



Plateforme

PLATEFORME REGIONALE DE RECHERCHE CLINIQUE

THA

Bulletin d'information N° 14, Décembre 2013



Formation des formateurs

Du 10 au 11 septembre 2013, Entebbe, OUGANDA



Comité de rédaction:

Rédacteur en chef: Augustin Kadima Ebeja

Membres: Olaf Valverde ; Charles Wamboga ; Sylvestre Mbadinai ; Gédéon Vatunga ; Richard Laku ; Victor Kande et Nicolas Mbongo

Conseillers: José Ramon, Cecilia Schmid et Laurence Flévaud.

Adresse coordination de la Plateforme THA

Avenue Révolution No 4, quartier SOCIMAT

Kinshasa, Gombe

République Démocratique du Congo

Email: aebeja@dndi.org

Tél: 00243 81 081 22 38

Sommaire

EDITORIAL : **P.2**

DERNIERS EVENEMENTS SCIENTIFIQUES ET
INFORMATIONS DIVERSES : **P.3**

LES RENDEZ-VOUS SCIENTIFIQUES PREVUS
POUR 2014 : **P.9**

MISE A JOUR SUR LES RECHERCHES EN COURS : **P.10**

NECROLOGIE : **P.18**

BIENVENUE AUX NOUVEAUX MEMBRES : **P.19**

A PROPOS DE LA MOUCHE TSÉ-TSÉ : **P. 20**

PAROLE AU PERSONNEL SOIGNANT : **P. 22**

PUBLICATIONS RECENTES SUR LA THA : **P.24**

Editorial

Celui qui n'avance pas recule, dit-on souvent, mais qu'en est-il de notre Plateforme ? Depuis sa création en 2005, notre réseau s'est agrandi : de 5 pays membres au départ, il en comprend désormais 8, et plusieurs autres pays voudraient en faire partie, tels que le Gabon, la Guinée Conakry et la Côte d'Ivoire.

Au cours des 8 dernières années, la Plateforme THA a franchi des étapes majeures :

- Des formations ont été organisées pour les membres des comités d'éthique dans tous les pays, ainsi que les moniteurs, les médecins investigateurs, les techniciens de laboratoire et les infirmiers ;
- Treize bulletins d'information ont été publiés, ainsi qu'un document d'orientation sur l'évaluation éthique des projets de recherche en RDC ;
- Des réunions scientifiques, récemment en partenariat avec EANETT, et des réunions du comité directeur ont été organisées ;
- Différents partenaires ont apporté des contributions multiformes pour faciliter la réalisation des essais cliniques en cours.

Cependant, lors de la dernière réunion du comité directeur en juin 2013, des questions ont été soulevées sur les objectifs de la Plateforme THA. La tendance actuelle au sein des Ministères de la santé est de regrouper les programmes de lutte contre différentes



*Dr Augustin Kadima Ebeja ;
Coordinateur Plateforme THA*

maladies négligées et non de les garder distincts les uns des autres. Par conséquent, maintenant que des progrès ont été réalisés sur certains de nos objectifs initiaux, il faut les redéfinir en tenant compte du contexte actuel et de l'élimination de certaines maladies tropicales négligées (MTN).

Mais nous n'avons pas la vocation de tout faire à la fois, et nos moyens sont limités. D'un point de vue pratique, ce changement nécessiterait la création d'un partenariat avec les experts et les responsables des organisations s'occupant des autres MTN. L'Organisation Mondiale de

la Santé (OMS) a montré l'exemple en organisant une réunion annuelle avec les experts et les responsables des programmes de lutte contre la trypanosomiase humaine africaine et contre la lèpre en Afrique sub-Saharienne (voir résolutions dans l'article ci-dessous).

Nous pourrions aussi élargir notre champ d'action au-delà de la recherche clinique et inclure formellement des aspects épidémiologiques ou de santé publique, toujours avec pour objectif d'éliminer les MTN. Le débat est donc lancé, et tout le monde est appelé à contribuer à cette réflexion.

Ce quatorzième bulletin d'information vous tient aussi informés sur les derniers événements scientifiques associés à notre Plateforme, ainsi que sur l'état d'avancement des recherches en cours.

A tous nos fidèles lecteurs nous disons merci et nous souhaitons une heureuse année 2014.



Derniers événements scientifiques et informations diverses

A. Formation des formateurs sur la protection des sujets humains et sur les Bonnes Pratiques Cliniques à Entebbe

(Augustin Kadima Ebeja)



Partie pratique

Les formateurs doivent développer des compétences spécifiques pour transmettre les connaissances. Plusieurs techniques ont été présentées, allant de l'identification de la population ciblée pour la formation à la définition des objectifs de la formation.



La formation joue un rôle très important dans la mise en œuvre des études cliniques menées pour la Plateforme THA, non seulement parce que c'est une nécessité pour toute nouvelle technique, mais aussi parce que l'un des objectifs principaux de la Plateforme est de renforcer les capacités de recherche.

Avec le soutien financier de DNDi, PPD (Pharma Product Development) a organisé une séance de formation des formateurs en Ouganda du 10 au 11 Septembre 2013, dirigée par 5 membres de notre Plateforme THA (un de l'Ouganda et quatre de la RDC). Plusieurs pays africains ont participé à cette formation : le Kenya, le Malawi, le Mozambique, le Ghana, le Nigéria, l'Éthiopie, l'Afrique du Sud, l'Ouganda et la République Démocratique du Congo (RDC). La formation a été divisée en une partie théorique et une partie pratique.

Partie théorique

Il est essentiel que les formateurs maîtrisent parfaitement le sujet à enseigner, et puissent répondre aux questions qui leur seront posées.

La séance sur la protection des sujets humains et sur les Bonnes Pratiques Cliniques était divisée en 10 sections : 1) introduction sur la recherche clinique ; 2) documents d'orientation et de réglementation ; 3) responsabilités de l'investigateur ; 4) éthique ; 5) commission de contrôle institutionnel / comité d'éthique indépendant ; 6) consentement éclairé ; 7) sécurité / supervision de la sécurité ; 8) sources de la documentation, documents essentiels ; 9) produits d'investigation ; et 10) gestion de la qualité.

La préparation du matériel de l'étude, ainsi que la gestion du temps avant, pendant et à la fin de la formation jouent un rôle prépondérant dans la réussite de la formation.

Pour aider les participants à bien comprendre les procédures et les principes en cause, 6 groupes de travail ont été créés de 4 à 6 personnes chacun. Chaque groupe a travaillé sur un des thèmes abordés dans la partie théorique, avant de le présenter aux autres participants. Toute erreur éventuelle était corrigée à ce stade.

Conclusion

Le formateur, communément appelé facilitateur, est chargé de transmettre un message précis en fonction des besoins identifiés. Certaines règles simples permettent de bien communiquer : garder un contact visuel avec l'audience, ne pas rester figé, et surtout ne pas se tenir devant le projecteur.

Nous espérons que nos membres auront appris beaucoup plus de choses encore. Nous mettons tout en œuvre pour améliorer la qualité de nos formations, et nous espérons que les partenaires qui réclamaient ces formations feront désormais appel à ces formateurs formés.

B. 32^{ème} Conférence Générale du CSIRLT

Plus de 200 scientifiques étaient présents à la conférence intitulée *Recherche et contrôle de la mouche tsé-tsé et de la trypanosomiase pour une agriculture et un développement rural durables : promouvoir les partenariats et le programme*



PLATEFORME REGIONALE DE RECHERCHE CLINIQUE TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE THA



d'apprentissage dans le contexte de la renaissance africaine, qui s'est tenue du 8 au 12 septembre 2013 à Khartoum au Soudan. Les participants étaient des représentants des pays infestés de mouches tsé-tsé, d'organisations internationales, d'instituts de recherche et du secteur privé.

Le président du Comité d'organisation national du Soudan, le Dr Ahmed Abdul-Rahman, a accueilli les participants et a remercié l'Union Africaine pour avoir choisi le Soudan pour abriter la 32^{ème} conférence du CSIRT. Le Dr Sadou Maiga, Président du Conseil Exécutif du CSIRT, a présenté les activités du Conseil.

Le Directeur du Bureau Interafricain des Ressources Animales de l'Union Africaine (UA-BIRA), le Professeur Ahmed El-Sawalhy, a présenté les objectifs généraux de la conférence qui comprenaient l'échange d'informations, l'examen des technologies de contrôle des glossines et des trypanosomiasis, les stratégies et les options politiques, l'identification des lacunes scientifiques, et la formulation de recommandations pour les deux prochaines années. Il a remercié le gouvernement du Soudan pour avoir accepté d'accueillir la conférence.

Son Excellence Madame Rhoda Peace Tumusiime, Commissaire pour l'Économie Rurale et l'Agriculture à la Commission de l'Union Africaine, a exhorté les participants à se pencher sur les progrès réalisés dans la lutte contre les trypanosomiasis, car ces maladies continuent de causer de graves pertes économiques au sein des ménages ruraux en Afrique. La Commissaire a exhorté les pays africains à souscrire aux pactes nationaux et régionaux du Programme détaillé pour le développement de l'agriculture en Afrique (PDDAA), afin de s'assurer que le problème des glossines et des trypanosomiasis reçoive l'attention voulue. Elle a demandé aux pays africains d'inclure le contrôle des glossines et des trypanosomiasis dans leurs stratégies pour la réduction de la pauvreté. Elle a salué la Campagne panafricaine pour l'éradication de la mouche tsé-tsé et de la trypanosomiose de l'Union africaine (UA-PATTEC) d'avoir initié des projets qui ont produit des avantages importants pour les communautés rurales.

Le ministre soudanais de l'Élevage, des Pêches et des Pâturages, le Dr Fayçal Hassan Ibrahim, a décrit l'impact négatif des trypanosomiasis sur le développement rural de son pays, et a encouragé les scientifiques et les partenaires au développement à trouver une solution durable au problème.

La conférence a été officiellement ouverte par le Premier Vice-Président de la République du Soudan, Son Excellence Ali Osman Taha Mohammed. Il a souligné l'importance de la coopération interafricaine et le rôle du panafricanisme dans le développement de l'Afrique, ainsi que l'influence déterminante de l'élevage et de la protection du bétail contre les maladies sur la sécurité alimentaire. Le Premier Vice-Président a demandé aux plateformes telles que le CSIRT de maintenir leur engagement dans la lutte contre les glossines et les trypanosomiasis.

Au cours des 5 jours, 95 documents ont été présentés, dont 70 sous forme d'exposés oraux et 25 sous formes de posters. Les domaines couverts étaient la contribution des organisations internationales ; les rapports de la PATTEC et des pays ; les trypanosomiasis africaines humaine et animale; la biologie, le contrôle et l'éradication des glossines ; et l'utilisation des terres, l'environnement et la socio-économie.

Des lacunes persistent en matière de contrôle et d'élimination des glossines et des trypanosomiasis, mais le nombre de jeunes scientifiques africains engagés dans la recherche et les publications sur les glossines et les trypanosomiasis a augmenté. On constate aussi une synergie croissante entre les acteurs dans les pays endémiques, les organisations internationales, les instituts de recherche, les partenaires du développement, et le secteur privé dans la lutte contre les glossines et les trypanosomiasis, synergie facilitée par le plaidoyer efficace de l'UA-PATTEC.

Des progrès ont été réalisés dans le développement de nouveaux outils diagnostiques et de nouvelles thérapies. Le Dr. Veerle Lejon (IRD, France) a présenté une revue de l'interférence de la THA avec des tests du paludisme, certains tests produisant des taux élevés de faux positifs chez les personnes THA négatives. La recherche sur des méthodes non invasives de détection précoce de la trypanosomiose humaine africaine au deuxième stade reste une priorité.

La nécessité d'utiliser des associations de médicaments et des posologies appropriées pour le traitement de la THA a été soulignée. Le Prof. Mumba (RDC) a présenté une analyse des données existantes comparant les traitements de la maladie au stade I avec la pentamidine pendant 3 ou 7 jours. Il s'est ensuite félicité de l'engagement des pays sur l'élimination de la THA, attesté par la baisse de l'incidence de la maladie. Le Prof.



Matovu (Ouganda) a présenté une expérience importante basée sur le modèle d'élimination de Kaberamaido. Cependant, les pays à THA endémique ont été mis en garde contre tout relâchement de leurs efforts de surveillance de cette maladie. Les différents scénarios possibles ont été clairement décrits, grâce à une cartographie du risque de THA par Cecchi (FAO) et une présentation très complète sur les modalités de l'élimination selon l'OMS (Dr Franco).

Le profilage génétique des glossines a été présenté comme une étape vers le contrôle et/ou l'éradication des glossines à l'échelle de régions entières.

