



Comité International

NOTE DE SYNTHÈSE

PALUDISME ET ANTIPALUDEENS

1. LE PALUDISME

Le paludisme est une maladie protozoaire transmise par un moustique appelé « anophèle ». La maladie est causée par un petit protozoaire du genre Plasmodium qui infecte alternativement les hôtes humains et les insectes. Probablement d'origine africaine, la maladie aurait suivi les migrations humaines vers les côtes de la Méditerranée, jusqu'en Inde et en Asie du Sud-Est. Dans le passé, le paludisme était très fréquent dans les marais Pontins autour de Rome et son nom a été tiré de l'italien « mal-aria » ou « mauvais air ». Il était également connu sous le nom de fièvre romaine.

Situation actuelle dans le monde

On compte chaque année au moins 300 millions de cas aigus de paludisme dans le monde, et plus d'un (1) million de décès. Environ 90% de ces décès surviennent en Afrique, principalement chez les jeunes enfants. Le paludisme est la **principale cause de mortalité chez les moins de cinq (5) ans en Afrique** (20% des décès sont liés au paludisme) et il représente 10% de la charge totale de la morbidité du continent. Il est responsable de 40% des dépenses de santé publique, et de 30 à 50% des consultations externes dans les Zones à forte transmission.

Population Vulnérable

Avant toute chose il faut savoir que l'immunité est longue à acquérir. Elle est relative et transitoire et de ce fait fragile et partielle. Les adultes et les sujets âgés seront relativement plus protégés.

Les personnes les plus vulnérables sont :

1. Les femmes enceintes

La femme enceinte est particulièrement vulnérable, en particulier chez les « primogrades » et au cours de la deuxième moitié de la grossesse. En affaiblissant son immunité, la grossesse rend la femme plus sensible à l'infection paludique et accroît le risque de maladie, d'anémie sévère et de décès.

Pour l'enfant à naître, le paludisme maternel augmente le risque d'avortement, de mortinatalité, de naissance prématurée et d'insuffisance pondérale, qui est une des principales causes de mortalité chez l'enfant.

2. Les enfants

Pendant la première année de leur vie, ils sont très exposés parce que leur immunité n'est pas très développée. Les nourrissons ne sont en effet protégés que durant un (1) à deux (2) mois par l'immunité passive de la mère.

On estime en Afrique que chaque année, 30 millions de femmes enceintes vivent dans des régions d'endémie, et que 200 000 nourrissons meurent des suites du paludisme maternel et plus particulièrement lors de la première grossesse.

Rappel de la Maladie

C'est une parasitose aigue ou chronique due à un protozoaire du genre *Plasmodium* dont quatre espèces sont pathogènes pour l'homme :

- *Plasmodium Falciparum* +++
- *Plasmodium Vivax* +
- *Plasmodium Malariae* +
- *Plasmodium Ovale*

La transmission des parasites se fait exclusivement par le moustique Anophèle femelle, et se caractérise par l'invasion et la destruction cyclique des hématies par ces parasites. La période d'incubation est variable : elle est de 9 à 15 jours pour le *Plasmodium Falciparum* et de 18 à 40 jours pour le *Plasmodium Malariae*.

On ne doit pas non plus négliger l'éventualité d'un paludisme transfusionnel ou transmis par une aiguille souillée.

LES DIAGNOSTICS

Diagnostic Clinique

Le tableau de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* est très variable et reproduit celui de nombreuses autres maladies (grippe, hépatite, typhoïde, méningite, gastro-entérite etc.). Le malade se plaint fréquemment de fièvre, de maux de tête, de douleurs diverses (raideur de la nuque quelques fois), de douleurs abdominales et de diarrhées. Le jeune enfant peut être irritable, peut refuser de s'alimenter et vomir.

La fièvre est fréquente, mais elle peut être absente. Elle est tout d'abord continue plutôt que tierce (pics de fièvre un jour sur deux) et elle peut ou non s'accompagner de frissons.

Non traitée, la maladie et tout spécialement si elle est due au *Plasmodium falciparum* peut évoluer vers un paludisme grave, parfois mortel.

