nous serions capables d'administrer le traitement grâce à une injection qui prend à peine plus de quatre minutes, alors qu'il faut aujourd'hui quatre heures pour administrer de la quinine. Les traitements par artésunate présentent un avantage évident, c'est pourquoi nous espérons pouvoir remplacer la quinine par ces injections.»

MSF discute actuellement avec les autorités de santé nigériennes pour pouvoir soigner le paludisme sévère chez les enfants avec de l'artésunate.

Mais ces avancées, que ce soit au Niger ou dans d'autres pays du continent africain, doivent être soutenues par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), en révisant notamment les recommandations internationales pour préconiser l'artésunate comme traitement de première intention contre le paludisme sévère infantile, et en mettant également en place des outils de formation et de soutien technique.

## SCIENTIFIQUEMENT PROUVÉ

Depuis des centaines d'années, la quinine est à la base du traitement contre le paludisme, et de nombreux pays continuent de l'utiliser pour soigner les cas sévères<sup>1</sup>. Cependant, plusieurs essais cliniques réalisés ces dix dernières années à large échelle en Asie et Afrique ont clairement démontré la supériorité de l'artésunate sur la quinine, pour les adultes et les enfants. L'artésunate sauve plus de vies, et son utilisation est plus sûre et plus facile que la quinine.

### L'artésunate, une plus grande efficacité

En 2010, une étude réalisée dans neuf différents pays d'Afrique conclut que sur 41 enfants traités avec de l'artésunate plutôt qu'avec de la quinine, une vie supplémentaire est sauvée. En outre, l'étude montre que le traitement des cas de paludisme sévère avec l'artésunate permettait de réduire le risque de décès de 39% chez les adultes et de 24% chez les enfants<sup>12</sup>. Ces avantages sont susceptibles d'être d'autant plus importants hors essai clinique, étant donné les difficultés liées à l'utilisation de la quinine dans les programmes de santé (voir ci-dessous). Ainsi, sur l'ensemble des cas de paludisme sévère traités chaque année, l'introduction de l'artésunate permettrait d'épargner plus de 195 000 vies supplémentaires<sup>2</sup>.

### L'artésunate, moins d'effets secondaires

L'un des effets secondaires les plus courants du paludisme sévère est la baisse du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie), un état particulièrement dangereux pour les femmes enceintes. L'hypoglycémie est empiré par la quinine, alors que l'utilisation de l'artésunate permet de réduire ce risque de 50%<sup>13</sup>. D'autres effets secondaires associés à la quinine sont les vertiges, l'anémie, voire dans certains cas une cardiotoxicité et la mort<sup>15</sup>.

### L'artésunate, plus facile d'utilisation

La quinine est un médicament difficile à administrer pour plusieurs raisons. Les doses doivent être précisément calculées en fonction du poids du patient; elles sont lentement injectées en perfusion pendant quatre heures, puis répétées toutes les huit heures jusqu'à ce que le patient soit en état de passer à une thérapie orale. Il faut également veiller à ajuster la première dose si le patient a déjà reçu de la quinine antérieurement. Mais les parcours de soins des patients ne sont pas toujours faciles à retracer, et les risques de surdosage sont réels.

Le principal risque lié à la quinine concerne donc le surdosage, lequel peut entraîner des cas de cécité, convulsions, cardiotoxicité et coma<sup>16</sup>. Une récente étude menée dans les structures de santé de trois provinces d'Afrique du Sud a montré qu'un patient sur quatre n'a pas reçu la dose appropriée, quatre patients ont été surdosés et au moins un patient serait mort à la suite d'une perfusion de quinine trop rapide<sup>17</sup>. Une étude en Ouganda a dressé des conclusions similaires, avec 12,7% des patients ayant reçu des doses trop faibles, et 12,3% des doses excessives<sup>4</sup>.

