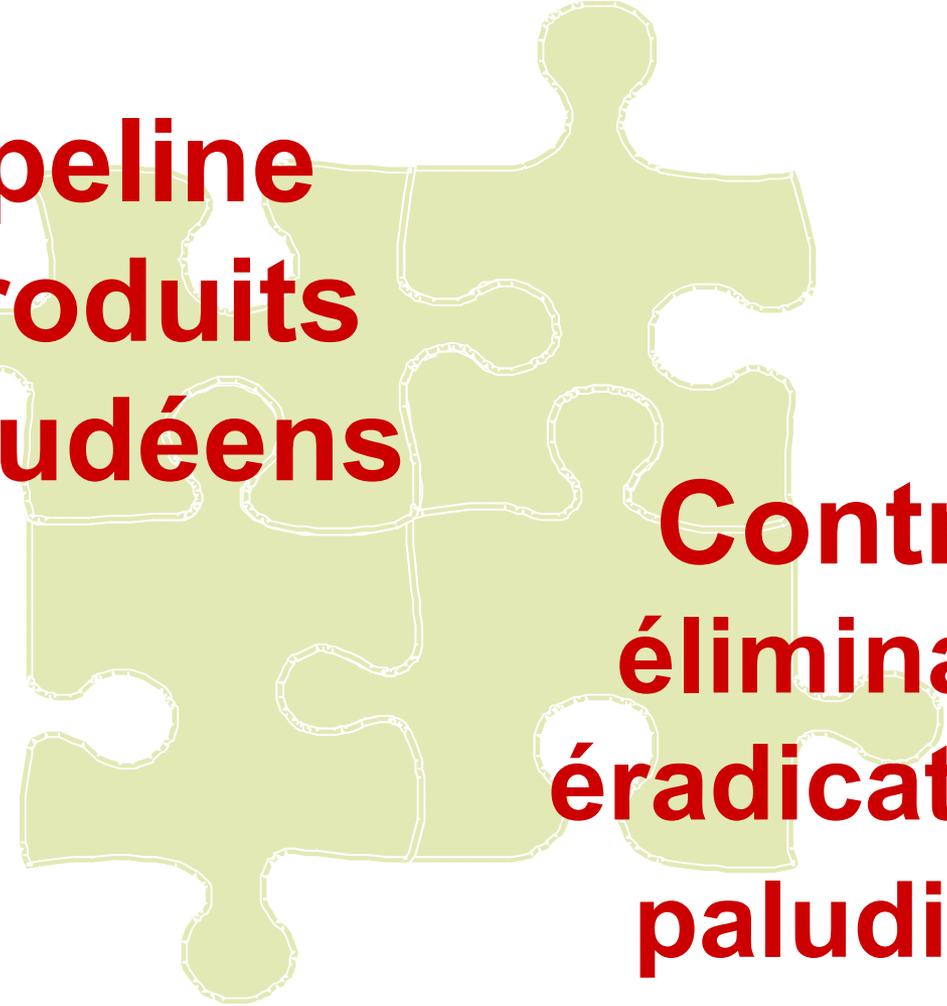


Le pipeline des produits antipaludéens



Contrôle, élimination, éradication du paludisme

Piero Olliaro

OMS/TDR, Genève, Suisse

Académie Nationale de Médecine, France

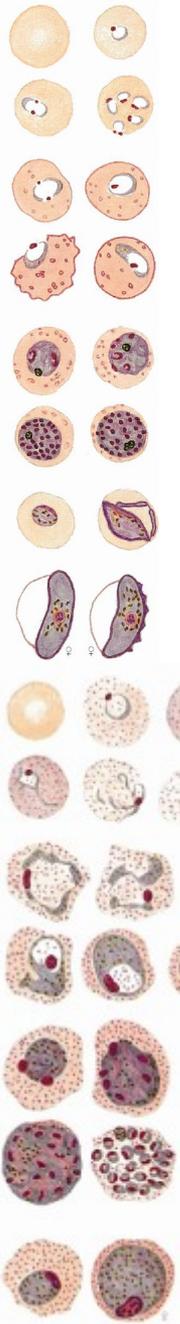
Plan d'action mondial contre le paludisme

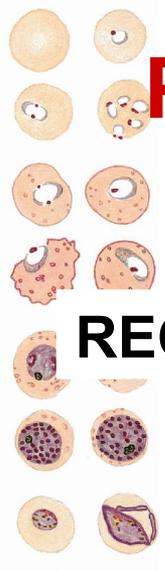


Résumé

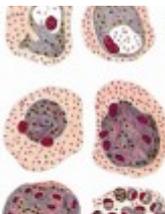
[Plan d'action mondial contre le paludisme](#)

Le Secrétaire général de l'ONU Ban Ki-moon au lancement du plan d'action mondial contre le paludisme New York, USA - 25 September 2008