Les participants à la conférence étaient en faveur de l'intégration de la lutte contre les glossines et les trypanosomiasés à l'aide de méthodes adaptées aux circonstances. Ces méthodes sont la technique de pulvérisation séquentielle de l'aérosol, la pulvérisation au sol, les objectifs et écrans imprégnés d'insecticides, la technique de l'insecte stérile (TIS) et la chimiothérapie, efforts destinés à améliorer la santé humaine et animale. Le Prof Lehane (UK) a présenté une étude sur une nouveauté importante basée sur des mini-pièges pour les mouches tsé-tsé. Des suggestions ont été faites pour impliquer le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE) dans la formulation et la mise en œuvre des programmes de lutte contre les mouches tsé-tsé.

Les participants ont demandé à l'UA-PATTEC de jouer un rôle de premier plan dans l'identification des défis de gestion et de ressources auxquels sont confrontés les pays membres dans la lutte contre les glossines et les trypanosomiasés, et de proposer des solutions durables pour relever ces défis.

C. Validation de la politique nationale de lutte contre la THA au Tchad



L'atelier de validation de la Politique Nationale de Lutte contre la Trypanosomiase Humaine Africaine au Tchad a eu lieu les 18 et 19 septembre 2013 dans la salle multimédia du Centre d'Études et de Formation pour le Développement (CEFOD).

Les objectifs de cet atelier étaient :

1. L'examen du document proposé
2. La suggestion d'amendements éventuels
3. La validation du document final

La cérémonie d'ouverture était présidée par le Ministre de la Santé Publique, ainsi que le Représentant de l'OMS et le

Directeur Général de l'Institut de Recherche en Élevage pour le Développement (IRED).

Dans son allocution d'accueil, la Directrice de la Santé préventive et environnementale et de la lutte contre les maladies a brièvement décrit la situation épidémiologique de la THA au Tchad, avant de présenter le Programme National de Lutte contre la THA, ses objectifs et les raisons de sa délocalisation au sud du pays, proche des zones de transmission. Ce programme ne dispose d'aucun document de directive nationale. Les activités de lutte sont basées soit sur les instructions du Programme sous régional de lutte contre la THA de l'OCEAC, soit sur les directives de l'OMS. Compte tenu de cette carence au niveau national, un document de politique nationale de lutte contre la maladie du sommeil a été créé afin de définir les stratégies et les normes des interventions en vue de lutter efficacement contre cette maladie dans les différents foyers et d'éliminer la THA du Tchad.

Dans son discours d'ouverture, le Ministre de la Santé Publique a exprimé sa reconnaissance aux différents experts internationaux qui ont accepté de prendre part à cet atelier. Connue au Tchad depuis 1912, la maladie du sommeil reste un problème de santé publique majeur. En moyenne 369 nouveaux cas sont déclarés chaque année, ce qui, selon l'OMS, place le Tchad au troisième rang des pays endémiques derrière la RDC et la RCA. Après avoir remercié la Plateforme THA pour son rôle dans l'organisation de cet atelier, le Ministre de la Santé Publique a terminé son allocution en formulant le vœu que les contributions des participants puissent améliorer le document et le rendre le plus opérationnel possible dans l'intérêt des populations et de l'économie du Tchad.

Les trente-cinq participants ont poursuivi les travaux par la mise en place du Présidium de l'atelier.

Il s'en est suivi deux séries de communication. La première série était composée de trois présentations, « Prise en charge de la THA: évolution, diagnostic, traitement, et perspective » par le Dr Augustin Ebeja, « Épidémiologie de la THA », par le Dr Francis Louis, « Lutte anti-vectorielle et élimination de la THA », par le Dr Lisette Kohagne Tongue, dont les points importants sont décrits ci-dessous :

- Le terme trypanosomose regroupe la trypanosomiase humaine africaine (THA), la trypanosomiase américaine et la trypanosomiase animale africaine. La THA due à *Trypanosoma brucei gambiense* et *Trypanosoma brucei rhodesiense* sévit exclusivement en Afrique sub-Saharienne. Grâce aux efforts de lutte déployés, le nombre de nouveaux cas déclarés par an est en nette régression, même si des milliers de malades sont encore diagnostiqués en RDC et des centaines en Angola et au Tchad. Le nombre de nouveaux cas stagne depuis au moins trois ans malgré des activités régulières de dépistage et le traitement des malades. Le diagnostic se fait toujours en deux étapes, selon une stratégie mise en place dans les années 1970, avec d'abord un diagnostic sérologique suivi d'un diagnostic parasitologique pour confirmer le stade de la maladie. Le traitement utilisé est la pentamidine pour la maladie au 1^{er} stade, et NECT (*Nifurtimox Eflornithine Combination Therapy*) pour la maladie au 2^{ème} stade. D'autres molécules sont en cours d'étude pour améliorer le traitement. Le principal objectif de la plateforme THA, qui réunit huit pays (Soudan, Sud-Soudan, Ouganda, Congo-Brazzaville,



PLATEFORME REGIONALE DE RECHERCHE CLINIQUE TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE THA

RDC, RCA, Angola et Tchad), est de construire et renforcer les capacités et les méthodologies des recherches cliniques dans les pays où la THA est endémique. Ses différents axes d'activités sont le renforcement des capacités, les aspects réglementaires, la facilitation des recherches en cours, le plaidoyer et la communication. Les progrès réalisés à ce jour sont les formations des comités d'éthique, des moniteurs cliniques, des techniciens de laboratoire et des médecins. La plateforme THA publie un journal biannuel dans lequel toutes les activités de lutte contre la THA peuvent être publiées.

- Le cycle de transmission de la THA implique l'homme comme hôte principal, mais des animaux domestiques et sauvages peuvent aussi servir de réservoirs potentiels. Pour interrompre la chaîne de transmission, les réservoirs de parasites doivent être assainis chez l'homme, l'animal (domestique et sauvage) et le vecteur (la mouche tsé-tsé). L'objectif de la lutte contre la THA est d'éliminer la maladie comme problème de santé publique, c'est-à-dire de réduire son incidence à moins d'un cas par an pour 10.000 habitants exposés d'ici à 2020, et d'éliminer totalement la maladie (soit 0 cas/an) d'ici à 2030. Il existe 3 types de foyers : les foyers à transmission élevée à très élevée (zones déclarant en moyenne au moins 1 nouveau cas par an pour 1.000 habitants), les foyers à transmission modérée (zones déclarant en moyenne au moins 1 nouveau cas par an pour 10.000 habitants, mais moins d'un nouveau cas pour 1.000 habitants), et les foyers à transmission faible à très faible (zones déclarant en moyenne au moins 1 nouveau cas par an pour 1.000.000 habitants, mais moins d'un nouveau cas pour 10.000 habitants). Les foyers de transmission modérée n'existent pas au Tchad.
- La lutte anti-vectorielle (LAV) est une étape nécessaire dans le processus d'élimination de la THA, car la réduction du vecteur permet d'interrompre le cycle de transmission et contribue à l'assainissement du réservoir de parasites chez les glossines, l'homme et les animaux. Il existe diverses méthodes et outils disponibles pour cette lutte contre le vecteur. Toutes ces méthodes sont efficaces, bien qu'elles aient chacune leurs inconvénients propres, et le choix de l'une ou l'autre est basé sur des critères tels que le type d'endémie et les espèces de glossines présentes. Le rapport coût/efficacité est meilleur lorsqu'au moins deux méthodes sont utilisées en même temps. La lutte anti-vectorielle est une activité pluridisciplinaire dont la réussite dépend de l'intervention de tous.

La deuxième série de communication, intitulée « La situation de la THA au Tchad », présentée par Peka Mallaye, décrit la prévalence de la maladie, le nombre de foyers, les efforts de lutte accomplis à ce jour, les contraintes, et les principaux défis.

Ces deux séries de communication ont chacune été suivies d'une séance de discussion.

Le Dr Louis a présenté le document à valider, et des modifications ont été apportées directement sur le document suite aux commentaires et suggestions des participants.

Les recommandations émises pour l'amélioration du document étaient :

1. Impliquer des vétérinaires dans la Plateforme
2. Ajouter un sommaire

3. Ajouter un paragraphe sur les résultats attendus
4. Renvoyer le paragraphe sur les généralités en annexe
5. Revoir la numérotation des paragraphes
6. Renvoyer le paragraphe sur les stratégies d'intervention de l'OMS en annexe, excepté les algorithmes
7. Définir les notions de dépistage passif et dépistage actif
8. Définir la notion d'échec thérapeutique
9. Développer davantage le paragraphe sur la mobilisation des communautés en incluant le plaidoyer
10. Expliquer le système de surveillance énoncé dans le document

Toutes les modifications apportées ont été adoptées et le document a été validé à l'unanimité. La version finale du Document de politique nationale sur l'élimination de la trypanosomiase humaine africaine du Tchad sera mis à la disposition de tous.

D. Réunion annuelle des responsables des programmes de lutte contre la lèpre et contre la trypanosomiase humaine africaine



L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a organisé cette réunion du 11 au 13 novembre 2013 à Yaoundé au Cameroun afin de contribuer à la réduction du poids social et économique de la lèpre et de la trypanosomiase humaine africaine dans la région africaine de l'OMS.

Au total, 78 participants ont pris part à ces trois jours des travaux pour :

- Analyser les caractéristiques épidémiologiques de la lèpre au niveau des districts et de la THA dans les foyers endémiques de la Région ;
- Analyser les indicateurs de suivi et d'évaluation, et les nouvelles fiches de rapport ;
- Prendre connaissance des plans stratégiques régionaux de lutte contre la lèpre et la trypanosomiase ;
- Se mettre d'accord sur un cadre régional de travail pour la coordination de la prise en charge des cas de lèpre et de la THA dans la région africaine ;
- Faire des recommandations pour intégrer correctement la lèpre et la THA dans le paquet des interventions intégrées de lutte contre les maladies tropicales négligées.

Notre Plateforme THA a contribué aux discussions en mettant l'accent sur la recherche clinique comme un des outils devant permettre l'élimination de ces deux maladies négligées.

Les défis et priorités retenus pour la THA sont les suivants :

1. Compléter l'analyse situationnelle dans les 7 pays où la



- situation est toujours inconnue : Burundi, Éthiopie, Gambie, Libéria, Mozambique, Niger, et Sénégal.
2. Consolider la mise en œuvre d'un contrôle adapté et des mesures de surveillance dans les Systèmes Nationaux de Santé par le renforcement des capacités des équipes sanitaires locales pour le diagnostic et la prise en charge de la THA.
 3. Maintenir l'approche associant les équipes mobiles et les structures de santé existantes dans les zones de forte endémicité : Angola, République Centrafricaine, Tchad, Côte d'Ivoire, Congo, République Démocratique du Congo, Guinée Conakry et Ouganda.
 4. Établir une coordination efficace avec les services vétérinaires et les services de gestion des ressources naturelles s'occupant des animaux domestiques, sauvages, et du contrôle du vecteur et des réservoirs.
 5. Soutenir la recherche sur les nouveaux outils afin d'accélérer le processus actuel de contrôle et promouvoir la participation des services de santé à la surveillance et au contrôle de la THA en vue de garantir et prolonger les résultats acquis.

Les défis et les priorités retenus pour la lèpre sont les suivants :

1. Faire un inventaire des structures de base à retenir pour l'intégration ;
2. Renforcer d'une manière coordonnée les capacités des structures de base à intégrer l'ensemble des activités ;
3. Associer le dépistage de la lèpre et celui de la THA lors des consultations dans les centres de diagnostic et traitement de la THA ;
4. Établir des directives et former le personnel des CDT/THA sur la mise en œuvre concomitante des activités lèpre-THA ;
5. Renforcer la capacité des équipes mobiles THA à effectuer le dépistage de la lèpre au cours des enquêtes de masse sur la trypanosomiose dans les foyers ;
6. Intégrer d'autres maladies tropicales négligées aux activités des équipes mobiles THA ;
7. Assurer un mécanisme de coordination au niveau pays entre tous les acteurs impliqués dans la lutte contre les maladies tropicales négligées.
8. Amener les partenaires à s'inscrire dans la vision des politiques nationales en matière de lutte contre les maladies tropicales négligées.

Notre Plateforme a été présentée comme un modèle de renforcement des capacités. Néanmoins, nous insistons sur le fait que la mobilisation des ressources pour la recherche doit continuer si l'élimination des maladies tropicales négligées doit devenir une réalité. La recherche a contribué et continuera de contribuer à la réalisation de cet objectif.

E. Recherche & développement pour les maladies affectant les populations les plus pauvres : Analyse et impact du modèle DNDi après 10 ans

Tiré du communiqué de presse.