L'administration en intraveineuse de quinine nécessite donc de disposer d'un personnel de santé formé au bon dosage, à l'inoculation lente du médicament et à la surveillance continue des effets secondaires. Or l'absence de personnel qualifié peut conduire à un délai dans la mise sous traitement sous quinine d'un patient présentant un paludisme sévère. Dans l'essai clinique comparant la quinine et l'artésunate en Afrique, les enfants recevant la quinine présentaient un risque de décès presque quatre fois plus élevé avant même de recevoir un traitement, comparé aux enfants recevant l'artésunate<sup>12</sup>.



### Remplacer la quinine par l'artésunate: historique

**Années 1980:** Redécouverte du qing hao su (artémisinine) en Chine. Synthèse de l'artéméther et de l'artésunate, considérées comme des solutions alternatives hautement efficaces pour remplacer la quinine<sup>5</sup>.

**1992-2003:** Les résultats de plusieurs essais à petite échelle menés en Birmanie, en Thaïlande et au Vietnam suggèrent que l'artésunate présente des avantages par rapport à la quinine, mais les échantillons d'étude sont trop faibles pour que les données soient concluantes<sup>6, 7</sup>.

**2005:** Un important essai clinique, mené sur 1400 patients (la plupart adultes) atteints de paludisme sévère en Asie, montre que l'artésunate (administré par voie intraveineuse) réduit d'un tiers la mortalité par rapport à la quinine<sup>8</sup>. L'étude est interrompue en raison de la très forte différence de mortalité entre les patients recevant de l'artésunate et ceux recevant de la quinine. Ces résultats conduisent rapidement à un changement de protocole de traitement du paludisme pour les adultes.

**2006:** L'OMS recommande l'utilisation d'artésunate (par voie intraveineuse) comme traitement de prédilection pour soigner les adultes atteints de paludisme sévère. Il reste néanmoins spécifié que la quinine peut servir de traitement alternatif acceptable lorsque l'artésunate est indisponible<sup>9</sup>.

**2007:** Un examen systématique des études comparant artésunate et quinine apporte des données supplémentaires démontrant les avantages de l'artésunate en matière de réduction

des effets secondaires et de mortalité<sup>10</sup>.

**Mars 2010:** L'OMS recommande plus fortement l'artésunate pour le traitement des adultes atteints de paludisme sévère. Cependant, il est spécifié qu'il n'existe pas suffisamment de données permettant de recommander le même protocole pour les enfants, en particulier dans les régions endémiques d'Afrique<sup>11</sup>.

**Novembre 2010:** Un essai mené sur plus de 5000 enfants dans neuf différents pays africains montre que l'artésunate réduit davantage la mortalité que la quinine. L'étude conclut que sur 41 enfants traités avec de l'artésunate plutôt qu'avec de la quinine, une vie supplémentaire est sauvée<sup>12</sup>.

**Mars 2011:** Une étude actualisée par les dernières données disponibles permet de conclure que le traitement du paludisme sévère avec de l'artésunate, au lieu de la quinine, permet de réduire les risques de mortalité de 39% chez les adultes et de 24% chez les enfants<sup>13</sup>.

**Avril 2011:** Les recommandations de l'OMS révisées sont publiées et l'organisation préconise désormais l'artésunate (administrée par voie intraveineuse) comme traitement de première ligne contre le paludisme sévère chez les adultes et les enfants<sup>14</sup>. De nombreux pays africains (dont la Guinée, le Niger et l'Ouganda) ont déclaré préparer une révision de leur protocole de traitement pour se conformer aux dernières recommandations de l'OMS.

