



Les nouveaux antipaludiques

LE PALUDISME a été et demeure l'un des pires fléaux qui menacent l'humanité. Aujourd'hui encore, il est largement répandu et il est particulièrement dévastateur en Afrique, surtout entre le Sahara et l'Afrique du Sud. Autrefois, le paludisme était courant dans le Sud des États-Unis et de l'Europe, et bien plus répandu en Amérique latine. Même si les chiffres sont loin d'être fiables, on estime que plus d'un million d'enfants meurent chaque année de cette maladie, ce qui représente environ 9 % de la mortalité infantile. Toutefois, plus encore que pour toute autre maladie mortelle, les décès ne sont qu'une petite fraction de la morbidité. Dans les régions d'Afrique fortement touchées, quelque 650 millions de personnes sont infectées, en moyenne, plus d'une fois par an.

Les répercussions économiques d'une morbidité récurrente sont évidentes. Selon certains observateurs, le retard économique de l'Afrique subsaharienne est en grande partie lié au paludisme. Outre ses effets directs sur la productivité, ce fléau décourage l'investissement étranger et le commerce.

En dehors des médicaments, il existe plusieurs stratégies pour contenir et réduire l'incidence du paludisme : drainage des eaux stagnantes, pulvérisation de pesticides dans les zones propices à la reproduction des moustiques et sur les maisons, utilisation de moustiquaires la nuit pour se protéger des morsures. La mise au point d'un vaccin suit son cours, mais rien n'est attendu à moyen terme. Toutes ces stratégies ont leur importance, mais aucune ne peut éradiquer le paludisme, en particulier en Afrique subsaharienne. Les médicaments restent notre principal espoir. Le présent article porte essentiellement sur les médicaments antipaludiques et la nécessité de remplacer ceux utilisés aujourd'hui en Afrique par de nouveaux produits nettement plus chers. C'est le sujet d'une étude d'un comité de l'Institut de médecine de l'Académie des sciences américaine, que j'ai l'honneur de présider.

D'autres médicaments

L'utilisation d'une variété synthétique de quinine appelée chloroquine s'est généralisée vers 1950. En plus d'être efficace, ce traitement ne coûtait qu'une dizaine de cents. Rien ne s'opposait donc à son utilisation, même dans les pays les plus pauvres. La chloroquine a été et reste très utilisée en Afrique, en Asie du Sud-Est et en Inde, où elle a joué un rôle essentiel dans la lutte contre le paludisme. Mais, à la suite d'une mutation, le parasite du paludisme est devenu chloroquinorésistant en Asie du Sud-Est et dans la plupart des régions d'Afrique orientale. Les souches résistantes vont probablement bientôt apparaître ailleurs, par exemple en Afrique occidentale. Un autre médicament peu coûteux, la sulfadoxine-pyriméthamine, est efficace aussi et a remplacé la chloroquine dans certaines régions, mais la résistance du

parasite s'est développée encore plus rapidement que pour la chloroquine.

Confrontés au paludisme dans le Sud de leur pays, des chercheurs chinois se sont tournés vers les médicaments traditionnels à base d'herbes. Ils ont confirmé l'affirmation selon laquelle l'armoise annuelle (*Artemisia annua*) serait utile contre la fièvre et en particulier les fièvres intermittentes (et sans doute le paludisme), et ils ont identifié les agents antipaludiques dans l'armoise. Ces dérivés, appelés artémisinines, constituent le traitement standard, très efficace, au Vietnam et en Thaïlande, et aussi de plus en plus en Inde. À ce jour, malgré le recours intensif aux artémisinines en Asie du Sud-Est, le parasite ne semble pas avoir développé de résistance. Le seul inconvénient direct de ce traitement est son coût : environ 2 dollars. Dans les pays à revenu intermédiaire ou élevé, ce serait une somme négligeable, mais dans les pays à faible revenu, où le paludisme sévit le plus et où les individus sont parfois infectés plusieurs fois par an, ce coût est prohibitif, même en tenant compte de la mortalité évitée.

En outre, le développement d'une résistance aux artémisinines est inévitable.

Par conséquent, il est largement admis qu'il faut les associer à un autre médicament (polythérapie à base d'artémisinine). De cette manière, une résistance ne peut se développer qu'au terme de deux mutations simultanées, phénomène hautement improbable. Ce traitement combiné présente également des avantages thérapeutiques tout en n'étant guère, voire pas du tout, plus cher qu'une monothérapie à l'artémisinine.

Fabrication et distribution des médicaments

Quels sont les aspects économiques essentiels des traitements antipaludiques? Premièrement, comme le paludisme ne touche que les pays pauvres — dont le pouvoir d'achat est très limité —, la biologie et l'économie se trouvent en conflit. La sortie de nouveaux médicaments suppose des coûts fixes élevés pour la recherche, le développement et les essais. Pour rentrer dans leurs frais et réaliser des bénéfices, les laboratoires appliquent une marge qui correspond à la différence entre le prix de revient et le prix de vente. Les monopoles temporaires — institués par les pouvoirs publics sous forme de brevets — autorisent cette marge sans laquelle les marchés seraient concurrentiels, mais les pays pauvres n'ont pas les moyens de la payer.