Plan d'action mondial contre le paludisme



RECHERCHE

R&D

Directives

**Operationelle/
Implémentation**

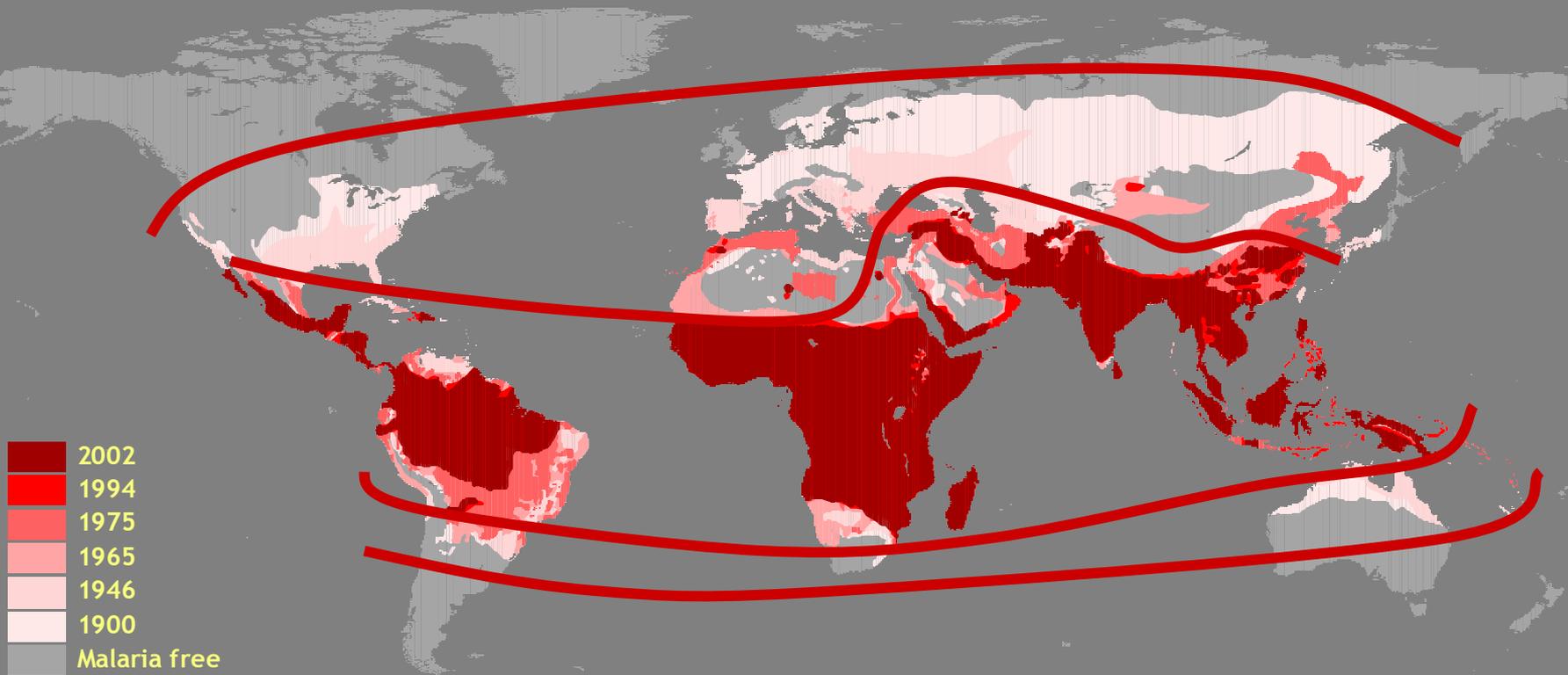
CONTROLE

ELIMINATION

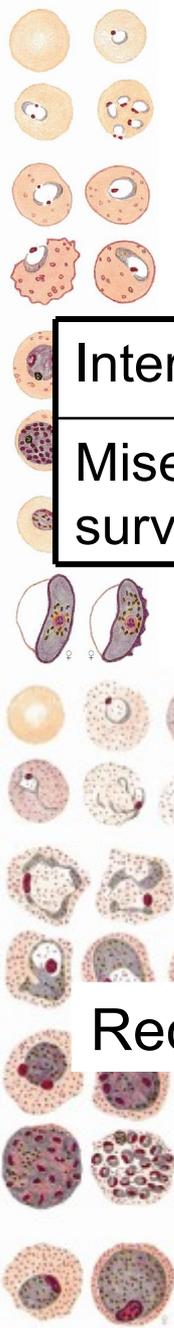
Améliorer l'observance P.falciparum et P.vivax RESISTANCE	Interruption de la transmission <à définir>
Diagnostic enfant <5a Moustiquaires à impregnation permanente, pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent TPI	Optimiser coût-efficacité
Systèmes de santé Monitoring/évaluation	Prévenir la réintroduction Indicateurs pour réduction d'échelle

DISTRIBUTION GLOBALE DU PALUDISME

1900-2002 [Hay et al , LID04]



Depuis 2000 : réduction de la morbidité dans 27 / 45 pays endémiques d'Afrique
Coincide avec introduction des ACT
OMS. World Malaria Report 2008. <http://malaria.who.int/wmr2008/malaria2008.pdf>



**Prise en charge
Contrôle**



**"SUFI"
"Elimination"**

Interventions appropriées
Mise à l'échelle/
surveillance/pérennisation

BESOINS

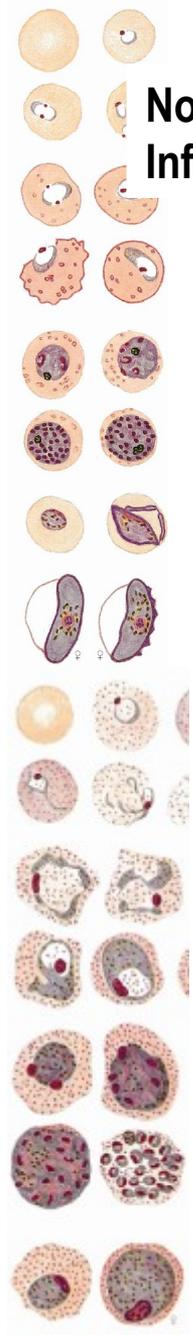
Atteignable avec outils
disponibles

Accès simple Pf (Traitement d'urgence d'initiation) (Accès Pf grave)	Prévention de l' infection
Grossesse + nourissons P.vivax Traitements complémentaires	Prévention de l' infection Réduction de la transmission
"Fièvre" / maladies concomitantes RESISTANCE	

Profilage

Recherche nécessaire

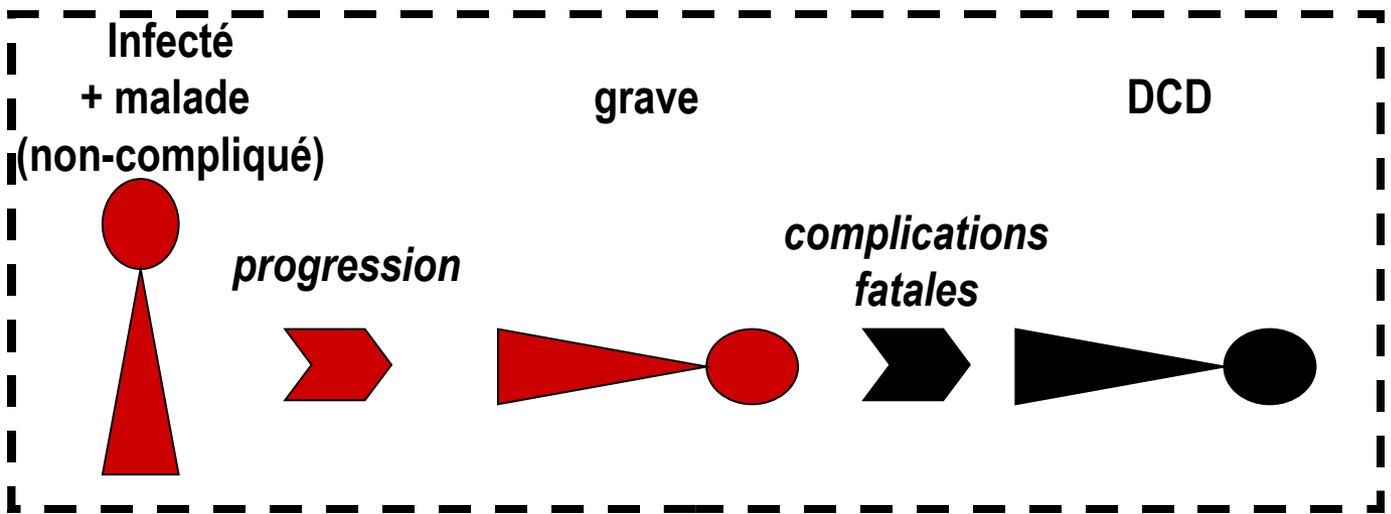
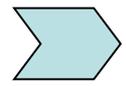
Innovation