### Guinée: «Nous devons nous assurer que ces nouveaux traitements soient disponibles»

*En décembre 2010, MSF (avec le soutien actif du ministère de la Santé) a adopté un nouveau protocole pour soigner les enfants atteints de paludisme sévère dans plusieurs centres de santé ruraux de la préfecture de Guéckédou, au niveau des plateaux boisés de l'est de la Guinée. Désormais, les injections d'artéméther ont remplacé les perfusions de quinine et, dans les prochains mois, l'artésunate sera introduite comme traitement de choix. Quelques mois après l'implémentation du nouveau protocole, Divin Barutwanayo, coordinateur terrain MSF, explique les raisons qui ont poussé MSF et les autorités de santé à effectuer cette transition.*

«Avec l'introduction prochaine des injections d'artésunate et le retrait progressif de la quinine, nous espérons pouvoir aider les populations à combattre le paludisme sévère. Jusqu'à maintenant, tous les cas compliqués de paludisme sévère étaient transférés vers des hôpitaux, ce qui posait de réels problèmes pour les personnes vivant dans des villages. Ici, il n'y a pas d'ambulance et très peu de véhicules; de plus, les routes sont en très mauvais état. Alors quand un enfant est transféré à l'hôpital, il est très difficile de trouver de la nourriture et la famille ne peut pas toujours se rendre au centre pour soutenir le malade. Ce problème vient surtout du fait que les centres de santé locaux n'ont pas les capacités d'utiliser des traitements à base de quinine, difficiles à administrer.

Depuis décembre dernier, nous avons commencé à soigner le paludisme sévère avec de l'artéméther dans les centres de santé de la région. Au début, certains travailleurs de santé, médecins

et infirmières étaient un peu réticents à l'idée d'adopter ce nouveau traitement, notamment parce que la quinine a été utilisée pendant de nombreuses années. Il n'est pas évident de tout changer du jour au lendemain. Les patients ont d'ailleurs les mêmes réserves. Ils ont l'habitude des perfusions pour traiter le paludisme sévère chez l'enfant. Alors quand ils ne reçoivent qu'une simple injection, beaucoup d'entre eux pensent qu'ils n'ont pas reçu le traitement approprié et demandent une mise sous perfusion.

Nous travaillons donc pour familiariser le personnel de santé au nouveau traitement et pour sensibiliser les populations locales grâce à des messages radio, à des affiches dans les salles d'attente et grâce à un réseau d'organisations locales et de travailleurs communautaires qui diffusent l'information dans les villages.

Nous avons pu observer un changement d'attitude: en janvier, nous avons soigné six cas de paludisme sévère avec le nouveau traitement; en février, ce chiffre est passé à 27 et en mars, il a atteint 46. Nous espérons avoir autant de réussite quand nous introduirons l'artésunate dans le courant de l'année avec l'aide du ministère de la Santé.

Nous devons surtout nous assurer que ces nouveaux traitements sont disponibles dans toutes les structures de santé de Guinée et pas seulement dans les centres soutenus par MSF. En Guinée, certains centres manquent des médicaments les plus élémentaires; C'est un important défi que le gouvernement et les bailleurs de fonds doivent aider à surmonter.»

## LES DÉFIS LIÉS AU REMPLACEMENT DE LA QUININE PAR L'ARTÉSUNATE

Les nouvelles recommandations de l'OMS préconisent l'artésunate comme traitement de première ligne pour les adultes et les enfants dans tous les pays<sup>14</sup>. Mais un certain nombre de défis doivent être correctement anticipés pour réellement amorcer les changements de protocoles.

### Modifier et diffuser les nouveaux protocoles

Les dernières recommandations de l'OMS doivent être largement distribuées à tous les acteurs afin de permettre une révision des protocoles nationaux. Dans la majorité des pays africains, l'artésunate n'est toujours pas recommandé pour traiter le paludisme sévère chez l'adulte, alors que l'OMS encourage son utilisation en première intention depuis 2006<sup>9</sup>.

