



Plateforme

PLATEFORME REGIONALE DE RECHERCHE CLINIQUE

THA

Bulletin d'information N° 12, décembre 2012



Journée scientifique THA à Kinshasa RDC

6 Décembre 2012

Sommaire

2. SPECIAL INITIATION FEXINIDAZOLE **P.3**

3. DERNIERS EVENEMENTS SCIENTIFIQUES ET
INFORMATIONS DIVERSES **P.7**

4. UPDATE SUR LES RECHERCHES EN
COURS..... **P.15**

5. PAROLE AUX PATIENTS TRYPANOSOMES ET
PERSONNEL SOIGNANT **18**

6. LES PUBLICATIONS RECENTES
SUR LA THA **P. 19**

7. LES RENDEZ-VOUS SCIENTIFIQUES 2013
..... **P.20**

Comité de rédaction:

Rédacteur en chef: Augustin Kadima Ebeja

Membres: Olaf Valverde ; Charles Wamboga ; Sylvestre Mbadingai ; 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

Editorial



Dr Kadima Augustin ;
Coordonnateur
Plateforme
THA

A la fin de ce douzième mois de l'année deux mille douze, nous sommes heureux de vous proposer notre douzième numéro du bulletin d'information plateforme régionale THA.

Notre réseau (plateforme) a mis à profit ces douze mois pour concrétiser et atteindre certains objectifs spécifiques, dont le lancement de l'étude Fexinidazole, le lancement du premier test rapide pour le diagnostic de la maladie du sommeil et tant d'autres réalisations dont nous parlons ci-dessous.

Au travers de ce partage d'information, notre plateforme apporte sa pierre à l'ouvrage grandiose de faire sortir de l'oubli ces maladies négligées et surtout de contribuer à trouver des outils de prise en charge (diagnostic et traitement) des malades de la maladie du sommeil. Le rêve de l'élimination de la THA comme problème de santé publique deviendra tôt ou tard une réalité si nos efforts à tous ne se relâchent pas.

Au nom de tous les membres et partenaires de la plateforme THA, nous avons le devoir de dire merci à tous nos lecteurs et nous vous présentons nos vœux les meilleurs pour l'année 2013. Travaillons encore ensemble car le meilleur est à venir.

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) / HOLLANDE

Union Européenne - FP6

Médecins Sans Frontières / INTERNATIONAL

Medicor Foundation / LIECHTENSTEIN

Ministère des Affaires Européenne et Etrangères (MAEE) / FRANCE

République et Canton de Genève, Département Institutionnel, Solidarité Internationale / S

Agence Espagnole pour la Coopération et de Développement (AECID) / ESPAGNE

Agence Suisse de Développement et de Coopération (SDC) / SUISSE

Les Fondations privées Suisses et des Donneurs Individuels

2

SPECIAL INITIATION FEXINIDAZOLE

Enfin l'étude FEXINIDAZOLE a démarré.

IL ÉTAIT UNE FOIS DNDiFEX004...

Longtemps oubliée la maladie du sommeil a connu ces dernières années un intérêt particulier en terme de développement de nouveaux médicaments ou schéma thérapeutique et c'est grâce à la détermination et au travail assidu de DNDi et son réseau des partenaires (Plateforme THA et autres institutions). NECT est une belle illustration du résultat de ce travail; NECT est une association non seulement efficace mais aussi mieux tolérée par les malades dans le traitement de la maladie du sommeil mais celle-ci reste encore réservée à un personnel médical entraîné et la lourde logistique qui va avec en limite l'utilisation dans les structures des soins éloignées, mal équipées et dotées d'un personnel peu entraîné et paradoxalement, c'est dans ces genres de milieux que vivent la plupart des malades trypanosomés.

C'est dans ce cadre que DNDi avec ses partenaires s'est lancé dans l'ambitieux programme de développement d'un médicament oral pour le traitement de la maladie du sommeil, rencontrant par la même occasion le souci des chefs des programmes nationaux de lutte contre la trypanosomiase humaine Africaine réunis au sein de la PLATEFORME THA. Ces derniers avaient formulé comme recommandation aux chercheurs du réseau THA la mise à disposition d'un

traitement oral contre la THA et des outils diagnostics plus performants et d'utilisation plus facile même en milieux reculés.

Nous vous faisons grâce de toute la partie développement pré-clinique et des études de phase I pour nous concentrer sur la préparation et la mise en œuvre de cette étude pivotale phase II/III enregistrée sur www.clinicaltrials.gov sous DNDIFEX004.

Voici dans les lignes qui suivent les principales étapes suivies de la sélection des sites au lancement des inclusions :

I. Sélection des sites

Les sites ont tout d'abord été pré sélectionnés sur base des données épidémiologiques fournies par les responsables des programmes nationaux faisant partie de la Plateforme THA. Pour arriver au choix définitif des sites le processus suivant a été suivi

a. Visite des sites

Dans la période allant de juillet 2010 à mars 2012, les visites suivantes ont été effectuées:

- Bandundu, Vanga, Yasa-Bonga (RDC): Juillet 2011 par une équipe mixte PNLTHA/RDC, DNDi, Swiss TPH
- Batangafo (RCA) : Mai 2011 par une équipe mixte DNDi, MSF E
- Masi-Manimba (RDC): Juillet 2012 par une équipe mixte PNLTHA/RDC, Swiss TPH
- Yambio, Lui (RSS) : Octobre 2011 par une équipe mixte MoH (RSS), DNDi, Swiss TPH, HATPLATFORM, PNLTHA/RDC
- Yei (RSS): Avril 2012 par une équipe mixte DNDi, Swiss TPH, HATPLATFORM, PNLTHA/RDC
- Dingila (RDC): Septembre 2012 par une équipe mixte PNLTHA/RDC, DNDi, Swiss TPH

b. Prospection/sondage

Un travail de prospection/sondage a été fait dans les villages environnant certains sites pour déterminer si ces sites seraient capables d'inclure au moins 5 malades par mois. Ce travail a été réalisé en RDC et





- Rappel des notions de cardiologie et d'endocrinologie
- Rappel et démonstration de l'examen neurologique

2) Les infirmiers

- Précautions standards
- Préparation et administration du NECT
- Gestion des médicaments

3) Les techniciens de laboratoire

- Diagnostic THA, exercices pratique
- Pratique des examens spécifiques à l'étude (piccolo, numération, formule leucocytaires,...)
- Précautions standard

c. Réunion des investigateurs

La réunion des investigateurs a clôturé la série des réunions et formations relatives à la préparation de l'étude FEXI.

Elle s'est tenue à Kinshasa en juin 2012 et a réuni les investigateurs et les infirmiers responsables autour du sponsor DNDi appuyé dans la tâche par les équipes de Swiss TPH, Cardinal system et Cardibase. Lors de cette réunion, les investigateurs ont reçu la formation sur l'utilisation du e-CRF et ont échangé avec l'équipe de Cardinal system qui est le fournisseur du e-CRF. Toujours au cours de la même réunion, les investigateurs ont été formés sur l'utilisation du cardiographe portatif CARTOUCH et ont échangé avec l'équipe de Cardibase qui est le fournisseur de cet outil et qui s'occupera de la gestion ECG joint à l'e-CRF.

en RSS avec l'appui de la HAT PLATFORM, du PNLTHA RDC et de l'INRB avec le financement de DNDi.

Des prospections ont été réalisées autour des sites suivants:

- Vanga (RDC): Août 2011 par équipe PNLTHA
- Lui: (RSS): Février 2012 par équipe mixte PNLTHA/RDC, HATPLATFORM, MoH/RSS
- Yei (RSS): Avril 2012 par une équipe mixte MoH/RSS, PNLTHA/RDC, INRB/RDC et HAT PLATFORM

c. Sélection des sites

Au terme de ce processus de visites et prospections, les sites suivants ont été sélectionnés:

- 1) Bandundu (HGR Bandundu en RDC)
- 2) Batangafo (Hôpital de Batangafo MSF E en RCA)
- 3) Dingila (Hôpital de Dingila MSF Suisse en RDC)
- 4) Dipumba (CRT Dipumba en RDC)
- 5) Masi-Manimba (HGR Masi-Manimba en RDC)
- 6) Vanga (HE Vanga en RDC)

2. Formation des équipes des sites

Trois formations ont été organisées sur les thèmes suivants

a. Bonnes Pratiques Cliniques, Kinshasa Nganda Octobre 2011.

La formation a été animée par l'équipe de Swiss TPH en collaboration avec la HATPLATFORM.

Avant pris part à cette formation tous les investigateurs, tous les responsables des laboratoires ainsi que les infirmiers chefs des sites retenus.

b. Rappel THA et précautions standard universelles, Kinshasa Caritas Janvier 2012

La formation a été co animée par les équipes de PNLTHA, Swiss TPH, Hôpital Ngaliema, CNPP et MSF (Sylvie Puit)

Après le tronc commun fait des rappels sur la clinique de la THA et l'introduction aux précautions standard d'hygiène, les participants ont été séparés en trois groupes pour des formations plus spécifiques.

