DE NOUVEAUX TRAITEMENTS PLUS SIMPLES CONTRE LA MALADIE DU SOMMEIL

Le programme de R&D de DND*i* pour la maladie du sommeil

DNDi
Drugs for Neglected Diseases *initiative*
Initiative Médicaments contre les Maladies Négligées

Dans sa Feuille de route sur les maladies tropicales négligées publiée en 2012[1], l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) vise l'élimination de la maladie du sommeil, aussi appelée trypanosomiase humaine africaine (THA), en tant que problème de santé publique d'ici 2020. Même si le nombre de cas continue de baisser (moins de 1'500 en 2017[2]), cet objectif ambitieux ne pourra être atteint, et surtout maintenu, que si des traitements innovants sont trouvés pour pallier aux contraintes des options thérapeutiques actuelles.

La THA est une maladie tropicale négligée (MTN) touchant les pays d'Afrique subsaharienne. Si elle n'est pas rapidement diagnostiquée et traitée, la maladie du sommeil est généralement mortelle, parce que le parasite envahit le système nerveux central et provoque des symptômes neurologiques, tels que troubles du sommeil, troubles sensoriels, troubles psychiatriques, convulsions, coma, et finalement la mort. Soixante-cinq millions de personnes vivant principalement dans des zones rurales d'Afrique de l'Est, de l'Ouest et Centrale risquent de contracter la maladie du sommeil. Au moment de sa création en 2003, l'organisation de recherche et de développement (R&D) sans but lucratif *Initiative* Médicaments contre les Maladies Négligées (Drugs for Neglected Diseases *initiative* - DND*i*) a fait de la THA une priorité face au besoin criant de nouveaux médicaments plus simples et plus sûrs. À cette époque, les traitements étaient très complexes ou s'accompagnaient d'effets secondaires majeurs, avec un taux de mortalité liée au traitement allant parfois jusqu'à 5%[3].

Jusqu'à 2009, les traitements étaient très complexes ou s'accompagnaient d'effets secondaires majeurs, avec un taux de mortalité liée au traitement allant parfois jusqu'à 5%

1 Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases – A roadmap for implementation. WHO, 2012. http://unitingtocombatntds.org/wp-content/uploads/2017/11/who_ntd_roadmap.pdf

2 http://www.who.int/neglected_diseases/news/criteria-eliminate-sleeping-sickness/en/

3 Treatment options for second-stage *gambiense* human African trypanosomiasis. Gilles Eperon, Manica Balasegaram, Julien Potet, Charles Mowbray, Olaf Valverde and François Chappuis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Nov 1; 12(11): 1407–1417. doi: 10.1586/14787210.2014.959496

Pour apporter rapidement des bénéfices tangibles aux patients et aux professionnels de santé, DND*i* a d'abord mis en œuvre une stratégie à court terme pour démontrer la sécurité et l'efficacité de l'association de médicaments existants pour traiter la THA. L'association thérapeutique nifurtimox-eflornithine (NECT) développée en 2009 était le premier nouveau traitement contre la maladie du sommeil depuis 25 ans. Cependant, malgré les améliorations considérables apportées par NECT, le problème de l'accès au traitement dans les zones très reculées reste un défi majeur.

Pour radicalement changer la prise en charge des patients et soutenir les efforts nationaux et mondiaux de lutte ou d'élimination durable de la THA, la stratégie à long terme de DND*i* s'est donc concentrée sur le développement de médicaments oraux entièrement nouveaux et innovants : fexinidazole qui a été recommandé en novembre 2018 par l'Agence européenne des médicaments en tant que premier traitement entièrement oral pour la THA à *Trypanosoma brucei gambiense* et acoziborole.

“Je me suis rendu à l'hôpital avec ma femme et la maladie du sommeil a été diagnostiquée. Ma femme s'est mise à pleurer en apprenant cela. C'est moi qui nourris nos neuf enfants avec mon travail, et si je dois rester à l'hôpital je ne pourrai plus le faire.

Pablo Loela, un agriculteur de subsistance âgé de 50 ans, reçoit un traitement pour la maladie du sommeil à l'Hôpital de Masamuna dans la province du Kwilu en République démocratique du Congo. Pablo s'était mis à dormir pendant la journée, et souffrait de maux de tête violents, de vertiges et de douleurs à l'estomac. Il s'est rendu à l'hôpital, où on l'a gardé pendant 10 jours pour recevoir son traitement, 10 jours loin de son travail grâce auquel il nourrit sa famille.

Photo: Neil Brandvold - DND*i*

La maladie du sommeil sur le point d'être éliminée

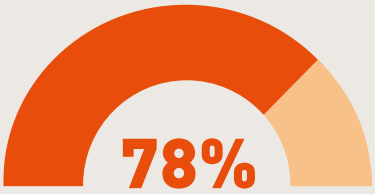
La maladie du sommeil est due à deux sous-espèces d'un parasite, toutes deux transmises par la mouche tsétsé : *Trypanosoma brucei gambiense* (g-THA), responsable de 98% des cas déclarés de maladie du sommeil[4], et *Trypanosoma brucei rhodesiense* (r-THA). L'homme fait office de réservoir pour *T. b. gambiense*, et les animaux pour *T. b. rhodesiense*.