### Accompagner le changement

Les personnels de santé des secteurs publics et privés ne sont pas toujours informés des dernières recommandations. Il n'existe aucun mécanisme international pour financer ou apporter le soutien technique nécessaire au changement de protocoles. Les personnels de santé et les patients doivent connaître l'existence des nouveaux traitements plus efficaces. Parmi certains soignants, il perdure également la conviction que la quinine demeure le meilleur traitement possible, alors qu'il s'agit en fait d'un médicament difficile à utiliser. Les études réalisées sur la

quinine, pourtant effectuées dans de bonnes conditions de prise en charge, ont montré que l'administration et la gestion des effets secondaires sont compliquées. Comparativement, l'artésunate est administré en intraveineuse pendant seulement quelques minutes et ne provoque que peu d'effets secondaires (la prise en charge est ensuite complétée par une prescription orale d'ACT pour complètement éliminer la présence du parasite et minimiser les risques de développer des résistances).

### Remplacer la production de quinine

Dans les pays où la production locale de quinine représente une activité économique importante, le changement de protocole risque d'être plus délicat. C'est le cas du Burundi, où la quinine – disponible depuis les années 1940 – est l'un des médicaments antipaludéens directement fabriqués dans le pays, et donc plus accessible que d'autres médicaments importés<sup>20</sup>. Cela étant, dans plusieurs pays africains, des sites de production d'artémisinine, principal ingrédient de l'artésunate, se sont développés récemment<sup>21</sup>.

La quinine a également une longue durée de conservation (5 ans), ce qui laisse supposer que d'importants stocks existent dans de nombreux pays. Le laps de temps nécessaire à l'écoulement des stocks risque d'être long, il faut donc amorcer rapidement les changements.

### De la lenteur des changements dans la prise en charge du paludisme

Pendant la majeure partie du XX<sup>e</sup> siècle, la chloroquine était le traitement standard contre le paludisme en Asie et en Afrique. Néanmoins, dans les années 1960 et 1970, il s'est avéré que l'utilisation d'une seule molécule (ou monothérapie) conduisait au développement de résistances. Par conséquent, la chloroquine devenait de moins en moins efficace en Afrique.

Une nouvelle molécule, la sulfadoxine-pyriméthamine, a été introduite dans les années 1970, mais elle connut un destin similaire et perdit rapidement de son efficacité face à l'apparition de résistances. Dans les années 1990, les résistances à la sulfadoxine-pyriméthamine et à la chloroquine se sont généralisées à travers le continent africain. La perte d'efficacité des traitements explique, en grande partie, la forte montée des taux de mortalité à la même époque; entre 1982 et 1997 le nombre de morts du paludisme était quatre fois supérieur à ceux des deux décennies précédentes.

En 2000, à la suite d'une réunion ministérielle à Abuja, une déclaration fait du traitement par artésunate le traitement de première ligne contre le paludisme simple. En 2001, MSF (parmi d'autres) a commencé à plaider pour l'utilisation de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) pour soigner le paludisme simple. L'année suivante, l'OMS

préconisait à son tour de basculer vers les ACT pour le traitement de tous les cas de paludisme simple<sup>18</sup>.

Mais la transition entre les engagements politiques et leur mise en œuvre concrète est souvent longue et difficile: de nombreuses années et d'importants efforts ont été nécessaires pour traduire en pratique les recommandations de l'OMS.

Entre 1996 et 2004, les équipes de MSF ont mené 43 études de résistance dans 18 pays pour obtenir des données démontrant les avantages d'une substitution de la chloroquine par les ACT<sup>19</sup>. En 2006, environ 40 pays d'Afrique ont changé leur protocole de traitement national et recommandait les ACT pour soigner les cas de paludisme simple. Mais la chloroquine a continué à être utilisée dans différents centres de santé du continent, notamment à cause d'un approvisionnement limité en ACT, d'un prix plus élevé et d'une conviction tenace – notamment parmi le personnel de santé – que la chloroquine restait le médicament de prédilection.

Aujourd'hui encore, près de dix ans après le changement de politique internationale en la matière, certains travailleurs de santé des pays à forte prévalence continuent d'utiliser la chloroquine croyant ce traitement plus efficace.