1) Investigateurs (Médecins)

- Rappel et démonstration de l'examen physique normal du malade

3. Réhabilitation des sites et équipement des sites



Afin de faciliter la réalisation de l'essai clinique en respectant les BPC et le standard international; DNDi a procédé à la réhabilitation des sites retenus qui pour la plupart sont ruraux (bâtiments d'hospitalisation, Laboratoires, Incinérateurs, Latrines, système d'approvisionnement en eau et électricité...). Les sites ont non seulement été réhabilités mais aussi équipés. Sur trois des six sites où l'internet n'existait pas, des Vsat ont été installés afin de permettre à ces sites comme aux autres d'utiliser le e-CRF et de rester en contact quasi permanent avec toutes les parties impliquées dans l'étude.

4. Visites d'initiation et lancement des inclusions



Enfin après ce long parcours, ont commencé la série des visites d'initiation et lancement des inclusions. À ce jour, trois des six sites ont reçu le feu vert pour commencer les inclusions. Le 07/10/2012 le 02001 signait son consentement éclairé à Vanga et marquant par la même occasion le début de la DNDiFEX004.

Nous ne finirons pas ces lignes sans mentionner la révolution introduite par DNDi à travers la DNDiFEX004 :

- L'usage du e-CRF; à ce jour c'est l'une des premières études si pas la première à utiliser cette technologie
- L'utilisation de l'analyseur automatique PICCOLO; à ce jour c'est l'une des premières études si pas la première à utiliser cette machine sous les tropiques

Nous saluons avec respect la grande équipe (à DNDi Genève, à Paris, à Kinshasa, sur les sites et partout dans nos institutions partenaires) qui a œuvré à la matérialisation de ce grand projet à qui nous souhaitons bonne chance.

Communiqué de presse

Un nouveau médicament oral testé pour la maladie du sommeil. Début d'une étude clinique de Phase II/III en République Démocratique du Congo et en République centrafricaine

[Genève, Suisse, et Kinshasa, République Démocratique du Congo le 6 décembre 2012]

Une étude clinique de phase II/III d'un nouveau médicament oral contre la maladie du sommeil vient de démarrer en République Démocratique du Congo (RDC), suivie prochainement de la République Centrafricaine, chez des patients atteints de la maladie au stade 2. L'étude, initiée par l'initiative Médicaments contre les Maladies Négligées (DNDi ou Drugs for Neglected Diseases initiative) et ses partenaires, testera l'efficacité et la tolérance du fexinidazole en comprimés, administré une fois par jour pendant 10 jours.

La maladie du sommeil, ou la trypanosomiase humaine africaine (THA), transmise par la piqûre de la mouche tsé-tsé, est mortelle au stade avancé si elle n'est pas traitée. Elle sévit dans les zones les plus reculées de 36 pays d'Afrique sub-saharienne. Bien que l'incidence de la maladie du sommeil soit actuellement en recul, elle retrouve

des niveaux épidémiques dès que les efforts de lutte se relâchent. Aujourd'hui, près d'un quart des patients sont des enfants de moins de 15 ans et la majorité des cas signalés en Afrique surviennent en RDC.

Les traitements actuels de la maladie au stade 2, lorsque le parasite franchit la barrière hémato-encéphalique, sont difficiles à administrer, car ils nécessitent des perfusions effectuées en milieu hospitalier. Les malades vivants dans des zones éloignées des structures de santé doivent souvent effectuer pour s'y rendre de longs déplacements, parfois de plusieurs jours et souvent à pied.

" Avec ce projet, nous franchissons une étape décisive pour les maladies tropicales négligées en montrant qu'il est tout à fait possible de faire progresser en recherche et développement pharmaceutique une nouvelle entité chimique offrant peut être demain une approche complètement nouvelle dans la prise en charge de la maladie du sommeil ", souligne le Dr Bernard Pécol, Directeur Exécutif de DNDi.

" En unissant les efforts et les compétences de tous nos partenaires scientifiques et médicaux, en particulier ceux des pays endémiques, nous pouvons aller de l'avant et développer des traitements adaptés à ces maladies ", a-t-il ajouté.

Le fexinidazole est le premier composé issu des efforts réalisés par DNDi dans le cadre du projet sur les nitroimidazoles, débuté en 2005 en étudiant à nouveau les travaux effectués sur cette classe de médicaments. Cette étude pivot de phase II/III vise à obtenir l'enregistrement pour un nouveau traitement de la maladie du sommeil due au parasite *Trypanosoma brucei* (T.b.) *gambiense* au stade 2 et au stade 1, ainsi que pour l'autre forme de la maladie du sommeil due à T.b. *rhodesiense*.

Si l'étude montre des résultats satisfaisants, le fexinidazole sera le premier médicament administré par voie orale utilisé à la fois pour les stades 1 et 2 de la THA. Il permettra alors d'éviter des procédures de dépistage et de traitement lourdes, nécessitant des ponctions lombaires systématiques chez chaque patient diagnostiqué afin de déterminer le stade de la maladie et ainsi choisir le traitement approprié.

" Nous avons grand espoir qu'avec ce nouveau médicament, la prise en charge de nos patients soit considérablement simplifiée ", explique le Dr Wilfried Mutombo du Programme National de Lutte contre

la Trypanosomiase Humaine (PNLTHA) de RDC, investigateur et coordinateur de l'étude clinique. " Par ailleurs, les investissements réalisés dans la rénovation des laboratoires et des salles d'hôpitaux, la formation du personnel soignant et l'introduction de technologies adaptées nous permettent de faire un rapport en temps réel pour chaque patient. Cette dynamique créée pour tout un groupe de professionnels spécialisés dans un environnement de recherche clinique désormais conforme aux normes internationales ", a-t-il ajouté.

L'étude est menée par DNDi en collaboration avec l'Institut Tropical et de Santé Publique Suisse (Swiss TPH), le Programme National de Lutte contre la Trypanosomiase Humaine (PNLTHA) de la République Démocratique du Congo et de la République centrafricaine, et Médecins Sans Frontières (MSF).

Le médicament est développé conjointement par le groupe pharmaceutique français Sanofi et DNDi: DNDi est responsable du développement pré-clinique, clinique et pharmaceutique, tandis que Sanofi est responsable du développement industriel, de l'enregistrement, et de la production du médicament par ses sites de fabrication.

L'étude prévoit le recrutement de 510 patients sur cinq sites cliniques en RDC et un site en République centrafricaine.

A propos de l'étude sur le fexinidazole

L'étude sur l'efficacité et la tolérance du fexinidazole est une étude pivot de non infériorité, multicentrique, randomisée, ouverte, de phase II/III. Le schéma posologique du fexinidazole consistera en une dose de 1800 mg (3 comprimés) une fois par jour pendant les 4 premiers jours, suivie d'une dose de 1200 mg (2 comprimés) une fois par jour pendant les 6 jours suivants (10 jours au total). Le traitement de référence, NECT, sera également administré pendant 10 jours : le nifurtimox sous la forme de 3 prises orales par jour pendant 10 jours et l'eflornithine avec 2 perfusions intraveineuses par jour (de 2 heures chacune) pendant 7 jours. Deux tiers des patients recevront le fexinidazole et un tiers recevra la combinaison NECT. L'étude évaluera la tolérance et l'efficacité du fexinidazole, avec NECT comme comparateur actif. NECT est actuellement le traitement de première intention pour la maladie au stade 2 et a notamment remplacé, depuis 2009, le mélarsoprol, un médicament à base d'arsenic. Le protocole de l'étude sur le fexinidazole a été revu par un groupe de travail éthique international créé par la Société Française et Francophone d'Éthique Médicale (SFFEM) avec le soutien de l'OMS. Il a par la suite été accepté par les autorités nationales et le comité d'éthique de Médecins Sans Frontières.

Financement de l'étude

Ce projet est financé par la Fondation Bill & Melinda Gates, Médecins Sans Frontières, l'Agence espagnole de coopération in-

ternationale pour le développement (AECID), le Département britannique pour le développement international (DFID), le Ministère français des affaires étrangères et européennes (MAEE), le GIZ au nom du Gouvernement fédéral de la République allemande, le Ministère néerlandais des affaires étrangères (DGIS), l'Agence suisse pour le développement et la coopération (SDC), ainsi que des donateurs individuels.

A propos de la maladie du sommeil

La maladie du sommeil (ou trypanosomiase humaine africaine, THA) est une maladie mortelle si elle n'est pas traitée, qui menace des millions de personnes dans 36 pays d'Afrique sub-saharienne. La maladie est provoquée par un parasite transmis par la mouche tsé-tsé et elle évolue souvent de manière asymptomatique pendant plusieurs années (stade 1), avant de passer au stade 2 lorsque les parasites traversent la barrière hémato-encéphalique et pénètrent le système nerveux central. Actuellement, avant même de traiter le patient, le stade de la maladie doit être déterminé sur un échantillon de liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire.