[Paris, France & Genève, Suisse – 5 décembre 2013]

Les coûts réels et estimés du développement des nouveaux traitements (combinaisons de traitements existants ou nouvelles entités chimiques) et les leçons apprises des modèles collaboratifs publics/privés La fondation DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative ou initiative Médicaments contre les Maladies Négligées) célèbre



aujourd'hui son dixième anniversaire à l'occasion d'une réunion scientifique à l'Institut Pasteur (Paris, France) intitulée 'La meilleure science pour les populations les plus négligées : où en sommes nous dix ans plus tard ?', organisée conjointement avec l'Institut Pasteur et Médecins Sans Frontières (MSF), en collaboration avec la revue scientifique PLOS. DNDi publie à cette occasion un rapport sur les enseignements de dix années de recherche et de développement (R&D) pour de nouveaux traitements, en s'appuyant sur un modèle sans but lucratif efficient et centré sur les besoins des patients. Ce rapport coïncide avec les discussions qui ont actuellement lieu à l'OMS avec l'ensemble des États membres sur les 'projets pilotes', destinés à mettre en évidence la faisabilité et la pérennité des approches collaboratives et ouvertes de R&D pour satisfaire les besoins de santé des pays en développement.

Le rapport de DNDi, intitulé 'Une approche innovante de R&D pour les patients négligés : dix années d'expérience et d'enseignements' met en exergue des pistes concrètes permettant d'envisager des mécanismes durables pour développer et mettre à disposition des outils de santé dans les pays en développement. Ce rapport rappelle les quatre fondements majeurs d'un modèle de R&D innovant et ouvert : le patient au cœur des choix scientifiques, l'accès libre aux connaissances et l'accès des patients aux traitements, l'indépendance financière et scientifique, et des partenaires publics et privés solides et complémentaires, y compris dans les pays endémiques.

DNDi a été créé en 2003 pour combler les lacunes en matière de R&D pour certaines maladies négligées. Or, malgré les progrès accomplis au cours des dix dernières années, une publication récente dans le Lancet Global Health décrit le manque toujours persistant de nouveaux traitements pour les maladies négligées. Entre 2000 et 2011, parmi tous les nouveaux médicaments et vaccins autorisés pour toutes les maladies, seuls 4% concernaient en effet les maladies négligées, alors que celles-ci représentent 11% du poids de la morbidité mondiale, tandis que les progrès effectués concernent principalement les reformulations de médicaments existants. Parmi les nouveaux médicaments, seuls 1% concernaient les maladies négligées.

DNDi a été créé à l'initiative de MSF et nous voyons déjà des résultats concrets, avec une amélioration de l'état des patients et plus de vies sauvées sur le terrain, déclare le Dr Joanne Liu, Présidente de MSF International. 'MSF est fier de renouveler son engagement vis-à-vis de DNDi pour les années à venir, à la fois en termes de financement et de collaboration sur le terrain.'



PLATEFORME REGIONALE DE RECHERCHE CLINIQUE TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE THA

En dix ans, DNDi a établi 350 collaborations dans 43 pays, dont 20 avec des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques, et plus de 50 avec des universités et des instituts de recherche. Avec ses partenaires, DNDi a conduit 25 études cliniques (de la Phase I à la Phase IV après l'enregistrement) et a renforcé les capacités de recherche dans les pays endémiques, notamment en créant des plateformes de recherche clinique. Ces efforts ont conduit à la mise à disposition de six nouveaux traitements pour le paludisme, la maladie du sommeil, la leishmaniose viscérale et la maladie de Chagas. DNDi a réalisé des investissements significatifs dans la recherche translationnelle ou de transfert, ainsi que dans l'accès aux bibliothèques de composés et aux données, afin d'identifier des médicaments-candidats, dont 12 sont actuellement en phase de développement préclinique et clinique.

'Nous sommes convaincus de la pertinence et du rôle de l'Institut Pasteur et de son réseau international dans la recherche en amont sur les maladies négligées, et notre décennie d'engagement auprès de DNDi va prendre une nouvelle dimension', souligne le Professeur Christian Bréchet, Président de l'Institut Pasteur. 'En effet, les connaissances fondamentales sur ces maladies et la recherche translationnelle ont encore beaucoup à apporter à la science dévolue à ces patients.'

Depuis sa création, DNDi a réuni, grâce à des financements publics et privés, 277 des 400 millions d'euros nécessaires pour délivrer 11 à 13 nouveaux traitements d'ici 2018. L'analyse du modèle économique, basée sur des études de cas concernant des traitements déjà mis à disposition et des nouvelles entités chimiques en cours de développement, permet de décomposer les coûts de R&D de DNDi : 12 millions d'euros pour développer et suivre la mise en œuvre d'une association à dose fixe pour le paludisme (ASAQ – plus de 250 millions de traitements distribués par Sanofi) ; 6,8 millions d'euros pour développer une amélioration thérapeutique pour la maladie du sommeil (NECT –

désormais utilisée pour traiter 96% de tous les malades au stade 2 de la maladie) ; 11,5 millions d'euros pour développer une nouvelle combinaison thérapeutique pour traiter le kala-azar en Afrique (SSG&PM – 23'000 patients traités en Afrique de l'Est depuis 2010) ; et, pour le traitement par voie orale de la maladie du sommeil, 38,3 millions d'euros estimés pour le développement et l'enregistrement d'une nouvelle entité chimique (SCYX-7158) et 26,5 millions d'euros estimés pour le développement et l'enregistrement d'une entité chimique redécouverte (fexinidazole).

Sur la base de ces données, DNDi estime que les coûts de développement s'échelonnent de 6 à 20 millions d'euros (ME) pour une amélioration de traitements existants et de 30 à 40 ME pour une nouvelle entité chimique. Cependant, en tenant compte du taux d'attrition dans le domaine de la R&D pour les maladies infectieuses et du risque d'échec associé, le coût passerait de 10 à 40 ME d'euros pour un traitement amélioré et de 100 à 150 ME pour une nouvelle entité chimique. Par ailleurs, ces estimations ne tiennent pas compte des contributions en nature fournies par les nombreux partenaires de DNDi.

'Après dix ans, nous savons que lorsque nous nous orientons délibérément vers des modèles innovants, nous pouvons développer et délivrer des traitements sûrs, adaptés et abordables pour traiter les millions de patients affectés par les maladies négligées dans les pays endémiques, des patients qui n'auraient pas accès aux technologies de la santé parce qu'ils ne peuvent pas les payer', estime le Dr Bernard Pécoul, Directeur Exécutif de DNDi. 'Cependant, pour que la situation change de manière radicale, il nous manque encore des avancées capitales et nous devons consolider les succès du passé et créer des mécanismes réellement durables, y compris en termes de financement et de coordination, pour stimuler la R&D dans le domaine des maladies négligées.'

À PROPOS DE L'ÉVÉNEMENT ET DES PRIX ATTRIBUÉS À DEUX PROJETS DE DNDI

Pour célébrer son dixième anniversaire, DNDi et deux de ses partenaires fondateurs, l'Institut Pasteur et MSF, ont organisé conjointement une conférence scientifique à l'Institut Pasteur. L'événement, qui a réuni plus de 400 acteurs clés dans le domaine de la recherche et du développement sur les maladies négligées, y compris des scientifiques de renommée internationale, des développeurs de produits, des décideurs politiques et des organismes de la société civile, a exploré les avancées obtenues dans le domaine des maladies négligées au cours de la dernière décennie grâce à diverses initiatives innovantes, dont DNDi.

Lors d'une cérémonie spéciale, le prix du Projet de l'année et du Partenariat de l'année de DNDi ont été remis par le Comité scientifique et le Conseil d'Administration de DNDi. Le Projet de l'année a été attribué au Projet E1224 : la première étude avec contrôle placebo jamais réalisée chez des adultes souffrant de la maladie de Chagas. Il s'agit d'une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, et contrôlée, menée en Bolivie, et évaluant la sécurité et l'efficacité de E1224. Le Partenariat de l'année a été attribué au Programme sur le VIH pédiatrique, qui a réuni des partenaires clés pour produire rapidement un traitement antirétroviral 4-en-1 adapté aux nourrissons et aux jeunes enfants vivant avec le VIH.

Lors de cette conférence, DNDi et la revue scientifique PLOS ont lancé une collection spéciale en ligne, 'PLOS & DNDi: A Decade of Open Access and Neglected Tropical Diseases R&D', qui marque aussi le dixième anniversaire de PLOS, une revue en ligne en accès libre, qui a contribué à améliorer l'accès aux données sur la recherche sur les maladies négligées.



Rendez-vous scientifiques prévus pour 2014

Conférences, Réunions, Symposium sur la THA et les maladies négligées en 2014

Noms	Date	Lieu
6th Asean Congress of Tropical Medicine and Parasitology :Global Challenges in Tropical Diseases: Bridging Gaps and Building Partnerships http://www.actmp2014.com	March 5-7	Kuala Lumpur; Malaysia
16th International Congress on Infectious Diseases (ICID) www.isid.org/icid	Apr 2-5	Capetown, South Africa
British Society for Parasitology (BSP) Spring Meeting 2014 http://www.bsp.uk.net/news-and-events/bsp-events/bsp-spring-meeting-2014-cambridge-university/	Apr 6-9	Cambridge, UK
Geneva Health Forum http://ghf.globalhealthforum.net/	April 15-17	Geneva Switzerland
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)	May 10-13	Barcelona, Spain
MSF Scientific Day http://www.msf.org.uk/msf-scientific-day	May 23	London, UK
International Course on African Trypanosomiasis ICAT 6	June 16 – 28	Kinshasa, DRC
7th EDCTP Forum: "The partnership journey: New horizon for better health" http://www.edctpforum.org/	June 30-July 2	Berlin, Germany
II International Congress of Parasitology, ICOPA http://www.icopa2014.com/	Aug 10-15	Hotel Camino Real Mexico City, Mexico
Joint Annual Meeting, Swiss Society for Infectious Diseases SSI, Swiss Society for Hospital Hygiene SSHH, and FMH http://www.sstmp.ch/	August 28-29	Aarau, Switzerland
Joint Scientific Annual meeting HATPLATFORM-EANETT	September 16-18	Kinshasa, DRC
Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (RSTMH) http://www.rstmh.org/home	September 25-27	St Aldate's, Oxford
45th Union World Conference on Lung Health Barcelona.worldlunghealth.org	Oct 28 – Nov 1	Barcelona, Spain
ASTMH Meeting: 63rd Annual meeting http://www.astmh.org/Home.htm	Nov 2 – 6	Sheraton New Orleans; Louisiana USA



Mise à jour sur les recherches en cours

A. L'Université de Makerere et Astel Diagnostics ont développé conjointement avec six autres partenaires un test de dépistage simple permettant de détecter le parasite responsable de la maladie du sommeil chez la mouche tsé-tsé



COLLEGE OF NATURAL SCIENCES

KAMPALA, Ouganda – En collaboration avec le fabricant ougandais Astel Diagnostics Ltd et six autres organismes de mise en œuvre situés au Congo-Brazzaville, en RDC, au Malawi, au Sud Soudan, au Soudan, et en Tanzanie, l'Université de Makerere a développé avec succès un nouveau test permettant de détecter avec précision le parasite responsable de la maladie du sommeil chez la mouche tsé-tsé.

Le Professeur John Kiboko Enyaru du Département de Biochimie et des Sciences du Sport de l'Université de Makerere est l'Investigateur Principal et le Coordinateur du projet. Le projet a été financé par une bourse de recherche de 5 ans de la BMGF (Bill & Melinda Gates Foundation). 'Le nouveau Lateral Flow Test permet d'identifier les zones d'apparition potentielle de nouveaux foyers de la maladie du sommeil, et qui pourront dès lors être ciblées par une lutte anti-vectorielle afin de prévenir toute flambée de la maladie', a commenté le Prof. Enyaru.

La maladie du sommeil est une maladie tropicale



Le Professeur Enyaru supervise le travail effectué par les techniciens

transmise à l'homme par la piqûre d'une mouche tsé-tsé infectée (du genre Glossina). Les mouches tsé-tsé acquièrent l'infection lorsqu'elles piquent un homme ou un animal porteur du parasite pathogène pour l'homme. La maladie attaque le système nerveux central et peut être mortelle si elle n'est pas traitée. Chez les animaux domestiques, la maladie porte le nom de nagana (un terme Zulu signifiant 'être déprimé'), et entraîne dépérissement et perte de productivité. Trypanosoma brucei est le nom scientifique du parasite responsable de la trypanosomiase humaine africaine, aussi connue sous le nom de maladie du sommeil. Le but de ce projet était de développer un test capable de détecter facilement ce parasite dans les mouches tsé-tsé. Le test devait

être simple, sensible, spécifique, rapide, et facile à utiliser sans formation particulière. Astel Diagnostics (le collaborateur) a développé le Lateral Flow Test pour détecter T. brucei dans les mouches tsé-tsé en tenant compte de tous ces critères. Le test a ensuite été évalué conjointement avec six autres organisations.



