

Plateforme THA



Bulletin d'information N° 8, Décembre, 2010

N°
SPÉCIAL

Réunion scientifique annuelle 2010



Silver Springs Hotel, 6 Octobre 2010, Nairobi, Kenya



DNDi
Drugs for Neglected Diseases Initiative

FIND
foundation
for innovative new diagnostics



Page 2. Sommaire

Editorial (par le Dr K. Ebeja Augustin)

Page 3. Réunion annuelle scientifique conjointe Plateforme-THA et EANETT. (Octobre 2010) par Auguy K. Ebeja

Communiqué conjoint EANETT-HAT PLATFORM

Rapports des sessions

Illustration déroulement réunion (photos)

Article spéciale: Comment raccourcir le suivi après le traitement de la Trypanosomiase. Présentation du Dr. Dieudonné Mumba

Page 16. Derniers événements scientifiques et informations diverses

Les perspectives de la Recherche au Sud Soudan. Organisation du Ministère de la Santé pour promouvoir une recherche de qualité

Présentation des premiers résultats du NECT Field faite dans la réunion de l'ASTMH

Atelier de validation des lignes directrices pour l'évaluation éthique de la recherche impliquant des sujets humains en République Démocratique du Congo

Site web intéressant

Page 19. Les rendez-vous scientifiques. Programme pour 2011.

Page 20. Les publications récentes sur la THA

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 Flevaud.

REUNION ANNUELLE SCIENTIFIQUE CONJOINTE PLATEFORME-THA ET EANETT.

a) Communiqué conjoint EANETT (Eastern Africa Network for Trypanosomiasis) et la Plateforme THA.

Silver Springs Hotel,
Nairobi, Kenya

Le 6 octobre 2010, Nairobi, Kenya

Le réseau EANETT (Eastern Africa Network for Trypanosomiasis) et la Plateforme pour la Trypanosomiase Humaine Africaine (Plateforme THA) ont tenu conjointement une conférence annuelle à l'Hôtel Silver Springs à Nairobi les 4 et 5 octobre 2010. L'événement a été organisé grâce au soutien de DNDI (le Drugs for Neglected Diseases Initiative) et de FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics). La conférence a été ouverte officiellement par le Dr Ephraim Mukisira, Directeur de KARI. Les participants étaient des chercheurs et des experts de la lutte contre les maladies venues de seize pays, la maladie du sommeil étant endémique dans huit d'entre eux, ainsi que des collaborateurs internationaux et des représentants d'autres organisations impliqués dans la recherche et la lutte contre la THA.

Ce fut la première conférence conjointe donnée par EANETT et la Plateforme THA. Les sujets abordés étaient l'état de la recherche sur les mouches tsé-tsé et la trypanosomiase dans les pays membres, ainsi que les efforts en cours pour lutter contre la maladie. Divers aspects ont été présentés, avec les rapports des pays, le profil des produits idéaux, le traitement de la THA, les études cliniques, la découverte de médicaments, le diagnostic dans les modèles animaux, l'épidémiologie, l'entomologie, la santé publique et les aspects socio-économiques de la maladie. Les participants se sont réjouis du succès de l'événement et ont demandé à EANETT et à la Plateforme THA de refaire des conférences similaires à l'avenir. Les données et les informations générées et partagées lors des activités conjointes faciliteront le développement de stratégies innovantes pour la lutte contre la THA, voire son élimination.

Au vu de ces commentaires, et de l'opportunité unique créée par le forum pour le partage d'informations entre les chercheurs et les personnes chargées de l'application des mesures décidées, EANETT et la Plateforme THA ont décidé de poursuivre cette initiative d'une manière intégrée et pluridisciplinaire, pour soutenir les efforts en cours visant à éradiquer la trypanosomiase africaine. Ceci permettra d'améliorer les moyens de subsistance dans les communautés rurales pauvres de l'Afrique subsaharienne.

Dr Grace Muriila
Présidente, EANETT

Dr Augustin K. Ebeja
Coordinateur, Plateforme

La conférence a commencé par un mot de bienvenue prononcé par le Dr Grace Muriila, suivi par une brève prière dite par le Dr Augustin Ebeja et la présentation des participants. Au cours de ces assises, 16 pays ont été représentés par environ 100 personnes.

Le Dr Augustin Ebeja et Grace Muriila ont présenté, chacun en ce qui le concerne, leurs organisations respectives HAT Platform et EANETT.

HAT Platform est un réseau dont le but essentiel est de rassembler les chercheurs et les programmes de contrôle entre les différents pays affectés par la Trypanosomiase Humaine Africaine. Il œuvre pour l'harmonisation des outils pour la recherche, des connaissances, de la formation et également à favoriser l'application des résultats obtenus de différents travaux de recherche. HAT Platform a été créé en 2005 et comptait 5 pays (Congo RDC, Congo/ Brazzaville, Ouganda, Soudan, Angola) comme membres. A ce jour se sont ajoutés le Tchad et la République Centrafricaine (RCA).

EANETT a été créée en 2000, avec l'appui de Swiss TPH. Il comprenait 7 pays (Kenya, Tanzanie, Zambie, Malawi, Ouganda, Soudan, Suisse). La RDC est arrivée comme nouveau membre. Il a pour but de promouvoir la recherche contribuant à la prise en charge effective de la maladie du sommeil.

b) Rapport des sessions

Séance 1 : Rapports des pays

Présidée par Atway Misangi, et comme rapporteur Dieudonné Mumba Ngyoyi, 14 présentations ont été faites.

Pour ce qui est de la présentation des pays:

En ce qui concerne la situation actuelle de la THA, on note une diminution de nombre de cas dépietés dans tous les pays.



Les participants à la réunion annuelle scientifique EANETT-HAT PLATFORM, Nairobi, octobre 2010

- Créer un forum régional de concertation pour harmoniser les activités dans le but d'éviter les duplications et d'utiliser judicieusement les fonds
 - o Promouvoir les rencontres HAT Platforme-EANETT
- La session 1 a été clôturée par la cérémonie officielle d'ouverture, présidée par le directeur de KARI qui était l'invité d'honneur.
- Session 2 : Le profil idéal des médicaments (Target Product Profile :TPP)**
- Elle a été présidée par le Dr. Victor Kande, directeur du PNLTHA RDC et comme rapporteur, le Dr. Augustin Kadima Ebeja coordinateur de la Plateforme THA.
- Présenté par le Dr. Olaf Valverde responsable médical THA de DNDI/Genève.
- Le TPP est très important pour DNDI et pour toute recherche de médicaments. Il a rappelé les caractéristiques du profil idéal, et des besoins particuliers à prendre en considération.
- Par rapport aux caractéristiques, il faut chercher à répondre aux questions suivantes :
- Indications: quelle maladie? Population: quel patient et où? (populations spécifiques: enfants, pathologies associées)
 - Efficacité clinique: est ce que le parasite est effectivement tué, et s'il y a un médicament de référence, est ce que ce nouveau est plus efficace?
 - Tolérance et sécurité: quel est le niveau de toxicité?
- Une discussion intense et enrichissante a eu lieu et nous pouvons de manière résumée en retenir les points suivants:
- a) Personne ne devrait commencer à zéro pour la recherche d'un produit uniquement actif au stade hémolympatique de la maladie du sommeil.
 - b) Si un produit est développé pour le stade neurologique et qu'il ne marche pas, il serait envisageable de tester s'il est actif au stade hémolympatique. Ceci est justifié si la concentration dans le système nerveux central est insuffisante et que le produit n'est pas toxique.
 - c) La réalisation des essais cliniques est très difficile dans le cas de *T.b. rhodésienne* et qu'à ce jour, il n'y a pas d'alternative au melarsoprol comme traitement du stade neurologique.
 - d) Le produit idéal devrait être actif sur les deux types de trypanosomes (*gambiense* et *rhodésienne*)
 - e) Il faudrait que le produit soit efficace en tous lieux, différentes populations et pour toutes les tranches d'âges.
 - f) La durée du traitement doit être moindre que celle du NECT.
 - g) Il faut considérer plusieurs critères et pas un seul pour
- à l'exception de la RCA. De gros efforts ont été accomplis au Kenya où seulement 2 nouveaux cas ont été déclarés durant les 5 dernières années. Malgré cette baisse des cas déclarés, la situation demeure préoccupante étant donné que la couverture des régions endémiques est loin d'être totale. L'augmentation des cas déclarés à la RCA est due à la découverte de nouveaux foyers. Comme particularité, l'Ouganda est le seul pays où coexistent *T.b. rhodésienne* et *T.b. gambiense* et il y a un risque que les 2 formes se rencontrent dans un même foyer.
- En ce qui concerne la situation de la Trypanosomiase Animale Africaine (TAA), elle est répandue en Tanzanie et en Zambie. Au Soudan, le problème existe mais les enquêtes ne sont pas entreprises suite aux problèmes logistiques et de sécurité.
- En ce qui concerne les vecteurs, on observe l'extension de *G. fuscipes fuscipes* et *G. morsitans* dans des nouvelles aires de distribution au Soudan.
- Les principales réalisations portent sur le renforcement des capacités, le partage de l'information, l'amélioration de l'outil de diagnostic, la lutte contre la glossine et la mise en œuvre des travaux de recherche. Ces travaux sont menés dans tous les pays, financés par des partenaires internationaux (OMS, AIEA, BAD, FIND, DNDI, OCEAC et autres) ainsi que par certains gouvernements des pays concernés.
- Comme défis et voies de sortie:
- Contrôler et/ou éliminer la THA
 - o Améliorer les soins aux patients
 - o Éliminer la glossine
 - o Trouver les outils de diagnostic sensibles et spécifiques ainsi que les médicaments efficaces, accessibles et faciles à administrer.
 - Améliorer les activités de contrôle
 - o Définir les populations à risque
 - o Mettre à jour la carte de distribution des glossines dans chaque pays
 - o Adopter les recommandations de l'OMS pour la prise en charge des patients
 - Mobiliser les fonds nécessaires pour la recherche, les activités de contrôle et le renforcement des capacités (BPC, biostatistique, éthique etc.)
 - o Plaidoyer
 - o Soutien au niveau national et international
 - Construire et équiper des sites pouvant accueillir des essais cliniques et des travaux de recherche sur le diagnostic
 - Étendre l'application effective du NECT
 - Accéder à tous les foyers de THA même pendant la saison de pluie

