
Sortir de l'oubli

Lutter contre la leishmaniose viscérale, la trypanosomiase humaine africaine, la maladie de Chagas et les autres maladies négligées

Crédits

Coordination: Gemma Ortiz Genovese

Contributions du groupe de travail de MSF sur les “Tri-Tryps” :

Emilie Alirol, Lucia Brum, Francois Chappuis, Karen Day, Laurence Fle-
vaud, Rachel ter Horst, Estrella Lasry, Nines Lima, Yolanda Muller, Gemma
Ortiz Genovese, Pedro Pablo Palma, Julien Potet, Koert Ritmeijer

Production: Carmen Vicente

Traduction: Marie-Claude Falardeau-Dekker

Corrections: Phil Zabriskie

Mise en page: Lamosca

-

Remerciements

À Manica Balasegaram et Olaf Valverde de **Drugs for Neglected Diseases
initiative (DNDi)** pour leur collaboration au contenu de ce rapport.

Nous souhaitons également remercier l'ensemble des personnels de terrain
de MSF, les patients, les institutions et les organisations impliquées dans la
lutte contre les maladies tropicales négligées et leur prise en charge.

Photo de couverture: © Anna Surinyach

Table des matières

4 Avant-propos

9 Présentation

- 12 La soi-disant « déficience » des outils de lutte n'est pas une excuse pour ne rien faire
- 17 Un accès facilité, des médicaments plus efficaces et de meilleurs outils diagnostiques
- 20 Marchés commerciaux négligeables, patients négligés
- 25 Recommandations

29 La leishmaniose viscérale (kala-azar)

- 31 La leishmaniose viscérale en Afrique de l'Est : Etats fragiles, migrations et VIH
- 36 La leishmaniose viscérale en Asie du Sud: de meilleurs traitements sont nécessaires sur le terrain
- Annexes
 - 40 · Fiche pratique : la leishmaniose viscérale
 - 43 · Chronologie MSF sur la leishmaniose viscérale

47 Maladie de Chagas (trypanosomiase américaine)

- 48 Modèles opérationnels d'intervention : faciliter l'accès du patient au traitement
- 50 TDR et examens de contrôle post-traitement : quels sont les examens diagnostiques disponibles pour la maladie de Chagas?
- 52 Le traitement antiparasitaire chez les patients atteints de la maladie de Chagas : c'est possible !
- Annexes
 - 56 · Fiche pratique : la maladie de Chagas
 - 59 · Chronologie MSF sur la maladie de Chagas

63 Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil)

- 66 Du mélarsoprol au NECT, une révolution dans le traitement du second stade de la THA
- 68 Le défi de la lutte contre la THA dans les zones de conflit
- 70 L'élimination durable de la THA à l'échelle mondiale : encore un long chemin
- 72 Une nouvelle approche clinique de la THA
- Annexes
 - 74 · Fiche pratique : la trypanosomiase humaine africaine
 - 77 · Chronologie MSF sur la trypanosomiase humaine africaine
- 78 · Fiche pratique : l'ulcère de Buruli

Avant-propos

Bien qu'elles affectent des millions de personnes et entraînent des milliers de décès chaque année, la leishmaniose viscérale, la maladie du sommeil et la maladie de Chagas attirent peu l'attention des entreprises pharmaceutiques, des décideurs ou des médias.

Enfants faisant la queue afin de réaliser des examens de la maladie du sommeil dans une des communautés éloignées où se déplacent les cliniques mobiles. République Centrafricaine, 2011.



Il y a, en ce moment même, des centaines de milliers de personnes qui ont besoin d'une aide très spécifique. Nous savons où elles sont susceptibles de se trouver. Nous savons ce dont elles ont besoin. Les ressources à mettre à leur disposition et l'expertise pour les aider existent. Mais trop souvent, ces personnes sont négligées, et cette négligence peut être fatale.

Il existe 17 maladies classées comme maladies tropicales négligées, ou MTN. Il s'agit d'un groupe d'infections qui touchent particulièrement les plus pauvres et qui font peser sur les malades et leur famille un important fardeau de plusieurs ordres : physique, médical et économique. On estime que plus d'un demi-million de personnes meurent de maladies tropicales négligées chaque année.

Et pourtant, la plupart de ces MTN sont toujours négligées. Il faut que cette situation cesse, dès maintenant.

Au cours des 25 dernières années, Médecins Sans Frontières (MSF) a travaillé principalement sur trois MTN mortelles : le kala-azar (ou leishmaniose viscérale) et la maladie du sommeil (ou trypanosomiase humaine africaine), qui sont toujours mortelles si non traitées ; ainsi que la maladie de Chagas, qui peut conduire à des complications mortelles. Bien qu'elles affectent des millions de personnes et entraînent des milliers de décès chaque année, ces maladies attirent peu l'attention des entreprises pharmaceutiques, des décideurs ou des médias. La publication de ce rapport par MSF a pour objectif de montrer les conséquences de ces maladies sur des populations qui vivent loin des projecteurs et qui, en raison de la pauvreté et de l'isolement, ne peuvent se faire entendre d'elles-mêmes. Nous espérons que ce rapport mettra en évidence les principaux enjeux du traitement et de la lutte contre ces maladies, qu'il permettra de transmettre l'expérience de MSF en la matière et, au bout du compte, qu'il contribuera à stimuler la recherche et le développement nécessaires pour améliorer considérablement la vie des personnes atteintes.

J'ai participé aux programmes de MSF sur la maladie du sommeil en Angola et en République du Congo, des pays caractérisés par les conflits, la pauvreté, les migrations massives et un système de santé dont l'efficacité laisse à désirer, autant de conditions dans lesquelles la maladie prospère. À bien des égards, cette expérience illustre les thèmes abordés dans le présent rapport. Il y a dix ans, le meilleur médicament disponible pour traiter la maladie du sommeil était si toxique qu'il tuait 5 % des personnes qui le recevaient. En raison du manque d'options diagnostiques disponibles, les ponctions lombaires douloureuses et invasives étaient alors, et sont encore aujourd'hui, la seule façon de déterminer à quel stade de la maladie se trouvent les patients. Bien que le nombre de malades était considérable, ceux-ci étant pauvres, les entreprises pharmaceutiques ne voyaient aucune rentabilité à concevoir de nouveaux médicaments et de nouveaux moyens diagnostiques pour les prendre en charge. Ni les gouvernements nationaux et ni les pays donateurs ne se battaient pour promouvoir de nouvelles idées qui auraient pu permettre de faire progresser la recherche et le développement.

Néanmoins, il y a eu des avancées dans le domaine du traitement de la maladie du sommeil, en grande partie stimulées par des recherches impliquant MSF et d'autres organisations, notamment Drugs for Neglected Disease initiative (DNDi), dont MSF a contribué à la fondation. Mais même les nouvelles bithérapies utilisées désormais ont leurs inconvénients.

Des organisations telles que la Fondation Bill et Melinda Gates et certains gouvernements se sont récemment engagés à

fournir davantage de moyens pour la lutte contre les MTN. C'est une évolution très positive. Mais davantage de programmes de prise en charge couvrant les maladies mortelles comme la maladie du sommeil, la maladie de Chagas et le kala-azar, en plus des autres MTN, doivent être menés, de manière pérenne et avec des financements durables. Les gouvernements des pays endémiques doivent également prendre leurs responsabilités, et intensifier leurs propres efforts pour que la lutte contre ces maladies progresse.

Le chemin qui reste à parcourir est semé d'embûches. Pour n'en citer qu'une : les patients sont difficiles à atteindre parce que beaucoup vivent dans des lieux isolés ou précaires, ce qui empêche de généraliser le dépistage et entraîne une surveillance de mauvaise qualité et un suivi des soins limité. Mais mon expérience dans le programme de MSF sur la maladie du sommeil, et ma connaissance de l'engagement de MSF aux côtés des personnes qui souffrent de trois des maladies négligées les plus meurtrières, me laissent croire qu'il est possible d'agir. Si la volonté est là, si des efforts sont faits et des moyens mis à disposition, des vies seront sauvées. Les patients seront traités et guéris, et continueront à vivre en bonne santé et à travailler. Si l'on cesse de négliger ces maladies, elles ne seront plus synonymes de fatalité.

Dr Unni Karunakara

Président international

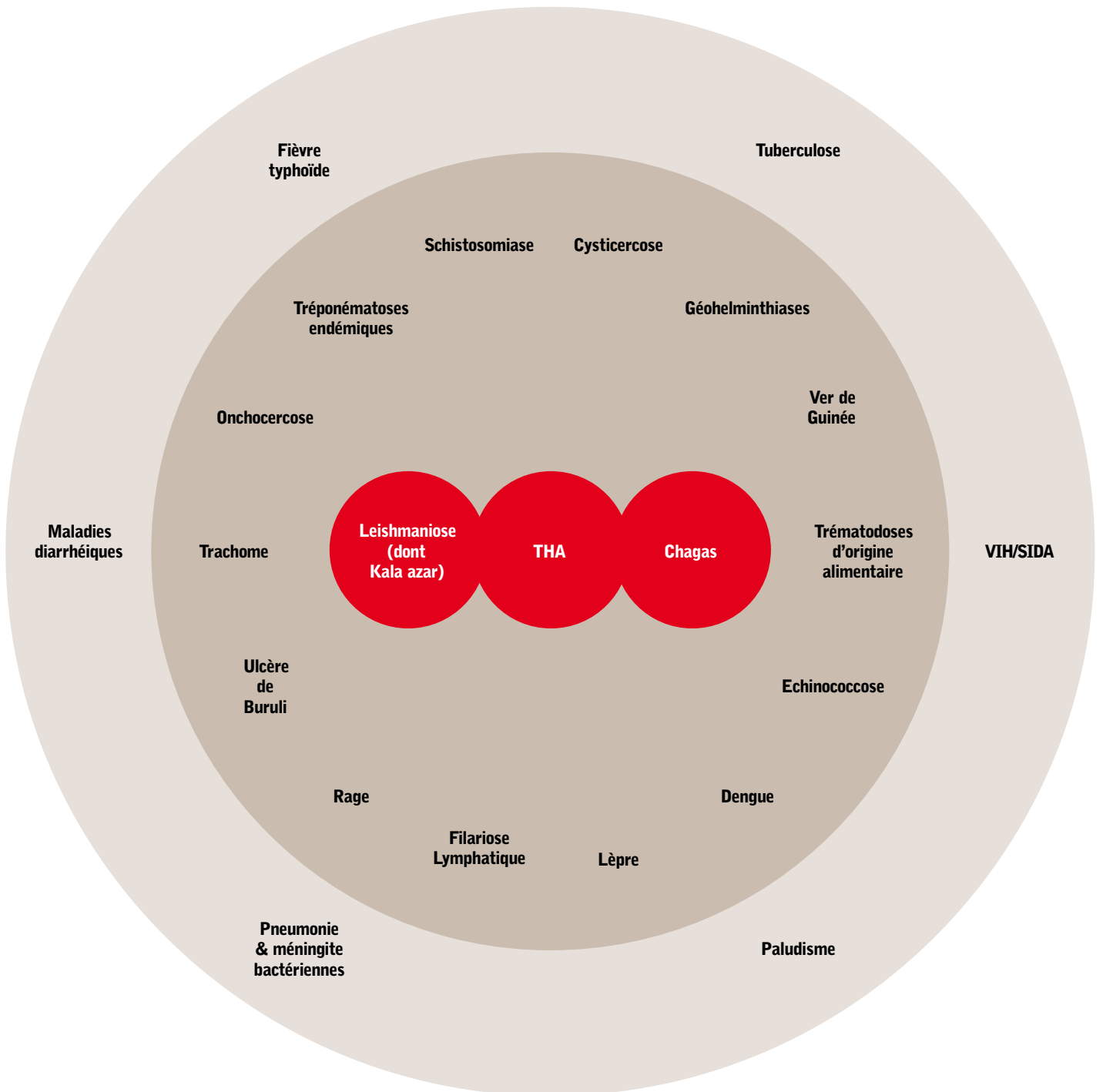
Médecins Sans Frontières. Genève, Suisse



Présentation



Tri-tryps, MTN et autres maladies liées à la pauvreté



- Maladies liées à la pauvreté
- Maladies Tropicales Négligées MTN*
- Tri-tryps / kinétoplastides

*d'après la liste de MTN de l'OMS

Présentation

Les nouvelles méthodes et les nouveaux médicaments introduits récemment ont eu des effets positifs sur le terrain, et on a maintenant une idée claire des nouveaux produits qu'il faut développer. Mais si l'on veut que tout cela se traduise par des progrès réels dans la lutte contre la leishmaniose viscérale, la maladie du sommeil et la maladie de Chagas, une forte volonté politique est nécessaire pour augmenter le financement des programmes et stimuler davantage l'innovation.

Un total d'un milliard de personnes, soit un individu sur sept, sont atteintes d'une ou plusieurs des maladies que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qualifie de maladies tropicales négligées, ou MTN. 17 maladies de la sorte sont recensées en tout, des infections bactériennes, parasitaires et virales qui touchent les personnes les plus pauvres et ont sur les malades un impact négatif sur le plan médical, sur leur apparence physique, et sur leur situation économique et sociale.ⁱ Reconnues comme étant les infections les plus courantes chez les personnes qui vivent avec moins de 2 dollars par jour, les MTN tuent environ 534 000 personnes chaque année¹ et forcent un grand nombre de patients à dépenser beaucoup trop de temps, d'argent et d'énergie pour maintenir un semblant de vie normale et active.

Ces maladies « négligées » se caractérisent principalement par le fait que ces maladies, et les personnes qui en souffrent, ne reçoivent pas l'attention, les moyens, ou la recherche et le développement qui s'imposent. Depuis trop longtemps maintenant, contracter une MTN signifie une marginalisation encore plus importante, et rejoindre une population aussi négligée que les maladies elles-mêmes.

Depuis plus de 25 ans, Médecins Sans Frontières (MSF) s'engage activement dans la lutte contre un sous-ensemble de MTN causés par des parasites du groupe des « tri-tryps » ou « kinétoplastides » et dans la prise en charge des malades qui en sont atteints. Il s'agit de la maladie du sommeil (trypanosomiase humaine africaine, ou THA), de la leishmaniose viscérale (LV, également connue sous le nom de kala-azar) et de la maladie de Chagas (ou trypanosomiase américaine).

Ce sont des infections parasitaires mortelles qui ont des insectes pour vecteurs. Collectivement, elles affectent des

ⁱ Ulcère de Buruli, maladie de Chagas (trypanosomiase américaine), cysticercose, dengue/dengue hémorragique, dracunculose (maladie du ver de Guinée), échinococcose fasciolose, trypanosomiase humaine africaine, leishmaniose, lèpre, filariose lymphatique, onchocercose, rage, schistosomiase, géohelminthiases, trachome et pian.

centaines de milliers de personnes sur quatre continents. La leishmaniose viscérale (LV) cause à elle seule plus de 50 000 décès par année. Il est difficile d'estimer précisément le taux de mortalité associé à la maladie du sommeil. Les 7 139 cas rapportés en 2010 ne sont qu'un reflet partiel du poids de la maladieⁱⁱ. Il y a des milliers de cas non diagnostiqués, qui sont fatals à court terme en l'absence de traitement. La maladie de Chagas affecte entre huit et dix millions de personnes dans le monde entier et provoque 12 500 décès chaque année. Elle tue plus de personnes que toute autre maladie parasitaire en Amérique latine.

MSF a également développé des programmes spécifiques contre l'ulcère de Buruli [voir page 78], la schistosomiase, le pian et la dengue, et un traitement est fourni à tous les patients qui présentent une MTN dans le cadre d'un des projets de MSF. Mais dans l'ensemble, le travail sur le terrain et la sensibilisation effectués par MSF ont porté sur les maladies liées aux « tri-tryps ».

La THA, la LV et la maladie de Chagas ont toutes pour caractéristiques de se concentrer dans des zones géographiques limitées et de toucher des groupes spécifiques. Dans ces zones d'endémie, leur poids en termes de morbidité et de mortalité est relativement élevé et considéré comme un risque majeur de santé publique. MSF propose des programmes de lutte contre ces trois maladies dans les régions où elles sont les plus endémiques.

Des régions parmi les plus pauvres et les plus inaccessibles du monde

-
La plupart des zones de forte prévalence de la maladie du sommeil sont situées dans des pays aux prises avec une certaine instabilité politique, tels que la République Démocratique du Congo, la République Centrafricaine et le Soudan du Sud. En Inde, la LV est concentrée au Bihar, l'un des États les plus pauvres du pays, tandis qu'en Afrique de l'Est, l'incidence de la LV est très élevée parmi les populations migrantes et déplacées dans des pays comme l'Éthiopie et le Soudan du Sud. En Amérique latine, la plupart des communautés les plus touchées par la maladie de Chagas sont situées dans les zones rurales reculées de pays tels que la Bolivie et le Paraguay. Les programmes de MSF sont généralement situés dans des centres de soins de santé primaires isolés. En l'absence du soutien logistique de MSF, ces établissements sanitaires ne disposeraient probablement pas d'électricité, ce qui rend difficile la mise en place de services de laboratoire appropriés ou le stockage de médicaments à basse température quand cela est nécessaire.
-

Une autre caractéristique commune de ces maladies est qu'un nombre limité d'outils diagnostiques et de traitements sont disponibles. L'investissement dans la recherche et développement (R&D), qui pourrait améliorer la situation, demeure minime, et la volonté politique est faible. Dans ces conditions, en plus de répondre aux besoins en santé des patients, MSF tient également à témoigner de cette négligence qui persiste à bien des niveaux, afin d'entraîner des changements positifs et une amélioration de la situation.

Principaux projets de MSF sur les maladies tropicales négligées (MTN) (Au premier trimestre 2012)



ⁱⁱ Ce nombre se réfère aux cas signalés de THA à *t.b. gambiense* et à *t.b. rhodesiense*. Mais ci-après les termes « maladie du sommeil » et « THA » se rapportent uniquement à la THA à *t.b. gambiense*, la forme la plus commune de la maladie du sommeil.



- Leishmaniose viscérale
- Leishmaniose cutanée
- Maladie du sommeil
- Ulcère de Buruli
- Maladie de Chagas

La soi-disant « déficience »
des outils de lutte n'est pas
une excuse pour ne rien faire



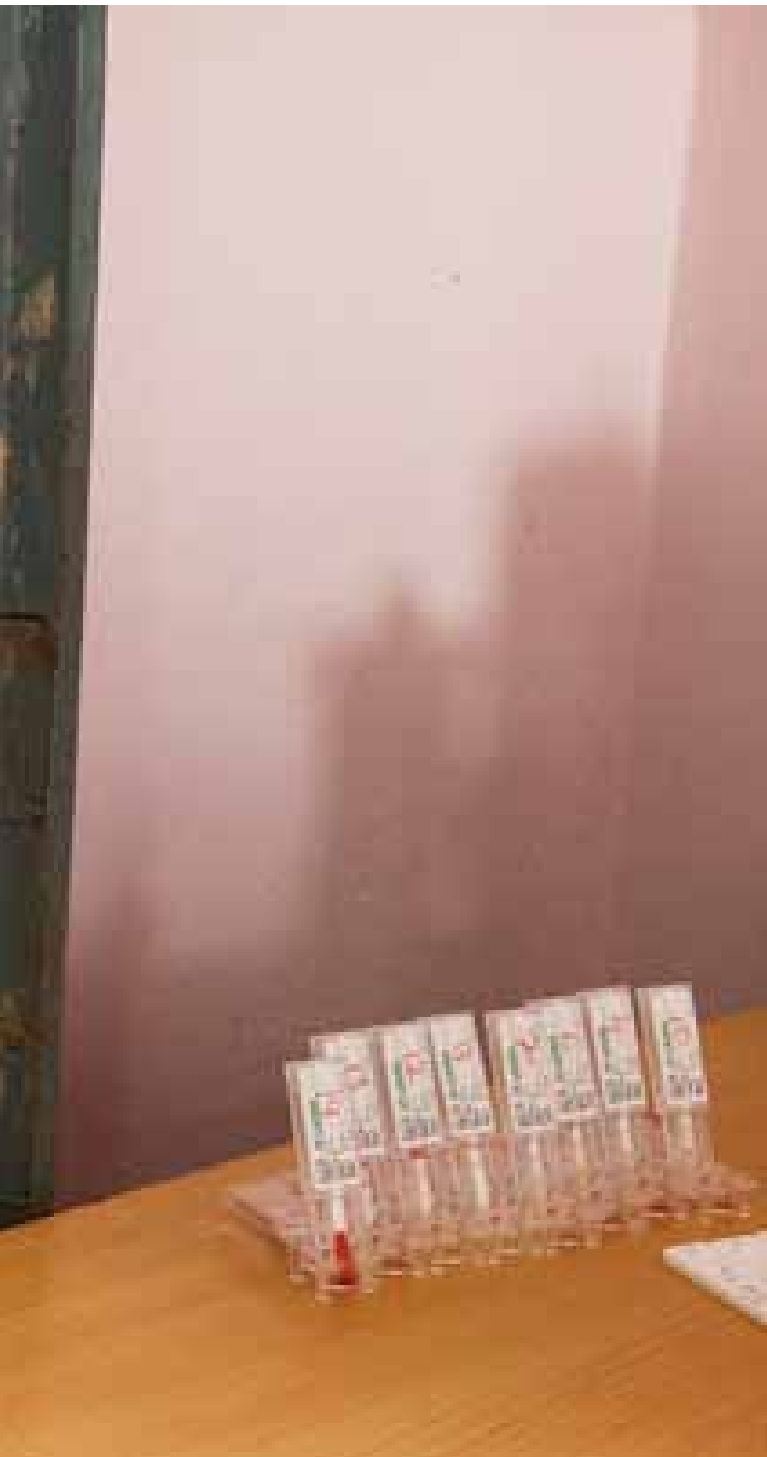
La maladie du sommeil (THA), la leishmaniose viscérale (LV) et la maladie de Chagas appartiennent à une sous-catégorie des maladies tropicales négligées, celle des MTN dites « déficientes en outils de lutte ». La majorité des méthodes diagnostiques et des traitements disponibles sont en effet désuets en raison d'une R&D insuffisante. Ils nécessitent un personnel spécialement formé et une logistique bien huilée. Bien que de nouveaux outils soient absolument nécessaires, cette pseudo-déficience ne signifie pas que rien ne peut ou ne devrait être fait dès aujourd'hui². En effet, l'expérience de MSF montre que des soins de qualité peuvent être fournis à la plupart des personnes touchées, y compris dans les communautés reculées, par le biais de stratégies novatrices et adaptées, et par le recours à des techniques diagnostiques et des protocoles de traitement améliorés.

Aller au devant des communautés victimes de conflit et des populations pauvres en zones rurales

De nombreux programmes de MSF de lutte contre les maladies liées aux « tri-tryps » ont été menés dans des endroits où les conflits perdurent. Les projets les plus importants de lutte contre la THA sont situés dans des régions où il est difficile d'offrir des services de soins et des programmes de lutte tout à fait complets. Ceci étant, l'expérience de MSF montre qu'il n'est pas impossible d'y offrir des services de dépistage et de soins si les interventions sont bien planifiées, bien financées, et soutenues par une logistique d'envergure. En 2011, par exemple, MSF a traité plus de 1200 patients atteints de THA dans les districts du Haut-Uélé et du Bas-Uélé en RDC où régnait une grande insécurité [voir page 68].

Un autre exemple : en Afrique de l'Est, les mouvements de population résultant de conflits contribuent à accroître le poids de la LV. Les épidémies qui ont frappé le Soudan du Sud entre 2009 et 2011 sont liées à l'afflux massif de rapatriés du nord, des gens qui ne disposent plus de l'immunité naturelle que de nombreux habitants du sud ont acquise au fil du temps. En dépit de la violence omniprésente, MSF a pu établir 11 centres de traitement au Soudan du Sud pour faciliter l'accès aux services de santé pour ces communautés [voir page 32].

Dans des contextes plus stables, MSF a mis en place des stratégies spécifiques pour diagnostiquer et traiter les patients dans les zones reculées, au travers d'une approche à base communautaire et de la décentralisation des services. L'objectif est ainsi d'identifier les patients avant qu'ils ne soient tellement malades qu'une hospitalisation devient nécessaire. Et désormais, l'utilisation de tests de diagnostic rapide (TDR) pour la LV et la maladie de Chagas signifie qu'il existe des moyens beaucoup plus efficaces de dépister les gens qui souffrent de ces maladies.



© ANNA SURINVACH

Patiente espérant le résultat du test rapide de la leishmaniose viscérale. District de Vaishali, état du Bihar, Inde, 2011.

● Notre travail est réellement facilité par le test rapide qui est maintenant disponible pour la leishmaniose viscérale. Il est tellement facile et simple à utiliser que pratiquement n'importe quel membre de l'équipe médicale peut effectuer le test. Cela signifie qu'en cas d'épidémie dans certaines zones isolées de la région, nous sommes en mesure, grâce au déploiement du test rapide, d'identifier et de confirmer rapidement la maladie chez la plupart des patients, et de les mettre sous traitement avant que leur état ne se détériore.

—
Tito Gatkoï Kach, Assistant médical MSF à l'hôpital de Leer, au Soudan du Sud

TDR pour la LV et la maladie de Chagas : une révolution en marche

-
Le test de diagnostic rapide (TDR) utilisant l'antigène rK39 est utilisé en cas de suspicion de cas primaires de LV dans les programmes de MSF en Asie du Sud, en Afrique orientale et en Géorgie. Il est ainsi possible d'effectuer un diagnostic de manière décentralisée et dans des centres de santé périphériques [voir page 33]. À Fulbaria, au Bangladesh, le TDR rK39 permet aux équipes mobiles de procéder à une recherche active des cas en dépistant les cas présentant un tableau clinique suspect dans les foyers situés à moins de 200 mètres d'un cas index signalé.