Diagnostic Biologique

Un diagnostic adéquat est capital pour assurer l'efficacité du traitement antipaludique. Dans la plupart des régions d'Afrique, la pose du diagnostic du paludisme sur la seule base de la symptomatologie telle que décrite précédemment est une pratique courante. Or, le diagnostic clinique du paludisme est très imprécis, étant donné que les symptômes sont non spécifiques et peuvent être la manifestation d'autres maladies infectieuses fébriles. On estime que 50% des Africains traités aux antipaludéens parce que présentant une fièvre pourraient en réalité ne pas être infectés par le parasite du paludisme d'où l'augmentation inutile des coûts thérapeutiques et le développement de la pharmaco-résistance.

Le diagnostic précis du paludisme doit être fondé sur des tests biologiques. Le diagnostic biologique peut s'effectuer par examen au microscope (goutte épaisse et frottis sanguin) ou au moyen de tests rapides.

Examens Microscopiques

Ceux sont des techniques très simples, rapides et peu coûteuses. L'examen se fait à partir d'un prélèvement d'une goutte de sang au bout du doigt sur une lame porte objet qui permet, après coloration, l'identification précise du parasite *Plasmodium*. Dans l'idéal, le sang devra être pris quand la température du patient est à la hausse.

- L'examen de la goutte épaisse doit constituer la première étape étant donné qu'elle présente l'avantage de concentrer 20 fois plus de parasites qu'un frottis mince. La Goutte épaisse est 20 fois plus sensible que le frottis mince.
- Si la présence de parasites est détectée, l'espèce devra alors être identifiée par l'examen du frottis mince.

Les Tests diagnostiques rapides ou "bandelettes réactives"

Ces tests sont basés sur la recherche des antigènes dans le sang. Il s'agit de tests immunochromatographiques du sang complet. Ils sont simples à interpréter et faciles d'utilisation et le résultat est lisible au bout de quelques minutes. Quoique coûteux (entre 0,5 et 1US\$), ils peuvent faciliter le diagnostic du paludisme dans les régions où les équipements de laboratoires sont inexistantes.

Cependant, ces méthodes doivent être considérées comme des tests d'appoint pouvant s'ajouter à la méthode longuement établie de l'examen de goutte épaisse et du frottis sanguin qui est toujours considérée comme la référence par l'OMS et non le substitut¹.

3. LES ANTIPALUDEENS ET LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La Chloroquine et la Sulfadoxine-Pyriméthamine

Dans les années 50, le premier antipaludique faisait son apparition, Efficace, rapide et bon marché, la chloroquine a été considérée comme un médicament miracle et allié puissant pour l'éradication de la maladie. Mais son usage incontrôlé et banalisé, a contribué à l'émergence et à la propagation rapides d'une résistance parasitaire à la chloroquine.

En réponse à ce problème, un autre médicament, la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP ou Fansidar) a été introduit à grande échelle dans les années 70 en Asie du Sud-Est et au début des années 90 en Afrique. Dans un premier temps, la SP s'est révélée extrêmement utile: elle est administrée en une seule dose et ne provoque que très rarement des effets secondaires. Mais l'optimisme a été de courte durée car en l'espace de cinq (05) ans seulement une résistance à la SP s'est développée dans une grande partie de l'Asie du Sud-Est, et elle touche l'Afrique où elle se propage rapidement.

Aujourd'hui, dans de nombreux pays africains, le niveau de résistance à la chloroquine et à la SP est si élevé, que ces deux (02) sont devenus pratiquement inutiles.

Cette résistance est due à l'utilisation irrationnelle des molécules ainsi qu'à la mauvaise qualité des antipaludiques disponibles sur le marché. C'est ainsi qu'une étude pilote pour évaluer la qualité de la chloroquine et de la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP)), a été

¹ *Malaria Rapid Diagnostic Tests* <http://www.wpro.who.int/rdt/>

organisée par l'Organisation Mondiale de la Santé dans huit (08) pays africains : Gabon, Ghana, Kenya, Soudan, Mozambique, Mali, Tanzanie et Zimbabwe².

