

LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME LE MARCHÉ DE L'ARTÉMISININE ET DES DÉRIVÉS

J. PILLOY

Med Trop 2006; **66** : 554-557

RÉSUMÉ • L'artémisinine, extraite de la plante *Artemisia annua*, est la matière première des nouveaux traitements anti-paludéens ACT (Artemisinin based combined therapies). Nous analyserons les différentes étapes du cycle de production de ces nouveaux traitements : plantations, récolte, extraction, purification, transformation chimique, production des formes galéniques. Les facteurs qui interviennent dans la constitution des coûts sont abordés pour mieux comprendre comment pouvoir influencer sur les prix de revient. Nous montrerons ensuite comment la date de décision du passage aux ACT comme traitement de référence du paludisme en avril 2004 par l'OMS et les principaux organismes publics tel le Fonds mondial contre le sida, la tuberculose et le paludisme, a eu des conséquences sur le marché de ces produits : pénurie avec forte hausse des prix puis excès d'investissements et surabondance avec chute des prix. Devant ces évolutions, la question est posée de savoir si une régulation est nécessaire et par qui doit elle être faite.

MOTS-CLÉS • *Artemisia annua* - Artémisinine - ACT - OMS - Artépal.

CONTROL OF MALARIA: MARKET FOR ARTEMISININ AND ITS DERIVATIVES

ABSTRACT • Artemisinin compounds derived from the *Artemisia annua* plant provide the raw material for new artemisinin based combined therapies (ACT) against malaria. The purpose of this report is to present the different steps in production of these compounds from planting to harvesting, extraction, purification, chemical transformation and final formulation. Factors affecting cost are given special focus to gain better insight into ways of holding down the purchasing price. We also describe the consequences that the April 2004 decision by several international organizations (e.g. WHO and Global Fund to fight AIDS, tuberculosis and malaria) to make ACT the reference treatment for malaria has had on the supply of ACT, i.e., shortages with a sharp price increase followed by overinvestment and surpluses with a sharp price decrease. In view of these fluctuations, we discuss whether regulation is necessary and who should intervene.

KEY WORDS • *Artemisia annua* – Artémisinine – ACT – WHO – Artepall project.

Dans les instruments de lutte contre le paludisme, les nouveaux traitements ACT (artémisinine based combined therapies = combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine) sont devenus les références de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

L'artémisinine est extraite d'une plante : *Artemisia annua* originaire de la Chine où elle est connue sous le nom de Qinghao et est utilisée depuis des siècles en médecine traditionnelle.

Si l'extraction de l'artémisinine a été réalisée pour la première fois au début des années 1970, ce n'est que depuis l'année 2001 que l'OMS préconise ces traitements.

Le coût étant nettement plus élevé que les traitements à base de chloroquine par exemple, les PED ne pouvaient acheter des quantités importantes.

Le véritable changement intervient en 2004 lorsque les ACTs deviennent le traitement de référence du paludisme et que le Fonds mondial contre le sida, la tuberculose et le paludisme, accepte de financer ces traitements selon des procédures propres.

La demande en ACT explose véritablement et le marché ne peut répondre immédiatement.

C'est l'évolution de ce marché depuis 2004 que nous allons étudier ici en abordant les points suivants :

- cycle de production des ACT depuis la plante jusqu'au médicament ;
- l'évolution de la demande et de l'offre avec une analyse des producteurs d'artémisinine ;
- les risques concernant ce marché.

LA PRODUCTION DES ACT

Cycle de production

Le tableau I montre les périodes de l'année concernées par chacune des phases principales de la chaîne de production.

Le temps de cycle entre la plantation et la sortie des lots de produits pharmaceutiques est de 13 à 14 mois mini-

• Travail du Projet Artépal (J.P., Ingénieur ICN, Ancien directeur des achats d'Aventis) Office technique d'études et de coopération internationale (OTECI), Paris, France.

• Correspondance : J. PILLOY, OTECI, Projet Artépal, 10 rue du Havre, 75009 Paris, France.

• Courriel : pilløj@aol.com

• Article sollicité.

Tableau I - Cycle de production. Exemple de la Chine.

	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N
Semis																						
Croissance															
Cueillette																					
Extrac/pur								
Chimie									
Prod Pharm												

mum, ce qui montre tout l'intérêt des prévisions les plus fiables possibles.