TABLEAU SYNOPTIQUE DES PRESENTATIONS SCIENTIFIQUES

N°	TITRE DE LA PRESENTATION (SUJET)	PRESENTATEUR	INSTITUTION
SESSION 1: Rapports pays			
1	TANZANIE : Recherche sur les mouches tsé-tsé et la trypanosomiase et activités de renforcement des capacités, 2008-2010	Mramba	TTRI
2	MALAWI : Épidémiologie de la trypanosomiase dans le district de Rumphi, Malawi : étude rétrospective de 10 ans	Madanista	University of Malawi
3	ZAMBIE : Recherche sur les mouches tsé-tsé et la trypanosomiase en Zambie	Sinyangwe	CVRL
4	KENYA: Recherche sur les mouches tsé-tsé et la trypanosomiase et activités de renforcement des capacités, 2008-2010	Grace Murilla	TRC
5	OUGANDA: Situation actuelle de la THA et possibilité de convergence des deux formes de THA en Ouganda	Enock Matovu	Makerere University
6	Épidémiologie (tableau avec données de tous les pays de la Plateforme THA)	Victor Kande Betu Kumeso	PNLTHA RDC
7	Outils diagnostics ou études en cours dans tous les pays de la Plateforme THA	Gedeão Vatunga	ICCT Angola
8	Capacités de recherche actuelles dans les pays de la Plateforme THA	Nicolas Mbongo	LNSP Congo Brazzaville
9	Défis et progrès dans les pays de la Plateforme THA	Richard Laku	MOH GoSS Sudan
10	Réduction du nombre de cas dans un foyer éloigné de THA par dépistage passif et actif en CRA	Kai Braker	MSF-Amsterdam
SESSION 2: Profil du médicament idéal			
11	Présentation et débat ouvert – Profil du médicament idéal (TPP)	Olaf Valverde	DNDI Geneva
SESSION 3: Traitement et études cliniques			
12	L'OMS soutient les politiques nationales pour le traitement de la THA	Pere Simarro	OMS
13	Association thérapeutique Nifurtimox-Éflornithine dans des conditions de terrain (NECT-Field)	Cecile Schmid	Swiss TPH
14	Tolérance et faisabilité de l'association thérapeutique Nifurtimox-Éflornithine (NECT) pour la THA à T.b. gambiense au stade 2 à Doruma, nord est de la RDC	David Schrupf	MSF Geneva
15	Fexinidazole: derniers résultats en date de l'étude clinique de phase I	Nathalie StrubWourgaft	DNDI-Geneva
16	Nécessité de développer des activités de pharmacovigilance pour les médicaments trypanocides dans les régions touchées	Michel Ntama	UNIKIN DRC
SESSION 4: Découverte de médicaments / Modèles animaux			
17	Identification et modes d'action de nouvelles molécules anti-trypanosomes	Mariette Dethoua	Institut Pasteur, Bangui RCA
18	Perspectives de traitement de la trypanosomiase humaine africaine avec de nouvelles diamidines : études de la THA sur le modèle du singe vervet	John Thuita	TRC-KARI
19	Preuves de l'infection du SNC de <i>Mastomys natalensis</i> par <i>T.b. gambiense</i> .	Mwangangi	CVL
20	Modifications biochimiques dans le modèle de THA à un stade avancé chez le singe vervet	N. Maina	JKUAT
21	Investigations des effets des trypanosomes sur l'anatomopathologie du cerveau et le rythme locomoteur circadien chez le singe vervet	John Kagira	IPR

N°	TITRE DE LA PRESENTATION (SUJET)	PRESENTATEUR	INSTITUTION
SESSION 5: Diagnostic			
22	Défis et opportunités dans le diagnostic de la trypanosomiase africaine.	Joseph Ndungu	FIND
23	Banque de spécimens	José Ramón Franco	WHO /OMS
24	Immunogénicité du nanocorps NbAn33 dans le modèle du singe vervet	Ngotho	IPR
25	Réponses du LCR comme moyen de prédiction du stade avancé de THA	Maloba	IPR
26	Surveillance de l'efficacité des médicaments trypanocides chez le rongeur à l'aide de la technique LAMP (Loop Mediated Isothermal DNA Amplification)	Enoch Matovu	Makerere University
SESSION 6: ENTOMOLOGIE / ÉPIDÉMIOLOGIE			
27	Lutte contre le vecteur tsé-tsé : rêve d'un généticien moléculaire et écologiste	Johnson Ouma	TRC -Kenya
28	Virus de l'hypertrophie des glandes salivaires (SGHV) et co-infection de l'endosymbionte dans les populations de mouches tsé-tsé au Kenya	Wamwiri	TRC -Kenya
29	Prévalence des trypanosomes infectants pour l'homme chez les mouches tsé-tsé et persistance de la THA en Tanzanie de l'Ouest	Malele	TTRI
30	Structure de la population de <i>Glossina pallidipes</i> en Ouganda et au Kenya de l'Ouest	Ouma	TRC -Kenya
31	Recherche de <i>T.b. gambiense</i> et <i>T.b. rhodésienne</i> chez les animaux domestiques au Nord Ouest de l'Ouganda	Balyeidhusa	Makerere University
32	THA chez les animaux dans les districts de Mpanda et Urambo en Tanzanie	Mbilu	NIMR
33	Recherche de <i>Trypanosoma brucei rhodésienne</i> chez les bovins et les mouches tsé-tsé dans les districts de Kaberamaido et Dokolo (nouveau foyer) au Nord Est de l'Ouganda	Rutaro	Makerere University
34	Identification de trypanosomes isolés chez l'homme, les mouches tsé-tsé et les réservoirs animaux dans les districts où résident <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> et <i>T.b. rhodésienne</i> au Nord de l'Ouganda	Buhwa	Makerere University
SESSION 7: Santé publique et socio-économie			
35	Prise en charge de la THA : défis sociaux et économiques et directions à prendre	Salome Bukachi	Nairobi University
36	Test sur le terrain d'un système pour analyser les données de surveillance de routine du PNLTHA en RDC	Yves Claeys	IMT-Anvers
37	Trypanosomiase humaine africaine : rapports sur des programmes de Médecins Sans Frontières-OCBA	Laurence Flevaud	MSF-E
38	Obstacles aux services de santé officiels : foyer de la maladie du sommeil au Kenya de l'Ouest	Wanjala	TRC-Kenya
39	Taux d'infection des mouches tsé-tsé dans la réserve de Wwanza au Malawi, en juin 2009	Maganga	Mikolongwe Vet College, Malawi



balancer le bénéfice lors du choix du profil acceptable.

- h) Comme le patient, avec trypanosomiase présente souvent d'autres pathologies associées, il faut voir que le produit puisse ne pas avoir des interactions négatives avec les traitements concomitants.

En conclusion, DNDI va prendre en compte ces différents enrichissements des participants et proposer un profil qui guidera la recherche de nouvelles molécules pour la lutte contre la maladie du sommeil.

Le rapport des programmes THA de MSF-OCBA prévus à la session 7 a été présenté ici par Laurence Fleuvaud.

Elle a signalé que depuis 2007 MSF-E intervient dans trois pays avec une approche spécifique à chacun:

- a) En République Centrafricaine (RCA) : intégration de la lutte contre la THA dans un paquet de soins de santé.
- b) En Ouganda dans la région Ouest Nile, en étroite collaboration avec le Programme National de Lutte contre la THA une approche verticale consistant dans le dépistage actif de certaines communautés, la formation, le suivi de la qualité du diagnostic et du traitement.