Non-infecté
Infecté Potentiel



infection



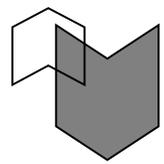
Infecté
+ malade
(non-compiqué)

grave

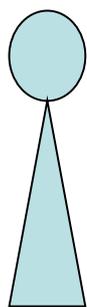
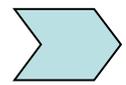
DCD

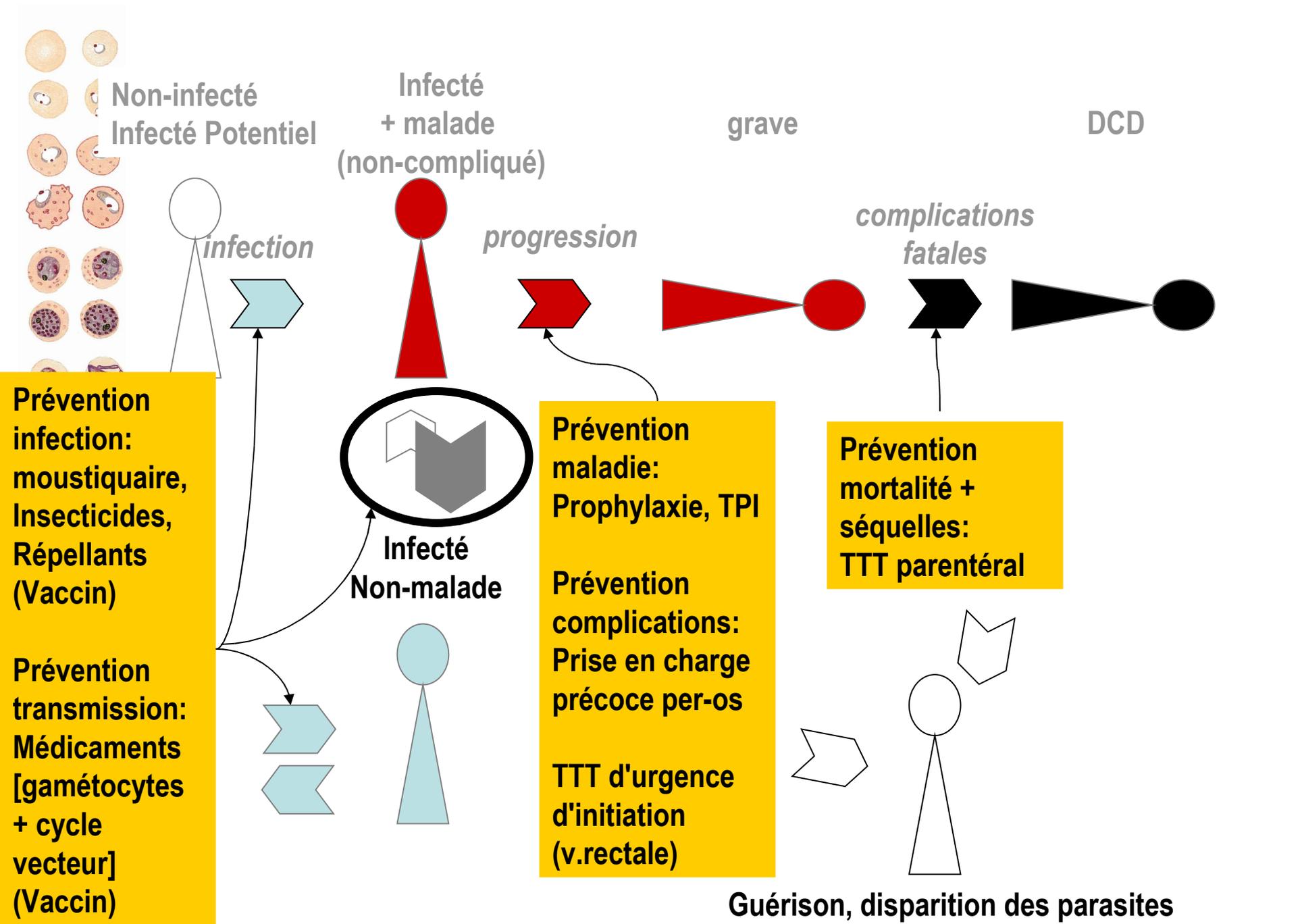
progression

*complications
fatales*

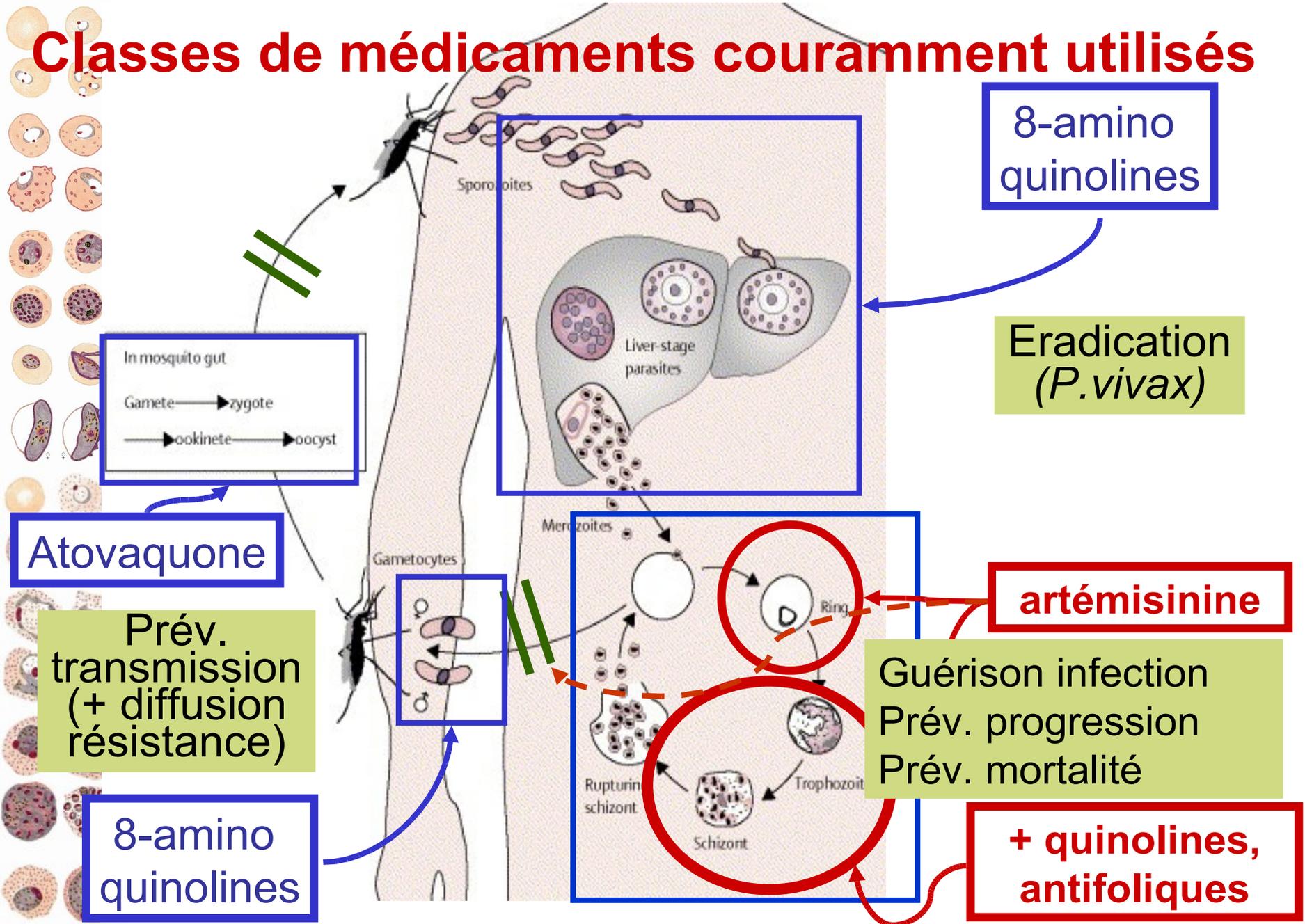


