



HAL
open science

La lutte contre les maladies tropicales négligées

Julien Calon

► **To cite this version:**

Julien Calon. La lutte contre les maladies tropicales négligées. Sciences pharmaceutiques. 2016.
dumas-01485672

HAL Id: dumas-01485672

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01485672>

Submitted on 9 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Soutenue publiquement le 29 novembre 2016

Par Julien Calon

La lutte contre les maladies tropicales négligées

Président du jury : Madame le Professeur Théodora Popovici

Directeur de thèse : Monsieur Gilles Mairesse, Maître de conférences

Membres du jury : Monsieur Laurent Bisiaux, Docteur en pharmacie

Madame Sophie Provost, Docteur en pharmacie

Remerciements

A madame le professeur Théodora Popovici qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse,

A monsieur Gilles Mairesse, pour m'avoir permis de faire de l'humanitaire pendant mes études, et qui m'a fait découvrir ce passionnant sujet de thèse,

Aux docteurs Laurent Bisiaux et Sophie Provost, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,

A mes parents, qui m'ont accompagné depuis ma naissance, qui m'ont toujours soutenu et qui ont toujours été présents quand j'en avais besoin,

A mon petit frère, mon meilleur complice dans la vie,

A mes grands-parents, symboles de bonté et d'essentialité dans ce monde complexe,

A mes amis d'enfance, du collège, du lycée, qui m'ont permis de grandir dans la joie et la bonne humeur,

A mes amis pharmaciens qui m'ont donné tant de souvenirs inoubliables durant ces années passées sur les bancs de l'université,

A mes amis rencontrés à Amiens qui m'ont fait découvrir d'autres horizons,

A Chloé, ma muse qui me soutient dans tout ce que j'entreprends et qui sait me rassurer quand il le faut.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
I LES MALADIES TROPICALES NEGLIGEES.....	2
A. Les maladies virales.....	3
1. La dengue.....	3
2. La rage.....	5
B. Les maladies bactériennes.....	8
1. Le trachome.....	8
2. L'ulcère de Buruli.....	9
3. La lèpre.....	11
4. Les tréponématoses endémiques.....	14
C. Les maladies parasitaires.....	18
1. Infections à plathelminthes.....	18
1.1. La cysticercose.....	18
1.2. L'échinococcose.....	20
1.3. Les distomatoses ou trématodoses d'origine alimentaire.....	23
1.4. La schistosomiase ou bilharziose.....	26
2. Infections à nématodes.....	28
2.1. La dracunculose ou maladie du ver de Guinée.....	28
2.2. La filariose lymphatique ou éléphantiasis.....	31
2.3. L'onchocercose ou cécité des rivières.....	34
2.4. Les géohelminthiases.....	36
3 Infections à trypanosomes.....	39
3.1. La maladie de Chagas ou trypanosomiase humaine américaine.....	39
3.2. La maladie du sommeil ou trypanosomiase humaine africaine.....	43
3.3. Les leishmanioses.....	48
D. La maladie à virus Zika.....	55
II LA LUTTE CONTRE LES MALADIES TROPICALES NEGLIGEES.....	58
A. Historique.....	58
B. Le partenariat Etat, laboratoires, associations.....	60
1. Partenariats public-privé mondiaux pour la santé.....	60
2. Drugs for Neglected Diseases initiative.....	62
C. Les moyens de lutte.....	66
1. Les médicaments innovants.....	66
2. La prévention.....	72
3. Les vaccins.....	74
4. Analyse des stratégies.....	74
CONCLUSION.....	76
LISTE DES ABREVIATIONS.....	77
LISTE DES FIGURES.....	81
LISTE DES TABLEAUX.....	82
BIBLIOGRAPHIE.....	83

SITOGRAFIE.....	92
ANNEXES.....	100

Introduction

Plus d'un milliard de personnes dans le monde souffrent d'une ou plusieurs maladies tropicales négligées ; celles-ci causent 534 000 décès par an, et sévissent dans 149 pays.

Bien que très différentes les unes des autres, ces pathologies infectieuses sévissent toutes dans des régions tropicales défavorisées où la pauvreté sévit et dans lesquelles elles coexistent.

Elles provoquent beaucoup moins de morts que le SIDA, la tuberculose et le paludisme. Elles touchent très peu les voyageurs car elles se situent dans des zones reculées. Les pays riches les connaissent donc très mal.

Les lieux présentant de mauvaises conditions de logement, un accès à l'eau potable difficile et un environnement propice aux insectes et autres vecteurs de maladies sont leur terrain de prédilection. Elles maintiennent ainsi les populations dans le dénuement.

Heureusement, les choses commencent à changer : ces maladies sont de plus en plus étudiées et l'on a compris que pour pouvoir réduire la pauvreté, il était nécessaire de lutter contre ces pathologies.

Ainsi, nous verrons que de nouveaux traitements apparaissent et que des mesures préventives systématiques commencent à être appliquées dans les pays endémiques.

Nous expliquerons que cela est possible par la synergie de travail entre les laboratoires pharmaceutiques, les Etats occidentaux ainsi que les Etats concernés par les maladies tropicales négligées, et les ONG.

Mais tout d'abord, nous définirons ce qu'est une maladie tropicale négligée et nous nous intéresserons à chacune d'entre elles.

Dans ce travail, nous nous intéresserons aux maladies tropicales négligées répertoriées par l'OMS, qui sont au nombre de 17. Nombre de maladies infectieuses sont exclues de cette classification : certaines d'entre elles sont des maladies épidémiques (choléra, maladie à virus Ebola, chikungunya par exemple) alors que les maladies tropicales négligées sont des maladies présentes constamment dans les pays pauvres ; d'autres maladies sont de type aigu (fièvre jaune) alors que les maladies négligées sont chroniques.

Le SIDA, la tuberculose et le paludisme ne sont pas classés dans cette liste car ces maladies touchent le monde entier, notamment les pays riches, et ce dans d'importantes proportions.

I Les maladies tropicales négligées

Les maladies tropicales négligées (MTN) sont des affections qui se rencontrent au niveau des Tropiques, c'est-à-dire dans les endroits avec un climat chaud et humide. Elles sont de type infectieux.

Ces maladies ont 7 caractéristiques communes :

- elles sont un signe de pauvreté et d'exclusion : ces maladies pèsent sur la qualité de vie, le travail, les thérapies coûtent cher car elles nécessitent des soins à long terme ;
- elles touchent des populations peu visibles et avec peu de poids politique : les personnes concernées par ces maladies vivent dans des bidonvilles ou en zone rurale, lieux de vie dont se préoccupent peu les dirigeants politiques ;
- elles ne se propagent pas partout dans le monde : leur zone de propagation s'étend rarement au-delà des Tropiques car elles dépendent du climat et de son effet sur les vecteurs ;
- elles sont cause de stigmatisation et de discrimination, pour les femmes et les jeunes filles notamment : ces maladies provoquent des lésions visibles et des handicaps qui touchent parfois davantage les personnes de sexe féminin, réduisant ainsi les possibilités de se marier. Certaines maladies ont un effet négatif sur l'issue des grossesses ;
- elles ont un impact important sur la morbidité et la mortalité ;
- elles intéressent peu la recherche : la mise au point de nouveaux outils de diagnostics et médicaments est indispensable afin de prévenir et guérir ces maladies ;
- des solutions efficaces et réalistes existent pour combattre, préconiser et éventuellement les éliminer : l'OMS a mis au point des stratégies à coût assez faible permettant de prévenir, guérir et éliminer certaines maladies tropicales négligées [149].

L'OMS a ciblé son action sur 17 MTN :

- 2 sont transmises par un virus : dengue, rage
- 4 sont transmises par une bactérie : trachome, ulcère de Buruli, lèpre, tréponématoses endémiques
- 11 sont transmises par un parasite :
 - ✓ Plathelminthe : cysticercose, échinococcose, distomatoses ou trématodoses d'origine alimentaire, schistosomiase ou bilharziose
 - ✓ Nématode : dracunculose ou maladie du ver de Guinée, filariose lymphatique ou éléphantiasis, onchocercose, géohelminthiases
 - ✓ Trypanosome : maladie de Chagas ou trypanosomiase humaine américaine, trypanosomiase humaine africaine ou maladie du sommeil, leishmanioses

Nous allons à présent détailler chacune de ces pathologies, puis nous évoquerons la maladie à virus Zika. Cette dernière ne fait pas partie des MTN car elle était considérée comme bénigne jusqu'à présent. Cependant, la découverte récente de complications neurologiques suite à la maladie ainsi que sa localisation dans les pays en développement nous incitent à penser qu'elle fut négligée par le passé.

A. Les maladies virales

1. La dengue

1.1. Nature du germe et vecteur

La dengue est une maladie virale transmise par des moustiques, principalement par la femelle de l'espèce *Aedes aegypti*. *Aedes albopictus* (moustique tigre) peut également transmettre la maladie. Le virus de la dengue appartient à la famille des *Flaviridae*, il est à ADN simple brin. Il en existe 4 sérotypes (un sérotype est l'ensemble des caractéristiques antigéniques qui permettent de faire la différence entre les souches qui appartiennent à une espèce), DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4, partageant 60 à 75% d'acide aminés identiques [150].

Un 5^e sérotype du virus a été découvert en 2013, son cycle utiliserait les singes et non les humains [1].

Une personne infectée à différentes reprises par différents sérotypes du virus peut connaître plusieurs épisodes cliniques.

1.2. Cycle

Le virus est transmis à l'homme via une piqûre de moustique femelle infectée par le virus, puis est de nouveau transmis au vecteur lors d'une nouvelle piqûre.

Dans le corps humain, le virus se réplique dans les cellules dendritiques puis pénètre dans les macrophages et arrive dans la circulation sanguine.

Le virus infecte principalement les cellules de la moelle osseuse (macrophages, monocytes) ; il peut également pénétrer dans les hépatocytes et les cellules endothéliales [2].

Les altérations de la paroi endothéliale vont alors provoquer une fuite de plasma et de protéines.

1.3. Epidémiologie

9 pays avaient connu des épidémies de dengue avant 1970. En 2012, la dengue serait présente dans 128 pays [3]. En Amérique latine, la transmission fut interrompue dans les années 70 suite à la campagne d'éradication du vecteur, puis les épidémies ont repris suite au manque de surveillance du moustique.

Aedes aegypti sévit en ville et se nourrit le jour. Ce vecteur se reproduit dans des conteneurs. *Aedes albopictus* est présent en Asie mais il s'est propagé à partir des années 90 en Amérique et en Europe à cause du commerce international de pneus usagés (le pneu est un gîte larvaire) et du mouvement des marchandises. Cette espèce a une grande faculté d'adaptation, elle peut résister à une température négative.

Le nombre de cas notifiés par l'OMS augmente chaque année, passant de 0,4 million en 1996 à 3,2 millions en 2015. Les régions les plus touchées sont l'Asie, l'Amérique du Sud (dont le Brésil qui a enregistré 1,5 million de cas en 2015, 3 fois plus qu'en 2014) et l'Afrique. On estime que, chaque année, 500 000 personnes atteintes de dengue sévère, dont une très forte proportion d'enfants, nécessitent une hospitalisation. Environ 2,5% d'entre elles en meurent [151]. Certains facteurs comme la croissance démographique, la mondialisation, l'intensification des voyages et le changement climatique favorisent une transmission accrue des virus de la dengue [4].

1.4. Clinique

Dans la majorité des cas, les infections causées par le virus sont asymptomatiques.

Il existe 2 formes cliniques de la maladie : la dengue, généralement bénigne, mais qui peut évoluer vers l'autre forme, la dengue sévère.

➤ Dengue bénigne : après une incubation comprise entre 3 et 10 jours [5], on observe de la fièvre, des céphalées frontales et rétro-orbitales, des myalgies et arthralgies, des bouffées congestives du visage, de l'anorexie et des troubles digestifs. Une éruption cutanée maculo-papulaire ou morbilliforme sur le tronc, les bras et les cuisses apparaît fréquemment. Des symptômes hémorragiques sont possibles telles que purpura thrombocytopénique, gingivorragies, épistaxis, hématuries, hémorragies digestives [6].

La dengue est majoritairement peu sévère et évolue vers la guérison sans traitement. Le malade récupère sans séquelle.

➤ Dengue sévère : dans certains cas, le plus souvent chez les enfants, la dengue peut évoluer vers la forme sévère, à partir du 3^e jour. Le patient peut alors présenter des hémorragies abondantes et des ecchymoses suite à des troubles de la coagulation, un état de choc dû à la fuite du plasma hors des vaisseaux capillaires et des troubles de la coagulation, ou une insuffisance organique, en parallèle d'une fièvre qui dure entre 3 et 8 jours. L'état critique survient au moment où la fièvre tombe, on observe alors des saignements, une insuffisance respiratoire, un syndrome de choc (tachycardie, pouls faible), des vomissements. La mort peut survenir dans les 24 à 48h après une dengue hémorragique [151].

1.5. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie se fait par analyse sérologique avec dosage des anticorps ou détection de l'antigène NS1 de la dengue par ELISA, ou de l'ARN viral par biologie moléculaire avec RT-PCR.

La RT-PCR permet un diagnostic précoce de l'infection et une identification du sérotype en cause, alors que la sérologie donne un diagnostic tardif car les IgM apparaissent 5 jours après le début des signes cliniques [7].

1.6. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de la dengue. La prise en charge consiste à assurer un remplacement volumique intravasculaire suffisant. Cela permet de diminuer la mortalité des patients hospitalisés, qui est inférieure à 1% [8].

1.7. Prévention

La prophylaxie vise à lutter contre le vecteur via plusieurs actions : détruire les déchets d'origine humaine pouvant servir de gîte au moustique, nettoyer régulièrement les conteneurs contenant de l'eau, utiliser des moustiquaires, des insecticides, porter des vêtements longs.

Un vaccin contre la dengue mis au point par le laboratoire Sanofi est en cours d'homologation dans plusieurs pays, le Dengvaxia®. C'est un vaccin tétravalent atténué. Il est indiqué pour la prévention de la dengue due aux sérotypes 1 à 4 chez les patients de 9 à 60 ans qui vivent dans les zones endémiques de la dengue, sous forme de 3 injections sous-cutanées espacées de 6 mois. Le vaccin n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 9 ans car certains d'entre eux ont fait l'objet d'hospitalisations suite à l'injection du vaccin.

D'autres vaccins sont en cours d'évaluation [152].

1.8. Objectif

L'objectif est de réduire la mortalité due à la dengue de 50% et la morbidité de 25% d'ici 2020 [153].

2. La rage

2.1. Nature du germe et vecteur

La rage est une zoonose causée par un virus à ARN de la famille des *Rhabdoviridae*, du genre *Lyssavirus*. Le vecteur est un mammifère à sang chaud, principalement le chien [9].

2.2 Cycle

La rage est transmise par la salive d'un mammifère infecté lors d'une morsure, d'une griffure ou d'un léchage. La transmission interhumaine est très rare.

Le virus se dirige via les nerfs périphériques vers le système nerveux central où il se réplique, puis se propage dans différents tissus dont les glandes salivaires [9].

2.3. Epidémiologie

Le virus est présent dans 150 pays en Afrique, Asie du Sud-Est et Pacifique occidental principalement. La principale source de contamination est le chien domestique, responsable de tous les cas mortels en Asie et en Afrique ; les chauves-souris transmettent également le virus, en particulier en Amérique latine où la population n'a pas accès aux soins.

Le virus tue 55 000 personnes par an dont 20 000 en Inde et 24 000 en Afrique. 40% des victimes ont moins de 15 ans. Le virus touche davantage les communautés rurales. La rage est presque toujours mortelle dès que les signes cliniques apparaissent [154].

2.4. Clinique

La période d'incubation de la rage est généralement comprise entre 1 et 3 mois, mais peut durer d'une semaine à un an, voire davantage [10].

La maladie se déclare par des symptômes non spécifiques tels que de la fièvre, de la dyspnée, des troubles gastro-intestinaux, de l'anxiété. Des douleurs ou des paresthésies (troubles de la sensibilité tactile) telles que des fourmillements ou des démangeaisons apparaissent à l'endroit de la blessure.

La pénétration du virus dans le système nerveux central entraîne une encéphalite et une myélite. Le malade devient hyperactif et excité, il présente une hydrophobie voire une aérophobie. Un arrêt cardio-respiratoire survient rapidement. Une assistance respiratoire peut prolonger la vie de quelques jours voire quelques semaines, mais l'issue reste fatale. On appelle cela la rage furieuse.