- c) Au Soudan MSF-E est présent dans Ouest-Equateur offrant les soins de santé pour les populations affectées par le conflit. MSF collabore avec le Programme National de Lutte contre la THA dans l'échange d'information et le suivi de la tendance.

La conclusion générale de ce rapport est que, « même si l'élimination de la THA est l'objectif final, il semble qu'il n'est pas possible dans un avenir proche » suite aux difficultés d'implémentation des algorithmes complexes du diagnostic et traitement. Le manque de recherches et développement. L'insécurité dans certaines régions.

La collaboration entre tous les acteurs impliqués dans la THA est nécessaire, il faut encourager l'élaboration du plan d'action pays avec l'appui de tous les acteurs (OMS, programmes nationaux et les ONGs), les activités de recherche doivent être maintenues et augmentées pour améliorer ou remplacer les outils de diagnostic et traitement existants.

Session 3 - Traitements et études cliniques

Président : Mbulamberi Dawson ; Rapporteur : Enock Matovu

Un exposé central et quatre autres exposés ont été présentés lors de cette session.

L'exposé central, présenté par le Dr. Pere Simarro, concernait le soutien de l'OMS pour les politiques nationales sur la THA visant à améliorer l'accès au meilleur traitement existant. La présentation a mis en évidence les problèmes associés aux anciens médicaments, avec un rappel sur les premiers travaux



médecin. Il a parlé des soins infirmiers comme du point central dans l'administration de NECT, le médecin n'étant nécessaire que lorsqu'un événement indésirable grave se manifeste, par ex. en cas de survenue d'une psychose. Ceci nécessiterait une analyse des symptômes afin de traiter précocement et de manière agressive. Il a insisté sur l'importance des nausées et des vomissements, et de la surveillance après la prise de nifurtimox. Il a fait d'autres recommandations parmi lesquelles la formation des infirmières sur la conduite à tenir en cas de convulsions, pour qu'elles puissent agir avant d'appeler le médecin, et sur la prévention des réactions induites par le cathéter. Il faut au moins 8 infirmières pour s'occuper de 35 patients/jour maximum. Enfin, il a recommandé de communiquer à l'OMS toutes les données existantes sur la sécurité de NECT chez l'enfant, pour qu'elles puissent être analysées.

Le troisième exposé intitulé "Fexinidazole: derniers résultats en date sur l'étude clinique de phase I" a été présenté par le Dr Nathalie Strub de DNDI. Le but de l'étude est de développer un médicament oral sans danger et efficace pour le stade avancé de la maladie du sommeil, et qui soit aussi de préférence acceptable pour le stade précoce. Lorsque les études essentielles sur le développement préclinique du fexinidazole (pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique) ont été terminées, l'étude clinique de phase I en trois parties a démarré chez des personnes volontaires en bonne santé. Le but de cette étude est de déterminer la dose maximale tolérée afin de sélectionner la meilleure dose pour une étude d'efficacité et de sécurité chez des patients atteints de la maladie du sommeil. La première partie de l'étude s'est intéressée à l'effet de doses uniques croissantes de fexinidazole, comprises entre 100 mg et 3600 mg, dans 9 cohortes de 8 volontaires chacun, parmi lesquels 2 ont reçu un placebo et 6 la suspension de fexinidazole. La tolérance était bonne sans événements indésirables cliniquement significatifs, même à la dose la plus élevée. Dans la deuxième partie de l'étude, on a comparé selon un plan croisé la pharmacocinétique de 1200 mg de fexinidazole administré sous forme d'une suspension ou de comprimés à jeun avec celle du fexinidazole pris sous forme de comprimés avec un petit déjeuner riche en matières grasses. Au total 12 volontaires ont reçu toutes les formes du médicament, avec une période de sevrage thérapeutique de 2 semaines entre chaque administration. Cette étude de biodisponibilité comparative a montré que les taux plasmatiques de fexinidazole étaient 4 fois plus élevés lorsque le médicament est administré avec des aliments plutôt qu'à jeun. Ici encore, aucun événement indésirable significatif n'a été signalé. Dans la troisième partie de l'étude, on a comparé l'administration répétée de plusieurs doses (de 1200 mg à 3600 mg par jour) pendant 14 jours. Dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, après la fin du traitement, une élévation significative et transitoire des transaminases a été observée chez un volontaire, mais sans cholestase ni signes cliniques pertinents. Ce paramètre est revenu spontanément à la normale après deux semaines et le volontaire a quitté l'hôpital conformément au protocole. Des études complémentaires sont prévues pour continuer d'évaluer le profil de sécurité du fexinidazole.

Le dernier exposé intitulé "Nécessité de développer un système de pharmacovigilance pour les médicaments trypanocides dans les zones touchées" a été présenté par Michel Ntama.

La nécessité d'observer les événements indésirables pour maintenir l'observance du traitement a été expliquée. Les événements indésirables typiques sont le diabète avec la pentamidine, l'encéphalopathie avec le méfarsoprol, ou les troubles digestifs typiquement associés au DFMO. Un centre national de pharmacovigilance a été créé avec le soutien de l'OMS. Le but est de détecter les événements indésirables, d'identifier leur sévérité et leur fréquence, de comprendre leurs mécanismes, facteurs de risque, conséquences et moyens de prévention. La procédure de pharmacovigilance semble être opérationnelle, les cas étant signalés et analysés rapidement. Dans un programme débuté en 2007, le personnel a été formé pour relever les événements indésirables et pour comprendre la maladie et les médicaments utilisés. La formation du centre de liaison était assurée et des contacts réguliers étaient maintenus. Une campagne de sensibilisation a été organisée pour le personnel, et un système de feedback a été mis en place. Ces informations seront utilisées pour concevoir de nouvelles études sur l'amélioration de la sécurité des médicaments (moins d'événements indésirables), ainsi que l'amélioration du traitement et de la prise en charge des patients.

Session 4. Découverte de médicaments et modèle animal

Présidé par le Dr. Maina Ngotho de JKUAT et comme rapporteur, le Dr. Gedão Vatunga de l'ICCT-Angola.

4 communications ont été présentées.

Identification et mode d'action de nouvelles molécules trypanocides issues des plantes médicinales en République centrafricaine par le Dr. Louise Mariette Defhaoua de l'Institut Pasteur de Bangui, République centrafricaine. L'étude consiste à déterminer l'effet trypanocide des 3 plantes (*Terminalia glaucescens*, *Khaya antholtheca* et *Pueraria javanica*) qui servent localement au traitement de la trypanosomiase. Une étude phytochimique a été faite, des tests *in vivo*, sur des souris infectées en intra-péritonéal avec 510⁶ *T. b. gambiense*, ainsi que des tests *in vitro* avec une solution d'extrait de plante concentré à 25mg/ml.

En conclusion, *Pueraria javanica* ne possède aucun effet trypanocide alors que *Terminalia glaucescens* semble posséder un pouvoir trypanocide sauf que les résultats obtenus sont différents *in vitro* et *in vivo*. Pendant le débat il a été recommandé de promouvoir les activités de recherche sur les plantes médicinales pour la découverte des nouvelles molécules trypanocides ayant un meilleur rapport efficacité et innocuité.

Les perspectives pour le traitement de la THA avec les nouveaux diamidines, présentée par le Dr. JK Thuita de TRC, cette étude évalue la sécurité et la tolérabilité des diamidines sur le modèle singe « vervet ». Selon les régimes des doses tolérées, il a été conclu que le DB8868 offrait meilleur profil de sécurité que les autres pro-médicaments avec une dose de 30mg/kg per os pendant 10 jours. Pour l'administration du CPD-0802, la voie intramusculaire à la dose de 5mg/kg IM pendant 5 jours a été mieux tolérée que la voie intraveineuse. Le deuxième objectif a été d'évaluer l'efficacité du DB844 pour le stade 2 de l'infection par *Tb. rhodesiense*. Il a conclu que le DB844 avait la meilleure capacité en comparaison avec la pentamidine et le DB289 mais



qu'il était nécessaire d'évaluer les autres composantes de son efficacité. Ensuite ils ont évalué l'efficacité du CPD-0802 et du DB868 pour la phase 2 de l'infection par *Tb. rhodésienne*. Les deux ont montré une activité contre les trypanosomes dans le LCR.

Les effets de l'infection par trypanosomes sur la pathologie du cerveau et le rythme locomoteur et circadien chez les singes « vervets », présenté par le Dr. JM Kagira de l'Institute of Primate Research (IPR). Cette étude décrit la pathologie du cerveau dans la phase nerveuse du modèle de singe « vervet », le rythme locomoteur et circadien normal des singes « vervet » et détermine l'effet de l'infection par les trypanosomes sur ce rythme. Au cerveau, des signes de réactions neuro-inflammatoires; méningite, choroidite, ependymite, encéphalite avec lymphocytes, cellules du plasma et de Mott ont été observés. Pour les études circadiennes, le tracé a montré un comportement normal des vervets pendant la journée, des débuts des pics et les décalages de l'activité reliée à l'aube et au crépuscule. Après l'infection, il a été noté une baisse de l'activité totale et celle de l'activité pendant la journée alors que l'activité nocturne avait augmentée. Ces pics et baisse de l'activité journalière sont devenus très variables. Après le traitement et la guérison par le melarsoprol, le comportement s'est normalisé les 30 jours. Selon le présentateur, le fait qu'à l'inverse des souris qui ont un rythme circadien nocturne, le rythme circadien normal des vervets étant diurne peut être un atout pour que ces derniers soient le modèle animal privilégié pour la THA. L'auteur a projeté de déterminer, dans l'avenir, la corrélation de l'activité locomotrice avec les bio-marqueurs et de suivre les animaux avec caméra en vue de saisir le comportement des vervets.