Infecté
Non malade





Classes de médicaments couramment utilisés



8-amino quinolines

Eradication (*P. vivax*)

In mosquito gut
Gamete → zygote
ookinete → oocyst

Atovaquone

Prév. transmission (+ diffusion résistance)

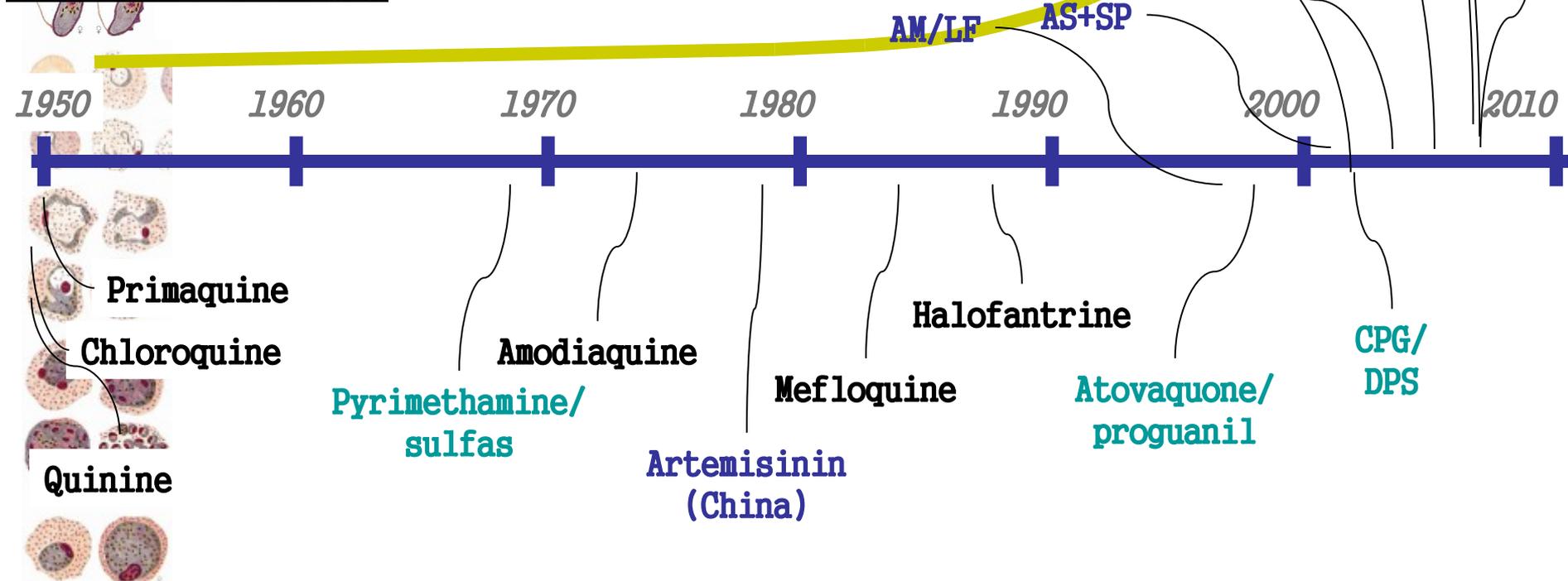
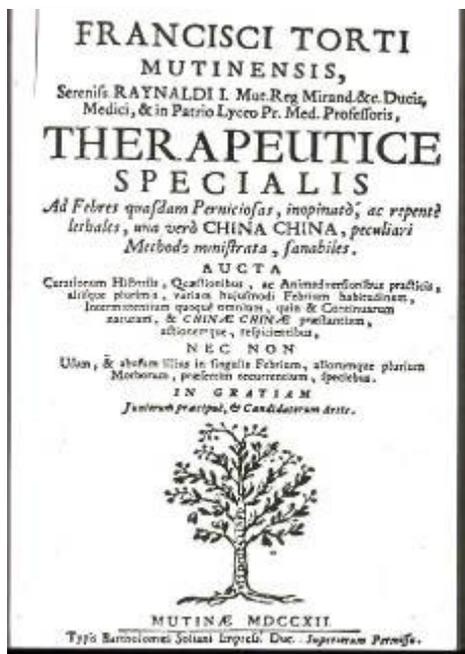
8-amino quinolines