Dans un tiers des cas, la rage peut se manifester sous une forme paralytique : les muscles sont paralysés à partir de l'endroit de la plaie. L'évolution est plus longue et moins spectaculaire que la rage furieuse [9].

2.5. Diagnostic

Il n'y a pas de test permettant de diagnostiquer la rage avant le début de la phase clinique, et en l'absence de signes cliniques évocateurs (hydrophobie), un diagnostic est difficile.

Lorsque la personne est encore en vie, la rage peut être confirmée en détectant l'antigène viral par immunofluorescence dans la salive et sur la peau, le virus dans la salive par RT-PCR et les anticorps dans le sérum et le LCR [11].

En post-mortem, la recherche d'antigène se fait par immunofluorescence dans les tissus cérébraux. La recherche d'ARN viral est également possible [12].

2.6. Thérapeutique

Si les symptômes de la rage apparaissent, il est trop tard pour traiter le patient : la mort est assurée.

Lorsque la personne a été attaquée par un animal enragé, les premiers soins sont de nettoyer la plaie avec eau et savon ainsi qu'un antiseptique pendant 15 minutes afin de tuer le virus.

La prophylaxie post-exposition en fonction du type de contact avec l'animal établie par l'OMS est détaillée dans le tableau 1.

Type de contact avec un animal suspect	Mesures de prophylaxie post-exposition
Catégorie I – contact avec l'animal (la personne l'a touché ou nourri) ou léchage de la peau intacte	Aucune
Catégorie II – mordu de la peau nue, griffures ou égratignures superficielles sans saignement	Vaccination immédiate et traitement de la plaie
Catégorie III – morsures ou griffures uniques ou multiples ayant traversé le derme, léchage de la peau lésée ; contamination des muqueuses par la salive après léchage, exposition à des chauves-souris.	Vaccination immédiate et administration d'immunoglobuline antirabique; traitement de la plaie

Tableau 1 : Prophylaxie post-exposition à la rage en fonction du type de contact avec l'animal

La vaccination post-exposition peut se faire par voie intramusculaire ou intradermique.

- Voie intramusculaire : injection de doses dans le muscle deltoïde (dans le muscle de la cuisse pour les jeunes enfants) selon un schéma de 4 ou 5 doses :
 - schéma à 5 doses : une dose aux jours 0, 3, 7, 14 et 28
 - schéma à 4 doses : 2 doses au jour 1 dans chaque muscle deltoïde, une dose aux jours 7 et 21
- Voie intradermique: injection de 2 doses aux jours 0, 3, 7 et 28

L'injection d'immunoglobuline antirabique s'effectue en même temps que la dose vaccinale, au niveau de la morsure et tout autour.

La prophylaxie vaccinale post-exposition peut être abandonnée s'il s'avère que l'animal en cause n'est pas enragé après examen en laboratoire, ou si l'animal reste en bonne santé 10 jours après la morsure dans le cas d'un animal domestique.

Chez les sujets sidéens ayant subi une exposition de catégorie II ou III, une administration par voie intramusculaire de 5 doses de vaccin et d'immunoglobuline antirabique humaine est nécessaire [154].

Chaque année, 15 millions de personnes sont vaccinées après une morsure [154].

2.7. Prévention

La vaccination préventive peut être effectuée par voie intramusculaire ou intradermique :

- une injection intramusculaire aux jours 0,7 et 21 ou 28
- une injection intradermique aux jours 0,7 et 21 ou 28

Elle est recommandée chez les personnes soumises à un risque important de contracter la rage en raison de leur lieu d'habitation ou de la nature de leur travail (personnel de laboratoire manipulant le virus ou des animaux malades, vétérinaires). Les voyageurs qui séjournent dans des zones à risque difficiles d'accès doivent aussi être vaccinés.

Un test sérologique est effectué tous les 6 mois pour les personnes qui travaillent avec le virus et tous les 2 ans pour les autres, afin de voir si elles sont toujours protégées contre le risque d'infection. Dans le cas contraire, une dose de rappel du vaccin est administrée [154].

La vaccination des chiens est la méthode la plus efficace pour prévenir la survenue de la rage chez l'homme.

2.8. Objectif

En collaboration avec la FAO (l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'Alliance mondiale contre la rage, l'OMS sensibilise et mobilise les populations afin de vaincre cette zoonose dans les pays endémiques. Par exemple, le Bangladesh a lancé un programme d'élimination en 2010 : en vaccinant massivement les chiens et en mettant à disposition gratuitement les vaccins à sa population, le nombre de décès chez l'homme a diminué de 50% entre 2010 et 2014 [155].

L'objectif est d'éliminer la rage humaine d'origine canine au niveau mondial.

B. Les maladies bactériennes

1. Le trachome

1. Nature du germe

Le trachome est causé par la bactérie *Chlamydia trachomatis*, un bacille intracellulaire obligatoire (il ne peut survivre en dehors d'une cellule-hôte). Son réservoir est l'homme. La maladie est due aux sérotypes A, B, Ba et C [13].

1.2. Cycle

Le micro-organisme se transmet par contact avec un écoulement nasal ou oculaire d'une personne infectée via le partage d'une serviette, d'un mouchoir, d'une literie ou d'un vêtement contaminé.

Les mouches de l'espèce *Musca surbens* attirées par les sécrétions oculaires dues au germe peuvent également transmettre l'infection [14].

1.3. Epidémiologie

Deuxième cause de cécité mondiale (responsable de 1,4% des cécités) et première cause de cécité évitable, le trachome cécitant est présent dans 42 pays, en Afrique, Asie du Sud-Est, Australie, Amérique du Sud principalement, notamment dans les zones rurales pauvres.

La maladie menace 200 millions de personnes et 1,9 million sont atteintes de cécité ou de déficience visuelle. Dans les zones hyperendémiques, le germe touche principalement les jeunes enfants et les jeunes femmes de par leur contact proche avec l'enfant, avec des taux de prévalence qui peuvent atteindre 60 à 90%.

Les facteurs de risque sont le manque d'hygiène, d'eau, de latrines et le surpeuplement (familles nombreuses, lits partagés) [156] [15] [16].

1.4. Clinique

Une infection par la bactérie peut évoluer favorablement car le système immunitaire est capable de vaincre le germe. Mais très souvent, les sujets se réinfectent s'ils restent en zone endémique.

Au bout de plusieurs années d'infections récidivantes, une inflammation va se produire et va évoluer vers le trachome en plusieurs étapes :

- inflammation trachomateuse folliculaire (TF) : au moins 5 follicules sont visibles sur le tarse palpébral supérieur (le tarse est un cartilage situé dans la paupière)
- inflammation trachomateuse intense (TI) : un épaissement inflammatoire du tarse masque plus de la moitié des vaisseaux profonds du tarse
- cicatrice trachomateuse (TS) de la paupière intérieure due aux infections répétées
- trichiasis trachomateux (TT) : les cicatrices palpébrales entraînent un retournement de la paupière vers l'intérieur (entropion), ce qui provoque un frottement des cils sur le globe oculaire, accompagné d'une douleur importante et constante avec intolérance à la lumière
- opacité cornéenne (CO) due à l'inflammation continuelle. Peut provoquer une cécité partielle ou irréversible suite au développement d'ulcères sur la cornée [17].

Le stade de la déficience visuelle ou de la cécité se produit vers l'âge 30-40 ans, mais il peut survenir plus tôt en zone de forte endémie avec une vitesse de transmission importante [156].

1.5. Diagnostic

Le diagnostic se fait sur la clinique, via l'utilisation d'une loupe binoculaire et d'une lampe-torche ou de lumière naturelle [17].

1.6. Thérapeutique

Une dose unique d'Azithromycine par voie orale à la dose de 20 mg par kg est administrée dans les zones endémiques afin de traiter les malades.

Quand la maladie est au stade du trichiasis, la seule solution est la chirurgie, qui permet de corriger la déviation des cils vers l'intérieur. Cette opération est utilisée dans la stratégie CHANCE, élaborée par l'OMS afin d'éradiquer le trachome d'ici 2020 :

- **CH**irurgie du trichiasis
- **A**ntibiotique avec l'azithromycine ou une pommade ophtalmique à la tétracycline
- **N**ettoyage du visage pour réduire le risque de transmission de la maladie
- **C**hangement de l'**E**nvironnement avec élimination des excréments, meilleures conditions de vie réduisant la promiscuité oculaire, accès à l'eau et assainissement de celle-ci [157]

En 2015, 185 000 personnes ont bénéficié d'une chirurgie du triachiasis [156].

1.7. Prévention

La prévention repose sur la stratégie CHANCE.

Un traitement annuel par voie orale d'azithromycine est plus efficace et fait preuve d'une meilleure observance qu'une application de pommade à la tétracycline qui nécessite une application bi-quotidienne pendant au moins 6 semaines (d'autres protocoles recommandent une application deux fois par jour 5 jours par mois pendant 6 mois ou une application quotidienne 10 jours par mois 6 mois). Malheureusement l'azithromycine coûte cher, une distribution régulière dans tous les pays touchés par le trachome est difficile [18]. En 2015, 56 millions de personnes ont été traitées par l'azithromycine [156].

Chez les femmes enceintes l'azithromycine est contre-indiquée, elles sont traitées par la pommade. De plus le risque de résistance à l'azithromycine est possible, il est donc possible que la stratégie CHANCE mette davantage l'accent sur l'hygiène et l'accès à l'eau à l'avenir [19].

1.8. Objectif

La majorité des pays ont fixé des dates cibles pour l'élimination du trachome cécitant. En mars 2016, 7 pays ont atteint leur but : Vietnam, Gambie, Ghana, Iran, Maroc, Oman, Birmanie ; d'autres pays espèrent l'éradication du germe pour 2020 [156].

2. L'ulcère de Buruli

2.1. Nature du germe

L'ulcère de Buruli est une dermatose nécrosante chronique due à la bactérie environnementale *Mycobacterium ulcerans* [20].

2.2. Cycle

On ne connaît pas le mode de transmission de la maladie. La bactérie se développe à température comprise entre 29 et 33°C et à concentration faible en oxygène (2,5%) [158]. On

suppose que la transmission se fait par voie cutanée à l'occasion de lésions [21]. La bactérie est liée au milieu aquatique, l'introduction cutanée du germe pourrait s'effectuer par un contact avec de l'eau contaminée (lac, rizière, marécages) [22]. Il a été également avancé que la bactérie vivait dans la terre et que la transmission pouvait se réaliser lorsque celle-ci est remuée [23]. Les puces d'eau seraient également un vecteur de la bactérie, qui serait transmise par piqûre [24] [25].

Ce micro-organisme produit une toxine, la mycolactone, qui provoque des lésions tissulaires et empêche la réponse immunitaire [158].

2.3. Epidémiologie

Le germe est présent dans 33 pays situés en Afrique, Amérique du Sud et Asie ; la plupart des régions touchées sont tropicales ou subtropicales. Les données recueillies dans 15 pays touchés révèlent 2200 nouveaux cas en 2014 soit une diminution de 50% par rapport à 2009, sans connaître la raison de cette baisse. En Afrique 48% des malades ont moins de 15 ans contre 19% au Japon.

Les membres les plus lésés sont les membres inférieurs à hauteur de 55%, puis les membres supérieurs pour 35% des cas. 70% des cas déclarés sont au stade ulcéreux [158].

2.4. Clinique

Après une incubation de durée inconnue, la maladie se développe en 3 stades non fébriles et sans atteinte de l'état général du patient, à cause de l'effet immunosuppresseur de la mycolactone :

1. stade pré-ulcératif, qui peut se présenter sous 4 formes cliniques :

- nodule, forme la plus fréquente, sous-cutané, indolore et froid, entraîne dépigmentation de la peau environnante ;
- papule qui se développe sur la peau et entraîne rougeur de la peau avoisinante ;
- plaque hyperpigmentée ;
- œdème qui peut s'étendre à un membre entier, une région du tronc, à tout le visage ou à toute la région périnéale [26]

2. stade d'ulcération : l'ulcération apparaît sur n'importe quelle partie de la lésion initiale de façon insidieuse et évolue lentement. Elle s'agrandit horizontalement, provoque une nécrose jaunâtre à bords noirâtres et oedémateux. Elle évolue aussi en profondeur et peut atteindre muscles ou os. Des infections peuvent survenir [26].

3. stade de cicatrisation : la cicatrisation apparaît spontanément au bout de quelques mois, suite à la détersion de l'ulcère. Le tissu est scléreux (épais et dur) et fibreux, le patient est atteint d'invalidités souvent définitives avec ankyloses, amputations, ou lymphoedèmes.

La maladie peut également toucher les articulations ou les os et provoquer ostéites et ostéomyélites. [26] [158]

2.5. Diagnostic

La maladie est diagnostiquée par la clinique en pays endémique, à défaut de pouvoir faire des examens plus poussés, en raison des problèmes logistiques de ces pays. Il existe néanmoins quatre examens dont 2 doivent être positifs afin d'identifier la maladie :

- examen direct sur frottis ;
- culture bactérienne in vitro ;
- examen histopathologique ;
- amplification génique (PCR)

Si l'examen direct est peu coûteux et facile à réaliser, les 3 autres méthodes nécessitent d'avoir un laboratoire équipé et du personnel qualifié, ce qui n'est pas toujours possible en zone endémique [159].

2.6. Thérapeutique

Une antibiothérapie de 8 semaines est préconisée. Différents traitements existent :

- rifampicine per os à 10 mg/kg/j et streptomycine par voie IM à 15mg/kg/j
- femmes enceintes : rifampicine per os (10 mg/kg/j et clarithromycine en IM à 7,5 mg/kg 2 fois par jour)
- en Australie et Guyane : rifampicine à 10 mg/kg par voie orale une fois par jour et clarithromycine à 7,5 mg/kg par voie orale deux fois par jour, ou rifampicine à 10 mg/kg par voie orale une fois par jour et moxifloxacine à 400 mg par voie orale une fois par jour (pour les adultes seulement) [160] [27] [28]

Malgré ce traitement, des rechutes peuvent survenir, avec l'apparition de nouvelles lésions ou l'ulcération des formes pré-ulcératives. Il est alors nécessaire de panser les plaies, positionner correctement le membre touché et mobiliser l'articulation afin de maintenir les mouvements jusqu'à la guérison.

La chirurgie conservatrice peut être utilisée afin d'accélérer la guérison des ulcères, via le débridement (ôter les adhérences fibreuses formées entre les tissus) ou la greffe cutanée [28].

2.7. Prévention

Ne connaissant pas le mode de transmission du germe, on ne peut appliquer de mesures préventives.

La possible contamination hydro-tellurique entraîne la mise en garde des populations lors de leur fréquentation des points d'eau [158].

2.8. Objectif

2 priorités sont étudiées :

- élaborer une antibiothérapie per os
- mise au point de tests de diagnostic rapides réalisables sur le lieu de soin : la validation de l'utilisation de la chromatographie en couche mince qui met en évidence la mycolactone est en cours [158]

3. La lèpre

3.1. Nature du germe

La lèpre est une maladie chronique provoquée par la bactérie *Mycobacterium leprae* ou bacille de Hansen, Gram positif acido-alcool-résistant. C'est un micro-organisme intracellulaire obligatoire, avec un tropisme préférentiel pour les macrophages et les cellules nerveuses périphériques [29].

3.2. Cycle

La lèpre est peu contagieuse, elle se transmet par des gouttelettes nasales ou buccales lors de contacts proches et fréquents avec un sujet infecté non traité. 5% des personnes exposées sont infectées. Le réservoir principal est l'homme, mais une transmission par le tatou a été constatée aux Etats-Unis et en Amérique latine [30].

3.3. Epidémiologie

En 2014, 121 pays ont déclaré la lèpre, dont aucun n'était européen. 13 pays déclarent 94% des nouveaux cas annuels mondiaux : Bangladesh, Brésil, République Démocratique du Congo, Ethiopie, Inde, Indonésie, Madagascar, Myanmar (Birmanie), Népal, Nigéria, Philippines, Sri Lanka, Tanzanie. On a dénombré environ 213 899 nouveaux cas en 2014 (dont 8,8% d'enfants) contre 232 857 en 2012. La lèpre touche principalement les enfants.