De même, le TDR Stat-Pak, dont l'efficacité a été mise en évidence quand il s'agit de diagnostiquer la maladie de Chagas, est utilisé comme test de diagnostic de première intention dans les programmes MSF en Amérique du Sud. Une évaluation complète des TDRs disponibles pour la maladie de Chagas est actuellement coordonnée par MSF. On espère qu'une combinaison de TDRs pourra bientôt remplacer les deux tests sérologiques complexes qui sont encore nécessaires pour confirmer la maladie, ce qui faciliterait l'accès au diagnostic pour les communautés à risque [voir page 51].

-

Les programmes de MSF sur la maladie de Chagas sont également parvenus à décentraliser l'accès aux traitements en milieu rural en Amérique latine, et les données collectées dans le cadre d'études menées par MSF démontrent qu'il est possible de prendre en charge les effets secondaires du traitement chez les adolescents et les adultes atteints de la forme chronique de la maladie de Chagas, même dans les zones les plus reculées. En parallèle, MSF a coordonné des campagnes de sensibilisation sur la maladie de Chagas à l'échelle communautaire et à l'échelle nationale. Enfin, partout où cela était possible, des agents de soins de santé primaires ont été formés sur la prise en charge des cas et ont fait l'objet d'une supervision [voir page 48].

Des traitements plus courts et mieux adaptés pour soulager les patients et les établissements de santé

Pendant de nombreuses décennies, il y a eu peu d'évolutions dans le développement de nouveaux médicaments contre la LV, la THA et la maladie de Chagas, tout simplement parce que ce marché n'était pas considéré comme rentable. En 2003, MSF a créé l'initiative Médicaments pour les Maladies Négligées (Drugs for Neglected Diseases initiative - DNDi), aux côtés de la Fondation Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) du Brésil, du Conseil pour la recherche médicale d'Inde (ICMR), de l'Institut pour la recherche médicale du Kenya (KEMRI), du Ministère de la santé de Malaisie, et de l'Institut Pasteur de France (avec aussi le programme spécial de l'OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (WHO-TDR) comme observateur permanent). L'objectif était de développer de nouveaux médicaments et de nouveaux traitements pour les maladies transmissibles les plus négligées. Les premières réalisations de DNDi ont consisté à évaluer de nouveaux traitements combinés de courte durée contre la THA et la LV, qui ont été par la suite rapidement introduits dans les programmes MSF. Grâce au financement continu que MSF apporte à DNDi - 4,7 millions \$US en 2010, MSF est considéré comme la quatrième plus importante source de financement pour la recherche-développement sur les maladies négligées parmi les organisations philanthropiques³.

● MSF se fit le témoin en 1999 de l'absence inacceptable de R&D sur les maladies négligées. L'organisation était en effet, par son expérience directe, pleinement consciente du besoin urgent de traitements adaptés aux réalités du terrain pour les patients négligés des régions reculées. MSF utilisa l'argent reçu pour le Prix Nobel de la Paix en faveur de sa Campagne d'accès aux médicaments essentiels et de son « groupe de travail Médicaments pour les maladies négligées ». Cela conduisit ensuite à la fondation de DNDi en 2003. MSF et d'autres acteurs importants, notamment des institutions publiques dans les pays endémiques pour ces maladies négligées, ont ainsi joint leurs forces pour démontrer que l'innovation médicale doit également être mise au service de ceux qui en ont le plus besoin. Dix ans plus tard, nous pouvons dire qu'ensemble, nous avons fait des progrès, mais il demeure de nombreuses lacunes importantes en matière de R&D sur les maladies négligées.

—
Bernard Pécou, Directeur Exécutif, DNDi

DNDi a plusieurs objectifs : améliorer l'innocuité du traitement, réduire son coût, accroître son efficacité et le rendre plus adapté aux besoins du patient. Par exemple, avant l'introduction du nouveau traitement combiné contre la THA, de nombreux programmes utilisaient le mélarsoprol pour les cas de stade 2 de la maladie. Le mélarsoprol est un dérivé de l'arsenic développé en 1949. Toxique, il tue jusqu'à 5 % de ceux qui le prennent. Le NECT (nifurtimox oral et éflornithine IV), un traitement combiné développé par MSF et DNDi, est une association médicamenteuse beaucoup plus sûre. L'utilisation du mélarsoprol, un médicament redouté par les patients, n'est plus nécessaire, et cela contribue à une meilleure acceptation des programmes de lutte contre la THA au sein des communautés [voir page 66].

De même, le traitement combiné SSG-paromomycine (SSG-PM), développé grâce à DNDi, réduit la durée du traitement de la LV de 30 à 17 jours. Ce nouveau schéma thérapeutique donne de meilleurs résultats que le précédent traitement (monothérapie au SSG), ainsi que meilleurs taux d'observance, en particulier dans les milieux à forte instabilité politique comme le Soudan du Sud. Ce traitement combiné a également réduit l'encombrement des centres de traitement et réduit les coûts de traitement et d'hospitalisation [voir page 33].

En Asie du Sud, pour citer un autre exemple, MSF a été l'une des premières organisations à introduire l'amphotéricine B liposomale (L-AmB) comme traitement de première ligne de la LV. L-AmB, contrairement à la plupart des autres traitements, est bien toléré et réduit la durée du traitement à deux petites heures, lorsqu'il est administré en dose unique. Cette durée est bien plus courte que les autres options thérapeutiques. L-AmB pourrait bientôt devenir le principal traitement de première ligne en Asie du Sud, utilisé soit seul soit en association avec un autre médicament (comme l'a récemment recommandé un comité d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé) [voir page 36].

Nouveaux défis : traiter les cas les plus compliqués

Jusqu'à récemment, certains cas graves et compliqués étaient considérés comme trop difficiles à traiter. Mais MSF met en place aujourd'hui des stratégies améliorées de prise en charge des patients souffrant de complications cardiaques associées au stade avancé de la maladie de Chagas. Le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque sont des composantes importantes d'un nouveau programme de MSF qui devrait débiter en 2012 en Bolivie.

De même, la co-infection VIH/LV en Afrique est presque impossible à prendre en charge. Elle entraîne des rechutes répétées, une absence plus fréquente de réponse aux médicaments, et finalement le décès. Dans le nord-ouest de l'Éthiopie, MSF a introduit un traitement combiné prometteur constitué d'une dose élevée d'amphotéricine B liposomale et de miltéfosine [voir page 34]. Des essais cliniques randomisés sont déjà prévus dans l'espoir de réaliser de nouveaux progrès dans la prise en charge des patients co-infectés par le VIH et la LV.

Des progrès importants ont été obtenus dans la lutte contre la THA, la LV et la maladie de Chagas. MSF a contribué à ces efforts par le biais de collaborations avec les Ministères de la Santé de différents pays et avec d'autres partenaires. Depuis la fin des années 1980, MSF a dépisté plus de 2,9 millions de personnes pour la THA et traité plus de 50 000 cas. Durant cette même période, plus de 100 000 patients ont été traités pour la LV. De 1999 à nos jours, MSF a dépisté plus de 80 000 personnes pour la maladie de Chagas et traité plus de 4 100 patients.

Ces données sont encourageantes, mais elles illustrent également la nécessité d'étendre la lutte et une prise en charge de qualité à l'ensemble des zones endémiques. Pour atteindre tous les patients devant être traités pour ces trois maladies, et pour progresser vers les objectifs ambitieux, décrits dans la feuille de route de l'OMS⁴, d'élimination de la LV en Asie du Sud et d'élimination de la THA à l'échelle mondiale d'ici 2020, des efforts supplémentaires sont nécessaires tant à l'échelle des pays, qu'à l'échelle internationale. Il faut soutenir davantage les programmes de soins et de lutte anti-vectorielle, et stimuler la R&D pour développer des tests de diagnostic et des traitements de meilleure qualité, plus abordables, et mieux adaptés aux réalités du terrain.

Associer lutte anti-vectorielle et traitement

La THA, la LV et la maladie de Chagas sont toutes trois transmises par des insectes, respectivement les mouches tsé-tsé, les phlébotomes et les triatomés. Afin de réduire la transmission de ces maladies, il est crucial de combiner la lutte anti-vectorielle au dépistage et au traitement des patients. Avant qu'un patient ne débute un traitement pour la maladie de Chagas, par exemple, sa maison devrait être débarrassée de tout insecte afin de prévenir une réinfection (ou l'infection d'un parent). Le plan d'élimination de la LV en Asie du Sud mis en place par les gouvernements de l'Inde, du Népal et du Bangladesh s'appuie à la fois sur le traitement des patients et sur la pulvérisation d'insecticide dans les habitations. Au Bangladesh, la première région couverte par le programme de pulvérisation du Ministère de la Santé a été une zone où existait un programme de traitement de MSF : le Ministère de la Santé a utilisé le géoréférencement des cas par MSF pour identifier les cibles prioritaires. En ce qui concerne la THA, de meilleurs pièges à mouches tsé-tsé sont maintenant disponibles et devraient être déployés dans les villages touchés pour réduire la population de mouches et l'incidence de la maladie⁵. MSF travaille à une meilleure intégration de la lutte anti-vectorielle à l'échelle communautaire dans ses programmes de lutte contre les MTN.

Un accès facilité, des médicaments plus efficaces et de meilleurs outils diagnostiques



Préparation du traitement contre la maladie du sommeil. Tambura, Soudan du Sud, 2006.



© JUAN CARLOS TOMASI

L'une des raisons pour lesquelles ces maladies demeurent négligées est qu'elles ne constituent pas un marché lucratif pour les entreprises pharmaceutiques. Ces dernières dirigent ailleurs leurs efforts en R&D. En conséquence, les médicaments et les tests diagnostiques disponibles pour la leishmaniose viscérale (LV), la maladie du sommeil (THA) et la maladie de Chagas sont pour la plupart obsolètes, et leur approvisionnement est constamment en danger parce que trop peu d'entreprises les produisent.

Un approvisionnement en médicaments soumis à des secousses

Presque tous les médicaments pour ces maladies n'ont qu'un seul fournisseur. Cette situation précaire met en péril l'approvisionnement et elle rend plus difficile la réalisation des objectifs de mise sous traitement. Par exemple, le benznidazole, le traitement de la maladie de Chagas, était, jusqu'à mars 2012, exclusivement produit par LAFEPE, une société publique brésilienne. Entre autres problèmes, les retards dans la production d'un ingrédient le composant ont provoqué une grave pénurie à la fin de 2011 [voir page 54].

Presque tous les médicaments utilisés pour le traitement de la THA, de la LV et de la maladie de Chagas reposent également sur un seul fournisseur. Bayer, par exemple, est le seul producteur du nifurtimox, qui est utilisé pour la maladie de Chagas et la THA ; Sanofi-Aventis est le seul producteur de l'éflornithine, de la pentamidine et du méflarsoprol, qui sont utilisés pour la THA ; et la paromomycine, qui est utilisée pour la LV, est exclusivement fabriquée par Gland Pharma. Les entreprises privées ont montré peu d'intérêt à s'investir dans la fabrication de certains produits essentiels, tels que le test CATT pour le dépistage de la THA. Les millions de tests CATT fournis chaque année sont encore aujourd'hui produits grâce à l'engagement sans faille de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, financé par des ressources publiques.

L'accès à l'amphotéricine B liposomale (L-AmB), le traitement recommandé par l'OMS pour la LV, est difficile pour des raisons différentes. L-AmB est un médicament qui peut être utilisé à la fois pour la LV et pour des infections fongiques. Il existe d'importantes opportunités de marché dans les pays industrialisés où L-AmB est largement prescrit pour le traitement des infections fongiques opportunistes chez les patients immunosupprimés suite à un cancer ou une transplantation. À ce jour, Gilead, une entreprise pharmaceutique américaine, possède le seul produit (AmBisome) disponible pour l'achat à l'échelle internationale par les gouvernements, les Nations Unies et les organisations non gouvernementales. Gilead offre l'AmBisome pour le traitement de la LV à un prix « préférentiel » de 18 \$US par flacon pour les ONG et le secteur public des pays en développement, un peu moins d'un dixième de son prix dans les pays riches. Dans la pratique, un traitement complet pour un patient moyen dans les pays en développement coûte maintenant entre 120 \$US et 450 \$US au total, selon la dose d'AmBisome requise. C'est encore beaucoup trop élevé. Une étude récente sur les traitements de la LV en Asie du Sud a suggéré que L-AmB, bien qu'il s'agisse du traitement le plus efficace, ne deviendrait l'option ayant le meilleur ratio coût-efficacité que si son prix était ramené sous la barre de 10 \$US par flacon⁶.

En décembre 2011, Gilead et l'OMS ont signé un accord d'une durée de cinq ans qui stipule que Gilead ferait don d'une quan-

tité suffisante d'AmBisome pour traiter chaque année environ 10 000 patients atteints de LV dans des pays à faible revenu. Cet accord aidera à répondre à des besoins immédiats. Cependant, il ne couvre qu'une petite proportion des 250 000 à 300 000 nouveaux patients chaque année. MSF craint que ce don soit considéré comme un argument pour cesser de rechercher une solution pérenne, telle que le développement d'autres sources de L-AmB abordables financièrement et de qualité. Quoi qu'il en soit, alors que la demande de L-AmB augmente d'année en année, il ne sera pas possible de compter sur un don comme unique source d'approvisionnement à l'échelle mondiale⁷.

Evaluation de la qualité des médicaments contre les MTN : de multiples défis

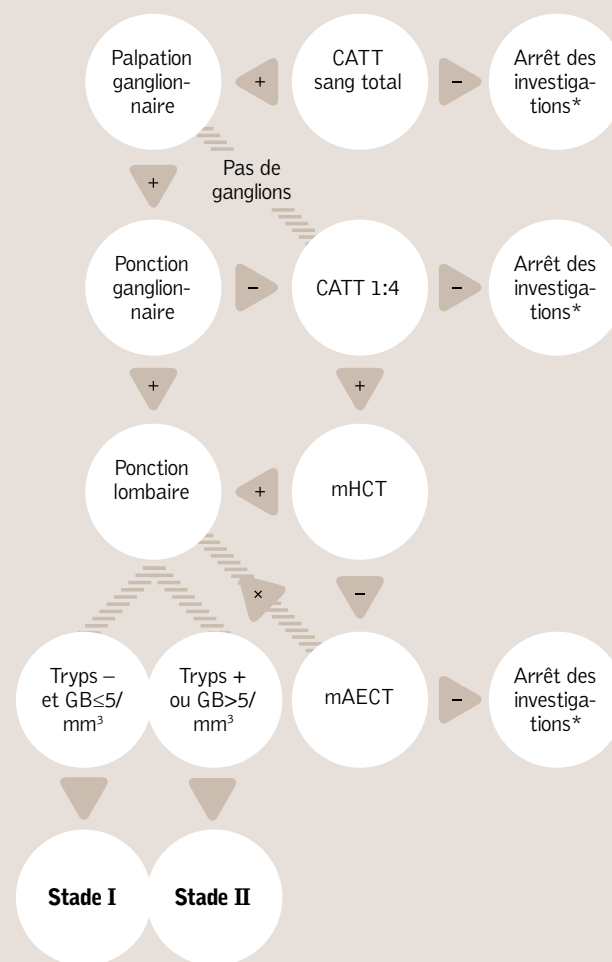
L'accès à des médicaments de qualité contre les MTN représente un défi pour plusieurs raisons. Etant donné qu'il s'agit de maladies du monde en développement, bon nombre des médicaments nécessaires à leur traitement n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans les pays industrialisés (où ils ne sont pas nécessaires) et, par conséquent, n'ont pas été évalués par une agence de réglementation des médicaments faisant autorité au plan international. L'assurance-qualité du produit est évaluée au moment de sa demande d'enregistrement dans le pays d'utilisation. Les agences nationales de réglementation pharmaceutique de nombreux pays où les MTN sont endémiques ont une capacité limitée pour évaluer la mise en conformité des fabricants aux directives de l'OMS sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF ou GMP en anglais) ou pour évaluer les dossiers de demande d'enregistrement. Le risque est d'autant plus compliqué à mesurer que la majorité des médicaments sont très anciens et qu'aucune monographie n'est disponible dans les pharmacopées internationales pour évaluer les caractéristiques spécifiques des produits.

Elargir aux MTN le mandat du Programme OMS de Préqualification des médicaments (PQ) permettrait de résoudre ce problème et de fournir aux autorités de réglementation des médicaments des pays en développement la possibilité d'accélérer le processus d'enregistrement en reconnaissant l'évaluation PQ de l'OMS. Toutefois, les entreprises ne se soumettront à ce processus de préqualification que si les principaux acheteurs exigent une telle norme de qualité.

La maladie du sommeil : un algorithme diagnostique complexe aux multiples ramifications

Le diagnostic de la THA repose toujours sur un processus en trois étapes, qui nécessite au final une ponction lombaire pour déterminer à quel stade de la maladie se trouve le patient. Il y a un besoin considérable de disposer d'un TDR qui puisse pleinement diagnostiquer la THA et d'un biomarqueur qui évite le recours à la ponction lombaire pour déterminer le stade de la maladie [voir page 71].

Exemple d'algorithme diagnostique de MSF pour la maladie du sommeil



*En cas de symptômes ou de signes évocateurs tels que fièvre persistante et maux de tête, troubles neuropsychiatriques, passer à l'étape suivante de l'algorithme diagnostique

Recherche tests de guérison désespérément

Alors qu'il est désormais plus facile de diagnostiquer la LV grâce aux tests diagnostiques rapides (TDR), et que des tests similaires seront probablement bientôt validés pour la maladie de Chagas, aucune percée scientifique majeure n'a encore permis de simplifier sensiblement le diagnostic de la THA.

En outre, pour les trois maladies, il y a un besoin évident de nouveaux outils pour le suivi post-thérapeutique des patients, particulièrement dans les régions reculées. Afin de confirmer la guérison, les patients atteints de THA doivent subir plusieurs ponctions lombaires jusqu'à deux ans après le traitement. Les personnes traitées pour la LV doivent subir des ponctions des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse ou de la rate si l'on soupçonne que le traitement n'a pas été efficace ou qu'ils font une rechute. Il s'agit de procédures invasives qui donnent des résultats insuffisamment sensibles et qui comportent des risques importants.

À l'heure actuelle, le traitement de la maladie de Chagas est considéré comme réussi si les tests sérologiques montrent l'absence de certains anticorps. Cette méthode est peu fiable parce que les anticorps peuvent prendre plus de 10 ans à disparaître après un traitement réussi chez un adulte. En pratique, il n'y a pas de moyen en temps réel d'évaluer la guérison des patients traités pour la maladie de Chagas [voir page 51]. Cela peut décourager les personnes atteintes de se faire soigner. Cela constitue également un obstacle pour mesurer l'efficacité de nouveaux traitements.

De nouveaux médicaments sont nécessaires pour les centres de santé de proximité

En dépit d'améliorations récentes, tous les traitements disponibles pour la LV, la THA et la maladie de Chagas ont des limitations en termes d'innocuité, d'efficacité, de durée et/ou de complexité d'utilisation. De nouveaux traitements sûrs et efficaces de courte durée, de préférence par voie orale, sont nécessaires.

DNDi a récemment appuyé le développement d'une nouvelle formulation pédiatrique du benznidazole. Elle a été enregistrée au Brésil en décembre 2011. Un traitement de la maladie de Chagas adapté pour les enfants était attendu depuis longtemps, depuis l'abandon de la production de la formulation pédiatrique du nifurtimox. Les taux de réussite du traitement de la maladie de Chagas sont plus élevés – et les effets secondaires moindres – chez les nourrissons et les enfants. Jusque là les cliniciens devaient couper et écraser eux-mêmes des comprimés adultes de benznidazole pour traiter les nourrissons. Cette procédure comportait un risque important que les enfants ne prennent pas la dose appropriée.

Les effets secondaires du benznidazole sont plus fréquents chez les patients plus âgés, chez qui les taux de réussite du traitement ne sont pas encore connus de manière précise. De meilleurs médicaments sont donc nécessaires, en particulier pour les milliers d'adolescents et d'adultes atteints de la forme chronique de la maladie de Chagas. Dans l'idéal, les traitements de l'avenir devraient être plus efficaces, causer moins d'effets secondaires et être d'une durée plus courte.

Aucun traitement entièrement par voie orale n'existe à l'heure actuelle pour la LV. La miltéfosine, le seul médicament disponible sous forme orale, doit être utilisée en combinaison avec un autre médicament pour prévenir le développement d'une résistance au médicament. La miltéfosine pouvant causer des malformations du fœtus, elle ne peut pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer si celles-ci ne prennent pas une contraception jusqu'à quatre mois après le traitement. Et tandis que l'amphotéricine B liposomale est un traitement très prometteur, son utilisation dans les centres de santé dotés d'infrastructures minimales est peu pratique, car elle doit être administrée par voie intraveineuse, être transportée par la chaîne du froid, et être stockée à moins de 25 °C. En Afrique de l'Est, la SSG et la paromomycine forment un traitement plus adapté pour la LV, mais encore loin d'être idéal. Un nouveau traitement sûr, de courte durée et administré par voie orale est vraiment nécessaire.

Le traitement de la THA de second stade s'est amélioré depuis l'introduction du NECT. Ce traitement amélioré nécessite cependant toujours une hospitalisation et de multiples perfusions intraveineuses. L'objectif des efforts de R&D actuels est de développer un traitement par voie orale qui est efficace aux deux stades de la maladie, ce qui éliminerait le besoin de procéder à une ponction lombaire invasive pour déterminer le stade de la maladie [voir page 71].

Diagnostiquer et traiter les patients atteints de la LV, de la THA ou de la maladie de Chagas exige encore un personnel médical formé et une logistique complexe. La vision de MSF est d'intégrer davantage le diagnostic et le traitement dans les centres de soins de santé primaires, ce qui augmenterait la couverture et la pérennité de la prise en charge. Mais cette vision est difficile à concrétiser avec les outils qui existent à l'heure actuelle, et toute tentative prématurée d'intégrer le traitement dans l'offre de soins des équipes polyvalentes pourrait même être contre-productive. Seul le développement de nouveaux outils mieux adaptés aux besoins des patients pourra fondamentalement changer l'équation.

Marchés commerciaux négligeables, patients négligés



© ANNA SURINYACH

Les nouvelles méthodes et les nouveaux médicaments introduits récemment ont eu des effets positifs sur le terrain, et on a maintenant une idée claire des nouveaux produits qu'il faut développer. Mais si l'on veut que tout cela se traduise par des progrès réels dans la lutte contre la leishmaniose viscérale (LV), la maladie du sommeil (THA) et la maladie de Chagas, une forte volonté politique est nécessaire pour augmenter le financement des programmes et stimuler davantage l'innovation.

Faire des maladies négligées une priorité à l'échelle internationale

Pour obtenir des résultats pérennes sur les MTN, un financement durable et important des programmes est nécessaire. Le savoir est une chose, mais le réaliser en est une autre. Le paysage du financement des programmes de lutte contre les MTN a été, et est toujours, limité et instable.

Historiquement, les bailleurs de fonds ont alloué très peu de ressources à la lutte contre les MTN. En moyenne, de 2003 à 2007, seulement 0,6 % du total annuel de l'aide publique au développement pour la santé (APD en santé) fournie par les États membres de l'OCDE a été alloué aux MTN⁸.

Fait intéressant, le gouvernement américain a récemment accru son financement pour les MTN de manière significative, pour lui faire atteindre 89 millions \$US en 2012^{9,10}. Mais il a depuis annoncé que ce financement subirait une baisse de 25% en 2013. En janvier 2012, la Fondation Gates a promis un soutien financier de 363 millions \$US pour les MTN au cours des cinq prochaines années⁹. Pendant ce temps, le gouvernement britannique s'est engagé à accorder 245 millions de livres sterling (386 millions \$US) entre 2011 et 2015 – dont 50 million de livres sterling (79 millions \$US) dès 2011¹¹.

Ce sont de bonnes nouvelles, mais toutes ces initiatives visent presque exclusivement le trachome et les maladies dues à des vers (helminthes). Ces financements supplémentaires devraient être étendus à d'autres maladies tropicales négligées, particulièrement les MTN qui sont potentiellement mortelles en l'absence de traitement. Alors que l'administration Obama s'est engagée à financer les efforts de lutte contre la maladie de Chagas sur le sol des États-Unis, elle devrait également consacrer une partie de son aide étrangère à cette même lutte dans les pays où la maladie de Chagas est endémique.

En substance, pour que des progrès à long terme soient possibles, les bailleurs de fonds doivent fournir un financement durable et fiable. Le fait qu'il soit prévu que, d'ici mi-2013, la Coopération belge retire son soutien vital au programme national de lutte contre la THA en RDC, n'est pas de bon augure, ce pays étant plus touché que toute autre nation dans le monde. Si la surveillance de l'épidémie et les capacités de traitement ne sont pas maintenues à des niveaux suffisants, l'incidence de la maladie grimpera probablement de nouveau en flèche, après deux décennies de baisse régulière [voir page 70]. Ce retrait fragiliserait également les essais cliniques internationaux, auxquels le programme national de lutte contre la THA en RDC contribue de manière décisive.