• *Semis*

La petite taille des graines (environ 12 000 graines par gramme) nécessite de passer par une phase de semis protégés. Dans cette phase de semis, les petits plants de 5 à 7 petites feuilles, sont repiqués en plein champs. Les différentes étapes de dédoublement des petits plants durent environ 7 semaines. Lorsque les dispositions sont pratiquées, les plants sont éloignés de 60 cm les uns des autres.

• *Croissance*

Artemisia annua est une plante robuste qui ne présente pas de risque particulier, mais un entretien régulier des parcelles est nécessaire.

• *Cueillette*

La plante arrive au stade adulte après environ 7 mois par rapport au semis et atteint en moyenne une hauteur de 2,5 mètres. Elle est coupée et séchée, souvent sur le lieu même de production. Les feuilles sèches sont récupérées et emballées en sacs puis stockées. La période de cueillette est organisée pour permettre à la logistique de récupération et d'entreposage d'être optimale.

• *Extraction - purification*

Compte tenu de la capacité des différentes installations, cette phase s'étend sur plusieurs mois (de 4 à 8 mois généralement) car la rentabilité implique d'utiliser rationnellement les capacités. Le procédé d'extraction utilisé dans l'immense majorité des cas est basé sur l'utilisation de solvants et se révèle le plus simple à mettre en œuvre. De nouveaux procédés basés sur le CO₂ supercritique ou le HFC 134a, sont en développement mais non utilisés à grande échelle. L'implantation de ces derniers procédés n'est pas toujours adaptée aux conditions locales de disponibilité permanente des approvisionnements (électricité entre autres), de la main d'œuvre qualifiée... De plus, les détenteurs de la technologie veulent bénéficier de droits de licence qui limitent l'autonomie.

La purification se fait par cristallisations et/ou chromatographie. On obtient à ce niveau l'artémisinine dont la stabilité est bonne et qui peut être conservée 5 ans si les conditions de stockage sont bonnes.

• *Chimie*

L'artémisinine est transformée en différents dérivés :

- dihydroartémisinine (DHA) par réduction avec du borohydrure de sodium dans le méthanol ;
- artésunate par estérification de la DHA avec anhydride succinique ;
- artéméter : étherification de la DHA avec méthanol ;
- artéether : étherification avec éthanol.

Nous obtenons à ce niveau les Principes Actifs Pharmaceutiques qui doivent répondre aux normes de qualité.

• *Production pharmaceutique*

Les différents principes actifs sont fournis aux laboratoires pharmaceutiques qui vont les mettre sous diverses formes galéniques et soit en monothérapies, soit en co-blis-ters en association avec d'autres principes actifs, soit en doses fixes, réunissant dans le même comprimé les deux principes actifs.

Les facteurs jouant sur les coûts :

• *Le coût des feuilles*

Les planteurs font la comparaison par rapport aux autres cultures. Il y a donc dans chaque cas un prix minimum en fonction du revenu attendu par le paysan ou la grande exploitation industrielle. Il faudra donc à chaque région, voir le prix de la tonne de feuilles sèches, la quantité de biomasse par hectare et la prime éventuelle à la teneur.

La teneur des feuilles est variable selon les graines utilisées, les conditions climatiques et les techniques agricoles mises en œuvre. Elle se situe en moyenne à 0,4 - 0,8 % en Asie et 0,7 - 1,2 % en Afrique.

La quantité de feuilles sèches obtenue par hectare est en moyenne de 1,5 à 2 T/ha. A noter que des quantités très supérieures ont été obtenues, mais à un niveau expérimental. Il apparaît d'après des observations sur le terrain, qu'une augmentation de la quantité de biomasse n'amène pas obligatoirement en parallèle une augmentation de la quantité d'artémisinine obtenue.

• *Le coût de l'extraction*

Ceci intègre l'ensemble des coûts directs et indirects de l'extraction : frais de stockage des feuilles, coûts de trans-

ports des lieux de production jusqu'aux stockages puis à l'usine, matières premières d'extraction (solvants et autres), approvisionnements, personnel, aptitude à la maintenance des équipements, pièces de rechanges, amortissements, On voit que ces coûts peuvent être très variables selon les pays et les rendements d'extraction. Il y a souvent des discussions sur le rendement d'extraction. Mais comme la teneur des feuilles n'est mesurée que sur des échantillons très limités parmi les quantités mises en œuvre, je fais mienne la réflexion d'un producteur : « le résultat de la quantité finale d'artémisinine obtenue sur la quantité totale de feuilles engagées est la seule mesure sérieuse tant de la teneur moyenne que du rendement d'extraction ».