artémisinine

Guérison infection
Prév. progression
Prév. mortalité

+ quinolines, antifoliques

Antipaludiques: hier, aujourd'hui, demain



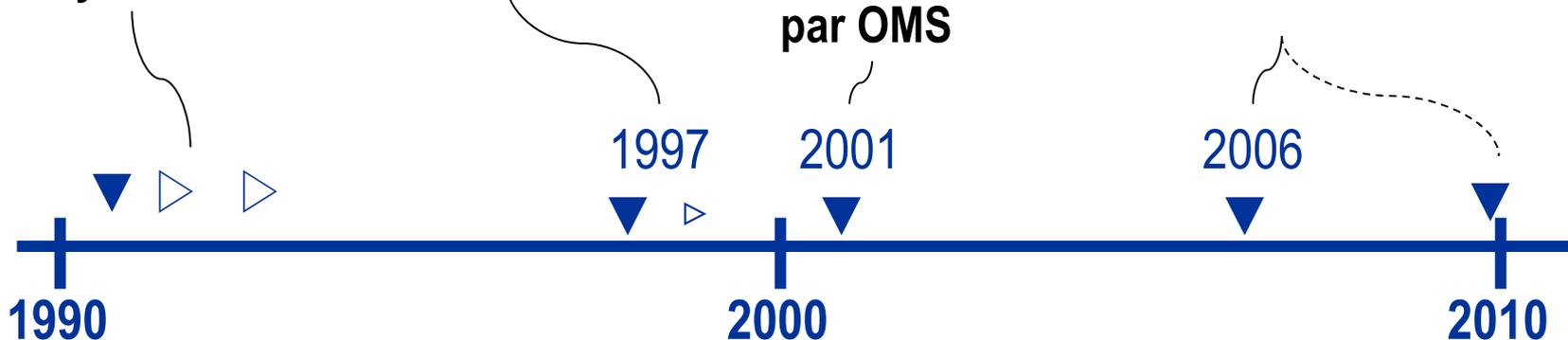
Evénements marquant l'histoire récente du paludisme - ACT

EC Wellcome-Trust/Oxford
AS+MQ :
Frontière Thai-Myanmar

EC OMS/TDR +
W-T/Oxford
AS+AQ/SP/CQ :
Afrique, Amérique du Sud

ACT
recommandées
par OMS

OMS bannit les mono-thérapies
+
Lignes directrices



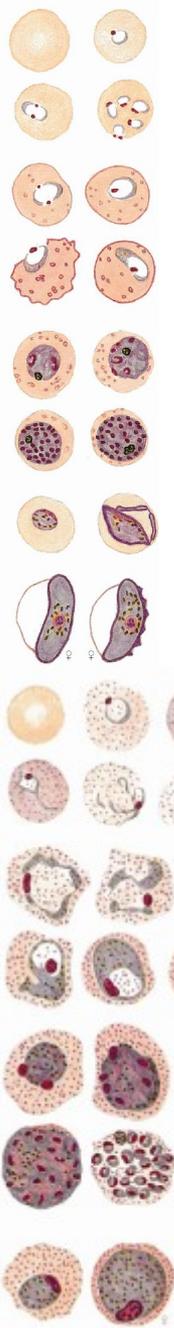
ACTs : ↑ adoption + utilisation

ACTs ↑ production ↓ prix

ACT études de mise en place

Morbidité en diminution

Morbidité + mortalité
montantes



Evénements marquant l'histoire récente du paludisme l'histoire récente du paludisme - TTT d'urgence d'initiation

Pre-referral rectal artesunate to prevent death and disability in severe malaria: a placebo-controlled trial

M F Gomes, M A Faiz, J O Gyapong, M Warsame, T Agbenyega, A Babiker, F Baiden, E Bin Yunus, F Binka, C Clerk, P Folb, R Hassan, A Hossain Md, O Kimbute, A Kitua, S Krishna, C Makasi, N Mensah, Z Mrango, P Olliaro, R Peto, T J Peto, M R Rahman, I Ribeiro, R Samad, N J White, for the Study 13 Research Group* Lancet. 2009 Feb 14;373(9663):557-66.

- ▶ AS (n=8954) vs placebo (n= 8872) + referral in Ghana, Tanzania, Bangladesh
- ▶ Mortality in pts still not in clinical after 6h reduced by half (1.9 vs 3.8%, RR 0.49 [0.32-0.77] p=0.0013)

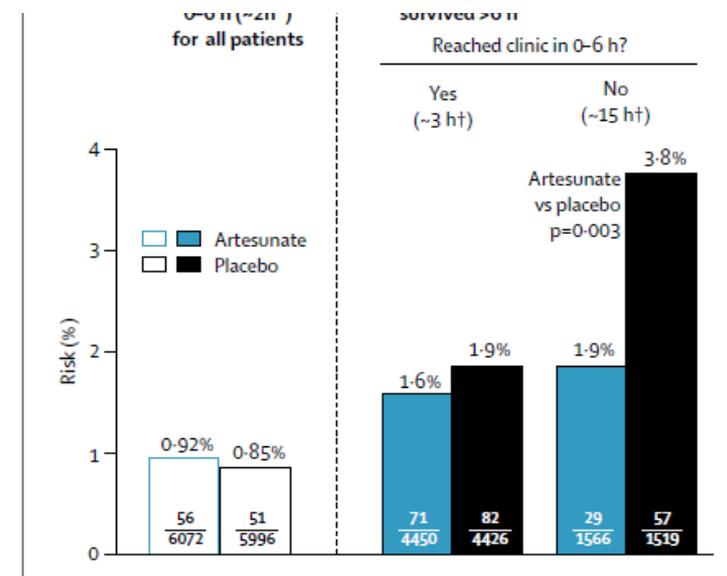
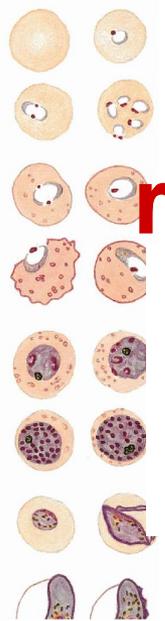


Figure 3: Effects of trial treatment on early mortality and, subdivided by time taken to reach clinic, later mortality or permanent disability

*Median time to death. †Median time (for those with adverse outcome) to arrival at clinic, or prior death.