A propos de DNDi

DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative) est un organisme à but non lucratif de recherche et de développement visant à amener sur le marché de nouveaux traitements contre les maladies négligées, en particulier la maladie du sommeil, la maladie de Chagas, la leishmaniose, les infections aux vers filaires, le paludisme et le VIH pédiatrique. Depuis sa création en 2003, DNDi a développé six nouveaux traitements: deux associations antipaludiques à doses fixes (ASAQ et ASMQ), la combinaison thérapeutique Nifurtimox-Eflornithine (NECT) pour la maladie du sommeil au stade 2, l'association thérapeutique stibogluconate de sodium et paromomycine (SSG&PM) pour la leishmaniose viscérale en Afrique, une série d'associations thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale en Asie et une formulation pédiatrique de benznidazole pour la maladie de Chagas. DNDi a participé à la création de trois plateformes de recherche clinique : LEAP (Leishmaniasis East Africa Platform) au Kenya, en Éthiopie, au Soudan et en Ouganda; la Plateforme THA basée en RDC pour la maladie du sommeil; et la Plateforme de Recherche Clinique sur la Maladie de Chagas en Amérique Latine.

www.dndi.org

Contact pour les medias :

Violaine Dällenbach, Press & Communications

Manager, vdallenbach@dndi.org

Tél : +412290692 47/Portable: +41794241474



3 DERNIERS EVENEMENTS SCIENTIFIQUES ET INFORMATIONS DIVERSES

a) Formation sur les Bonnes Pratiques dans la recherche sur les mouches tsé-tsé et la trypanosomiase

Juba, Sud Soudan, 11-13 septembre 2012

Préambule

Une formation de trois jours a eu lieu à Juba au Sud Soudan, pour le personnel travaillant dans la recherche et la lutte contre la maladie du sommeil (voir ordre du jour ci-joint). L'objectif principal était de présenter les bonnes pratiques de recherche et cliniques au personnel médical du Sud Soudan. La formation a été officiellement ouverte par le Directeur Général de la Direction de la Lutte contre la Maladie du Ministère de la santé.

Bien que le nombre de cas de maladie du sommeil soit en baisse (rapports de l'OMS), le Sud Soudan est un des trois pays où l'incidence de cette maladie reste élevée. La formation était donc considérée comme nécessaire pour renforcer les capacités du pays de recherche et de lutte contre la maladie afin de maintenir les progrès réalisés.

Le premier jour a été consacré à une introduction à la recherche sur la trypanosomiase humaine africaine (THA) et son vecteur, la mouche tsé-tsé. Les options de lutte, les défis et les nouvelles limites de distribution du vecteur de la trypanosomiase humaine et animale africaine ont aussi été abordés lors de la formation.

Les participants ont reçu une introduction aux concepts de la bio-informatique et leurs applications cliniques. Les deux jours suivants ont été consacrés aux conférences et aux séances de travaux pratiques sur les BPC et les directives internationales; les rôles du personnel de l'étude et du promoteur, les comités d'éthiques; le consentement éclairé, les protocoles et les procédures opératoires standards; les documents essentiels (théorie et pratique); et les défis associés aux études cliniques menées dans les pays endémiques. La formation était soutenue conjointement par DNDi (*Drugs for Neglected Diseases Initiative*) et NIH/Université de Yale dans le cadre des programmes en cours sur le renforcement des capacités.

Au total, 21 participants du Ministère de la santé et de l'Université de Juba ont participé à la formation, dirigée par des animateurs très expérimentés : Augustin Ebeja, Grace Murilla, Caroline Masiga-Kithinji et Paul Mireji.

Objectifs de la formation

- Présenter la recherche au personnel du Ministère de la santé
- Renforcer les capacités du Sud Soudan pour mener des études cliniques

- Soutenir les efforts des pays pour créer un comité d'éthique opérationnel
- Aider le pays à identifier les besoins pour maintenir les progrès obtenus par les programmes de lutte contre la maladie du sommeil.

Résultats attendus

Une communauté potentielle de chercheurs fortement sensibilisés. Un personnel bien formé pour soutenir les études cliniques.

Sujets de discussion et perspectives d'avenir

Les mouvements de population dus à la guerre civile ont contribué à la propagation de la maladie du sommeil.

Les données sur l'espèce infectante et sa distribution ne sont pas connues à cause de l'absence d'activités de contrôle de la mouche tsé-tsé.

La THA a resurgi lorsque les promoteurs des activités de lutte contre la maladie (principalement des ONGs internationales) ont quitté le pays. Les cas les plus nombreux sont signalés dans la région Équatoriale. La Fondation Africaine de Recherche en Médecine (AMREF) et l'OMS planifient des activités de surveillance.

Le diagnostic de la THA reste problématique et les participants ont estimé que les capacités devraient être renforcées dans cette région. Il faut effectuer des formations sur la cartographie de la maladie, un aspect très important dans la planification des programmes de lutte. Le financement de la recherche et de la lutte est un obstacle.

Le taux de rotation du personnel au Ministère de la santé étant élevé, il faut augmenter le nombre de personnes formées afin de pouvoir remplacer celles qui quittent le programme de lutte contre la THA. La plupart des régions où sévit la THA étant inaccessibles, il est difficile d'atteindre les patients.

Quelques unes des solutions suggérées sont données ci-dessous :

- Organiser des cours de remise à niveau pour le personnel, y compris les médecins
- Augmenter la motivation
- Organiser un dépistage actif des populations à risque
- Créer des partenariats pour la recherche et les activités de lutte contre la THA
- Réactiver les mesures de contrôle des mouches tsé-tsé afin de briser le cycle de transmission de la maladie

D'autres problèmes non repris dans la liste ci-dessus ont été évoqués :

Problème	Solution suggérée
Personnel non adapté	Formation à court terme du personnel de niveau intermédiaire
Manque de moyens – soutien insuffisant du gouvernement	Développer des propositions de subventions
Stratégie de lutte contre la THA	Développer une stratégie concernant aussi le vecteur
La THA est prise en charge par des assistants médicaux	Renforcer les capacités; au moins 2 médecins avec un post-doctorat par an
Il existe des centres de prise en charge de la THA dans des hôpitaux où travaillent des médecins mais ceux-ci ne sont pas intéressés; manque de sensibilisation	Mener des campagnes de sensibilisation pour les médecins

En conclusion, la formation a été très bien accueillie. Il est clairement apparu que le pays manque de personnel voué à la recherche sur les mouches tsé-tsé et la trypanosomiose pour soutenir les programmes de lutte contre la maladie. Les échecs thérapeutiques sont largement documentés mais aucune étude n'a été effectuée pour identifier les causes. Une nouvelle maladie avec des symptômes similaires à ceux de la maladie du sommeil est apparue (maladie du hochement de tête), mais elle ne répond pas au traitement avec les médicaments actuels. Des études sur les mouches tsé-tsé sont en cours de préparation dans le pays. Des opportunités de collaboration ont été identifiées, ainsi que des domaines pour lesquels il faut renforcer les capacités, et pour lesquels il a été demandé au TRC d'apporter son soutien, surtout en ce qui concerne les formations courtes, ainsi que la recherche et la formation en post-doctorat. Ces activités seront soutenues par DNDi et l'Université de Yale.

b) Réunion du comité directeur de la plateforme THA à Juba au Sud Soudan



La deuxième réunion de 2012 du comité directeur de la Plateforme THA s'est tenue à Juba au Sud Soudan les 14 et 15 septembre. La première réunion avait eu lieu à Ndjamena au Tchad en mai 2012.

Les représentants du Sud Soudan, de la RDC, de la RCA et de l'Ouganda étaient présents, et l'absence de ceux de l'Angola, du Soudan et du Tchad a été notée. L'assemblée était très déçue d'apprendre que les autorités de l'aéroport international de Juba avaient refusé de laisser entrer dans le pays un représentant du Tchad (Peka Malaye), alors que tous ses documents étaient en ordre. Le Dr Richard Laku, organisateur de la réunion a promis de contacter les responsables au ministère pour en savoir plus. Joseph Ndungu et Olaf Valverde de FIND et DNDi, respectivement, étaient aussi présents, ainsi que Grace Murilla de EANETT.

Le Ministre de la santé du Sud Soudan a officiellement ouvert les débats. L'ordre du jour prévoyait, entre autres, la lecture et l'adoption du procès-verbal de la réunion précédente, les présentations des pays, les présentations des partenaires, et les perspectives d'avenir. Le procès-verbal de la réunion précédente a été adopté et les présentations ont donné lieu à d'intenses discussions. Après deux jours de délibérations, les recommandations/résolutions suivantes ont été prises :

1. Le procès-verbal de la réunion de Ndjamena en mai 2012 a été adopté avec un nombre minime d'amendements et de mises à jour.
2. La RDC est le pays de choix pour enregistrer la Plateforme THA en tant qu'entité juridique, car c'est là que le nombre de cas de THA est le plus élevé.