Résultats du test effectué sur l'intestin moyen d'une mouche tsé-tsé de Dokolo en Ouganda
Résultats du Lateral Flow Test. Chaque bandelette représente un test effectué sur un intestin moyen. Le trait du haut est le témoin, et le trait du bas indique un résultat positif
Les trois bandelettes à droite montrent un résultat négatif

'Il nous fallait un test simple capable de détecter les trypanosomes dans les mouches tsé-tsé (le vecteur). Ce test sera commercialisé d'ici peu,' a dit le Dr James Thuo Njuguna, Directeur de la Production chez Astel Diagnostics en Ouganda.

Il existe trois sous-espèces de Trypanosoma brucei : Trypanosoma brucei gambiense, Trypanosoma brucei rhodesiense et Trypanosoma brucei brucei. La sous-espèce rhodesiense infecte l'homme et les animaux en Afrique de l'est et du sud, tandis que la sous-espèce gambiense est pathogène pour l'homme en Afrique de l'est et en Afrique centrale, mais son rôle chez les animaux est mal connu. La troisième sous-espèce, brucei brucei, est pathogène pour le bétail mais pas pour l'homme. Le Lateral Flow Test détecte les trois sous-espèces mais il n'est pas capable de les distinguer entre elles.

Ce test peut être utilisé pour cartographier et surveiller les foyers de mouches tsé-tsé porteuses du parasite de la maladie du sommeil, et les cibler en priorité pour la lutte contre les mouches tsé-tsé. Cet outil pourrait avoir une importance capitale pour les programmes tels que PATTEC (Pan-African Tsetse and Trypanosomiasis Eradication Campaign) et les aider à éliminer la maladie à la fois chez l'homme et chez les animaux.



Des techniciens analysent des échantillons recueillis sur le terrain

Le test a été développé pour remplacer le test actuel, inefficace et peu fiable. Il est bon marché, simple, et rapide. Les résultats peuvent être lus à l'œil nu en 20 minutes, et le test peut être effectué par un personnel ayant reçu une formation minimale.

Membres participants

- Investigateur Principal - Prof. John Kiboko Enyaru - Département de biochimie et des sciences des sports, Collège des sciences naturelles, Université de Makerere, Ouganda
- Dr Mubarak Mustafa – Institut de Recherche en Médecine Tropicale, Khartoum, Soudan
- Dr Yassir Mohammed - Institut de Recherche en Médecine Tropicale, Khartoum, Soudan
- Dr Erneo Ochi – Ministère des Ressources Animales et de la Pêche, Juba, Sud Soudan
- Dr Yatta Samuel - Département des Sciences Fondamentales, Université de Juba, Sud Soudan
- Dr Nicolas Mbongo - Laboratoire National de Santé Publique, Congo-Brazzaville
- Dr Philemon Mansinsa – Programme National de Lutte contre la THA, Kinshasa, RDC
- Prof. John Chisi - Collège de Médecine, Université du Malawi
- Prof. Enock Matovu – Professeur adjoint, Collège de Médecine Vétérinaire, Université de Makerere, Ouganda
- Dr Vincent Alibu - Conférencier (Biochimie), Collège des sciences naturelles, Université de Makerere, Ouganda
- Dr James Thuo Njuguna et Prof. Vinand M Nantulya - Astel Diagnostics
- Dr. Imna Malele – Institut de Recherche sur les Mouches Tsé-tsé et la Trypanosomiase, Tanga, Tanzanie

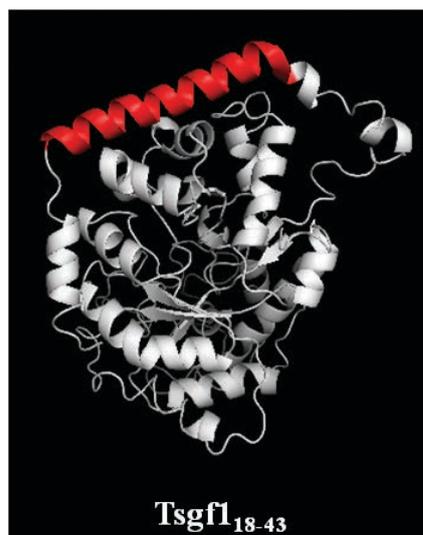


B. Étude sur la réponse immunitaire de l'homme aux antigènes de la glande salivaire des glossines et applications à la lutte contre le vecteur

B. Emilie Dama, Sylvie Cornелиe, Martin Bienvenu Somda, Mamadou Camara, Zakaria Bengaly, Roger Kambire, Fabrice Courtin, Vincent Jamonneau, Philippe Solano, Anne Poinsignon, Franck Remoue, Adrien Marie Gaston Belem, Bruno Bucheton

Résumé

La salive des glossines, ainsi que de la plupart des arthropodes hématophages, est constituée de nombreux composés actifs dont la fonction première est d'interférer avec la réponse hémostatique de leur hôte. Des études ont montré que les anticorps dirigés contre certaines protéines salivaires immunogènes peuvent servir de biomarqueurs d'un contact direct homme-vecteur plus précis que les pièges. Les objectifs de cette étude étaient de (i) évaluer la réponse IgG anti-salive totale de *Glossina palpalis gambiense* comme biomarqueur de l'exposition aux glossines, et (ii) améliorer la spécificité de cet outil par l'utilisation de peptides synthétiques spécifiques. Pour ce faire, la salive de *Glossina palpalis gambiense* a été recueillie et la réactivité immunologique a été évaluée par un test ELISA indirect sur des échantillons de plasma humain provenant de foyers actifs de la Guinée et de foyers historiques du Burkina Faso, mais également d'individus non exposés aux glossines dans la ville de Bobo-Dioulasso. Des réponses anti-salive totale plus fortes ont été observées dans les zones infestées par les glossines. Cependant, des problèmes de spécificité ont été suspectés avec ce biomarqueur. Par la suite, une approche combinant la protéomique et la bioinformatique a permis d'identifier trois peptides spécifiques, candidats biomarqueurs potentiels issus de trois protéines salivaires de glossines. Il s'agit de l'adénosine désaminase



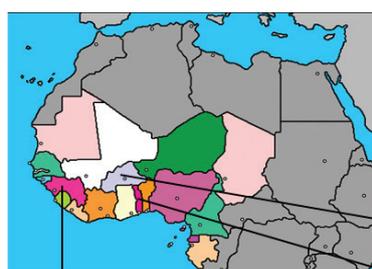
(Ada), le TsgfI (Tsetse Salivary Growth Factor I), et l'Antigène 5 (Ag5), réagissant spécifiquement avec le plasma des individus exposés à *Glossina palpalis gambiense* en Guinée. Les échantillons décrits ci-dessus ainsi que d'autres échantillons issus de zones non exposées du Sud Bénin et de Bordeaux en France ont été utilisés pour l'évaluation de ces biomarqueurs

synthétiques potentiels. Les résultats les plus prometteurs en termes d'antigénicité et de spécificité ont été obtenus avec le peptide synthétique défini sur un épitope de TsgfI (TsgfI₁₈₋₄₃).

Une bonne corrélation des réponses IgG vis à vis de ce peptide et de la salive totale, et une association significative entre les taux élevés d'anticorps anti-TsgfI₁₈₋₄₃ et le risque élevé d'être infecté par *T. b. gambiense* ont été observées. En conclusion, le biomarqueur d'exposition basé sur le peptide TsgfI₁₈₋₄₃ est un outil alternatif et/ou complémentaire aux approches entomologiques qui devrait permettre d'évaluer de manière plus efficace les campagnes de lutte anti-vectorielle.

Mots clés : Trypanosomiase humaine africaine, Trypanosoma brucei gambiense, glossine, salive, biomarqueur d'exposition, lutte anti-vectorielle, épidémiologie.

Illustration réponse immunitaire de l'homme, voir page 12.



Zone de l'étude



Guinée Conakry
 1:Forecariah
 2:Dubreka/Boffa



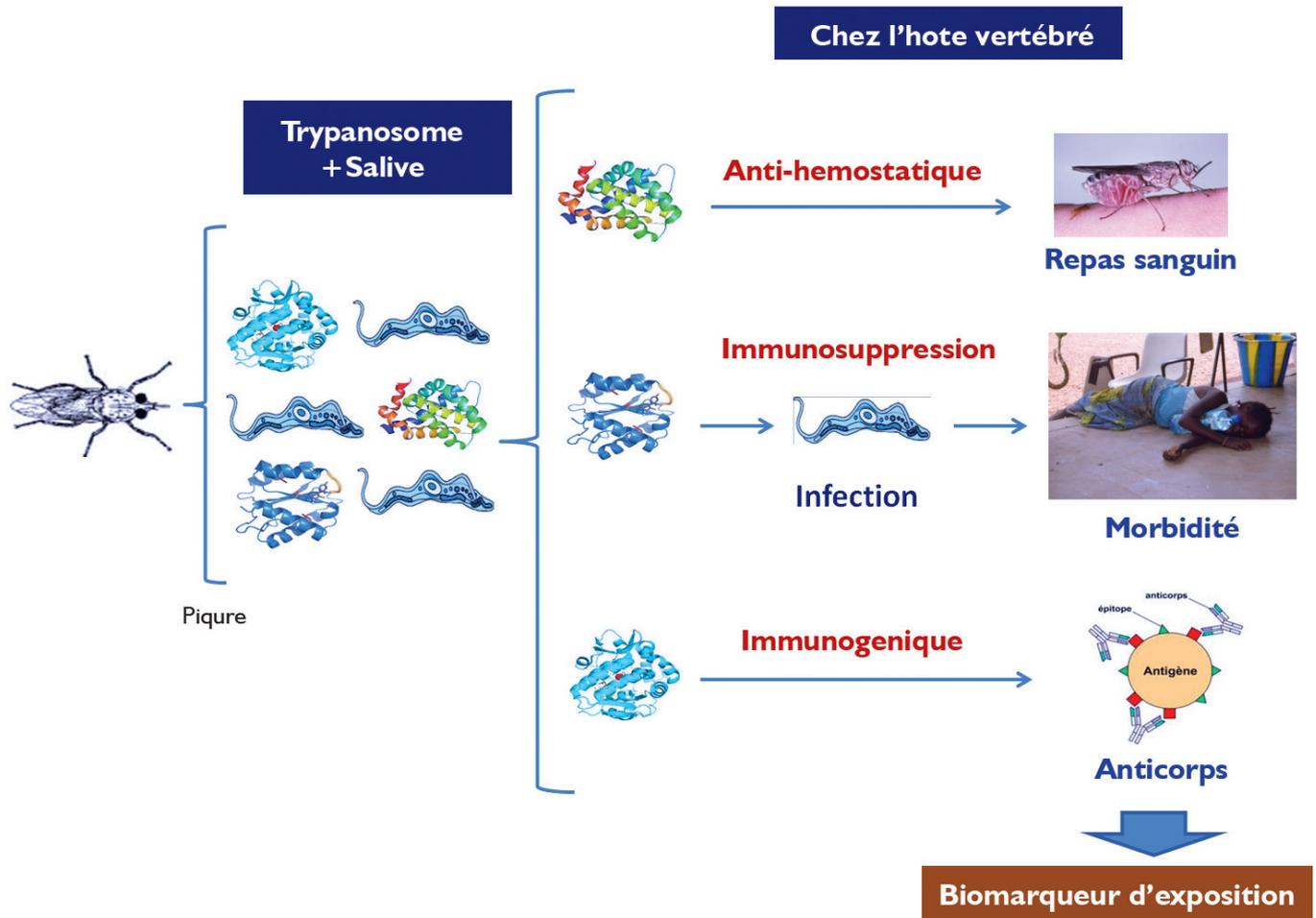
Bénin
 3: Sud Bénin



Burkina Faso
 4: Batie, 5: Loropeni, 6: Bobo



Schémas de la réponse immunitaire de l'homme aux antigènes de la glande salivaire



C. Kit de test moléculaire développé par Eiken et FIND, très performant pour le diagnostic de la maladie du sommeil à *Trypanosoma brucei rhodesiense* en Ouganda

Matovu E, Ojom J, Edielu A, Kitibwa A, Bieler S and Ndungu J

L'Université de Makerere et l'Hôpital de Lwala en Ouganda ont rapporté l'excellente performance du kit de détection Loopamp™ développé par FIND et Eiken Chemical au Japon pour le dépistage des patients infectés par *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Ce nouveau test fait appel à la technologie LAMP (loop-mediated isothermal amplification) pour amplifier l'ADN du parasite avec une sensibilité et une spécificité élevées. Le kit contient les réactifs séchés dans des tubes vides pouvant être stockés à température ambiante pendant au moins une année (Photo 1). Le matériel nécessaire est simple et peut fonctionner à l'énergie solaire, et le test peut être effectué par des techniciens