● *Je crois que la création de la Fédération Mondiale des Associations de personnes atteintes de la maladie de Chagas est un grand signe d'espoir pour les personnes touchées par cette maladie. Il est important de savoir qu'il y aura maintenant une forte pression sur les gouvernements des différents pays pour que leurs programmes nationaux de santé incluent davantage de ressources et des actions de lutte plus structurées.*

Manuel Gutierrez, président de la Fédération Mondiale des Associations de personnes atteintes de la maladie de Chagas (Findechagas) - octobre 2010

Soutien au niveau national

Les personnes touchées par la THA, la LV et la maladie de Chagas vivent souvent dans des régions reculées et elles représentent donc un faible poids politique à l'échelle de leur pays. Bien peu de ressources publiques nationales sont ainsi allouées aux programmes de prise en charge. Récemment, quelques changements politiques positifs ont été observés dans les pays où ces maladies sont endémiques, mais une plus grande part du budget national doit être allouée à ces efforts pour garantir la pérennité des résultats. Parmi les développements récents, on note ceux-ci :

- En 2011, le Kenya est devenu l'un des premiers pays africains à lancer un plan global de lutte contre plusieurs maladies tropicales négligées, y compris la LV¹². C'est un bon début, mais on estime que 70 millions \$US sont nécessaires pour financer entièrement ce plan quinquennal.
- La Bolivie recommande maintenant que toutes les personnes de moins de 60 ans vivant avec la maladie de Chagas reçoivent un traitement. D'autres pays endémiques devraient emboîter le pas.
- En 2005, l'Inde, le Népal et le Bangladesh ont lancé un plan ambitieux visant à éliminer la LV en Asie du Sud. Le plan initial, qui comprenait l'utilisation de la miltéfosine en monothérapie, doit cependant être révisé pour intégrer les traitements sûrs, efficaces et plus courts, récemment développés et recommandés par l'OMS.

Reconnaître la portée limitée des dons de médicaments

En l'absence d'un mécanisme mondial de financement qui permettrait de fournir des tests diagnostiques et des médicaments pour les maladies tropicales négligées, la stratégie de l'OMS repose, d'une manière générale, sur les dons de médicaments¹. Tous les traitements contre la THA font ainsi l'objet de dons de la part de compagnies pharmaceutiques. Le nifurtimox est également donné pour le traitement de la maladie de Chagas. Des dons d'amphotéricine B liposomale pour la LV ont été négociés en 2012 au profit d'un nombre relativement restreint de patients.

Lorsqu'il s'agit de maladies qui touchent un faible nombre de personnes, ces dons constituent des mesures d'appoint importantes. C'est le cas pour la THA, où *tous* les besoins évalués par l'OMS sont couverts par des dons et où MSF fournit la logistique pour la distribution des médicaments. Mais certains accords de dons de médicaments ne contiennent pas un engagement à long terme à fournir gratuitement un traitement à tous ceux qui en ont besoin. En outre, les dons peuvent conduire à utiliser les traitements les plus facilement disponibles, plutôt que les traitements les plus appropriés, c'est-à-dire ceux qui font l'objet de recommandations basées sur des preuves scientifiques. C'est la situation dans laquelle on se trouve pour la maladie de Chagas, car le nifurtimox, le traitement de seconde ligne, fait l'objet d'un don, alors que le benznidazole, recommandé en première ligne, n'en bénéficie pas¹³.

Remise en question du modèle de R&D actuel

Le modèle de R&D basé sur la loi du marché et les brevets ne parvient pas en général à répondre aux besoins de santé publique des pays en développement. Selon une étude de MSF, seulement 18 des 1556 nouveaux médicaments développés entre 1975 et 2004 concernent le traitement de maladies tropicales. Parmi ces 18 médicaments, 8 ont une indication contre le paludisme¹⁴. Les principales mesures incitatives du système actuel de développement de produits pharmaceutiques (médicaments, tests diagnostiques et vaccins), repose sur la capacité à vendre les produits à des prix élevés. Cela n'encourage pas l'innovation au profit des maladies négligées, car celles-ci constituent un marché minuscule. Le meilleur scénario pour les MTN serait l'introduction de nouveaux mécanismes de financement qui « dissocient » ou « séparent » le financement de la R&D des recettes liées aux ventes du produit final. Ainsi la R&D serait financée en amont plutôt que par le prix des produits. Cela permettrait d'orienter la R&D vers les vraies priorités en matière de besoins de santé, plutôt que vers les priorités fixées par la loi du marché¹⁵.

Dans l'ensemble, la pénurie de ressources pour le développement de médicaments contre les MTN est frappante. En 2010, par exemple, le financement total en R&D pour toutes les maladies négligées, à l'exclusion du VIH/sida, du paludisme et de la tuberculose, était de 903 millions \$US³. (Pour mettre ce chiffre en perspective, Gillette aurait dépensé 750 millions \$US pour le développement de son rasoir Mach 3, il y a plus d'une décennie¹⁶.)

En outre, le financement de la R&D pour la THA, la maladie de Chagas et la leishmaniose (y compris la LV) a diminué de près de 10 % en 2010. Plus de 90 % des 148 millions \$US

affectés à ces maladies en 2010 provenaient d'organisations philanthropiques et de bailleurs de fonds publics. Cette année là également, le montant total des investissements de l'industrie pharmaceutique pour les trois maladies³ s'est élevé à moins de 12 millions \$US. À titre de comparaison, les dépenses annuelles totales en R&D de Novartis, le géant pharmaceutique suisse, dépassent 8 milliards \$US.

Priorités de R&D et besoins en santé publique : un grand décalage

- Dans un rapport de 2006, qui a fait date, la Commission sur les droits de propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique de l'OMS déclarait¹⁷ : « Il est vraisemblable que peu de ressources seront consacrées à la mise au point de médicaments, de vaccins et de produits diagnostiques adaptés aux besoins des habitants des pays en développement parce que cette activité est en soi non rentable ou que le rapport entre l'investissement et le risque, par rapport au profit éventuel, n'est pas intéressant pour le secteur privé. (...) Rien n'indique que la mise en oeuvre de l'Accord sur les ADPIC dans les pays en développement va sensiblement encourager la R&D sur des produits pharmaceutiques utiles pour lutter contre les maladies (négligées) ».

-

Une bonne partie du financement de la R&D sur les MTN transite par l'intermédiaire de « partenariats de développement de produits (PDP) ». Un PDP est une organisation collaborative à but non lucratif qui dirige et coordonne la R&D de nouveaux produits pharmaceutiques. Trois principaux PDP ciblent actuellement la THA, la LV et la maladie de Chagas : Drugs for Neglected Diseases Initiative (l'initiative Médicaments pour les Maladies Négligées – DNDi : LV, THA et maladie de Chagas), l'Institut One World Health (iOWH : LV), la Fondation pour l'Innovation en matière de Nouveaux Diagnostics (FIND : LV, THA).

Actuellement les PDP disposent de molécules prometteuses qui entrent en essai clinique. Leurs *pipelines* sont de plus en plus fournis. Davantage de fonds sont nécessaires pour que le développement de ces médicaments potentiels ne dépérisse pas et qu'ils parviennent bel et bien aux patients qui en ont besoin. Bien que les PDP aient obtenu des succès significatifs, ils ne sont qu'une composante de la solution. Les PDP explorent de nouvelles voies en matière de développement de médicaments, mais leur portée est limitée par rapport aux vastes besoins en R&D pour les maladies négligées. En outre, les investissements en R&D pour les maladies négligées sont loin de ceux des domaines les plus rentables telles que les maladies cardiovasculaires ou même l'hépatite C. Des changements systémiques sont nécessaires pour s'assurer que l'innovation réponde réellement aux besoins de santé et que ses fruits soient abordables et disponibles.

Drugs for Neglected Disease initiative (DNDi), un PDP qui se préoccupe de l'accès aux médicaments

-
Le modèle proposé par DNDi se fixe comme objectifs de réduire les coûts de développement et d'assurer l'accès des patients aux médicaments. Créée en 2003 par une coalition d'instituts publics et d'organisations à but non lucratif, dont MSF, DNDi a pour but de répondre aux besoins des patients en combinant deux stratégies : l'une, à court terme, consiste à améliorer les traitements existants et leurs formulations ; l'autre, à plus long terme, veut fournir des médicaments innovants en développant de nouvelles entités chimiques qui correspondent à un « profil pharmaceutique idéal » déterminé pour chaque maladie. Avec un budget relativement faible – environ 120 millions d'euros au total pour la période allant de 2003 à 2011 – DNDi a facilité le développement et la mise en œuvre de six nouveaux traitements, dont le NECT pour la THA, la combinaison SSG & PM pour la LV en Afrique, des traitements combinés pour la LV en Asie, et une formulation pédiatrique du benznidazole pour la maladie de Chagas. DNDi a aussi construit un pipeline solide, avec plus de 15 candidats aux stades préclinique et clinique, y compris 11 médicaments entièrement nouveaux. Un investissement continu est nécessaire pour voir ces projets se développer à long terme.

-

Plus de façons de « dissocier » coûts de R&D et prix des nouveaux produits

En plus des subventions gérées par le biais de PDPs, d'autres démarches « dissociatives » sont nécessaires. Des « primes » (« prizes » en anglais), par exemple, peuvent stimuler une innovation qui réponde bel et bien aux besoins en santé les plus importants en offrant, une fois un produit mis au point ou une étape prédéfinie franchie, une récompense en espèces. Cette prime permet de recouvrer les coûts de la recherche. Il n'est alors pas nécessaire de recourir à des prix élevés dans le cadre d'une situation de monopoles soutenue par des brevets. Dans le même temps, les primes, en incluant un prix-plafond dans la définition du profil du produit cible et/ou en exigeant des licences ouvertes pour admettre la concurrence des autres fabricants, peuvent garantir que les produits finaux seront abordables financièrement. MSF souhaite évaluer la faisabilité d'une prime pour la découverte de nouveaux biomarqueurs qui permettraient d'évaluer la réponse parasitologique au traitement de la maladie de Chagas, une première étape vers l'élaboration d'un véritable examen de contrôle post-thérapeutique.

Le Priority Review Voucher (PRV), proposé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine depuis 2007, est une autre démarche innovante censée avoir un effet incitatif sur la recherche sur les maladies négligées. Une entreprise obtenant de la FDA une autorisation de mise sur le marché pour un produit ciblant l'une des maladies reconnues comme négligées, se voit attribuer un bon (voucher). En échange de ce bon, la FDA s'engage à étudier de manière prioritaire une autre demande de mise sur le marché pour n'importe quel autre médicament (plus rentable). Ce mécanisme, sous sa forme actuelle, présente toutefois plusieurs inconvénients. Il ne couvre pas toutes les maladies négligées (la maladie de Chagas est laissée de côté, par exemple). Il ne comporte pas de dispositions qui garantissent l'accès au médicament contre la maladie négligée. Et des médicaments développés bien avant la mise en place du PRV, mais qui ne sont pas encore enregistrés aux Etats-Unis, peuvent également bénéficier de ce mécanisme. Tous ces aspects doivent être révisés pour que le PRV soit efficace pour répondre aux besoins des patients.

Le partage des connaissances est un autre concept important qui pourrait accélérer la R&D. Les PDPs, y compris DNDi, ont conclu plusieurs accords bilatéraux qui prévoient le libre accès à des bibliothèques de molécules. Celles-ci peuvent ainsi être soumises à des tests automatiques permettant de déterminer si elles pourraient avoir une certaine efficacité contre des maladies négligées. En outre, le « WIPO Re:Search », un nouveau consortium formé d'organisations des secteurs privé et public et de l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI), a été lancé en octobre 2011. Il a pour objectif d'œuvrer au partage de la propriété intellectuelle et d'autres ressources. L'objectif est de permettre aux différents types de « collaborateurs » de mettre en commun leur propriété intellectuelle, y compris des molécules et des données réglementaires. De leur côté, des « utilisateurs » ont la possibilité de se servir de ces savoirs mis en commun pour développer et produire de nouveaux outils pour une liste de 21 maladies négligées. MSF appuie le concept d'accès ouvert pour stimuler la recherche, mais les conditions sont ici trop limitées. Re:Search restreint les licences libres aux pays les moins avancés (PMA), et l'accès pour d'autres pays en développement est soumis à des négociations au cas par cas. Aucun des 21 pays où la maladie de Chagas

est endémique n'est un PMA, même chose pour l'Inde, le pays avec le plus grand nombre de cas de LV. L'OMPI doit, au minimum, élargir la portée de cette initiative de sorte qu'elle couvre tous les pays endémiques en développement¹⁸.

Besoin de changements radicaux

Pour relever les défis que représentent les maladies négligées, des changements radicaux des politiques en matière de santé publique et de R&D sont nécessaires. MSF se félicite que les recommandations du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement de l'OMS¹⁹, appellent à la création d'un instrument international juridiquement contraignant pour la R&D sur les maladies des type II et III, et sur les besoins spécifiques en R & D pour les pays en développement en ce qui concerne les maladies du type Iⁱⁱⁱ. Un tel instrument peut permettre d'aborder quatre questions fondamentales sur la R&D pour les maladies négligées : comment garantir un financement suffisant et durable ; comment définir les priorités de R&D ; comment coordonner cette recherche au niveau mondial ; et comment soutenir des mécanismes incitatifs qui stimulent une innovation qui réponde effectivement aux besoins de santé. Les négociations sur la forme de cet instrument devraient être engagées par l'OMS avec les objectifs suivants : garantir un financement suffisant et prévisible pour la R&D, coordonner l'attribution des financements, et soutenir les mécanismes incitatifs basés sur la « dissociation » entre les coûts de R&D et le prix du produit.

Alors que ces négociations démarrent, il demeure nécessaire dans l'immédiat de mettre en œuvre et de soutenir des plans globaux de lutte contre les MTN dans les pays endémiques. A cet effet, il faudrait mobiliser davantage de ressources nationales et d'aide internationale. Des moyens innovants permettant de stimuler l'innovation sur les maladies tropicales négligées, comme des primes qui permettent de soutenir une R&D axée à la fois sur les besoins de santé et l'accès équitable, doivent être conçus et financés, et davantage de fonds publics doivent être dirigés vers des PDP. À moyen terme, alors que des propositions pour un nouveau cadre mondial sur la R&D seront mises au point à l'OMS, les États membres de l'ONU devraient s'engager pleinement dans ce processus afin de s'assurer que l'instrument créé est capable de surmonter les lacunes actuelles en matière de financement et de coordination de la R&D.

ⁱⁱⁱ Selon le rapport CIPIH de l'OMS¹⁷ : « Les maladies du type I sévissent à la fois dans les pays riches et pauvres, et ces deux catégories de pays ont une nombreuse population vulnérable. Les maladies du type II sévissent à la fois dans les pays riches et pauvres, mais avec une majorité de cas dans les pays pauvres. Les maladies du type II sont souvent appelées maladies négligées. Les maladies du type III sont celles qui sévissent essentiellement ou exclusivement dans des pays en développement, comme la maladie du sommeil (...) Les maladies du type III sont souvent appelées maladies très négligées. »

Références

1. Hotez P, Molyneux D, Fenwick A, Ottesen E, Sachs S, Sachs S. Incorporating a Rapid-Impact Package for Neglected Tropical Diseases with Programs for HIV/AIDS, Tuberculosis, and Malaria, *PLoS Med* 2006; 3(5): e102.
2. Hotez P, Pecoul B. "Manifesto" for Advancing the Control and Elimination of Neglected Tropical Diseases, *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4(5): e718.
3. G-Finder 2011 - Neglected disease research and development: is innovation under threat? Policy Cures 2011.
4. Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases. A roadmap for implementation. World Health Organization, 2012
5. Esterhuizen J, Rayaisse JB, Tirados I, Mpiana S, Solano P, Vale GA, Lehane MJ, Torr SJ. Improving the cost-effectiveness of visual devices for the control of riverine tsetse flies, the major vectors of human African trypanosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(8): e1257.
6. Meheus F, Balasegaram M, Olliaro P, Sundar S, Rijal S, Faiz M, Boelaert M. Cost-effectiveness analysis of combination therapies for visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent, *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4(9): e818.
7. MSF statement in response to Gilead donation of AmBisome for visceral leishmaniasis, MSF Access Campaign December 2011.
8. Liese B, Schubert L. Official development assistance for health—how neglected are neglected tropical diseases? An analysis of health financing, *Int. Health* 2009; 1, p.141
9. USAID confirms FY 2011 funding level for NTDs. End The Neglect, August 2011.
10. Table of Commitments, Uniting to combat neglected tropical diseases, London 30 January 2012
11. Britain to protect more than 140 million in global effort to rid the world of neglected tropical diseases, Department for international Development, Press release 21 January 2012
12. Kala Azar in Kenya: Special Edition Newsletter. MSF November 2011.
13. Manne, J, Snively C, Levy M, Reich M. Supply chain problems for Chagas disease treatment, *The Lancet Inf. Dis*, Volume 12, Issue 3, Pages 173 - 175, March 2012
14. Chirac P, Torreele E. Global framework on essential health R&D. *The Lancet*; Vol 367: p. 1560.
15. Put patients' needs first: new directions in medical innovation. MSF Access Campaign 2008.
16. Aoki N. The war of the razors. Boston.com, 31 August 2003
17. Santé publique, innovation et droits de propriété intellectuelle - rapport de la commission sur les droits de propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique, Organisation Mondiale de la Santé, 2006.
18. Statement by MSF in response to WIPO announcement of Re:Search, Consortium for Neglected Tropical Diseases, TB and Malaria. MSF Access Campaign October 2011.
19. La recherche-développement axée sur les besoins sanitaires des pays en développement : renforcement du financement et de la coordination au niveau mondial, Organisation Mondiale de la Santé, 2012.

Recommandations

Après des décennies de négligence, les récentes améliorations dans les programmes et la recherche sur la maladie du sommeil (THA), la leishmaniose viscérale (LV) et la maladie de Chagas sont des signes encourageants. Certaines avancées récentes permettent désormais de dépister et de traiter plus de cas, ce qui non seulement réduit la mortalité, mais contribue également à réduire ou même interrompre la transmission de la maladie. MSF a été à la pointe du combat en introduisant de nouveaux moyens diagnostiques et de nouveaux traitements qui répondent mieux aux besoins des patients. Les résultats obtenus sont flagrants. Mais la couverture des interventions demeure très faible et des millions de personnes doivent encore être dépistées et traitées pour la THA, la LV et la maladie de Chagas.

Il reste un long chemin à parcourir avant que les patients souffrant de ces maladies n'aient un accès universel à des services médicaux et à des protocoles de traitements adéquats. Si davantage de moyens sont consacrés aux programmes de terrain et si de nouveaux outils sont développés, les capacités de prise en charge des centres de santé de base seront améliorées et la couverture des interventions contre ces maladies augmentera de manière significative.

Afin d'obtenir un meilleur accès au diagnostic et au traitement de la THA, de la LV et de la maladie de Chagas, MSF appelle :

les Ministères de la Santé (MS) des pays endémiques à intensifier la sensibilisation et le dépistage actif au niveau communautaire, à promouvoir l'utilisation des tests de diagnostic rapides disponibles, à donner la priorité à ces maladies (y compris sur le plan financier), et à former les prestataires de soins à la prise en charge des cas.

-

les bailleurs de fonds à inclure la LV, la THA et la maladie de Chagas dans les initiatives récentes et futures de financement des MTN, à soutenir le passage à l'échelle des programmes de dépistage et de traitement, et à maintenir une surveillance lorsque l'incidence de la maladie diminue.

-

l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à fournir des instructions plus précises aux pays endémiques pour la mise en œuvre des directives de traitement les plus récentes, à étendre la portée du mandat du Programme de Préqualification aux MTN afin de garantir la qualité des médicaments.

-

les entreprises pharmaceutiques à faire enregistrer les médicaments concernés dans tous les pays endémiques.

-

l'OMS, les Ministères de la Santé des pays endémiques et les bailleurs de fonds à avoir une meilleure emprise sur le marché des médicaments en recourant à des commandes groupées, en les finançant pleinement, et en soutenant les entreprises qui fournissent des génériques ; les accords de dons de médicaments avec **les entreprises pharmaceutiques** ne devraient être la stratégie d'approvisionnement de première intention que pour les maladies avec un nombre limité de patients (THA).

-

Afin de stimuler la R&D sur la THA, la LV et la maladie de Chagas, et faire en sorte qu'elle réponde aux besoins des patients, MSF appelle :

l'OMS et ses États membres à mettre en œuvre les recommandations du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement, et à entamer des négociations pour l'établissement d'une convention contraignante en vertu de la Constitution de l'OMS pour les besoins de R&D des pays en développement.

-

les bailleurs de fonds à accorder des subventions supplémentaires pour les partenariats de développement de produits, alors que leurs pipelines de nouveaux moyens diagnostiques et de médicaments arrivent à maturité ; à soutenir de nouveaux mécanismes d'incitation basés sur la « dissociation » afin de stimuler l'innovation sur les maladies négligées ; ces mécanismes incluent des primes en faveur de la découverte de nouveaux biomarqueurs pour le suivi post-thérapeutique des patients et de la découverte d'autres outils indispensables.

-

les entreprises pharmaceutiques à investir de façon plus significative dans la R&D au profit des maladies tropicales négligées, à élargir la portée géographique des plates-formes d'innovation ouverte sur les maladies tropicales négligées (par exemple le projet Re:Search de l'OMPI) afin qu'elles couvrent tous les pays endémiques en développement et non seulement les pays les moins avancés.

-

दोशिया बुटिक
सेन्टर
सलवारसूट की कटाई, कढ़ाई, जेकेरी, रिपरायर्स

जाब

सि नासयण मेडिकल स्टोर्स, डाक्टर

सलवारसूट की कटाई, कढ़ाई, जेकेरी, रिपरायर्स

लक्ष्मणारायण मेडिकल स्टोर्स, डाक्टर



La leishmaniose viscérale (kala-azar)



© JENI WARREN



© ANNA SURINYACH

La leishmaniose viscérale (kala-azar)

L'épidémiologie et la dynamique de la leishmaniose viscérale sont très différentes en Afrique de l'Est et en Asie du Sud. La leishmaniose viscérale en Afrique de l'Est est portée par des vagues épidémiques qui profitent des déplacements massifs de populations, de la pandémie du VIH et de la faiblesse des infrastructures de santé nationales. En Asie du Sud, la leishmaniose viscérale affecte un plus grand nombre de personnes, mais les opportunités d'une lutte efficace contre la maladie y sont plus nombreuses.

Au cours de son histoire, MSF a traité plus de 100 000 patients pour la leishmaniose viscérale (LV), principalement au Soudan et au Soudan du Sud, mais aussi en Éthiopie, au Kenya, en Somalie, en Ouganda, en Inde, au Bangladesh, en Géorgie et au Yémen. L'épidémiologie et la dynamique de la leishmaniose viscérale sont très différentes en Afrique de l'Est et en Asie du Sud. La lutte contre cette maladie nécessite donc des stratégies régionales différentes.

Infirmière de MSF soignant un patient atteint de leishmaniose viscérale au centre de santé de Pibor, Soudan du Sud, 2009.

Examen d'un patient atteint de leishmaniose viscérale, Bihar, Inde 2011.

Innover sur le terrain pour améliorer la prise en charge des cas et la lutte

-

Au fil des ans, MSF a mené d'importants programmes de recherche et introduit de véritables innovations en matière médicale, dans le but évident d'améliorer les taux de survie et la qualité des soins aux patients. MSF continue à jouer un rôle clé en s'impliquant dans la recherche opérationnelle et en utilisant les résultats obtenus pour préconiser des changements dans les politiques et les pratiques nationales et internationales.

Les publications de MSF dans des revues médicales¹ comprennent des études sur des tests diagnostiques rapides (TDR), lesquels facilitent l'accès au diagnostic précoce et donc aux traitements dans les régions éloignées ; des essais cliniques qui démontrent l'efficacité des médicaments génériques, ce qui rend le traitement beaucoup plus abordable financièrement ; des recherches opérationnelles sur la mise en œuvre de nouveaux médicaments et des traitements combinés, afin de diminuer la mortalité, réduire les effets secondaires et raccourcir la durée des traitements ; des articles passant en revue nos connaissances sur les protocoles de traitement pour les patients co-infectés par le VIH et la LV ; des comptes-rendus des tableaux cliniques et des facteurs de risque associés aux décès observés, ce qui peut contribuer à l'amélioration de la prise en charge des cas de LV les plus graves ; des analyses des obstacles actuels à l'accès aux

soins ; et des évaluations de l'impact des moustiquaires imprégnées sur la lutte contre la maladie.

Comme avec les autres MTN, le travail de MSF sur la LV représente bien plus que simplement fournir un traitement vital et améliorer les moyens diagnostiques et les protocoles de traitement. Nous visons également à aider les populations négligées, aller là où les autres ne vont pas et faire ce que les autres ne font pas.



La leishmaniose viscérale en Afrique de l'Est : Etats fragiles, migrations et VIH

La leishmaniose viscérale en Afrique de l'Est survient par vagues épidémiques dont le développement est favorisé par la faiblesse des infrastructures sanitaires, les déplacements massifs de populations non immunes et la pandémie du VIH.

Une réponse d'urgence aux épidémies

C'est en 1988 que MSF, pour la première fois, a fait face à la LV. L'organisation apportait alors à Khartoum une réponse à une épidémie d'une maladie inconnue dans les camps de déplacés originaires du Sud du Soudan. La maladie, qui a été identifiée plus tard comme étant la LV, était caractérisée par une fièvre prolongée, une perte de poids extrême, une anémie, et une augmentation du volume de la rate². Ces patients avaient fui la guerre de la région du Haut-Nil occidental, où la LV n'avait jamais été signalée auparavant, mais où une épidémie dévastatrice décimait la population à ce moment là.