La lèpre n'est plus un problème de santé publique depuis 2000 car la prévalence (nombre de cas pour 10 000 habitants) est inférieure à 1 depuis cette date. En 30 ans, la prévalence a fortement diminué : elle était supérieure à 5 millions de cas dans les années 80 (21,1 cas pour 10 000 habitants en 1983) contre 175 554 cas (0,24 cas pour 10 000 habitants) en 2014 ; cette baisse est due au traitement polychimiothérapique mis en place en 1981 et à un dépistage précoce qui permet d'interrompre la transmission. En 30 ans, 16 millions de lépreux ont été soignés [161].

3.4. Clinique

Un contact prolongé avec la bactérie provoque une expression clinique chez 5% des personnes exposées, les autres patients développent une immunité efficace.

La période d'incubation est de l'ordre de 5 ans mais elle peut durer 20 ans.

Il existe 5 formes cliniques établies par la classification de Ridley et Jopling en 1962 ; les différences sont dues au polymorphisme lésionnel lié au degré d'immunité cellulaire.

La lèpre indéterminée est le premier stade clinique de la maladie : on observe des macules (taches) de petite taille et de forme variable peu visibles, situées sur les fesses, membres, front, épaules. La lèpre indéterminée peut évoluer vers différentes formes :

- lèpre tuberculoïde (TT) : on observe des signes cutanés avec plaques à bordure micro-papuleuse ou macules hypochromiques (peau moins pigmentée). On observe aussi des signes neurologiques avec hypertrophie des nerfs périphériques, ce qui se traduit par des troubles de la sensibilité (paresthésie, engourdissement, anesthésie) et des troubles moteurs (paralysie, amyotrophie avec mains plates par exemple). Cela peut se compléter d'ulcérations et de maux perforants plantaires.

- lèpre lépromateuse (LL) : se rencontre chez les sujets ayant une faible résistance immunitaire au germe. Les lésions sont cutanées (macules, nodules), neurologiques (névrite), viscérales (orchite, kératite, cécité), nasales (rhinite sanglante, hyposmie qui est une diminution de l'odorat)

- lèpre intermédiaire : comprend plusieurs formes situées entre les lèpres tuberculoïde et lépromateuse ; forme borderline tuberculoïde (BT) avec lésions asymétriques hypoesthésiques, forme borderline borderline (BB) avec multiples lésions à bords indistincts, forme borderline lépromateuse (BL) avec plus de 10 nodules bilatéraux. Ces formes peuvent passer de l'une à l'autre.

L'OMS a établi une classification binaire afin de faciliter le diagnostic :

- lèpre paucibacillaire (PB) : 1 à 5 lésions cutanées ou 1 nerf atteint

- lèpre multibacillaire (MB) : plus de 5 lésions cutanées ou plus d'un nerf atteint [31] [32]

La figure 1 classe les différentes formes de lèpre.

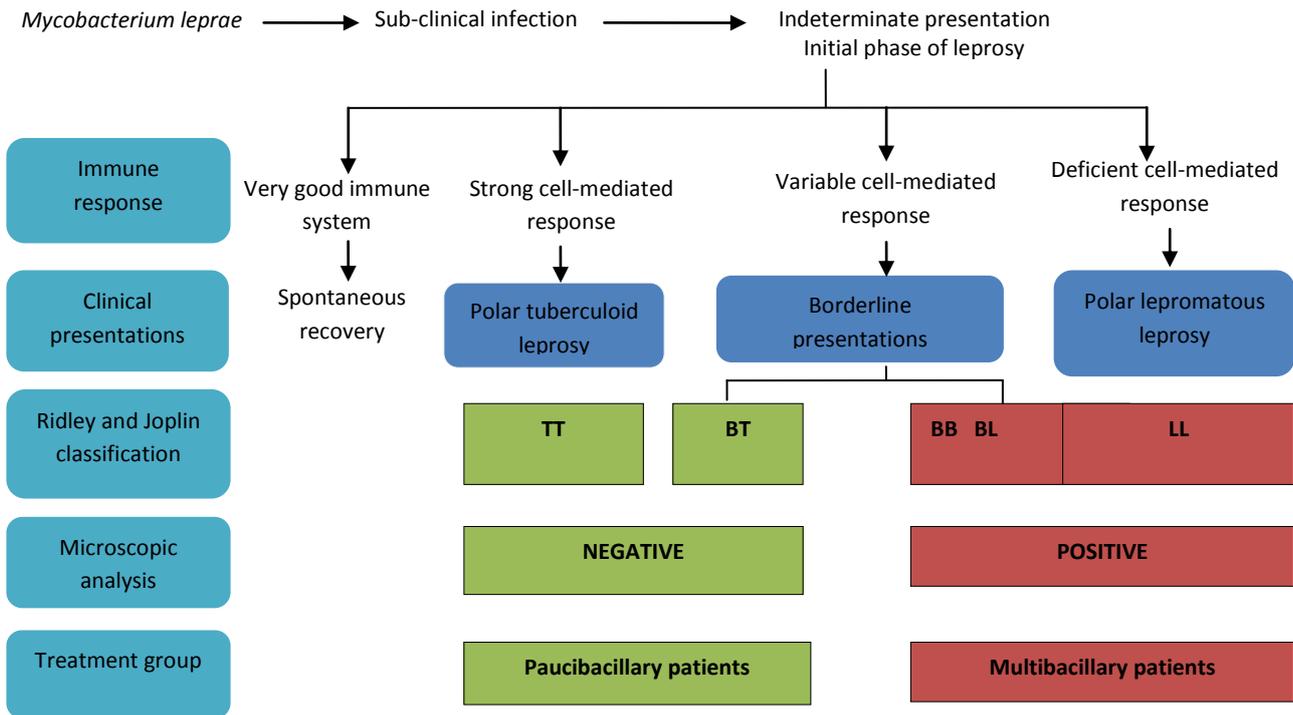


Figure 1 : Classification clinique, biologique et thérapeutique de la lèpre

3.5. Diagnostic

Le diagnostic est essentiellement basé sur des critères cliniques : lésions sur la peau, les muqueuses, les nerfs périphériques. Cela peut être confirmé par des tests en laboratoire :

- analyse bactériologique : recherche de la bactérie dans la muqueuse nasale ou les lésions cutanées via une coloration de Ziehl-Neelsen puis observation au microscope
- histopathologie : analyse des biopsies de peau [31]

3.6. Thérapeutique

Un traitement polychimiothérapique per os est recommandé depuis 1981 : il comprend 3 produits que sont la rifampicine, la dapsonne, la clofazimine. Il permet d'éradiquer le germe et d'aboutir à la guérison. Ce traitement est donné gratuitement depuis 1995, par la Nippon Fondation jusqu'en 2000, puis par Novartis et la Fondation Novartis.

La posologie et la durée de traitement diffèrent selon l'âge du patient (enfant ou adulte) et selon la forme de lèpre dont il est atteint (MB ou PB) : bithérapie (rifampicine et dapsonne) 6 mois pour la forme PB et trithérapie 12 mois pour la forme MB.

Les traitements recommandés selon les cas sont précisés dans le tableau 2.

Forme clinique	Population	Médicament	Durée du traitement
PB	Adultes	- Rifampicine 600 mg/mois - Dapsone 100 mg/j	6 mois
	Enfants	- Rifampicine 450 mg/mois - Dapsone 100 mg/j	
MB	Adultes	- Rifampicine 600 mg/mois - Dapsone 100 mg/j - Clofazimine 300mg/mois et 50mg/j	12 mois
	Enfants	- Rifampicine 450 mg/mois - Dapsone 100 mg/j - Clofazimine 150mg/mois et 50mg/j	

Tableau 2 : Traitements de la lèpre en fonction de la forme de la maladie et de l'âge du patient

Il n'y a pas de résistance au traitement.

Les rechutes sont très rares, mais une surveillance des patients est néanmoins requise pour prévenir ce risque [162].

3.7. Prévention

La lèpre régresse lorsque les conditions hygiéno-diététiques s'améliorent, il faut donc que les conditions de vie progressent.

3.8. Objectif

Une stratégie de lutte contre la lèpre pour la période 2016-2020 a été élaborée, elle a 3 objectifs :

- zéro cas d'incapacité chez les nouveaux patients pédiatriques
- pourcentage de nouveaux cas présentant des difformités visibles se situant à moins de un pour un million d'habitants
- plus aucun pays n'autorise dans sa législation la discrimination fondée sur la maladie [163]

4. Les tréponématoses endémiques

4.1. Nature des germes

Les tréponématoses endémiques, qui comprennent le pian, la syphilis endémique ou bejel et la pinta, sont causées par des bactéries du genre *Treponema*. *Treponema pallidum* (tréponème pâle) est l'agent du pian (*T. pallidum* sp. *pertenue*) et du bejel (*T. pallidum* sp. *endemicum*), *T. carateum* est l'agent de la pinta [33].

4.2. Cycle

Les tréponèmes de ces 3 maladies sont de même morphologie, non différenciables au microscope. Ils ont la forme d'un filament hélicoïdal, et se déplacent rapidement en pas de vis.

Le mode de transmission et le réservoir de chaque tréponème sont détaillés dans le tableau 3.

	Bejel	Pian	Pinta
Transmission interhumaine non vénérienne	habituelle	rare, transmission par contact cutané direct à partir des lésions récentes	probable
Transmission indirecte par ustensiles	habituelle	rare	?
Réservoir principal de l'infection	Enfants de 2 à 15 ans	Enfants de 2 à 15 ans	Humains de 10 à 30 ans, porteurs de lésions cutanées anciennes

Tableau 3 : Modes de transmission et réservoirs des tréponèmes

4.3. Epidémiologie

La figure 2 répertorie les zones d'endémie de chaque tréponème.

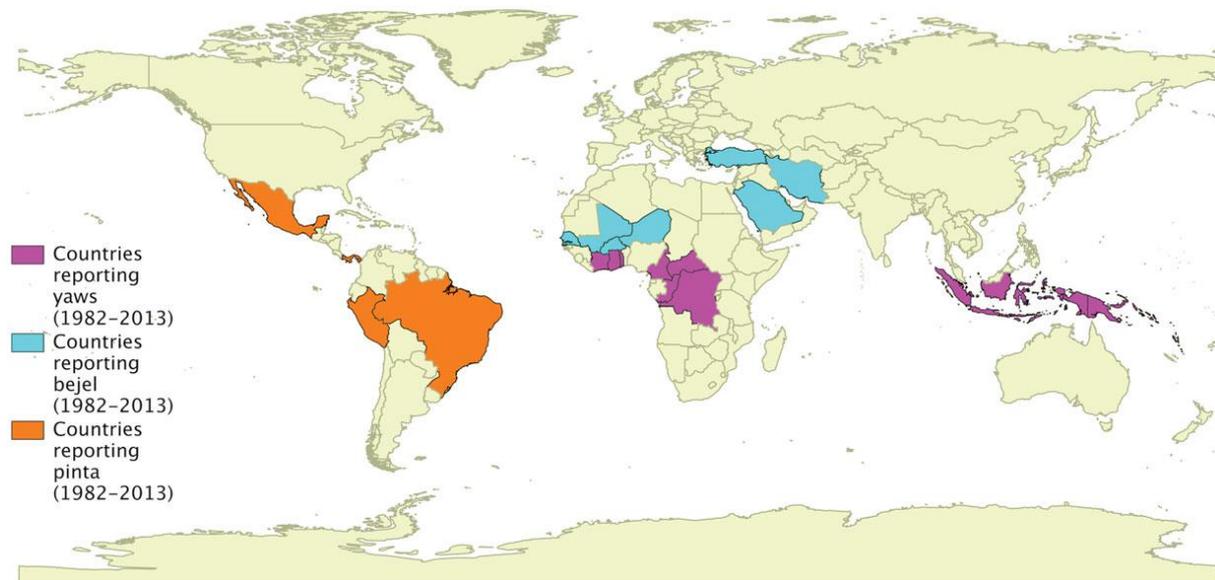


Figure 2 : Pays où les maladies tréponémiques endémiques ont été récemment signalées

Le pian est la plus courante des 3 maladies, endémique dans 23 pays. Elle n'est pas mortelle. 75% des nouveaux cas sont des enfants de moins de 15 ans, majoritairement des garçons.

Les campagnes de traitement de masse à la benzylpénicilline menées par l'OMS et l'UNICEF entre 1952 et 1964 ont permis de réduire la prévalence du pian de 50 à 2,5 millions de personnes infectées. Mais l'arrêt des campagnes dans les années 80 a entraîné une recrudescence de la maladie, en Afrique de l'Ouest et centrale notamment.

Trois pays déclarent 20 000 cas de pian par an : le Ghana, la Papouasie- Nouvelle Guinée et les îles Salomon.

La syphilis endémique et la pinta touchent les 2 sexes dans les mêmes proportions.

Pian et pinta sévissent dans des régions au climat chaud et humide alors que le bejel est présent dans les régions sèches [33].

4.4. Clinique

a. Pian

La maladie évolue en plusieurs stades :

Stade I : une ulcération prurigineuse de 3-5cm se développe et devient volumineuse

Stade II : on a l'apparition de pianomes, lésions suintantes situées sur les régions humides du corps (qui peuvent apparaître au niveau du pied et gêner la marche) et de pianides, qui sont des lésions sèches papulo-squameuses. Des ostéites (infections microbiennes des os) et ostéo-périostites se développent au niveau des os longs, avec déformation du tibia et hypertrophie des os du nez.

Ces lésions peuvent régresser spontanément. Mais sans traitement, la maladie peut évoluer sous un état latent avec réapparition des symptômes plusieurs années après.

b. Bejel

La forme clinique évolue en différents stades:

Stade primaire : les lésions sont de petites tailles voire non visibles, indolores, situées au niveau des muqueuses nasopharyngées et oropharyngées.

Stade secondaire : 3 à 6 mois après se développent des plaques muqueuses à l'intérieur des joues et sur les lèvres, des lésions pseudo-condylomateuses au niveau génital et péri-anal, des lésions cutanées et parfois des ostéites au niveau des membres inférieurs.

Sans traitement, la maladie peut donner des ostéites déformantes et une rhinopharyngite ulcéreuse.

c. Pinta

Après une incubation de 3 semaines, la lésion initiale consiste en une papule érythémato-squameuse localisée sur une partie non vêtue du corps (mains, pieds). La papule s'agrandit par extension ou par fusion avec les lésions adjacentes puis disparaît spontanément.

3 à 9 mois après on observe des lésions disséminées appelées « pintides » de diamètre 25 mm, qui peuvent être associées à des troubles de pigmentation de la peau, soit hypopigmentée, soit hyperpigmentée, avec des variations de couleur qui vont du bleu au violet [33].

4.5. Diagnostic

Le tréponème n'est pas cultivable in vitro, on peut cependant l'observer au microscope sur fond noir, sans pouvoir différencier l'espèce selon la maladie.

Le sérodiagnostic via l'utilisation du VDRL, du TPHA, et du FTA permet de confirmer l'infection par un tréponème sans être spécifique d'une espèce. La différence se fait sur la clinique [33].

4.6. Thérapeutique

Pendant 50 ans le médicament de référence fut la pénicilline G à raison d'une injection intramusculaire unique, la dose dépendant de l'âge du malade.

Depuis 2012, après l'échec de l'éradication du pian en Papouasie par cet antibiotique [33], il fut décidé que le traitement consisterait en une administration par voie orale d'une seule dose d'azithromycine à 30 mg/kg sans dépasser 2g [164].

Les personnes traitées sont les malades, les personnes en contact avec eux, les sujets à sérologie positive.

Une étude est en cours en Papouasie-Nouvelle-Guinée et au Ghana afin de déterminer si une dose plus faible d'azithromycine, 20 mg/kg, serait aussi efficace que la dose de 30 mg/kg. Si c'est le cas, cela permettrait de diminuer les quantités de médicaments nécessaires et d'utiliser la même dose pour traiter les personnes vivant dans les pays où sévissent le pian et le trachome [34] [35].

4.7. Prévention

La prévention passe par l'hygiène et l'éducation sanitaire.

Il est également conseillé :

- de traiter à l'azithromycine toute personne appartenant à une communauté touchée où l'on dénombre au moins un cas évolutif, quel que soit par ailleurs le nombre de cas
- lors des enquêtes ultérieures, répétées tous les 3 à 6 mois, de traiter tous les cas cliniques évolutifs et leurs contacts [165]

4.8. Objectifs

L'OMS a comme but d'éradiquer le pian d'ici 2020 ; cela est possible car l'homme est le seul réservoir du parasite. Le blocage est dû au manque de dons d'Azithromycine [165].