### Améliorer la qualité de l'approvisionnement

Une source d'approvisionnement a été récemment préqualifiée par l'OMS, ce qui devrait permettre de répondre à une augmentation de la demande à moyen terme<sup>22</sup>. A plus long terme, d'autres fournisseurs doivent être encouragés pour s'emparer de ce marché de manière à pouvoir sécuriser l'approvisionnement d'artésunate auprès de sources dont la qualité est assurée.

### Faire baisser le prix des médicaments

L'une des principales inquiétudes pour le changement de protocoles réside dans le coût plus élevé de l'artésunate. La prise en charge d'un enfant atteint de paludisme sévère avec de l'artésunate coûtera 3,3 US dollars contre 3,1 US dollars pour un traitement à base de quinine<sup>23</sup>. L'artésunate est donc plus cher que la quinine si l'on s'en tient au prix à l'unité, ce qui laisse présager une certaine réticence à changer de protocole de la part de certains gouvernements. Cependant, les analyses de coûts réalisées dans plusieurs pays d'Afrique<sup>23</sup> et d'Asie<sup>24</sup> montrent que les dépenses

totales liées aux programmes sont équivalentes (pour les programmes utilisant l'artésunate, les coûts liés à l'administration du médicament et la gestion des effets secondaires sont moins importants que ceux de la quinine).

### Passer aux actes

L'efficacité de l'artésunate a été largement prouvée dans deux essais réalisés dans neuf pays africains et quatre pays asiatiques. Leurs résultats sont suffisamment valides pour pouvoir être généralisés à d'autres pays. Il n'existe aucune raison justifiant la conduite de nouveaux essais cliniques visant à démontrer l'efficacité de l'artésunate chez l'adulte et/ou l'enfant<sup>13</sup>. La tenue d'essais cliniques n'est justifiée que lorsqu'il subsiste des doutes quant à l'efficacité d'un médicament<sup>25</sup>. Ce n'est pas le cas de l'artésunate. L'introduction de ce nouveau médicament ne doit être en aucun cas conditionnée à la réalisation de nouvelles études et recherches opérationnelles. La preuve d'une plus grande efficacité de l'artésunate sur la quinine a été maintes fois démontrée dans différents pays au cours des dernières années.

### L'artéméther n'est pas un substitut pour l'artésunate

Les deux dérivés d'artémisinine les plus fréquemment utilisés pour soigner le paludisme sévère sont l'artésunate et l'artéméther. L'artésunate est une formule à base aqueuse qui peut être administrée en intraveineuse ou intramusculaire. L'artéméther est une formule huileuse et peut donc être uniquement utilisée par voie intramusculaire. Pour soigner le paludisme sévère, les traitements par voie intraveineuse sont plus efficaces.

Dans les années 1980, deux formulations parentérales (artésunate et artéméther) étaient fabriquées en Chine. Initialement, les injections intramusculaires d'artéméther étaient le traitement privilégié et de nombreuses études comparatives (quinine vs artéméther) avaient été réalisées<sup>5</sup>. Les résultats montraient que l'artéméther présentait un effet bénéfique sur la mortalité, et que l'artéméther serait administrée de façon correcte plus souvent que la quinine, faisant donc de ce nouveau médicament le plus efficace.

Nous savons aujourd'hui que l'artésunate est plus efficace que l'artéméther: un récent essai randomisé comparant les deux dérivés, administrés par injection intramusculaire, a démontré que l'artésunate permettait une réduction de 47% de la mortalité (l'étude n'est cependant pas statistiquement parlant significative)<sup>26</sup>.

Un certain nombre de pays africains ont déjà introduit l'utilisation d'artéméther dans leurs protocoles nationaux, ce qui peut constituer un obstacle supplémentaire à l'implémentation des traitements par artésunate<sup>14</sup>. Le personnel de santé pourrait en effet privilégier le recours à l'artéméther, dont la présentation en solution injectable ne nécessite aucune manipulation préalable, devant l'artésunate, dont l'utilisation requiert deux étapes de dilution préalable.