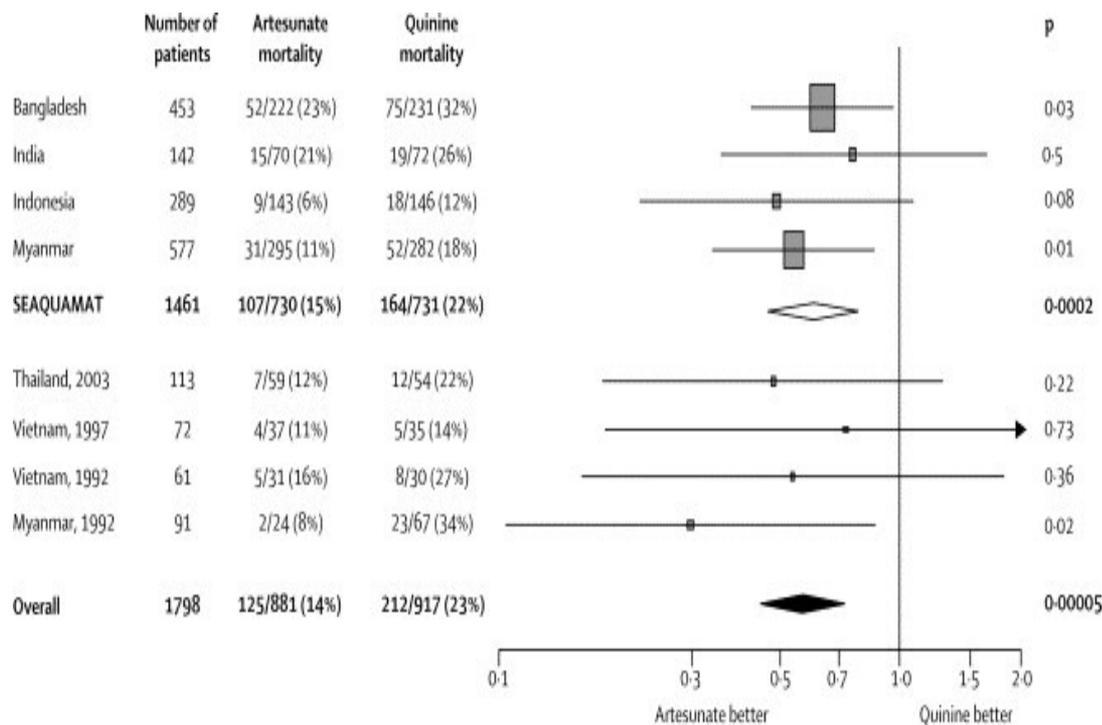
Evénements marquant l'histoire récente du paludisme – accès grave

Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial

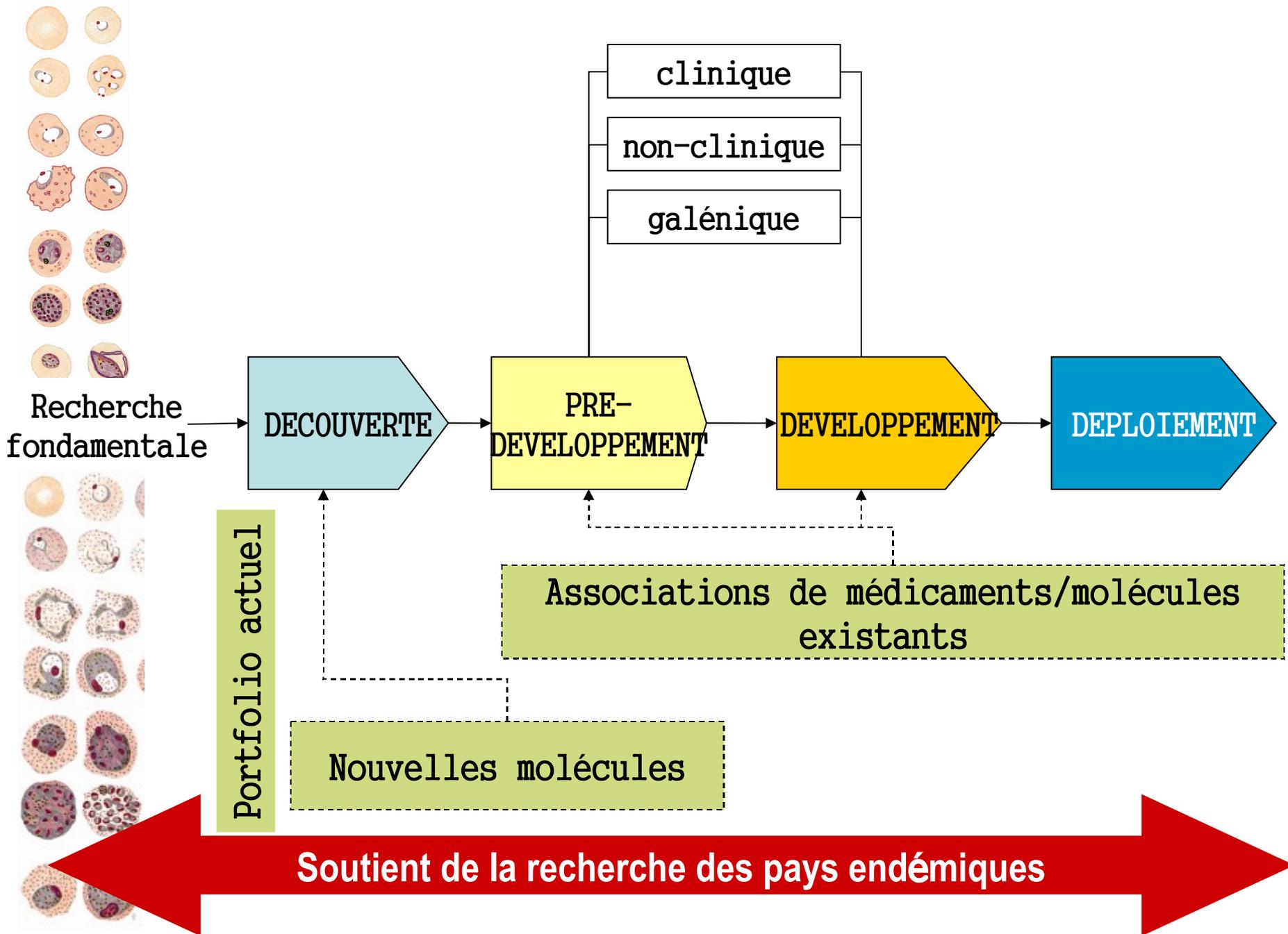
South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group*