La g-THA est endémique dans 24 pays d'Afrique de l'Ouest et Centrale, et la r-THA est endémique dans 13 pays d'Afrique de l'Est et du Sud. 78% des cas de g-HAT signalés en 2017 étaient en République democratique du Congo (RDC)[5], suivie de la République centrafricaine, de la Guinée et du Tchad.

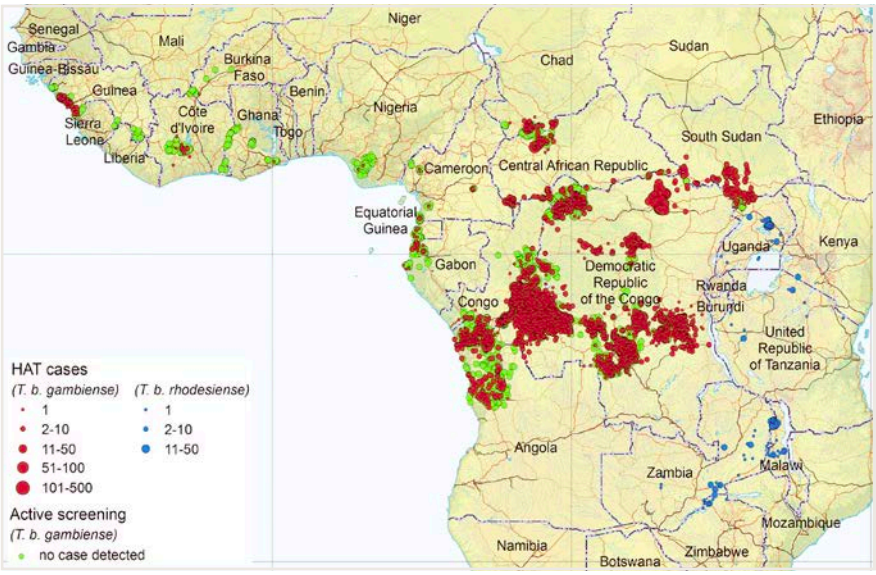
La maladie intervient en deux stades. Le premier stade, dit hémolymphatique, est associé à des symptômes tels que fièvre ou frissons, qui ressemblent beaucoup à ceux du paludisme ou d'autres maladies. Pour cette raison, la maladie du sommeil est souvent ignorée ou mal diagnostiquée.

La maladie du sommeil est généralement mortelle si elle n'est pas traitée.

Le deuxième stade, dit méningo-encéphalique, survient lorsque le parasite a traversé la barrière hémato-méningée, provoquant des symptômes neurologiques graves, tels que des perturbations du cycle du sommeil, des manifestations neurologiques et une détérioration mentale progressive.



des **cas de g-HAT** étaient signalés **en RDC** en 2017.



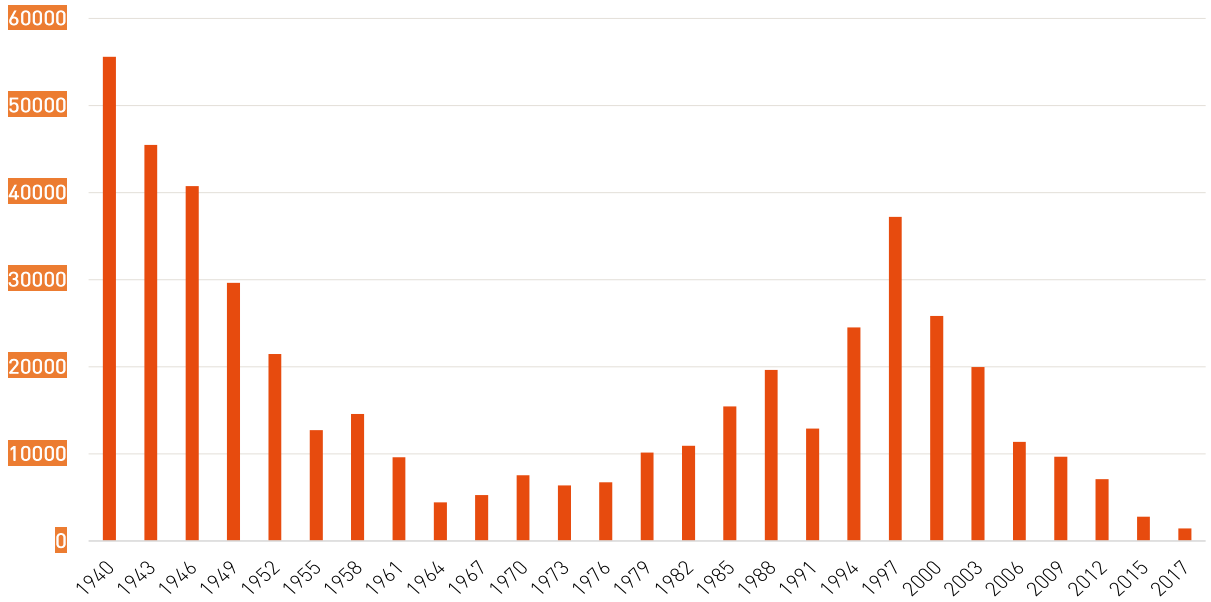
Distribution de la trypanosomiase humaine africaine (2012 – 2016)[6]
La g-THA est endémique dans 24 pays d'Afrique de l'Ouest et Centrale, et la r-THA est endémique dans 13 pays d'Afrique de l'Est et du Sud.