Or, il est important de préciser que l'artéméther n'est pas un équivalent de l'artésunate. L'artésunate est presque automatiquement absorbé par le corps et est complètement transformé sous sa forme active, alors que l'artéméther est absorbé lentement et irrégulièrement, et n'est que partiellement converti sous sa forme active<sup>27</sup>.

Ainsi, les dernières recommandations de l'OMS préconisent l'utilisation d'artésunate, et non d'artéméther, contre le paludisme sévère. Dans les pays à ressources limitées, où les traitements par intraveineuse sont peu pratiques, l'OMS recommande l'utilisation d'artésunate par injection intramusculaire ou par voie rectale.

### République démocratique du Congo: «le traitement actuel est très pénible pour le patient.»

*Outre plusieurs années de violences et de conflits, la région du Nord-Kivu, en République démocratique du Congo (RDC), connaît une forte prévalence du paludisme: un tiers des consultations menées dans les centres de MSF en janvier 2011 étaient dues à cette maladie. MSF soutient de nombreuses structures de santé dans la région et a soigné des dizaines de milliers de personnes contre le paludisme en 2010. Environ un tiers d'entre elles étaient, à l'instar de Colette, des enfants de moins de cinq ans.*

Quand la petite Colette est arrivée au centre de santé de Mpey, sa vie ne tenait qu'à un fil. Elle souffrait d'une forte fièvre, de difficultés respiratoires et de convulsions: autant de symptômes d'un paludisme sévère. Les infirmières ont tenté de sauver la vie de cette enfant de deux ans. Elles l'ont notamment soignée avec des solutions de quinine et de glucose, via des perfusions intraveineuses de plusieurs heures. Depuis de nombreuses années et conformément aux règles du pays, la quinine est le traitement de référence en RDC. Néanmoins, comme l'explique le Dr Martins Dada, coordinateur médical MSF, son utilisation n'est pas toujours évidente:

«Le personnel des centres de santé situés dans des zones très isolées et gérés par le ministère de la Santé rencontre de grandes difficultés pour administrer les trois perfusions quotidiennes de quinine. Parfois, ils manquent de matériel médical de base, comme des solutions de glucose, des lignes de perfusion ou de cathéters intraveineux. D'une manière générale, il est également difficile d'administrer de la quinine sous intraveineuse à un enfant; d'abord parce qu'il faut trouver une veine utilisable, ensuite parce que les perfusions

durent quatre heures et que tout mouvement peut perturber le traitement. En outre, les soins ne sont pas standardisés et doivent être adaptés à chaque enfant, rendant les choses très compliquées pour le personnel médical.»

De leur côté, les patients supportent difficilement les traitements par quinine. À cause de la nature du médicament et des difficultés de dosage, les malades peuvent souffrir d'effets secondaires variés (comme des vertiges, pertes de l'ouïe ou bourdonnements temporaires) ou de complications bien plus dangereuses comme des irrégularités du rythme cardiaque, voire des comas.

Malgré de récentes études démontrant que l'artésunate permettrait de sauver davantage de vies, la quinine reste le principal traitement en RDC. De nombreux travailleurs sanitaires souhaiteraient adopter ce nouveau médicament, connu pour être plus sûr, plus efficace et provoquer moins d'effets secondaires.

«N'oublions pas que le traitement actuel est très pénible pour le patient. Avec l'artésunate, je serais en mesure de soigner les malades plus rapidement et avec moins d'effets secondaires,» explique le Dr Dada.

Après sept jours de traitement, la vie de Colette a été sauvée. À la suite de son transfert à l'hôpital de Pinga, la petite fille s'est complètement rétablie aux côtés de sa mère, sa tante et son petit frère – qui étaient présents pendant toute la durée des soins. Mais si Colette a survécu, de nombreux autres enfants n'ont pas eu cette chance.



## CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS...

Les données scientifiques l'attestent. La prise en charge des cas de paludisme sévère pourrait être grandement simplifiée par le recours à l'artésunate, et une utilisation de l'artésunate pourrait sauver des centaines de milliers de vie. Ces changements requièrent maintenant les efforts concertés de la communauté internationale et des gouvernements des pays où le paludisme est endémique.