Lancet 2005; 366: 717–25

- ▶ AS i.v. (n=730) vs QN i.v. (n=731) in Bangladesh, India, Indonesia, and Myanmar
- ▶ Mortality 15 vs 22%, ARR 34.7% [18.5-47.6] p=0.0002)



OR (95% CI)



R&D produits antipaludéens, 2009

(Olliaro & Wells, Clin Pharm Ther, 2009)

Transition

Développement

Préclinique

Phase I

Phase II

Phase III

Enregistré

MK 4815

Isoquine
GSK/MMV

Arterolane/
Piperaquine
Ranbaxy

Eurartesim™
Sigma-Tau/MMV

Coartem®-D
Novartis/MMV

GSK Pyridones
2 compounds

Tafenoquine
GSK/MMV

Artemifone
UHKST/MMV

Pyramax®
Shin Poong/University
of Iowa/MMV

Coarsucam
Sanofi-
Aventis/DNDi

(+) Mefloquine
Treague

4-pyridone
GSK/MMV

Fosmidomycin/
Clindamycin
Jomaa

ASMQ
Farminguios/DNDi

Novartis
2 compounds

AQ-13
Immtech/Tulane

Ferroquine
Artesunate
Sanofi-aventis

Azithromycin/
Chloroquine
Pfizer

Trioxaquine
Palumed/
Sanofi Aventis

OZ 439
Monash/UNMC/STI

SAR 97276
CNRS/Sanofi
Aventis

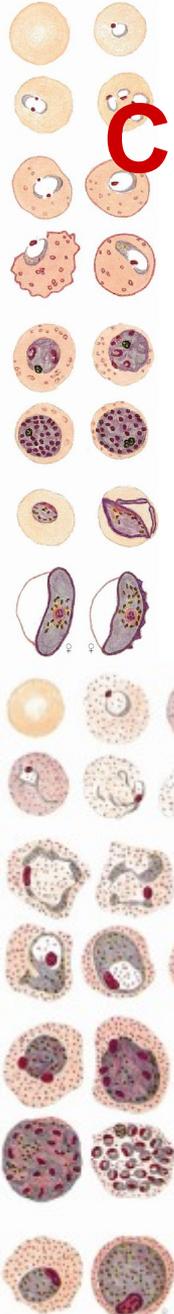
CDRI97/78
Ipca & CDRI

Methylene Blue/
Amodiaquine
Heidelberg/DSM

Tinidazole
WRAIR

2 produits = enregistrement international ou pré-qualification OMS

21 projects en développement



Combinaisons à base d'artémisinine

Artemisinine	Quinoline type I	Quinoline type II
Artéméther		Lumefantrine
Artesunate		Méfloquine
	Amodiaquine	
	Pyronaridine	
DHA	Pipéraquine	

BESOIN D'INNOVATION

- ▶ Nouvelles classes chimiques, nouveaux mécanismes d'action
- ▶ Remplacement des médicaments rendus inefficaces par résistance
- ▶ Association = protection mutuelle contre résistance



RECTO

VERSO

"FITNESS" de l'arsenal thérapeutique (médicaments disponibles + R&D)

Innovation

- ▶ Développement: PEU
 - ◆ "Me-too" (drogues similaires)
 - ◆ Nouvelles artémisinines ?
 - ◆ Molécules à associer ?
- ▶ Découverte : plus, mais ...
 - ◆ R&D = peu de molécules arrivent en phase de développement + encore moins sont enregistrées
 - ◆ R&D + enregistrement = ~10-12 ans

Besoins

Couverts

- ▶ Pf non-complicqué

Non couverts

- ▶ RESISTANCE
- ▶ Paludisme grave
- ▶ P.vivax
- ▶ Prévention infection + maladie
- ▶ Prise en charge de la fièvre (Paludisme ? Infection bactérienne ?)
- ▶ Prevention Transmission