Les changements biochimiques chez le modèle « vervet » dans un stade avancé de THA, présenté par le Dr. Ngotho Maina de JKUAT. Les modifications biochimiques ont été proposées comme des marqueurs importants de la sévérité de l'infection. Les auteurs de cette étude se sont proposés d'investiguer le taux de glucose (chez les singes à jeun depuis la nuit dernière), cholestérol, triglycérides et créatinine kinase dans le sang des singes expérimentalement infectés par *T. b. rhodésienne* IPR 001. Aussi, dans les urines ont été déterminés le pH, les cétones et les protéines. Le présentateur a conclu que *T. b. rhodésienne* IPR 001 affecte le métabolisme des vervets, et se manifeste par l'hypoglycémie, l'hypertiglycémie, la baisse du taux de HDL, l'élévation du taux de créatinine kinase, de la créonurie et de la protéinurie. Il a souligné la nécessité de les investiguer dans le futur comme possibles bio-marqueurs de l'évolution de la maladie.

Session 5 Diagnostic

Le Président a été le Dr. Johnson Ouma et le Rapporteur le Dr. Mahamat Hamid Mahamat

Le Docteur Joseph Ndungu a présenté « Défis et perspectives dans le diagnostic de la Trypanosomiase Africaine ». Il a présenté l'organisation à but non lucratif FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics) intervenant dans le diagnostic et la lutte contre les maladies négligées; elle a pour objectifs un accès équitable à des tests de diagnostic efficaces, précis et abordables pour

les pauvres. Il a ensuite abordé la procédure de mise au point de ces tests tout en expliquant la complémentarité entre les différents intervenants pour leur production. Ceci commence par une étude de faisabilité en collaboration avec les institutions de recherche pour l'identification des techniques permettant aux laboratoires de produire ces moyens de diagnostic. Ceci n'est possible qu'après leur spécification, validation et essai sur le terrain et l'autorisation de leur utilisation par l'OMS.

Le diagnostic de la trypanosomiase humaine a plusieurs contraintes:

- Les signes cliniques ne sont pas spécifiques mais cela peut être résolu par l'utilisation de la technique CATT qui est relativement spécifique et moins coûteuse dans les conditions africaines.
- La microscopie directe est une technique difficile car les parasites ne sont pas toujours nombreux et demande un technicien expérimenté.
- La technique de la mini colonne est coûteuse dans les conditions africaines.
- L'inconvénient de la ponction lombaire est qu'elle est contraignante pour le patient

Les perspectives sont envisagées à deux niveaux: les centres de soins urbains et les centres de soins périphériques. Dans les villes il est facile de confirmer par la microscopie puis de prendre en charge le patient pour son traitement. Par contre pour les centres périphériques le problème de l'énergie est réel. Ce qui handicape l'utilisation du microscope. La solution envisagée est l'utilisation du microscope avec un panneau solaire pour pallier à cet inconvénient

Selon la programmation de la recherche, différents types de tests sont envisagés :

Une première stratégie de recherche sur des tests sérologiques est entamée par l'examen de 32 antigènes dont 7 ont été identifiés pour la production d'un test rapide. Parmi ces antigènes, 2 sont spécifiques à *Tb. gambiense* avec une sensibilité de 89 à 95%. Ce test devrait avoir un coût réduit (moins d'un dollar) et être de conservation facile, sans réfrigération.

Une deuxième génération de tests rapides pour le diagnostic de *Tb. rhodésienne* sera évaluée et comparée avec la microscopie. Les méthodes moléculaires par amplification de l'ADN ont permis d'identifier des amorces spécifiques pour le parasite. Pour ce test la manipulation se fait à température ambiante. Il est rapide et se fait sur des échantillons fermés dans des tubes donc sans risque de contamination.

Après cet exposé une série de questions qui concourent vers l'exploration d'autres moyens de diagnostic que ceux qui utilisent la ponction lombaire qui est contraignante pour le patient ont été posées. Ainsi la proposition de la recherche des bio marqueurs dans le sang, les larmes ou tout autre tissu ou liquide biologique a été envisagée et dont certaines (urine, salive) pourraient être possibles pour les tests de deuxième génération.

Le deuxième intervenant, le Dr. José Ramón Franco de l'OMS a exposé la mise en place d'une banque de spécimens de la THA, ses contraintes et ses avantages.

Cette banque est constituée d'échantillons de plasma, urines,



sang, salive et autres collectés sur des donateurs. Ceci est complété par des informations sur les personnes constituant ainsi une base de données. Il a relevé que bien qu'il n'existe pas une taille certain de banque, la collecte des échantillons doit suivre un certain nombre d'exigences qui constituent parfois des contraintes. Il est difficile d'élaborer un profil idéal pour une biobanque; pour le développement des nouveaux outils de diagnostic, il faut un nombre assez important d'échantillons; ce qui n'est pas aisé car les cas de THA sont en régression; en plus il existe des différences entre les types de maladies selon leur origine (*Tb. gambiense* ou *Tb. rhodésienne*) qui varient selon les pays et dont le diagnostic exige différents types d'échantillons. Autres contraintes sont d'ordre logistique, éthique, technique et financier. Les difficultés d'ordre logistique sont surtout la complexité de la mise sur pied de la collecte, la conservation qui doit être maintenue à -70°C tout le long du transport international. L'éthique exige que le protocole soit approuvé par le comité éthique légal de l'OMS et le comité éthique local ainsi que les autorités médicales nationales. En plus ces échantillons sont donnés par des patients dont il faut garder l'anonymat tout en les informant. Les difficultés techniques sont surtout dues à la qualité du personnel réalisant les prélèvements sur le terrain et qui n'adopte pas toujours toutes les procédures de bioéthique et de biosécurité. Quand aux difficultés financières, elles sont surtout représentées par les charges dues à la réalisation sur le terrain, du maintien de la chaîne du froid et du coût du transport.

La réalisation de cette banque a permis la collaboration d'un nombre important de partenaires car les échantillons ont été collectés sur 14 sites répartis dans 6 pays. Ils sont accessibles aux demandeurs impliqués dans la recherche de nouveaux outils. L'avantage des échanges entre les différents intervenants, la formation des agents sur les règles de bonnes pratiques de laboratoire au niveau des sites de collecte, le renforcement des capacités de diagnostic, les équipements ainsi que la logistique. Suite à cet exposé il en est suivi une séance d'échange qui a permis à l'assistance de poser certaines questions. Cette bio banque appartient à l'OMS et la mise à disposition des échantillons nécessite l'accord préalable d'un comité de l'OMS qui analyse le bien fondé de la demande et décide de l'envoi des échantillons. Quand à son extension pour la santé animale, elle n'est pas possible car l'OMS s'occupe surtout de la santé humaine. Les procédures d'accessibilité aux échantillons doivent être les plus objectives possibles. Car la bio banque doit faciliter la recherche dans ces maladies uniquement et l'OMS ne fait pas de la recherche, seulement la facilitation. Pour sa pérennisation et la sécurité des échantillons, ils ne sont pas gardés dans un même endroit.

Les autres intervenants ont surtout exposé des travaux de recherche diplômante ou en cours de réalisation.

Session 6 - Entomologie et Épidémiologie

Président : Furaha Mramba (Tanzanie) ; Rapporteur : Mubarak Mustafa (Soudan)

Le discours central prononcé par Johnson Ouma (TRC) concernait la lutte contre le vecteur tsé-tsé : rêve d'une génétique moléculaire et écologique.

La lutte contre la THA et la TAA a échoué dans le passé. Pouvons-nous en tirer des leçons ? Depuis les années '60, différents programmes d'éradication de la mouche tsé-tsé ont été tentés dans plusieurs sites au Kenya. Il a ensuite parlé de la contribution de la génétique moléculaire et moléculaire au programme de lutte, et des trois classes de marqueurs

moléculaires de mouches tsé-tsé, des différences génétiques importantes et du flux génétique, ainsi que de la relation entre la distance génétique et la distance géographique.