**L'Organisation mondiale de la Santé** doit diffuser ses nouveaux protocoles auprès des gouvernements des pays affectés le plus rapidement possible et les accompagner au changement par un soutien aux programmes nationaux. L'OMS doit également se fixer comme priorité la préqualification de nouveaux fournisseurs d'artésunate injectable.

**Les ministères nationaux de la Santé** doivent amorcer un processus de révision de leurs protocoles. Des activités spécifiques visant à accompagner le changement de traitement sont nécessaires, notamment au niveau des chaînes d'approvisionnement, de la formation des personnels, des efforts de sensibilisation envers les patients autour du changement de protocole (passage d'une perfusion à une injection).

**Les laboratoires pharmaceutiques** doivent se tenir prêts à répondre à une augmentation de la demande d'artésunate injectable. Il faut encourager l'arrivée sur le marché de nouveaux producteurs préqualifiés par l'OMS. Anticiper une demande potentielle et soutenir une diversification du marché sont deux éléments essentiels pour maintenir une chaîne d'approvisionnement stable et en conséquence, faire baisser les prix: les producteurs doivent aussi améliorer la présentation de l'artésunate en matière de préparation et de dosage.

**Les partenariats et initiatives contre le paludisme** doivent elles aussi aider à la promotion de l'artésunate pour les

cas sévères de paludisme, apporter un soutien concret au changement de protocoles, demander des financements si besoin. L'initiative 'Roll Back Malaria' pourrait jouer ce rôle central de permettre à tous les partenaires d'avoir une stratégie commune pour le changement de protocole. Il faut en outre encourager les Instances de Coordination Pays (CCM) à inclure des projets spécifiques concernant le traitement du paludisme sévère lors de demandes de financement adressées au Fonds mondial.

**Les bailleurs** doivent s'engager à soutenir les efforts visant à réviser les protocoles et revoir les chaînes d'approvisionnement en médicaments. Les instances multilatérales comme l'UNITAID, le Fonds mondial et la Banque mondiale, de même que les bailleurs bilatéraux engagés dans la lutte contre le paludisme comme USAID et DFID ont tous un important rôle à jouer. Jusqu'à présent, les partenaires internationaux n'ont pas réellement soutenu le changement de protocole du fait du prix peu onéreux de la quinine. L'enjeu aujourd'hui est de convaincre les bailleurs qu'il faut financer un médicament coûtant plus cher à l'unité.

Ce changement est pourtant à la portée de la communauté internationale. Traiter les 8 millions de cas annuels de paludisme sévère avec un traitement à base d'artésunate estimé à 3,3 US dollars par patient<sup>22</sup>, représenterait un coût supplémentaire évalué à 31,8 millions US dollars par an, pour un coût total de 49,2 millions US dollars; une somme qui permettrait *in fine* de sauver la vie de 200 000 personnes chaque année\*.

Un plan international d'introduction du nouveau médicament doit donc être mis en œuvre.

\* Calcul fondé sur le nombre de cas de paludisme sévère<sup>2</sup>, les coûts des traitements adultes<sup>23</sup> et enfants<sup>24</sup>, et la proportion des cas de paludisme sévère chez les enfants<sup>4</sup>.