Dans chacun de ces pays, des échantillons de chloroquine en comprimés et en sirop et de Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) ont été recueillis à tous les niveaux de la chaîne de distribution (secteur public, secteur privé, et marché illicite). Les échantillons ont été analysés au Centre d'Assurance Qualité des médicaments en Afrique du Sud.

Selon les résultats du laboratoire portant sur l'ensemble des échantillons, la substance active était sous dosée dans une proportion allant de 20% à 67% dans les comprimés de chloroquine, de 5% à 38% dans les comprimés de (SP). Les défauts de dissolution des comprimés allaient de 5% à 29% pour la chloroquine, et de 75% à 100% pour le (SP).

La proportion des défauts constatés présentait de grands écarts entre les pays. La relation entre la qualité des produits et le niveau de la chaîne de distribution était peu significative. De même, il n'y avait guère de différence entre les produits importés et ceux fabriqués localement.

Les dérivés de l'Artémisinine et les Associations à base d'artémisinine

L'artémisinine et ses dérivés sont extraits d'une variété d'armoise (ou artémise) *Artémisia annua* ou *ghinghaosu*. Les vertus médicinales d'une infusion de *ghinghaosu* furent découvertes depuis plus de 2000 ans par les chinois pour baisser la fièvre et soulager d'autres symptômes associés au paludisme.

Aujourd'hui, il existe un consensus en faveur des associations à base d'artémisinine, dont les dérivés (artémether et artésunate) ont été inscrits sur la Liste 2003 des Médicaments Essentiels de l'OMS. Cette dernière a publié le 25 Avril 2002 un communiqué de presse pour engager les pays à adopter de nouveaux antipaludiques non résistants : les associations thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT). L'OMS recommande que les pays **entame cette transition dès que les niveaux de résistance dépassent 15% et que le changement soit opéré avant que la résistance n'atteigne 25%**.

L'OMS encourage également de **privilégier davantage la prévention du paludisme**, et de recourir à des mesures économiques avérées comme les moustiquaires imprégnées d'insecticide.

La combinaison de 02 antipaludiques part du principe selon lequel la probabilité d'apparition simultanée d'une résistance à deux agents chimiothérapeutiques dont les mécanismes d'action sont différents est extrêmement faible.

L'artémisinine, ou ses dérivés, entraîne une disparition de la fièvre et de la parasitémie plus rapidement que tout autre antipaludique connu (chez 90% des malades la parasitémie disparaît dans les 48 heures), et ne provoque que peu d'effets secondaires. Cependant, les dérivés d'artémisinine ne devraient jamais être pris en monothérapie mais toujours en association avec un autre médicament. *ARGUMENT ?*: « *afin de préserver ce nouveau arsenal thérapeutique de l'apparition de résistances consécutives au contact entre les souches parasitaires et les dérivés de l'artémisinine en monothérapie* » .

Les associations à base d'artémisinine présentent plusieurs avantages : elles entraînent une guérison clinique et parasitologique rapide; elles n'ont induit à ce jour aucune résistance parasitaire connue; et elles sont généralement bien tolérées.

² *The quality of antimalarials. A study in selected African Countries OMS 2003 / ReMed n° 29.*

Cependant, compte tenu des effets observés chez les rongeurs et des données très limitées obtenues chez l'homme, il n'est pas recommandé d'administrer des dérivés de l'artémisinine au cours du premier trimestre de la grossesse.

Eu égard aux données dont on dispose actuellement sur l'efficacité et l'innocuité des antipaludiques les options thérapeutiques préconisées, sont les suivantes.

➤ **Artéméther plus Luméfantrine (Coartem®, Riamet®, Novartis)**

Il s'agit d'une **association fixe** d'artéméther et de luméfantrine³, la Luméfantrine, à l'instar des autres antipaludiques comme la Quinine, la Méfloquine et l'Halofantrine appartenant à la famille de des aryles-alcools aminés.