4 WHO Factsheet on human African trypanosomiasis, February 2018. http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness).

5 WHO Global Health Observatory data repository. 2017. http://apps.who.int/gho/data/node.main.A1636?lang=en

6 Franco JR, Cecchi G, Priotto G, Paone M, Diarra A, *et al.* (2018) Monitoring the elimination of human African trypanosomiasis: Update to 2016. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 12(12): e0006890. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006890

HISTORIQUE DE LA MALADIE DU SOMMEIL



Ère coloniale : Dans les années 1890, 500'000 personnes au Congo belge et plus de 200'000 personnes en Ouganda, qui était alors sous protectorat britannique, meurent chaque année de la maladie du sommeil. Dans les années 1920, des équipes mobiles sont mises en place et appliquent la « Méthode Jamot » de détection active systématique des cas et de traitement, avec pour objectif ultime l'élimination du parasite dans le réservoir humain.

Années 1960 : Cette approche permet de réduire le nombre de cas à moins de 5'000 par an. La baisse de la prévalence ainsi que la réduction drastique des ressources après l'indépendance dans la plupart des pays endémiques ont pour conséquence une baisse importante des activités, telles que la lutte antivectorielle et le déploiement d'équipes mobiles, provoquant une résurgence généralisée de la maladie au cours des deux décennies suivantes.

Années 1990 : Le retrait de l'aide extérieure entraîne l'effondrement du système des équipes mobiles, les conflits et l'instabilité alimentant la résurgence de la maladie du sommeil. Une nouvelle épidémie se déclare, avec un pic de 35'000 cas signalés en 1997, touchant jusqu'à 50% de la population dans certains villages.

Années 2000 : L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) signe des accords de donation avec des laboratoires pharmaceutiques, tels qu'Aventis (devenu Sanofi) et Bayer, pour améliorer l'accès aux traitements et à la lutte contre la maladie. Les bailleurs de fonds, en particulier la Belgique, renouvellent leur soutien. En 2009, une nouvelle association thérapeutique appelée NECT, développée par DND*i* et ses partenaires, est lancée pour remplacer le traitement hautement toxique à base d'arsenic qui tuait un patient sur 20. Le nombre de cas signalé tombe à moins de 10'000 pour la première fois depuis des décennies.

L'historique de la maladie du sommeil est marqué par une suite d'épidémies mortelles entrecoupées de décennies pendant lesquelles la maladie semble être largement maîtrisée.

Années 2010: En 2012, l'OMS lance sa Feuille de route, un plan global fixant des objectifs de lutte, d'élimination et d'éradication de 17 maladies tropicales négligées - dont la maladie du sommeil - à atteindre d'ici 2020. Des dirigeants d'organisations mondiales œuvrant pour la santé et le développement ainsi que des acteurs de l'industrie pharmaceutique s'engagent dans la Déclaration de Londres à collaborer pour atteindre les objectifs d'élimination de l'OMS pour 10 maladies tropicales négligées d'ici 2020. En 2017, le nombre total de cas signalés de THA tombe en-dessous de 1'500, poursuivant ainsi la baisse observée depuis quelques années après l'introduction de NECT.

Apporter des traitements simples, sûrs et efficaces au plus près des patients

La stratégie de R&D de DND*i* à long terme reste l'identification et le développement de deux médicaments entièrement nouveaux, administrés par voie orale, efficaces contre les deux stades de la maladie et les deux sous-espèces du parasite, et pouvant être utilisés à la maison.

Avant 2009, le meilleur traitement contre la maladie du sommeil, l'eflornithine, était extrêmement difficile à distribuer et à administrer dans les régions où sévissait la maladie.

Trop souvent, les médecins n'avaient d'autres choix que d'utiliser le mélarsoprol, un médicament à base d'arsenic hautement toxique. Une amélioration radicale des traitements a été obtenue en 2009, lorsque des études cliniques réalisées par Epicentre/Médecins Sans Frontières (MSF)/DND*i* ont démontré la sécurité et l'efficacité de l'association thérapeutique nifurtimox-eflornithine (NECT), un traitement plus sûr et plus court.

La stratégie de R&D de DND*i* à long terme reste l'identification et le développement de deux médicaments entièrement nouveaux, administrés par voie orale, efficaces contre les deux stades de la maladie et les deux sous-espèces du parasite, et pouvant être utilisés à la maison. Aujourd'hui, avec fexinidazole et acoziborole, cet objectif ambitieux semble être à portée de main.

Photo: Neil Brandvold - DND*i*

Avant 2009 : Des traitements toxiques ou complexes

Mélarsoprol - Tellement douloureux qu'il était surnommé le « feu dans les veines », ce traitement à base d'un dérivé de l'arsenic tuait un patient sur 20.

Eflornithine - Très compliqué à transporter, à distribuer et à administrer, car il nécessitait 14 jours d'hospitalisation et l'administration de 56 perfusions intraveineuses.