Après ce premier épisode de lutte contre la maladie, MSF, entre 1989 et 1995, a traité 19 000 patients atteints de LV dans ce qui est maintenant le Soudan du Sud. Le travail a été mené dans des circonstances très difficiles. D'après une étude de mortalité réalisée par MSF, les taux de mortalité de la population totale, depuis le début de l'épidémie en 1984, se situaient entre 38% et 57%³. Quelque 100 000 personnes du Haut-Nil occidental sont mortes de la LV pendant cette période⁴. Et il est devenu évident que MSF allait devoir s'engager dans la lutte contre la maladie d'une manière significative, compte tenu de son statut de maladie négligée, de ses liens avec les conflits et l'extrême pauvreté, de l'éloignement géographique de la région et des défis posés par un manque de moyens diagnostiques et par le prix élevé des protocoles de traitement. À bien des égards, cette situation vaut encore de nos jours.



© ASTA KAMBEAL

Soins apportés à patients atteints de leishmaniose viscérale, durant l'épidémie à Tabarak Allah, Etat de l'Al-Gedaref, Soudan, 2010.

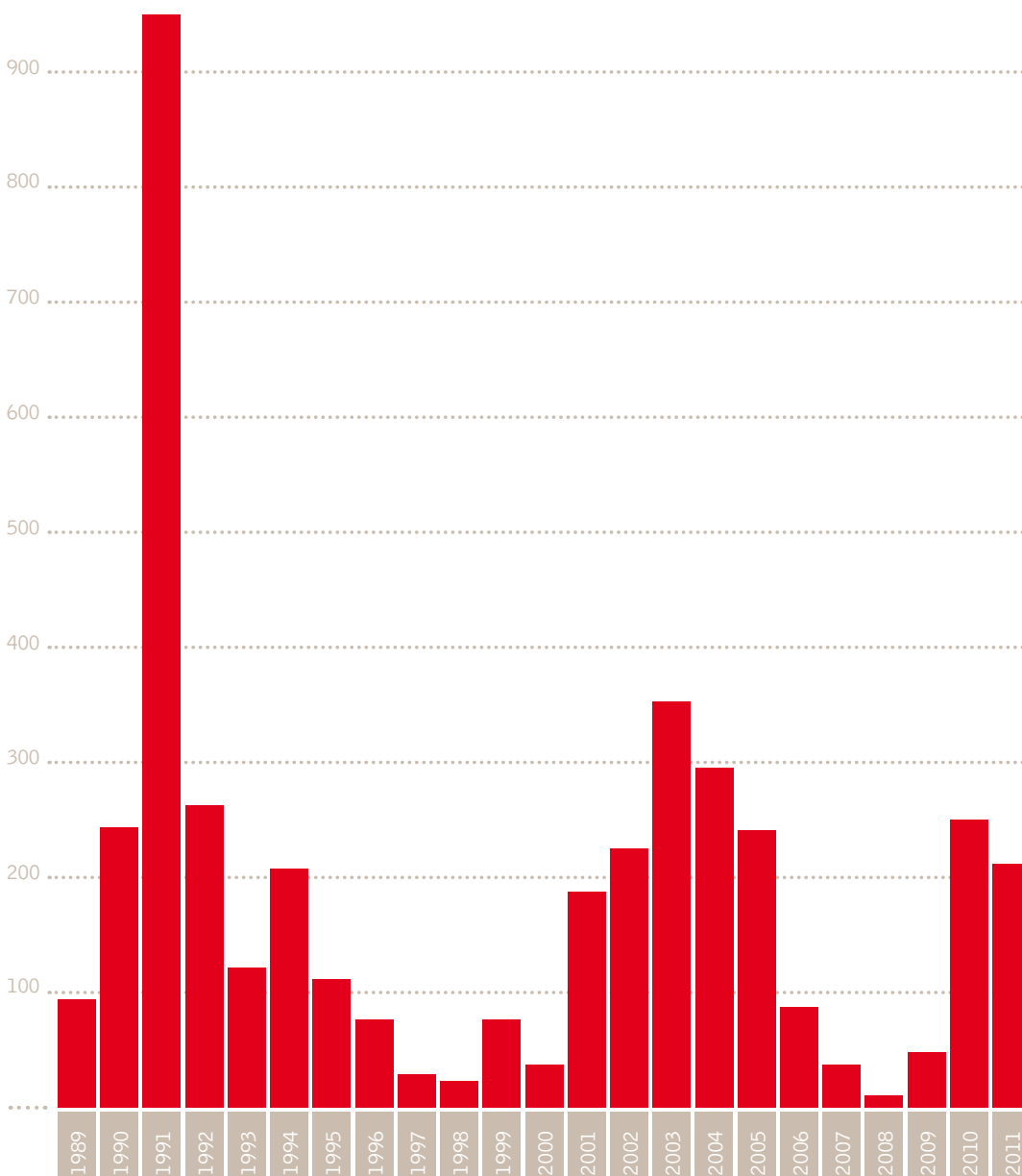
Soudan du Sud: décentraliser le traitement dans un État fragile

Au cours des deux dernières décennies, les épidémies prolongées au Soudan du Sud ont montré que la LV peut entraîner des taux de mortalité et d'infection extrêmement élevés. Ces flambées ont été entretenues et favorisées par plusieurs années de conflits armés et les situations d'urgence humanitaire complexes qui s'ensuivent. Il s'agit notamment du déplacement massif de la population, de la malnutrition généralisée, de l'absence de services de santé et d'infrastructure sanitaires et, plus récemment, d'un afflux de rapatriés ne bénéficiant pas d'une immunité face à la maladie.

À l'heure actuelle, le Soudan du Sud est aux prises avec une nouvelle vague épidémique. Elle est apparue en 2009 et 2010 dans les États du Jonglei et du Haut-Nil, et au milieu de l'année 2011, plus de 10 000 cas avaient été traités (4 500 d'entre eux par MSF). Cette dernière flambée est considérée comme le début d'une vague épidémique pluriannuelle qui tend à durer de trois à cinq ans et à se produire tous les huit à dix ans (graphique). En 2011, le nombre de cas est demeuré élevé, et il l'est encore actuellement en 2012, et la zone d'épidémie s'est étendue géographiquement à d'autres zones.

Cas primaires de LV traités par MSF au Soudan du Sud, 1989-2011

Source : Données des programmes MSF



MSF compte actuellement 11 sites de traitement de la LV et MSF fournit un soutien à plusieurs niveaux au Ministère de la Santé et aux autres ONG : assistance technique, ouverture de nouveaux sites de traitement, formation des agents de santé au diagnostic et au traitement, don de médicaments, et coordination des commandes de médicaments.

En 2002, MSF a introduit un traitement combiné consistant en 17 jours de SSG (antimoniés pentavalents) et de paromomycine. Cette bithérapie a récemment été adoptée officiellement par le Soudan du Sud en tant que traitement de première ligne, une décision qui a été influencée à la fois par les études multi-pays d'efficacité parrainées par DNDi et par les recommandations d'un comité d'experts de l'OMS. Auparavant, le traitement par SSG en monothérapie durait 30 jours. La durée de traitement plus courte réduit le fardeau que fait peser le traitement sur les patients et sur le personnel, et elle allège des programmes déjà fortement encombrés. La logistique s'avère également moins complexe, les besoins en infrastructures moins importants et surtout, le traitement donne de meilleurs résultats⁵. Les exceptions à ce protocole de traitement de la LV sont les personnes gravement malades, les femmes enceintes et les personnes âgées (> 45 ans), qui reçoivent une dose totale d'amphotéricine B liposomale de l'ordre de 30 mg/kg, parce que le SSG et les autres antimoniés sont associés à un résultat clinique médiocre et une mortalité élevée chez ces patients⁶. Tous les médicaments contre la leishmaniose ne sont pas enregistrés dans les pays endémiques en Afrique de l'Est, ce qui limite la capacité de les importer et de fournir les options de traitement nécessaires.

La réponse stratégique de MSF à l'épidémie a été de décentraliser les services de diagnostic et de traitement. Cette stratégie améliore l'accès, facilite le diagnostic et le traitement précoces, et de ce fait permet de sauver plus de vies. Cependant, même avec des services décentralisés, de nombreux patients doivent encore marcher pendant des jours pour parvenir à un centre de traitement. Le pays se caractérise en effet par son absence de système de santé fonctionnel, de routes carrossables ou de services de base.

● « Mon plus jeune fils, Deng, est âgé de 2 ans. Il est tombé très malade, avec une fièvre très élevée qui a duré plusieurs semaines. Il vomissait, avait la diarrhée et est devenu très maigre. Je l'ai amené à la clinique de santé la plus proche de mon village. Là, ils m'ont dit qu'il avait le paludisme, alors on lui a donné un médicament contre le paludisme, mais ça ne l'a pas aidé. Ensuite ils l'ont traité pour la typhoïde. Cela n'a pas marché non plus. Etant donné que le personnel de la clinique de santé ne savait pas ce qui n'allait pas avec Deng, nous avons été transférés à l'hôpital de Malakal [où MSF travaille] il y a 45 jours. Le médecin de MSF nous a alors dit qu'il avait le kala-azar et ils ont commencé à le traiter. Il était tellement malade que nous avons pensé qu'il ne survivrait pas.

Maintenant, il est guéri du kala-azar et de la pneumonie, et il est sorti de l'hôpital aujourd'hui. Le mois dernier, nous n'aurions jamais cru qu'il serait aujourd'hui debout sur ses pieds en bonne santé ! Alors que nous étions à Malakal pour le traitement de Deng, deux de mes autres fils, Makong, 7 ans, et Garang, 5 ans, sont également tombés malades. Ils ont été testés pour le kala-azar au centre de traitement MSF à Malakal et le résultat a été positif pour eux aussi. Maintenant, ils reçoivent un traitement. Garang pleure beaucoup quand il reçoit ses injections car ça lui fait mal. Je dois donc les amener chaque jour pour qu'ils reçoivent leur injection, et les tenir quand ils pleurent ».

Mère Sud-Soudanaise de trois fils traités pour le kala-azar

Afin de renforcer les programmes de lutte contre la leishmaniose viscérale au Soudan du Sud, MSF appelle :

- **les bailleurs de fonds** à fournir un financement d'urgence aux ONGs et au Ministère de la Santé, afin qu'ils puissent intensifier leurs ripostes lors des pics épidémiques saisonniers en 2012 et 2013, notamment afin de constituer des stocks d'urgence en tests diagnostiques et en médicaments.
- **les fabricants** à soumettre dans les pays endémiques des dossiers de demande d'enregistrement des médicaments contre la LV, et **les autorités de réglementation pharmaceutique** à en accélérer l'enregistrement.
- **les parties prenantes** à accroître les efforts de R&D pour l'amélioration et la simplification des outils diagnostiques. Pour le diagnostic initial de la LV en Afrique de l'Est, un test plus sensible que le test TDR rK39 actuel est nécessaire. Le produit idéal serait un TDR qui pourrait être utilisé dans le monde entier, dans tous les contextes, à la fois pour le diagnostic initial, comme test de suivi post-thérapeutique et pour la détection des rechutes.
-

Un double fardeau : la leishmaniose viscérale et le VIH

Dans la plupart des programmes de MSF sur la LV, le pourcentage de patients qui sont co-infectés par le VIH est encore faible (moins de 2 %). Cependant, en Éthiopie, 20 à 41 %⁷ des patients souffrant de LV (en fonction du lieu) sont également co-infectés par le VIH. La grande majorité de ces patients atteints de LV sont des travailleurs migrants de sexe masculin qui viennent d'autres régions de l'Éthiopie et qui viennent travailler pendant plusieurs mois sur les exploitations agro-industrielles dans les basses terres endémiques du nord-ouest.

La LV et le VIH attaquent tous deux l'immunité à médiation cellulaire ; ensemble, ils s'entretiennent l'un et l'autre dans une spirale destructrice. Les patients atteints de VIH/sida sont beaucoup plus susceptibles de développer la LV après avoir été piqués par un phlébotome infecté, et en raison d'une parasitémie beaucoup plus élevée, ils sont plus à même de transmettre à leur tour le parasite aux phlébotomes. Ils représentent ainsi un important réservoir pour la transmission de la maladie.

La LV est l'une des infections opportunistes du sida de stade 4 les plus difficiles à traiter. L'antimoine pentavalent (SSG) présente un taux de mortalité beaucoup trop élevé lors du traitement de la LV chez les patients co-infectés au VIH (de 16 à 33 %) et ne doit pas être utilisé^{8,9}. Bien qu'une dose totale d'amphotéricine B liposomale de l'ordre de 15-20 mg/kg soit sûre et efficace dans le traitement de la LV chez les patients co-infectés par le VIH en Inde¹⁰, ce médicament n'est pas efficace chez de nombreux patients co-infectés en Afrique de l'Est, même à des doses plus élevées (30 mg/kg)¹¹. On espère que l'association d'une dose élevée d'amphotéricine B liposomale avec un autre médicament sûr chez les patients atteints de LV co-infectés par le VIH pourra améliorer l'efficacité du traitement, particulièrement chez les patients en rechute. À ce jour, le traitement combiné amphotéricine B liposomale/miltéfosine a démontré des résultats encourageants et fera l'objet d'une étude approfondie dans un proche avenir¹².

Malheureusement, la LV ne peut être définitivement guérie chez les patients infectés par le VIH. Les patients atteints de LV co-infectés par le VIH sont susceptibles de rechuter, et de répondre de moins en moins bien au traitement à chaque rechute. Le traitement antirétroviral (TARV) peut retarder les rechutes et en diminuer le nombre, mais il ne permet pas de les empêcher¹³. MSF, DNDi, l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers et l'Université de Gondar démarrent bientôt un projet de recherche collaborative sur la prophylaxie secondaire des rechutes de LV chez les personnes co-infectées par le VIH.

« Je sais et je sens aussi que c'est le kala-azar qui va me tuer, et pas le VIH. »

Patient éthiopien masculin adulte vivant avec le VIH et ayant présenté de multiples rechutes de LV

Enfin, chez les patients infectés par le VIH qui sont infectés par le *L. donovani* (le parasite causant la LV) mais qui n'ont pas encore développé la maladie, l'utilisation précoce d'un TARV peut s'avérer être la meilleure façon de prévenir la réactivation de la LV latente comme infection opportuniste. Cela plaide pour la mise en œuvre rapide des directives de l'OMS en faveur de l'initiation précoce du TARV (CD4 <350/mm³) dans les pays où la LV est endémique.

MSF appelle :

- **les programmes de lutte contre la LV** à proposer le dépistage du VIH à tous les patients atteints de LV, car cela détermine le schéma de traitement (pas de SSG pour les personnes infectées par le VIH).
- **les programmes de lutte contre la LV** à mettre en œuvre les nouvelles recommandations qui pourraient découler des recherches en cours sur les traitements combinés à forte dose et sur la prophylaxie secondaire des rechutes de LV chez les patients co-infectés par le VIH en Afrique.
- **les bailleurs de fonds et les programmes nationaux de lutte contre le VIH** dans les pays endémique pour la LV à inclure la lutte contre cette infection opportuniste grave dans le cadre de leurs financements.

Les tests rapides : précision élevée en Asie du Sud, sensibilité limitée en Afrique

- Le diagnostic d'un premier épisode de LV en Asie du Sud s'est considérablement simplifié et amélioré. En revanche, les tests de diagnostic utilisés dans les contextes africains comportent encore des limites importantes. Le test de diagnostic rapide utilisant l'antigène rK39 (TDR) peut être utilisé (seul) pour confirmer et exclure la LV primaire chez les patients présentant un tableau clinique suspect en Asie du Sud. Il est ainsi utilisé dans le dépistage actif à l'échelle communautaire. Mais le test fonctionne de façon imparfaite en Afrique de l'Est, avec une sensibilité de 80 à 90 %¹⁴. Par conséquent, les patients d'Afrique de l'Est qui présentent un tableau clinique suspect de LV primaire, mais chez qui le TDR est négatif, doivent être dirigés vers un laboratoire pour un diagnostic par test sérologique et/ou un examen microscopique de ponctions des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse ou de la rate. Toutefois, en raison des barrières physiques et de l'insécurité, ce référencement n'est pas toujours possible. De meilleurs TDR plus sensibles sont nécessaires pour le contexte africain.

Une infirmière de MSF traitant un jeune garçon atteint de leishmaniose viscérale. Malakal, Soudan du Sud, 2010.

Patiente ayant reçu des soins médicaux et une transfusion sanguine pour une leishmaniose viscérale au stade avancé. Ce traitement lui a sauvé la vie. CHU de Malakal, Soudan du Sud, 2010.



© MSF



© MSF

La leishmaniose viscérale en Asie du Sud: de meilleurs traitements sont nécessaires sur le terrain



En Asie du Sud, la LV se présente sous une forme relativement plus bénigne qu'en Afrique de l'Est et est plus sensible aux médicaments autres que les antimoniés. En 2005, les gouvernements du Bangladesh, de l'Inde et du Népal, appuyés par l'OMS, ont uni leurs forces et ont présenté un plan ambitieux visant à éliminer la maladie de la région d'ici 2015. Pour que ce plan soit en effet réalisable, une action substantielle et soutenue est nécessaire

Nouvelles modalités de traitement en Inde et au Bangladesh : le rôle de l'amphotéricine B liposomale

MSF travaille dans les zones d'Inde (État du Bihar) et du Bangladesh (district de Mymensingh) où la prévalence de la LV est la plus forte. Avant l'intervention de MSF, peu de gens avaient accès à des traitements contre la LV dans ces régions. Le traitement était coûteux et nécessitait plus de 30 jours d'hospitalisation et des injections quotidiennes douloureuses de SSG ou des perfusions d'amphotéricine B conventionnelle, toutes deux toxiques.

En Inde, MSF a établi un modèle d'intervention viable destiné à favoriser considérablement l'accès des patients à des soins de qualité. Au cours des quatre dernières années, plus de 8000 patients ont reçu un traitement de courte durée d'amphotéricine B liposomale (dose totale de 20 mg/kg), beaucoup d'entre eux en ambulatoire, avec un taux de guérison initial de plus de 98 %¹⁵.

Une patiente Indienne atteinte de kala-azar explique qu'il a fallu six mois avant qu'elle puisse recevoir un diagnostic correct et qu'elle puisse recevoir gratuitement un traitement. Elle avait visité plusieurs médecins du secteur privé et emprunté de l'argent pour payer son traitement. « *Je ne pouvais pas le rembourser, j'ai donc dû hypothéquer mes deux lopins de terre. Je suis une personne malade, mais nous n'avons pas assez de nourriture* ».

Au Bangladesh, la stratégie de MSF pour lutter efficacement contre la maladie implique une démarche innovante de recherche active de cas qui met à profit la cartographie numérique et l'analyse spatiale des facteurs de risque. Un schéma de courte durée composé de trois doses d'amphotéricine B liposomale (dose totale de 15 mg/kg) est administré comme traitement sur une base ambulatoire. Le taux de guérison initial est de 99,6 %, et le taux de guérison définitive à six mois est de 98,6 %.

● « *Le travail de proximité n'est pas seulement important, mais aussi assez stimulant. Nous marchons de village en village et de maison en maison, à la recherche de cas suspects de kala-azar. Je sais que beaucoup de gens sont morts du kala-azar dans la région auparavant, parce qu'il n'y avait pas de traitement approprié pour cette maladie.* »

Agent communautaire de MSF chargé de la sensibilisation à Fulbaria, Bangladesh

En collaboration avec DNDi, MSF va bientôt débiter des études cliniques qui évalueront l'efficacité, la pharmacovigilance, la faisabilité et le rapport coût-efficacité de plusieurs protocoles : dose unique d'amphotéricine B liposomale (10 mg/kg) ; bithérapie de courte durée composée d'amphotéricine B liposomale (dose unique de 5 mg/kg) et de 10 jours de miltéfosine ; bithérapie comportant 10 jours de miltéfosine et de paromomycine.

Médecin vérifiant le traitement d'un patient recevant de l'amphotéricine B liposomale pour la leishmaniose viscérale, Bihar, Inde, 2011.



© AINIA SURINVACH

En 2012, le programme spécial de l’OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (« programme WHO-TDR »), conjointement avec le Ministère de la Santé, mènera un essai de mise en œuvre d’une dose unique de L-AmB (10 mg/kg), dans le cadre de leurs efforts pour l’introduction de ce protocole au sein des structures publiques de santé. MSF prévoit également d’évaluer le traitement par dose unique d’amphotéricine B liposomale au Bangladesh. Dans le cadre d’une étude clinique indépendante déjà réalisée (non menée par MSF), ce schéma à dose unique a démontré des taux de guérison de plus de 98 % à un mois après le traitement et de 96 % à six mois¹⁶. En 2010, le comité d’experts de l’OMS a recommandé l’amphotéricine B liposomale en dose unique de 10 mg/kg, ainsi qu’un schéma de 15 mg/kg sur trois à cinq doses, en tant que traitement de première ligne pour la région de l’Asie (Inde, Bangladesh et Népal). La recommandation fait référence à la forte efficacité, la faible toxicité et la courte durée du traitement¹⁷.

Les programmes nationaux en Inde, au Bangladesh et au Népal n’ont pas encore mis en œuvre ces recommandations de l’OMS. Les lignes directrices du plan d’élimination continuent à s’appuyer sur la miltéfosine en monothérapie comme traitement de première ligne. Même s’il s’agit d’un traitement par voie orale, et donc commode, la miltéfosine n’est pas le médicament idéal. Le traitement dure 28 jours et il est tératogène, et par conséquent contre-indiqué pendant la grossesse et inutilisable chez les femmes en âge de procréer sans contraception stricte, jusqu’à quatre mois après le traitement. En raison de sa longue demi-vie, lorsque ce médicament est administré en monothérapie une résistance peut se développer, surtout en cas de mauvaise observance du traitement.

L’élimination de la LV en Asie du Sud est un objectif réalisable qui, récemment, a une nouvelle fois été approuvé par l’OMS. Les outils nécessaires sont là : un très bon TDR, un médicament très efficace (même à dose unique), une lutte antivectorielle, et un engagement politique exprimé sur le papier. L’étape suivante consiste à exploiter ce potentiel et à atteindre effectivement les objectifs.

À cette fin, MSF appelle :

-
- les programmes nationaux d’élimination de la LV en Asie du Sud** à mettre en œuvre les meilleurs schémas thérapeutiques disponibles :
 - un traitement à dose unique ou de courte durée d’amphotéricine B liposomale, ou
 - des traitements combinés de courte durée (amphotéricine B liposomale/miltéfosine ou paromomycine/miltéfosine).
-
- l’entreprise pharmaceutique Gilead** à réduire davantage le prix de l’amphotéricine B liposomale, commercialisée sous le nom d’AmBisome ; **d’autres fabricants** à faciliter l’accès au traitement par la production de versions plus abordables de l’amphotéricine B liposomale, qui répondent aux normes internationales de qualité.
-

PKDL en Asie du Sud : un traitement plus humain pour guérir les individus et prévenir la transmission de la maladie

Traiter la leishmaniose viscérale (LV) permet de sauver des vies. Traiter la leishmaniose cutanée post-kala-azar (PKDL en anglais) aide à prévenir la transmission de la LV. Le PKDL est une complication immunologique qui se produit chez une minorité de patients atteints de LV. Il s’agit d’une éruption maculeuse, maculopapuleuse ou nodulaire chez un patient guéri de la LV, et qui par ailleurs se porte bien. Très peu de recherches ont été effectuées sur le PKDL. Les lésions cutanées du PKDL ne sont pas nuisibles pour le patient, mais les phlébotomes, en se nourrissant sur les lésions cutanées, peuvent être infectés, car les parasites y sont présents. En Asie du Sud, si un PKDL se développe, c’est habituellement de trois à quatre ans après traitement de la LV et sous forme de lésions maculeuses hypopigmentées sur la peau. L’auto-guérison est rare.

Au Bangladesh, MSF s’efforce de rechercher de manière active et de traiter les cas de PKDL, pas seulement les cas de LV, ceci dans un objectif de contrôle de la transmission. Presque tous les patients souffrant de PKDL au Bangladesh ont été traités pour la LV avec le SSG, bien souvent suivant des posologies non optimales. Des études ont montré que les patients souffrant de LV traités à l’amphotéricine B liposomale étaient beaucoup moins susceptibles de développer un PKDL¹⁸.

En pratique, il n’est pas possible d’avoir une bonne observance thérapeutique au traitement actuel du PKDL au Bangladesh, qui consiste en 120 injections toxiques et douloureuses de SSG pendant plus de six mois, au cours desquels de longues hospitalisations sont nécessaires. L’accès au traitement pour le PKDL était donc pratiquement inexistant jusqu’à ce que MSF débute un schéma thérapeutique de courte durée à l’AmBisome pour essayer de fournir un traitement ambulatoire sûr qui ne provoque que des perturbations minimales sur la vie des patients. MSF et DNDi poursuivront leurs efforts pour trouver de meilleurs traitements contre le PKDL, que ce soit au Bangladesh ou au Soudan du Sud.

À cette fin, MSF appelle :

-
- les programmes nationaux d’élimination de la VL en Asie du Sud** à mettre à jour leurs protocoles pour :
 - prévenir le PKDL en fournissant un traitement de la LV basé sur l’amphotéricine B liposomale.
 - modifier le traitement actuel du PKDL qui consiste en 120 injections douloureuses et toxiques de SSG et une hospitalisation prolongée.
-
- les parties prenantes** à accroître leurs efforts de R&D pour trouver un traitement du PKDL de courte durée, sûr, efficace, peu coûteux et par voie orale.
-

Patiente atteint de PKDL, Etat du Bihar, Inde, 2011.