L'association « Artéméther plus Luméfantrine » a fait l'objet d'au moins 16 essais cliniques portant sur plus de 3000 patients, y compris des enfants de moins de cinq (05) 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 Plasmodium falciparum polypharmacorésistant lorsqu'elle est administrée à raison de six (06) doses pendant trois (03) jours. Pour l'instant, aucune réaction indésirable grave n'a été enregistrée et les études effectuées n'ont relevées aucun indice de cardiotoxicité⁴. Cependant, cette association n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou les femmes allaitantes, étant donné que son innocuité n'a pas été établie dans ces circonstances.

Il y a lieu de signaler que le **laboratoire suisse Novartis et l'OMS ont signé un accord de partenariat dans le cadre de l'initiative mondiale « Faire reculer le paludisme »**. Au terme de cette collaboration, Novartis cède à l'OMS à prix coûtant des packs spécialement conçus de Coartem® : 10 cents le comprimé, soit moins de 2,50 \$ le traitement complet pour adulte et sensiblement moins pour les enfants.

Conformément à cet accord l'OMS désignera un groupe d'experts qui examinera les demandes de Coartem® et distribuera le médicament par le biais des gouvernements des pays d'endémie et des ONG.

➤ **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 constate que sur les sites expérimentaux, l'efficacité coïncidait avec le faible niveau de résistance à l'Amodiaquine en ces lieux. Le taux de guérison parasitologique à 14 jours était de 90%.

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

³ *La seule association fixe disponible est le Coartem®, inscrite sur la liste des Médicaments Essentiels de l'OMS depuis Avril 2002.*

⁴ *Tamariya P. In vitro sensitivity of P. falciparum and clinical response to luméfantrine (benflumetol) and artemether. British Journal of Clinical pharmacology, 2000, 49 (5): 437-444.*

continuer à suivre l'évolution de la résistance à l'amodiaquine et surveiller l'impact de la résistance à cette molécule sur l'efficacité de l'association⁵.

➤ *Artesunate plus Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP)*

L'efficacité et l'innocuité de l'association « Artesunate plus SP » ont été évaluées dans le cadre de trois (03) essais cliniques randomisés, en double aveugle, avec groupe de placebo, effectués en Gambie, au Kenya et en Ouganda. Cette association a été bien tolérée et, comme dans le cas de l'association avec l'Amodiaquine, l'efficacité thérapeutique dépendait du degré de résistance à la SP existant avant l'essai. Ces études ont permis d'évaluer l'efficacité de la SP associée à l'Artesunate selon deux schémas posologiques différents : Traitement par l'Artesunate en une seule journée ou sur 03 jours. Le schéma thérapeutique de trois (03) jours s'est révélé plus efficace que celui d'une journée. 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 SP n'est pas encore compromise par la résistance des parasites⁶.

4. PALUDISME et GROSSESSE

Dans les programmes de lutte contre le paludisme, une attention particulière sera portée aux femmes enceintes (et aux enfants) du fait de leur vulnérabilité.

L'OMS recommande une approche en 03 volets pour la prévention et la prise en charge du paludisme pendant la grossesse.

- Moustiquaires imprégnées d'insecticide
- Traitement Préventif Intermittent (TPI)
- Prise en charge efficace des accès palustres

Moustiquaires imprégnées d'insecticides

Faire dormir les femmes enceintes et les nouveaux nés sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides permet de réduire à la fois le nombre de cas de paludisme et le taux de mortalité chez les femmes enceintes et leurs enfants.

Une étude portant sur une zone de forte transmission au Kenya a établi que les femmes qui dorment chaque nuit sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide pendant les 04 premières grossesses ont 4 fois moins d'enfants prématurés ou d'enfant ayant un faible poids à la naissance⁷.