La première révolution thérapeutique : NECT (2009)

NECT - Désormais utilisé pour le traitement de 100% des patients atteints de g-THA au stade 2 dans tous les pays endémiques. Sûr, efficace et plus court pour les patients et pour le personnel de santé. Mais le traitement reste compliqué, difficile à transporter, à stocker et à administrer. La ponction lombaire reste obligatoire pour déterminer le stade de la maladie et les patients doivent toujours être hospitalisés pour recevoir les perfusions intraveineuses. Il faut trouver un traitement simple, sûr et efficace qui puisse être administré le plus près possible du domicile des patients.

Photo: Xavier Vahed - DND*i*

Une approche révolutionnaire :

De nouveaux traitements simples, sûrs et efficaces, administrés par voie orale, actifs sur les deux stades de la maladie permettront de traiter les patients au plus près de leur domicile.

FEXINIDAZOLE - LE PREMIER TRAITEMENT ENTIÈREMENT PAR VOIE ORALE | Résultat des activités de prospection de composés de DND*i*, fexinidazole est pris sous forme de comprimés une fois par jour pendant 10 jours, quel que soit le stade de la maladie.

ACOZIBOROLE – UNE DOSE CURATIVE? | L'acoziborole est la première nouvelle entité chimique de DND*i* générée par son propre programme d'optimisation des composés prometteurs à passer au stade de développement clinique. Grâce à sa demi-vie plus longue que la normale chez des volontaires sains, l'acoziborole pourrait être administré en dose unique. Si sa sécurité et son efficacité sont confirmées, l'acoziborole deviendra un outil essentiel pour maintenir l'élimination de la maladie après 2020.

Fexinidazole : le premier traitement entièrement oral contre la maladie du sommeil

Fexinidazole est la première nouvelle entité chimique développée par DND*i* à tous les stades de développement des médicaments, depuis le laboratoire jusqu'à la mise à disposition des patients. L'histoire de « fexi » illustre les avantages de l'approche alternative de R&D de DND*i* qui place les besoins des patients au cœur de sa démarche, et qui utilise les capacités de tous les secteurs concernés : laboratoires pharmaceutiques, organisations humanitaires médicales, ministères de la santé des pays endémiques et l'Organisation mondiale de la Santé.

2005

DND*i* commence la prospection de composés pour définir le profil d'activité contre le parasite de la maladie du sommeil, avec le criblage de plus de 700 composés potentiels issus de 15 chimiothèques universitaires et industrielles, en collaboration avec l'Institut Tropical et de Santé Publique Suisse (Swiss TPH). Ces efforts conduisent à l'identification de fexinidazole, dont Hoechst (désormais Sanofi) avait initié le développement préclinique dans les années 1970, mais sans arriver jusqu'au stade des études cliniques.

2007

Démarrage des études précliniques. Sanofi fournit les échantillons initiaux, les données et les conseils, basés sur le précédent programme de développement de Hoechst. DND*i* mène des études de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie chez l'animal, mettant en évidence le bon profil de sécurité de fexinidazole.

2009

DND*i* et Sanofi travaillent ensemble sur le développement et la fabrication. Selon leur accord de collaboration portant sur le développement, la fabrication et la distribution de fexinidazole, DND*i* est chargé du développement préclinique, clinique et pharmaceutique, tandis que Sanofi s'occupe du développement industriel, de l'enregistrement, de la production et de la distribution du médicament.

2010

Démarrage des études de Phase I. DND*i* réalise des études cliniques évaluant la sécurité et la pharmacocinétique de fexinidazole chez des volontaires sains ayant reçu une seule ou plusieurs doses.

2011

DND*i* et Sanofi demandent l'avis scientifique de la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis et de l'EMA (Agence européenne des médicaments), avec le soutien de l'OMS, concernant le plan de développement clinique de fexinidazole. Cette démarche conduit à l'élaboration d'un protocole pour une seule étude clinique pivot de Phase II/III visant à démontrer la sécurité et l'efficacité de fexinidazole, avec NECT comme comparateur actif.

2018

L'Agence européenne des médicaments recommande l'approbation de fexinidazole en tant que premier traitement entièrement oral efficace contre les deux stades de la THA à *T. b. gambiense.* Fexinidazole pourrait éliminer les hospitalisations systématiques et réduire potentiellement le nombre de ponctions lombaires.

2012

Démarrage de l'étude clinique pivot de Phase II/III hez les patients atteints de la g-THA au stade 2 en République démocratique du Congo (RDC) et en République centrafricaine (RCA), le programme national de lutte contre la THA (PNLTHA) de la RDC jouant un rôle essentiel dans la mise en œuvre de l'étude. Au total, 394 patients seront recrutés dans dix sites cliniques en RDC et en RCA, avec l'appui de Médecins Sans Frontières pour la gestion de deux sites de l'étude dans des zones difficiles d'accès.

2014

Des cohortes complémentaires sont ajoutées à l'étude. Deux cohortes, une composée de 230 patients adultes atteints de la maladie au stade 1 et au stade 2 précoce, et une autre cohorte composée de 125 enfants âgés de six à 14 ans, débutent dans 8 des sites en RDC.