Références

- ¹ Page Web de MSF consacrée aux recherches sur le terrain: <http://fieldresearch.msf.org/msf/>
- ² Perea WA, Moren A, Ancelle T, Sondorp E, Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan, *The Lancet*, 1989, 334(8673):1222-3.
- ³ Griekspoor A, Sondorp E, Vos T, et al. Cost-effectiveness analysis of humanitarian relief interventions: visceral leishmaniasis treatment in the Sudan. *Health Policy & Plan* 1999; 14(1): 70-76.
- ⁴ Seaman J, Mercer AJ, Sondorp E. The epidemic of visceral leishmaniasis in West Upper Nile, southern Sudan: course and impact from 1984 to 1994. *Int J Epidem* 1996;25(4):862-871.
- ⁵ Melaku Y, Collin S.M, Keus K, Gatluak F, Ritmeijer K, Davidson RN. Treatment of kala azar in southern Sudan using a 17-day regimen of sodium stibogluconate combined with paromomycin: a retrospective comparison with 30-day sodium stibogluconate monotherapy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 77(1), 2007, 89-94.
- ⁶ Chappuis F, Alirol E, Worku DT, Mueller Y, Ritmeijer K. High mortality among older patients treated with pentavalent antimonials for visceral leishmaniasis in East Africa and rationale for switch to liposomal amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemoth* 2011; 55(1): 455-6.
- ⁷ Diro E, Hailu A, Lynen L, et al. VL-HIV co-infection in East-Africa: current challenges and perspectives. Abstract at 7th European Congress on Tropical Medicine and International Health, Barcelona, Oct 2011.
- ⁸ Ritmeijer K, Veeken H, Melaku Y, Leal G, Amsalu R, Seaman J, and Davidson R.N. Ethiopian kala azar: generic sodium stibogluconate and Pentostam are equivalent; HIV coinfecting patients have a poor outcome, *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*, 2001, 95 (6): 668.
- ⁹ Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, Hundie TB, Mesure J, Boots G, den Boer M, Davidson RN. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV-prevalence. *Clin Infect Dis*, 2006, 43 (3): 357-64.
- ¹⁰ Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Kumar N, Verma N, Mahajan R, Kumar P, Kumar R, Das P, Mitra G, Flevaud L, Ferreyra C, Remartinez D, Pece M, Palma PP. Liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-coinfected patients: 2-year treatment outcomes in Bihar, India. *Clin Infect Dis*. 2011, 53(7):e91-8.
- ¹¹ Ritmeijer K, ter Horst R, Chane S, Aderie EM, Piening T, Collin SM, Davidson RN. Limited effectiveness of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome®) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence. *Clin Infect Dis*, décembre, 2011;53(12):e152-8.
- ¹² Ritmeijer K/ter Horst R, Management of visceral leishmaniasis-HIV coinfection: experience from the field. Late breaker oral presentation ICASA 2011, décembre, 2011.
- ¹³ ter Horst R, Collin S, Ritmeijer K, Bogale A, Davidson RN. Concordant HIV infection and visceral leishmaniasis in Ethiopia: the influence on outcome of anti-retroviral treatment and other factors. *Clin Infect Dis*. 2008, 46(11): 1702-9.
- ¹⁴ WHO/TDR. Visceral leishmaniasis rapid diagnostic test performance. Diagnostics Evaluation Series No4. Genève, 2011. -72.
- ¹⁵ Sinha PK, Roddy P, Palma PP, Kociejowski A, Lima MA, Rabi Das VN, Gupta J, Kumar N, Mitra G, Saint-Sauveur JF, Seena S, Balasegaram M, Parreño F, Pandey K. Effectiveness and safety of liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis under routine program conditions in Bihar, India. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83(2): 357-64.
- ¹⁶ Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW et al. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Eng J M* 2010;11;362(6):504-12.
- ¹⁷ WHO. Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010. WHO Technical Report Series 949, Genève, 2010.
- ¹⁸ Thakur CP, Kumar A, Mitra G, et al., Impact of amphotericin-B in the treatment of kala-azar on the incidence of PKDL in Bihar, India. *Indian J Med Res* 128, 2008, 38-44.



© ANNA SURINYACH

Fiche pratique

Qu'est-ce que la leishmaniose viscérale ?

La leishmaniose viscérale (LV), également connue sous le nom de kala-azar, est une maladie à protozoaire de transmission vectorielle, endémique dans 76 pays. L'incidence annuelle est estimée entre 250 000 et 300 000 cas, avec plus de 90 pour cent de ces cas survenant en Inde, au Bangladesh, au Népal, au Soudan, au Soudan du Sud, en Éthiopie et au Brésil, affectant souvent les populations les plus pauvres de ces pays.



© ANNA SURINYACH

La LV est la deuxième cause de décès par infection parasitaire (après le paludisme). Elle est caractérisée par une fièvre prolongée, une perte de poids, une augmentation du volume de la rate, de l'anémie et une immuno-suppression. Sans traitement, presque tous les patients finissent par mourir, mais un diagnostic et un traitement précoces permettent de guérir pratiquement tous les patients, même dans des contextes à ressources limitées et des régions éloignées.

Les épidémies de LV associées à une mortalité élevée sont fréquentes dans un contexte marqué par les conflits, les mouvements de population, la malnutrition et un accès difficile aux services de santé, autant de facteurs qui peuvent accélérer le développement et la propagation de la maladie. Au cours de l'épidémie actuelle au Soudan du Sud, plus de 10 000 patients ont été traités (5 000 par MSF) entre la fin de l'année 2009 et octobre 2011.

La gestion des patients co-infectés par le VIH et la LV est un défi de taille. Les deux maladies s'influencent mutuellement dans un cercle vicieux : les patients atteints du VIH/sida sont beaucoup plus susceptibles de développer une LV et une fois infectés, la LV accélère le sida, est plus difficile à traiter et fait l'objet de rechutes.

Transmission et diagnostic

Différentes espèces du parasite *Leishmania* provoquent la maladie et sont transmises par les piqûres de phlébotomes. En Afrique de l'Est et en Asie du Sud, les humains sont le principal réservoir des parasites. Dans ces régions, la leishmaniose cutanée post kala-azar (PKDL en anglais), une éruption cutanée qui apparaît parfois après un traitement contre la LV, contribue également à la transmission de la maladie.

Les patients chez qui l'on soupçonne une LV peuvent être testés avec le test de diagnostic rapide (TDR) utilisant l'antigène rK39. Dans le sous-continent indien, même utilisé seul, ce test a une sensibilité et une spécificité suffisantes pour exclure ou confirmer la LV. En Afrique de l'Est, un résultat positif au TDR rK39 confirme le diagnostic, mais les cas suspects avec un résultat négatif doivent faire l'objet d'une investigation approfondie par le biais d'un autre test sérologique (test d'agglutination DAT), ou d'un examen microscopique de la rate, de la moelle osseuse ou de ponctions ganglionnaires. Ces techniques nécessitent des compétences techniques et des laboratoires qui sont rarement disponibles dans les zones où la LV est fréquente.

Traitement

Les options thérapeutiques actuelles incluent les antimoniés pentavalents (c.-à-d. le stibogluconate de sodium (SSG) et l'antimonié de méglumine), la paromomycine, la miltéfosine, l'amphotéricine B désoxycholate et l'amphotéricine B liposomale (L-AmB) (actuellement enregistrée sous le nom d'Am-Bisome®). Les recommandations de traitement varient selon les continents en raison d'un niveau d'efficacité variable selon les régions. Bien que la liste des options de traitement semble longue, chacune de ces options a des limites importantes. Des traitements combinés avec des médicaments existants ont également été développés afin d'optimiser l'efficacité et l'innocuité du traitement et réduire les coûts et le temps d'hospitalisation.

L'antimoine pentavalent (SSG), lorsqu'il est utilisé seul, requiert une injection intramusculaire douloureuse quotidienne pendant 30 jours. Ce médicament présente aussi de graves effets secondaires toxiques (cumulatifs) et est dangereux pour les patients co-infectés par le VIH, avec une mortalité de 5 à 10 fois plus élevée que chez les patients non infectés par le VIH. La paromomycine (PM) est un médicament anti-leishmaniose peu coûteux, mais elle doit être administrée en association avec un autre médicament afin d'en optimiser l'utilisation. Les pays africains sont actuellement en train de passer du traitement de 30 jours au SSG à la bithérapie de 17 jours de SSG et de PM recommandée par l'OMS (chez les patients non infectés au VIH). Cette bithérapie a été développée par DNDi et les partenaires de la Leishmaniasis East African Platform (LEAP), dont MSF. Les deux médicaments sont administrés par injection intramusculaire.

La miltéfosine, un médicament par voie orale, est contre-indiquée pendant la grossesse, et devrait dans l'idéal être prise en association avec un autre médicament afin d'éviter le développement d'une résistance. Le traitement en monothérapie dure 28 jours et doit être suivi à la lettre.

L-AmB est administrée par voie intraveineuse et doit être stockée et transportée de sorte à ce que le flacon ne soit pas exposé à des températures de plus de 25° Celsius. Son coût actuel demeure un obstacle important au traitement. Néanmoins, il existe de nombreuses raisons de croire que L-AmB pourrait bientôt devenir le principal traitement de première ligne pour tous les patients, utilisée seule ou en association avec un médicament par voie orale.

En Inde et au Bangladesh, MSF a utilisé des schémas thérapeutiques de courte durée avec L-AmB (dose totale 15-20 mg/kg) avec plus de 98 % de guérison initiale et un très bon profil d'innocuité. En 2010, un comité d'experts de l'OMS a recommandé L-AmB en une seule dose ou en schéma de courte durée comme traitement de première ligne en Asie du Sud. MSF travaille actuellement en collaboration avec DNDi et d'autres partenaires dans le cadre d'une étude clinique évaluant l'efficacité et la faisabilité des schémas thérapeutiques à base d'une *dose unique* de L-AmB (10 mg/kg) et des bithérapies (L-AmB avec

miltéfosine et miltéfosine avec paromomycine). Les résultats de cette étude aideront les pays d'Asie du Sud à mettre à jour leurs recommandations thérapeutiques. Le plan d'élimination de la LV lancé en 2005 par l'Inde, le Népal et le Bangladesh repose toujours sur l'utilisation de la miltéfosine seule. L-AmB est moins efficace en Afrique et nécessite des doses plus élevées en comparaison avec le sous-continent indien. Cependant, elle doit être utilisée dans le cas d'échecs thérapeutiques, chez les patients gravement malades, en cas de co-infection au VIH, chez les femmes enceintes et chez les personnes de plus de 45 ans.

L'amphotéricine B désoxycholate est un traitement lourd qui doit être administré lentement par voie intraveineuse (IV) quotidiennement ou tous les deux jours. Il comporte 15 doses. Une attention particulière à l'hydratation et à l'apport en potassium doit être portée chez les patients afin d'éviter une toxicité rénale et une hypokaliémie. Avec l'avènement de L-AmB, son utilisation ne devrait plus être de mise.

MSF et la leishmaniose viscérale

Depuis 1988, MSF a traité plus de 100 000 patients atteints de LV, principalement au Soudan, au Soudan du Sud, en Éthiopie, au Kenya, en Somalie, en Ouganda, en Inde et au Bangladesh.

MSF et d'autres organisations médicales ont validé et déployé un test de diagnostic rapide (bandelette réactive utilisant l'antigène rK39) qui peut être utilisé dans les zones reculées. La facilité d'utilisation et la praticité de ce test ont permis la décentralisation des services diagnostiques et parfois même des services thérapeutiques dans des régions reculées, où il est impossible d'implanter des laboratoires. Ainsi, l'accès aux soins est amélioré dans les zones d'endémie.

En Afrique de l'Est, en Asie et en Géorgie, les résultats et la recherche opérationnelle de MSF sont à l'origine de changements dans les politiques thérapeutiques nationales et internationales. Dans le cas de la LV africaine, un comité d'experts de l'OMS recommande désormais la thérapie combinée SSG et PM, étudiée et déployée par MSF au Soudan du Sud depuis 2002, et récemment entièrement évaluée dans des études parrainées par DNDi.

En Éthiopie, où 20 à 40 pour cent des patients infectés sont également infectés par le VIH, la LV et le VIH sont étroitement liés. Un défi majeur dans la prise en charge des patients co-infectés par le VIH et la LV est la forte toxicité des antimonies et la faible efficacité de l'amphotéricine B liposomale (même à fortes doses) chez ces patients. Il faut mieux prendre en charge la LV chez les personnes vivant avec le VIH afin de réduire les taux de rechute et de mortalité très élevés observés dans de nombreux centres. Sur la base de données initiales prometteuses, MSF travaille actuellement à la validation d'un ensemble de directives thérapeutiques qui comprennent un traitement primaire optimisé (L-AmB associée à la miltéfosine), une initiation précoce du traitement antirétroviral et une prophylaxie secondaire (des injections mensuelles de pentamidine).

MSF appelle :

-
- **Les programmes nationaux d'élimination de la LV en Asie du Sud à mettre en œuvre les meilleurs schémas thérapeutiques disponibles** : une dose unique ou un traitement de courte durée de L-AmB, ou des bithérapies de courte durée.
- **Les pays endémiques à enregistrer les médicaments pour la LV** : ce ne sont pas toutes les options thérapeutiques qui sont enregistrées dans les pays endémiques, ce qui limite l'accès à ces médicaments dans ces pays.
- **Un prix réduit pour l'amphotéricine B liposomale** pour accélérer son déploiement partout où nécessaire.
- **les donateurs et les pays endémiques** à augmenter le financement des programmes de lutte contre la LV.

MSF appelle à l'augmentation des financements de R&D pour faire face aux besoins des patients sur le terrain :

-
- **Amélioration et simplification des outils diagnostiques** : Pour le diagnostic primaire de la LV en Afrique de l'Est, un test plus sensible que le test TDR rK39 actuel est nécessaire. D'une manière générale, un même et unique test de diagnostic rapide, pouvant être utilisé dans le monde entier pour le diagnostic primaire, le suivi post-thérapeutique et la détection des rechutes, est également nécessaire.
- **De nouveaux médicaments** par voie orale, sûrs (y compris pendant la grossesse), de courte durée, peu coûteux et efficaces dans toutes les régions endémiques, sont nécessaires. L'amélioration des traitements pour les patients co-infectés par le VIH et le développement d'un médicament oral pour le PKDL sont tous deux nécessaires.
-

Chronologie de la leishmaniose viscérale (LV)

1988 : MSF répond à une épidémie d'une maladie inconnue dans les camps de déplacés du Sud-Soudan à Khartoum, et découvre qu'il s'agit de la LV. Début du premier programme MSF de traitement de la LV à Khartoum.

1989 : Découverte de l'épidémie dévastatrice de LV dans l'Etat du Haut-Nil occidental au Sud-Soudan. Lancement d'un programme de réponse à Leer, au milieu d'un conflit aigu.

1990 : Accès établi au cœur de l'épidémie à Duar (Haut-Nil occidental) ; plus de 10 000 patients traités contre la LV au cours de la première année de ce projet.

1992-1994 : Premières études cliniques menées par MSF au Sud-Soudan pour étudier l'efficacité de nouveaux traitements dans des conditions réelles (combinaison SSG et PM ; AmBisome pour LV compliquée).

1996 : Publication d'une étude rétrospective sur la mortalité indiquant qu'environ 100 000 personnes sont mortes lors de l'épidémie du Haut-Nil occidental entre 1984 et 1994.

1995-1997 : MSF étend les soins et le traitement de la LV aux régions ravagées par la guerre dans le nord de l'Etat du Jonglei au Sud-Soudan, dans l'Etat de Gedaref au Soudan et à Humera en Éthiopie.

1997-1999 : Trois études cliniques de MSF au Soudan, au Kenya et en Éthiopie démontrent la non-infériorité du SSG générique par rapport au médicament de marque. Ces études se traduisent par l'acceptation de la SSG générique, beaucoup moins chère, au Soudan et en Éthiopie.

2000-2002 : MSF lance des programmes de LV dans la communauté de Pokot dans l'est de l'Ouganda, dans les camps de réfugiés somaliens au Kenya, dans la région de Bakool en Somalie et dans la région du Haut-Nil au Soudan.

2002 : La combinaison SSG-paromomycine pendant 17 jours est introduite comme traitement de première ligne de la LV au Sud-Soudan au cours d'une flambée épidémique d'une importante ampleur.

2003-2004 : Un essai clinique mené par MSF en Éthiopie montre que la miltéfosine est plus sûre que les antimoniés chez les patients co-infectés VIH/LV.

2003-2004 : Des études d'évaluation de tests diagnostiques réalisées dans des programmes de terrain de MSF au Soudan et en Ouganda conduisent à l'introduction du TDR rk39 dans les algorithmes diagnostiques des programmes de MSF en Afrique de l'Est, notamment en Éthiopie, facilitant l'accès au diagnostic et au traitement de façon spectaculaire pour les travailleurs migrants de la région.

2005 : Après une longue préparation, MSF fait une passation de ses activités liées à la LV au Ministère de la Santé de l'Etat de Gedaref au Soudan.

2005-2006 : MSF fournit une intervention d'urgence pour la LV dans la région d'Amhara en Éthiopie.

2007-2008 : MSF fait une passation de ses activités liées à la VL en Ouganda, et lance deux nouveaux projets liés à la LV de l'autre côté de la frontière, dans la région de Pokot au Kenya.

2006 : MSF étudie les co-infections VIH/LV, en particulier le rôle du traitement antirétroviral dans la prévention des rechutes et sur l'utilisation du TDR rK39 chez les patients co-infectés par le VIH et la LV.

2007 : MSF débute une intervention dans l'État indien du Bihar, le plus important foyer endémique dans le monde. En trois ans, 6 000 patients sont traités à l'amphotéricine B liposomale avec d'excellents résultats (98 % de guérison).

2009 : En raison d'un grave incident de sécurité, MSF doit évacuer le projet dans la région de Bakool en Somalie.

2009-2011 : MSF répond à une nouvelle flambée importante de LV au Sud-Soudan ; 11 centres de traitement sont établis, un soutien est apporté au Ministère de la Santé et aux autres ONG, facilitant l'accès pour les communautés affectées dans un contexte de violence et de conflits continuels.

2010 : MSF relance ses activités LV à Gedaref, dans le nord du Soudan et commence des activités LV au Bangladesh.

2011 : Le seuil de 100 000 patients atteints de LV traités par MSF est dépassé.

Maladie de Chagas (trypanosomiase américaine)

Médecin rencontrant des paysans de la communauté rurale pour les informer sur la maladie de Chagas. Honduras, 2001.



© SERGE SIBERT / COSMOS

Maladie de Chagas (trypanosomiase américaine)

Il y a plus d'une décennie, MSF a décidé de rompre le silence qui entourait la maladie de Chagas et de venir en aide aux populations négligées qui y sont exposées. Traiter la maladie est possible, même dans les zones les plus isolées.

« Je voudrais demander aux ministres de la Santé d'accorder plus d'attention aux personnes vulnérables, celles qui vivent à la campagne, où l'accès aux services de santé est plus difficile. Les personnes qui vivent dans les zones rurales sont oubliées. »

Un patient de 55 ans, Cochabamba, en Bolivie

La majorité des 8 à 10 millions de personnes atteintes de la maladie de Chagas sont pauvres et vivent dans les régions rurales d'Amérique latine. Le triatome qui transmet le parasite *Trypanosoma cruzi* qui cause la maladie se développe dans les habitations en adobeⁱ dans lesquelles la majorité des patients vivent. La maladie de Chagas est souvent appelée « maladie invisible », car la plupart des patients ne présentent aucun symptôme. Bien souvent, on la découvre lorsque les personnes atteintes meurent subitement des conséquences de la maladie, la maladie de Chagas les ayant rendus vulnérables à des complications. Ces dernières années, par le biais de davantage de migrations et de déplacements vers d'autres parties du monde, des personnes vivant en Europe, en Amérique du Nord et en Asie ont également reçu un diagnostic de maladie de Chagas. Mais il s'agit d'une très petite minorité de tous les cas, et le profil principal du patient atteint de la maladie de Chagas demeure inchangé.

Dans les zones rurales des pays endémiques, l'accès des patients aux services de santé, là où ils pourraient recevoir un diagnostic et un traitement, est extrêmement limité. Plusieurs

facteurs aggravent cette situation : de nombreux médecins et infirmières ne connaissent pas la maladie de Chagas ou ne savent pas qu'on peut la traiter ; les dispensaires en milieu rural ne disposent pas des outils diagnostiques et des traitements nécessaires ; et la maladie est souvent asymptomatique pendant de nombreuses années.

Il y a plus d'une décennie, MSF a décidé de rompre le silence qui entourait cette maladie et de venir en aide aux populations négligées qui y sont exposées. Depuis 1999, MSF a offert un dépistage à plus de 80 000 personnes et a traité plus de 4 160 patients. En adaptant ses modèles d'intervention aux spécificités de chaque contexte, en lançant des actions de sensibilisation sur la maladie et en renforçant les capacités au sein des systèmes de santé nationaux, MSF a prouvé que traiter est possible, même dans les zones les plus isolées.

ⁱ L'adobe est un matériau de construction naturel fabriqué à partir de sable, d'argile et d'eau, mélangés avec des matières organiques (branches, paille et/ou fumier)

Modèles opérationnels d'intervention : faciliter l'accès du patient au traitement

● « En 2000 et 2001, une ONG est venue à San Agustín pour dépister la maladie de Chagas, l'hépatite B, la syphilis et le virus Hanta. C'est à ce moment que plusieurs personnes ont découvert qu'elles étaient atteintes de la maladie de Chagas. L'ONG est partie, et je n'avais pas de traitements à donner à tous ceux qui avaient été diagnostiqués. La communauté a demandé des traitements auprès des services régionaux de soins de santé. Les gens me demandaient où ils pouvaient acheter les médicaments. Il y avait des personnes qui venaient avec des douleurs thoraciques. Puis, une femme de notre communauté est décédée. Tout le monde savait que c'était parce qu'elle avait la maladie de Chagas. C'était frustrant de ne pas recevoir d'aide du Ministère de la Santé. En 2011, MSF est arrivé, et nous sommes très heureux de pouvoir enfin traiter un grand nombre de membres de la communauté. »

Un agent de santé communautaire ayant travaillé 23 ans dans la communauté de Pedro P. Peña, Chaco, au Paraguay

MSF a utilisé trois modèles opérationnels différents pour s'attaquer à la maladie de Chagas, chacun adapté au contexte et aux besoins des populations touchées. Les modèles d'intervention ont évolué au fil du temps pour s'étendre aux activités de prévention et de lutte par le biais d'un programme plus complet qui comprend la lutte antivectorielle, le diagnostic et le traitement. Ces modèles, qui ne s'excluent pas mutuellement et qui ont parfois été utilisés l'un avec l'autre, sont : le modèle intégré, le modèle communautaire et le modèle vertical.

Le modèle intégré

La démarche intégrée repose sur le fait que toutes les méthodes diagnostiques et les traitements sont disposés dans les infrastructures sanitaires existantes. Le personnel, surtout au niveau des soins de santé primaires, doit suivre les directives de référencement appropriées. Ce modèle est pérenne si l'on dispose d'emblée d'une planification adéquate et d'un engagement à long terme du Ministère de la Santé. Ceci garantit une exécution efficace du projet et ouvre la voie à un processus de passation du projet sans heurt le moment venu.

La démarche intégrée nécessite relativement peu de moyens, lesquels proviennent pour la plupart du gouvernement, ou d'acteurs au niveau communautaire ou régional. Pour le moment, en l'absence de financements, il est probable que les ONG et autres organisations similaires vont demeurer les principaux promoteurs de cette approche. Cela dit, de tels projets, lorsqu'ils se révèlent pertinents et efficaces, ont au fil du temps de bonnes chances d'obtenir des ressources supplémentaires de la part des programmes nationaux, comme ce fut le cas dans la région urbaine de Cochabamba, en Bolivie, entre 2007 et 2010.

Le modèle communautaire

Le modèle communautaire vise à répondre aux besoins d'une communauté dans son ensemble, plutôt que de ses individus, et à faire en sorte que le programme établi puisse un jour être pris en charge par la communauté elle-même. Dans le cadre de cette démarche, les protocoles de diagnostic et de traitement sont simplifiés et adaptés aux difficultés rencontrées dans les zones rurales. Les taux de couverture en termes de diagnostic et de traitement sont plus élevés, mais d'importants moyens supplémentaires sont nécessaires.

En pratique, MSF assure au début du projet la qualité et la continuité des soins en fournissant un « kit Chagas » à la communauté et en fournissant la plupart des ressources humaines et matérielles nécessaires. Il est préférable que le centre de liaison soit un centre de soins de santé primaires où travaille le personnel local, et où sont entreposés les tests de diagnostic rapide (TDR) et les médicaments.

L'éducation et l'autonomisation sont des éléments cruciaux de cette approche. Des équipes du centre de santé mènent des activités d'information, d'éducation et de communication (IEC) dans les communautés. Les tests diagnostiques et le traitement sont dispensés dans les centres de soins de la ville ou du village, ce qui facilite la passation du projet aux acteurs locaux, qui peuvent alors le prendre en charge de manière durable, comme cela a été le cas dans la région rurale de Cochabamba depuis 2008.

“Affronter la maladie de Chagas”. Activités de sensibilisation avec la population locale. Chaco, Paraguay, 2012.



© ANNA SURINYACH

Le modèle vertical

Dans le cadre de cette démarche, les programmes sont mis en place parallèlement aux structures du secteur public et agissent de manière quasi indépendante. L'idée est de simplifier les processus afin que des initiatives de prévention, de dépistage et de traitement plus ciblées, plus rapides, plus réactives et moins bureaucratiques puissent être mises en œuvre. Une équipe spécifique exécute les activités d'IEC, mène des campagnes de dépistage de masse, confirme le diagnostic et fournit le traitement. Il y a peu d'interaction avec le système de santé primaire ou secondaire, à l'exception des référencement vers les hôpitaux pour les cas complexes et pour la prise en charge des effets secondaires du traitement antiparasitaire.