C. Les maladies parasitaires

1. Infections à plathelminthes

Les plathelminthes sont des vers plats.

1.1. La cysticerose

1.1.1. Nature du germe et vecteur

La cysticerose est une zoonose causée par la forme larvaire du *Taenia solium*, un cestode (ver plat ou plathelminthe). Le germe se transmet via le porc [36].

1.1.2. Cycle

L'homme est l'hôte définitif du parasite. Il peut être contaminé de 2 manières :

- consommation de viande porcine infectée insuffisamment cuite, ce qui entraîne la migration des larves dans l'intestin et le développement d'un taenia (90% des causes de contamination)
- ingestion d'aliments ou d'eau contenant des œufs, ce qui entraîne le développement de larves cysticerques dans différents organes (système nerveux, œil, muscle, tissu sous-cutané en particulier) [36]

L'homme héberge la forme sexuée du parasite alors que le porc (hôte intermédiaire) abrite la forme larvaire, permettant la dissémination du parasite.

L'homme infecté par le parasite excrète dans ses selles des œufs ou des proglottis (segment d'un cestode, renfermant un appareil génital hermaphrodite complet) gravidés. L'embryon contenu dans les œufs peut rester viable plusieurs mois.

Le porc s'infecte en ingérant les œufs ou les proglottis présents dans son environnement. L'œuf libère des embryons hexacantes (larves avec 6 crochets) ou oncosphères dans l'estomac de l'animal, qui se propagent par voie sanguine pour aller dans les muscles squelettiques, les yeux ou le cerveau et former en 3 mois des kystes contenant chacun une larve cysticerque.

Quand le parasite infecte l'homme, son scolex (tête) s'accroche à la muqueuse de l'intestin grêle et la larve se transforme en ver adulte. Le ver s'allonge par développement de plusieurs proglottis gravidés. 2 mois après l'ingestion, les proglottis se détachent du ver et sont excrétés dans les fécès avec des œufs.

L'homme en tant qu'hôte définitif développe un taeniasis, une infection intestinale souvent asymptomatique due au ver adulte. Mais l'homme peut aussi être un hôte intermédiaire et développer une cysticerose : il est alors infesté par les œufs qui vont suivre le même trajet que chez le porc et se loger dans les muscles, les yeux, le cerveau ou tout autre organe. Cette ramification du cycle est une impasse parasitaire [37] [38].

Le cycle de transmission du parasite est représenté sur la figure 3.

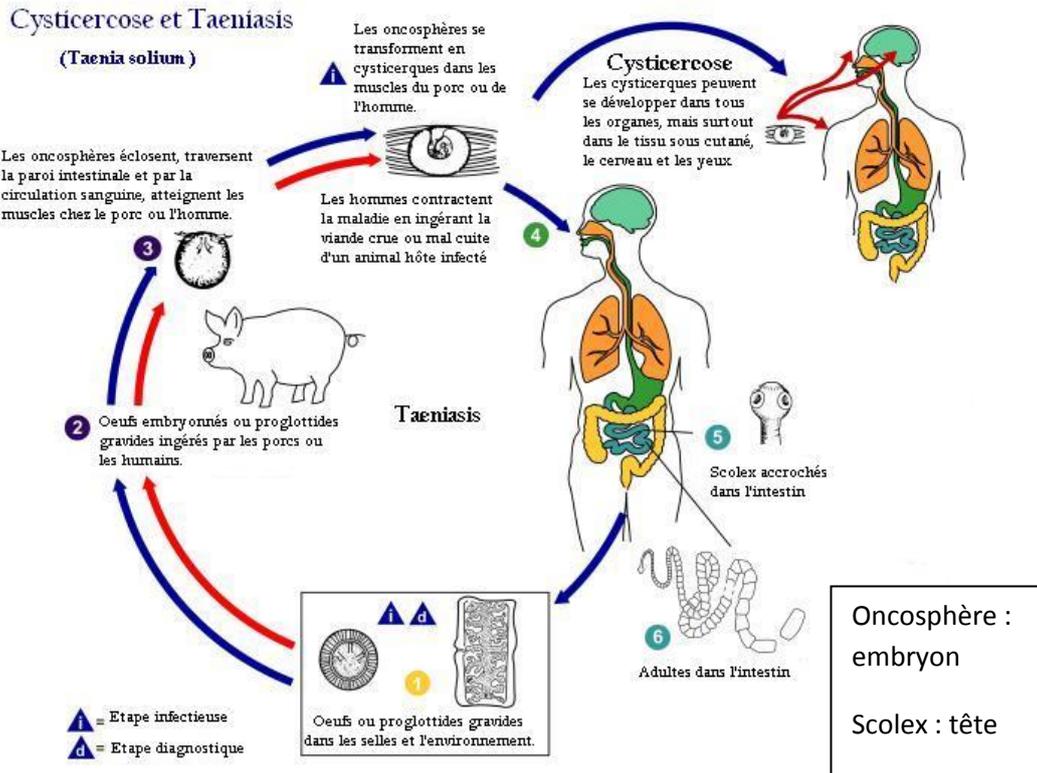


Figure 3 : Cycle du taeniasis et de la cysticerose

1.1.3. Epidémiologie

Selon l'OMS, 2,5 à 5 millions de personnes sont porteuses du ver adulte et 50 millions de larves cysticerques ; la cysticerose serait responsable de 50 000 décès par an [39]. Le parasite est principalement présent dans les pays en développement (Amérique latine, Afrique, Asie). Cependant, l'immigration entraîne la dissémination de la maladie en Amérique du Nord et en Europe, avec des foyers endémiques présents en Espagne, Portugal et aux Etats-Unis.

1.1.4. Clinique

Les cysticerques sont présents dans les tissus du corps humain, mais plus particulièrement dans l'œil, le cerveau, les muscles et la peau. Mises à part les localisations oculaire et cérébrale, les infections sont souvent bénignes voire asymptomatiques. Au bout d'un certain temps le cysticerque se calcifie, cela est observable par radiographie.

La neurocysticerose (60 à 90% des cas) présente différents signes cliniques selon la localisation du parasite :

- localisation parenchymateuse : épilepsie
- localisation sous-arachnoïdienne : hypertension intracrânienne avec forte mortalité
- localisation ventriculaire : hypertension intracrânienne et hydrocéphalie
- localisation médullaire : arachnoïdite et myélite transverse (maladie inflammatoire démyélinisante de la moelle épinière) [38]

Cette forme clinique entraîne 2,2% de mortalité environ [40].

Dans l'œil (1 à 3% des cas) on peut observer un décollement rétinien, une hémorragie (si localisation proche de la rétine), une uvéite (parasite situé dans le vitré) [41].

1.1.5. Diagnostic

Il est possible de réaliser un sérodiagnostic via la recherche d'anticorps dirigés contre le parasite ; pour cela on utilise principalement la technique ELISA.

L'examen biopsique est la technique de choix pour les cysticercoses extra-neuronales.

L'imagerie (IRM, tomodensitométrie) est très utilisée pour diagnostiquer la forme neuronale [37].

Un examen ophtalmologique est nécessaire chez toute personne atteinte de cysticercose afin d'écartier l'atteinte oculaire [42].

1.1.6. Thérapeutique

Le traitement repose sur 2 molécules :

- albendazole : 15 mg/kg/j pendant 8 jours

- praziquantel : 50 mg/kg/j pendant 15 jours suivi d'une 2^e cure 30 à 40 jours plus tard

Ces médicaments peuvent entraîner une poussée d'hypertension intracrânienne, due à une lyse parasitaire intense ; il faut donc associer en prévention des corticoïdes.

L'albendazole est préconisé en première intention car la durée de traitement est plus courte que celle du traitement par praziquantel, et il est plus efficace. Un traitement anticonvulsivant permet de prévenir ou traiter les crises épileptiques [43].

La chirurgie est utilisée dans les formes oculaires et neurologiques graves.

1.1.7. Prévention

Plusieurs mesures peuvent empêcher l'infection et sa dissémination :

- traitement des sujets humains et animaux infectés

- mise en place d'une éducation sanitaire dans les pays endémiques

- inspection vétérinaire porcine improvisée et cuisson de la viande suffisante [166]

1.1.8. Objectif

L'OMS souhaite éliminer la maladie d'ici 2020 mais les moyens d'action restent insuffisants, dus au manque de financement [167].

1.2. **L'échinococcose**

1.2.1. Nature du germe

L'échinococcose est une zoonose causée par des taenias du genre *Echinococcus*.

Elle se décline sous 4 formes :

- l'échinococcose cystique, ou hydatidose, due à *Echinococcus granulosus*

- l'échinococcose alvéolaire, due à *Echinococcus multilocularis*

- l'échinococcose polycystique, due à *Echinococcus vogeli*

- l'échinococcose unicystique, due à *Echinococcus oligarthrus*

Au niveau médical et de la santé publique, les 2 principales formes cliniques de la parasitose sont l'échinococcose cystique et l'échinococcose alvéolaire [44].

1.2.2. Cycle

a. Hydatidose

Le cycle se déroule entre un hôte intermédiaire (herbivore (mouton principalement), omnivore, et accidentellement l'homme) et un hôte définitif (un canidé). L'hôte intermédiaire se contamine en ingérant des embryophores (œufs embryonnés) présents dans l'environnement. Une

fois absorbé, l'embryon se dirige vers le foie et les poumons ; il migre parfois dans d'autres organes. Là, l'embryon devient un kyste hydatique.

Lorsque le canidé dévore les viscères de l'hôte intermédiaire il est contaminé par le kyste. Dans l'intestin canin, le kyste évolue en larve adulte. Elle libère des anneaux dans l'environnement, donnant naissance à des embryons.

L'homme se contamine par voie directe (par caresse ou léchage si le chien est l'hôte définitif) ou par voie indirecte (aliments, sols souillés).

b. Echinococcose alvéolaire

Le cycle met habituellement en jeu un rongeur (hôte intermédiaire) et un renard (hôte définitif), l'homme étant un hôte accidentel qui se contamine en consommant des fruits ou végétaux souillés par les déjections de renard. La forme larvaire du taenia se développe principalement dans le foie de l'hôte intermédiaire où elle donne naissance à plusieurs protoscolex. L'hôte définitif se contamine en mangeant l'hôte intermédiaire infesté. Le protoscolex va se transformer dans l'intestin grêle de celui-ci.

L'hôte intermédiaire se contamine en ingérant des embryophores émis dans les fèces de l'hôte définitif [45].

1.2.3. Epidémiologie

La maladie toucherait environ 1 million de personnes dans le monde, la plupart étant de type cystique. L'hydatidose est présente sur tous les continents alors que l'échinococcose alvéolaire est située dans l'hémisphère Nord, en Chine, Russie, Amérique et Europe du Nord. On recense une dizaine de cas chaque année en France.

En zone endémique l'hydatidose a une prévalence de 5 à 10% et peut toucher 20 à 95% des animaux d'élevage, en Amérique du Sud plus particulièrement. La prévalence est plus élevée dans les zones rurales où des animaux plus âgés sont abattus.

Le taux de mortalité de l'hydatidose serait de 2,2% et 6,5% des cas rechutent après intervention chirurgicale [168]. La mortalité de l'échinococcose alvéolaire est plus importante si la maladie n'est pas prise en charge à temps, avec une diminution de l'espérance de vie pouvant atteindre 20 ans [46].

1.2.4. Clinique

a. Hydatidose

Les manifestations cliniques apparaissent plusieurs années après l'infection. La découverte de la parasitose est parfois fortuite (lors d'une radiographie ou une échographie). Le foie est l'organe le plus touché (70% des cas) suivi du poumon (20%), mais tous les viscères peuvent être infectés :

a. Kyste hépatique : la forme habituelle se présente sous la forme d'une hépatomégalie indolore. Elle peut se compliquer par :

- apparition d'un abcès car le contenu du kyste s'infecte
- formation d'une fistule kysto-biliaire qui entraîne douleurs abdominales, septicémie
- compression des voies biliaires ou des veines sus-hépatiques avec ictère [47]

b. Kyste pulmonaire : elle peut être asymptomatique ou symptomatique avec une vomique hydatique, hémoptysie, toux, dyspnée. Elle peut se compliquer d'une infection pulmonaire [48].

c. Autres localisations : le kyste peut également se loger dans les os, le cœur, le cerveau [47].

b. Echinococcose alvéolaire

On observe une période d'incubation comprise entre 5 et 15 ans pendant laquelle se développe une lésion d'aspect tumoral au niveau hépatique. Les signes cliniques comprennent une perte de poids, des douleurs abdominales, un malaise général ainsi que des signes d'insuffisance hépatique (ictère).

Les larves peuvent aller dans d'autres organes, proches du foie (la rate) ou plus éloignés (le cerveau). En l'absence de traitement, l'évolution est fatale [49].

1.2.5. Diagnostic

a. Hydatidose

L'échographie est la technique de choix pour diagnostiquer la maladie : elle est utilisée pour préciser la taille, la localisation et le nombre de kystes ; on l'utilise aussi en suivi thérapeutique.

Le diagnostic direct peut s'effectuer sur une vomique hydatique, une aspiration de liquide hydatique ; il met en évidence le scolex ou des membranes.

La sérologie repose sur la recherche d'anticorps : elle permet surtout un suivi de l'efficacité ou non du traitement [49].

b. Echinococcose alvéolaire

L'échographie permet de faire le diagnostic.

La biopsie permet de faire le diagnostic différentiel entre l'infection et un hépatocarcinome ; dans les régions où sévissent les 2 types d'échinococcose, on utilise la biologie moléculaire (PCR) ou la recherche d'anticorps spécifiques afin de poser le diagnostic de certitude [49] [50].

1.2.6. Thérapeutique

a. Hydatidose

Hydatidose hépatique : le traitement repose sur la chirurgie, avec le choix d'éliminer le kyste et sa cavité (mais risques opératoires) ou bien de laisser la cavité (plus facile à réaliser mais risque de complications).

Il est possible de réaliser une PAIR (ponction-aspiration-injection et ré-aspiration) qui consiste à ponctionner le kyste, aspirer le liquide hydatique, injecter un scolicide puis l'aspirer. Cette opération est associée à la prise d'albendazole à la dose de 15 mg/kg/j, qui sera poursuivie plusieurs mois.

Pour les autres localisations, on utilise la chirurgie associée à l'albendazole.

Le taux de mortalité post-opératoire est de 2,2% en moyenne et 6,5% des patients rechutent après l'intervention [51] [169].

b. Echinococcose alvéolaire

Afin de soigner cette forme d'échinococcose, de la chirurgie est pratiquée (résection, transplantation hépatique) ; si la lésion est confinée à quelques endroits, la guérison est possible. Dans tous les cas, un traitement par albendazole est systématiquement prescrit. Il bloque l'assimilation du glucose par les larves. La dose administrée est de un comprimé de 800 mg 2 fois par jour si le poids est supérieur à 60 kg et 15 mg/kg/j si le poids est inférieur à 60 kg. Ce traitement est le plus souvent pris à vie, sauf si la chirurgie est efficace [51] [169].

1.2.7. Prévention

a. Hydatidose

Elle repose sur différents outils :

- vermifugation des chiens domestiques
- réduction de la promiscuité avec les chiens

- surveillance de l'abattage des animaux et destruction de leurs viscères
- abattage des moutons âgés
- surveillance des personnes à risque (agriculteurs, bergers, chasseurs) [168]

b. Echinococcose alvéolaire

Les actions de prévention sont difficiles à mettre en place car des animaux sauvages sont les hôtes définitifs du parasite. La vermifugation régulière des animaux domestiques en contact avec des mammifères contaminés donne de bons résultats, de même que le déparasitage d'animaux sauvages à l'aide d'appâts [168].

1.2.8. Objectif

L'OMS aide les pays à mettre en œuvre des stratégies de lutte contre l'hydatidose d'ici 2020. Un vaccin contenant un antigène du taenia donne de bons résultats chez des agneaux d'après les tests réalisés, il est possible qu'il soit utilisé à grande échelle pour éviter l'infection via les agneaux.

La Chine a entrepris de prévenir et traiter l'échinococcose dans le cadre de son développement et souhaite attirer l'attention de ses pays voisins sur la gravité de la maladie [168].

1.3 Les distomatoses ou trématodoses d'origine alimentaire

1.3.1. Nature du germe

Les distomatoses ou trématodoses d'origine alimentaire sont des maladies dues à des plathelminthes, les trématodes ou douves. Ce sont des zoonoses dont l'homme est un hôte accidentel. Les espèces les plus répandues sont *Clonorchis*, *Opisthorchis*, *Fasciola* et *Paragonimus* [52].

