

« Info Plateforme THA »

Première Édition, Janvier 2007

Sommaire

- Un anniversaire sous silence
- Activités de la plateforme
- Avancement des essais cliniques
- Agenda-Événements
- Angola : un aperçu des projets de recherche sur la THA
- Articles scientifiques récents

Editorial

Ce nouveau bulletin d'information est né de la volonté d'améliorer la communication entre les différents membres de la plateforme THA. Il contiendra des informations pertinentes aux activités de la plateforme et sera alimenté par les contributions de chaque pays membre.

Nous souhaitons d'ores et déjà longue vie à ce nouveau bulletin d'information et espérons que les imperfections de ce premier numéro pourrons, avec le temps et la contribution de chacun, se transformer en un outil de travail de référence pour les membres de la plateforme et au-delà dans le milieu de la recherche sur la trypanosomiase humaine africaine.

Chaque pays membre devra amener sa contribution avec un article relatant des activités respectives de chacun au sein de la plateforme ou d'un sujet intéressant relatif à la maladie du sommeil.

Au nom du groupe de coordination de la plateforme et en mon nom propre, je voudrai vous présenter mes vœux les meilleurs pour l'année 2007, qui je l'espère se démarquera comme une année d'actions concrètes pour notre plateforme.

Dr. Kadima Ebeja Augustin, coordinateur de la plateforme



Réunion de la plateforme THA, Nairobi Septembre 2006

Un anniversaire sous silence

L'histoire est entrain de s'écrire. La plateforme Trypanosomiase humaine africaine (THA) n'est pas une idée en l'air mais bien une réalité vivante.

La première rencontre stratégique sur le thème du renforcement des capacités en matière d'essais cliniques sur la maladie du sommeil s'est tenu le 16 et 17 Août 2005 à Kinshasa, capitale de la République Démocratique du Congo (RDC). La réunion était organisée par la fondation DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative – Initiative : Médicaments pour les Maladies Négligées) en collaboration avec l'Institut Tropical Suisse (STI) et le Programme National de Lutte contre la Trypanosomiase Humaine Africaine (PNLTHA). Les objectifs principaux de cette réunion (sous forme d'atelier) étaient de rassembler le savoir-faire scientifique et technique existant dans la région d'Afrique sub-saharienne en matière d'essais cliniques pour la maladie du sommeil, en mettant sur pied un réseau d'experts et se faisant de favoriser le processus de renforcement des capacités d'essais cliniques dans la région de manière significative.

Un anniversaire sous silence (...suite)

La réunion fut inaugurée par le Ministre de la santé de la RDC (le Professeur Bongeli) et par le Secrétaire général de la santé (Dr. Mia Miaka Bilenge Constantin). À cet occasion, les deux personnalités ont exprimé leur satisfaction d'inaugurer ce premier atelier en RDC, l'un des pays les plus touchés par cette terrible maladie. 54 experts venant de domaines variés ont participé à cet atelier, parmi lesquels : des représentants de cinq pays où la maladie est endémique (Angola, RDC, République du Congo (RoC), Ouganda et Soudan), ainsi que des institutions et ONG actives dans le domaine de la maladie du sommeil et dans la région (DNDi, STI, ITM, FIND, OMS, CTB, Epicentre, Malteser International, Merlin, TRC-KARI...). La rencontre a été clôturée par le Directeur exécutif du DNDi (Dr. B. Pécou) et le Secrétaire général de la santé de la RDC.

Depuis la naissance de la plateforme à Kinshasa, deux autres rencontres ont déjà été tenues: une réunion du groupe de coordination à Luanda en Angola (du 13 au 14 février 2006) et une réunion de la plateforme à Nairobi (19 au 23 Septembre 2006) au Kenya.

Lors de la réunion de Luanda, le plan d'action de la plateforme, présenté initialement à la réunion de Kinshasa, a été adopté et un calendrier d'activités établi.

Six mois plus tard, au mois d'août 2006, un grand pas en avant a été réalisé avec l'engagement et l'installation à Kinshasa du médecin coordinateur de la plateforme en la personne du Dr. Kadima Ebeja Augustin.

À Nairobi, les objectifs étaient de faire le point sur les réalisations de la plateforme à ce jour, d'assurer l'intégration d'un nouveau membre avec succès (le Sud Soudan) et de planifier les activités pour l'année 2007.