2016

Une étude de Phase IIIb sur des groupes de population particuliers exclus des études précédentes, tels que les femmes enceintes ou allaitantes et les patients souffrant d'un déficit nutritionnel ou de maladies chroniques, est initiée. Les patients sont traités à l'hôpital ou à la maison, ce qui permet aussi de recueillir des données préliminaires sur l'observance du traitement et sur l'efficacité finale chez les patients ambulatoires.

2017

Les résultats confirment que fexinidazole est sûr et efficace, et qu'il offre des avantages significatifs par rapport à NECT, car il traite les deux stades de la maladie et il est administré entièrement par voie orale. Un dossier est soumis à l'Agence européenne des médicaments selon la procédure de l'Article 58 pour le traitement des deux stades de la g-THA.

Récapitulatif des études cliniques de DND*i* sur fexinidazole

> 2 m

> 2 millions de personnes **dépistées** pour la maladie du sommeil

749

patients inclus dans **3 études**

Pendant cinq ans, dans les 10 sites en République démocratique du Congo (RDC) et en République centrafricaine (RCA), 749 patients ont été inclus dans trois études cliniques pour déterminer la sécurité et l'efficacité de fexinidazole. Plus de 2 millions de personnes ont été dépistées pour la maladie du sommeil dans le cadre de cette étude. Le Programme National de Lutte contre la THA (PNLTHA) de la RDC était l'investigateur principal, et les co-investigateurs étaient des membres de la Plateforme THA.

Les résultats, publiés dans la revue *The Lancet* en octobre 2017[7], montrent que fexinidazole est sûr et efficace.

Avant de mener l'étude, une marge d'infériorité acceptable de fexinidazole comparé à NECT a été fixée à 13%, suite à une enquête menée auprès de praticiens, basée sur l'avantage significatif d'un traitement administré par voie orale, et susceptible d'éliminer la ponction lombaire pour déterminer le stade de la maladie ainsi que l'hospitalisation systématique des patients.

FEX004 (2012-2016) **394 patients**	Évaluer l'efficacité et la sécurité de fexinidazole chez des adultes atteints de g-THA au stade 2 comparé à NECT.	**L'étude a confirmé l'efficacité de fexinidazole dans la g-THA au stade 2 avec un taux de réussite à 18 mois post-traitement de 91,2% pour fexinidazole , versus 97,6% pour NECT avec une marge de différence acceptable de -13%.**
FEX005 (2014-2017) **230 patients**	Évaluer l'efficacité et la sécurité de fexinidazole chez des adultes atteints de g-THA au stade 1 et au stade 2 précoce comparé aux données historiques de NECT.	**L'étude a confirmé l'efficacité de fexinidazole dans la g-THA au stade 1 et au stade 2 précoce avec un taux de réussite à 12 mois post-traitement de 98,7% chez l'adulte, et de 97,6% chez l'enfant (IC à 95% : 93,1% - 99,5%).**
FEX006 (2014-2017) **125 patients**	Évaluer l'efficacité et la sécurité de fexinidazole chez des enfants comparé aux données historiques de NECT.	

Une autre étude (FEX 009) démarrée en 2016 est en cours pour recueillir des informations sur des groupes de population particuliers (femmes enceintes ou allaitantes, et patients souffrant d'un déficit nutritionnel ou de maladies chroniques) non inclus dans les études précédentes sur fexinidazole . Les patients seront traités à l'hôpital ou à la maison en fonction de leur état clinique. Des informations préliminaires seront recueillies sur l'observance thérapeutique et sur l'efficacité finale chez des patients ambulatoires. À ce jour (novembre 2018), 104 patients ont été recrutés sur les 174 prévus dans 9 sites cliniques en République démocratique du Congo et en Guinée.

7 Oral fexinidazole for late-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: A pivotal multicentre, randomized, non-inferiority trial. Kande Betu Ku Mesu V, Mutombo Kalonji W, Bardonneau C, Valverde Mordt O, Blesson S, Simon F, Delhomme S, Bernhard S, Kuziena W, Fina Lubaki JP, Lumeya Vuvu S, Nganzobo Ngima P, Mahenzi Mbembo H, Ilunga M, Kasongo Bonama A, Amici Heradi J, Lumaliza Solomo JL, Mandula G, Kaninda Badibabi L, Regongbenga Dama F, Kavunga Lukula P, Ngolo Tete D, Lumbala C, Scherrer B, Strub-Wourgaft N, Tarral A. *The Lancet* 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32758-7. https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2817%2932758-7

UNE STRATÉGIE RÉGLEMENTAIRE DESTINÉE À FACILITER L'ACCÈS

La prochaine étape consistera à travailler avec l'OMS et les pays membres de la Plateforme THA pour élargir les programmes d'accès.