1.3.2. Cycle

Les hommes s'infectent en consommant des végétaux, crustacés ou poissons crus ou insuffisamment cuits contenant des larves. Le cycle comporte généralement 2 hôtes intermédiaires [Tableau 4].

Maladie	Agent infectieux	Contracté par la consommation de	Hôte intermédiaire 1	Hôte intermédiaire 2	Hôte final naturel de l'infection
Clonorchiose	<i>Clonorchis sinensis</i>	Poisson	Mollusque d'eau douce	Poisson d'eau douce	Chiens et autres carnivores mangeurs de poisson
Opisthorchiase	<i>Opisthorchis viverrini</i>	Poisson	Mollusque d'eau douce	Poisson d'eau douce	Chats et autres carnivores mangeurs de poisson
Fasciolose	<i>Fasciola hepatica</i> , <i>F. gigantica</i>	Végétaux aquatiques	Mollusque d'eau douce	Néant	Ovins, bovins et autres herbivores
Paragonimose	<i>Paragonimus spp.</i>	Crustacés (crabes et écrevisses)	Mollusque d'eau douce (Limnée)	Crustacés	Chats, chiens et autres carnivores mangeurs de crustacés

Tableau 4 : Caractéristiques épidémiologiques des trématodoses d'origine alimentaire

L'homme se contamine par ingestion de l'hôte intermédiaire 2. Pour la fasciolose qui ne nécessite pas de 2^e hôte, la transmission à l'homme se fait par la consommation de végétaux (cresson, mâche, pissenlit) dans lesquels on trouve les larves [170].

1.3.3. Epidémiologie

En 2005 on estimait le nombre de personnes atteintes d'une trématodose à 56 millions, et environ 7000 décès. Plus de 70 pays ont recensé des cas de trématodoses, la majorité de ces pays sont situés en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud [170].

1.3.4. Clinique

Les infections légères sont le plus souvent asymptomatiques et passent inaperçues. En revanche une charge parasitaire élevée provoque un malaise général et des douleurs vives, au niveau abdominal notamment.

Les infections chroniques provoquent différents symptômes, qui dépendent de l'organe touché.

- Clonorchiose et opisthorchiase : dans le tube digestif les larves libèrent des douves qui remontent dans les canalicules biliaires du foie. Les douves pondent environ un mois après. La phase de migration est asymptomatique. Les vers adultes vivant dans le foie provoquent une inflammation ainsi qu'une fibrose des tissus adjacents. Cela peut entraîner une angiocholite, une pancréatite voire un cholangiocarcinome, tumeur de mauvais pronostic [52].

- Fasciolose : les larves migrent dans le foie puis au bout de 8 semaines (elles sont alors devenues adultes) elles gagnent les canaux biliaires. La présence des larves au niveau hépatique peut provoquer une hépatomégalie modérée douloureuse. La présence des adultes dans les canaux biliaires entraîne une obstruction avec angiocholite, ictère, pancréatite, fibrose [52].

- Paragonimose : après ingestion par l'homme au niveau intestinal, les formes larvaires vont se loger dans les poumons pour continuer leur maturation. Les signes cliniques observés sont une toux persistante avec hémoptysies, douleurs thoraciques, dyspnée.

Les vers peuvent migrer dans d'autres organes ; au niveau du cerveau cela peut provoquer une méningo-encéphalite [52].

1.3.5. Diagnostic

Le diagnostic diffère selon la nature du parasite :

- Clonorchiose et opisthorchiase :

- recherche des œufs dans les selles ;
- techniques immunologiques avec recherche d'anticorps ou d'antigènes par ELISA [52] [53]

- Fasciolose :

- mise en évidence des œufs dans les selles, dans le liquide duodéal ;
- techniques immunologiques : ELISA (recherche d'anticorps et antigènes), immunoélectrophorèse [52] [54]

- Paragonimose : recherche d'œufs dans les crachats [52]

1.3.6. Thérapeutique

La lutte contre ces parasites consiste à réduire les risques d'infestation et maîtriser la morbidité en administrant un traitement préventif aux populations à risque. Les médicaments sont pris par voie orale.

Les traitements recommandés et leur posologie selon les parasites en cause sont décrits dans le tableau 5.

Maladie	Médicaments recommandés et posologie	Stratégie recommandée
Clonorchiose et Opisthorchiase	Praziquantel: 25 mg/kg trois fois par jour pendant 2 à 3 jours consécutifs	Prise en charge individuelle des cas: – traiter tous les cas confirmés – dans les zones d'endémie : traiter tous les cas suspects
	Chimiothérapie préventive: Praziquantel : 40 mg/kg en une seule prise	Chimiothérapie préventive: – dans les districts où la prévalence de l'infestation est $\geq 20\%$, traiter tous les habitants pendant 12 mois – dans les districts où la prévalence de l'infection est $< 20\%$, traiter tous les habitants tous les 24 mois, ou ne traiter que les personnes déclarant manger régulièrement du poisson cru, tous les 12 mois
Fascioliose	Triclabendazole: –10 mg/kg en une seule prise (une double dose de 20mg/kg peut être administrée en cas d'échec du traitement)	Prise en charge individuelle des cas : – traiter tous les cas confirmés – dans les zones d'endémie: traiter tous les cas suspects
	Chimiothérapie préventive: Triclabendazole: 10 mg/kg en une seule prise	Chimiothérapie préventive: dans les sous-districts, les villages ou les communautés où les cas de fasciolose semblent groupés : traiter tous les enfants d'âge scolaire (5-14 ans) ou tous les habitants, tous les 12 mois
Paragonimose	- Triclabendazole: 2 x 10 mg/kg le même jour	Prise en charge individuelle des cas : – traiter tous les cas confirmés – dans les zones d'endémie: traiter tous les cas suspects
	- Praziquantel: 25 mg/kg trois fois par jour pendant trois jours	
	Chimiothérapie préventive: Triclabendazole : 20 mg/kg en une seule prise	Chimiothérapie préventive: dans les sous-districts, les villages ou les communautés où les cas de paragonimose semblent groupés : traiter tous les habitants tous les 12 mois

Tableau 5 : Traitements des trématodose et stratégies recommandés

1.3.7. Prévention

La prévention repose sur le changement d'habitudes alimentaires (ne plus consommer de plantes sauvages dans le cas de la fasciolose), l'éducation sanitaire, le dépistage et la chimioprophylaxie.

1.3.8. Objectif

L'OMS promeut la chimiothérapie préventive afin d'éviter les cancers des voies biliaires. A ce titre elle a négocié avec le laboratoire Novartis l'envoi gratuit aux pays demandeurs de doses de Triclabendazole pour lutter contre la fasciolose humaine et la paragonimose.

En 2015 600 000 personnes dans le monde ont été traitées contre les trématodoses d'origine alimentaire [170].

1.4. La schistosomiase ou bilharziose

1.4.1 Nature du germe

La schistosomiase ou bilharziose est une maladie parasitaire chronique due à des vers plats hématophages appelés schistosomes ou bilharzies. Il existe 2 formes principales de schistosomiase: intestinale et urogénitale, provoquées par 6 espèces en majorité :

- bilharziose intestinale : *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* et *S. mekongi*
- bilharziose urogénitale : *S. haematobium*, *S. intercalatum* et *S. guineensis* [171]

1.4.2. Cycle

L'infection se transmet lorsque des gens atteints de bilharziose contaminent les sources d'eau douce avec leurs excréments ou avec leurs urines contenant des œufs.

Les œufs éliminés ne peuvent poursuivre leur évolution que dans l'eau douce : ils libèrent les embryons (miracidiums) qui pénètrent dans des mollusques gastéropodes, hôtes intermédiaires. Les embryons évoluent en sporocystes mères qui donnent naissance à des larves ou furcocercaires. Les larves quittent les mollusques, nagent à la surface des eaux à la recherche des hôtes définitifs (homme ou animal qui se baigne) chez lesquels elles pénètrent par voie transcutanée.

Dans le corps humain les larves gagnent le territoire mésentérique inférieur et deviennent adultes. Les femelles pondent des œufs dans les veinules des organes profonds. Certains œufs sortent de l'organisme par les matières fécales ou l'urine, et le cycle de vie parasitaire se poursuit. D'autres sont piégés dans les tissus de l'organisme, provoquant une réaction immunitaire et des lésions évolutives dans les organes [171] [55].

S. haematobium, *S. guineensis* et *S. intercalatum* sont des parasites strictement humains. Les autres espèces sont des zoonoses, elles peuvent infecter différents mammifères [56] [57] [58] [59].

1.4.3. Epidémiologie

Les parasites vivent dans les zones tropicales et subtropicales, où la température est comprise entre 26 et 30°C. Les populations touchées sont celles qui n'ont pas accès à une eau de boisson salubre et à un assainissement suffisant.

En 2014, l'OMS estimait que 258 millions de personnes nécessitaient un traitement préventif dans le monde. Entre 20 000 et 200 000 décès sont recensés tous les ans. L'Afrique recense 90% des cas de bilharziose. Les zones d'infection sont, pour la plupart, des zones de grands aménagements hydro-agricoles.

S. mekongi et *S. japonicum* sont présents en Asie de l'Est (Indonésie, Laos, Cambodge, Philippines) [171].

1.4.4. Clinique

Il y a 3 phases d'évolution de la maladie :

-phase de contamination : correspond à la pénétration des furcocercaires. Elle passe souvent inaperçue, mais peut entraîner un tableau de "dermatite des nageurs" (érythème cutané allergique avec prurit, urticaire) survenant 15 à 30 minutes après le bain infestant. Elle ne dure pas plus de 48 heures.

-phase d'invasion : après une période muette de 2 à 10 semaines suivant la contamination, surviennent les manifestations immuno-allergiques : prurit, arthralgie, myalgie, poussée d'urticaire, accompagnées par un malaise général (asthénie, fièvre, céphalées, anorexie) nommé « fièvre des safaris ». Cela est dû à la maturation des schistosomules (premier stade larvaire endogène des schistosomes) et à la migration dans la circulation sanguine.

-phase d'état : elle survient 2 mois après la contamination. Les symptômes dépendent du lieu de ponte des femelles et sont causés par les œufs.

La schistosomiase intestinale provoque crises de diarrhées en alternance avec constipation, douleurs abdominales, apparition de sang dans les selles voire sténose rectale ou colique.

La bilharziose uro-génitale provoque une atteinte vésicale avec hématurie, accompagnée de douleurs mictionnelles, pollakiurie ; des crises de colique néphrétique se déclarent parfois.

On observe couramment une fibrose de la vessie et de l'urètre, ainsi que des lésions rénales dans les cas avancés, voire un cancer de la vessie. La femme peut présenter des lésions génitales, des saignements du vagin, des dyspareunies et des nodules dans la vulve. Chez l'homme, la maladie peut provoquer une pathologie des vésicules séminales, de la prostate et d'autres organes. A terme la stérilité est possible.

Le parasite peut migrer dans différents organes et provoquer une inflammation granulomateuse et une fibrose qui évoluent selon différentes manifestations cliniques :

- dans le foie : hépatomégalie, hypertension portale, splénomégalie
- dans le cerveau : encéphalite, délires, déficiences visuelles, convulsions, déficit moteur
- dans le rein : glomérulonéphrite [60] [61]

1.4.5. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie repose sur plusieurs éléments :

- épidémiologiques : suspicion chez un patient revenant d'une zone d'épidémie, notion de baignade
- cliniques : sang dans les selles, fièvre des safaris
- biologiques : hyperéosinophilie, sérologie

Phase d'invasion : on recherche les anticorps par IFI ou ELISA.

Phase d'état : recherche d'œufs dans les urines et les selles, examen anatomo-pathologique d'une biopsie rectale, vésicale, hépatique.

On réalise également une échographie abdominale (bilharziose intestinale) ou urogénitale (bilharziose uro-génitale) [61] [172].

1.4.6. Thérapeutique

La bilharziose doit être traitée pour éviter les complications. Le traitement ne doit pas être commencé en phase d'invasion car il peut aggraver la symptomatologie.

Le praziquantel (Biltricide®) est efficace sur toutes les schistosomes adultes et les schistosomules de 2 jours. Il doit être prescrit à la dose de 40 mg/kg per os en 1 à 2 prises mais en un

seul jour, soit 4 comprimés de 600 mg chez l'adulte, dans les bilharzioses à *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. guineensis* et *S. intercalatum*, et à 60 mg/kg dans les bilharzioses à *S. japonicum* et *S. mekongi*.

Une corticothérapie peut être administrée préalablement au traitement anti-bilharzien en phase d'invasion dans la forme aiguë immuno-allergique et dans les neurobilharzioses ; elle peut aussi être réalisée si le traitement par praziquantel provoque une réaction immunitaire due à la lyse parasitaire [61].

Le suivi de l'efficacité du traitement repose sur la parasitologie, la sérologie et l'échographie. Après une élévation initiale du taux d'anticorps dans les 2 ou 3 mois, on note une décroissance lente et une négativation des réactions sérologiques en 10 à 12 mois. Bien entendu, les oeufs doivent être morts ou avoir disparu des urines ou des selles et les signes cliniques doivent cesser.

Un traitement chirurgical peut être proposé si le traitement médical n'a pas fait régresser les lésions. Selon les cas, il est possible de faire une résection avec réimplantation de l'uretère, une néphrectomie, une ligature des varices oesophagiennes, une anastomose porto-cave, une splénectomie en cas d'hypersplénisme... [173]

1.4.7. Prévention

La lutte contre la schistosomiase repose sur le traitement à grande échelle des groupes de population à risque par du praziquantel à 40 mg/kg en 1 à 2 prises, l'accès à l'eau potable, l'amélioration de l'assainissement, l'éducation sanitaire et la lutte contre les gastéropodes.

La fréquence du traitement est déterminée par la prévalence de l'infection chez les enfants d'âge scolaire. Dans les zones de forte transmission, les traitements devront avoir lieu tous les ans pendant plusieurs années. Le suivi est indispensable pour déterminer l'impact des mesures de lutte. Au niveau individuel, il est recommandé de ne pas se baigner en eaux douces ou saumâtres stagnantes [171].

1.4.8. Objectif

Le Plan Stratégique pour la schistosomiase de l'OMS a pour buts de lutter contre la morbidité due à la schistosomiase, à l'éliminer en tant que problème de santé publique, et à interrompre sa transmission, et ce d'ici 2025 [174].

L'accès au praziquantel n'est pas suffisante : en 2013, 13,1% seulement des personnes ayant besoin du traitement en ont bénéficié. Les partenaires de l'OMS ont promis de fournir des quantités de médicaments afin de traiter 100 millions d'enfants par an. [171]

2. Infections à nématodes

Les nématodes sont des vers ronds non segmentés.

2.1. La dracunculose ou maladie du ver de Guinée

2.1.1. Nature du germe

La maladie du ver de Guinée ou dracunculose est causée par les femelles du nématode *Dracunculus medinensis*, de la famille des *Spirurida* [62].

2.1.2. Cycle

Après ingestion par un crustacé d'eau douce du genre Cyclops, le parasite évolue et devient infestant. L'homme se contamine en ingérant de l'eau de boisson contenant le crustacé. La digestion

du crustacé dans l'estomac libère les larves qui migrent dans l'intestin. Les mâles sont détruits mais les femelles se transforment en vers qui peuvent atteindre un mètre de longueur.

Un an après l'infestation, le ver migre au niveau sous-cutané - au niveau du bas de la jambe dans 90% des cas - et forme une phlyctène (bulle dermatologique formée suite à l'accumulation de liquide dans l'épiderme) qui éclate et laisse apparaître l'extrémité antérieure du ver. Cela provoque une brûlure que les malades tentent d'apaiser en trempant la zone infestée dans l'eau ; or en présence d'eau, le ver libère des larves, et ce jusqu'à la mort du parasite [63].

2.1.3. Epidémiologie

On estimait à 3,5 millions le nombre de malades dans les années 1980, répartis dans 20 pays situés principalement en Afrique sahélienne. En 2015, il y a 22 malades notifiés, situés au Tchad, Éthiopie, Mali, et Soudan du Sud. La dracunculose est rarement mortelle mais peut être handicapante pendant plusieurs mois.

La maladie touche principalement les zones de campagne isolées qui dépendent pour l'eau de boisson de points d'eau non aménagés tels que des mares, des étangs [175].