Structure génétique et diversité de *Glossina pallidipes* en Ouganda et dans l'Ouest du Kenya, présenté par Johnson Ouma (TRC). *G. pallidipes* est le vecteur de la TAA et de la THA en Afrique de l'Est. Des rapports récents mettent en évidence une réduction importante de la densité des mouches, suivie d'une résurgence dans le Sud-Est de l'Ouganda. La diversité est plus importante dans l'Ouest de l'Ouganda. Dans l'Ouest du Kenya et le Sud-Est de l'Ouganda, les populations sont relativement homogènes. Ces résultats indiquent qu'il faut harmoniser les programmes en Ouganda et au Kenya pour que la lutte soit efficace.

" Virus de l'hypertrophie des glandes salivaires (SGHV) et co-infection de l'endosymbionte dans la population des mouches tsé-tsé au Kenya ", sujet présenté par Florence Wamwiri (TRC). Plus de 500 mouches provenant de différentes régions du Kenya ont été étudiées : *G. pallidipes*, *G. austeni* et *G. brevipalpis*. Le taux d'infection par le virus SGHV était compris entre 15 et 57%, l'hypertrophie étant présente chez seulement 1%. *G. austeni* a aussi été étudié pour rechercher une co-infection avec *Wolbachia* (100%) et *Sodalis* (14%). Aucune interférence des co-infections n'a été mise en évidence, car elles étaient indépendantes les unes des autres.

Trypanosomes infectant l'homme chez les mouches tsé-tsé et persistance de la THA en Tanzanie de l'Ouest, présenté par Imma Malele (Tanzanie) du *Tsetse & Trypanosomiasis Research Institute*. Les mouches ont été isolées dans le parc national de Katavi et la réserve d'Ugalla. Au total, 897 mouches ont été disséquées et des caractérisations moléculaires ont été effectuées à l'aide de nouveaux outils, tels que PCR, SRA et LAMP. Les deux espèces *G. morsitans* et *G. pallidipes* sont responsables de la transmission de la THA, mais *G. morsitans* est dominant. Un taux d'infection élevé par les trypanosomes infectant l'homme chez les mouches tsé-tsé est une des raisons de la persistance de la THA dans cette région. Par conséquent, des efforts délibérés doivent être mis en place pour lutter contre le vecteur et briser le cycle de transmission, en utilisant diverses stratégies de lutte contre la THA.

Apollo Balyeidhusa (Université de Makerere) a parlé de la recherche de *Tb. gambiense* et *Tb. rhodésienne* chez les animaux domestiques en Ouganda du Nord-Ouest. L'objectif était de déterminer la signification d'un réservoir animal dans la maladie du sommeil à *gambiense*. Les porcs semblent plus sensibles, tandis que les chèvres sont plus résistantes aux infections par les trypanosomes. Sur les 3.267 échantillons testés, 417 étaient positifs par TBR-PCR (*T. brucei*), mais aucun animal domestique en Ouganda du Nord-Ouest n'a été identifié comme un réservoir pour les trypanosomes *Tb. gambiense*. Les résultats de cette étude suggèrent que les animaux domestiques en Ouganda du Nord-Ouest ne sont pas des hôtes réservoirs confirmés, et par conséquent l'homme reste le réservoir principal de *Tb. gambiense*. Aucune infection mixte avec les deux espèces de trypanosomes n'a été observée en Ouganda du Nord-Ouest.

Togolai Mbilu (NIMR Tabora) a parlé de la THA chez les animaux dans les districts de Mpanda et Urambo en Tanzanie. Le pourcentage de *T. brucei* le plus élevé a été relevé chez des bovins par microscopie (10,6 à Mpanda et 4,1% à Urambo), suivi des chèvres (2,8% à Urambo uniquement), et enfin des chiens (seulement 1 sur 7 à Urambo). D'après les cartes de la FTA, 53,5% des bovins et 34% des chèvres étaient positifs à Urambo, contre seulement 2,1% à Mpanda.

Emmanuel Maganga, de l'École de Médecine Vétérinaire de Mikolongo au Malawi, a parlé des taux d'infection des mouches tsé-tsé dans la réserve naturelle de Vwanza au Malawi en juin 2009. Trois espèces de mouches tsé-tsé ont été étudiées, mais *G. pallidipes* et *G. moritans* étaient dominants. Les taux d'infection étaient de 43%. Étant donné les taux d'infection élevés dans certains villages touchant la Zambie, il est urgent que les deux pays combinent leurs efforts.

Doreen Buhwa (Université de Makerere) a parlé de l'identification de trypanosomes isolés chez l'homme, les mouches tsé-tsé et les réservoirs animaux dans les districts regroupant à la fois *Tb. gambiense* et *Tb. rhodesiense* dans le Nord de l'Ouganda. Les enquêtes provenant des districts de Amuru, Apach, Dokolo et Lira ont mis en évidence des parasites chez 103 personnes et 222 animaux. Les résultats suggèrent que *Tb. gambiense* et *Tb. rhodesiense* sont toujours confinés dans des foyers distincts, séparés d'au moins 100 km. Parmi les animaux, 16 étaient infectés par *Tb. rhodesiense* infectant pour l'homme. Des enquêtes entomologiques ont mis en évidence *G. fuscipes fuscipes*.

Mubarak Mustafa, de l'Institut de médecine tropicale de Khartoum au Soudan, a parlé de la situation de l'infection à *T. evansi* chez l'homme au Soudan. La possibilité d'utiliser les techniques de LAMP (PFRA et RIME) et PCR pour rechercher *T. evansi* a été étudiée. Aucun cas humain n'a été trouvé dans toute la zone étudiée, et la technique LAMP n'a pas non plus permis de détecter des cas humains. Des résultats positifs de sérologie par PCR sur des échantillons humains indiquent qu'il existe un contact régulier avec *T. evansi*. On peut supposer que les mouches suceuses de sang peuvent transmettre les parasites aux gardiens des troupeaux de chameaux sans provoquer une infection.

Session 7 – Santé publique et socio-économie

Président : Joseph Maina ; Rapporteur : Richard Lako

L'exposé central était présenté par Salome Buckachi de l'Université de Nairobi sur la socio-économie et l'importance du sexe masculin ou féminin des personnes dans la prise en charge de la trypanosomiase humaine africaine (THA). Elle a décrit les étapes du dépistage, diagnostic, traitement et suivi de la maladie.

Dépistage

- Faible participation pendant la campagne de dépistage parce que les personnes peuvent le percevoir comme un dépistage du VIH

- Manque de temps pour les femmes pour se rendre au dépistage à cause des tâches domestiques

- Les problèmes de distance ou d'accès au lieu de dépistage peuvent diminuer le taux de participation

- Le sexe du personnel médical : dans certaines communautés les femmes ne peuvent pas s'occuper des hommes et vice versa

- Attitudes culturelles dictant que les hommes sont forts et ne tombent jamais malades, et n'ont donc pas besoin de dépistage

Diagnostic

- Une perception de la maladie comme étant provoquée par la sorcellerie et non par des causes naturelles peut retarder le diagnostic

- Les symptômes de la maladie (par ex. perte de poids, modifications du comportement) sont similaires à ceux du VIH et expliquent pourquoi certaines personnes ont peur de se présenter

- Le manque de symptômes, par ex. bonne condition physique ou aspect en bonne santé, explique pourquoi les personnes pensent ne pas avoir besoin d'un dépistage

- Mauvaise connaissance des symptômes (par ex. si un symptôme est absent, le diagnostic de maladie du sommeil est éliminé). Ceci entraîne une confusion avec d'autres maladies

- Le sexe de la personne; les responsabilités domestiques et la pression sociale peuvent empêcher les femmes de se rendre aux centres de soins.

Détermination du stade de la maladie

- La ponction lombaire est une procédure douloureuse et peut empêcher certaines personnes de se présenter pour un traitement.

- Les individus n'aiment pas la ponction lombaire qui est parfois effectuée en public, et donne lieu à des ragots ; provoque aussi des douleurs au dos.

Traitement

- Ignorance quant aux endroits où les traitements sont délivrés. L'hôpital est perçu comme étant le lieu où il faut se rendre. Perception que ceux qui ont besoin d'un traitement vont mourir.

- Hospitalisation longue ; les patients se sentent coupés de leur vie sociale et de leurs activités domestiques.

Suivi (observance)

- Sentiment d'être en bonne santé (l'absence de symptômes explique pourquoi les patients ne se représentent pas

pour le suivi). Le suivi des effets secondaires est difficile. Administration appropriée. Traitement abordable. Acceptabilité. Réticence à perturber les activités sociales. Pauvreté : les familles les plus pauvres sont les plus touchées.

Discussion

- Les interventions doivent être adaptées aux conditions socio-économiques.

- Plaidoyer nécessaire pour sensibiliser les personnes, y compris les professionnels de la santé.

- Confidentialité. Les ponctions lombaires doivent être effectuées en privé.

- Développement de protocoles de ponction lombaire simplifiés.

- Mobilisation des ressources.

- Prise en compte de la dynamique familiale et résolution des problèmes associés.