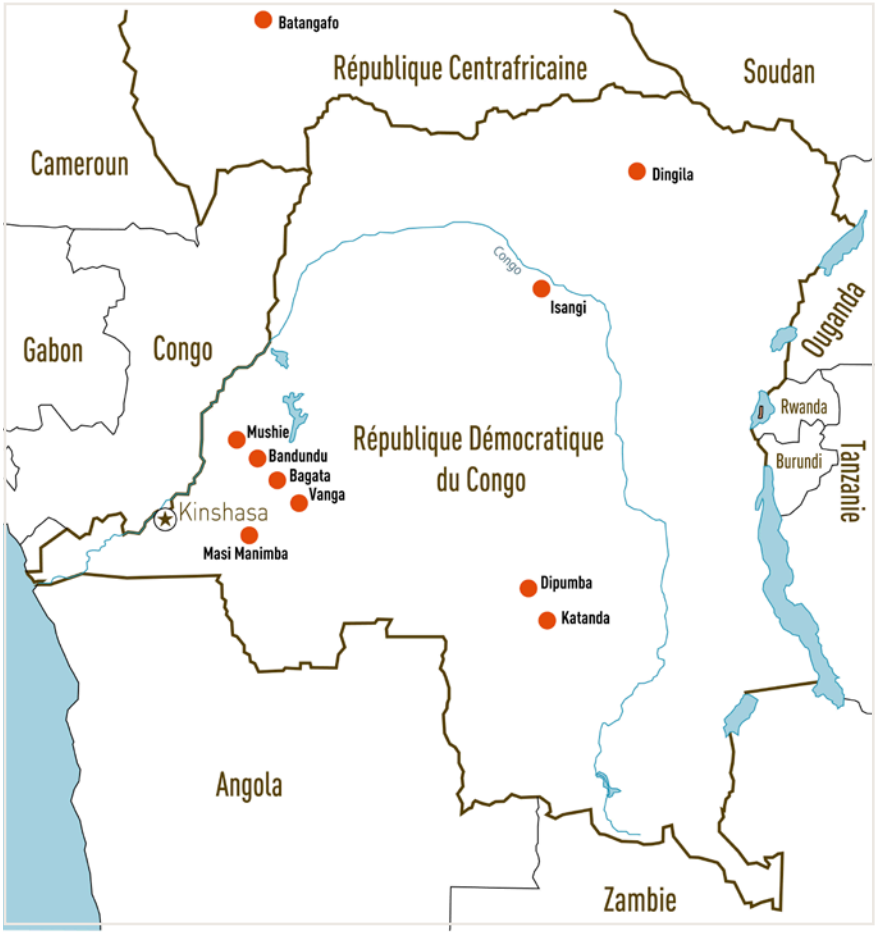
Au vu de ces résultats, Sanofi, le partenaire industriel de DND*i* pour fexinidazole, a déposé en décembre 2017 un dossier auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

L'EMA a examiné fexinidazole dans le cadre d'une procédure spéciale appelée « Article 58 », qui permet à l'EMA de donner un avis scientifique, conjointement avec l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), sur l'évaluation de produits pharmaceutiques qui seront utilisés exclusivement en dehors de l'Union Européenne.

L'EMA avait déjà octroyé une procédure d'évaluation accélérée à fexinidazole, afin d'en assurer l'accès aux patients dans les pays d'endémie à THA. Le Portugal a été désigné rapporteur, le Royaume-Uni et les Pays-Bas co-rapporteurs, et l'Ouganda et la République démocratique du Congo observateurs pour la soumission et l'évaluation du dossier.

En novembre 2018, l'EMA a recommandé l'approbation de fexinidazole en tant que premier traitement entièrement oral pour la THA à *T. b. gambiense*, ouvrant la voie à la distribution de fexinidazole dans les pays où la THA est endémique.

10 SITES CLINIQUES POUR LES ÉTUDES SUR FEXINIDAZOLE (FEX004, FEX005, FEX006)



Plus de 200 personnes en République démocratique du Congo et en République centrafricaine ont activement participé au développement clinique de fexinidazole mené par DND*i* sur 5 ans.

Cet effort sans précédent a généré des données permettant à Sanofi de déposer un dossier réglementaire auprès de l'Agence européenne des médicaments.

Toutes les données ont été recueillies et traitées par des partenaires congolais, notamment le Programme National de Lutte contre la THA, en étroite collaboration avec le système de santé national et provincial.

Mener des études cliniques dans des zones reculées et instables

Photo: Neil Brandvold - DND*i*

Plus de 24 heures de voyage sépare le bureau de DND*i* à Kinshasa du site de l'étude clinique sur la maladie du sommeil à Isangi. Il faut d'abord prendre un avion à l'aéroport domestique de la capitale de la RDC et ensuite un bateau sur le fleuve Congo, avant de traverser le pays sur des routes en terre défoncées, entrecoupées de ponts effondrés, de points de contrôle et de nombreux gués de rivières. Une fois arrivé à Isangi, il faut utiliser des canots pour atteindre de nombreux patients car les routes n'existent pas.

Et pourtant, pour l'équipe clinique de DND*i* en RDC, Isangi est un des sites les plus faciles à atteindre. La RDC et la République centrafricaine (RCA) posent des défis considérables qu'il faut relever pour développer de meilleurs traitements pour les patients atteints de la maladie du sommeil.

La RDC et la République centrafricaine posent des défis considérables qu'il faut relever pour développer de meilleurs traitements pour les patients atteints de la maladie du sommeil.

L'instabilité politique est un défi majeur. Les conflits armés en RCA ont obligé DND*i* à arrêter le recrutement de patients en 2013. « Mais malgré cette contrainte, nous avons réussi à suivre plus de la moitié des patients qui avaient été traités, » explique le Dr. Francis Regongbenga, Investigateur Principal pour la RCA au site de Batangafo.