2.1.4. Clinique

La phase d'invasion qui correspond à la maturation du ver femelle dure environ une année ; elle est asymptomatique. Parfois le ver se calcifie et meurt sans provoquer de symptômes.

L'infection se manifeste lorsque la partie antérieure du ver apparaît à travers la peau et provoque une phlyctène accompagnée d'une brûlure, qui amène le sujet à plonger la lésion dans l'eau. La phlyctène se rompt et provoque l'apparition d'une ulcération de 10 mm de diamètre, au fond de laquelle le ver est visible. Celui-ci peut être de longueur comprise entre 60 cm et 1 mètre [figure 4]. Cette ulcération concerne majoritairement la cheville, mais elle peut aussi se manifester dans n'importe quelle partie du corps, voire dans la plèvre ou le péricarde [62]. Les douleurs peuvent durer 12 à 18 mois après l'émergence du ver chez 28% des patients [64].

Les complications les plus fréquentes sont : arthrite, paralysie de la moelle épinière, tétanos [62].



Figure 4 : Emergence du ver de Guinée au niveau de la cheville après maturation

2.1.5. Diagnostic

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du ver adulte au fond de l'ulcération [176].

2.1.6. Thérapeutique

Les traitements antiparasitaires ne sont pas efficaces [65]. La seule méthode qui a fait ses preuves est l'extraction du ver en l'enroulant progressivement et sans brutalité autour d'un bâtonnet ou d'une allumette [Figure 5].

Un traitement antibiotique est parfois délivré en cas de suspicion d'une surinfection ou d'une absence de protection du tétanos [63].



Figure 5 : Extraction traditionnelle de la femelle de *D. medinensis*

2.1.7. Prévention

La prophylaxie repose sur plusieurs éléments :

- la filtration de l'eau de boisson ou son ébullition pour tuer les Cyclops [66]
- la construction de puits à margelle fermée pour éviter le contact direct des malades avec l'eau du puits
- la destruction des Cyclops par le Téméphos, un larvicide
- l'éducation sanitaire des populations
- le renforcement de la surveillance pour détecter tous les cas dans les 24 heures suivant l'apparition du ver
- la prévention de la transmission moyennant le traitement, le nettoyage et le bandage réguliers des lésions cutanées jusqu'à ce que le ver ait été totalement expulsé de l'organisme
- un accès plus large à des sources d'eau de boisson salubres pour éviter l'infection [67] [175]

2.1.8. Objectif

L'OMS mène une campagne d'éradication depuis 1981, qui porte ses fruits au vu du nombre de malades déclarés en 2015. Les pays peuvent être certifiés exempts de dracunculose par l'OMS : pour cela ils doivent avoir arrêté la transmission de l'infection et faire une surveillance active durant 3 ans qui ne doit pas voir l'émergence de nouveaux cas. A l'issue des 3 ans, l'OMS se rend dans le pays afin d'examiner les points d'eau et évaluer le risque de réintroduction de la maladie. A ce jour 198 pays sont certifiés exempts de dracunculose.

L'éradication reste difficile dans les 4 pays victimes du parasite du fait de l'insécurité et de l'inaccessibilité des zones rurales contaminées [175].

2.2. La filariose lymphatique ou éléphantiasis

2.2.1. Nature du germe

L'éléphantiasis ou filariose lymphatique est provoquée par des nématodes de la famille des Filaridés (les vers ressemblent à des fils). Il existe 3 types de vers :

- *Wuchereria bancrofti*, qui est responsable de 90% des cas
- *Brugia malayi*, qui est à l'origine de la plupart des cas restants
- *Brugia timori*, qui provoque aussi la maladie dans certains cas [68]

2.2.2. Cycle

Chaque ver passe par 2 stades afin de devenir infestant : un stade larvaire ou microfilaire et un stade adulte ou macrofilaire. Le passage de l'une à l'autre forme se fait via un hôte intermédiaire qui est un moustique femelle. Le moustique peut faire partie du genre des *Culex*, des *Anopheles*, des *Aedes*, des *Mansonia*.

Lors d'un repas sanguin, le moustique qui pique un hôte infesté ingurgite les microfilaires. Elles vont devenir infestantes à l'intérieur du moustique. Quand ce moustique pique l'hôte définitif, les microfilaires pénètrent à l'intérieur de celui-ci par voie cutanée et gagnent les vaisseaux lymphatiques pour y subir une nouvelle mue afin de devenir adultes. Ces derniers vivent 6 à 8 ans et produisent des millions de microfilaires (petites larves). Les microfilaires, émis par les filaires femelles, passent dans le sang avec une périodicité variable suivant les espèces et les souches. La périodicité de *W. bancrofti* est surtout nocturne [69] [70] [177].

2.2.3. Epidémiologie

Les parasites sévissent dans 73 pays, principalement en Afrique et en Asie. 1,10 milliard de personnes sont sous le joug de la maladie, 120 millions en sont infectées dont un tiers ont un handicap ou une déformation (cette maladie est la 2^e cause de handicap dans le monde après les maladies mentales).

On estime que 25 millions d'hommes ont des maladies génitales et 15 millions de personnes souffrent de lymphoedème [177].

2.2.4. Clinique

La filariose peut prendre une forme asymptomatique (la plus fréquente), aigüe ou chronique.

La forme asymptomatique ne montre pas de signes extérieurs d'infection. Elle provoque néanmoins des dommages aux niveaux rénal et lymphatique, et affaiblit le système immunitaire. Certains porteurs peuvent transmettre l'infection [71].

La forme aigüe est caractérisée par une inflammation de différents membres : on peut observer une lymphagite (inflammation des tissus lymphatiques), une funiculite (inflammation du cordon spermatique), une orchite-épididymite, des adénites. Ces symptômes régressent spontanément mais peuvent récidiver [71] [72].

Une dizaine d'années après la première crise, la filariose devient chronique, avec hydrocèle (épanchement de liquide au niveau testiculaire), lymphoedème (gonflement des membres), varices lymphatiques, éléphantiasis (épaississement de la peau) qui peut siéger à tous les endroits du corps

mais qui est le plus souvent retrouvé au niveau génital, au niveau des seins et au niveau des membres inférieurs. Cela est très invalidant et difficile à supporter socialement [71] [Figures 6 et 7].



Figure 6 : Eléphantiasis du sein



Figure 7 : Eléphantiasis du scrotum chez un Burkinabe

Des infections bactériennes cutanées peuvent également se développer suite à la diminution de la réponse immunitaire due aux lésions. Elles jouent un rôle dans l'évolution péjorative de la maladie [71].

2.2.5. Diagnostic

Il existe plusieurs méthodes permettant d'établir un diagnostic direct :

- le ver adulte est observé par échographie scrotale [73]
- recherche des microfilaries dans le sang circulant par frottis ; le prélèvement doit tenir compte de la périodicité d'émission des microfilaries dans la circulation générale (prélèvement nocturne pour l'espèce *W. bancrofti* par exemple).
- recherche d'ADN par PCR-ELISA : nécessite la présence d'au moins une microfilarie dans le sang [68]

La recherche d'antigènes par immunochromatographie est utilisée comme outil d'évaluation et de contrôle dans les programmes de lutte contre la maladie, cette technique est très facile à mettre en œuvre et donne un résultat en quelques minutes [74].

2.2.6. Traitement

Le traitement antiparasitaire est indiqué chez les patients asymptomatiques présentant une microfilarémie et ceux pour qui la maladie est cliniquement parlante en phase de début. Ces médicaments ne doivent pas être administrés lors d'un épisode aigu.

3 médicaments sont microfilacides :

- Notezine® (citrate de diéthylcarbamazine ou DEC) : le traitement peut provoquer de l'asthénie, des réactions allergiques

- Mectizan® (ivermectine), antibiotique de la famille des macrolides : l'ivermectine est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 5 ans et chez la femme enceinte ou allaitante. En France, elle a l'AMM pour le traitement de la microfilarémie à *W. bancrofti*.

- Zentel® (albendazole)

Ces médicaments éliminent les microfilaires donc permettent d'éviter la propagation de la maladie, mais n'agissent pas sur les formes adultes des parasites [177].

Il existe plusieurs schémas thérapeutiques :

- une dose unique d'albendazole 400 mg par voie orale associée à une dose unique d'ivermectine à 150-200 µg/kg par voie orale dans les régions où l'onchocercose est présente (l'ivermectine agit également contre cette parasitose)

- une dose unique d'albendazole 400 mg associée à une dose unique de diéthylcarbamazine 6 mg/kg par voie orale

- diéthylcarbamazine 6 mg/kg pendant 12 jours [178]

La doxycycline est un antibiotique macrofilicide : son efficacité s'explique par le fait que le parasite *W. bancrofti* nécessite pour son développement et sa survie des bactéries du genre *Wolbachia*, tuées par la doxycycline. En association avec l'albendazole lors d'une étude clinique, il a été observé de bons résultats [75]. Elle pourrait donc être prescrite en complément des traitements microfilaricides.

Les lésions qui peuvent servir de porte d'entrée aux infections doivent faire l'objet d'une hygiène et d'une antiseptie rigoureuses. Les infections aiguës doivent être soignées par antibiothérapie. Le drainage et la contention permettent de réduire la taille des lymphoedèmes.

La chirurgie est utilisée pour traiter l'éléphantiasis touchant les organes génitaux ou effectuer une exérèse de l'hydrocèle [76] [179].

2.2.7. Prévention

La prophylaxie repose sur l'utilisation de moustiquaires enduites d'insecticides, la pulvérisation d'insecticides dans les habitations, l'élimination des gîtes larvaires mais également sur l'administration de médicaments.

Le traitement à grande échelle fait appel à une dose unique de 2 médicaments, administrée chaque année à l'ensemble des populations à risque, selon le schéma suivant : albendazole (400 mg), en association avec de l'ivermectine (150 à 200 µg/kg) ou du DEC (à raison de 6 mg/kg). Cela permet d'éliminer les microfilaires contenues dans le sang et d'empêcher la propagation de l'infection. Le traitement est dispensé pendant 4 à 6 ans ; il peut ainsi interrompre le cycle de transmission du parasite. Entre 2000 et 2014, 5,63 milliards de traitements ont été délivrés à une population cible composée d'environ 1 milliard d'individus dans 63 pays ; cela a réduit la transmission de la maladie de 43% [177].

2.2.8. Objectif

Le Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique, lancé en 2000 par l'OMS, a pour objectif d'éliminer la filariose lymphatique en tant que problème de santé publique en 2020. Lors de la mise en place du programme en 2000, 81 pays étaient considérés endémique de la maladie. Actuellement la maladie est présente dans 73 pays, dont 18 ont arrêté la délivrance de

traitements suite aux succès des stratégies mises en œuvre. Ils font l'objet de surveillance afin de s'assurer de l'arrêt de la transmission de la pathologie.

Le programme de l'OMS demande également de réduire les incapacités causées par la maladie. Cela implique d'utiliser les médicaments, la chirurgie, de donner des conseils d'hygiène [177].

2.3. L'onchocercose ou cécité des rivières

2.3.1. Nature du germe

L'onchocercose ou cécité des rivières est une filariose cutanée causée par le nématode *Onchocerca volvulus* [77].

2.3.2. Cycle

Le cycle du parasite met en jeu un hôte intermédiaire, une mouche de la famille des Simulies, et un hôte définitif, l'homme.

Le nématode vit dans les zones fertiles le long des rivières où il pond ses œufs. Il entre en contact avec la simulie qui vit également près des terres fertiles et bien arrosées. Lorsque la mouche fait un repas de sang, les larves pénètrent chez l'homme au niveau sous-cutané. Elles évoluent en forme adulte et pondent des œufs qui se transforment en microfilaries. Ces dernières se déplacent dans tout le corps, principalement dans les yeux et sur la peau.

Lors d'une pique de simulie, celle-ci ingère les microfilaries. Elles deviennent des larves et migrent au niveau de la tête et la trompe de la mouche [180] [Figure 8].

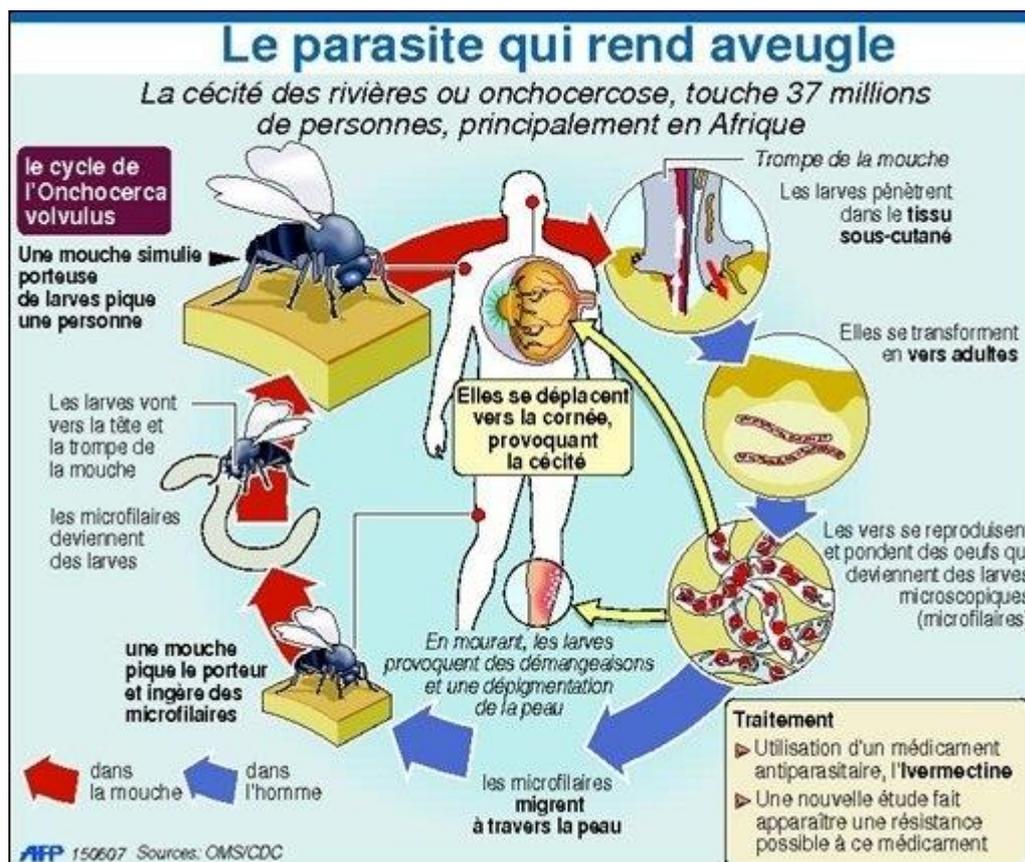


Figure 8 : Cycle de *Onchocerca volvulus*, responsable de l'onchocercose

2.3.3. Epidémiologie

Plus de 99% des cas d'onchocercose et de cécité d'origine onchocercarienne se situent en Afrique subsaharienne, dans 31 pays. Il y a quelques cas recensés au Yémen et dans 6 pays d'Amérique latine [181].

En 2007 il y avait 17,7 millions de personnes touchées par la maladie, dont 500 000 étaient déficientes visuelles et 270 000 aveugles. 123 millions de personnes sont menacées par la maladie [78].

L'onchocercose est la 2^e cause de cécité d'origine infectieuse après le trachome [182].

2.3.4. Clinique

La maladie touche principalement les yeux et la peau. La symptomatologie est due aux microfilaries qui se déplacent dans tout le corps au niveau sous-cutané et provoquent des réactions inflammatoires importantes, particulièrement quand elles meurent (elles vivent 1 à 2 ans).

Lorsque les microfilaries meurent, elles provoquent des démangeaisons, des prurits, une enflure et des lésions cutanées. Après un certain temps une dermatite peut apparaître : la peau perd son élasticité et se dessèche, elle peut également se dépigmenter en partie. Plus d'une centaine de nodules de différentes tailles peuvent apparaître sur la peau, ils sont indolores mais gênants. On appelle cela l'onchocercome.

Les personnes malades ont une faible estime d'elles-mêmes, sont victimes d'isolement social; les enfants ne peuvent pas se concentrer correctement à l'école du fait des démangeaisons [183].

Au niveau oculaire, des lésions apparaissent au niveau de l'iris, la cornée, la choroïde, la rétine et le nerf optique. Cela peut conduire à des déficiences visuelles voire à une cécité irréversible [79].