3. Les différentes étapes et procédures du processus d'enregistrement devraient être données lors de la prochaine réunion.
4. Un espace sera prévu dans le prochain bulletin pour y inclure les nouvelles de chacun des pays.
5. Une formation sur les BPC/BPL est nécessaire dans tous les pays membres, surtout pour les moniteurs de la RCA.
6. Ouganda: publier la structure, la fonction et les développements (inauguration du comité technique) de COCTU dans le prochain bulletin.
7. Sud Soudan : il faut organiser une formation pour le personnel de niveau intermédiaire et une formation sur la prise en charge des cas de THA pour tous les professionnels de la santé.
8. Les formations nationales devraient avoir une composante internationale impliquant les pays voisins, par ex. Ouganda et Sud Soudan, RDC et Congo Brazzaville, RCA et Tchad.
9. Organiser une formation sur l'éthique pour la mise en œuvre des Procédures Opérationnelles Standards dans les pays francophones et anglophones.
10. Faciliter l'élaboration de directives pour la recherche en RCA, au Sud Soudan et au Tchad.
11. Les informations présentées par les pays pendant cette réunion devraient être considérées comme des données préliminaires.
12. Formaliser un système pour soutenir les jeunes scientifiques travaillant pour l'obtention d'un doctorat en médecine ou d'un post-doctorat, ciblant les personnes déjà engagées dans ces processus afin de les motiver et d'éviter qu'elles ne partent.
13. Une conférence scientifique est prévue en juin à Nairobi et chaque pays doit envoyer 4 participants (la RDC pourrait en envoyer plus si les fonds nécessaires peuvent être réunis). Explorer la possibilité d'organiser de plus petites réunions pour les responsables des comités d'éthique dans chaque pays, ou pour d'autres sujets pertinents.
14. La date limite pour soumettre les abstracts pour la conférence scientifique de Nairobi a été prolongée jusqu'à la fin février 2013.
15. Encourager les pays membres à utiliser la CTC et les mini-colonnes (la RDC produit les mini-colonnes à l'INRB).
16. Les partenaires (DNDi, FIND et EANETT) ont assuré le maintien de leur aide pour les activités de la Plateforme THA pour atteindre les objectifs.
17. La prochaine réunion du comité directeur de la Plateforme THA se tiendra en même temps que la Conférence Scientifique de Nairobi en juin 2013, et la deuxième réunion de 2013 aura lieu en même temps que la conférence de l'ISCRCT.
18. L'organisation de la réunion et l'obtention des visas doivent être améliorés afin d'éviter les incidents du type de celui arrivé à l'un de nos membres qui s'est vu refuser l'entrée dans le pays.

La réunion s'est terminée le 15 septembre 2012, sans incident majeur.

Dr Andrew Edielu

c) Formation sur la pharmacovigilance de l'association NECT pour les cliniciens de l'Ouganda et du Sud Soudan

Arua, Ouganda, 5-9 août 2012

Dr. Charles Wamboga, Directeur du Programme National de Lutte contre la Maladie du Sommeil



Introduction

Un atelier de formation sur la pharmacovigilance de l'association thérapeutique nifurtimox éflornithine (NECT) pour les cliniciens du Sud Soudan et d'Ouganda s'est tenu du 5 au 9 août 2012, à l'hôtel Delambience dans le district d'Arua au nord ouest de l'Ouganda. Les 15 personnes participant venaient d'Ouganda (Hôpital d'Adjumani (3), Hôpital de Moyo (3), Hôpital de Yumbe (3) et Centre de santé IV d'Omugo (3), ainsi que de centres de traitement au Sud Soudan (3).

Généralités

L'association NECT a été adoptée en Ouganda en février 2010 comme traitement de première intention pour la maladie du sommeil à *T.b. gambiense* au stade 2 dans tous les centres de soins et hôpitaux situés dans la zone d'endémie à *gambiense*, suite aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Cependant, l'association NECT étant un traitement récent, l'OMS réclame des données de pharmacovigilance avant de le valider pour les programmes nationaux de lutte contre la THA. Le Programme National de Lutte contre la THA n'a pas pu fournir ces données à temps, principalement parce que le personnel qui avait été formé pour cette tâche a été transféré vers d'autres structures de santé ou alloué à d'autres responsabilités.

Par conséquent, l'atelier s'est concentré sur la formation du personnel supplémentaire sur la pharmacovigilance de NECT, présentant les formulaires standard de recueil des données, conçus par l'OMS, et montrant aux cliniciens comment reconnaître, prendre en charge et déclarer les événements indésirables et les événements indésirables graves.

Objectifs

Renforcer les capacités du personnel de santé (cliniciens) en : Présentant le kit de l'association thérapeutique nifurtimoxéflornithine (NECT) et son utilisation.

Enseigner comment détecter, prendre en charge et déclarer les événements indésirables et les événements indésirables graves liés à l'utilisation de NECT.

Enseigner comment produire rapidement des rapports précis sur la pharmacovigilance de NECT à l'aide de formulaires standards.

Méthodologie

La formation a eu lieu à Arua pendant 3 jours (2 jours de théorie et un jour de travaux pratiques), et comportait des conférences, des séances de brainstorming et des travaux pratiques.

Les formulaires des patients du centre de traitement d'Omugo ont

été utilisés pour les travaux pratiques. Chaque participant a utilisé ces formulaires pour résumer les informations sur les événements indésirables avant de les présenter au groupe entier.

Chacun des cas présentés a été débattu avec enthousiasme, et les participants estimaient avoir beaucoup appris.

Un test préliminaire a été effectué le premier jour pour déterminer le taux de connaissances des participants sur l'utilisation et la pharmacovigilance de NECT.

Le questionnaire a été soumis aux participants après chaque présentation sur les événements indésirables et les résultats ont montré une amélioration générale des connaissances des participants sur l'association NECT.

Résultats de la formation

Les connaissances des participants sur les kits de NECT étaient à jour. Ils étaient capables de reconnaître et de prendre en charge les événements indésirables et les événements indésirables graves liés à NECT.

Ils se sont engagés à assurer la formation du personnel médical sur l'utilisation de NECT, ainsi que sur la détection des événements indésirables, leur prise en charge et leur déclaration.

Ils se sont engagés à fournir des rapports de pharmacovigilance sur NECT dans les meilleurs délais.

Ils étaient très satisfaits des séances de travaux pratiques utilisant les données des patients du centre de traitement IV d'Omugo, et estimaient avoir beaucoup appris.

De nouveaux participants ont été formés sur la prise en charge de la THA avec NECT.

Les participants se sont engagés à fournir des rapports de pharmacovigilance sur NECT dans les meilleurs délais au programme de lutte contre la THA.

Regrets

Deux participants du Sud Soudan ont été victimes d'un accident de la route en se rendant en Ouganda et n'ont pu participer à la formation.

Recommandations

Il a été recommandé d'organiser d'autres formations au niveau régional pour partager les expériences et stimuler la collaboration.

d) JOURNEE SCIENTIFIQUE THA A KINSHASA



Ce Jeudi 6 Décembre 2012 dans la salle de réunion de l'OMS à Kinshasa en RDC, sous le haut patronage de son Excellence. Mr le Ministre de la Santé Publique /RDC, une journée scientifique a été organisée avec le financement de FIND. A cette



occasion, une partie des pays membres de la plateforme THA suivants ont été représentés : Angola, Congo Brazzaville, la République Centrafricaine, et bien entendu la RDC pays hôte. Plus ou moins 50 participants ont répondu présent.

L'événement clé a été le lancement du 1er test rapide pour la THA. La journée a connu deux temps forts :

1. Discours des autorités : discours de son excellence Mr le Ministre de la santé précédé par ceux du MD/PNLTHA, Représentants (FIND, EIKEN, OMS, Standards Diagnostic)
 2. Présentation des résultats des études et discussions.
- Déroulement : La cérémonie a commencé à 9h12 par l'hymne national suivi des interventions des différentes autorités.

a) Mot du Médecin Directeur *ad interim* PNLTHA

Le premier à prendre la parole est le médecin directeur du PNLTHA. Dans son mot, le MD/PNLTHA-RDC a commencé par souhaiter la bienvenue aux invités, et a souligné l'importance de la journée scientifique qui marque la mise sur pied d'un premier test de dépistage rapide qui constitue une révolution dans la lutte contre la THA. Il a demandé l'appui du Ministre de la santé pour la concrétisation de ce projet.

Il a terminé son mot par le remerciement aux différents partenaires du programme.

b) Mot du représentant FIND (Joseph Ndungu)

Le Représentant du FIND a souligné que le développement du Test de Diagnostic Rapide (TDR) a été rendu possible avec la collaboration de plusieurs partenaires. Il a rappelé en disant que ce TDR est le

test le plus rapide qui puisse exister et que dans les jours à venir, des efforts seront fournis pour généraliser l'utilisation de ce test dans les CS et les UM.

D'autres outils de diagnostic seront mis à la disposition des programmes nationaux tels que: microscope à fluorescence, le test LAMP et les bio-marqueurs pour le LCR.

Ce dernier, une fois validé, va permettre l'amélioration du contrôle de la THA.

Il a terminé son allocution par remercier le gouvernement congolais pour avoir facilité le travail dans ce vaste pays.

c) Mot du représentant de la société EIKEN (Shinichi Kojiya)

Il a remercié S.E ministre de la santé, l'OMS et le FIND pour l'organisation de cette journée. EIKEN est impliqué dans le diagnostic moléculaire de la TBC et celui de la THA.