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- World Malaria Report. World Health Organization, Geneva, 2010.
- <http://www.astmh.org/source/blog/post.cfm/trial-finds-artesunate-more-effective-in-africa-for-severe-malaria>
- World Health Organization. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000. 94:51–590.
- Achan J, Tibenderana J, Kyabayinze D, Mawejje H, Mugizi R, Mpeka B, Talisuna A, D'Alessandro U. Case management of severe malaria - a forgotten practice: experiences from health facilities in Uganda. *PLoS One*. 2011 Mar 1;6.
- Li GQ, Guo XB, Jin R, Wang ZC, Jian HX, Li ZY. Clinical studies on treatment of cerebral malaria with qinghaosu and its derivatives. *J Tradit Chin Med* 1982;2:125–30.
- Hien TT, Arnold K, Vinh H, et al Comparison of artemisinin suppositories with intravenous artesunate and intravenous quinine in the treatment of cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86: 582–83.
- Win K, Than M, Thwe Y. Comparison of combinations of parenteral artemisinin derivatives plus oral mefloquine with intravenous quinine plus oral tetracycline for treating cerebral malaria. *Bull World Health Organ* 1992; 70: 777–82.
- Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:717-25.
- Guidelines for the treatment of malaria. World Health Organization, Geneva, 2006.
- Jones KL, Donegan S, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005967.
- Guidelines for the treatment of malaria. Second Edition. World Health Organization, Geneva, 2010.
- Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010;376:1647-57.
- Sinclair D, Donegan S, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD005967.
- Guidelines for the treatment of malaria. Third Edition. World Health Organization, Geneva, 2011.
- Alkadi HO. Antimalarial Drug Toxicity: A review. *Chemotherapy* 2007;53:385–391.
- Robert W TJ, White N. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience* 2004;27:25–61.
- Mehta U, Durrheim DN, Blumberg L, Donohue S, Hansford F, Mabuza A, et al. Malaria deaths as sentinel events to monitor healthcare delivery and antimalarial drug safety. *Trop Med Int Health* 2007;12:617-28.
- ACT NOW: to get malaria treatment that works to Africa. Médecins Sans Frontières, Geneva, 2003.
- Guthmann J-P, Checchi F, van den Broek I, Balkan S, van Herp M, Comte E, Bernal O, Kindermans J-M, Venis S, Legros D, Guerin P. Assessing antimalarial efficacy in a time of change to artemisinin-based combination therapies: The role of Médecins Sans Frontières. *PLoS Medicine* 2008;5:e169.
- Amuasi JH, Diap G, Blay-Nguah S, Boakye I, Karikari PE, Dismas B, Karenzo J, Nsabiyumva L, Louie KS, Kiechel JR. Access to artesunate-amodiaquine, quinine and other anti-malarials: policy and markets in Burundi. *Malar J* 2011;10:34.
- <http://www.artepal.org/>
- <http://apps.who.int/prequal/>
- Lubell Y, Riewpaiboon A, Dondorp AM, et al. (In Press) Cost-Effectiveness of Parenteral Artesunate for the Treatment of Children with Severe Malaria in Sub-Saharan Africa; *Bulletin of the World Health Organization* 2011.
- Lubell Y, Yeung S, Dondorp AM, Day NP, Nosten F, Tjitra E, et al. Cost-effectiveness of artesunate for the treatment of severe malaria. *Trop Med Int Health* 2009;14:332-7.
- Council of International Organizations of Medical Sciences: International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. [http://www.cioms.ch/frame\\_guidelines\\_nov\\_2002.htm](http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm)
- Phu NH, Tuan PQ, Day N, Mai NT, Chau TT, Chuong LV, Sinh DX, White NJ, Farrar J, Hien TT. Randomized controlled trial of artesunate or artemether in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *Malar J* 2010;15:9:97.
- Hien TT, Davis TM, Chuong LV, Ilett KF, Sinh DX, Phu NH, et al. Comparative Pharmacokinetics of intramuscular artesunate and artemether in patients with severe falciparum malaria. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004 48;11: 4234-9.







Campagne d'Accès aux Médicaments Essentiels  
Médecins Sans Frontières  
Rue de Lausanne 78, CP 116  
CH-1211 Genève 21, Suisse  
Tél: + 41 (0) 22 849 84 05

[www.msfacecess.org](http://www.msfacecess.org)

[www.facebook.com/MSFacecess](https://www.facebook.com/MSFacecess)

[twitter.com/MSF\\_access](https://twitter.com/MSF_access)