Jusqu'au milieu des années 70 (date du début des programmes de lutte contre la maladie), près de 50% des adultes étaient frappés de cécité dans certaines zones ; les gens abandonnaient les vallées fertiles par peur de contracter la maladie. Cela augmentait la pauvreté et la famine. [183]

2.3.5. Diagnostic

Le diagnostic est basé sur la biopsie cutanée exsangue (BCE) : on prélève un morceau de peau que l'on va observer au microscope afin de voir les microfilaries d'*Onchocerca volvulus*. Mais cette méthode est peu appréciée par les populations et moins sensible que les méthodes sérologiques.

La sérologie utilise ELISA après prélèvement sérique, mais il existe un risque de réaction croisée avec un antigène humain. La recherche d'antigènes dans les urines semble très sensible et sans risque de réaction croisée [78] [80].

2.3.6. Thérapeutique

Le traitement repose sur l'administration par voie orale d'une dose unique de Mectizan® (ivermectine) à la posologie de 200 µg/kg. L'ivermectine détruit les microfilaries mais pas les formes adultes, il est donc nécessaire de renouveler le traitement tous les semestres ou tous les ans pendant 16 à 18 ans afin de contrôler la maladie et éviter une résurgence de celle-ci [184].

2.3.7. Prévention

L'OMS a lancé en 1974 le programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP) en collaboration avec la Banque mondiale, le Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD) et l'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). Le programme a permis de protéger 30 millions de personnes potentiellement à risque d'être infectées, dans 11 pays. Jusqu'en 1987, date de donation de l'ivermectine par le laboratoire Merck, le programme consistait

en l'épandage par avion ou hélicoptère d'insecticide sur les zones de reproduction des simules afin de tuer les larves. L'OCP fut stoppé en 2002 ; à cette date le programme avait quasiment arrêté la transmission de la maladie dans tous les pays participants (sauf en Sierra Leone où l'OCP fut interrompu par une guerre civile pendant 10 ans). L'OCP fut très positif : 1 500 000 sujets infectés ont guéri et 600 000 cas de cécité furent évités [185].

En 1995, l'OMS lance le Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC), qui a pour but d'éliminer l'onchocercose en tant que problème de santé publique dans tous les pays africains d'endémie. Le traitement de l'onchocercose par l'ivermectine a été pratiqué jusqu'en 2015 dans 19 pays endémiques en Afrique. Plus de 90 millions de personnes ont reçu le traitement annuellement, protégeant ainsi une population de 115 millions de personnes à risque et prévenant plus de 40.000 cas de cécité. La stratégie principale utilisée dans le cadre de l'APOC est le traitement à l'ivermectine sous directives communautaires (TIDC) pour éliminer l'onchocercose. Le TIDC mise sur la participation active de la communauté ; il se concentre sur le transfert aux communautés de la responsabilité de la distribution de l'ivermectine – celles-ci décident comment, quand et par qui le traitement à l'ivermectine sera administré [186].

Le Programme d'élimination de l'onchocercose pour les Amériques (OEPA) a pour but d'éradiquer la maladie dans 6 pays d'Amérique latine ; en septembre 2015, l'onchocercose ne sévit plus qu'au Brésil et au Venezuela. Le programme a débuté en 1993 ; il repose sur l'administration de Mectizan 2 à 4 fois par an chez les populations à risque [187].

L'objectif principal des traitements de masse de l'onchocercose est de prévenir l'apparition de complications, mais les traitements répétés ont aussi un effet curatif entraînant une régression ou un ralentissement de la progression des lésions oculaires, et permettent de diminuer la quantité de larves présentes dans le corps humain.

2.3.8. Objectif

L'élimination de l'onchocercose est prévue en 2025 en Afrique. Elle était censée disparaître en 2015 en Amérique ; bien que l'objectif n'ait pas été atteint à cette date, il semble probable que d'ici 2020 cela soit réalisé [188].

2.4. Les géohelminthiases

2.4.1. Nature du germe

Les géohelminthiases sont causées par diverses espèces de parasites. Les principales espèces responsables qui infestent l'homme appartiennent à l'embranchement des nématodes : *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Necator americanus* et *Ancylostoma duodenale* (ces 2 derniers sont des ankylostomes) [189].

2.4.2. Cycle

Les géohelminthes sont transmis par les œufs présents dans les excréments des personnes infestées. Les vers adultes vivent dans les intestins, où ils pondent des milliers d'œufs chaque jour. Dans les endroits où les moyens d'assainissement sont insuffisants, ces œufs contaminent les sols et l'infestation se produit lors de l'ingestion d'œufs de ces vers. Il existe plusieurs cas de contamination:

- les œufs présents sur les légumes sont ingérés lorsque ces légumes ne sont pas soigneusement cuits, lavés ou épluchés ;
- les œufs sont ingérés lors de la consommation d'eau contaminée ;

- les œufs sont ingérés par les enfants qui jouent sur un sol infesté et mettent leurs mains à la bouche sans les avoir lavées.

Une fois ingérés, les œufs d'*A. lumbricoides* se transforment en larves et vont dans les poumons via la veine porte, puis migrent dans l'intestin grêle et deviennent adultes [81].

Les œufs de *T. trichuria* vont dans l'intestin grêle éclore, puis partent dans le gros intestin afin de devenir adultes [190].

La transmission directe d'une personne à l'autre ou l'infection à partir d'excréments frais est impossible car les œufs doivent se développer environ 3 semaines dans le sol avant d'acquérir un pouvoir infectieux. Comme les vers ne se multiplient pas dans l'organisme de l'homme, la réinfection ne peut être que le résultat d'un contact avec le ver à un stade infectieux dans l'environnement [189].

Pour les ankylostomes la transmission est différente : les œufs éclosent dans le sol et libèrent des larves qui, lorsqu'elles atteignent leur forme adulte, peuvent pénétrer dans la peau. L'infestation par les nématodes se produit lorsque les gens marchent pieds nus sur un sol contaminé.

2.4.3. Epidémiologie

Environ 1,5 milliard de personnes (21% de la population mondiale) sont atteintes d'une géohelminthiase. Celles-ci sévissent dans toutes les régions tropicales et subtropicales et surtout en Afrique subsaharienne, dans les Amériques, en Chine et en Asie orientale. Les géohelminthiases provoquent 120 000 décès par an [191].

Plus de 270 millions d'enfants d'âge préscolaire et plus de 600 millions d'enfants d'âge scolaire habitent dans des régions où la transmission de ces parasites est intensive [189].

2.4.4. Clinique

La présence et l'intensité des symptômes dépendent de la quantité de vers qui infestent la personne. L'infection est majoritairement asymptomatique.

En cas d'infestation importante, on peut observer douleurs abdominales, diarrhées, une fatigue ainsi que des hémorragies intestinales responsables d'anémie (hémorragies dues aux ankylostomes et à *T. trichuria*). La fatigue est due au fait que les vers se nourrissent de sang et diminuent l'absorption protéique.

Cette parasitose est particulièrement handicapante chez les enfants car elle peut entraîner des troubles de la croissance et du développement physique et cognitif, responsables de difficultés scolaires [189] [191].

2.4.5. Diagnostic

Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques de l'infection par les géohelminthiases. Le diagnostic repose principalement sur l'examen parasitologique des selles ; les œufs des différentes espèces ne pouvant être différenciés, il faut ensuite les cultiver pour les identifier avec précision.

Il est également possible de dénombrer les œufs.

Il est difficile de déceler les vers adultes car il faut avoir recours à la chirurgie ou l'endoscopie [81].

2.4.6. Thérapeutique

Selon les parasites le traitement est différent [82] [192] [Tableau 6].

Parasite	Traitement
Ascaris	Zentel® Albendazole 400mg en prise unique par voie orale Vermox® Mébendazole 500mg en prise unique par VO ou 100mg 2 fois/jour 3 jours Combrantin® Pamoate de pyrantel ou Helmintox® Emboate de pyrantel 11 mg/kg 1 prise x 3 jours par VO
Ankylostomes	Albendazole 400mg en prise unique par voie orale Mébendazole 500mg en prise unique par VO ou 100mg 2 fois/jour 3 jours Pyrantel Combantrin® 20 mg/kg 3j par VO
Trichuris	Albendazole 400mg en prise unique par voie orale, 2 ^e cure 15 jours après Mébendazole par VO 100mg 2 fois/jour 3 jours, 2 ^e cure 15 jours après

Tableau 6 : Traitement des géohelminthiases en fonction du parasite

L'association du mébendazole ou de l'albendazole à l'ivermectine permettrait d'atteindre un taux de guérison plus important, particulièrement pour l'infection causée par *Trichuris* [83]. Concernant ce parasite, un traitement associant albendazole et oxantel serait également plus efficace qu'un traitement par mébendazole ou albendazole seuls [84].

Le traitement antiparasitaire s'accompagne d'un traitement à base de fer pour traiter l'anémie, voire d'une transfusion de globules rouges si l'hémoglobine est inférieure à 7 g/dL.

2.4.7. Prévention

La prophylaxie repose sur plusieurs outils :

- éducation sanitaire et à l'hygiène afin d'éviter les infestations et ré-infestations
- mise en place de moyens d'assainissement et changement des pratiques agricoles (ne pas utiliser les eaux usées dans l'irrigation des terres) [85]
- chimioprévention

La chimioprévention consiste en l'administration périodique d'albendazole 400 mg ou mébendazole 500mg en dose unique par voie orale chez les populations les plus à risque d'être parasitées :

- les enfants d'âge préscolaire ;
- les enfants d'âge scolaire ;
- les femmes en âge de procréer (y compris les femmes enceintes au deuxième et au troisième trimestre de grossesse et les femmes allaitantes) ;
- les adultes exerçant certains métiers à haut risque (cueilleurs de thé ou mineurs, par exemple) [189]

Le traitement est administré une fois par an pour les personnes vivant dans les zones où la prévalence des géohelminthiases est supérieure à 20%, et 2 fois par an dans les zones où cette prévalence est supérieure à 50%. En 2013, 368 millions d'enfants ont été traités sur 876 millions exposés, soit une couverture de 42%. Les doses de médicaments sont données par des multinationales pharmaceutiques.

2.4.8. Objectif

Pour l'OMS, l'objectif est d'éliminer la morbidité due aux géohelminthiases chez l'enfant d'ici 2020. Afin de parvenir à ce résultat, il a été décidé de traiter régulièrement au moins 75% des enfants dans les régions d'endémie [189].

3. Infections à trypanosomes

Les trypanosomes sont des organismes unicellulaires (protozoaires) flagellés fusiformes.

3.1. La maladie de Chagas ou trypanosomiase humaine américaine (THAm)

3.1.1. Nature du germe

La trypanosomiase humaine américaine ou maladie de Chagas, décrite par le médecin Carlos Ribeiro Justiniano Chagas en 1909, est due à un protozoaire flagellé, *Trypanosoma cruzi* [86] [87].

3.1.2. Cycle

Le parasite est transmis par des insectes vecteurs, les triatomines ou réduves, qui sont piqueurs et suceurs de sang. Leurs réservoirs sont animaux, mais seuls les mammifères sont sensibles à l'infection.

Le cycle du parasite est détaillé sur la figure 9.

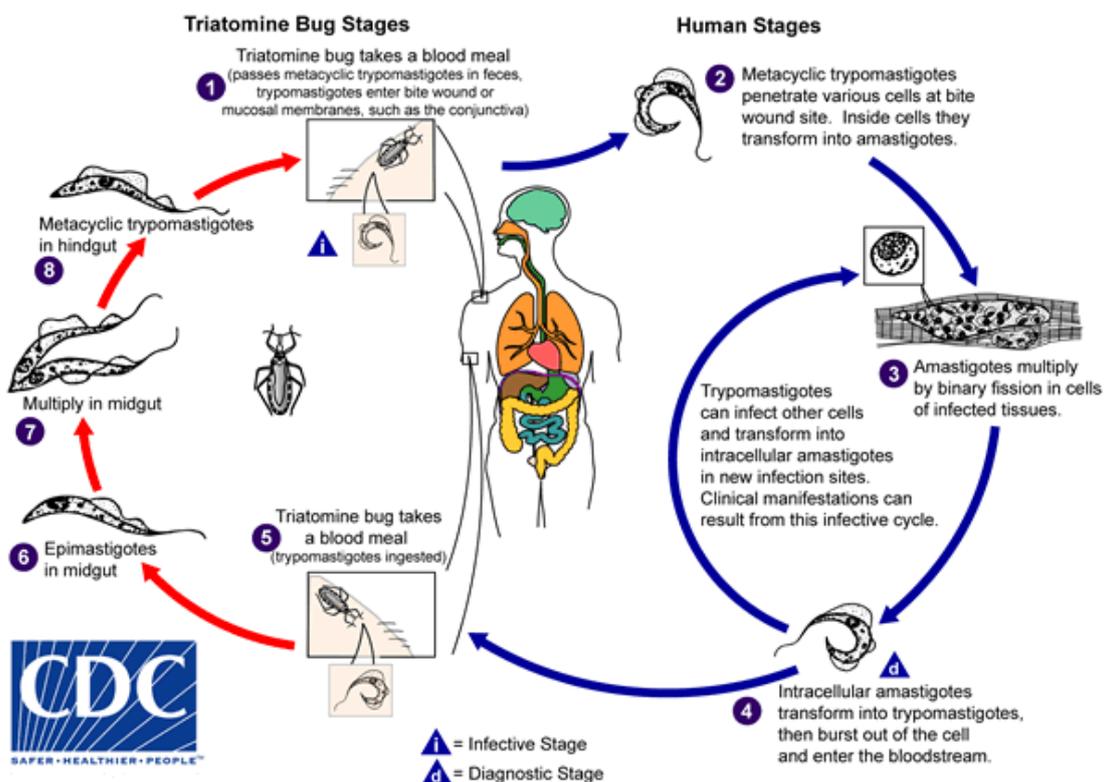


Figure 9 : Cycle du parasite de la maladie de Chagas

Trypanosoma cruzi est absorbé par l'insecte quand celui-ci pique sa victime, il est alors sous forme trypomastigote. Il migre dans l'estomac de son hôte et se transforme en forme épimastigote, puis se multiplie dans l'intestin. Une partie des formes épimastigotes se dirige vers le rectum du rédève où elles se différencient en trypomastigotes métacycliques. Le parasite est ensuite excrété dans les

fèces de l'insecte. L'insecte pique près des muqueuses (yeux, visages...) puis défèque à proximité de la piqûre ; en se grattant ou en se frottant la victime fait pénétrer les déjections dans son organisme. A l'intérieur de l'hôte le parasite se différencie en forme amastigote intracellulaire, puis se multiplie dans une vacuole.

Lorsque la réserve énergétique de la cellule infectée est épuisée de par la quantité de parasites présents, on observe un passage de la forme amastigote à trypomastigote. La cellule finit par se lyser et libère les formes trypomastigotes qui vont infecter les cellules voisines ou atteindre la circulation sanguine où elles peuvent être ingérées par le triatome lors de sa piqûre [87].

T. cruzi peut également être transmis :

- par transfusion de sang de donneurs infectés (12 à 20% de risque) [88] [188]
- par transplantation d'organes de donneurs infectés [188]
- par les aliments contaminés par *T. cruzi*, par exemple par contact avec des déjections de triatomes [188]
- par passage d'une mère infectée à son enfant pendant la grossesse ou l'accouchement [89]
- lors d'accidents de laboratoire [89]

3.1.3. Epidémiologie

La maladie touche actuellement 6 à 7 millions de personnes et fait environ 12 000 morts par an [90]. Elle est endémique dans 21 pays d'Amérique du Sud. La prévalence a beaucoup diminué dans ces pays depuis 15 ans grâce à l'amélioration du contrôle de la transmission du vecteur du parasite et un dépistage des donneurs de sang, mais reste une menace pour 25% de la population sud-américaine.

Le parasite a migré dans les pays occidentaux en même temps que la population ; on estime qu'il y a 300 000 personnes infectées aux Etats-Unis et 80 000 en Europe [91].

La guérison est possible si le traitement est pris rapidement après avoir contracté l'infection.

3.1.4. Clinique

Après un passage dans la circulation sanguine, le parasite touche différents organes, principalement le cœur et le système digestif. La période d'incubation dure 7 à 10 jours. La maladie évolue alors en 3 phases toutes caractérisées par une parasitémie importante :

a. Phase aigüe

La phase aigüe est généralement asymptomatique. Dans le cas contraire on observe des signes généraux (fièvre, myalgie...) et des signes locaux : le chagome et le signe de Romana.