Les populations cibles sont sélectionnées en fonction de critères qui peuvent inclure l'accessibilité aux services de santé, le taux de séroprévalence de la maladie de Chagas, ou le niveau d'infestation par les insectes des zones où elles habitent. Cette démarche permet d'obtenir des taux élevés de couverture en termes de dépistage et de traitement, car elle s'emploie à atteindre tous les groupes ciblés dans les zones géographiques définies. Le coût est relativement plus élevé et l'accent mis sur la rapidité et la globalité des actions – c'est-à-dire le dépistage, le diagnostic et le traitement d'un maximum de personnes d'une population cible – présente des limites. L'inconvénient majeur de cette démarche est la difficulté à construire un programme de manière durable. Un exemple de ce modèle était le projet de Tarija en Bolivie, qui s'est déroulé de 2003 à 2006.

TDR et examens de contrôle post-traitement : quels sont les examens diagnostiques disponibles pour la maladie de Chagas?

● « Il y a quinze ans, j'ai été testé pour la maladie de Chagas parce que j'avais des problèmes cardiaques. Les agents de santé ont fait nourrir des triatomes de mon sang, au niveau de mon bras pour me tester pour la maladie de Chagas (xénodiagnostic). Quatre-vingt-dix jours plus tard, ils ont trouvé des parasites dans les insectes, c'est à ce moment que j'ai su que j'avais la maladie de Chagas. J'ai dû attendre très longtemps pour avoir ce diagnostic, et ensuite il n'y avait pas d'options de traitement. En 2010, lorsque j'ai rejoint MSF, j'ai voulu participer à l'étude sur la PCR pour la maladie de Chagas (dont j'avais entendu parler en travaillant pour MSF), puis j'ai été traité. J'ai été heureux de faire partie d'une étude qui cherche à mieux comprendre cette maladie qui affecte tant de gens dans ma communauté. »

Un patient de 55 ans, membre du personnel de MSF, Cochabamba, Bolivie

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le diagnostic de la maladie de Chagas au cours de la phase chronique consiste à effectuer deux tests sérologiques conventionnels qui permettent de détecter des anticorps circulants IgG (immunoglobulines). Il s'agit notamment de la méthode immunoenzymatique ELISA, de l'immunofluorescence indirecte (IFA) ou de l'hémagglutination indirecte (IHA). Ces examens de laboratoire nécessitent un personnel qualifié, ainsi qu'une certaine infrastructure et des équipements spécifiques. Ces équipements sont soit trop chers soit indisponibles dans de nombreuses régions touchées par la maladie de Chagas, ce qui signifie qu'il n'y a pas assez de capacités de diagnostic à l'heure actuelle pour fournir un traitement en temps opportun.

Actuellement, il existe plusieurs tests de diagnostic rapide (TDR) disponibles pour détecter les anticorps du *T. cruzi* dans le sang total, le sérum ou le plasma. Les tests sont qualitatifs ou semi-quantitatifs et reposent sur différents principes – immunochromatographie, agglutination de particules, immunofiltration ou immunodot – et produisent des résultats sous 15 à 30 minutes sans besoin d'un équipement électrique.

En 2008, MSF a effectué une étude transversale en Bolivie pour évaluer, dans des conditions réelles, la performance d'un test appelé le « Chagas Stat Pak », utilisé sur du sang total. Sa performance a été comparée aux résultats des examens de diagnostic classiques. Ce test a montré une spécificité élevée (99,0%). Il a montré une sensibilité sous-optimale (93,4%), mais ce défaut est compensé par l'accès accru au diagnostic. Selon les recommandations internationales, les résultats positifs aux TDR doivent être cependant confirmés par un test ELISA seul ou avec un test HAI.

Des algorithmes diagnostiques simplifiés bientôt disponibles

Tout cela est bien prometteur, mais la nécessité actuelle d'une confirmation en laboratoire est un obstacle important à l'objectif de diagnostiquer la maladie de Chagas dans les centres de soins de santé primaires des zones reculées. La meilleure option serait un algorithme diagnostique basé sur un TDR unique, ou sur une combinaison de plusieurs TDR. La sensibilité et la spécificité du ou des tests ne devraient pas être inférieures aux examens sérologiques classiques pratiqués en laboratoire. En outre, le TDR idéal devrait être peu coûteux et facile à utiliser. Aucun équipement externe ne devrait être requis, ni réactifs, ni réfrigération. Il serait également préférable que le TDR soit disponible en emballage individuel.

À l'heure actuelle, il existe 11 TDR disponibles dans le commerce pour le diagnostic de la maladie de Chagas, et deux autres uniquement disponibles à des fins de recherche. Mis à part pour le « Chagas Stat Pak », leur sensibilité et leur spécificité n'ont été évaluées que par leur fabricant respectif.

En 2010, l'OMS a adopté une résolution qui appelle à la « disponibilité de moyens diagnostiques et de traitements pour lutter contre la maladie de Chagas dans les systèmes de soins de santé primaires de tous les pays endémiques. » MSF a alors considéré qu'une évaluation approfondie des TDR existants était nécessaire. L'étude a débuté avec appui de l'OMS fin 2011. Elle est divisée en deux phases. La première sera menée dans dix laboratoires nationaux de référence situés à la fois dans des pays endémiques et des pays non-endémiques, et évaluera, dans les Amériques, en Europe et dans la région du Pacifique occidental, les 11 TDR actuellement commercialisés. La deuxième phase sera menée sur le terrain et évaluera l'efficacité et la facilité d'utilisation des TDR sur des échantillons de sang total. Il s'agit de mieux connaître et mieux comprendre les TDR qui existent, et MSF espère pouvoir proposer des changements à l'algorithme diagnostique de la maladie de Chagas en fonction des conclusions de l'étude.

Examens de contrôle post-traitement, guérison et PCR

Quand peut-on considérer la guérison de la maladie de Chagas ? Déterminer qu'une personne est « guérie » est une question extrêmement complexe qui donne lieu à des divergences et des controverses d'experts. La notion de « guérison parasitologique » est interprétée de plusieurs façons, étant donné la nécessité d'éliminer complètement les parasites dans le sang et les tissus. La définition actuelle de « guérison » retenue par l'OMS est la « négativation » des tests sérologiques classiques ELISA/IHA/IFA, ce qui signifie qu'ils ne détectent plus d'anticorps.

Il peut s'écouler plusieurs années avant que ce résultat ne soit obtenu. Cela contribue à décourager bon nombre de personnes vivant avec la maladie de Chagas à débiter un traitement – et cela rend également la recherche et le développement de nouveaux médicaments très difficile.

À l'heure actuelle, il y a très peu d'initiatives visant à trouver un examen qui pourrait confirmer plus tôt une guérison. Une poignée de laboratoires de recherche tentent d'identifier de nouveaux biomarqueurs, mais rien ne fait encore l'objet d'un consensus d'experts au niveau international. Pour concevoir un tel « test de guérison », des investissements à long terme et un engagement durable sont nécessaires. Ils n'existent pas pour l'instant. Il faudrait envisager de nouveaux mécanismes incitatifs de financements qui permettent de stimuler le développement d'un examen de contrôle post-traitement, comme par exemple des « primes ».

En outre, l'absence d'examens efficaces pour le contrôle post-traitement retarde la validation de nouvelles molécules thérapeutiques parce que l'efficacité des nouveaux médicaments est difficile à mesurer. La R&D sur les nouveaux traitements en est ralentie. À court terme, la communauté internationale d'experts espère que le test de réaction en chaîne par polymérase (PCR) puisse identifier les échecs de traitement et permettre d'évaluer de nouveaux outils thérapeutiques. Toutefois, jusqu'à présent, un seul protocole de PCR a été validé¹ pour la maladie de Chagas, et, ce protocole n'a pas de lignes directrices très claires pour ce qui concerne son utilisation en tant qu'outil de suivi post-thérapeutique des malades. Plusieurs autres protocoles développés entrent dans la catégorie des « PCR maison ».

DNDi et MSF collaborent sur une étude qui doit permettre d'évaluer dans quelle mesure la PCR pourrait mesurer la réponse parasitologique des patients au traitement par le benznidazole dans une communauté en Bolivie. L'objectif principal est « d'évaluer le gain en sensibilité de plusieurs stratégies de PCR à échantillons multiples, en comparaison de la norme actuelle (échantillon unique de 10 ml), pour la détection de la forme chronique de la maladie de Chagas : diagnostic initial et contrôle post-traitement. » Les résultats sont attendus avant la fin de 2012. L'information recueillie sera utilisée pour identifier la stratégie d'échantillonnage optimale en fonction d'un certain nombre de facteurs, notamment la sensibilité, le coût, la quantité prélevée et la réponse clinique chez les patients. Dans l'idéal, l'étude aidera également MSF et d'autres organisations à élaborer des stratégies et des calendriers de suivi post-traitement, et contribuera à une meilleure compréhension de l'efficacité thérapeutique de certains médicaments.

Le traitement antiparasitaire chez les patients atteints de la maladie de Chagas : c'est possible !

Une jeune patiente avec son traitement antiparasitaire. Sucre, Bolivie, 2006.



© JUAN CARLOS TOMASI

● « J'ai été diagnostiquée avec la maladie de Chagas en 2001, et je n'ai pas pu être traitée avant aujourd'hui. J'ai fait une forte réaction cutanée au benznidazole, et on m'a dit d'arrêter le traitement pendant une semaine. Puis j'ai commencé le nifurtimox, et j'ai pu terminer mon traitement sans problème. Je voulais tellement être soignée, j'ai même cessé d'allaiter à huit mois pour que je puisse être traitée. Toutes ces années, ce diagnostic m'a fait peur, j'étais trop jeune pour mourir, j'ai une famille. Ma mère, mon frère, mon mari et ma belle-sœur ont tous terminé leur traitement, eux aussi. »

Patiente de 32 ans, San Agustín, Pedro P. Peña, Chaco, Paraguay

Partout où MSF est intervenu pour la maladie de Chagas, au Honduras, au Nicaragua, au Guatemala, en Colombie, en Bolivie et au Paraguay, un diagnostic et un traitement antiparasitaire ont été fournis aux patients. Le traitement antiparasitaire s'attaque au parasite et donc à la cause de maladie, plutôt qu'à ses symptômes, ou qu'aux complications cardiaques ou digestives qui surviennent. MSF mène actuellement des projets en Bolivie, le pays avec le plus fort taux de prévalence de la maladie de Chagas. MSF intervient aussi de l'autre côté de la frontière au Paraguay, ainsi qu'en Colombie.

Les premiers programmes étaient axés sur le traitement des enfants et des adolescents, parce que leurs chances de guérison sont plus élevées (s'ils sont infectés depuis une courte période) et ils présentent une meilleure tolérance aux médicaments que les patients adultes souffrant de la forme chronique et infectés depuis plus longtemps². Au fil du temps, de nouvelles preuves scientifiques en faveur du traitement chez l'adulte se sont accumulées, et MSF a commencé à traiter les enfants jusqu'à 18 ans, puis les adultes jusqu'à 60 ans. Dans l'idéal, les populations, en particulier celles des zones rurales, devraient bénéficier d'un accès accru au traitement par le biais du système de soins de santé primaires. Cependant, la montée en charge des activités reste toujours à réaliser.

MSF possède une expérience de 12 ans dans la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie de Chagas dans des régions à ressources limitées, notamment au niveau du système de soins de santé primaires. MSF a recueilli une importante quantité d'informations qui mettent en évidence l'innocuité du traitement antiparasitaire de la maladie de Chagas par le benznidazole. Il faut noter que parmi tous les patients traités au benznidazole en première ligne dans le cadre de nos projets (plus de 4000 patients), il n'y a eu aucun décès, et seulement 1 % des patients ont manifesté des effets indésirables graves. Cela montre clairement que les médecins et les infirmières, s'ils peuvent assurer un suivi adéquat tout au long du traitement, ne devraient pas hésiter à traiter les patients et surmonter leur peur des effets secondaires des médicaments. Ces résultats ont été appuyés par plusieurs publications scientifiques^{3, 4, 5} qui ont démontré que le traitement antiparasitaire chez les adultes qui ne présentent aucun signe clinique de la maladie est une option tout à fait viable. Le second médicament disponible est le nifurtimox. Il demeure une option de traitement de deuxième ligne, parce que son innocuité, en particulier chez les patients adultes, est plus problématique.

Les données recueillies par MSF ont entraîné des changements à l'échelle internationale. L'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS) a adopté en 2009 une résolution intitulée

« Élimination des maladies négligées et autres infections liées à la pauvreté »⁶. Les principales recommandations de cette résolution portent sur le traitement antiparasitaire pour tous les enfants, l'intégration du diagnostic de la maladie de Chagas au sein du système de soins de santé primaires, et l'extension du traitement aux adultes autant que possible. Il s'agit d'un important pas en avant, mais les gouvernements doivent maintenant veiller à ce que la résolution soit mise en œuvre au niveau national et que les ressources financières et humaines soient correctement allouées par les donateurs, par l'OPS elle-même, et par les Ministères de la Santé des pays endémiques.

Deux résolutions ultérieures^{7, 8} recommandent que le diagnostic et le traitement de la maladie de Chagas aux phases aiguës et chroniques soient intégrés au niveau des soins de santé primaires et que la dispensation des traitements existants dans les pays endémiques soit renforcée dès à présent, avec comme objectif à l'avenir l'accès aux soins universel. Ces deux résolutions permettront d'inclure le diagnostic et le traitement comme des composantes essentielles des programmes nationaux de lutte contre la maladie de Chagas.

L'écart important entre le nombre de personnes vivant avec la maladie de Chagas et le nombre de personnes qui reçoivent un traitement doit être comblé.

MSF appelle les gouvernements des pays endémiques pour la maladie de Chagas :

- **à mettre en œuvre la recommandation de l'OPS** d'intégrer le diagnostic des personnes infectées aux soins de santé primaires et de traiter les enfants et, autant que possible, les adultes, au sein même du système de soins de santé primaires, gratuitement, et en assurant la surveillance des effets secondaires.
- **à mettre en place un système de collecte de données** afin de déterminer la prévalence de la maladie de Chagas.
- **à renforcer les chaînes d'approvisionnement** afin que les médicaments et les tests de diagnostic parviennent aux centres de soins de santé primaires dans les zones les plus reculées.
- **à mettre en œuvre des activités de lutte antivectorielle**, après avoir évalué la présence du vecteur dans l'habitation et l'environnement d'un patient donné, et à procéder à la fumigation, si nécessaire, pour éviter la réinfection.
-

Pénurie critique de traitements de première ligne: le cas du benznidazole

-
Une pénurie de benznidazole en 2011 a eu pour conséquence de retarder la mise en place par MSF d'activités de dépistage dans des communautés à risque de régions rurales de Bolivie et du Paraguay. MSF n'a pas été la seule organisation affectée par ce problème : une pénurie de ce traitement de première ligne a également été constatée dans la plupart des pays endémiques. L'approvisionnement en benznidazole a été perturbé par plusieurs facteurs : arrêt de la production, retards divers et mauvaise gestion des mécanismes de distribution.

À certains égards, cette situation illustre tout à fait la problématique des maladies tropicales négligées, et tout particulièrement des « tri-tryps ». Depuis 2006, alors que de plus en plus de gens se sont mis à comprendre et à reconnaître la maladie de Chagas, la demande de benznidazole a augmenté, non seulement dans les pays endémiques, mais aussi en Europe et en Amérique du Nord, où le nombre de patients diagnostiqués avec la maladie de Chagas est en augmentation.

En 2003, Roche Pharmaceuticals, qui était jusque-là le principal fabricant de benznidazole, a transféré la technologie nécessaire à sa production à LAFEPE, un laboratoire public au Brésil mandaté par le Ministère de la Santé de ce pays. LAFEPE est ainsi devenu le seul fabricant au monde de ce médicament.

Bien que LAFEPE avait la capacité industrielle pour produire le benznidazole, l'entreprise n'a pas respecté les délais ou n'a pas géré correctement les commandes du médicament qui lui étaient adressées. LAFEPE a également été peu performante en termes de distribution du produit final à différents pays et l'entreprise n'a pas reçu le soutien du Ministère brésilien de la Santé nécessaire. Il y a eu des retards dans l'acquisition d'une nouvelle source d'ingrédient pharmaceutique actif (API en anglais) et un manque de coordination entre le fournisseur de l'API (Nortec), LAFEPE et le Ministère brésilien de la Santé. Il s'en est suivi une pénurie mondiale.

Les mécanismes mis en place pour coordonner les commandes et la distribution des stocks de benznidazole par l'entremise des organisations internationales – l'OPS pour les Amériques (Fonds Stratégique) et l'OMS pour l'Europe et l'Asie-Pacifique – n'ont pas réussi jusqu'ici à éviter la rupture d'approvisionnement en benznidazole.

En novembre 2011, le Ministère brésilien de la Santé s'est engagé à prendre des mesures pour remédier à la pénurie d'ici la fin d'année. À la mi-janvier 2012, le Ministère de la Santé a confirmé que 1,7 millions de comprimés ont été produits et approuvés par l'organisme de réglementation, et qu'environ 1 million d'autres comprimés produits seront gardés en stock. Il est difficile de confirmer que cette production pourra réellement répondre à la demande actuelle, puisque l'OPS n'a pas élaboré de plan de distribution des stocks existants vers les pays et les patients qui ont le plus besoin.

À la fin de l'année 2011, ELEA, une compagnie pharmaceutique privée basée en Argentine, a annoncé qu'elle avait produit et fait enregistrer un générique du benznidazole. Le premier lot produit a été mis à disposition de programmes de traitement en Argentine. La production future pourrait répondre aux besoins d'autres pays endémiques pour la maladie de Chagas. D'autres initiatives en Europe misent sur la recherche de nouvelles formulations du médicament.

Il y a d'autres problèmes en cours. À l'heure actuelle, la quantité d'ingrédient pharmaceutique actif (API) disponible chez LAFEPE pour produire les futurs lots de benznidazole est insuffisante. Le prix de l'API pour les nouveaux lots de benznidazole pourrait augmenter de 40%, et en conséquence le prix du produit final augmenterait de 30%. (ELEA n'a pas rencontré de problèmes de production de benznidazole car ils produisent aussi l'API.)

MSF suivra ces initiatives de très près. Pour faciliter l'accès au benznidazole, il faut faire enregistrer le produit dans les pays et l'inscrire sur la liste des médicaments essentiels. Le prix de benznidazole doit rester aussi faible que possible, pour éviter qu'il ne devienne un obstacle au traitement.

-

Patient recevant le traitement antiparasitaire pour la maladie de Chagas. Arauca, Colombie, 2010.

Références

- ¹ Schijman AG, Bisio M International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis*. Enero, 2011. 11;5(1):e931.
- ² Yun O et al (2009) 'Feasibility, drug safety, and effectiveness of etiological treatment programs for Chagas disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-year experience of Médecins Sans Frontières.' *PLoS Negl Trop Dis* 3(7): e488.
- ³ Viotti R, Vigliano C, et al (2006) 'Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment. A non-randomized trial' *Ann Intern Med*. May 16;144(10):724-34.
- ⁴ Levi GC, Lobo IMF, et al (1996) 'Etiological drug treatment of human infection by *Trypanosoma cruzi*'. *Rev Inst Med Trop* 38: 35-8.
- ⁵ Coura JR, Abreu LL et al (1997) 'Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazol, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de chagas'. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30(2):139-144, mar-abr.
- ⁶ Pan American Health Organization (2009a) Resolution CD49. R9. Elimination of Neglected Diseases and Other Poverty-Related Infections. Forty-ninth Directing Council. Washington DC.
- ⁷ Pan American Health Organization (2010) Resolution CD50.R17 Strategy and plan of action for the prevention, control and attention of Chagas disease. Fiftieth Directing Council. Washington DC.
- ⁸ World Health Organization (2010) Resolution WHA63.20 Chagas disease: Control and elimination. 63ème Assemblée Mondiale de la Santé, Genève.



© MADS NISSEN

Fiche pratique

Qu'est-ce que la maladie de Chagas ?

La maladie de Chagas, ou trypanosomiase américaine, est une maladie parasitaire causée par le *Trypanosoma cruzi* et transmise principalement par des insectes appelés triatomes, également connus sous les noms de « vinchuca » ou « kissing bug ». La maladie est endémique dans 21 pays d'Amérique latine et associée à l'exclusion socio-économique. Des cas ont également été signalés en Europe, aux États-Unis et au Japon. L'OMS estime qu'il y a huit à dix millions de cas dans le monde, et que la maladie tue 12 500 personnes chaque année, ce qui en fait le parasite le plus tueur des Amériques.



Au cours de son évolution clinique naturelle, la maladie de Chagas (sans traitement) suit deux phases : l'une aiguë et l'autre chronique. La phase aiguë peut être symptomatique, mais elle est généralement asymptomatique et caractérisée par la présence du *T. cruzi* lors de l'examen parasitologique direct du sang. La phase chronique est caractérisée par une parasitémie faible et des taux élevés d'anticorps (IgG). Elle se présente suivant l'une ou l'autre des formes cliniques suivantes : indéterminée, cardiaque ou digestive. Sans diagnostic ni traitement antiparasitaire au stade précoce, environ 30 % des patients développent des problèmes cardiaques, et 10 % des patients peuvent développer des dommages irréversibles du tube digestif dans la phase chronique de la maladie. Il n'y a actuellement aucun outil pour déterminer quelle personne infectée développera des complications chroniques. La majorité des personnes infectées par le *T. cruzi* ne développeront aucun symptôme de la maladie pendant des années. De nombreux patients meurent subitement à l'âge adulte sans jamais savoir qu'ils avaient la maladie de Chagas.

Transmission et diagnostic

La transmission de la maladie de Chagas peut être classée en trois cycles : domestique, péri-domestique et sylvatique, chacun avec des caractéristiques particulières déterminées par l'espèce du vecteur et son comportement biologique, la présence d'espèces de mammifères domestiques ou sauvages qui agissent en tant que réservoirs, ainsi que des facteurs socio-économiques et environnementaux. Les mécanismes de transmission les plus courants sont : vectoriel, transfusionnel, congénital et oral (par le biais d'aliments contaminés).

Le diagnostic spécifique repose habituellement sur deux examens de laboratoire qui permettent de détecter des anticorps contre le parasite. Malheureusement, ces examens sont trop complexes pour être largement utilisés dans le cadre des soins de santé primaires. Il est essentiel que les personnes vivant dans les zones endémiques aient accès au diagnostic grâce à des outils plus simples et qu'elles puissent savoir si elles ont été infectées par le *T. cruzi*.

Les stratégies de lutte antivectorielle, qui sont fondamentales pour limiter la propagation de la maladie, dépendent de la détection du vecteur (les triatomés) et de la pulvérisation avec des insecticides dans les maisons et les zones péri-domestiques. Dans certaines régions, les triatomés se sont révélés être résistants à certains produits. Pour éliminer les insectes dans les maisons, la pulvérisation doit être complète et les conditions de logement doivent être améliorées. Il est important de mener des activités de lutte antivectorielle en parallèle au traitement des patients pour éviter la réinfection.

Des efforts plus importants sont nécessaires pour assurer la qualité des banques de sang afin d'éviter la contamination par transfusion, renforcer le dépistage des mères pour une détec-

tion précoce de la transmission congénitale et procéder au diagnostic et au traitement précoce de tous les patients infectés.

MSF et la maladie de Chagas

Depuis 1999, MSF fournit un diagnostic et un traitement gratuits pour les enfants et les adultes infectés par la maladie de Chagas dans plusieurs pays dont le Honduras, le Nicaragua, le Guatemala, la Colombie, la Bolivie et, plus récemment, le Paraguay, en utilisant différents modèles opérationnels d'intervention. MSF mène actuellement des projets en Bolivie, le pays avec le plus fort taux de prévalence de la maladie de Chagas, tout juste de l'autre côté de la frontière au Paraguay, et en Colombie. Depuis 2011, MSF a effectué un dépistage chez plus de 80 000 personnes et a traité plus de 4 200 patients.

Cela montre que bien que les moyens actuels ne sont pas idéaux, le diagnostic et le traitement de la maladie de Chagas sont viables dans des contextes à ressources limitées et dans des zones reculées.

Traitement

Il n'existe actuellement que deux médicaments pour traiter la maladie de Chagas : le benznidazole et le nifurtimox. Les deux médicaments ont été mis au point il y a plus de 40 ans dans le cadre d'études qui n'étaient pas spécifiquement destinées à traiter la maladie de Chagas. Le benznidazole est le traitement recommandé en première ligne. Le second médicament disponible est le nifurtimox, qui demeure une option de traitement de deuxième ligne, parce que son innocuité, en particulier chez les patients adultes, demeure un grand sujet d'inquiétude.

Le taux de succès thérapeutique atteint presque 100 % des cas aigus. Toutefois, pour les cas chroniques, ce traitement est beaucoup moins efficace et peut entraîner de multiples effets secondaires, et doit donc être administré sous surveillance médicale. Parmi les 4200 patients traités par MSF, aucun décès n'a été signalé.

Comme les effets secondaires du traitement sont plus fréquents chez les patients âgés et puisqu'il n'existe en pratique aucun examen de contrôle post-thérapeutique, les médecins ont longtemps été réticents à administrer le médicament. L'expérience de MSF et d'autres programmes a montré que les effets indésirables sont gérables avec un suivi médical régulier. Il est possible et bénéfique de traiter les patients en phase chronique, même après que le cœur soit légèrement touché (formes cliniques initiales du stade chronique).