Il a signalé que le test LAMP est le premier produit commercial de sa société pour la maladie du sommeil et que sa société contribuera à résoudre ce problème de santé publique.

d) Mot du Représentant du Standard Diagnostic (Byung Ki Cho)

Il a remercié tous les participants et particulièrement SE Mr le Ministre de la SP. Le Standard Diagnostic a mis sur pied d'autres TDR dont le Syphilis et VIH, paludisme, Leishmaniose pour lequel le SD est très compétitif en rapport avec le prix. Le SD est représenté dans 120 pays et a 140 distributeurs dans le monde.

e) Mot du représentant de l'OMS (Bazira Leodegal)

Il a souligné l'honneur qu'a l'OMS pour abriter la journée scientifique



sur le TDR de la THA. Il a salué la collaboration entre le FIND, le secteur biomédical et la RDC pour la mise sur pied d'un test le plus rapide qui est un pas vers l'élimination de la THA.

f) Mot du Ministre de la santé (Kabange Numbi)

Il a commencé par souhaiter la bienvenue aux invités et a souligné que cette journée se justifie par le fait que la RDC est le pays le plus touché avec 75% de cas de la THA rapportés en Afrique.

Il a fini par rassurer l'assemblée du soutien du gouvernement de la RDC à s'impliquer dans toutes les études cliniques en RDC. Après, il a procédé au lancement officiel de la journée scientifique sur le lancement du 1er test rapide pour la THA

Après la pause-café, les travaux ont repris par les présentations des résultats des études dans les 3 pays : Angola, RDC et RCA.

En conclusion :

- 14.818 personnes ont participé à l'étude sur le TDR ;
- La sensibilité de TDR (89,3%) est identique à celle de CATT dilution 1/8 (89,3%);
- La spécificité de TDR (95%) est similaire à celle de CATT sur sang total (95%), mais légèrement plus faible que la spécificité de CATT dilution 1/8(98,9%) ;
- L'option a été prise d'optimiser le produit final avant la commercialisation tout en améliorant la sensibilité et en maintenant sa spécificité.

Après les différentes interventions, il y a eu des discussions qui ont été axées essentiellement sur la trypano-tolérance, la sensibilité et spécificité du DRT par rapport au CATT test.

Après les échanges est intervenue la présentation sur la confirmation de la THA par la microscopie à fluorescence :

Quelques avantages ont été épinglés :

- Outil très sensible, plus rapide,
- Consomme moins d'énergie (utilise le panneau solaire et batterie),
- La durée de coloration à l'acridine orange de 3 minutes (Giemsa : 45 minutes)
- Sensibilité plus élevée avec l'acridine orange qu'avec le Giemsa, cependant, cette sensibilité reste inférieure à celle de CTC et mAECT ;
- La spécificité reste identique par l'utilisation des différentes méthodes.

La situation épidémiologique de la THA au Congo Brazaville a été présentée. Elle est caractérisée par la diminution de nombre de cas (24NC en 2012). Cela est plus dû à la faible couverture des foyers endémiques.

Les atouts dont dispose la lutte sont la reconnaissance de la THA comme un problème de Santé Publique, et l'existence de la Politique nationale de santé (PNDS).

Quelques difficultés ont été citées: insuffisance en financement, RH, faible participation de la population au dépistage, inaccessibilité de certains foyers

Après la pause repas, d'autres présentations ont porté sur les études en cours :

- le FEXINIDAZOLE (RDC, RCA), et
- le test LAMP

Commencée à 9h12, la journée a pris fin à 16h00

COMMUNIQUE DE PRESSE FIND/ SD

Le premier test rapide pour dépister la maladie du sommeil est lancé

6 décembre 2012 - Kinshasa, République démocratique du Congo - FIND et Standard Diagnostics, Inc. de la République de Corée, ont

annoncé aujourd'hui le lancement du premier test rapide pour dépister la maladie du sommeil, une maladie parasitaire mortelle également connue sous le nom de trypanosomiase humaine africaine (THA).

Cette annonce a été faite lors d'un atelier hébergé par le Ministère de la Santé à Kinshasa en République démocratique du Congo. Ce nouveau test, nommé SD BIOLINE HAT, a été développé en utilisant des antigènes parasitaires fournis par l'Institut de médecine tropicale (IMT) à Anvers en Belgique dans le cadre d'un accord de transfert de matériels entre l'IMT et FIND. Ce test a le potentiel de changer radicalement la manière dont la maladie est prise en charge, en permettant aux patients atteints de THA qui vivent souvent dans des régions reculées et rurales avec une infrastructure de santé minimale d'être testés à moindre coût, facilement et rapidement.

Des essais cliniques ont été récemment conclus en Angola, en République démocratique du Congo et en République centrafricaine, où des données récoltées auprès de plus de 14'000 personnes ont confirmé l'excellente performance du test.

"Cette étape importante nous rapproche davantage de l'élimination de la maladie du sommeil, car le nouveau test rapide devrait énormément faciliter le diagnostic et donc accélérer l'identification des patients qui souffrent de cette maladie dévastatrice" a dit Philippe Jacon, Directeur Général de FIND.

La trypanosomiase humaine africaine est une maladie tropicale négligée mortelle qui est transmise par la piqûre de la mouche tsé-tsé et qui affecte des communautés rurales pauvres en Afrique sub-saharienne. On estime qu'environ 70 millions de personnes qui vivent dans 36 pays ont le risque de la contracter. Il n'y a pas de signes cliniques caractéristiques de la maladie, ce qui rend son diagnostic difficile.

Les personnes infectées qui ne sont pas traitées finissent par mourir. Le diagnostic de la maladie du sommeil se fait en démontrant par microscopie la présence de parasites dans le sang, le liquide céphalo-rachidien ou le suc ganglionnaire, des procédures difficiles à réaliser dans le cadre des programmes de dépistage.

Le développement d'un test rapide pour la trypanosomiase qui détecte les anticorps produits par le patient en réponse à l'infection, tel que celui qui est lancé aujourd'hui, a été une longue et difficile quête en raison de la capacité du parasite à continuellement changer ses antigènes de surface, lui permettant ainsi d'échapper aux mécanismes de défense immunitaire de l'hôte.

"Nous avons urgemment besoin d'outils de dépistage pour détecter la maladie du sommeil, en particulier dans notre pays, qui compte le plus grand nombre de cas en Afrique. Des tests plus pratiques et adaptés aux conditions de terrain, qui peuvent être utilisés dans des endroits reculés, amélioreraient grandement nos activités de contrôle et de surveillance de la maladie. Nous sommes très heureux d'apprendre la nouvelle de cette importante réalisation." a commenté le Dr Félix Kabange Numbi Mukwampa, Ministre de la Santé de la République démocratique du Congo.

Le nouveau test est un test immunochromatographique rapide qui détecte les anticorps contre *Trypanosoma brucei gambiense*, le parasite qui est responsable de plus de 90% des cas de maladie du sommeil. Ce test bon marché et très simple d'utilisation peut être réalisé par des professionnels de santé avec une formation minimale, en utilisant du sang frais prélevé par piqûre au doigt, et les résultats sont obtenus après 15 minutes seulement.

Le test est différent des outils de dépistage qui sont actuellement utilisés, car il peut être conservé à température ambiante 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. Ce test est aussi le premier test pour la maladie du sommeil à être produit par un groupe industriel selon les normes de qualités ISO 13485:2003 et à obtenir un marquage CE.

"Nous avons comme mission de continuellement développer de nouveaux tests rapides, en nous assurant que les maladies tropicales négligées, telles que la THA, soient parmi nos principales priorités. Aujourd'hui, SD est très fier d'annoncer le lancement du premier test de diagnostic rapide pour la THA, que nous pensons, va révolutionner le contrôle de la maladie. Bien qu'il s'agisse pour nous d'une réalisation majeure, nous considérons ceci plutôt comme un point de départ, car nous développons actuellement et continuerons à développer d'autres tests pour la THA ainsi que pour d'autres maladies tropicales négligées." a dit le Dr Byung-Ki Cho, Président Directeur Général de Standard Diagnostics, Inc.

Le développement du test rapide pour la maladie du sommeil est le fruit des efforts conjoints de FIND et de nombreux partenaires, tels que l'Institut de médecine tropicale (Belgique), MicroCoat Biotechnologie GmbH (Allemagne), l'International Livestock Research Institute (Kenya), l'Institut de neurologie tropicale (France), Médecins sans Frontières (Espagne), le Programme National de Lutte contre la Trypanosomiasis Humaine Africaine de RDC (RDC), l'Institut Centrafricain de Recherche Agronomique (République centrafricaine), l'Organisation mondiale de la santé et Standard Diagnostics, Inc. (République de Corée). Ce travail est principalement soutenu par la Fondation Bill et Melinda Gates et le Département du développement international (DFID) du Royaume-Uni.

A propos de la trypanosomiasis humaine africaine

La maladie du sommeil est une maladie tropicale négligée mortelle qui affecte des communautés rurales pauvres en Afrique sub-saharienne. Les signes cliniques qui sont observés ne sont pas caractéristiques de la maladie, rendant son diagnostic difficile, et si les personnes infectées ne sont pas traitées elles finissent par mourir. La maladie évolue d'un stade précoce (ou stade 1) vers un stade tardif (ou stade 2) qui comprend des dommages du système nerveux central.