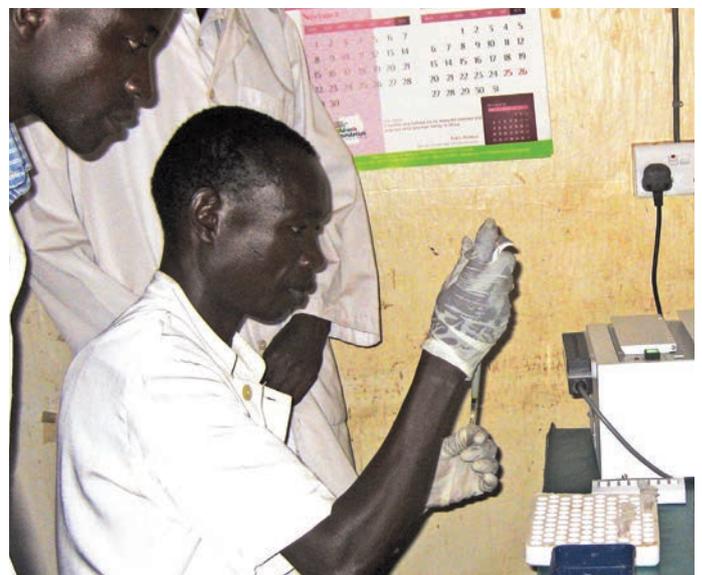


Photo 1: Un technicien effectuant le test LAMP pour la THA à l'Hôpital de Lwala en Ouganda



Des échantillons de sang ont été prélevés chez des patients atteints de trypanosomiase humaine africaine (THA) et chez des témoins provenant de zones endémiques. Après une lyse par SDS, des échantillons frais ont été utilisés pour effectuer un test LAMP sur le terrain à l'Hôpital de Lwala, où le matériel fonctionne à l'énergie solaire. Le sang restant traité par SDS a été déposé sur du papier filtre Whatman ordinaire, tandis que le sang non traité par SDS a été déposé sur des cartes FTA. Tous les échantillons ont été stockés individuellement sur du gel de silice à température ambiante, et testés par la suite à l'Université de Makerere à Kampala par LAMP et par SRA-PCR (*Serum Resistance Associated gene Polymerase Chain Reaction*) (Photo 2).



Photo 2 : Test LAMP pour détecter la THA à l'Université de Makerere en Ouganda

La sensibilité du kit de détection de *Trypanosoma brucei* Loopamp™ sur du sang frais dilué 10 fois et sur papier filtre était excellente, et sa spécificité était égale à 100%. Le kit était supérieur au test SRA-PCR, qui a produit un nombre significatif de faux négatifs. Ces travaux ont amélioré les perspectives de pouvoir un jour diagnostiquer la THA dans des zones endémiques retirées à l'aide d'outils simples et utilisables sur le terrain.

D. Nouvelles approches pour accélérer la lutte contre la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma brucei rhodesiense* en Ouganda

Matovu E, Mugasa C, Waiswa P, Kitibwa A, Boobo A, Kazibwe A and Ndungu J

Les derniers rapports indiquent que l'incidence de la trypanosomiase humaine africaine (THA) continue de baisser, et cette maladie figure désormais sur la liste des maladies en cours d'élimination de l'OMS. L'Université de Makerere en Ouganda a lancé un projet visant à accélérer ce processus grâce au dépistage et au traitement systématiques du bétail et des hommes. Le dépistage s'accompagne d'une lutte contre le vecteur de la maladie, la mouche tsé-tsé. Le but est d'éliminer la THA en utilisant des outils diagnostiques à la pointe de la technologie pour guider les interventions visant à éliminer les trypanosomes dans les réservoirs humains et animaux, tout en réduisant les phénomènes de transmission. Le dépistage des personnes dans le district de Kaberamaido dans l'est de l'Ouganda a été effectué à l'aide d'un microscope à fluorescence LED, la détection de l'ADN parasitaire étant réalisée avec le kit de détection de *Trypanosoma brucei* Loopamp™.

Le sang de patients présentant des symptômes pseudo-palustres persistants et pris en charge dans des centres sanitaires de niveau III-IV était déposé sur des lames de microscope et envoyé à l'Hôpital de Lwala, où il était examiné sous un microscope à fluorescence LED et soumis à un test de LAMP. Les résultats étaient ensuite envoyés aux centres de santé. Un dépistage actif de la trypanosomiase était effectué chez les animaux domestiques tous les trois mois. Les animaux infectés étaient traités avec le chlorure d'isometamidium et un insecticide en application externe pour lutter contre les mouches tsé-tsé.

Cette approche a permis de détecter un cas de THA sur une période de 3 mois. La trypanosomiase du bétail est un problème grave dans la région où s'est déroulé ce projet (Photo 1, p14). Une baisse significative de la prévalence globale de la trypanosomiase du bétail a aussi été observée lors du premier suivi. Par ailleurs, la proportion du bétail souffrant d'une anémie (hématocrite faible) due à la trypanosomiase et à d'autres maladies hémoparasitaires (principalement transmises par les tiques) a baissé.

L'examen du sang au microscope a montré que la babésiose, l'anaplasmose, et la theilériose sont aussi des causes fréquentes d'une faible hématocrite parmi le bétail du district, confirmant ainsi la nécessité de mettre en place un programme de lutte complet, s'attaquant aux problèmes clés nuisant aux moyens de subsistance des communautés et au bétail dans les zones endémiques. Ce projet fournit une preuve du concept d'une approche innovante pour l'élimination de la THA.



Photo 1: Le bétail dans l'est de l'Ouganda est un réservoir de *T. b. rhodesiense*, et les animaux atteints montrent des symptômes similaires à ceux observés chez l'homme.

E. Amélioration du diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine (THA) dans une réserve au Malawi

Biéler S, Lemerani M, and Ndung'u J

La maladie du sommeil (THA) à *Trypanosoma brucei rhodesiense* est endémique au Malawi, où elle sévit sous une forme plus chronique que dans les pays d'Afrique de l'est. Selon l'OMS, seuls 22 cas de THA ont été signalés au Malawi en 2011. La plupart des cas détectés semblent provenir de réserves naturelles dans les districts de Kasungu, Nkhotoakota, et Rumphi. Il s'agit généralement de THA au 2^{ème} stade détectée passivement.

En 2012 et 2013, la plupart des cas provenaient des centres de santé de Thunduwike et Malidade dans le district de Mzimba dans la région Nord du pays, des hôpitaux ruraux de Bolero et Katowo, ainsi que des centres de santé de Mwazisi et Chisimuka dans le district de Rumphi (Figure 1). Au contraire de l'Hôpital de District de Rumphi, qui se situe à environ 60 km de la réserve naturelle de Vwaza Marsh, ces centres de santé sont situés près des villages environnants, plus proches de la réserve naturelle. Cependant, les laboratoires ne disposent pas de l'équipement nécessaire

pour diagnostiquer la THA, ce qui retarde considérablement le diagnostic de confirmation effectué par l'Hôpital de District de Rumphi.

Le Ministère de la santé du Malawi, avec le soutien de FIND, renforce les capacités des centres de santé autour de la réserve naturelle de Vwaza Marsh, afin de détecter les cas de THA, en leur fournissant de nouveaux tests diagnostiques et en dispensant des formations appropriées. Ceci permettra de réduire le délai entre l'infection et le diagnostic de confirmation, augmentant ainsi les chances de détecter la THA au stade I, lorsque le traitement est plus efficace et moins dangereux. Ceci permettra aussi de réduire le coût pour les patients en termes de temps et de transport pour se rendre à l'Hôpital de District de Rumphi pour avoir un diagnostic. Ce projet viendra compléter d'autres projets prévus par le gouvernement du Malawi, ciblant les réservoirs du parasite (bétail et vecteur, la mouche tsé-tsé), en complément de l'initiative de PATTEC.

FIND et ses partenaires ont développé des nouveaux outils pour le dépistage de la THA dans les communautés, afin de confirmer la maladie et d'en déterminer le stade avant de commencer le traitement. Parmi ces nouveaux outils, on compte le robuste microscope à fluorescence iLED développé par FIND et Carl Zeiss GmbH, pouvant être utilisé en champ clair et en fluorescence. Ce

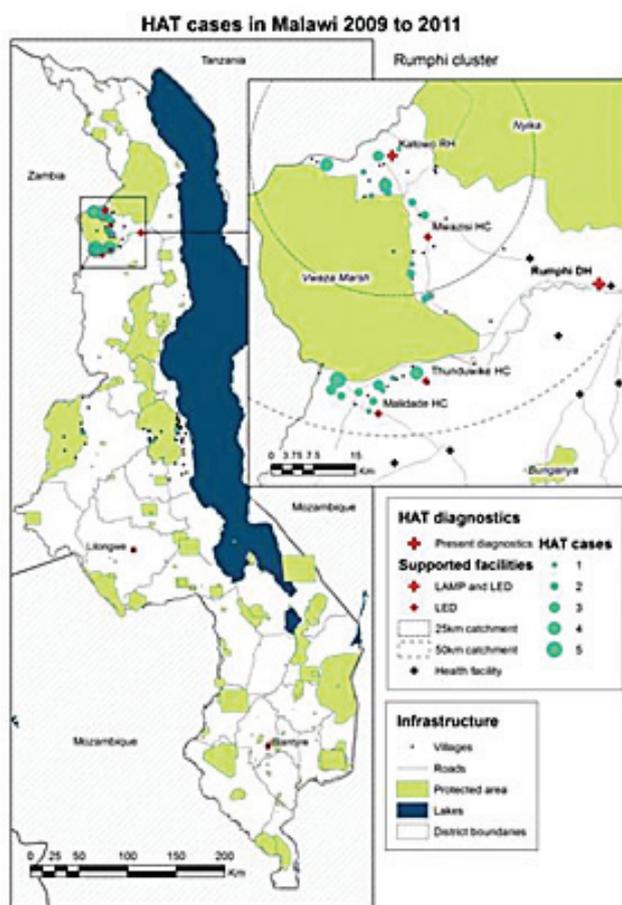


Figure 1: Carte du Malawi, montrant la réserve naturelle de Vwaza Marsh et les centres de santé adjacents. Le diagnostic et le traitement de la THA sont effectués pour le moment à l'Hôpital de District de Rumphi, à environ 60 km de la réserve.

microscope ne nécessite pas de chambre noire et peut fonctionner à l'énergie solaire. La sensibilité de la détection du parasite avec ce microscope est largement améliorée lorsque les échantillons de sang sont colorés avec l'acridine orange et examinés sous une lumière fluorescente. Le microscope a été approuvé pour une utilisation courante par le Ministère de la santé de la République Démocratique du Congo (RDC) en décembre 2012. En plus de la RDC, il a été introduit dans 13 sites dans le nord ouest et le centre de l'Ouganda et au Nigéria. Un autre outil diagnostique est un test moléculaire simple développé par FIND et Eiken Chemical au Japon et appelé test LAMP, qui détecte l'ADN du parasite dans des échantillons de sang. Le kit de détection de *Trypanosoma brucei* Loopamp™, évalué dans de nombreux sites en RDC et Ouganda, peut être utilisé dans un simple laboratoire par des techniciens n'ayant reçu aucune formation en biologie moléculaire. Les cas positifs détectés par cette méthode sont considérés comme étant très probablement infectés par le trypanosome, et le diagnostic est ensuite confirmé par une analyse parasitologique. Le matériel nécessaire pour un test LAMP peut fonctionner à l'énergie solaire, les échantillons de sang étant séchés et stockés sur papier filtre.

Enfin, le Ministère de la santé du Malawi et FIND ont lancé un service de diagnostic de la THA aux alentours de la réserve

naturelle de Vwaza Marsh, en fournissant le matériel nécessaire pour un diagnostic de routine, un microscope à fluorescence LED, et des tests LAMP. Un examen sur tube capillaire pour microhématocrite avec un microscope à fluorescence LED sera effectué chez les patients suspectés de THA dans les centres de santé de Mwazisi, Thunduwike et Malidade. Si le résultat est négatif, un échantillon de sang sera séché sur papier filtre et transporté par moto au Centre de Diagnostic de Katowo, où un test LAMP sera réalisé. Si ce résultat est positif, le patient sera adressé à l'Hôpital de District de Rumphi pour une confirmation parasitologique, un bilan du stade de la maladie et un traitement le cas échéant.