Durée de vie d'un produit

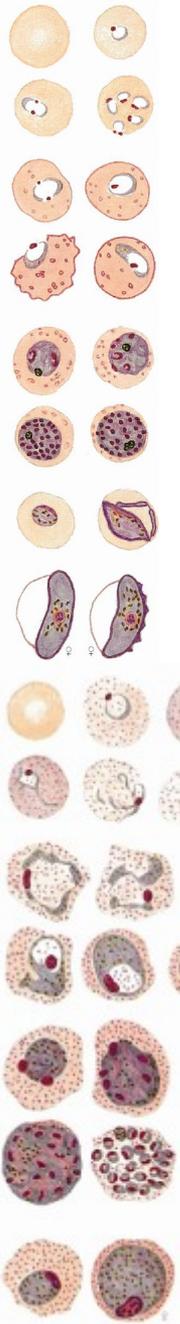
Essais cliniques
Phase 1-3

Réalité

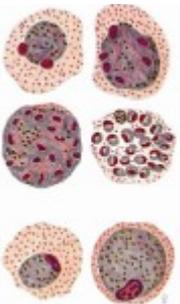
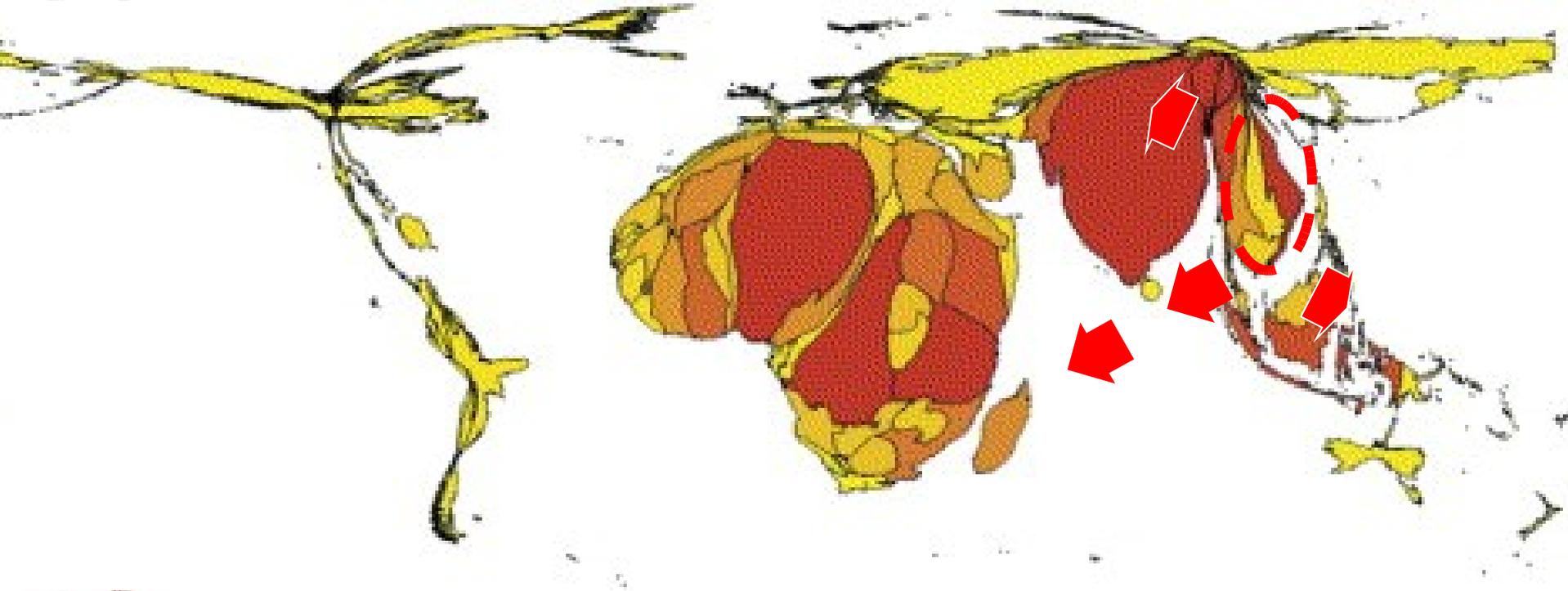
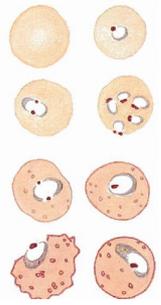


→ Multiples éléments déterminants
Résistance (← observance : soigneurs, patients)
GESTION du cycle → prolonger durée de vie

Prévenir + contenir la résistance



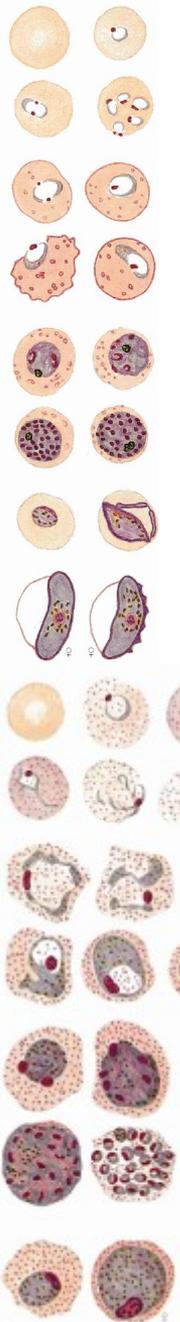
**30% du paludisme dans des zones à faible transmission (SEARO)
Origines des résistances**



*National falciparum prevalence (NfP) cartogram for 2002 –
Hay et al, LID04*

Carences

- ▶ **Plusieurs médicaments (bientôt) sur le marché :**
 - ◆ Mécanismes de soutien à l'achat
 - ◆ Qualité des produits sur le marché (contrefaçon = danger immédiat + résistance)
- ▶ **Données phase III partielles; absence d'information pour rationaliser et optimiser le choix et l'utilisation des traitements**
- ▶ **Recolte systématique de données d'essais cliniques, pharmacologie (PK/PD), in vitro, moléculaire, ... (ex. WWARN)**
- ▶ **Recolte systématique de données sur la tolérance (pharmaco-épidémiologies, -vigilance)**
- ▶ **Résistance**
 - ◆ Mécanismes de résistance mal connus

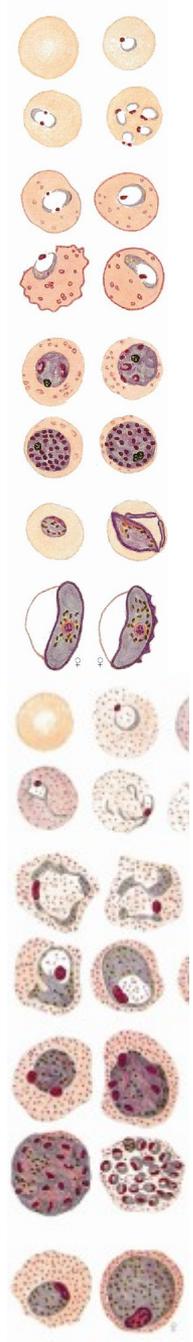


Safety last (1923)

("Monte là-dessus" par FC Newmeyer et S Taylor, avec Harold Lloyd)



Pharmaco-épidémiologie, pharmaco-vigilance



OUTILS, DEPLOIEMENT et ENTRETIEN

- ▶ Interventions adaptées (disponible ou à développer)
- ▶ Déploiement à grande échelle, observance (patients, personnel soignant, acteurs de santé,...)
- ▶ Surveillance de l'utilisation + effets (tolérance, efficacité, résistance)
- ▶ Actions de soutien, pérennisation