C'est un anniversaire passé « sous silence » qu'a connu la plateforme cette année sans célébration particulière. Mais sur le terrain, les résultats du travail de tous ses membres prouvent et témoignent que la plateforme est bien vivante et opérationnelle. Notre vœux est que l'avenir de la plateforme soit marqué par la croissance et la consolidation de ces activités et que son deuxième anniversaire soit célébré.

Restons donc en contact avec la coordination et réagissons continuellement aux e-mails ou coups de fil afin que le second anniversaire soit célébré avec un bilan toujours plus positif.

Néanmoins, cela suppose que nous continuions à donner de la vie à cette grande œuvre en vue de son édification. Maintenons et renforçons donc des liens avec la coordination de la plateforme, contribuons et réagissons à ses sollicitations afin que nos objectifs soient atteints.

Par le Dr K. Ebeja Augustin

Abréviations

ITM : Institute of Tropical Medicine in Antwerp

FIND : Foundation for Innovative New Diagnostics

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

CTB : Coopération Technique Belge

Merlin : Medical Research Institute International

TRC-KARI : Trypanosomiasis Research Centre, Kenya Agricultural Research

ACTIVITÉS DE LA PLATEFORME

- **Formation des Médecins (collaboration DNDi/STI/PNLTHA) :** une formation des médecins impliqués dans les sites de recherches est proposée pour la période du 16 au 21 Avril 2007 à Kinshasa dans la Clinique Ngaliema.
Trois médecins du Congo-Brazzaville et deux de l'Angola se joindront à ceux de la RDC pour arriver à un total de vingt participants.
L'objectif est de former les médecins sur l'anamnèse et l'examen clinique du patient trypanosomé de sorte qu'il y ait une standardisation pouvant permettre d'être sûr que lors des études futures, les malades sont bien examinés et les renseignements bien recueillis.
- **Visite des pays membres de la plateforme :** le coordinateur de la plateforme, Dr. Kadima Ebeja Augustin, est actuellement en visite en Ouganda (21-26 Janvier). Sa visite a pour but la consolidation des activités de la plateforme dans les différentes régions. Son tour l'amènera également au sud et nord soudan, en Angola ainsi qu'au Congo-Brazzaville pour rencontrer le nouveau responsable du programme THA.
- **La mise sur pied d'une formation du comité d'éthique est en cours.**

Avancement des Essais Cliniques

Lors de la réunion de la plateforme THA en septembre 2006 à Nairobi, une mise-à-jour a été présentée sur deux essais cliniques en cours, prometteurs d'apporter des options améliorées de traitement pour la THA. Le premier est l'essai clinique de phase III avec un nouveau médicament candidat pour le traitement du stade 1 de la THA, le diamidine oral DB289 ou le maleate de pafuramidine. Le second est l'étude NECT (combinaison thérapeutique nifurtimox eflornithine), pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un nouveau schéma simplifié de traitement du stade 2 de la THA, combinant l'eflornithine et le nifurtimox (N+E) comparés au traitement standard d'eflornithine de 14 jours.

Les deux études ont bien progressé depuis lors.

Étude DB-289

Basée sur les résultats prometteurs des études cliniques antérieures, l'étude confirmatoire de la phase III a été développée et lancée en été 2005 dans 4 centres en RDC (Maluku, Vanga, Kikongo et Bandundu), un centre en Angola (Uige) et un au Sud Soudan (Yei).

250 patients comprenant des femmes enceintes et allaitantes ainsi que des adolescents seront recrutés dans une étude comparant un traitement avec DB289 au traitement standard avec la pentamidine. Les patients seront suivis pendant deux années. Jusqu'ici, plus de 200 patients ont été recrutés. Une fois les 12 mois de suivi et d'examen de contrôle achevés auprès de la moitié des patients, une analyse intermédiaire est projetée pour évaluer la tolérance et l'efficacité. Des études additionnelles avec DB289 sont actuellement en cours d'élaboration. Une étude multinationale portant sur l'utilisation de ce médicament est actuellement en discussion parmi les différents partenaires. Cette étude testera l'utilisation pratique de DB289 dans le contexte des centres de santé locaux pendant le procédé d'enregistrement. D'autres études analyseront la tolérance et l'efficacité de DB289 dans le traitement de la forme est africaine de la trypanosomiase causée par le T.b. rhodesiense et chez les enfants employant une nouvelle formulation pédiatrique.