Le problème des infrastructures est un deuxième défi important. Les centre de santé, les laboratoires et les autres installations nécessaires pour réaliser les études cliniques doivent impérativement être conformes aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

Les sites cliniques ont été mis en conformité avec ces normes, ce qui n'a pas été facile au vu de leur éloignement. Neuf centres de traitement de référence ont été rénovés et réhabilités, avec l'installation de panneaux solaires et de générateurs d'électricité, de nouveaux microscopes équipés d'une caméra, d'analyseurs Piccolo pour une analyse entièrement automatisée des échantillons de sang, et de défibrillateurs. Un accès Internet a aussi été mis en place pour pouvoir transmettre les dossiers médicaux, ce qui est essentiel pour assurer le suivi des paramètres de sécurité.

« Avec l'étude clinique sur fexinidazole, tout a changé. Non seulement notre hôpital ne ressemble plus à une ferme, mais la communauté bénéficie désormais d'installations modernes et notre travail est facilité » déclare Watson Tawaba, infirmier au site de Bagata en RDC.

Le manque de personnel formé est un autre obstacle. Grâce à la Plateforme THA - un réseau de recherche clinique destiné à renforcer les capacités dans les régions endémiques, créé avec l'aide de DND*i* en 2005 - des séances de formation ont été données sur les procédures diagnostiques et thérapeutiques, la pharmacovigilance, les directives des BPC, et même sur la gestion des déchets médicaux.

L'expérience commune de DND*i* et du Programme National de Lutte contre la THA en RDC montre qu'il est possible de construire un environnement propice à la réalisation d'études cliniques de qualité. Ces efforts permettent de créer et de maintenir la capacité de conduire des études cliniques de qualité dans les pays endémiques, mais ils ont aussi un impact positif durable pour les chercheurs, le personnel de santé, les hôpitaux et plus largement pour les systèmes de santé et par conséquent, à terme, pour les communautés locales et les patients.

Photo: Neil Brandvold - DND*i*

Perspectives d'avenir : acoziborole, un traitement oral à dose unique pour éliminer la maladie du sommeil de façon durable

L'engagement de DND*i* dans la R&D sur la maladie du sommeil ne se limite pas à fexinidazole.

L'Université de Californie à San Francisco a démontré l'activité contre le parasite de la THA d'une molécule de la série des oxaboroles, initialement détenue par Anacor Pharmaceuticals (racheté par la suite par Pfizer). Un consortium composé de DND*i*, Anacor, SCYNEXIS, Pace University et Swiss TPH a ensuite poursuivi son évaluation.

Acoziborole, identifié après avoir évalué plus de 1'000 composés optimisés, a été sélectionné comme candidat préclinique prometteur pour le traitement de la maladie du sommeil à *T.b. gambiense* vers la fin 2009.

Les études précliniques ont démontré qu'acoziborole était sûr et efficace pour traiter la forme neurologique de la maladie chez les animaux, après administration par voie orale d'une dose unique. L'administration chez des volontaires sains a démontré que la demi-vie d'acoziborole était plus longue que celle des médicaments similaires. En mars 2012, acoziborole est devenu la première nouvelle entité chimique issue du programme d'optimisation des composés de DND*i* à passer au stade de développement clinique.

Les études de Phase I sur cette nouvelle entité chimique, achevées en 2015, ont permis de déterminer la dose thérapeutique de trois comprimés administrés en une seule prise. Une étude pivot de Phase II/III a démarré au dernier trimestre 2016. À ce jour (novembre 2018), 136 patients au stade 2 avancé et 34 patients au stade 2 précoce ont été recrutés dans 11 sites cliniques en République démocratique du Congo et en Guinée.

Le dépôt d'un dossier réglementaire pour acoziborole auprès de l'Agence européenne des médicaments selon la procédure de l'Article 58 est prévu pour 2021, pour le traitement de la THA à *T.b. gambiense* (stades 1 et 2). Associé à un test de diagnostic rapide, acoziborole offre une approche thérapeutique révolutionnaire, ciblant les foyers infectieux dans les zones reculées, les zones de conflit et les sites sentinelles où des cas sporadiques ré-émergent après une large utilisation de fexinidazole.

Si sa sécurité et son efficacité sont confirmées, l'acoziborole sera un outil essentiel pour éliminer de façon durable la maladie du sommeil.

Les études précliniques ont démontré qu'acoziborole était sûr et efficace pour traiter la forme neurologique de la maladie chez les animaux, après administration par voie orale d'une dose unique.