Pendant le 2ème stade, les patients présentent divers symptômes psychotiques qui causent leur stigmatisation par leurs familles et leurs communautés. Les quelques médicaments qui sont utilisés pour traiter les patients à ce stade sont administrés durant des périodes prolongées d'hospitalisation et sont associés à des effets secondaires qui peuvent s'avérer fatals.

A propos de FIND

FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics) est une organisation internationale sans but lucratif dont la mission est de développer des tests diagnostiques de pointe qui sont bon marché et faciles à utiliser, pour sauver des vies dans les régions les plus pauvres du monde. De la démonstration d'un concept jusqu'à sa mise en application, l'organisation travaille avec une multitude de groupes comprenant le milieu universitaire, l'industrie, des donateurs, des partenaires sur le terrain, des ministères de la santé et l'Organisation mondiale de la santé. En plus de la THA, FIND a également établi des programmes pour lutter contre la tuberculose, la malaria, la leishmaniose et la maladie de Chagas.

Lancée en 2003, FIND est certifiée ISO et financée à la fois par

le secteur privé et le secteur public. Les donateurs comprennent notamment la Fondation Bill et Melinda Gates, le Gouvernement allemand et celui des Pays-Bas, l'Union Européenne, UNITAID, le Département du développement international (DFID) du Royaume-Uni, les Instituts nationaux de la santé (NIH, USA) et la Fondation UBS Optimus.

A propos de Standard Diagnostics

Standard Diagnostics (SD) a développé environ 100 différents produits, tels que des tests pour la malaria, le VIH, la dengue et la syphilis. Depuis sa création en février 1999, SD est réputé dans le monde entier pour l'excellente qualité de ses tests rapides. Cette qualité repose sur des antigènes recombinants et des anticorps monoclonaux qui sont développés en interne et qui constituent les matières premières essentielles pour la production des tests.

Les produits de SD sont distribués dans plus de 120 pays à travers le monde, par le biais d'organisations internationales telles que l'OMS, l'UNICEF, de gouvernements et de distributeurs. Les tests rapides pour la malaria et la dengue représentent 60% des ventes mondiales. Avec un chiffre d'affaires s'élevant à plus de 100 millions de dollars américains, SD est maintenant devenu une société globale de production pharmaceutique spécialisée dans les diagnostics in vitro. En réponse à la demande grandissante du marché pour les nouveaux produits de SD, de nouvelles unités de production sont en train d'être mises en place au Nigéria et en Ethiopie.

Contact pour les medias:

Beatrice Gordis, Communication Officer, beatrice.gordis@find-diagnostics.org +41 22 710 93 10

e) PARTICIPATION AU CONGRES INTERNATIONAL DE MEDECINE TROPICALE ET MALARIA (ICTMM)



INTRODUCTION

Les forums internationaux sont des rendez-vous du donner et du recevoir ; c'est ainsi que notre plateforme THA, a saisi cette occasion grâce au soutien de DNDi qui a financé la participation de deux membres et un troisième a été financé par l'IMT. Anvers

Ce 18ème Congrès de l'ICTMM s'est déroulé du 23 au 27 Septembre 2012 à Rio de Janeiro en même temps que le 48ème congrès de la société Brésilienne de médecine tropicale.

DEROULEMENT

Un total de 1100 participants a répondu à ce forum organisé à Rio de Janeiro au Brésil.



63 tables rondes ont été organisées, 52 conférences et 11 sessions plénières avec 405 intervenants, ce programme scientifique comprenait aussi 197 abstracts sélectionnés pour des présentations orales divisés en 27 sessions parallèles.

1620 abstracts ont été présentés sous forme de posters électroniques. Le thème central de ce congrès a été « Maladies Tropicales Négligées : un nouveau challenge pour le 21ème siècle »

Quoique la malaria, la trypanosomiase Américaine (maladie du Chagas), la leishmaniose aient occupé une place prépondérante lors de ce

forum, la maladie du sommeil (THA) a eu aussi sa place.

Lors de la session sur les principales actions de l'OMS pour le contrôle des maladies négligées présidée par le professeur Pedro Tauil ; présentée par Jorge Alvar de l'OMS, la maladie du sommeil a été un des exemples d'une implication de l'OMS avec ses partenaires tant privés que publics pour trouver les outils de diagnostic et de traitement.

La deuxième session dans laquelle la maladie du sommeil a été débattue est celle organisée par MSF et ce sont les aspects de financement de la recherche et développement dans les maladies négligées qui



ont été présentés par Michelle Childs (de la Suisse) et Julien Potet (de la France). Ici le plaidoyer a été fait dans le sens qu'il faut rendre encore disponible plus de moyens pour la recherche dans la maladie du sommeil tout comme la Leishmaniose.

Une table ronde sur l'épidémiologie, le diagnostic et le contrôle de la maladie du sommeil présidée par le Dr François Chappuis (Université de Genève) et Stijn Deborggraeve (Belgique) a permis de faire des mises à jours sur les trois points ci-haut mentionnés. Le professeur Phillip Buscher (Belgique) a présenté la situation actuelle de la maladie du sommeil et les perspectives d'avenir proche.

Le Dr François Chappuis sur base de l'expérience MSF a présenté les approches actuelles de diagnostic et du traitement.

Le professeur Dieudonné Mumba a présenté une nouvelle approche de suivi post- thérapeutique qui réduit la durée à 12 mois et sélectionne déjà à 6 mois les rechutes probables (à remettre sous traitement).

En rapport avec le progrès des nouvelles entités chimiques dans le développement clinique pour le traitement des maladies négligées, il y a eu des présentations sur la maladie du Chagas, la Leishmaniose et la maladie du sommeil. Le SCYX-7158 qui est une molécule du groupe oxaborole a été présenté par Antoine Tarral (DNDi et Scynexis), cette molécule entre en phase clinique I pour le traitement de la maladie du sommeil.

La dernière session sur la maladie du sommeil a abordé les aspects de recherche sur :

- Les variations antigéniques du parasite,
- Les possibilités de trouver un vaccin (résultat de l'efficacité immunothérapeutique du vaccin ADN modèle expérimental).
- L'évaluation de l'activité trypanocide des diamines et ferrocenyl diamines contre les gènes de *Trypanosoma brucei*
- Recherche de la dose thérapeutique pour Fexinidazole oral
- Effet de l'alimentation sur la pharmacocinétique du Fexinidazole chez les volontaires sains d'origine Africaine sub-saharienne.
- Etude de sécurité et de pharmacocinétique des doses multiples de Fexinidazole dans des conditions d'alimentation riche en graisse chez les volontaires sains d'origine Africaine sub-saharienne.

Dans le cadre spécifique de notre plateforme THA, nous avons distribué nos bulletins d'informations numéro 8, 9,10 et 11 (un total de plus ou moins 500 exemplaires). Nous avons exposé un poster montrant nos réalisations au stand de DNDi. Nous avons fait partie du panel des experts dans la discussion organisée par MSF ainsi que dans d'autres réunions parallèles de partage d'expérience.

Pour plus de détails voir le site: <http://ictmm2012>



4 UPDATE SUR LES RECHERCHES EN COURS

a. Test de Diagnostic Rapide (FIND / Joseph)

FIND et Standard Diagnostics (République de Corée) ont achevé le développement du test rapide par flux latéral pour la THA à *T.b. gambiense*, bon marché et facile à utiliser, pour le dépistage des populations (Figure 1). Les tests sont conditionnés individuellement et sont stables à 40°C pendant au moins 2 ans ; ils sont effectués sur du sang frais prélevé par piqûre du doigt, et ne nécessitant ni matériel ni électricité. Le test rapide permet de détecter les anticorps dirigés contre *T.b. gambiense* dans les populations à risque, ou en cas de suspicion de THA. Si le test rapide est positif, des tests parasitologiques de routine sont effectués pour confirmer le diagnostic de THA. Ce nouveau test offre une alternative au test d'agglutination sur carte (CATT), outil principal de dépistage utilisé par les programmes de lutte dans les zones où la THA à *T.b. gambiense* est endémique.

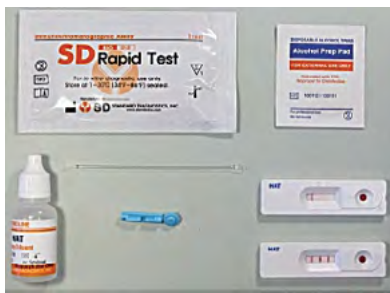


Figure 1 : Photo du nouveau test rapide et de ses accessoires, développés par FIND et Standard Diagnostics. Procédure: placer 20 µl de sang frais prélevé par piqûre du doigt dans le puits du test, et ajouter 4 gouttes de diluant. Les résultats sont lus au bout de 15 minutes. L'apparition de 2 ou 3 bandes rouges signifie que le test est positif, tandis que la présence d'une seule bande rouge signifie que le test est négatif.

Les études cliniques ont été achevées en Angola, RDC et RCA au début 2012. Les données provenant de plus de 14.000 individus ont confirmé l'excellente performance du test (Figures 2 à 5).



Figure 2 Prélèvement de sang par piqûre au doigt chez des participants à l'étude de développement du test rapide de la THA en République Centrafricaine.