Défis

Avec les ressources limitées actuellement disponibles pour traiter les patients atteints de la maladie de Chagas, les équipes médicales doivent faire face à de nombreux défis et bien souvent, elles ne disposent d'aucune option de traitement. Une production garantie de benznidazole, de nouveaux tests diagnostiques, de meilleurs médicaments et un examen de contrôle post-traitement sont des besoins urgents afin de permettre aux millions de personnes infectées d'accéder au diagnostic et au traitement.

MSF appelle à ce que les programmes de lutte contre la maladie de Chagas bénéficient d'un soutien plus important :

-
- **Inclure le diagnostic et le traitement de la maladie de Chagas (stades aigu et chronique)** dans toute stratégie de lutte contre la maladie, en plus de l'accent mis actuellement sur la lutte antivectorielle par les gouvernements des pays endémiques, les bailleurs de fonds et l'OMS/OPS.
- **Dépister et diagnostiquer systématiquement la maladie de Chagas au niveau des soins de santé primaires dans les zones endémiques et les régions du monde où l'on retrouve des mouvements de populations provenant des zones endémiques:** le manque de ressources et de sensibilisation au niveau des soins de santé primaires freine les démarches proactives et intégrées.
- **Déployer le TDR disponible actuellement et valider d'autres TDR :** des outils diagnostiques simples et abordables sont nécessaires pour faciliter l'accessibilité et la faisabilité du diagnostic des patients.
- **Améliorer l'accès au traitement pour les enfants et les adultes au sein du système de soins de santé primaires :** des millions de personnes, en particulier dans les zones rurales, n'ont ni l'occasion de savoir si elles sont infectées, ni la possibilité d'être traitées.
- **Intégrer la lutte antivectorielle aux soins des patients :** des efforts de prévention inefficaces se traduiront par l'infestation continue et un risque de (ré-)infection.
- **Améliorer les estimations en termes de morbidité et de mortalité :** la poids de la maladie de Chagas est considérablement sous-estimé dans les statistiques officielles. Le fait que les systèmes de surveillance et de notification de cette maladie soient inadaptés se traduit par une importante sous-notification des cas de Chagas à travers le monde. Cette situation conduit à un manque de données pour la prévision de la demande de médicaments.

MSF appelle à l'augmentation des financements de R&D pour faire face aux besoins des patients sur le terrain :

-
- **Un examen de contrôle post-thérapeutique précoce** est essentiel pour confirmer la réussite du traitement pour le patient, et mesurer l'efficacité des nouveaux médicaments. Pour ce faire, un investissement et un engagement à long terme sont nécessaires, de la part des laboratoires, des chercheurs et des bailleurs de fonds.
- **De nouveaux traitements plus efficaces avec un profil d'innocuité amélioré** sont urgents pour remplacer les deux médicaments actuels, développés il y a plus de 40 ans.
- **Des investissements accrus et durables en recherche et développement :** L'ensemble du financement de la R&D sur la maladie de Chagas ne s'élevait qu'à 20 millions \$US en 2010.
-

Chronologie de la maladie de Chagas

1999 : MSF lance le premier programme de diagnostic et de traitement de la maladie de Chagas à Yoro, au Honduras, après que le passage de l'ouragan Mitch ait dévasté les infrastructures du pays. MSF, en collaboration avec le Ministère de la Santé et laboratoire national de Tegucigalpa, suite aux demandes de la population, démarre un programme intégré et complet de lutte antivectorielle, de diagnostic et de traitement pour les enfants de moins de 12 ans.

2002 : MSF ouvre son premier programme de la maladie de Chagas dans le pays le plus touché au monde, la Bolivie, dans une zone fortement endémique du département de Tarija, et traite les patients <15 ans avec le benznidazole, constituant ainsi la plus grande cohorte d'adolescents jamais suivis (dépistage, diagnostic et traitement de masse avec soutien à la lutte antivectorielle dans les communautés rurales)

2003 : Un projet MSF est mis sur pied au Guatemala, à Olopa, offrant diagnostic et traitement aux patients atteints de la maladie de Chagas dans un établissement de soins de santé primaires, avec d'importantes activités d'IEC dans les communautés.

2005 : MSF inclut pour la première fois les patients <18 ans dans un secteur périurbain à Sucre, en Bolivie.

2007 : Un projet MSF est lancé dans la région urbaine de Cochabamba, en Bolivie (démarche intégrée ayant recours aux infrastructures et au personnel du Ministère de la Santé) ; le traitement antiparasitaire chez les adultes est étendu jusqu'à l'âge de 60 ans.

2007 : MSF est invité à faire partie du groupe de travail de l'OMS sur le diagnostic et le traitement de la maladie de Chagas.

2008 : Un projet de MSF s'ouvre dans les régions rurales de Cochabamba, en Bolivie, mettant en œuvre une démarche à base communautaire.

2008 : MSF effectue une étude croisée pour évaluer dans des conditions réelles la performance d'un TDR appelé le « Chagas StatPak » à Sucre, en Bolivie, en utilisant du sang total.

2009 : Dans une optique d'approche régionale, MSF ouvre un nouveau projet dans la région du Chaco au Paraguay.

2009 : MSF participe, avec l'OMS et DNDi, au groupe technique et consultatif pour l'étude de phase II du posaconazole à Vall d'Hebron.

2009 : Coïncidant avec le 100e anniversaire de la découverte de la maladie de Chagas, MSF lance « Rompre le silence », une campagne de sensibilisation sur la maladie de Chagas qui appelle au développement de nouveaux outils de diagnostic et de traitement.

2010 : MSF ouvre un projet à Norte de Santander, en Colombie.

2011 : Une étude sur la PCR, menée grâce à MSF, DNDi, et la plateforme Chagas à Cochabamba en Bolivie, est lancée avec comme objectif d'estimer le gain de sensibilité du recours à la PCR sur plusieurs échantillons pour détecter la maladie de Chagas au stade chronique. Les résultats sont attendus à la fin de 2012.

2010 : MSF mène une étude sur la validation des tests diagnostiques rapides pour simplifier l'algorithme diagnostique de la maladie de Chagas

2011 : MSF propose un traitement non-étiologique des patients atteints de la maladie de Chagas au stade chronique.

2011 : MSF effectue des missions exploratoires en vue d'ouvrir des projets sur la maladie de Chagas dans des pays non-endémiques (États-Unis et Italie) ; ces projets portent sur des migrants qui ne disposent pas d'un accès au diagnostic et au traitement de la maladie de Chagas.

1999- 2011 : MSF a dépisté plus de 80 000 personnes et a traité plus de 4 100 patients au cours des 11 dernières années. Les modèles opérationnels de MSF ont été adoptés par d'autres organisations ailleurs et MSF a publié de nombreux articles sur son expérience opérationnelle de lutte contre cette maladie. MSF a également participé à toutes les initiatives de l'OPS qui favorisent l'accès au traitement et la gestion des effets secondaires du benznidazole.



Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil)



© ANNA SURINYACH

Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil)

La simplification des outils et des algorithmes pour le diagnostic et le traitement est une condition préalable à l'intégration réussie des activités de lutte contre la maladie du sommeil aux soins de santé primaires. Cette simplification faciliterait sensiblement les activités de lutte, en particulier dans les zones reculées ou caractérisées par une instabilité.

La trypanosomiase humaine africaine (THA ou maladie du sommeil) est une maladie parasitaire d'Afrique sub-saharienne transmise aux humains par la mouche tsé-tsé¹. Il existe deux types de maladie du sommeil, qui sont causées par deux sous-espèces de parasites : *Trypanosoma brucei (Tb) gambiense*, que l'on retrouve en Afrique occidentale et centrale, et *T.b. rhodesiense*, que l'on retrouve en Afrique orientale et en Afrique australe (la ligne de démarcation passe par la vallée du Rift). La forme la plus répandue est due à *T.b. gambiense*.

La maladie suit deux stades. Fièvre, maux de tête et douleurs articulaires prédominent au cours du premier stade. Le second stade, dit neurologique, se produit lorsque le parasite franchit la barrière hémato-encéphalique et envahit le système nerveux central. Les patients peuvent alors souffrir de confusion mentale et de troubles de la coordination. Ils font face à des périodes de grande fatigue ponctuées par des périodes d'agitation. La maladie progresse vers le sommeil diurne, l'insomnie nocturne, la détérioration mentale et, finalement, le coma. En l'absence de traitement, la maladie est mortelle.

L'homme est le réservoir du parasite *T. b. gambiense*. On peut donc lutter contre la THA et contrôler sa transmission en procédant au dépistage de masse de la population et au traitement de tous les patients infectés. Le dépistage de masse nécessite des équipes mobiles qui visitent tous les villages de la zone touchée et qui effectuent un dépistage sur une proportion aussi élevée que possible de la population. La lutte antivectorielle est une autre composante importante de la lutte contre cette maladie.

En 1986, les équipes de MSF ont fourni des soins aux personnes touchées par une épidémie de THA en Ouganda. Depuis lors, MSF est devenu un acteur de premier plan dans la lutte contre le *T. b. gambiense* en Afrique sub-saharienne. Entre 1986 et juin 2011, 23 programmes de MSF dans sept pays ont permis de dépister près de 3 millions de personnes et de traiter environ 50 000 patients. Compte tenu du faible nombre d'acteurs engagés dans la lutte contre la THA, MSF estime que la sensibilisation et le lobbying pour des moyens diagnostiques et des traitements sûrs, efficaces et accessibles font partie de ses responsabilités, de même que la participation – parfois en tant que principal investigateur - à des projets de recherche.

Nombre de patients atteints de la maladie du sommeil traités dans les programmes MSF de 1986 à 2010

Lieu	Période	Nombre de personnes bénéficiant d'un dépistage	Nombre de patients traités*
Angola**			
N'dalatando	1995 - 2001	216.309	7.584
Caxito	2002 - 2006	93.961	1.104
Camabatela	2004 - 2005	8.300	167
Mbanza Congo***	2001 - 2003	Inconnu	248
Tchad			
Moissala	2009 - 2010	34.744	33
République Centrafricaine			
Haut Mbomou	2001 - 2006	60.621	2.197
Batangayo	2006 - présent	147.265	1.555
Maitikoulou-Markounda	2007 - présent	14.498	1.183
Rép. Démocratique du Congo			
Équateur Sud	1998 - 2002	300.017	655
Équateur Nord	2004 - 2005	4.624	154
Isangi	2004 - 2007	139.594	1.378
Haut - Bas Uélé	2007 - présent	81.642	2.318
République du Congo			
Plateaux	2001 - 2003	58.417	913
Bouenza - Cuvette Est	2002 - 2005	254.842	1.854
Équipe mobile - Ignie	2005 - 2007	48.507	416
Sud-Soudan			
Ibba - Maridi - Mundri	1999 - 2006	171.584	5.653
Kajo - Keji	2000 - 2006	161.577	2.845
Tambura - Ezo	2005 - 2006	52.076	764
Yambio	2006 - 2009	45.500	348
Ouganda			
Moyo	1986 - 1993	399.311	8.798
Adjumani	1991 - 1996	286.120	5.697
Omugo - Yumbe	1997 - 2002	300.718	3.668
Nil occidentale (autre)	2010 - présent	36.928	16
Total	1986 - 2010	2.917.155	49.548

* Seuls les patients traités pour une THA confirmée parasitologiquement sont comptabilisés

** Les patients atteints au stade intermédiaire (6-20 globules blancs dans le LCR) ont été inclus dans les patients de stade 1

*** Les données du programme à Mbanza Congo n'ont pu être récupérées, à l'exception du nombre de patients traités par stade en 2001

Source : Données des programmes MSF

Collecte d'une goutte de sang pour réaliser le dépistage de la maladie du sommeil. République Centrafricaine, 2011.

Activités de sensibilisation auprès de la communauté sur la maladie du sommeil. République Centrafricaine, 2011.



© ANNA SURINYACH



© ANNA SURINYACH

Du mélarsoprol au NECT, une révolution dans le traitement du second stade de la THA



Patient recevant un médicament douloureux dérivé de l'arsenic, le méléarsoprol, pour le traitement du stade 2 de la maladie du sommeil, avant que le NECT soit disponible. Ibba, Soudan, 1999.



© REMCO BÖHLE

Le traitement de la THA à *T. b. gambiense* de stade 1 n'a pas changé depuis des décennies. Il consiste en sept à dix injections intramusculaires quotidiennes de pentamidine. Mis à part la douleur des injections et des accès occasionnels d'hypotension et d'hypoglycémie, la pentamidine est généralement bien tolérée et peut même être administrée à l'échelle du village, pendant une activité de dépistage ou dans les jours qui suivent cette activité.

Le traitement de la THA de second stade est une toute autre histoire. Le méléarsoprol, un dérivé de l'arsenic, est utilisé depuis 1949. Administré en trois à quatre séries de trois à quatre injections par voie intraveineuse, et plus récemment en dix injections consécutives, le méléarsoprol est associé à des effets indésirables fréquents et graves, tels qu'une diarrhée sanglante, des allergies cutanéomuqueuses, des neuropathies périphériques et une sclérose veineuse. Mais l'effet indésirable le plus dangereux est un syndrome encéphalopathique qui survient chez 5 % à 10 % des patients traités, résultant en un taux de létalité global de 3 % à 5 %. C'est bien sûr une tragédie pour les patients et leurs familles, mais également une expérience traumatisante pour les soignants, y compris les équipes médicales de MSF qui travaillaient en Ouganda et dans d'autres pays par la suite. En outre, un taux d'échec du traitement au méléarsoprol de 30 % a été rapporté dans certains programmes de MSF, comme à Omugo, au nord-ouest de l'Ouganda.²

La frustration des soignants était amplifiée par le fait que l'éflornithine, un traitement sans doute plus sûr, existait mais n'était pas disponible. Initialement développée comme médicament anti-cancéreux, l'activité *in vitro* de l'éflornithine contre *T. b. gambiense* a été démontrée dans les années 1970. Peu de temps après, elle s'est révélée efficace sur des patients soudanais ayant rechuté après un traitement au méléarsoprol. L'éflornithine par voie intraveineuse à des doses de 400mg/kg/jour pendant 14 jours a été approuvée en 1990 par la Federal Drug Administration des États-Unis pour le traitement de l'infection à *T. b. gambiense*. Malgré l'enregistrement de l'éflornithine en Ouganda en 1993 et dans d'autres pays africains dans les années qui suivirent, la production fut interrompue par le producteur initial (Marion Merrel Dow, devenu plus tard Hoechst Marion Roussel) car elle était peu rentable. La quête, par l'OMS et MSF, d'un autre fabricant, échoua.

Il s'agissait d'une situation tout à fait inacceptable, qui tourna à l'absurde lorsqu'un produit cosmétique contenant de l'éflornithine conçu pour réduire la pilosité faciale fut mis sur le marché. La Campagne de MSF pour l'Accès aux Médicaments Essentiels, fondée peu de temps avant, entreprit une démarche de plaidoyer qui catalysa la signature d'un accord de cinq ans, de 2001 à 2006, entre l'OMS et Aventis Pharma. Cet accord comprenait une production d'éflornithine en quantité suffisante pour traiter les cas de THA, un don des médicaments essentiels contre la THA (pentamidine, méléarsoprol et éflornithine), et un financement important pour soutenir les activités de lutte.

Cet accord permit enfin le déploiement de l'éflornithine à grande échelle, pour la première fois depuis la découverte de son efficacité contre *T. b. gambiense* plus de 20 ans auparavant. MSF introduisit l'éflornithine comme traitement de première ligne dans ses programmes et put confirmer ses avantages en termes d'efficacité et d'innocuité.³⁻⁵

L'éflornithine en monothérapie a constitué sans aucun doute une amélioration par rapport au méléarsoprol, mais son transport et son administration demandent des moyens importants. Elle

Le défi de la lutte contre la THA dans les zones de conflit

requiert 56 perfusions de deux heures sur une période de 14 jours, ce qui nécessite l'hospitalisation en continu des patients, la présence d'agents de santé qualifiés et des soins infirmiers de qualité. Cette situation a contribué à la lenteur du déploiement de l'éflornithine dans les pays endémiques. En 2008 environ la moitié de tous les patients étaient encore traités au méfarsoprol. Le développement potentiel d'une résistance au médicament, s'il est utilisé en monothérapie, est un autre sujet d'inquiétude. Le développement d'un traitement plus court et plus simple associant deux médicaments était la suite logique à envisager.

Le seul médicament efficace existant qui pouvait être combiné avec du méfarsoprol ou de l'éflornithine était le nifurtimox, un médicament par voie orale utilisé couramment pour la maladie de Chagas en Amérique latine. Le nifurtimox avait démontré un taux d'efficacité modéré en monothérapie prolongée chez des patients atteints de la maladie du sommeil. Les résultats préliminaires d'un essai randomisé avorté puis d'une série de cas en Ouganda démontrèrent que la combinaison éflornithine-nifurtimox était sûre et efficace⁶⁻⁷. Cela encouragea MSF et Épicentre, la branche épidémiologique de MSF, à initier un essai clinique en République du Congo (Congo-Brazzaville) qui comparait la monothérapie standard d'éflornithine avec un traitement combiné plus court et plus simple : éflornithine (deux fois par jour pendant 7 jours) associée au nifurtimox par voie orale pendant 10 jours. L'essai fut étendu à trois sites d'étude supplémentaires en RDC, grâce à un partenariat avec DNDi et d'autres organismes (Ministères de la Santé de la République du Congo et de RDC, Institut Tropical et de Santé Publique Suisse). Le traitement « NECT » (traitement combiné nifurtimox-éflornithine) s'avéra être au moins aussi efficace (taux de guérison de 96,5 % versus 91,6 %) et aussi sûr que le traitement standard d'éflornithine en monothérapie⁸. Il fut ajouté à la liste des médicaments essentiels de l'OMS en mai 2009. Le déploiement du NECT dans les pays endémiques a été rapide et généralisé. À la fin de l'année 2010, seulement un patient sur dix était encore traité au méfarsoprol. Le NECT a été introduit dans les programmes MSF en janvier 2010 et s'est avéré depuis être très sûr (taux de mortalité intra-hospitalière inférieur à 0,5 %) et efficace.

Une équipe mobile de MSF pour la maladie du sommeil transportant un laboratoire mobile pour une opération de dépistage de masse dans des zones déterminées et isolées du nord de la province de Bandundu, République Démocratique du Congo, 2011.

L'épidémiologie de la THA à *T.b. gambiense* est étroitement liée aux conflits. L'instabilité politique et l'action militaire perturbent souvent les activités de lutte contre la THA. Les équipes mobiles en charge du dépistage actif sont alors démantelées ou ne sont plus opérationnelles. Les activités de lutte antivectorielle sont entravées, l'approvisionnement en médicaments et moyens diagnostiques est incertain, les travailleurs de la santé formés fuient l'insécurité et les réseaux communautaires sont rompus. En outre, les déplacements internes ou les migrations transfrontalières de collectivités peuvent exposer la population déplacée aux piqûres des mouches tsé-tsé et à la THA, voire déclencher de nouveaux foyers ou réactiver d'anciens foyers, si les personnes déplacées sont porteuses du parasite et si les mouches tsé-tsé sont présentes⁹. Au cours des 25 dernières années, MSF a mis en œuvre des programmes de lutte contre la THA dans de nombreuses zones de conflit comme l'Angola, la République du Congo, le Soudan du Sud, la République Centrafricaine et, tel qu'illustré ci-dessous, l'Ouganda et la RDC.

Au début des années 1980, les bouleversements politiques dans le nord de l'Ouganda ont conduit à l'effondrement des infrastructures sanitaires et des programmes de lutte contre les maladies. La guerre civile a contraint la majorité de la population de l'État du Nil occidental, au nord-ouest du pays, à chercher refuge dans le pays voisin du Soudan (aujourd'hui le Soudan du Sud), une zone où la THA était encore fortement endémique. À partir de 1985, ces réfugiés, certains d'entre eux nouvellement infectés, ont commencé à rentrer en Ouganda et à se réinstaller sur leurs terres laissées en friches où les mouches tsé-tsé avaient proliféré. Cela a conduit à une flambée majeure de THA dans la région du Nil occidental. MSF a répondu par le dépistage de près d'un million de personnes et le traitement de plus de 18 000 patients entre 1987 et 2002.

En juillet 2007, MSF a lancé un projet de lutte contre la THA à Doruma, dans le district du Haut-Uélé au nord-est de la RDC, près des frontières de la République Centrafricaine et de l'actuel Soudan du Sud. Des activités de dépistage et de traitement des patients infectés ont été lancées dans les districts de santé de Doruma et d'Ango, et ont débuté à Bili en janvier 2009 grâce à une seconde équipe de MSF.

La prévalence de la THA était de 3,6% en moyenne dans les villages où il était possible de mener des activités de dépistage, et 1 570 patients ont été traités jusqu'à mars 2009, date à laquelle toutes les activités ont dû être abandonnées et les équipes évacuées après que la base de MSF à Banda ait été attaquée par les milices de l'Armée de Résistance du Seigneur (Lord's Resistance Army - LRA). Cependant, les capacités des centres de santé publics locaux étaient trop faibles pour que MSF puisse leur transférer la responsabilité du diagnostic et du traitement de la maladie.

MSF a repris ses activités de lutte contre la THA à Doruma en décembre 2009 et à Dingila et ses environs en septembre 2010, et y a traité plus de 1800 patients en 2010 et 2011. Le contexte sécuritaire complexe a gravement limité les déplacements des équipes mobiles. Tous les aspects de la lutte contre la THA, d'un bout à l'autre de la région, en ont été affectés. En outre, les déplacements massifs de populations fuyant le conflit ont probablement contribué à la ré-émergence de la THA dans le Bas-Uélé, et ont conduit MSF et ses partenaires à dépister les réfugiés de la RDC qui cherchaient refuge au Sud-Soudan.⁹

L'insécurité généralisée a également interrompu les activités de dépistage actif de MSF à Batangafo, en République Centrafricaine, en 2011.



© ROBIN MELDRUM

L'élimination durable de la THA à l'échelle mondiale : encore un long chemin



© CARMEN BARBA

La THA a constitué, d'un point de vue historique, un véritable fléau en Afrique mais, à la suite des vastes efforts déployés par les administrations coloniales au siècle dernier, on a cru dans les années 1960 que la THA était un mal du passé. Toutefois, à partir des années 70, plusieurs épidémies graves sont survenues. Depuis les années 1990, des efforts renouvelés pour dépister et traiter activement la THA dans le cadre de programmes de lutte spécifiques ont entraîné une diminution du nombre de cas rapportés: on est passé de plus de 26 000 cas rapportés en 2000, à moins de 7 200 en 2010.^{10,11} Ce succès indéniable a suscité l'espoir que la maladie était en voie d'être éliminée. La maladie a en effet été éliminée *de facto* dans plusieurs pays¹², mais certains « points chauds » (« *hot spots* ») demeurent dans les zones reculées et les zones de conflit, comme en témoigne l'expérience de MSF en RCA et en RDC ces dernières années¹³. En outre, il reste encore des « zones grises » (« *blind spots* »), ces vastes régions dans les pays endémiques où les populations à risque ne sont pas couvertes par une surveillance active. Par conséquent, le nombre réel de patients actuellement touchés par la THA en Afrique est inconnu. L'orientation actuelle de MSF est donc de « nettoyer » les *hot spots* et de mener des missions exploratoires dans les *blind spots*. Le déploiement effectif d'activités de ce type devrait être un préalable à toute discussion sur l'élimination de la THA à l'échelle mondiale.

Une fois la THA mise sous contrôle ou éliminée dans une zone donnée, une surveillance et une réponse continues sont nécessaires pour prévenir de prochaines flambées épidémiques. Alors que le nombre de cas de THA rapportés par les pays continue à diminuer, il est crucial que soient maintenus les financements en faveur des programmes nationaux de lutte et en faveur des activités de recherche pour trouver de nouveaux moyens diagnostiques et de nouveaux traitements. MSF est préoccupé par la tendance actuelle des donateurs à faire pression pour que les activités liées à la THA soient intégrées aux infrastructures sanitaires existantes. Cette démarche pourrait être contre-productive. L'intégration des activités liées à la THA dans les systèmes de santé n'est en effet actuellement possible que dans un petit nombre d'endroits, en raison de la faiblesse des services de santé publique dans la plupart des zones d'endémie de la THA et de la complexité des méthodes diagnostiques et des traitements. La recherche et développement d'outils diagnostiques et de médicaments sûrs, pratiques et efficaces pouvant être utilisés aux deux stades de la maladie, demeurent d'une importance cruciale. La simplification des outils et des algorithmes pour le diagnostic et le traitement est une condition préalable à l'intégration réussie des activités de lutte contre la THA aux soins de santé primaires. Cette simplification faciliterait sensiblement les activités de lutte, en particulier dans les zones reculées ou caractérisées par une instabilité.

La démarche diagnostique doit être repensée

- Les algorithmes classiques de diagnostic de la THA suivent une démarche en trois étapes : dépistage, confirmation de l'infection par observation du parasite et détermination du stade de la maladie. Le dépistage repose sur le test d'agglutination sur carte pour la trypanosomiase (CATT), un test sérologique produit par l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, en Belgique. Le format actuellement disponible (50 tests/flacon) n'est conçu que pour des contextes à forte activité, puisqu'un flacon n'est stable que pendant 7 jours après reconstitution. Un format plus adapté (10 tests par flacon, thermostable) a été récemment mis au point. Il faudrait que les programmes nationaux de lutte contre la THA l'achètent et le rendent disponible pour les zones de faible prévalence.¹⁴ La confirmation de l'infection parasitaire repose sur l'observation au microscope des trypanosomes dans le liquide ganglionnaire (après ponction) ou dans le sang après concentration avec des techniques assez complexes, telles que la centrifugation sur tube capillaire ou la centrifugation sur mini-colonnes échangeuses d'ions. Cette dernière technique est la plus sensible, mais sa production sous forme de kit standardisé a été irrégulière au cours des 20 dernières années. La détermination du stade de la maladie repose toujours sur l'examen microscopique de liquide céphalo-rachidien obtenu par ponction lombaire, dans lequel on compte les globules blancs et on recherche les parasites.