Yves Claeys a parlé des tests sur le terrain d'un système d'analyse des données de surveillance de routine du Programme National de Lutte contre la THA. En RDC, des informations détaillées sont recueillies sur chaque patient enregistré pour le traitement de la THA. Cependant, les informations notées sur des cartes en papier ne parviennent pas de manière fiable jusqu'aux centres de coordination provincial et national et ne sont pas analysées systématiquement, ce qui a entraîné un problème majeur de résistance au méfloquine non détecté pendant des années. Pour surmonter de tels problèmes, le système d'enregistrement et de déclaration a été renforcé et une base de données électronique est en cours d'élaboration pour regrouper toutes les informations concernant les patients et actuellement sur papier. Pour tester la base de données dans des conditions de terrain, nous avons pris toutes les dossiers de patients en format papier pour la période 2006-2007 dans les deux provinces les plus touchées par la THA, soit Bandundu et Kasai oriental. Les informations ont été saisies dans la base de données, et les données manquantes ont été recherchées dans les rapports mensuels des unités mobiles de dépistage.

L'objectif de la recherche était de définir la valeur ajoutée du système informatique en évaluant l'issue des traitements et la fréquence des événements indésirables en 2006-2007 dans deux provinces. Nous avons examiné les données sur papier de 10.382 patients (2.547 du Kasai oriental and 7.835 du Bandundu) sur les 10.560 patients atteints de THA ayant débuté un traitement pendant la période de l'étude, en spécifiant pour chacun les caractéristiques générales, les événements indésirables et l'issue des traitements. L'identification passive des cas était plus fréquente au Bandundu (53,3%) qu'au Kasai oriental (40,5%), mais au Bandundu 52,8% étaient encore au

stade I de la maladie au moment du diagnostic, contre 2,8% au Kasai oriental. Les données sur le traitement reçu étaient manquantes dans 71,8% des cas traités au Kasai oriental, et dans 7,5% des cas au Bandundu. Le méfloquine était le traitement principal (seuls 0,4% traités avec DFMO ou NECT). Les résultats du suivi ont pu être récupérés pour 33,45% des patients au Bandundu et 23,3% au Kasai oriental. Dans les deux provinces, le pourcentage de patients ayant effectué 4 visites de suivi était inférieur à 1%. Sur les 3.128 patients ayant effectué au moins 1 visite de suivi, une récurrence a été signalée chez 87 (2,7%). Le taux de récurrence était égal à 0,2% au Bandundu et 13,8% au Kasai oriental.

Discussion et projets futurs : les informations essentielles sur le traitement prescrit sont souvent manquantes, et le nombre de patients ayant effectué le nombre requis de 4 visites de suivi est pratiquement négligeable. On ne dispose d'aucune information sur les événements indésirables. Des différences majeures dans les taux de récurrence entre les deux provinces ont été constatées. Au Bandundu, le méfloquine semble être efficace mais les résultats pourraient être entachés d'un biais à cause des informations manquantes. Grâce à la nouvelle base de données, il est possible pour la première fois d'extraire des informations telles que les événements indésirables et le taux de récurrence. La base de données pourrait devenir un instrument important pour surveiller l'issue du traitement.

Présentation par le Dr. Mumba Dieudonné sur le rattachement de la période de suivi post-thérapeutique dans la THA à gambiense. Aucun médicament n'est 100 % efficace sur la THA, et au moins deux visites et une ponction lombaire doivent être effectuées pour confirmer la guérison du patient. L'observance du suivi diminue au cours du temps. L'objectif de l'étude était de raccourcir la durée du traitement et la période de suivi, de rechercher des marqueurs de l'évolution de la maladie, et de réduire le nombre d'examen de suivi et de ponctions lombaires. Pour raccourcir la période de suivi, le nombre de leucocytes est le marqueur le plus précoce et le plus précis. La guérison est définie par un nombre de leucocytes ≤ 5 et une absence de *Tb. gambiense* dans le LCR. L'échec thérapeutique est défini par un nombre de leucocytes ≥ 50 ou la présence de *Tb. gambiense* à 6 mois. L'évolution est incertaine lorsque le nombre de leucocytes est compris entre 6 et 48. Les critères de guérison à 12 mois étaient un nombre de leucocytes ≤ 20 et l'absence de *Tb. gambiense*. Échec thérapeutique : nombre de leucocytes > 20 ou présence de *Tb. gambiense* dans n'importe quel liquide de l'organisme équivalait à une récurrence.

Présentation par Kennedy Wanjala sur les obstacles aux soins de santé officiels, particulièrement dans le cas de la maladie du sommeil, au Kenya de l'Ouest. Au Kenya, la maladie du sommeil est endémique dans quatre districts le long de la frontière avec

C) Illustration déroulement**d) Article spécial****Le raccourcissement du suivi après traitement des patients trypanosés à Tb.gambiense**

le Dr Dieudonné Mumba

La trypanosomiase humaine africaine (THA) ou la maladie du sommeil est une maladie létale causée par *Trypanosoma brucei* (*Tb gambiense* ou *Tb. rhodesiense*). La prise en charge des patients trypanosomés est difficile parce que le traitement dépend du stade de la maladie et 2 années de suivi post-thérapeutique sont nécessaires avant de déclarer la guérison du patient. Cette longue période de suivi est rarement observée. Plusieurs raisons ont été avancées pour expliquer cette situation.

Notre objectif a été de raccourcir la durée du suivi post-thérapeutique des patients trypanosomés à *Tb gambiense* en évaluant les paramètres et les tests de suivi de ces patients et en définissant de nouveaux critères de rechute et de guérison après traitement de la THA. Ce raccourcissement améliorerait les soins de patient et aurait des avantages opérationnels et budgétaires pour les programmes de lutte. Notre étude, conduite en République Démocratique du Congo, a comporté deux volets, rétrospectif et prospectif, menés dans deux foyers géographiquement et démographiquement distincts.

La détection des parasites dans la Lymphe, le sang ou le liquide cébro-spinal (LCR) identifie sans équivoque un échec de traitement ou une rechute. Cependant, la sensibilité limitée des techniques parasitologiques retarde le diagnostic de la rechute pendant le suivi. Par conséquent, le taux de globules blancs (GB) dans le LCR est pris en compte comme un marqueur précoce d'une infection intrathécale en cours ou d'une rechute. Nous avons évalué les différents critères opérationnels, basés sur la présence de trypanosomes et le nombre absolu ou relatif des GB dans le LCR, qui ont été utilisés et publiés pour estimer le résultat du traitement dans la THA. **Le critère qui a montré la plus grande précision dans le diagnostic de la rechute a été « la présence de trypanosomes dans le sang, la lymphe ou le LCR à n'importe quel moment du suivi après le traitement et/ou un taux des GB dans le LCR ≥ 50 GB/ μ l à partir de 6 mois après traitement ».** Ce critère permet, avec une sensibilité et une spécificité élevées, la détection précoce de la rechute.

L'évolution du taux des GB dans le LCR parmi les patients guéris est rarement étudiée. Une bonne appréhension de cette évolution aiderait à décider de la guérison d'un patient avant 24 mois après traitement, permettant ainsi de réduire le nombre des visites de contrôle et d'éviter les ponctions lombaires non nécessaires. Nous avons établi un modèle mathématique qui décrit l'évolution du taux des GB dans le LCR des patients guéris. La normalisation de ce taux évolue en deux phases: une diminution graduelle du taux des GB dans le LCR jusqu'à 12

mois après traitement, suivie par une phase de stabilisation où ce taux reste presque constant. Ce résultat prouve que le taux des GB dans le LCR parmi les patients trypanosomés guéris se normalise 12 mois après traitement.

En plus de paramètres de suivi recommandés par l'OMS, notamment la présence de trypanosomes, le taux des GB dans le LCR et les protéines totales, nous avons sélectionné l'IgM total, les anticorps spécifiques anti-trypanosomes et l'interleukine-10 (IL-10) dans le LCR comme des paramètres devant être évalués. Nous avons estimé leur précision à différencier les patients avec rechute de patients guéris. La présence de parasites demeure le critère incontournable de la rechute. Parmi les autres paramètres dans le LCR, il a été possible de distinguer les patients avec rechute de patients guéris sur base du taux des GB dans le LCR à 6 mois après le traitement, suivi par IgM, IL-10 et les protéines totales à 12 mois et les anticorps spécifiques anti-trypanosomes à 18 mois. La combinaison du taux des GB dans le LCR et l'IgM, bien qu'ayant permis une détection précise de rechutes à 12 mois dans l'étude rétrospective, n'a montré aucune valeur ajoutée au seul taux des GB dans le LCR dans l'étude prospective.