Le projet prévoit aussi la rénovation des centres de santé, la fourniture du matériel nécessaire pour diagnostiquer la THA et d'autres maladies présentes dans la zone, et la formation du personnel de laboratoire sur la microscopie à fluorescence LED et le test LAMP, à la fois localement et à l'Université de Makerere.

F. Deux tests rapides pour dépister la maladie du sommeil désormais commercialisés

I. Test SD BIOLINE HAT développé par FIND, ITM Anvers, et Standard Diagnostics

Le 6 septembre 2013, FIND, l'Institut de Médecine Tropicale (ITM) à Anvers en Belgique et Standard Diagnostics, Inc. (SD) de la République de Corée ont annoncé qu'un test rapide pour le dépistage de la trypanosomiase humaine africaine (THA) est à présent disponible pour un lancement à grande échelle. Le test a été introduit en décembre 2012 à Kinshasa dans la République Démocratique du Congo (RDC), après que les résultats d'une étude aient indiqué qu'il pourrait potentiellement changer de manière radicale la prise en charge de cette maladie. L'annonce a été faite après la signature d'un accord entre les trois partenaires, selon lequel ITM produira et fournira les antigènes parasitaires utilisés par SD pour fabriquer et lancer le test rapide, en collaboration avec FIND et d'autres parties prenantes. C'est une nouvelle très encourageante pour les personnes exposées au risque de cette maladie, et une étape importante dans le lancement de cet outil diagnostique.

Ce nouveau test, appelé SD BIOLINE HAT, est un test immunochromatographique rapide qui détecte les anticorps dirigés contre *Trypanosoma brucei gambiense*, le parasite responsable de plus de 90% des cas de maladie du sommeil. Il est bon marché (0,50 dollars US par test), très simple à utiliser, et peut être réalisé par des travailleurs de santé après une formation minimale, en utilisant du sang frais prélevé par une piqûre au doigt. Les résultats sont obtenus après seulement 15 minutes. Les résultats positifs devront être confirmés par d'autres méthodes. Ce test ne ressemble à aucun outil de dépistage utilisé actuellement, car il peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 mois à 40°C), et ne nécessite pas d'électricité ou d'équipement spécifique, ce qui signifie qu'il peut ainsi être utilisé dans des endroits très reculés, là où vivent la plupart des personnes infectées.



Le test SD BIOLINE HAT peut être commandé auprès de Standard Diagnostics (sales@standardia.com) au prix de 0,50 dollar US par test. Il existe aussi sous forme de kit contenant 25 tests, avec les accessoires nécessaires (tampons d'alcool, lancettes, pipettes capillaires en plastique et diluant).

Le développement du test rapide de dépistage de la maladie du sommeil est le résultat des efforts conjoints de FIND, IMT, MicroCoat Biotechnologie GmbH (Allemagne), l'Institut international de recherche sur le bétail (Kenya), l'Institut de neurologie tropicale (France), Médecins Sans Frontières (Espagne), le Programme National de Lutte contre la Trypanosomiase Humaine Africaine de RDC (PNLTHA, RDC), l'Institut centrafricain de recherche agronomique (ICRA, République centrafricaine), l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et Standard Diagnostics, Inc. (République de Corée). Ces travaux ont bénéficié principalement du soutien de la Fondation Bill & Melinda Gates, du Département du Développement International (DFID) du Royaume-Uni et de diverses autorités belges.

2. Test développé par IMT Anvers, INRB Kinshasa, et Coris BioConcept

Cet article a été transmis par les auteurs suivants : pour ITM Anvers :

Philippe Büscher et Marleen Boelaert ; pour INRB Kinshasa : Dieudonné Mumba et Pati Pyana ; pour Coris BioConcept : Pascal Mertens, Quentin Gilleman, et Thierry Leclipteux.

À la fin du 20^{ème} siècle, la THA à *T.b. gambiense* sévissait dans plusieurs pays d'Afrique de l'ouest et d'Afrique centrale. Grâce aux activités des programmes nationaux de lutte contre la THA, des agences de coopération bilatérales, des organisations non gouvernementales, et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), moins de 10.000 nouveaux cas ont été déclarés en 2012. Aujourd'hui, l'élimination de la THA comme problème de santé publique est désormais possible. La prévalence de la THA étant en diminution régulière, les budgets alloués au dépistage actif des populations risquent d'être réduits, et les centres de soins primaires jouent un rôle de plus en plus important dans la prise en charge des patients atteints de THA ainsi que dans la surveillance de la maladie.

Cependant, les outils diagnostiques doivent être adaptés, et la recherche sur un test diagnostique rapide (TDR) individuel et hautement spécifique, stable à température ambiante et pouvant être réalisé après une formation minimale, est désormais une priorité. Deux nouveaux tests diagnostiques rapides (TDR) pour la maladie du sommeil à *T.b. gambiense*, appelés HAT Sero-Strip et HAT Sero-K-SeT ont été développés conjointement par Coris BioConcept, une société belge de taille moyenne spécialisée dans le développement et la production de tests diagnostiques, et par

l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers. Ces deux tests ont été conçus pour être effectués sur du plasma ou du sang entier, les antigènes cibles étant un mélange de glycoprotéines variables de surface de *T.b. gambiense* LiTat 1.3 et LiTat 1.5.

La première évaluation des nouveaux TDR, effectuée sur des échantillons de plasma et de sang reconstitué de patients atteints de THA à *T.b. gambiense* et de témoins provenant de régions endémiques, a démontré le potentiel diagnostique des deux formats de TDR comparé à la trypanolyse immunitaire. Une étude de phase II ou cas-témoin sur leur précision diagnostique a ensuite été menée sur des échantillons cliniques provenant de cas bien caractérisés et de témoins issus de régions endémiques dans la République Démocratique du Congo (RDC), en comparaison avec un test de dépistage couramment utilisé pour détecter les anticorps (CATT sang entier), et un test complexe de dosage des anticorps utilisé par les laboratoires de référence (trypanolyse immunitaire). Cette étude a été réalisée sur approximativement 500 échantillons provenant de la Province de Bandundu, où la prévalence était de 0,18% sur 606.968 personnes examinées lors d'un dépistage actif. La trypanolyse a aussi été utilisée dans cette étude comme test de référence pour détecter les anticorps spécifiques dirigés contre les glycoprotéines variables de surface de *T.b. gambiense* LiTat 1.3 et LiTat 1.5. Cette étude a confirmé l'excellent potentiel diagnostique de HAT Sero-K-SeT. Un manuscrit sur les résultats obtenus a été soumis pour publication. Les tests HAT Sero-Strip et HAT Sero-K-SeT sont commercialisés dans le monde entier sous forme de bandelette ou d'un pack, avec ou sans matériel de prélèvement.

Les commandes et les tarifs peuvent être obtenus en envoyant un email à : sales@corisbio.com

Le test et la présente étude ont bénéficié du soutien du réseau NIDIAG (projet collaboratif) du 7^e Programme cadre de la Commission européenne.



Ce test a fait l'objet d'une publication récente : Büscher P, Gilleman Q, and Lejon V. (2013) Rapid Diagnostic Test for Sleeping Sickness N *Engl J Med* 368;11. doi: 10.1056/nejmc1210373



G. Les simulations d'exposition dans le système nerveux central de SCX-7158 issues des données de l'étude de phase I indiquent qu'une administration orale unique est suffisante pour obtenir une guérison totale de la maladie THA au stade 2 (POSTER LB2117)

Stephen Wring,¹ Eric Gaukel,¹ Robert Jacobs,² Sanjay Chanda,² Virginie Gualano,³ Eric Evène,³ Yves Donazzolo,⁴ Mathilde Latreille,⁴ Robert Don,⁵ Charles Mowbray,⁵ Antoine Tarrat⁵

Affiliations:

1. Scynexis Inc, Research Triangle Park, NC, USA
2. Anacor Pharmaceuticals Inc, Palo Alto, CA, USA
3. PhinC Development, Evry, France
4. Eurofins Optimed, Gières, France
5. DNDi, Genève, Suisse

Abstract : SCYX-7158 (AN5568) est un benzoxaborole disponible par voie orale utilisé pour le traitement de la trypanosomiase humaine africaine (THA) au stade 2 (SNC). Les premières études de détermination de la dose effectuées chez l'homme sont en cours, avec des doses uniques croissantes administrées à des sujets en bonne santé. Le but de cette sous-analyse intermédiaire des concentrations plasmatiques de SCYX-7158 après des doses orales uniques (20, 40, 80, 120, 160, 200 mg) est d'estimer la dose nécessaire permettant d'éliminer totalement le parasite avec une seule dose, grâce au maintien d'une concentration cible du médicament sous forme libre dans le SNC.

Chez l'homme, SCYX-7158 était bien toléré et la courbe de la concentration plasmatique en fonction de la dose était excellente. La moyenne géométrique de la demi-vie dans tous les groupes ayant terminé le traitement était égale à 325 heures/13,5 jours (fourchette 259-402 heures/10,8-16,8 jours), confirmant ainsi le bien-fondé d'un traitement à dose unique.

La posologie à dose unique permet d'éviter les échecs thérapeutiques dus aux problèmes d'observance du traitement lorsque celui-ci doit être pris pendant plusieurs jours. Des études *in vitro* sur l'activité trypanocide réversible de SCYX-7158 sur *T. b. brucei*, et des études d'efficacité sur un modèle murin de la THA au stade 2 ont permis d'établir la concentration efficace du médicament sous forme libre dans le SNC à une $SSC_{1(0-24h)}$ égale à 5,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ pendant plus de 5 jours. Les valeurs de la $SSC_{1(0-24h)}$ dans le SNC ont été calculées à partir des données sur la concentration plasmatique de SCYX-7158 au cours du temps chez l'homme, basées sur le rapport entre le taux de fixation aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* (fraction libre en fonction de la concentration 1,3-3,0% pour SCYX-7158 compris entre 1 et 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) et dans le cerveau de singes macaques cynomolgus (fraction libre 6,4% pour SCYX-7158 compris entre 0,5 et 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$), et le rapport entre la fraction libre mesurée dans le plasma et dans le cerveau chez la souris. La $SSC_{1(0-24h)}$ dans le cerveau prédite pour le premier jour du traitement augmentait proportionnellement à la dose, et dépassait la valeur cible après

une dose unique de 160 mg dose ($SSC_{1(0-24h)}$ dans le cerveau de 6,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$). Après une dose de 200 mg, la valeur prédite de $SSC_{1(0-24h)}$ dans le cerveau est restée supérieure à la valeur cible pendant 3 jours, et supérieure à la valeur moyenne de $SSC_{1(0-24h)}$ dans le cerveau mesurée sur 120 h pendant 5 jours. La dose unique prédite nécessaire pour que la $SSC_{1(0-24h)}$ dans le cerveau reste supérieure à la valeur cible pendant au moins 5 jours est égale à ~280 mg.

H. Évaluation des tests diagnostiques rapides (TDR) en association avec des prédicteurs cliniques et de laboratoire pour le diagnostic des maladies tropicales négligées chez les patients présentant une fièvre persistante (> 1 semaine) au Cambodge, au Népal, en République Démocratique du Congo et au Soudan.

NIDIAG (IMTA)

Depuis l'antiquité, la fièvre représente un défi diagnostique majeur. De nos jours, malgré de bonnes capacités diagnostiques, les maladies fébriles non différenciées restent un problème épineux pour les médecins. Dans les pays en voie de développement, le manque de personnel qualifié et d'équipement de laboratoire adéquat complique le diagnostic différentiel des maladies fébriles.

Ainsi, les cliniciens basent souvent leur diagnostic et leur traitement sur une approche empirique du syndrome, avec le risque de surestimer ou de sous-estimer la fréquence de certaines maladies. Les maladies tropicales négligées (MTN) contribuent largement au fardeau des syndromes fébriles persistant plus d'une semaine. Bien qu'elles aient un impact majeur sur les taux de mortalité et de morbidité majeure dans les zones tropicales, ces maladies sont rarement diagnostiquées dans les centres de soins de santé primaires.

L'objectif de cette étude multicentrique est d'améliorer le diagnostic des maladies tropicales négligées. Elle a démarré en avril 2013 et devrait durer 18 mois. Le critère d'inclusion dans l'étude est la présence d'une fièvre de plus d'une semaine chez des patients âgés d'au moins 5 ans.

I. Fexinidazole

Dans notre bulletin précédent (n°13), nous avons annoncé l'engagement de DNDi à ouvrir quatre nouveaux sites pour accélérer le rythme des inclusions. Trois nouveaux sites ont déjà été ouverts à Mushie dans la province du Bandundu, Katanda dans la province du Kasai Oriental et Isangi en province Orientale, et tous fonctionnent selon les mêmes règles que les cinq premiers. Le nombre des patients inclus au 31 Décembre 2013 est de 207 sur l'ensemble des neuf sites.