• *Le coût de la transformation en API*

Selon les dérivés, la quantité d'artémisinine à mettre en œuvre est différente et le coût est donc différent. Toutefois, comme les dosages des API par traitement sont différents, les écarts de coûts sont atténués.

• *La mise en forme pharmaceutique*

Les monothérapies sont les moins chères, mais sont fortement écartées par l'OMS. Les co-blisters ont un coût de production supérieur et les doses fixes, avec les deux principes actifs dans le même comprimé, nécessitent des coûts de développement et de production plus élevés.

LE MARCHÉ : L'ANNÉE 2004 ET SES CONSÉQUENCES

L'origine de la pénurie : chiffres de la présentation de la réunion de l'OMS du 19 avril 2006 à Genève

Les traitements à base de dérivés de l'artémisinine étaient peu développés jusqu'au début 2004. Les achats passés par l'intermédiaire de l'OMS qui représentent environ 80 % des achats publics (les 20 % restants étant surtout le fait de l'UNICEF) étaient de l'ordre de 500 à 600 000 traitements en 2001 et 2002, et 2,1 millions en 2003. En l'absence de prévisions, les plantations étaient dimensionnées pour produire l'équivalent de 3 à 4 millions de traitements environ.

Lors de la réunion co-organisée par MSF, l'OMS, l'Université de Columbia et l'UNICEF fin avril 2004, la décision a été prise de considérer les ACT comme les traitements de référence dans la lutte contre le paludisme. Le Fonds mondial contre le sida, la tuberculose et le paludisme décide de ne prendre en charge financièrement que ces traitements.

Très vite, les commandes des premiers Etats sont passées aux laboratoires pharmaceutiques qui font des promesses mais ne peuvent suivre. La cueillette de plantes sauvages en Chine est augmentée pour répondre partiellement aux besoins supplémentaires, mais les prix des feuilles s'envolent, passant de moins de 300 \$/Tonne de feuilles sèches à plus de 1 000 \$/Tonne.

La fourniture de l'industrie au marché public via l'OMS atteindra cependant 5 millions de traitements en 2004, loin des besoins souhaités, mais au maximum des possibilités du marché compte tenu de la période de plantation et du temps de cycle de production.

Tableau II - Evolution des surfaces plantées (chiffre de la FAO et des informations personnelles de l'auteur)

Surfaces (Ha)	2003	2004	2005	2006
Asie	2 500	4 000	8 400	25 400
Afrique + Madagascar	10	100	2 000	4 100
Total	2 510	4 100	10 400	29 500

La réaction des producteurs

L'ensemble de la chaîne de production réclame à l'OMS des prévisions les plus fiables possibles, mais le circuit administratif via les Etats et l'obtention des financements en provenance du Fonds mondial ne permettent pas une consolidation facile.

• *Les plantations se multiplient*

En Asie, outre les surfaces décidées par les groupes intégrés, de nombreux paysans plantent sans contrat, se basant sur les prix spéculatifs des feuilles de l'année 2004. De nouveaux projets naissent dans de nombreux pays en Afrique, Madagascar. Le tableau II montre l'évolution des surfaces plantées.

Si certaines plantations sont liées à des demandes de clients (laboratoires), des surfaces importantes sont lancées sans aucun lien avec une demande formalisée (contrat ou prévision de commande).

• *Les investissements dans l'extraction et les API se développent*

La capacité d'extraction des feuilles sèches est très fortement augmentée, soit par la construction d'unités spécifiques modernes, soit par l'utilisation de capacités d'extraction dans des unités polyvalentes dont certaines ne sont pas respectueuses des conditions requises pour des intermédiaires pharmaceutiques.

Alors qu'en 2004, la Chine ne comptait qu'une dizaine de producteurs d'artémisinine, en 2005 on recense plus de 80 producteurs ! Des projets de nouvelles installations ou d'extension de capacité sont annoncés en Asie, Afrique de l'Est, Madagascar, Nigeria, Ghana, Gabon, Cameroun... En fonction des surfaces et des teneurs, on peut donner les estimations de production suivantes pour l'artémisinine (les productions issues d'une récolte sont étalées sur deux années civiles) (Tableau III).

Parallèlement, des investissements dans l'hémi-synthèse des dérivés sont lancés.