La détection de trypanosomes et le taux des GB dans le LCR demeurent ainsi les paramètres capables de distinguer précocement et de manière précise les patients avec rechute de patients guéris. Basés sur ces 2 paramètres, 4 algorithmes ont été élaborés permettant, aux visites de contrôle intermédiaires, de classer une fraction importante de patients comme rechutes (50 GB/ μ l ou présence de trypanosomes) ou guéris (≤ 5 GB/ μ l). Les premiers seront traités de nouveau et pour les seconds aucun suivi ultérieur n'est nécessaire. Le reste de patients (6-49 GB/ μ l) devraient continuer le suivi. **A la visite du test de guérison (ToC), prévue à 6, 12, 18 ou 24 mois selon l'algorithme, les derniers patients restants seront finalement classifiés sur base de la détection de trypanosomes et du taux des GB dans le LCR au seuil de 20/ μ l. L'algorithme avec un suivi intermédiaire à 6 mois et le test de guérison à 12 mois associe une durée de suivi beaucoup plus courte avec moins de ponctions lombaires et un diagnostic précis.**

Avant la mise en œuvre de ce nouvel algorithme de suivi à plus grande échelle, notamment dans les études thérapeutiques et chez les trypanosomés à *Tb. rhodesiense*, il sera nécessaire d'évaluer sa précision sur des cohortes de patients dont ceux d'évaluer sa précision sur des cohortes de patients dont ceux traités avec d'autres médicaments. Dans le souci d'améliorer encore la stratégie de suivi décrite dans cette étude, il est important de continuer à évaluer d'autres paramètres associés à la neuro-inflammation. De ces paramètres, ceux qui vont se révéler utiles pour un suivi précis et court des patients trypanosomés devraient être traduits sous forme d'un test applicable dans les sites où les patients trypanosomés sont traités ou examinés pour le suivi.

Derniers événements scientifiques et informations diverses

a) Perspectives de la recherche au Sud Soudan Organisation du Ministère de la Santé pour promouvoir une recherche de qualité

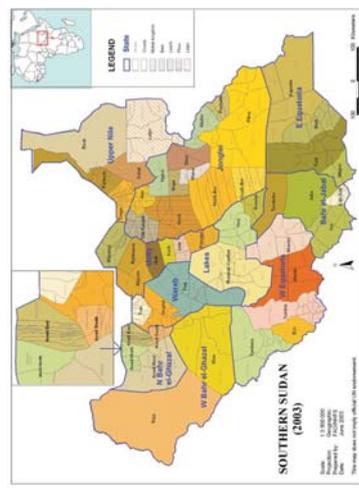
Dr. Richard Lako, MD, MSc. MOH GoSS

Le Sud Soudan est une nation en train de naître après plus de deux décennies de conflit, et la recherche sur la santé jusqu'ici n'a pas été une priorité. Le pays est très lourdement touché par diverses maladies, évoluant par flambées; on y trouve presque toutes les maladies négligées. Il n'existe virtuellement pas de système d'information sur la prise en charge médicale de routine au Sud Soudan. Les données sur les actions entreprises sont obtenues actuellement par le biais d'évaluations, d'exercices de cartographie et d'enquêtes. Le Gouvernement du Sud Soudan ne possède pas d'organisme national supervisant les activités de recherche et de surveillance. Le nombre d'ouvrages publiés avant le conflit est minime, et ils concernaient le Soudan dans son entièreté plutôt que le Sud spécifiquement. Depuis la signature de l'Accord de paix global en 2005, un grand nombre d'organisations Non Gouvernementales Internationales (ONGI), dont beaucoup d'ONGI médicales, sont arrivées au Sud Soudan. Le ministère de la santé du Sud Soudan a aussi pris de plus en plus d'importance depuis quelques années, et de nombreux systèmes et de nombreuses politiques ont été mis en place. Ainsi, la procédure de mise en route de travaux de recherche dans le domaine de la santé est désormais mieux définie. Néanmoins, tous ces développements restent relativement récents et aucune politique n'a encore été mise en place pour guider la recherche au Sud Soudan; la littérature publiée reste marginale, la plupart des informations provenant de rapports étant émis par des organismes internationaux.

Le ministère de la santé a nommé un comité d'éthique pour analyser toutes les propositions concernant la recherche dans le domaine de la santé, les autoriser le cas échéant, et assurer la circulation des résultats aux parties prenantes. Ce comité a aussi été formé sur les bonnes pratiques dans la recherche, grâce au soutien de la Plateforme THA en 2009. Il a signé un mémorandum d'entente avec certaines institutions, par ex. le CHRAIC (Connecting Health Research in Africa and Ireland Consortium).

- Les grands axes de la recherche au Sud Soudan sont résumés ci-dessous :
- Développement d'une politique de recherche, de directives et de procédures opératoires standards pour la recherche, afin de réguler les activités de recherche dans le pays
 - Établissement d'un conseil national sur la recherche
 - Fourniture de documents électroniques et sur papier à la bibliothèque de recherche existante pour en faire un centre de ressources
 - Création de liens et de collaborations avec des organismes

- de recherche locaux et internationaux, y compris avec des universités.
- Développement de sites web dédiés à la recherche
- Identification des domaines de recherche prioritaires
- Recherche opérationnelle ciblant particulièrement les maladies négligées-Construction et renforcement des capacités de recherche dans le pays(b)



b) Présentation des premiers résultats du NECT Field (faite dans la réunion de l'ASTMH)

Auteurs:

Cecile Schmid*, Johannes Blum*, Victor Kande**, Wilfried Mutamba#, Médard Ilunga#, Ismael Lumpungu#, Sylvain Mutanda#, Digas Tete#, Pothou Nganzobos, Nono Mubwat, Manica Balasagarani††, Séverine Blesson††, Olaf Valverde††

*Swiss Tropical and Public Health Institute (Swiss TPH), Basel, Switzerland; **Programme National de Lutte contre la Trypanosomiase Humaine Africaine (PNLTHA), Kinshasa, Democratic Republic of Congo; #PNLTHA, Kasai Oriental, Democratic Republic of Congo; \$PNLTHA, Bandundu, Democratic Republic of Congo; †Bureau Diocésain des Oeuvres Médicales (BDOM), Yasa Bonga, Democratic Republic of Congo; ††Le Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), Geneva, Switzerland

Introduction: En 2008, l'étude pivot de phase III NECT a été achevée avec succès dans deux pays africains [1]. Elle a montré que l'association Nifurtimox-Efornithine (NECT) est aussi efficace et sûre que la monothérapie standard avec l'efornithine. En mars 2009, NECT a été ajouté à la 16^{ème} Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS, comme traitement de la maladie du sommeil au stade 2 due à *T.b. gambiense*. L'OMS soutient son introduction comme traitement de première intention dans les pays endémiques et envoie des kits de traitement. Cependant, pour que cette association de médicaments soit largement utilisée dans les centres de

traitement de la maladie du sommeil situés dans les zones rurales éloignées, il faut surmonter des obstacles logistiques, former le personnel médical et améliorer les connaissances sur ses profils de sécurité et d'efficacité dans de telles conditions. Une étude clinique de phase IIb, NECT-FIELD, est en cours pour documenter la tolérance clinique, la faisabilité et l'efficacité de NECT dans des conditions de terrain, soit dans les conditions du programme national de lutte contre la THA.

Le but est d'étendre les données de sécurité et d'efficacité à toutes les populations cibles, y compris les patients gravement malades, les enfants, et les femmes enceintes ou allaitantes, et de renforcer les preuves de bien-fondé de l'utilisation de NECT dans des conditions de terrain. Des informations sur ces populations spéciales vont être recueillies pour la première fois. Entre avril 2009 et juin 2010, 629 patients ont été recrutés et traités avec NECT dans 6 centres de traitement de la maladie du sommeil et hôpitaux de référence dans la République Démocratique du Congo. Les données d'efficacité (patients ayant quitté l'hôpital en vie) et de sécurité pendant la

Indésirables	NECT-FIELD (N=629)	NECT (Priotto 2009) (N=143)	DFMO (Priotto 2009) (N=143)
Moyenne d'événements indésirables par patient	4	5	5
Patients avec au moins un événement indésirable	578 (92%)	95%	96%
Événement indésirable lié au traitement	556 (88%)	14%	29%
Événement indésirable sévère (grades CTC 3-5)	77 (12%)	0,7%	4%
Événement indésirable grave	32 (5,1%)	0,6%	2,1%
Décès	10 (1,6%)	0,6%	2,1%
Arrêt du traitement	5 (0,8%)	1,4%	8%

période d'hospitalisation (médiane 16 jours, y compris période d'observation pré-traitement et post-traitement) sont en cours d'analyse.

Objectifs : L'objectif principal était d'évaluer la réponse clinique de l'administration de NECT dans des conditions de terrain. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'incidence et le type d'événements indésirables, ainsi que la capacité des centres de traitement à les prendre en charge, d'évaluer la faisabilité de l'administration de NECT par le centre de soins, et d'évaluer l'efficacité de l'administration de NECT 24 mois après le traitement.

Critères d'inclusion : Tous les patients atteints de trypanosomiase humaine africaine (THA) à *T.b. gambiense* au stade méningo-encéphalique, capables de prendre le traitement, homme ou femme, de tous âges, y compris les enfants de moins de 12 ans et les femmes enceintes et allaitantes, et ayant signé un formulaire de consentement éclairé ou donné leur assentiment (enfants et analphabètes) validé par la signature d'une personne responsable ou d'un témoin.