Quand la demande d'un médicament est mondiale, il est possible de le vendre plus cher dans les pays riches que dans les pays pauvres. Cette différenciation des prix, déjà observée pour d'autres médicaments, apparaît clairement pour les antirétroviraux contre le sida et les antituberculeux. Mais, dans le cas du paludisme, il n'y a aucune perspective de récupérer les coûts fixes dans les pays les plus touchés. Le développement de nouveaux médicaments antipaludiques est donc limité à des

Une commission internationale d'intérêt public réfléchit aux moyens d'arrêter ou de ralentir la prolifération des souches de paludisme pharmacorésistantes.

Kenneth J. Arrow

réconcilie la biologie et l'économie

laboratoires privés de moins en moins nombreux, à l'armée américaine et à des partenariats public-privé.

Deuxièmement, en Afrique, la distribution des antipaludiques est principalement assurée par le secteur privé. Certes, les États fixent des normes et des tarifs, mais les médicaments sont pour l'essentiel importés, distribués et vendus au détail dans un cadre purement commercial. Même s'il y a des exceptions, les réseaux de distribution des systèmes publics sont moins denses que ceux des détaillants privés, leurs magasins sont souvent en rupture de stock et leur fonctionnement est erratique. Rien ne permet de croire qu'ils deviendront assez performants pour gérer la polythérapie à base d'artémisinine. Pour le moment, il est donc important de maintenir les distributeurs privés.

Troisièmement, tous les précédents indiquent que les coûts de production des artémisinines et des polythérapies à base d'artémisinine devraient baisser grâce à des économies d'échelle, à l'expérience acquise et à l'innovation (par exemple, les artémisinines et les médicaments chimiquement comparables seront probablement produits par synthèse plutôt que par extraction des plantes). Cependant, il faudra du temps pour accroître les stocks (l'armoise met environ 18 mois pour arriver à maturité) et les capacités de production. Par ailleurs, il doit y avoir des moyens de stimuler la concurrence, notamment en modifiant les médicaments ou les processus de fabrication.

Une nouvelle direction possible

Dans beaucoup de régions, il faudra fortement intensifier l'utilisation des artémisinines pour réduire la mortalité due au paludisme. Des polythérapies devront être établies pour éviter le développement d'une résistance à l'artémisinine. Comment la communauté officielle internationale pourra-t-elle inciter, notamment financièrement, les pays et les individus à utiliser les artémisinines et les associer à un autre médicament? Il semble justifié de subventionner les polythérapies à l'artémisinine étant donné leur coût par rapport aux revenus africains. Quelle serait la meilleure manière de procéder? Les décideurs devront être capables de fournir une demande fiable et prévisible de polythérapies à base d'artémisinine pour encourager la culture de l'armoise et un renforcement des capacités de production. Ils devront se garder de toucher au fonctionnement du système de distribution privé existant et devront empêcher le détournement des fonds à d'autres fins. Ils devront aussi établir des mécanismes de contrôle de la qualité de fabrication; des dispositifs de centralisation des achats et de contrôle de la qualité financés par des capitaux étrangers sont envisageables, en particulier s'ils peuvent approvisionner les réseaux de distribution privés.

Pourquoi subventionner un produit donné (en particulier, des antipaludiques ou des polythérapies à base d'artémisinine) plutôt que transférer des revenus aux pays pauvres? Selon un argument économique classique, le fait de soumettre les dépenses d'un individu à des contraintes réduira sûrement son bien-être. En conclusion, les transferts de revenu doivent ac-

croître le pouvoir d'achat plutôt que prendre la forme de biens spécifiques. C'est pourquoi la plupart des pays avancés ont abandonné dans une large mesure les subventions au logement. Trois contre-arguments viennent à l'esprit : le bénéficiaire ne connaît pas son niveau de bien-être aussi bien que le donateur; les bénéficiaires directs sont les collectivités locales, dont les intérêts ne coïncident pas toujours avec ceux de la population; et les dépenses ont des effets externes. Par ailleurs, d'aucuns estiment que les antipaludiques sont un bien public mondial. Si un pays ne recourt pas aux polythérapies à base d'artémisinine — en particulier, s'il utilise des monothérapies d'artémisinine —, le risque de pharmacorésistance est plus élevé. La propagation de la résistance est inévitable du fait des voyages internationaux, et il n'existe actuellement aucun autre médicament efficace qui puisse être utilisé à grande échelle. Un autre type d'effet externe est que les donateurs sont clairement plus disposés à donner en vue de vaincre la maladie plutôt qu'à d'autres fins.

À plus long terme, comment encourager le développement de nouveaux médicaments et stratégies contre le paludisme? Il est clair qu'il est encore possible d'améliorer les thérapies, par exemple avec un médicament à prise unique aussi efficace que les artémisinines. La solution des vaccins est étudiée, mais les travaux sont encore loin d'aboutir. Comme les géants de la pharmacie délaissent la recherche dans ce domaine (faute d'un marché rentable), il existe probablement de nombreuses pistes inexplorées. Comment encourager la recherche privée et publique? Il semble nécessaire d'aller au-delà des droits ordinaires de propriété intellectuelle en assurant l'investissement du secteur public dans la recherche-développement. ■

Kenneth J. Arrow est professeur d'économie émérite à l'université de Stanford.

Le présent article s'appuie sur l'expérience de l'auteur à la tête du Comité sur l'économie des médicaments antipaludiques de l'Institut de médecine. Les points de vue exprimés ici sont exclusivement les siens et ne sauraient être attribués à l'Institut ou au Comité. Ce dernier publiera son rapport au printemps 2004.