Etude NECT-(collaboration impliquant Epicentre, DNDi, TDR, STI, PNLTHA RDC, PNLTH RoC, MSF-Hollande, MSF-Belgique, COCTU/Coordination Office for the Control of Trypanosomiasis in Uganda)

Initié par Epicentre et MSF-H au Congo Brazzaville, l'étude NECT s'est développée en une étude multicentrique impliquant 6 sites dans 3 pays. Le but est d'évaluer un schéma nouveau et simplifié, combinant l'eflornithine et le nifurtimox comme traitement de première ligne alternatif pour des patients de stade 2.

En décembre 2006, un total de 184 patients ont été recrutés dans 3 sites en RDC (Isangi, Dipumba et Katanda). L'étude comprend actuellement 332 patients (103 patients inscrits initialement à Nkayi, Congo Brazzaville et 45 patients en Ouganda), dépassant ainsi confortablement le nombre minimal de 280 patients requis pour réaliser la signification statistique. Compte tenu du suivi de 18 mois nécessaire pour établir l'efficacité, les résultats finaux de cette étude devraient être disponibles dans le deuxième semestre de 2008.

En attendant, les résultats préliminaires des 103 premiers patients inscrits à Nkayi sont presque finalisés (18 mois de suivi complétés/analyse en cours) et semblent très prometteurs.

Basé sur ces derniers et sur les résultats préliminaires de tolérance de l'ensemble des patients, une étude de suivie sera établie en 2007 pour documenter plus avant l'efficacité, la tolérance et la facilité d'utilisation de cette nouvelle combinaison. Plus d'information sur cette étude peut être trouvée dans le dernier bulletin d'information de DNDi (N° 14, novembre 2006, voir www.dndi.org)

Dr. Els Torreele, DNDi et Drs Gabriel Pohlig, Cecile Schmid, STI

Agenda-Événements

-Réunions Internes de la THA:

- Réunion annuelle de la plateforme prévue pour la deuxième moitié de l'année 2007. Elle aura probablement lieu en Novembre, le comité directeur se prononcera avant juin.
- Réunion du comité de coordination de la plateforme reportée à Mai ou Juin 2007. Les invitations seront lancées deux mois avant.

-Conférences Internationales:

- 29ème réunion du Conseil Scientifique International pour la Recherche et la Lutte contre les Trypanosomoses, Luanda, Angola, 17 au 21 septembre 2007.
- Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene – « 100 Years of Tropical Medicine – Meeting the Millennium Development Goals », London, 13-15 September.
- 5th European Congress on Trop Med & Intl Health – « Partnerships and Innovation in Global Health », Amsterdam, 25-29 Mai.

- Compte-rendu d'un Symposium

En Octobre 2006, le Dr Kande Betu Kumessu, directeur du PNLTHA de la République Démocratique du Congo a été mandaté par DNDi à participer à Giens en France à un symposium organisé par une plateforme sœur « **Rencontres Nationales de Pharmacologie Clinique Giens XXII, 2006** »

Le sujet était : Comment mener des recherches cliniques dans les pays en voie de développement ? Quelles recommandations ?

Il a trouvé le sujet très intéressant et a contribué activement aux travaux en groupes. Il s'est inspiré en plus de la manière dont fonctionne cette plateforme dont les objectifs se rejoignent en partie avec les nôtres.

Les recommandations de ces travaux sont disponibles auprès la coordination et peuvent être reçues à la demande par le Dr Kande, directeur du Programme de Lutte contre la Trypanosomiase Humaine Africaine (PNLTHA) République Démocratique du Congo.

La Recherche Opérationnelle et la Maladie du Sommeil en Angola

Depuis l'époque coloniale, la recherche a toujours eu sa place dans l'organisation structurelle des services de lutte contre la maladie du sommeil en Angola. L'organigramme de la « Missão de Combate as Tripanossomíases-MCT », créée en 1963, consacrait alors une place de choix à l'investigation. Cet organe angolais de lutte contre les trypanosomoses était composée de 4 divisions dont une dédiée à l'investigation créée par décret n° 47.657 du 28 avril 1967. À l'époque, quelques travaux avaient été réalisés, notamment des essais thérapeutiques du Novadium et Trypanodium chez des rats infectés en laboratoire par *Trypanosoma brucei brucei* et *T. b. congolense* ainsi que d'autres études pharmacodynamiques.