Plan de l'étude : Étude de phase III multicentrique, ouverte, non contrôlée; taille de l'échantillon: 620 patients; co-administration de nifurtimox (15mg/kg x3/jour pendant 10 jours) par voie orale, plus efornithine (400 mg/kg x2/jour pendant 7 jours) sous forme d'une perfusion IV sur deux heures.

Résultats: critère principal d'efficacité (à la sortie de l'hôpital)

Au total 629 patients ont reçu au moins une dose du médicament de l'étude, 10 (1,6%) patients sont décédés pendant leur séjour à l'hôpital et 619 ont quitté l'hôpital vivants (98,4%).

Résultats de la sécurité d'emploi (pendant l'hospitalisation)

Les causes de décès étaient choc (1 septique, 1 cardiogénique), coma (2), anémie (1), infection respiratoire (1), détérioration de l'état général (1) et mort subite (1). Cause du décès non identifiée chez 2 patients, et décès considéré comme étant possiblement lié au traitement chez 8 patients.

Événements indésirables graves : 32 patients (5,1%) ont eu 39 événements indésirables graves (y compris les cas de décès ci-dessus), avec par ordre de fréquence: 9 neurologiques [coma, convulsions], 4 psychiatriques, 10 infectieux [5 respiratoires, 2 digestifs], 3 anémie, 3 cardiovasculaires. Parmi ceux-ci, 20 événements indésirables graves étaient peut être liés au traitement, 6 probablement, et 6 non liés à NECT. Deux événements indésirables graves sont survenus chez des enfants, 1 chez une femme enceinte et 3 chez des femmes allaitantes.

Tableau 2: Événements indésirables les plus courants par groupe de l'étude et par appareil	Tous (N=629)		Enfants (N=100)		Femmes enceintes ou allaitantes (N=47)		Autres patients (N=482)	
	%	N	%	N	%	N	%	N
Gastro-intestinaux	61	43	74	64				
Vomissements	43	31	63	44				
Nausées	20	13	11	22				
Troubles généraux	46	57	70	42				
Fievre	40	44	39	26				
Système nerveux	34	21	33	37				
Asthénie	18	13	37	17				
Céphalées	14	8	17	16				
Vertiges	10	0	9	13				
Convulsions	9	10	7	9				
Métaboliques	26	22	17	28				
Anorexie	25	21	15	27				
Psychiatriques	16	9	9	18				
Agitation	6	5	0	6				
Insomnie	6	3	0	8				
Musculo-squelettiques (douleur)	14	4	17	15				
Respiratoires	10	7	9	11				
Troubles cutanés	9	9	7	10				
Purité	7	6	7	7				

Conclusions: Le profil de sécurité de NECT, déjà publié [1], était similaire et aucun problème de sécurité majeur ou inattendu n'a été observé, d'autant plus que les critères d'inclusion étaient très vastes et comprenaient des patients très malades. NECT est devenu le traitement de choix de la maladie du sommeil au stade 2 pour le personnel médical et pour les patients. Le traitement est compliqué du point de vue logistique mais réalisable. Il peut être utilisé dans les hôpitaux ou centres de traitement situés dans des zones rurales éloignées.

Références

1. Priotto, G., S. Kasparian, et al. Nifurtimox-efornithine combination therapy for second-stage African Trypanosoma brucei trypanosomiasis: a multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. Lancet, 2009. 374:56-64



Participants Atelier de validation Lignes directrices, Kinshasa RDC, novembre 2010

C) Atelier de validation des lignes directrices

La coordination de la Plateforme THA en collaboration avec le Centre Interdisciplinaire de Bioéthique pour l'Afrique Francophone (CIBAF), le PNLTHA R.D.Congo, a organisé un atelier de deux jours (le 13 et 14 Novembre 2010) à Kinshasa en République Démocratique du Congo pour la validation des « Lignes directrices pour l'évaluation éthique de la recherche impliquant des sujets humains en R.D.Congo », document élaboré par l'équipe de rédaction que nous avons mis sur pieds au mois d'Avril 2010.

Les trois ministères ayant la recherche dans leurs attributions (Ministère de la Santé Publique ; Ministère de la Recherche scientifique et celui de l'Enseignement Supérieure et Universitaire) ont été représentés par les Secrétaires Généraux, des professeurs de l'Ecole de Santé Publique, les présidents et ou membres des comités d'éthique ; plusieurs autres experts ont pris part à ces travaux qui ont abouti à l'adoption du document moyennant des amendements. La plateforme THA s'occupera de faire une large diffusion de cet outil important.

d) Site web intéressant à visiter.

- Site web pilote du Programme d'études cliniques sur la santé <http://pilot.globalhealthtrials.org/> Ce site est en cours de développement, grâce à une collaboration entre de nombreuses organisations de recherche travaillant dans le domaine de la santé. L'accès est libre et gratuit. La philosophie de cette initiative est que ceux qui travaillent sur des études avec des ressources limitées peuvent avoir accès aux données des autres, quel que soit leur rôle et la pathologie sur laquelle ils travaillent. Les chercheurs peuvent alors travailler ensemble pour partager leurs directives, outils et ressources pour améliorer les études et faciliter leur mise en œuvre, et trouver ainsi des solutions pour les maladies de la pauvreté. Ce site contient aussi des directives matérielles, des documents standards et des ressources pour les formations. Les opportunités de carrière et de formation sont mises en avant avec un programme de formation continue complet.

Les rendez-vous scientifiques. Programme pour 2011

Événements/congrès scientifiques	Date	Lieu
Conférence annuelle scientifique du KEMRI. Thème : Progrès dans la recherche de santé pour atteindre la vision 2030 du Kenya	Du 09 au 11 Février 2011	Quartier Général de KEMRI Nairobi, Kenya
Conférence Scientifique et sur la Santé d'Afrique de l'Est	15 au 17 Juin 2011	Campus Hospital National Kenyatta ; Nairobi, Kenya
Congrès sur les Sciences de la Santé en Afrique	A confirmer	Université Walter Sisulu ; Afrique du Sud
Première réunion de la Société Internationale des Maladies Infectieuses sur les maladies négligées tropicales (SID-NTD)	8-10 juillet 2011	Boston, USA
Conseil scientifique international pour la recherche et la lutte contre la trypanosomiase – (ISCTRC)	Septembre 2011 Dates à confirmer	À confirmer
7 ^{ème} Congrès européen sur la médecine tropicale et l'hygiène internationale (FESTMIH).	3-6 octobre 2011	Barcelone, Espagne
49 ^{ème} réunion annuelle de la Société des Maladies Infectieuses d'Amérique (IDSA)	20-23 octobre 2011	Boston, USA
Conférence annuelle jointe de la Société japonaise de médecine tropicale et de l'Association japonaise de santé internationale (JSTM/IAIH)	4-6 novembre 2011	Tokyo, Japon
60 ^{ème} réunion annuelle de la Société américaine de médecine et d'hygiène tropicale (ASTMH)	4-8 décembre 2011	Philadelphie, USA



Facilitateurs Atelier de validation Lignes directrices, Kinshasa RDC, novembre 2010

Publications récentes sur la THA:

- Barrett 2010, Potential new drugs for human African trypanosomiasis: some progress at last. *Curr Opin Inf Dis* 23(6), 603-608
- Berrang-Ford, L., J. Lundine, and S. Breau, Conflict and human African trypanosomiasis. *Soc Sci Med*, 2010.
- Burri, C., Chemotherapy against human African trypanosomiasis: Is there a road to success? *Parasitology*, 2010: p. 1-8.
- Lejon, V., et al., Low specificities of HIV diagnostic tests caused by *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *J Clin Microbiol*, 2010. 48(8): p. 2836-9.
- Lutje, V., J. Seixas, and A. Kennedy, Chemotherapy for second-stage Human African trypanosomiasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. 8: p. CD006201.
- Matemba, L., Fevre, E. M. et al, 2010, Quantifying the burden of rhodesiense sleeping sickness in Urambo district, Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis* 4(11), e868
- Molyneux, D., J. Ndung'u, and I. Maudlin, Controlling sleeping sickness--»when will they ever learn?» *PLoS Negl Trop Dis*, 2010. 4(5): p. e609.
- Ndung'u, J.M., S. Bieler, and G. Roscigno, «Piggy-backing» on diagnostic platforms brings hope to neglected diseases: the case of sleeping sickness. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010. 4(5): p. e715.
- Nimmo, C., 2010, Time to put out the lights on sleeping sickness? *Travel Med Infect Dis* 8(4), 263-268
- Simarro, P., Cecchi, G. et al, The atlas of human African trypanosomiasis: a contribution to global mapping of neglected tropical diseases. *Int J Health Geo* 9(57)
- Sokolova, A.Y., et al., Cross-resistance to nitro drugs and implications for treatment of human African trypanosomiasis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010. 54(7): p. 2893-900.



**Bonne et
heureuse année
2011
à tous**