Cette démarche diagnostique nécessite une quantité considérable d'équipements et de matériel, ainsi qu'une formation spécialisée et une supervision régulière des techniciens de laboratoire. Les algorithmes de diagnostic actuels sont principalement conçus pour le dépistage de masse par des équipes mobiles spécialisées. En outre, ils ne prennent pas en compte les caractéristiques cliniques et ignorent d'autres maladies responsables d'une fièvre persistante et de troubles neurologiques. La démarche diagnostique doit donc être radicalement simplifiée pour permettre l'intégration des activités liées à la THA dans les infrastructures sanitaires publiques.

Par conséquent, MSF appelle :

-
- à une **augmentation de la R&D** pour concevoir des méthodes diagnostiques plus simples, plus précises et moins invasives,
- au **développement d'un test de diagnostic rapide** (TDR) à des fins de dépistage et de diagnostic, et
- à l'**élaboration d'examens de détermination du stade et de suivi post-thérapeutique** qui ne nécessitent pas de ponction lombaire et d'analyse du LCR
-

Patient soumis à une ponction lombaire afin de déterminer à quel stade de la maladie du sommeil il se trouve. Maitikoulou, Silambi, République Centrafricaine, 2012.

Une nouvelle approche clinique de la THA

● « Après avoir fait l'expérience directe de ce que cela signifie pour les médecins que de soumettre leurs patients souffrant de la maladie du sommeil à un traitement par mélarsoprol, j'ai réalisé comme beaucoup d'entre nous chez MSF, que les choses devaient changer. Et elles ont changé. Aujourd'hui, nous avons dans le pipeline deux candidats-médicaments par voie orale prometteurs pour la maladie du sommeil: l'oxaborole et le fexinidazole. S'ils tiennent leurs promesses, nous pourrions envisager un nouveau modèle pour le traitement de la maladie du sommeil. La collaboration entre MSF et DNDi a déjà permis de réaliser la première avancée obtenue depuis 25 ans dans le traitement de la maladie du sommeil (le NECT), et MSF sera un partenaire clé pour tester et introduire les nouveaux traitements au sortir du pipeline. »

Bernard Pécoul, directeur de la DNDi

À l'avenir – dans un avenir proche, espérons-le – les médecins, assistants médicaux et infirmiers en poste dans des dispensaires fortement fréquentés de zones rurales en Afrique considéreront la THA comme un diagnostic possible chez les patients présentant des symptômes tels qu'une fièvre persistante ou des troubles neuropsychiatriques. Ils utiliseront, au sein même de leur centre de santé, des tests diagnostiques très sensibles et très spécifiques pour valider leurs hypothèses. En cas de résultat positif au TDR, la probabilité que le diagnostic soit bien celui de la THA à *T.b. gambiense* sera très élevée, et un traitement par voie orale sera administré sous étroite surveillance. Le traitement sera sûr, peu onéreux et efficace aux deux stades de la maladie. Ainsi, selon ce scénario, il ne sera plus nécessaire de visualiser le parasite pour obtenir une confirmation absolue de l'infection ou de soumettre le patient à une ponction lombaire très douloureuse pour déterminer le stade de la maladie.

Patient traité pour la maladie du sommeil.
Soudan, 2000.

Références

- ¹ Brun R, Chappuis F, Burri C. Human African trypanosomiasis. *Lancet* 2010; 375:148-59.
- ² Legros D, Evans S, Maiso F, Enyaru JCK, Mbulamberi D. Risk factors for treatment failure after melarsoprol for *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis in Uganda. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 439-42.
- ³ Priotto G, Pinoges L, Fursa IB, Burke B, Nicolay N, Grillet G et al. Safety and effectiveness of first-line eflornithine for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Sudan: cohort study. *BMJ* 2008;336(7646):705-8.
- ⁴ Balasegaram M, Harris S, Checchi F, Ghorashian S, Hamel C, Kanurakara U. Melarsoprol versus eflornithine for treating late-stage Gambian trypanosomiasis in the Republic of Congo. *Bull WHO* 2006; 84: 783-91.
- ⁵ Chappuis F, Udayraj N, Stietenroth K, Meussen A, Bovier PA. Eflornithine is safer than melarsoprol for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* human African trypanosomiasis. *Clin Inf Dis* 2005; 41: 748-51.
- ⁶ Priotto G, Fogg C, Balasegaram M, Erphas O, Louga A, Checchi F, et al. Three drug combinations for late-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: a randomized clinical trial in Uganda. *PLoS Clin Trials*; 1(8): e39.
- ⁷ Checchi F, Piola P, Ayikoru H, Thomas F, Legros D, Priotto G. Nifurtimox plus eflornithine for late-stage sleeping sickness in Uganda: a case series. *PLoS Neg Trop Dis*; 1(2): e64.
- ⁸ Priotto G, Kasparian S, Mutombo W, Nguouama D, Ghorashian S, Arnold U, et al. Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage *African Trypanosoma brucei gambiense* tripanosomiasis: a multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374(9683): 56-64.
- ⁹ Tong J, Valverde O, Mahoudeau C, Yun O, Chappuis F. Challenges of controlling sleeping sickness in areas of violent conflict: experience in the Democratic Republic of Congo. *Conflict Health* 2011; 5: 7.
- ¹⁰ Simarro PP, Diarra A, Ruiz Postigo JA, Franco JR, Jannin JG. The human African trypanosomiasis control and surveillance programme of the World Health Organisation 2000-2009: the way forward. *PLoS Neg Trop Dis* 2011; 5(2): e1007.
- ¹¹ Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: update 2011. World Health Organization 2011.
- ¹² Simarro PP, Cecchi G, Paone M, Franco JR, Diarra A, Ruiz Positigo JA, et al. The Atlas of human African trypanosomiasis: a contribution to global mapping of neglected tropical diseases. *Int J Health Geogr* 2010; 9: 57.
- ¹³ Chappuis F, Lima MA, Flevaud L, Ritmeijer K. Human African trypanosomiasis in areas without surveillance. *Emer Inf Dis* 2010; 16(2): 354-6.
- ¹⁴ Hasker et al. A new format of the CATT test for the detection of human African trypanosomiasis, designed for use in peripheral health facilities. *Trop Med Int Health* 2010; 15:263-7.



Fiche pratique. Qu'est-ce que la trypanosomiase humaine africaine

La trypanosomiase humaine africaine (THA ou maladie du sommeil) est une maladie tropicale négligée due à un parasite. Elle est transmise à l'homme par la mouche tsé-tsé. Dix-sept pays d'Afrique sub-saharienne ont rapporté des cas de THA à l'OMS en 2009. Un ensemble de sept pays représente 97% des cas rapportés et la République Démocratique du Congo représente à elle seule 74% des cas. La maladie du sommeil sévit dans les zones rurales les plus pauvres d'Afrique, où la faiblesse des systèmes de santé et l'instabilité politique rendent la surveillance de la maladie et sa prise en charge difficiles.



© JUAN CARLOS TOMASI

La THA a longtemps constitué un fléau en Afrique. A la suite des vastes efforts déployée par les administrations coloniales au siècle dernier, on a cru dans les années 60 que la THA était un mal du passé. Toutefois, à partir des années 70, plusieurs épidémies graves sont survenues. Les efforts renouvelés depuis les années 90, dans le cadre de programmes spécifiques de lutte, pour détecter de manière active les cas et traiter les malades, ont permis de réduire le nombre de cas rapportés : on est passé de plus de 26 000 cas rapportés en l'an 2000 à moins de 7 200 en 2010. Il existe encore des "hot spots", c'est-à-dire des foyers très actifs, dans des zones en conflit ou en situation d'instabilité. En outre, de vastes zones dans les pays endémiques ne sont pas couvertes par une surveillance active ; on les dénomme "blind spots".

Transmission et diagnostic

La THA est due à deux sous-espèces de parasites: *Trypanosoma brucei* (*T.b.*) *gambiense*, que l'on trouve en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale, et *T.b.rhodesiense*, qui est présent en Afrique de l'Est et en Afrique australe. La vallée du Rift constitue en quelque sorte une ligne de démarcation.

La forme la plus courante de THA, sur laquelle cette fiche pratique se concentre, est due à *T.b. gambiense*. La maladie suit deux phases. Le premier stade est caractérisé par de la fièvre, des maux de tête et des douleurs articulaires. Le second stade, dit neurologique, se produit lorsque le parasite franchit la barrière hémato-encéphalique et infecte le système nerveux central. Les patients peuvent alors souffrir de confusion mentale et de troubles de la coordination. Ils font face à des périodes de grande fatigue ponctuées par des périodes d'agitation. Les patients ne parviennent plus à rester éveillés durant la journée et à dormir la nuit. Leurs facultés mentales se détériorent et ils finissent par tomber dans le coma. En l'absence de traitement, la maladie est mortelle. Même si un traitement est appliqué avec succès, le stade neurologique peut entraîner des séquelles irréversibles.

À l'heure actuelle, le diagnostic de la THA et la détermination du stade auquel se trouve le patient nécessitent une série d'exams compliqués et le recours à des procédures invasives et douloureuses telles que des ponctions lombaires. Ces examens doivent être réalisés par du personnel dûment formé. Ils sont difficiles à réaliser dans les zones reculées où sévit la maladie. Il existe un besoin urgent de simplifier et d'améliorer les méthodes et les algorithmes diagnostiques

Traitement

Les traitements actuellement disponibles sont peu nombreux et dépassés. En outre, ils sont spécifiques à chaque stade de la maladie. Les traitements pour le premier stade, la pentamidine (qui date de 1941) et la suramine (qui date de 1921) sont relativement bien tolérés mais ils doivent être administrés par injec-

tion. Ils ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique et sont donc inefficaces contre le second stade de la THA.

Le traitement de première ligne pour le second stade la THA est aujourd'hui le NECT (traitement combiné de nifurtimox et d'éflornithine) qui a remplacé la monothérapie à l'éflornithine et le mélarsoprol.

Le mélarsoprol (qui date de 1949) est un dérivé de l'arsenic extrêmement toxique. Le patient doit recevoir pendant 10 jours de douloureuses injections intraveineuses. Le traitement est de moins en moins efficace : on observe un taux d'échec allant jusqu'à 30% dans certaines régions. Le médicament par lui-même est responsable de la mort d'une proportion substantielle des patients traités, jusqu'à 5% d'entre eux. En 2008, la moitié des patients au second stade la THA recevaient encore du mélarsoprol en traitement de première ligne; en 2010, ce chiffre était ramené à 10%. Le mélarsoprol ne devrait être utilisé qu'en deuxième intention pour le traitement de la THA due à *T.b. gambiense*. Le mélarsoprol demeure cependant la seule option pour le traitement du second stade de la THA due à *T.b. rhodesiense*.

La monothérapie à l'éflornithine (utilisée à partir de 1980 de manière compassionnelle, puis recommandée en 1985 par l'OMS) est d'une utilisation beaucoup plus sûre que le mélarsoprol. Elle est efficace mais elle exige de mobiliser d'importantes ressources et elle est difficile à administrer. L'éflornithine nécessite une logistique complexe et du personnel soignant formé. 56 perfusions IV sur une période de 14 jours sont nécessaires, avec un suivi permanent. Le développement potentiel de résistance au médicament, s'il est utilisé en monothérapie, est un sujet supplémentaire de préoccupation.

Le NECT (traitement combiné de nifurtimox et d'éflornithine): en mai 2009, l'OMS a ajouté le NECT à la liste des médicaments essentiels pour le traitement du second stade la THA. Le NECT a été mis au point par MSF, Epicentre, DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative) et des partenaires tels que l'Institut Tropical et de Santé Publique Suisse (Swiss TPH) et les programmes de lutte contre la THA de la plupart des pays touchés. Le NECT est un traitement simplifié combinant l'éflornithine et le nifurtimox. Ce traitement amélioré est un pas dans la bonne direction. L'administration combinée par voie orale de nifurtimox pendant 10 jours permet de réduire le nombre de perfusions d'éflornithine nécessaires : elles passent de 56 sur une période de deux semaines, à 14 sur une période de sept jours. Le déploiement du NECT dans les pays endémiques a été un réel succès, puisqu'on estime que 60% des patients reçoivent désormais cette nouvelle combinaison.

MSF et la maladie du sommeil

MSF est depuis 1986 l'une des principales organisations investies dans la prise en charge de la THA, en particulier dans les régions en conflit. Entre 1986 et 2010, MSF a offert un test de dépistage de la THA à plus de 2,8 millions de personnes et a traité plus de 51 000 cas de THA dans sept pays (Ouganda, Soudan du Sud, République Centrafricaine, République du Congo, République Démocratique du Congo, Tchad et Angola). Des projets sont en cours actuellement en République Centrafricaine (et de manière transfrontalière au Tchad), en République Démocratique du Congo, en Ouganda et au Soudan du Sud : en 2010, les équipes de MSF y ont dépisté environ 123 000 personnes et traité 1 197 patients. Une équipe mobile sous-régionale contre la THA a également été mise à disposition par MSF en 2011 pour offrir des services de dépistage et de traitement dans les pays d'Afrique Centrale.

Défis

La capacité de contrôle de la THA au niveau mondial est actuellement limitée par un certain nombre de contraintes : (i) absence d'outils diagnostiques et de traitements simples d'emploi, (ii) forte prévalence de la maladie dans des zones reculées et souvent dangereuses, (iii) vastes régions où la THA est potentiellement endémique et où les capacités de surveillance active sont faibles ou inexistantes (iv) manque de ressources humaines qualifiées dans les zones endémiques reculées (v) diminution des ressources financières internationales mises à disposition des programmes de lutte contre la THA. MSF est préoccupé par la vision excessivement optimiste selon laquelle il serait faisable d'éliminer la THA au niveau mondial. L'élimination durable ne sera pas possible sans la mise à disposition d'outils améliorés de diagnostic et de traitement, et sans des systèmes de surveillance renforcés. En outre, la politique actuelle des bailleurs de fonds visant à intégrer le diagnostic et le traitement de la THA dans les structures de santé existantes est prématurée et risque de laisser de côté les personnes qui vivent dans des endroits où l'accès aux soins de santé est limité ou inexistant. Cette politique pourrait revenir à négliger les zones les plus à risque et favoriser de nouvelles flambées épidémiques, comme on l'a observé par le passé.

MSF demande que les programmes de lutte contre la THA bénéficient d'un soutien plus important:

-
- **Un financement durable des activités de surveillance et de lutte.** L'absence de dispositifs de surveillance de la maladie se traduit par une sous-estimation de l'ampleur de la maladie. Il existe un risque de résurgence de la THA dans les zones où la maladie était jusqu'ici sous contrôle. Il demeure nécessaire de déployer des équipes mobiles pour lutter contre la THA dans les zones où la prévalence est encore élevée, et pour répondre rapidement aux flambées épidémiques locales ou régionales.

MSF demande une augmentation des financements de la R&D sur la THA pour faire face aux besoins des patients sur le terrain:

-
- **Des traitements améliorés et plus pratiques:** La mise au point du NECT constitue une réelle avancée, mais le NECT est encore loin d'être le traitement idéal. Il est urgent de développer un traitement par voie orale sûr et efficace pour les deux stades de la maladie, qui soit facile à administrer dans les centres de soins de santé primaires reculés.
- **De nouveaux outils diagnostiques simplifiés:** Les examens et les algorithmes de diagnostic actuels doivent être simplifiés afin qu'ils puissent être intégrés dans les structures de soins de santé primaires.
- **Des outils de détermination du stade de la maladie moins invasifs:** Il est encore actuellement nécessaire d'effectuer des ponctions lombaires pour déterminer le stade de la maladie et pour suivre le patient après le traitement. L'identification d'un nouveau biomarqueur permettant, à partir de sang total ou de sérum, de déterminer le stade de THA et d'évaluer l'efficacité du traitement, pourrait éviter le recours aux ponctions lombaires.
-

Chronologie de la maladie du sommeil (THA)

1986 : MSF commence sa première intervention de lutte contre la THA en réponse à une flambée majeure en Ouganda, suite à une guerre civile dévastatrice. Au cours des 25 années suivantes, MSF ouvre des projets de diagnostic et de traitement de la THA en République Démocratique du Congo, en Angola, en République du Congo, en République Centrafricaine, au Soudan du Sud et au Tchad.

1999 : MSF rend publics les taux d'échec élevés (en plus d'une mortalité élevée) du traitement de première ligne au mélarso-prol en Ouganda. De forts taux d'échecs semblables sont ensuite documentés en RDC et au Sud-Soudan.

1999 : MSF met en place sa Campagne pour l'Accès aux Médicaments Essentiels : la Campagne lutte pour l'accès à l'éflornithine, car sa production est menacée et elle demeure inaccessible pour la plupart des patients.

2001 : Après le premier accord entre l'OMS et Aventis pour fournir des médicaments gratuits contre la THA, MSF passe à l'utilisation de l'éflornithine comme traitement de première ligne pour la THA : les taux de guérison élevés et les faibles taux de mortalité sont rapidement démontrés dans le cadre des projets MSF au Sud-Soudan, dans la République de Congo, en Angola et en Ouganda.

2001 : MSF lance le premier essai clinique d'un traitement combiné contre la THA en Ouganda.

2003 : MSF initie l'étude sur le NECT en République du Congo. DNDi et d'autres organisations se joignent en tant que partenaires et l'étude devient multicentrique. Les résultats de l'étude sont publiés en 2009, montrant que le NECT est au moins aussi efficace et sûr que le traitement standard à l'éflornithine.

2005 : Finalisation du premier manuel de MSF pour le traitement et la lutte contre la THA

2007 : Alors que le nombre global de cas rapportés diminue en Afrique, MSF lance des projets dans des zones de forte prévalence de la THA (« hot spots ») et dans des contextes d'insécurité en RCA et en RDC.

2010 : Le NECT est approuvé pour utilisation dans la plupart des pays endémiques pour la THA et est mis en oeuvre comme traitement de première ligne dans tous les projets de MSF.

2011 : MSF lance des projets mobiles en RDC et dans d'autres pays endémiques pour dépister les populations dans les zones où la prévalence de la THA est inconnue (« blind spots »)

2011 : MSF a dépisté plus de 2 900 000 personnes et traité environ 50 000 patients dans le cadre de 23 projets dans 7 pays depuis 1986.

Fiche pratique

Qu'est-ce que l'ulcère de Buruli

L'ulcère de Buruli, causé par une infection à *Mycobacterium ulcerans*, est l'une des maladies tropicales traitables les plus négligées. Il s'agit de la troisième maladie mycobactérienne la plus courante après la tuberculose et la lèpre. De ces trois maladies, l'ulcère de Buruli est celle qui a reçu le moins d'attention et qui reste la moins bien comprise.



© ALBERTO MASTIAS

L'ulcère de Buruli est endémique surtout en Afrique de l'Ouest, bien qu'il ait été signalé ailleurs en Afrique, en Amérique du Nord et du Sud, en Asie et dans la région du Pacifique occidental. Il s'agit généralement d'une maladie à distribution focale, affectant les communautés vivant le long des plans d'eau à faible courant, comme les étangs, les marécages et les lacs. Le poids de l'ulcère de Buruli peut être considéré comme faible, mais la prévalence peut être élevée dans certaines régions, atteignant 0,25 % de la population, et des pays comme le Bénin, la Côte d'Ivoire et le Ghana comptent quelques milliers de nouveaux cas chaque année. On pense cependant que de nombreux cas ne sont pas signalés en raison des connaissances limitées sur la maladie, de sa distribution focale et du fait qu'elle touche principalement les communautés rurales pauvres. La maladie frappe les hommes et les femmes de tous âges, mais la plupart des patients sont âgés de moins de 15 ans. La maladie peut toucher n'importe quelle partie du corps, mais la plupart des lésions se trouvent principalement sur les membres inférieurs.

L'ulcère de Buruli, une infection chronique de la peau, commence habituellement par un nodule qui se évolue progressivement vers l'ulcère. Au fil du temps, l'infection peut conduire à une destruction massive des tissus et à des déformations invalidantes. Les manifestations cliniques initiales ne sont pas spécifiques et la maladie présente une évolution lente. Beaucoup de ceux qui sont touchés ne consultent pas, jusqu'à ce qu'ils présentent une nécrose étendue de la peau nécessitant une intervention chirurgicale importante et une hospitalisation prolongée. Dans certaines régions, un segment important des patients adultes atteints de Buruli sont co-infectés par le VIH, bien que la relation exacte entre le VIH et le Buruli n'ait pas été établie et nécessite des études complémentaires.

Transmission et diagnostic

Le mode exact de transmission est inconnu et toujours à l'étude. Certains patients affirment que des lésions se développent au site d'un traumatisme antérieur, tandis que certaines recherches suggèrent que des insectes aquatiques d'Afrique peuvent être porteurs du *M. ulcerans* dans leurs glandes salivaires. Des études plus récentes en Australie et au Cameroun suggèrent qu'un certain type de moustique pourrait constituer un vecteur. Si cette hypothèse était confirmée, l'ulcère de Buruli serait la seule infection mycobactérienne connue pouvant être transmise par des insectes.

Bien que l'on recommande de confirmer le diagnostic avant de commencer le traitement, l'ulcère de Buruli est souvent diagnostiqué et traité sur la base d'un diagnostic clinique posé par des agents de santé expérimentés des zones endémiques. Le diagnostic en laboratoire peut être fait en utilisant la microscopie directe d'échantillons des lésions recueillis sur écouvillons ou aux moyens de fines aiguilles. La technique utilisée fait appel à la coloration de Ziehl-Neelsen (comme pour la tuberculose). La sensibilité peut être améliorée par des techniques d'amplification en chaîne par polymérisation (PCR) ou des cultures, mais un laboratoire sophistiqué est alors nécessaire. Cependant, beaucoup d'agents de santé qui traitent le Buruli n'ont pas accès aux services de laboratoire, et le développement d'un outil diagnostique plus simple et plus efficace pouvant être utilisé sur le terrain, particulièrement dans les régions éloignées, les aiderait grandement.

Traitement

Les recommandations thérapeutiques actuelles consistent en une administration combinée de rifampicine et de streptomycine/amikacine pendant 8 semaines comme traitement de première ligne pour toutes les formes de la maladie active. En cas de contre-indications, une administration combinée de rifampicine et de clarithromycine peut être utilisée. Les nodules et les cas non compliqués peuvent être traités sans hospitalisation. Des soins des plaies et une physiothérapie appropriés sont essentiels pour garantir une bonne récupération.

La chirurgie est souvent nécessaire pour enlever les tissus nécrosés, corriger les défauts de l'épiderme, traiter l'ostéomyélite et corriger les déformations. Si les patients présentent des signes de complications ou sont référés à un stade très tardif de la maladie, une amputation peut se révéler nécessaire. Un diagnostic précoce peut simplifier la prise en charge chirurgicale et réduire la probabilité de déformations ou la nécessité d'une amputation. Il peut aussi aider à soulager le fardeau économique que fait peser l'ulcère de Buruli sur les patients et leurs familles, et limiter la stigmatisation et l'ostracisme auxquels ils peuvent faire face dans leurs communautés.

MSF et l'ulcère de Buruli

MSF diagnostique et traite l'ulcère de Buruli au Cameroun depuis 2002, en offrant un traitement antibiotique, des soins des plaies, de la physiothérapie, des services de chirurgie et des soins médicaux généraux. À ce jour, 800 patients ont été traités dans le cadre du projet.

Défis

La maladie affecte généralement les communautés pauvres, principalement les enfants, où les services médicaux ne sont pas disponibles ou trop chers. Et pourtant, il y a très peu de moyens – publics ou privés – pour la recherche et développement sur la maladie, son diagnostic ou son traitement.

MSF appelle au soutien plus important et à l'amélioration des programmes de traitement :

-
- **accès facilité aux traitements existants :** les traitements existants ne sont pas toujours facilement disponibles, que ce soit les médicaments ou des pansements pour les plaies.
- **sensibilisation :** les patients, les professionnels de santé et les gouvernements doivent être sensibilisés à la maladie, sa prévalence et son impact social négatif.
- **amélioration de la collecte des données :** des études épidémiologiques doivent être menées pour cartographier la maladie et déterminer son véritable poids en termes de santé publique.

MSF appelle à l'augmentation du financement en recherche et développement pour faire face aux besoins des patients sur le terrain :

-
- **de nouveaux tests de diagnostic :** il y a urgence à développer un test simple et rapide pour diagnostiquer l'ulcère de Buruli sur le terrain car la maladie au stade précoce (nodule) peut être traitée localement et à moindre coût au niveau communautaire.
- **des recherches sur la pathologie :** des recherches fondamentales pour comprendre la pathologie de l'ulcère de Buruli et son mode de transmission sont nécessaires pour développer des outils de prévention et de traitement.
- **des traitements plus pratiques :** de nouveaux traitements pouvant être déployés en dehors des établissements de soins de santé secondaires sont nécessaires, réduisant ainsi les coûts et le fardeau sur les systèmes de santé.
- **des investissements accrus et durables en recherche et développement :** MSF est préoccupé par la négligence systématique de l'ulcère de Buruli lors de l'attribution de tout financement important en recherche et développement. Actuellement, l'ulcère de Buruli est la maladie qui reçoit le moins de financement de toutes les maladies tropicales négligées.
- **des mécanismes innovants d'incitation à la recherche et développement :** les mécanismes d'incitation traditionnels n'ont pas réussi à stimuler l'innovation. De nouveaux mécanismes d'incitation et de financement qui dissocient les coûts de R&D du prix des produits sont nécessaires.
-