⁵ *Les Combinaisons Thérapeutiques Antipaludiques. Rapport d'une consultation technique de l'OMS : WHO/CDS/RBM/2001.35.*

⁶ *Von Seidlein L. Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulfadoxine for uncomplicated malaria in Gambia children : a double blind , randomised, controlled trial, Lancet 2000, 355 : 352-357.*

⁷ *Approches au paludisme et à la grossesse :Fiche d'information préparée pour le réseau du paludisme et grossesse par le projet SARA.*

Des moustiquaires imprégnées doivent être remises aux femmes enceintes dès le début de leur grossesse lors de la première consultation prénatale (CPN), et leur utilisation doit être encouragée tout au long de la grossesse et pendant la période post-partum.

Traitement Préventif Intermittent (TPI)

Ce traitement permet de réduire nettement les conséquences négatives du paludisme pendant la grossesse. Il consiste à administrer à toutes les femmes enceintes au moins deux (02) doses de traitement préventif avec un antipaludique efficace lors des consultations prénatales (CPN). Le protocole est sûr et efficace : deux (02) doses de Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) données à toutes les femmes enceintes même sans symptômes représentent la nouvelle stratégie la plus prometteuse à ce jour dans les régions à transmission élevée du paludisme. Il est aussi recommandé de donner un supplément quotidien de fer et d'acide folique à fin de combattre l'anémie.

Prise en charge efficace des accès palustres

Pour le traitement des femmes enceintes souffrant d'infections paludéennes, l'on recommande la **SP** notamment parce que ce médicament peut contre carter les effets négatifs du paludisme chez les femmes enceintes et leur bébé.

La Quinine est un traitement efficace connu depuis longtemps chez les femmes souffrant de paludisme pendant la grossesse. Il existe toutefois des difficultés d'observance thérapeutique de la forme orale (3 prises par jour) et le coût du traitement représente également un inconvénient.

5. PROBLEMES DE MISE EN ŒUVRE DES STRATEGIES DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME

Dans de nombreux pays, la lutte antipaludique s'appuie sur un programme national qui élabore des directives de traitement (protocoles ou schémas thérapeutiques). Les critères de choix des molécules utilisées doivent prendre en compte :

- le niveau de résistance,
- les pays à adopter de nouveaux antipaludiques,
- le coût du traitement,
- la disponibilité des molécules.

Notez qu'il faut du temps pour modifier une politique pharmaceutique et introduire des changements il faut du temps pour. En effet, il faut trouver de nouvelles sources de produits et de financement, former du personnel et mettre en place des canaux de distribution. C'est pour cela que la démarche à adopter lors de l'introduction des ACT et des tests diagnostiques rapides doit tenir compte des capacités des services de santé à s'approprier ces nouveaux schémas thérapeutiques. De plus, la démarche ne peut être réalisée qu'avec l'aide d'un soutien financier international important et à long terme.

Ceci explique la réticence de certaines autorités sanitaires à introduire ces traitements dans leur protocole tant qu'ils n'ont pas de garanties quant à l'accessibilité financière et géographique des ACT et des bandelettes réactives. En effet, deux problèmes majeurs freinent la mise en œuvre des programmes de lutte contre le paludisme : le prix des produits et leur disponibilité effective. Aussi, tant que des mesures efficaces ne sont pas prises pour garantir une production en quantité suffisante de produits vendus à un prix accessible pour tous les malades, l'empressement dans l'introduction des nouveaux traitements par la

coopération internationale risque de se résumer à la distribution d'un traitement efficace issu de technologie avancée, mais trop cher.

Le Problème Financier

Le coût des associations à base d'artémisinine est actuellement beaucoup plus élevé que celui des médicaments précédemment utilisés : le coût du traitement d'un adulte à la chloroquine ou à la SP varie entre 0,10 et 0,15 US\$ alors qu'un traitement à base d'ACT est de l'ordre de 2,50 à 3,00 US\$.

Le prix d'une moustiquaire imprégnée est de l'ordre de 5,00US\$ et le prix d'un Test Diagnostique Rapide varie entre 0,5 et 1 US\$.

Dans la plupart des pays africains, cette nouvelle stratégie ne pourrait être mise en œuvre et être généralisée sans un soutien financier international important. Ceci pose le problème de la place à donner aux ACT dans la politique nationale du traitement du paludisme dans ces pays. C'est dans ce cadre qu'a été lancée en 1998 l'initiative « Roll Back Malaria (RBM) Faire Reculer le Paludisme ».