Photo: Sébastien Bolesch

Photo: Xaxier Vahed- DND*i*

“NECT a été la première révolution dans le traitement de la maladie du sommeil. Fexinidazole pourrait être la prochaine. Je suis plein d’espoir pour les patients et les programmes nationaux. »

Dr Wilfried Mutombo, Coordinateur du projet THA de DND*i*

Partenaires de DND*i* : Accelera, Italie; Advinus Therapeutics Ltd, Inde ; Aesica, Royaume-Uni ; Amatsi Aquitaine (anciennement Bertin Pharma), France ; Aptuit, Italie; Avista Pharma (anciennement SCYNEXIS), États-Unis ; Biotrial, France ; Cardiabase, France ; CBCO, RDC ; Centipharm, France ; Creapharm, France ; Drugabilis, France ; Eurofins-Optimed, France ; Plateforme THA ; Institut de Recherche pour le Développement, France ; Institut National de Recherche Biomédicale, RDC ; Institut de Médecine Tropicale d’Anvers, Belgique ; Laboratoire de Microbiologie, Parasitologie, et d’Hygiène, Université d’Anvers, Belgique ; LIH (Luxembourg Institute of Health), Luxembourg ; Médecins Sans Frontières ; Programmes Nationaux de Lutte contre la THA de la République Démocratique du Congo, de la République Centrafricaine, et de Guinée ; Pace University, États-Unis ; Patheon, Royaume-Uni ; Pfizer Inc., États-Unis ; Pfizer Inc. (anciennement Anacor Pharmaceuticals Inc.), États-Unis ; PhinC, France ; RCTs, France ; Sanofi, France ; SGS, Belgique ; SGS, France ; Swiss Tropical and Public Health Institute, Suisse ; Theradis Pharma, France ; OMS-MTN (département des Maladies Tropicales Négligées).

DND*i*

Drugs for Neglected Diseases *initiative*
Initiative Médicaments contre les Maladies Négligées

15 Chemin Louis-Dunant
1202 Genève, Suisse
Tél: +41 22 906 9230
Fax: +41 22 906 9231
Email: dndi@dndi.org

www.dndi.org

facebook.com/dndi.org
linkedin.com/company/dndi
twitter.com/dndi
youtube.com/dndiconnect
instagram.com/drugsforneglecteddiseases
Abonnez-vous à la newsletter de DND*i* : www.dndi.org/newsletter

DND*i* AFRIQUE
Tetezi Towers, 3rd Floor, George Padmore Road, Kilimani, P. O. Box 21936-00505 Nairobi, Kenya | Tél: +254 20 3995 000

DND*i* RDC
Avenue Milambo, no.4, Quartier Socimat, Commune de la Gombe, Kinshasa, République democratique du Congo
Tél: +243 81 011 81 31

DND*i* INDE
PHD House, 3rd Floor, 4/2 Siri Institutional Area, New Delhi 110016, Inde
Tél: +91 11 4550 1795

DND*i* JAPON
3F Parkwest Bldg, 6-12-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japon
Tél: +81 (0)3 4550 1199

DND*i* AMERIQUE LATINE
Rua São Jose, 70 – Sala 601 20010-020 Centro, Rio de Janeiro, Brésil
Tél: +55 21 2529 0400

DND*i* ASIE DU SUD-EST
L10-7, Menara Sentral Vista, 150, Jln Sultan Abdul Samad, Brickfields 50470, Kuala Lumpur, Malaisie | Tél: +60 3 2716 4159

DND*i* AMERIQUE DU NORD
40 Rector Street, 16th Floor, New York, NY 10006, USA | Tél: +1 646 215 7076

DND*i* AFRIQUE DU SUD
South African Medical Research Council
Francie van Zijl Drive, Parow Valley
Cape Town, 7501, Afrique du Sud

Organisation de recherche et de développement à but non lucratif, DND*i* œuvre pour fournir de nouveaux traitements contre les maladies négligées, notamment la leishmaniose, la trypanosomiase humaine africaine, la maladie de Chagas, certaines filarioses et le mycétome, ainsi que pour les patients négligés, particulièrement ceux qui vivent avec le VIH pédiatrique et l'hépatite C.

Depuis sa création en 2003, DND*i* a fourni huit traitements : deux associations antipaludiques à doses fixes (ASAQ et ASMQ), l'association nifurtimox-eflornithine (NECT) pour la maladie du sommeil au stade 2, l'association sodium stibogluconate et paromomycine (SSG&PM) pour la leishmaniose viscérale en Afrique, une série d'associations thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale en Asie, des formes pédiatriques de benznidazole pour la maladie de Chagas, un traitement « super-booster » pour les enfants co-infectés par le VIH et la tuberculose et le premier traitement entièrement oral pour la maladie du sommeil (fexinidazole).

Pour la maladie du sommeil, DND*i* vise à développer deux médicaments sûrs et efficaces contre les deux stades de la maladie et les deux sous-espèces du parasite, administrés par voie orale, afin de remplacer le traitement de première intention actuel et simplifier la prise en charge des cas. Le but ultime est d'atteindre et de maintenir l'élimination de la maladie en tant que problème de santé publique d'ici 2020, conformément aux objectifs fixés par l'OMS.

Image de la page de couverture : Xavier Vahed-DND*i*. Drugs for Neglected Diseases *initiative*, mis à jour : mars 2019. Tous droits réservés par DND*i*. Le document peut être librement analysé et résumé en mentionnant la source. Ce document ne peut être ni vendu ni utilisé à des fins commerciales. Toute demande de permission pour reproduire ou traduire ce document, en partie ou intégralement, doit être adressée au Département Communications et Plaidoyer de DND*i*.

Nous remercions tous les donateurs du programme THA :