Nécrologie

Dr Augustin Kadima Ebeja



Le Dr ALLELUIA MUWANGA TEBE est décédé le 28 septembre 2013 à l'âge de 41 ans à Vanga en RDC.

On dit que c'est dans les moments difficiles que l'on reconnaît ses vrais amis. Parmi les nombreux témoignages de sympathie que nous avons reçus, j'aimerais vous faire partager le message spontané du Dr Didier Kalémwa.

« Ma dernière rencontre avec le Dr Alléluia remonte à la visite de monitoring que j'ai effectuée avec Stefan au début septembre 2013. Bien qu'il était en congé maladie à la maison, le Dr Alléluia est venu assister à nos deux réunions du début et de la fin de la visite de monitoring. Je le vois encore avec son sourire un peu affaibli par la maladie. Je me rappelle de notre conversation lorsque je lui ai dit qu'il devrait partir loin de Vanga après la fin de son traitement. Mais il m'a alors répondu qu'il ne pourrait pas quitter Vanga car sa femme devait accoucher très bientôt. Il avait tellement envie de voir son enfant, et voilà maintenant qu'il ne la verra jamais.

La mort, encore la mort, et toujours la mort est venue frapper ce jeune couple. La mort a pris un mari et un père. J'étais tellement certain qu'il recouvrerait sa santé et reprendrait ses activités à l'hôpital et au sein de l'équipe Fexi. La douloureuse nouvelle est arrivée comme un éclair dans un ciel serein pendant notre séance d'initiation à Mushie. Ce fut un choc pour tout le monde. L'équipe Fexi de Vanga vient perdre un co-investigateur qui aimait et assumait ses responsabilités de manière exemplaire. Le Dr Alléluia était le véritable bras droit de l'Investigateur.

Puisse le décès du Dr Alléluia être pour tous les membres de l'équipe Fexi à Vanga et ailleurs l'occasion de redoubler d'efforts pour exceller dans leur travail comme avait excellé le Dr Alléluia. Je garderai à jamais le souvenir d'un excellent chercheur au grand cœur. J'adresse mes condoléances au centre de santé de Vanga et à la grande famille Fexi, et que Dieu puisse leur apporter courage pour la suite des inclusions. Je présente aussi mes plus sincères condoléances à la veuve du Dr Alléluia, et que Dieu puisse lui apporter consolation et soutien. Didier »





Bienvenue aux nouveaux membres

Dr Lucia WILLIAM KUR, BDS, Msc
 Département des MTN
 Direction des services de médecine préventive
 Ministère de la santé du Sud Soudan
 Juba, Sud Soudan



Je suis le Dr Lucia William Kur Chol. J'occupe actuellement le poste de Directeur des Maladies Tropicales Négligées au Ministère de la santé de la République du Sud Soudan. Je suis une spécialiste de l'épidémiologie appliquée/de terrain, et je suis très impliquée dans la recherche. Mes compétences concernent la planification, la budgétisation, la mise en œuvre, le suivi et

l'évaluation des programmes de lutte contre les maladies. Pendant 12 ans, je me suis très largement consacrée à la gestion des

programmes de santé et de nutrition avec l'UNICEF, l'OMS, et le Ministère de la santé du Sud Soudan. Je dirige les programmes de lutte contre l'onchocercose et le trachome au Sud Soudan depuis 2007, et j'ai aussi dirigé les services de soins ophtalmologiques au Sud Soudan de 2010 à 2013.

Dr Pierre-Marie DOUZIMA
 Coordinateur du
PNLTH Ministère de la
 Santé Publique et de Lutte contre
 le Sida Bangui, RCA



Avant d'être nommé à son poste actuel, le Dr Pierre-Marie a travaillé plusieurs années comme expert du suivi-évaluation dans le Programme de lutte contre les infections sexuellement transmissibles, le SIDA et la tuberculose.

Nous avons aussi cinq nouveaux venus mais qui viennent réellement découvrir ce qu'est le monde. Ce sont des nouveaux nés dans les familles des médecins de la province de Bandundu, du Kasai et de la Province Orientale. Nous remercions en particulier Dieu pour un des bébés qui est la fille de notre feu Dr Alleluia.



1



2



3

Allege Muwanga
 née le 14 Octobre 2013 à Vanga
 Père : feu Dr Muwanga Alleluia
 Mère : Gertruide Benatsuna

1

Clément Nyembua
 né le 13 Décembre 2013
 Père : Léwis Kaninda
 Mère : Francine Ciasa

2

François Botalema
 né le 02 Décembre 2013 à Isangi
 Père : Franck Botalema
 Mère : Rachelle Ngalia.

3



4



5

Bénédicte Jeannette Ntumba
 née le 09 Décembre 2013
 Père : Mélchias Mukendi
 Mère : Gisele Kankolongo

4

Joyeuse Nganzobo,
 née le 27 Novembre 2013 à Bandudu ville
 Père : Pathou Nganzobo
 Mère : Bibiche Mvuntha

5



A PROPOS DE LA MOUCHE TSÉ-TSÉ

Extrait du cours de PATTEC « Glossines & Trypanosomoses »

DESCRIPTION

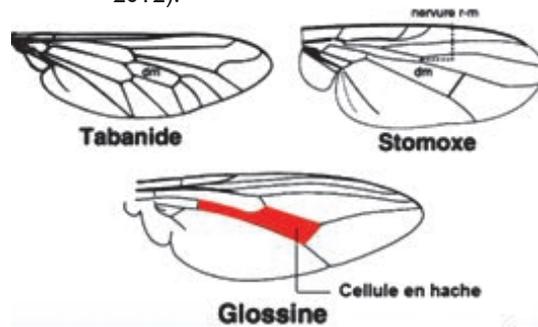
La glossine, communément appelée mouche tsé-tsé, est un insecte diptère (une paire d'ailes) avec une silhouette allongée assez fine. Sa taille (sans le proboscis) varie entre 6 et 16 mm selon les espèces ; sa trompe ou proboscis est horizontale et se situe dans le prolongement du corps. La couleur de la glossine est terne et varie du gris foncé au brun clair selon les espèces. La glossine ne présente jamais de couleur métallique. Elle est facilement reconnaissable au repos par ses ailes repliées l'une sur l'autre sur le dos comme les lames d'une paire de ciseaux (au lieu de former un angle vers l'extérieur avec le corps).



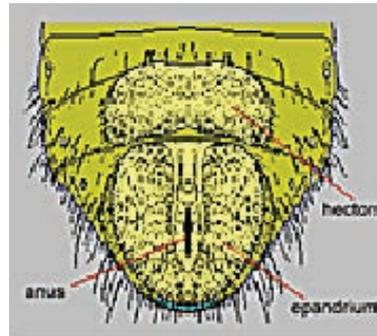
Mouche tsé-tsé au repos © Robert

- » La tête est très caractéristique. Outre les yeux composés, les pièces buccales ou proboscis (palpes maxillaires, labium, labre et hypopharynx) et les antennes, elle porte entre les deux yeux une articulation, dite suture ptilinale.
- » Le thorax porte une paire d'ailes, trois paires de pattes et une paire de balanciers ou haltères.
- » L'aile de la glossine est très caractéristique : en son milieu, les nervures dessinent un espace en forme de hache, dit «cellule en hache», qui permet d'identifier les glossines et surtout de les distinguer des tabanidés et des stomoxes. Les nervures des ailes forment un réseau dont l'aspect est caractéristique de la tsé-tsé :
 - la nervure 1 est très longue ;
 - les nervures 2 et 3 sont très rapprochées l'une de l'autre sur la totalité de leur longueur ;
 - la nervure 4 présente une partie basale très incurvée avant sa rencontre avec la nervure transverse antérieure ;
 - les veines et leurs intersections sont clairement homologues et font de l'aile de glossine une structure propice à l'étude de la morphométrie géométrique dont les applications sont multiples: taxonomie, étude du flux

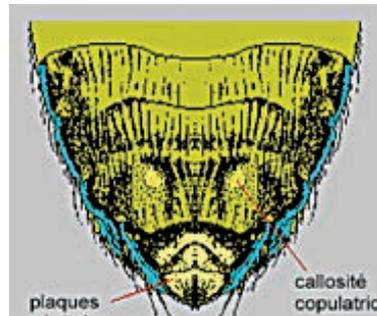
de gènes et identification des populations isolées pour la lutte antivectorielle (Solano et al., 2010; Kaba et al., 2012).



Aile de la glossine, très caractéristique (cellule en hache)



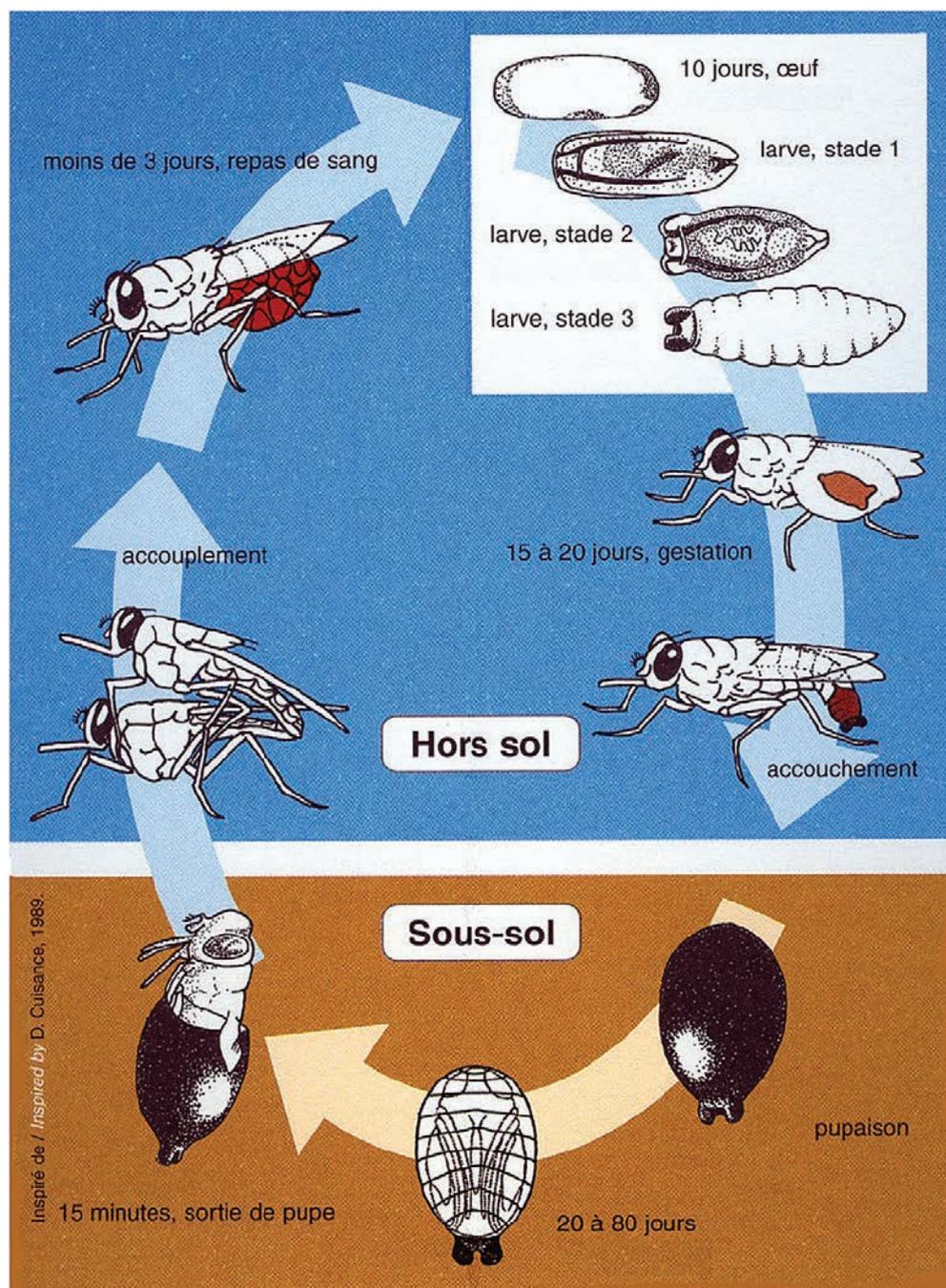
Extrémité abdominale (face ventrale) de la glossine mâle



Extrémité abdominale (face ventrale) de la glossine femelle

La structure du génitalia est utilisée dans la classification des espèces et des sous-espèces.

L'abdomen de la glossine se termine par les organes génitaux externes dont l'ensemble constitue le génitalia. Le génitalia mâle forme une structure arrondie appelée hypopyge à l'extrémité de l'abdomen (au repos, les organes de copulation sont repliés deux fois pour se loger contre la face inférieure du septième segment abdominal) tandis que le génitalia de la femelle est réduit à des plaques situées à l'extrémité du septième segment visible.