Cette culture de recherche n'est pas tombée dans l'oubli et l'organigramme de l' « Instituto de Combate e Controlo das Tripanossomíases-ICCT », l'actuel programme angolais de lutte contre la maladie du sommeil, accorde une place prépondérante à la recherche opérationnelle. Ces dix dernières années, d'importantes activités de recherche ont été réalisées. En collaboration avec l'Institut Tropical Suisse (ITS), l'Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale (IENT) de l'Université de Limoges, l'Institut d'Hygiène et Médecine Tropicale (IHMT) de la nouvelle Université de Lisbonne et le Centre International de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF), des travaux de recherche ont été réalisés en vue d'améliorer le diagnostic et la thérapeutique de la maladie du sommeil. Des essais thérapeutiques ont débutés en Angola, tel que le projet IMPAMEL I1 et ceux de la molécule trypanocide DB 289. IMPAMEL II2 et la phase IIb de l'étude DB 289 (actuellement en cours) sont toutes deux des études multinationales qui se sont déroulées en partie en Angola. D'autres études stratégiques sur les marqueurs biologiques pour la détermination de la phase nerveuse de la maladie du sommeil.

Des enregistrements polysomnographiques des troubles veille-sommeil observés dans la maladie du sommeil ont été exploités pour la détermination de la phase nerveuse de la maladie du sommeil. Les résultats connus ont déjà fait l'objet de communications et publications scientifiques. Comme exemple, nous pouvons citer: "Pharmacokinetic investigations in patients from northern Angola refractory to melarsoprol treatment in: Trop Med Int Health 2001; 6: 412-20", "Efficacy of new, concise schedule for melarsoprol in treatment of Sleeping Sickness caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: a randomized trial in: Lancet 2000; 355: 1419-25", "Control of human African trypanosomiasis in the Quiçama focus, Angola in: Bull World Health Organ 2002; 80: 738-45", "Efficacy of 10-day Melarsoprol schedule 2 years after treatment for late-stage gambiense sleeping sickness in: Lancet 2004; 364: 789-90", "Sleep structure: a new diagnostic tool for stage determination in sleeping sickness in: Acta Tropica 2005; 93: 107-17" et "A link between chemokine levels and disease severity in human African trypanosomiasis in: Int J parasitol 2006; 36: 1057-6.

En partenariat avec l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), l'ICCT a inauguré depuis quelques mois un projet d'investigation orienté surtout vers les résistances au trypanocides et la lutte anti-vectorielle.

Par Dr Vatunga Gedeao (Angola)

¹ IMPAMEL I : Improved application for melarsoprol clinical efficacy

² IMPAMEL II: Improved application for melarsoprol effectiveness in the field

Articles Scientifiques Récents

L'intégralité des articles sont disponibles sur demande à la coordination. Les abstracts sont accessibles en cliquant sur les liens ci-dessous. Merci de signaler à la coordination de la plateforme tout article d'intérêt.

1) Equivalence Trial of Melarsoprol and Nifurtimox Monotherapy and Combination Therapy for the Treatment of Second-Stage *Trypanosoma brucei gambiense* Sleeping Sickness.

J Infect Dis. 2007 Feb 1; 195(3): 322-329.

[Bisser S, N'siesi FX, Lejon V, Preux PM, Van Nieuwenhove S, Miaka Mia Bilenge C, Buscher P.](#)

Combination therapy for sleeping sickness: a wake-up call. J Infect Dis. 2007 Feb 1; 195 (3):311-313.

[Pepin J.](#) (related editorial)

2) Three Drug Combinations for Late-Stage *Trypanosoma brucei gambiense* Sleeping Sickness:

A Randomized Clinical Trial in Uganda. PLoS Clinical Trials. 2006 Dec 8; 1(8): e39

[Priotto G, Fogg C, Balasegaram M, Erphas O, Louga A, Checchi F, Ghabri S, Piola P.](#)

3) Melarsoprol versus eflornithine for treating late-stage Gambian trypanosomiasis in the Republic of the Congo.

Bull World Health Organ. 2006 Oct; 84(10):783-791.

[Balasegaram M, Harris S, Checchi F, Ghorashian S, Hamel C, Karunakara U.](#)