Figure 3



Figure 4



Figures 3 à 5 - Prélèvement de sang par piqûre au doigt chez des participants à l'étude de développement du test rapide de la THA en République Démocratique du Congo

Suite à ces études, le concept du produit a été finalisé et enregistré (Administration coréenne de l'alimentation et des médicaments et label CE). Ce tout premier test rapide de diagnostic de la THA a été officiellement lancé lors d'un atelier organisé par le Ministre de la Santé Publique à Kinshasa, République Démocratique du Congo (RDC) le 6 décembre 2012 (ajouter des photos). Des études complémentaires sur ce test rapide vont débuter en 2013 dans divers sites répartis dans plusieurs pays endémiques.

Les objectifs de ces études seront de confirmer la précision du test et déterminer les coûts associés à son utilisation, le rapport coût/efficacité des stratégies diagnostiques utilisant ce test rapide, ainsi que sa facilité d'utilisation, comparé à d'autres méthodes. Parallèlement, FIND et ses partenaires continueront de travailler sur le développement d'un test rapide de deuxième génération basé sur des antigènes recombinants. En effet, le test de première génération actuel est basé sur des antigènes natifs générés par les trypanosomes pathogènes, et ne permet pas de diagnostiquer la THA à *T.b. rhodesiense*. Le test de deuxième génération sera donc basé sur des antigènes recombinants, moins cher et plus facile à fabriquer.

b. LAMP (FIND/ Joseph)

L'évaluation du test LAMP pour le diagnostic de THA se déroule sans encombre en RDC et Ouganda. L'évaluation clinique d'un test moléculaire hautement sensible et spécifique de la THA a lieu actuellement en Ouganda et en République Démocratique du Congo (RDC). Ce test est basé sur la technique d'amplification génique isothermique LAMP, développée par Eiken Chemical Co. au Japon, pour mettre en évidence l'ADN du parasite. Le test amplifie l'ADN cible à température constante, ce qui signifie qu'il peut être effectué par des laboratoires ne disposant que d'un équipement minimal (Figure 1), tels que ceux rencontrés dans les pays où la THA est endémique. Les échantillons positifs sont identifiés visuellement par changement de couleur ou fluorescence (Figure 2). Le test LAMP peut être effectué par un personnel peu expérimenté en biologie moléculaire, et pourrait aussi être utile pour confirmer la guérison dans le cadre du suivi post-thérapeutique.



Figure 1: Incubateur Loopamp™ LF-160 utilisé pour le test LAMP. Après extraction de l'ADN, la réaction LAMP est effectuée dans le bloc de réaction (A), calibré pour maintenir une température constante de 65°C et arrêter la réaction au bout de 40 minutes. Les résultats sont visualisés sous diodes électroluminescentes (lumière LED) (B).



Figure 2: Un test positif émet une fluorescence verte. PC: contrôle positif, NC: contrôle négatif (Photo reproduite avec la permission du Dr. Enock Matovu)

Le kit LAMP pour THA a été développé conjointement par FIND et EikenChemical, dans le cadre d'un partenariat qui a débuté en 2008. Les réactifs du test LAMP sont séchés sur la face interne du bouchon du tube de réaction, qui peut être stocké à température ambiante pendant jusqu'à 12 mois. Des prototypes du test LAMP pour la THA développés par EikenChemical ont été évalués avec des échantillons de sang de rongeurs infectés expérimentalement à l'Université de Makerere en Ouganda (Figure 3). Ces travaux ont aussi étudié l'optimisation de diverses méthodes de prélèvement des échantillons.



Figure 3. Optimisation de la préparation des échantillons pour le test LAMP à l'Université Makerere

Le test LAMP pour la THA peut être effectué sur des échantillons de sang frais séchés après leur prélèvement sur une lame de microscope ou un papier filtre ordinaire. La sensibilité du test est grandement améliorée en effectuant au préalable une lyse de l'échantillon au SDS, et lorsque la couche leuco-plaquettaire est utilisée pour la réaction LAMP. Le kit LAMP pour la THA a été lancé lors de la conférence de l'ISCTRC à Bamako au Mali, en septembre 2011.

L'étude de l'optimisation de la préparation des échantillons et l'évaluation clinique du kit sont bien avancées dans plusieurs sites en RDC et en Ouganda (Figure 4).



Figure 4. Une technicienne montre les résultats du test LAMP pour la THA à l'hôpital de Dipumba dans le cadre des études d'évaluation en cours

Dans certains sites en RDC, le processus complet de préparation des échantillons et de réalisation du test LAMP lui-même est effectué grâce à l'énergie solaire (Figures 5 à 8).



Figure 5. Test LAMP pour la THA à l'hôpital de Katanda dans la province du Kasai oriental en RDC dans le cadre des études d'évaluation en cours. Tout le matériel nécessaire pour préparer les échantillons et effectuer la réaction LAMP est alimenté par des panneaux solaires.



Figure 6. Panneaux solaires installés sur le toit de l'hôpital de Bangumi au nord de la province de Bandundu en RDC. L'énergie produite est utilisée pour faire fonctionner le matériel utilisé pour préparer les échantillons dans le cadre de l'évaluation du kit LAMP pour la THA.



Figure 7. Assemblage d'alimentation solaire de l'hôpital de Bangumi au nord de la province de Bandundu en RDC



Figure 8. Un technicien de l'hôpital de Bangumi dépose sur un papier filtre un échantillon de sang d'une personne suspectée d'être atteinte de THA, dans le cadre de l'évaluation du kit LAMP pour la THA. Lorsque l'échantillon est sec, il est placé dans une pochette en plastique et envoyé en moto au centre de Bandundu à environ 35 km, où le test LAMP est effectué.

Nous pouvons désormais confirmer que ce test peut être facilement réalisé par un laboratoire de base, avec un personnel n'ayant reçu aucune formation en biologie moléculaire, et que sa performance pourrait être meilleure que celle de tout autre test diagnostique de la THA utilisé actuellement en clinique.



**En 2013, DNDi totalise 10 ans
d'existence et des
réalisations concrètes**

5 Parole aux patients trypanosomés et personnel soignant

Après les témoignages des patients du Kasai Oriental (Bulletin d'information Plateforme THA n°10) et ceux du Sud Soudan (Bulletin d'information Plateforme THA n°11), ce jour, nous vous présentons les cas de la Province du Bandundu :



1) Nous avons rencontré MAMPASI MONIQUE ce 4 Décembre 2012 dans le village BOKO qui est à 2h00 de navigation en amont de Bandundu ville sur la rivière Kwango

Cette jeune fille de 13 ans est la troisième d'une famille de cinq enfants. Sa mère a été diagnostiquée et traitée quand Monique avait deux ans, mais à l'âge de 4 ans, Monique a commencé à présenter des pleurs incessants (a déclaré son père qui l'accompagnait), pas de fièvres ou autres signes. Ils se sont rendus au Centre de Santé Ngila en juillet 2003, là elle a subi une ponction lombaire et on a trouvé des éléments (déclaration de son papa), ce qui veut dire qu'elle était diagnostiquée malade de la maladie du sommeil au deuxième stade.

Elle a été traitée durant un mois avec l'Arsobal (schéma de neuf injections divisées en trois séries de trois injections avec pause d'une semaine d'intervalle).

L'équipe mobile étant en dépistage actif dans ce village (BOKO), Monique est venue avec son père pour se faire examiner comme tout le monde. Nous constatons que depuis son traitement, elle n'est jamais passée pour les contrôles.

Cliniquement elle est bien portante, et son père signale que tout le temps passé après son traitement, elle se porte bien.

C'est ici un des cas ayant bien répondu à ce traitement toxique, et qui par crainte des multiples ponctions lombaires, ne se sont jamais présentés pour le contrôle post-thérapeutique.



2) Angèle, agricultrice de subsistance, village de Musenge, Masi Manimba, République Démocratique du Congo.

Angèle a à peine plus de vingt ans. Elle est mariée et a trois enfants. Son mari et elle travaillent dans les champs en tant qu'agriculteurs de subsistance afin de récolter de

la nourriture pour leur famille. En juillet de cette année, l'unité mobile qui dépiste la maladie du sommeil a effectué une visite dans son village afin de faire un dépistage de la maladie auprès de la population.

Angèle a été diagnostiquée au stade avancé de la maladie du sommeil. Comme son mari est malade de la rougeole, Angèle est venue à l'hôpital accompagnée de sa mère. Bien qu'elle soit malade, elle a marché 60 kilomètres pendant deux jours, avant d'atteindre l'hôpital. Là, elle a découvert qu'elle était enceinte de son quatrième enfant et, afin de recevoir la Combinaison Thérapeutique Nifurtimox-Eflornithine (NECT), on lui conseille alors de revenir lors de son second trimestre, donc deux mois plus tard.

" J'avais de terribles maux de tête et des frissons toute la nuit, chaque nuit durant 6 mois".

" Lorsque que l'équipe mobile est venue dans mon village, j'ai enfin découvert ce qui n'allait pas. Dans mon village, il y a beaucoup de cas de maladie du sommeil. Ma grand-mère l'a eu, et mon père aussi. Les deux ont été traités et guéris ", raconte-t-elle.