Tableau III - Evolution de la production mondiale d'artémisinine (2003-2007).

Production (Tonnes)	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007
Asie	10	35-40	160-180	180
Afrique + Madagascar	0	5	20-25	25-30
Total	10	40-45	180-205	205-210

La surabondance

L'arrivée sur le marché des quantités supplémentaires en 2005 permet la livraison de plus de 31 millions de traitements via l'OMS en 2005, correspondant aux commandes passées (13,9 millions de traitements artésunate + amodiaquine, 9,9 millions traitements artémether + luméfantine, 5,6 millions à base d'artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine).

Les besoins annoncés pour 2006 par l'OMS étaient de 110 millions de traitements, ce qui, si toutes les commandes sont passées, devrait correspondre à un besoin équivalent artémisinine de l'ordre de 70 Tonnes

Mais la durée du cycle de production des traitements ne montre pas que la récolte de 2005 est déjà en excès par rapport aux besoins. Les plantations de fin 2005 - début 2006 sont elles, largement excédentaires. De nombreux producteurs d'artémisinine se trouvent sans clients. Les prix du milieu de l'année 2006 et les offres de produit le montrent bien.

Alors que les prix de l'artémisinine sur le marché « libre », hors contrat des grands laboratoires, étaient montés à plus de 1000 \$/kg en fin 2004, ils retombent autour de 500 \$/kg au début de l'été 2006 et à sensiblement moins de 300 \$/kg lors du dernier CPhI (salon des producteurs d'API = Chemical Pharmaceutical Ingredients) de Paris - Villepinte en octobre 2006.

Les risques

La baisse des prix a une conséquence très favorable sur le prix des médicaments produits. Mais la chute de bénéfice va entraîner l'arrêt de production de nombreuses unités d'extraction, ce qui sera bénéfique pour l'amélioration de la qualité dans le cas des unités non adaptées.

Il est primordial également que le revenu des planteurs par unité de surface soit préservé si on ne veut pas les voir abandonner cette culture. Il faut donc maintenir un revenu minimum au planteur et travailler à l'amélioration de la quantité d'artémisinine contenue et extraite à l'unité de surface : augmentation de la teneur, accroissement de la quantité de biomasse avec au moins la même teneur

Il ne faudrait pas que la baisse des prix soit le prétexte à une guerre entre fournisseurs avec comme objectif de protéger des positions sur le marché. Il faut donc veiller à ce que la chaîne de production reste équilibrée pour permettre une fourniture pérenne du marché et que le nombre de producteurs et leur diversité géographique soit maintenue.

De même, il est nécessaire d'accroître le nombre de producteurs des ACT de bonne qualité, pré-qualifiés par l'OMS pour apporter une plus grande concurrence à ce niveau, qui est gage de prix.

CONCLUSION

Le marché de l'artémisinine n'est pas encore mature.

Pour éviter des variations trop importantes en disponibilité et prix, il est nécessaire de trouver les éléments régulateurs du marché.

Ceux-ci sont :

- les prévisions les plus fiables possibles avec les financements correspondants sur un horizon au minimum de deux années et la mise en place de commandes publiques. C'est le rôle de l'OMS et du GFATM et des Etats concernés ;

- les laboratoires pharmaceutiques qui, à partir des prévisions, peuvent signer des contrats d'approvisionnement de leurs matières premières. Les prix des traitements doivent être négociés sur des horizons suffisants en tenant compte des coûts réels ;

- une nécessité de diversification des producteurs à la fois des API et des traitements avec une pré-qualification de nouveaux intervenants, pour aider à l'innovation et à la baisse des coûts, sans toutefois créer une trop grande quantité d'intervenants pour permettre de garder un contrôle qualité du marché ■

RÉFÉRENCES

- OMS - WHO briefing on Malaria Treatment Guidelines and artemisinin monotherapies. (Geneva 10 avril 2006)
- FAO: Peter Griffée: Provisional production area forecast of artemisia annua.
- Rencontres de l'auteur avec les producteurs.

GLOSSAIRE

- Artépal est un projet financé par l'Union Européenne et attribué à la Fondation AEDES (Association Européenne pour le Développement de la Santé). Il porte sur le développement de l'utilisation des ACTs dans la lutte contre le paludisme. OTECI (Office Technique d'Etudes et de Coopération Internationale) est chargé de la partie transfert de technologie de ce projet.