➤ *Roll Back Malaria (RBM) : Faire Reculer le Paludisme*

L'action globale de l'initiative 'Faire Reculer le Paludisme' a été lancée en 1998 par l'OMS, l'UNICEF, le PNUD et la Banque Mondiale. L'initiative proposée répondait à la demande de l'Organisation de l'Unité Africaine (OUA) à la communauté internationale à aider à faire face d'une manière efficace au problème de la malaria dans leur pays.

L'initiative RBM est un partenariat mondial rassemblant les pays touchés par l'endémie du paludisme, les agences de l'ONU, le secteur privé, l'industrie, les pays de l'OCDE, les banques de développement, les ONG, les institutions de recherche, et les médias.

L'initiative vise à réduire **de 50% d'ici l'an 2010 la mortalité du paludisme dans le monde.**

Le problème d'approvisionnement (Production)

L'offre actuelle en dérivés d'artémisinine n'est pas encore en mesure de répondre, tant au niveau des matières premières que du produit fini, à la nouvelle demande induite par la mise en place des nouveaux protocoles à base d'ACT. En effet, les productions se font à flux tendu et le nombre de laboratoires produisant des dérivés d'artémisinine de qualité, répondant aux normes de Bonnes Pratiques de Fabrication, reste limité.

De plus, il faut au moins six (06) mois pour que la plante *Artemisia annua* dont sont extraits les dérivés d'artémisinine arrive à maturité et il faut rajouter trois (03) à cinq (05) mois pour extraire, traiter le principe actif et fabriquer le produit final.

Actuellement, la culture et l'extraction en vue de la fabrication d'ACT se font essentiellement en Chine et au Vietnam. La production d'artémisine a également été lancée en Tanzanie et en Inde, mais la mise en place d'une production à grande échelle prendra du temps.

La forte augmentation de la demande en artémisinine a donc créé une forte tension sur le marché. Cette pénurie devrait se prolonger jusqu'en mars 2005 au moins⁸.

⁸ Communiqué de presse OMS/77 du 08 novembre 2004.

Compte tenu de ces contraintes, les pays désirant introduire une association dans leurs protocoles thérapeutiques nationaux doivent avoir une planification des achats et un système de distribution des médicaments performant.

En outre, il est conseillé de suivre les données sur de ces associations, comme tout nouveau médicament, à l'aide d'un système de Pharmacovigilance mis en place au moment de leur introduction⁹.

6. VACCIN ANTIPALUDIQUE

Compte tenu des différentes problématiques (la résistance aux anciens médicaments, le coût élevé des nouveaux traitements et la résistance qui guette les nouveaux médicaments) on comprend l'intérêt de tout mettre en œuvre afin de trouver un vaccin efficace. La mise au point d'un vaccin est désormais une démarche plus que nécessaire: elle est vitale pour toutes ces populations.

Dans ce cadre, il y a lieu de signaler les résultats prometteurs d'un essai d'un vaccin antipaludique auquel ont participé 2022 enfants de un à quatre ans dans la province de Maputo, dans le sud du Mozambique entre avril 2003 et mai 2004 . Le taux d'efficacité vaccinale contre la maladie enregistré est de 57,7%. Il est certes inférieur à celui conféré par les vaccins classiques de l'enfance, qui dépasse souvent les 80%, mais les résultats n'en sont pas moins très encourageants pour l'avenir car c'est la première fois, depuis près de 25 ans que l'on travaille sur des vaccins antipaludiques, qu'un vaccin antipaludique se révèle efficace contre la forme grave de la maladie chez l'enfant¹⁰.

Yacine Louz Pharmacien
Responsable des Activités Pharmaceutiques

⁹ *ReMed n°29 le traitement du paludisme face à la résistance aux antipaludiques, Dr Isabelle Marquet.*

¹⁰ *Communiqué de l'OMS du 14 octobre 2004 ; les résultats de l'essai clinique voir la revue The Lancet 16 octobre 2004.*