Lorsqu'Angèle atteint son quatrième mois de grossesse, elle se prépare à nouveau pour son voyage à pied de deux jours afin d'atteindre l'hôpital de référence de Masi Manimba. Elle y reçoit le traitement NECT et commence rapidement à se sentir mieux. " Je suis proche de la fin de mon traitement et je sens une énorme différence. Mes maux de tête ont presque disparus et je n'ai plus de frissons durant la nuit ", dit-elle. Angèle va bientôt rejoindre sa famille, dans un village qui est heureusement couvert par une unité mobile qui effectue du dépistage actif pour la maladie du sommeil.

Les patients comme Angèle, éloignés d'hôpitaux de référence, sont typiquement ceux qui ne chercheront pas à se faire traiter sans au préalable avoir eu un clair diagnostic dans leur village.



Dr Florent Mbo Kuikumbi, médecin coordonnateur provincial Bandundu Nord parlant sous couvert du Directeur du Programme National de Contrôle de la Trypanosomiase Humaine Africaine.

La maladie du sommeil a plusieurs facettes. Il faut d'abord arriver à couvrir toutes les régions endémiques sous surveillance, sinon il y aura toujours des poches qui peuvent plus tard mener à des épidémies. Pour l'instant, dans notre province par exemple, nous pouvons seulement affirmer que nous sommes au stade de contrôle de la maladie et non d'élimination.

Il faut premièrement que nous arrivions à couvrir tous les foyers de la maladie, et ensuite à les suivre pendant un certain temps. Nous pouvons soigner et traiter les patients au niveau de la communauté, mais le vecteur - la mouche tsé-tsé - qui transmet la maladie d'une personne malade à une personne saine, est toujours dans la nature et continuera à transmettre la maladie tant que les personnes portent le parasite. Nous avons remarqué que dans certains endroits où nous avons traité tous les patients, la maladie ressurgit après une

année ou deux. Il faut donc que nous couvrions tous les foyers avec un dépistage actif et passif. Nous devons diagnostiquer et traiter tous les malades et réaliser le piégeage communautaire des mouches. Aujourd'hui, la sonnette d'alarme est tirée alors que le projet de la Coopération Belge Technique – qui actuellement finance jusqu'à 75% le programme national - prendra fin en juin 2013. Si les activités des équipes mobiles et du programme cessent, nous devons nous apprêter à voir une situation que nous avons déjà vécue par le passé : le contrôle diminue et la maladie réémerge même dans des proportions épidémiques. Vous allez dans un village où vous trouverez des malades sommeilleux parfois des villages entiers avec des malades « dormeurs ». C'est le risque.

Ici, dans la province de Bandundu, nous allons clairement dépasser le nombre total des cas enregistrés pour l'année 2011, et ceci avant même d'avoir terminé l'année 2012. Durant l'année 2011, nous avons enregistré 1437 nouveaux cas seulement pour la partie nord de la province, mais au premier semestre 2012, nous sommes déjà à 1025 cas, donc nous risquons de voir doubler ce chiffre d'ici la fin de l'année. Donc si au mois de juin 2013 le programme de contrôle des activités cesse du à un manque de financement, il y aura des zones

qui ne seront pas visitées, la lutte anti-vectorielle s'arrêtera, le dépistage actif cessera. Comme la maladie atteint souvent les populations les plus démunies, les personnes malades ne viennent pas souvent consulter aux centres de santé ou hôpitaux d'elles-mêmes. Nous les voyons dans les villages, et les équipes mobiles sont le seul moyen pour ces personnes d'accéder à des soins. Lorsqu'elles arrivent aux centres de santé, la maladie est souvent déjà au stade avancé. C'est un réel problème.

Le plaidoyer doit continuer pour qu'il y ait une période de transition durant laquelle le programme doit chercher d'autres partenaires afin d'éviter une situation de réémergence en force de la maladie. Nous avons déjà commencé à intégrer les activités de la THA dans le système de santé de manière plus « horizontale », mais il y a encore beaucoup à faire avant d'y arriver en termes de formation du personnel et d'équipements des structures sanitaires et avant de couvrir tous les besoins. De meilleurs outils diagnostiques, un traitement oral pour les deux stades de la maladie, un contrôle continu et un financement durable sont nécessaires pour correctement lutter contre la maladie. Nous ne sommes pas encore sur le point de l'élimination.

6

LES PUBLICATIONS RÉCENTES SUR LA THA

1. Checchi F, Cox AP, Chappuis F, Priotto G, Chandramohan D, Haydon DT. Prevalence and under-detection of gambiense human African trypanosomiasis during mass screening sessions in Uganda and Sudan. *Parasit Vectors* 2012 Aug 7;5(1):157.
2. Priotto G, Chappuis F, Bastard M, Flevaud L, Etard JF. Early prediction of treatment efficacy in second-stage gambiense human African trypanosomiasis. *PLoS NTD* 2012; 6(6): e1656
3. Franco JR, Simarro PP, Diarra A, Ruiz Postigo JA, Samo M et Jannin J. Monitoring the use of Nifurtimox eflornithine combination therapy (NECT) in the treatment of second stage gambiense human African trypanosomiasis. *Res Rep Trop Med* 2012;3 (1):93-101
4. Alirol E, Schrupf D, Amici Heradi J, Riedel A, de Patoul C, Quere M, et al. Nifurtimox-Eflornithine Combination Therapy for Second-Stage Gambiense Human African Trypanosomiasis: Médecins Sans Frontières Experience in the Democratic Republic of the Congo. *Clin Infect Dis*. 2012 Nov 9. PubMed PMID: 23074318.
5. Schmid C, Kuemmerle A, Blum J, Ghabri S, Kande V, Mutombo M, et al. In-hospital safety in field conditions of nifurtimox eflornithine combination therapy (NECT) for T. b. gambiense sleeping sickness. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(11):e1920.
6. Simarro PP, Checchi G, Franco JR, Paone M, Diarra A, Ruiz-Postigo JA, et al. Estimating and Mapping the Population at Risk of Sleeping Sickness. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(10): e1859.
7. Natalia Tiberti, Alexandre Hainard, Veerle Lejon, Bertrand Courtioux, Enock Matovu et al. Cerebrospinal Fluid Neopterin as Marker of the Meningo-Encephalitic Stage of *Trypanosoma brucei* gambiense Sleeping Sickness. *PLoS One* 2012 7(7): e40909. doi:10.1371/journal.pone.0040909
8. Kuepfer I, Schmid C, Allan M, Edielu A, Haary EP, et al. (2012) Safety and Efficacy of the 10-Day Melarsoprol Schedule for the Treatment of Second Stage Rhodesiense Sleeping Sickness. *PLoS Negl Trop Dis* 6(8): e1695. doi:10.1371/journal.pntd.0001695
9. Bouteille B, Buguet A. The detection and treatment of human African trypanosomiasis. *Research and Reports in Tropical Medicine* 2012 June (3) :35 – 45 DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/RRTM.S24751>
10. Jamonneau V, Ilboudo H, Kabore J, Kaba D, Koffi M, et al. Untreated Human Infections by *Trypanosoma brucei* gambiense are not 100% Fatal. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(6): e1691. doi:10.1371/journal.pntd.0001691
11. Ruiz-Postigo JA, Franco JR, Lado M, Simarro PP. Human African Trypanosomiasis in South Sudan: How Can We Prevent a New Epidemic?. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(5): e1541. doi:10.1371/journal.pntd.0001541
12. Tweats D, Bourdin Trunz B and Torreele E. Genotoxicity profile of fexinidazole—a drug candidate in clinical development for human African trypanosomiasis (sleeping sickness). doi:10.1093/mutage/ges015
13. Wolburg H, Mogk S, Acker S, Frey C, Meinert M, et al. Late Stage Infection in Sleeping Sickness. *PLoS ONE* 2012 7(3): e34304. doi:10.1371/journal.pone.0034304



7

6 LES RENDEZ-VOUS SCIENTIFIQUES 2013

- International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance <http://imed.isid.org/> VIENNA, AUSTRIA 15-18 FEBRUARY 2013
- 6ème Congrès International de Pathologie Infectieuse et Parasitaire (CIPIP), Kinshasa RDC du 13 au 15 juin 2013
- Third Annual Encouraging Development of Therapeutics for Neglected Diseases healthtech.com/ngl PHILADELPHIA PA (US) 4-5 APRIL 2013
- European Congress on Tropical Medicine and International Health <http://www.ectmih2013.dk/> COPENHAGEN, DANEMARK 10-13 SEPTEMBRE 2013
- GLOBAL HEALTH: INNOVATION | IMPLEMENTATION | IMPACT <http://2013globalhealth.org/> WASHINGTON D.C 14-16 MARCH 2013
- ASTMH <http://www.astmh.org/home.htm> WASHINGTON US 13-17 NOVEMBER 2013
- 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases <http://www.congex.ch/eccmid2013.html> BERLIN , GERMANY, 27- 30 APRIL 2013
- 8th World Congress on Pediatric Infectious Diseases in Cape Town, South Africa <http://www2.kenes.com/wspid/Pages/home.aspx> 19-22 NOVEMBER 2013
- 31st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases <http://www.kenes.com/espid2013/> MILAN, ITALY, 28 MAY-01 JUNE 2013



*Vous souhaite
Bonne et Heureuse Année
2013*