In Launois et al., 2004

Cycle de reproduction de la mouche tsé-tsé

BIO-ÉCOLOGIE

Les glossines des deux sexes sont hématophages. La femelle n'est fécondée qu'une fois dans la vie et son appareil génital est adapté à un mode de reproduction particulier, de type larvipare. Après environ dix jours de gestation, la femelle dépose la larve au stade 3 (L3) dans un endroit ombragé. La larve mobile s'enfouit dans le sol et s'immobilise. A ce stade, son tégument s'opacifie, durcit et prend une coloration brun foncé : c'est la pupa.

La durée de la pupaison varie selon la température et l'humidité du sol mais aussi en fonction de l'espèce considérée et du sexe. La jeune mouche adulte émerge du puparium selon un mode de

déhiscence circulaire, sa cuticule se chitïnise, et elle peut alors s'envoler à la recherche d'un hôte qui lui fournira son premier repas de sang. Entre l'émergence et ce premier repas, la mouche est dite ténérale.

C'est pendant cette période qu'elle est la plus réceptive à l'infection par le trypanosome si elle s'alimente sur un hôte infecté. L'accouplement se produit également dans les heures qui suivent son émergence. La première ovulation a lieu entre le 18^{ème} et le 20^{ème} jour. Les larvipositions suivantes s'effectuent à un rythme régulier, tous les 10 jours environ.

Le taux de reproduction de la glossine est relativement faible par rapport à celui des autres diptères. La durée de vie des glossines dépend de l'espèce, du biotope et de la saison. Elle est optimale pendant la saison des pluies. Les gîtes de reproduction sont généralement les endroits où la femelle trouve un lieu de repos diurne. Ils se caractérisent le plus souvent par un couvert végétal fournissant une ombre et une humidité relative suffisante pour l'éclosion des pupes. Quatre facteurs sont déterminants pour la survie des glossines : la chaleur (température comprise entre 25° et 30°), l'humidité, l'ombre et la nourriture. Toutefois, chaque espèce a des exigences qui lui sont propres.

La glossine passe la majeure partie de son temps au repos, consacré à la digestion ou à la gestation dans des endroits humides et sombres du gîte. Son vol normal se fait en va-et-vient, entrecoupé de pauses, dans une zone restreinte pendant un temps court, entre 5 et 30 minutes par jour. C'est un vol linéaire sur une distance qui dépasse rarement 300 mètres. Sa dispersion est maximale pendant la saison des pluies et minimale pendant la saison sèche où les individus se concentrent autour des zones restées humides. Elle peut également se disperser de façon passive en suivant les mouvements des troupeaux et/ou de véhicules.

Cette capacité de dispersion est à l'origine de la ré-invasion des zones traitées et de la dissémination des trypanosomes.



PAROLE AU PERSONNEL SOIGNANT

UNE EXPERIENCE RICHE D'ACCOMPAGNEMENT PAR SES PAIRS

Tiré du rapport de l'équipe de Bandundu à qui la mission d'accompagnement était confiée et qui comprenait l'investigateur principal Dr. NGANZOBO Pathou, le responsable infirmier YULU Jean-Pierre et la technicienne de laboratoire MUKANKEN Antho.

Dans le cadre de son projet d'essai clinique multicentrique « DNDiFEX004 », DNDi a pensé ouvrir des nouveaux sites dont celui de Mushie. Ainsi, une mission d'accompagnement de l'équipe du nouveau site a été initiée et l'équipe du site de Bandundu a été choisie pour assurer cet accompagnement, forte de son expérience de plus d'une année depuis le lancement effectif de ses activités, c'est-à-dire depuis le début des inclusions.

La mission a connu un appui technique et logistique de la coordination-nord du PNLTHA (Dr Florent Mbo et Martin Mulunda).

L'objectif général était de réussir le lancement des inclusions au site de Mushie. Pour cela, des objectifs spécifiques étaient définis pour chacune des trois grandes catégories des acteurs :

Pour les Investigateurs

- Parcourir ensemble le classeur de l'investigateur, expliquer l'importance de chaque rubrique y contenu et comment en assurer la bonne tenue ;
- Apprendre à interagir avec les différentes parties prenantes de l'étude pour résoudre des problèmes (Cardibase, Cardinal system, DNDi, Coordination du projet, etc.) tout en veillant au fait que le sponsor doit rester "en aveugle" ;
- Accompagner les investigateurs du site dans toute la procédure, allant du consentement éclairé à la mise sous traitement du malade en passant par les ECG et autres explorations ;
- Accompagner les investigateurs du site dans la gestion quotidienne des malades sous étude :
 - Evaluation quotidienne des malades hospitalisés



- Recherche active des événements indésirables
- Rapport des événements indésirables
- Gestion des événements indésirables graves (si présents)
- Préparation du suivi des malades
- Regard sur la gestion de stock surtout des intrants sensibles tels que les finances, les médicaments, disques Piccolo, etc.
- Privilégier la paix sociale et une franche collaboration avec tout le personnel impliqué dans l'étude.

- Précautions standards universelles et aspects liés à la gestion des déchets.

Au bout de 13 jours de travail ensemble, les accompagnants ont déclaré que « dans l'ensemble les membres de l'équipe avaient, chacun dans son domaine, les connaissances, les prérequis et les compétences nécessaires pour faciliter notre travail d'accompagnement telles que la volonté d'apprendre, la disponibilité, la patience, le sacrifice, l'assiduité et l'enthousiasme. »

Les équipes ont travaillé indistinctement les unes des autres et sous la supervision des investigateurs dans un esprit de collaboration, de respect et d'écoute créant ainsi une ambiance de confiance mutuelle.

Chaque point cité dans le terme de référence a été passé en revue, discuté et mise au clair pour tous, et des exercices pratiques ont été effectués pour mieux asseoir la matière.

Du point de vue logistique, le matériel et les infrastructures ont été vérifiés sur ce site. Les choses manquantes ont été signalées au logisticien de la Coordination du projet DNDi et à l'investigateur principal du site, qui ont trouvé les solutions appropriées.

Du point de vue technique, les insuffisances notées ont été corrigées et mentionnées pour un suivi particulier par l'investigateur local et l'équipe des superviseurs.

Les accompagnants ont déclaré en conclusion :

"Nous pensons, dans l'ensemble, avoir atteint les objectifs tels que déterminés dans le terme de référence et repris ci-dessus. Nous remercions vivement l'investigateur et toute son équipe pour avoir rendu facile et agréable notre séjour malgré l'intensité du travail, la forte pression et le chevauchement des activités. Notre impression est que le site a présentement le niveau requis et est prêt pour l'aventure « DNDIFEX004 »."

Pour les Techniciens de laboratoire

- Parcourir les procédures de laboratoire relatives à l'étude
- S'assurer que le réglage / configuration des appareils est au point (Piccolo, Microscope, Centrifugeuse, etc.)
- Attirer l'attention de l'équipe sur la bonne tenue des documents sources ;
- Accompagner l'équipe dans l'exécution des différents examens ;
- Attirer l'attention de l'équipe sur la gestion des intrants sensible et la prise de température ;
- Précautions standards universelles et aspects liés à la gestion des déchets ;
- Observance des mesures de biosécurité ;
- Respect de l'arbre de diagnostic de la THA conformément au protocole de l'étude ;

Pour les Infirmiers

- Revue des procédures de l'étude (Flow chart) ;
- Accompagner l'équipe dans les actes quotidiens de l'étude
- Accompagner l'équipe dans la gestion des médicaments et le remplissage des différents documents ad hoc ;
- Attirer l'attention de l'équipe sur l'importance de rapporter tout événement observé chez les malades ;



PUBLICATIONS RÉCENTES SUR LA THA

1. Abdulla MH, Bakhiet M, Lejon V, Andersson J, McKerrow J, Al-Obeed O, Harris RA. TLTF in Cerebrospinal Fluid for Detection and Staging of *T. b. gambiense* Infection. PLoS One. 2013 Nov 19;8(11):e79281.
2. Babokhov P, Sanyaolu AO, Oyibo WA, Fagbenro-Beyioku AF, Iriemenam NC. A current analysis of chemotherapy strategies for the treatment of human African trypanosomiasis. Pathog Glob Health. 2013 Jul;107(5):242-52.
3. Eyford BA, Ahmad R, Enyaru JC, Carr SA, Pearson TW. Identification of Trypanosome proteins in plasma from African sleeping sickness patients infected with *T. b. rhodesiense*. PLoS One. 2013 Aug 8;8(8):e71463.
4. Graf FE, Ludin P, Wenzler T, Kaiser M, Brun R, Pyana PP, Büscher P, de Koning HP, Horn D, Mäser P. Aquaporin 2 mutations in *Trypanosoma brucei gambiense* field isolates correlate with decreased susceptibility to pentamidine and melarsoprol. PLoS Negl Trop Dis. 2013 Oct 10;7(10):e2475.
5. Lejon V, Jacobs J, Simarro PP. Elimination of sleeping sickness hindered by difficult diagnosis. Bull World Health Organ. 2013 Oct 1;91(10):718.
6. Medlock J, Atkins KE, Thomas DN, Aksoy S, Galvani AP. Evaluating paratransgenesis as a potential control strategy for African trypanosomiasis. PLoS Negl Trop Dis. 2013 Aug 15;7(8):e2374.
7. Mitashi P, Hasker E, Ngoyi DM, Pyana PP, Lejon V, Van der Veken W, Lutumba P, Büscher P, Boelaert M, Deborggraeve S. Diagnostic accuracy of loopamp *Trypanosoma brucei* detection kit for diagnosis of human African trypanosomiasis in clinical samples. PLoS Negl Trop Dis. 2013 Oct 17;7(10):e2504.
8. Mukadi P, Gillet P, Lukuka A, Atua B, Sheshe N, Kanza A, Mayunda JB, Mongita B, Senga R, Ngoyi J, Muyembe JJ, Jacobs J, Lejon V. External quality assessment of Giemsa-stained blood film microscopy for the diagnosis of malaria and sleeping sickness in the Democratic Republic of the Congo. Bull World Health Organ. 2013 Jun 1;91(6):441-8.
9. Rotureau B, Van Den Abbeele J. Through the dark continent: African trypanosome development in the tsetse fly. Front Cell Infect Microbiol. 2013 Sep 18;3:53.
10. Uzureau P, Uzureau S, Lecordier L, Fontaine F, Tebabi P, Homblé F, Grélard A, Zhendre V, Nolan DP, Lins L, Crowet JM, Pays A, Felu C, Poelvoorde P, Vanhollebeke B, Moestrup SK, Lyngsø J, Pedersen JS, Mottram JC, Dufourc EJ, Pérez-Morga D, Pays E. Mechanism of *Trypanosoma brucei gambiense* resistance to human serum. Nature. 2013 Sep 19;501(7467):430-4.
11. Büscher P, Gillemann Q, and Lejon V. (2013) Rapid Diagnostic Test for Sleeping Sickness *N Engl J Med* 368;11. doi: 10.1056/nejmc1210373
12. WHO (2013) Control and Surveillance of Human African trypanosomiasis WHO Technical Report Series (TRS 984). Un comité d'experts réunis par l'OMS du 22 au 26 Avril 2013 a finalisé le "livre bleu", récemment publié en anglais et disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/95732/1/9789241209847_eng.pdf Ce manuel très complet remplace le rapport produit lors d'une réunion en 1995. La prise en charge de la THA a beaucoup évolué depuis, notamment grâce à l'apparition de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques, à l'engagement des pays à éliminer la maladie, et à la mise au point d'approches individualisées en fonction de la prévalence locale de la maladie.

La Plateforme THA et DNDi aimeraient remercier les partenaires suivants qui nous ont appuyé depuis 2003:

- Le Département pour le Développement international (DFID) du ROYAUME-UNI
- Le Ministère Hollandais des Affaires Etrangères (DGIS) / PAYS BAS
- L'Agence Française de Développement (AFD) / FRANCE
- L'Union Européenne - FP6
- Médecins Sans Frontières / INTERNATIONAL
- Medicor Foundation / LIECHTENSTEIN
- Le Ministère des Affaires Européennes et Etrangères (MAEE) / FRANCE
- La République et le Canton de Genève, Solidarité Internationale / SUISSE
- L'Agence Espagnole pour la Coopération et le Développement (AECID) / ESPAGNE
- L'Agence Suisse de Développement et de Coopération (SDC) / SUISSE
- Les Fondations privées suisses et des Donneurs Individuels
- Le Gouvernement allemand BMBF à travers le KfW (faisant partie du programme EDCTP2 soutenu par l'Union européenne) - ALLEMAGNE