Le chagome est une lésion cutanée furonculoïde située principalement au niveau de la tête.

Le signe de Romana est un œdème bi-palpébral rougeâtre peu douloureux [Figure 10].



Figure 10 : Signe de Romana chez un enfant en atteinte aigüe de la maladie de Chagas

Si le malade est un enfant de moins de 2 ans, des complications potentiellement mortelles peuvent survenir : une myocardopathie aigüe ou une méningoencéphalite, causes de décès dans 5 à 10% des cas [188].

b. Phase indéterminée

La phase indéterminée débute environ 2 mois après l'infection, c'est une phase asymptomatique qui peut durer plusieurs mois, voire toute la vie. Elle représente 70% des formes chroniques. Le parasite se développe dans l'organisme, provoque des lésions avec un risque de mort subite sans signes annonciateurs.

C'est pendant cette période que l'homme joue le réservoir de la maladie vis-à-vis de ses semblables. Les patients doivent donc se soumettre à des examens réguliers afin d'évaluer leur état de santé [188].

c. Phase chronique

Dans 30% des cas, la maladie évolue vers une forme chronique pouvant à terme provoquer la mort.

- Forme myocardique (20 à 40% des malades)

Elle provoque la majorité des décès (chez 25% des 25-44 ans notamment) par embolie pulmonaire ou mort subite [188] [92].

- Forme digestive (6 à 15% des malades)

On l'appelle aussi «syndrome méga». Tous les organes digestifs peuvent être touchés, avec des perturbations ou une perte de fonction parfois associée à une dilatation de l'organe.

L'atteinte de l'œsophage est caractérisée par une difficulté à avaler la nourriture solide ; sans traitement le patient peut décéder de dénutrition.

L'atteinte colorectale se traduit par une dilatation du côlon qui perd sa faculté de péristaltisme, entraînant une constipation pouvant aboutir à un volvulus (torsion d'une anse intestinale qui peut aboutir à une interruption de la vascularisation) voire à une nécrose viscérale [188] [93].

- Forme neuronale (3% des cas)

La maladie de Chagas peut provoquer des atteintes du système nerveux central (convulsions, anomalies psychiatriques, méningo-encéphalites) et périphérique, mais ce dernier est plus fréquemment touché. Les nerfs cardiaques peuvent être endommagés par des infiltrats inflammatoires qui provoquent leur cytolyse [94].

- Immunodépression

Les personnes immunodéprimées (sidéens, greffés, atteints d'hémopathies...) peuvent être contaminés par le parasite et développer une forme aigüe ou chronique.

Lors de la réactivation du parasite on observe l'apparition d'une méningo-encéphalite avec des chagomes intracérébraux. Le cœur peut également être touché avec risque d'insuffisance cardiaque et d'arythmie [95].

- Forme congénitale

Le risque de transmission de la maladie de la mère à l'enfant est de 2 à 3%. Les nouveau-nés peuvent avoir les symptômes de la phase aigüe dans le mois suivant leur naissance. On peut également observer un ictère, une hépatomégalie ; si le système nerveux central est atteint, ou si des signes hémorragiques, gastro-intestinaux, pulmonaires ou urinaires apparaissent, le pronostic vital est mauvais.

Chez les prématurés on constate une mortalité de 50% des individus [188].

3.1.5. Diagnostic

Il existe plusieurs méthodes diagnostiques :

➤ Méthode directe : mise en évidence des trypanosomes dans le sang, réalisable en phase aigüe ou si réactivation de la maladie [96]

Au bout de 2 à 3 mois d'infection la parasitémie est trop faible, on peut alors utiliser plusieurs méthodes : PCR (technique complexe, qui peut être négative si la parasitémie est trop faible), hémoculture sur milieux spécifiques (peu utilisées car longues), xénodiagnostic (consiste à faire piquer le sujet soupçonné d'une maladie parasitaire par un insecte sain de l'espèce vectrice, puis à rechercher dans cet insecte la présence du parasite).

➤ Méthode immunologique : recherche d'anticorps par test ELISA, immunofluorescence indirecte. L'OMS stipule qu'il faut utiliser 2 tests différents sur 2 préparations antigéniques différentes pour certifier le diagnostic.

➤ Test de diagnostic rapide (TDR) : test immunochromatographique permettant de détecter des IgG. Ce test est sensible à 94% et spécifique à 99% [188] [96].

Chez la femme enceinte : le dépistage se fait en couplant deux tests de principe différents basés sur des antigènes natifs ou recombinants (ELISA et/ou IFI).

Les TDR sont utilisés au moment de l'accouchement si le dépistage n'a pas été fait au moment de la grossesse.

Après la naissance, un enfant de mère séropositive doit bénéficier d'un diagnostic parasitologique. La recherche se fait sur le sang du cordon ; si elle est négative, elle sera faite aux 3^e et 30^e jours sur le sang de l'enfant. Un test sérologique à l'âge de 9 mois est également réalisé [89].

3.1.6. Thérapeutique

Le traitement repose sur 2 molécules trypanocides : le benznidazole ou le nifurtimox, à prendre par voie orale.

Les tableaux 7 et 8 indiquent les posologies et durées de traitement par nifurtimox et benznidazole en fonction du poids du malade et de la forme clinique dont il est atteint (phases aigüe, chronique, maladie congénitale).

• Nifurtimox

	Poids > 40 kg	Poids < 40 kg
Phase aigüe	8 mg/kg/j 1 à 2 mois	10-12 mg/kg/j 1 à 2 mois
Phase chronique	8-10 mg/kg/j 2 à 3 mois	8-10 mg/kg/j 2 à 3 mois
Maladie congénitale		10-12 mg/kg/j 2 mois

Tableau 7 : Posologies et durées de traitement par nifurtimox en fonction du poids du malade et de la forme clinique de la maladie de Chagas dont il est atteint

La négativation de la PCR ou du xénodiagnostic et la disparition des symptômes sont retrouvés chez 66% des patients traités en phase aigüe.

Les effets indésirables du nifurtimox sont neuromusculaires, leucopéniques, gastro-intestinaux. Il ne peut pas être donné aux femmes enceintes, aux insuffisants hépatiques et rénaux.

- Benznidazole

	Poids > 40 kg	Poids < 40 kg
Phase aiguë	5 mg/kg/j 2 mois	7,5 mg/kg/j 2 mois
Phase chronique	5 mg/kg/j 2 à 3 mois	5 mg/kg/j 2 à 3 mois
Maladie congénitale		10 mg/kg/j 2 mois

Tableau 8 : Posologies et durées de traitement par benznidazole en fonction du poids du malade et de la forme clinique de la maladie de Chagas dont il est atteint

L'efficacité du traitement est évaluée par la négativation de la PCR ou du xénodiagnostic.

Le médicament a de nombreux effets indésirables susceptibles d'entraîner des décès. On peut observer des éruptions cutanées bénignes, cependant l'apparition d'effets neurologiques (neuropathies) ou hématologiques (thrombopénie, agranulocytose) doivent conduire à l'arrêt du traitement.

Le benznidazole est généralement mieux toléré que le nifurtimox, il sera donc donné en première intention.

Ces 2 médicaments sont contre-indiqués chez la femme enceinte [97] [98].

La durée de traitement est longue, elle entraîne parfois un abandon de la prise de médicaments par les patients, empêchant la guérison.

3.1.7. Prévention

La prévention repose sur :

- l'utilisation d'insecticides, de moustiquaires
- une amélioration des conditions de vie et de l'habitat souvent construit avec des matériaux favorables à la prolifération des réduves (paille, bois)
- un dépistage des donneurs de sang, d'organes, des enfants nés de mère infectée [188] [99]

3.1.8. Objectif

L'élimination de la maladie est un objectif que l'OMS souhaite atteindre. [193]

3.2. La trypanosomiase humaine africaine ou maladie du sommeil

3.2.1. Nature du germe

La trypanosomiase humaine africaine ou maladie du sommeil est causée par le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei* (*T.b.*) via la mouche tsé-tsé ou *Glossina*. 2 sous-espèces du parasite peuvent infecter l'homme : *T. b. gambiense* qui est à l'origine d'une forme chronique de la maladie et qui sévit en Afrique centrale et de l'ouest (responsable de 98% des cas recensés), et *T. b. rhodesiense* qui est responsable de formes aiguës de la pathologie, présent en Afrique de l'est et du sud [100].

3.2.2. Cycle

Le cycle de *Trypanosoma brucei* est représenté sur la figure 11.

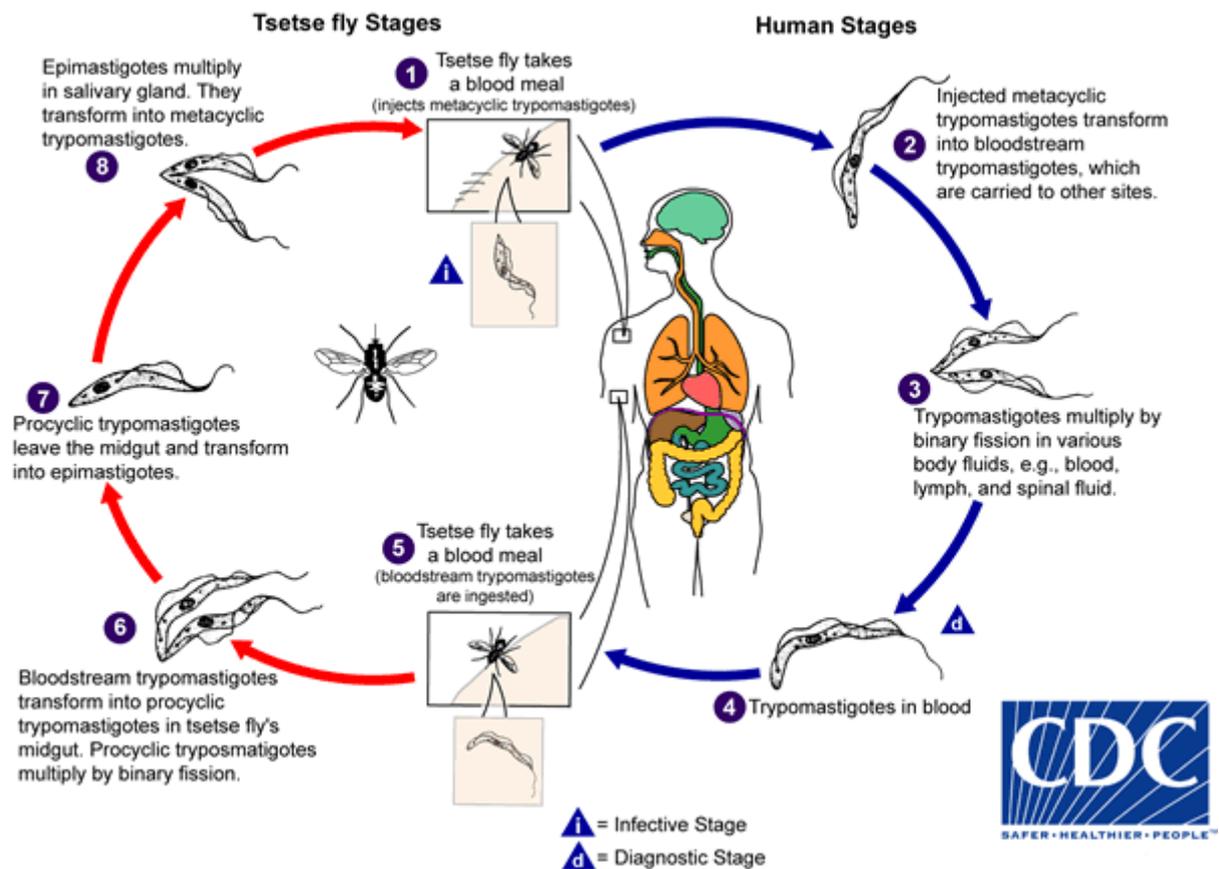


Figure 11 : Cycle de *Trypanosoma brucei*, agent de la maladie du sommeil

Quand une mouche infectée par *Trypanosoma brucei* pique un humain pour effectuer son repas de sang, elle injecte au niveau du tissu cutané des trypomastigotes métacycliques. Ces derniers vont passer dans la circulation sanguine et se transformer en trypomastigotes circulants ; ils vont ensuite se multiplier par scissiparité et se rendre dans différents fluides biologiques (lymphe, liquide céphalo-rachidien...).

Quand une mouche tsé-tsé pique un humain infecté, elle ingère le parasite qui va acquérir une forme procyclique dans l'intestin de l'insecte et s'y multiplier. Le parasite quitte ensuite l'intestin, évolue sous la forme épimastigote et gagne les glandes salivaires où il se transformera en trypomastigote métacyclique. Le cycle de transformation dans la mouche dure environ 3 semaines.

L'infection à *T. b. rhodesiense* est une zoonose : il existe un réservoir animal qui transmet la maladie à l'homme. Les animaux qui sont porteurs du parasite sont sauvages et domestiques. *T. b. gambiense* a été retrouvé chez des animaux mais la transmission à l'homme n'a pas été établie avec certitude [101].

3.2.3. Epidémiologie

La maladie du sommeil sévit en Afrique subsaharienne dans 36 pays, et 70% des cas déclarés sont situés en République démocratique du Congo. 65 millions de personnes sont exposées à la maladie.

Plusieurs épidémies de cette maladie ont eu lieu au cours du 20^e siècle ; en 1965 la maladie avait presque disparu grâce à des moyens de lutte efficaces. La surveillance s'est alors relâchée et le nombre de nouveaux cas a fortement augmenté (en 1998 seuls 40 000 cas sur 300 000 ont été notifiés et donc traités).

En 2001, un accord entre l'OMS et les laboratoires Bayer et Sanofi a permis de mettre à disposition les traitements ; de leur côté les chefs d'Etat africains ont lancé une campagne d'éradication du vecteur. Depuis, l'incidence de la maladie diminue continuellement : de 10 000 nouveaux cas par an en 2009, on a recensé 3796 cas en 2014, avec une estimation de 20 000 cas réels. [194] Cela est dû à des mesures préventives et de surveillance de la maladie très efficaces.

Les personnes qui chassent, pêchent et font de l'agriculture sont les plus touchées par la maladie ; la mouche vit en effet aux abords des cours d'eau, dans la savane et la forêt.

Sans traitement, la maladie est mortelle [100].

3.2.4. Clinique

Un chancre d'inoculation ou trypanome apparaît après la piqûre, et disparaît en quelques jours. La symptomatologie clinique se déroule ensuite en 2 temps :

- phase lymphatico-sanguine : apparaît au bout de plusieurs semaines voire plusieurs années.

Elle se manifeste via plusieurs symptômes :

- fièvre anarchoïque qui oscille entre 38 et 41°C
- parfois prurit, troubles du rythme
- adénopathies, au niveau du cou principalement [Figure 12]
- trypanides (érythèmes maculeux rose-violacé) situés sur le thorax, le front, les épaules et les hanches, et œdèmes sur la figure [Figure 12]
- possibilité de troubles neurologiques à type de céphalées ou signes méningés



Figure 12 : Adénopathie cervicale, trypanides et œdème facial

- phase méningo-encéphalique : fait suite au passage du parasite à travers la barrière méningée, au bout de quelques semaines voire plusieurs années.

La présence de trypanosomes au niveau méningé entraîne une inflammation qui va provoquer une méningo-encéphalite se manifestant par des troubles de plusieurs types :

- troubles de la sensibilité : hypo- ou hyperesthésie pour la sensibilité superficielle (au niveau de la peau), hyperesthésie profonde avec signe de la clé de Kérandel (la douleur à la pression est telle qu'on ne peut tourner une clé dans une serrure) ;
- troubles de la vigilance : troubles du sommeil avec alternance d'épisodes veille/sommeil le jour comme la nuit ;
- troubles psychiques : changement de comportement qui peut se manifester par de l'apathie, des crises suicidaires, des hallucinations... ;
- troubles moteurs : tremblements au repos, hypertonie, mouvements involontaires, brusques, saccadés ;
- troubles endocriniens : troubles hormonaux pouvant entraîner la stérilité chez la femme, troubles de la soif, de la régulation thermique, hypothyroïdie... ;
- troubles du comportement alimentaire : amaigrissement progressif

Concernant l'infection à *T. b. rhodesiense*, les signes cliniques se manifestent quelques semaines ou quelques mois après l'infection.

En l'absence de traitement, le malade est atteint d'une cachexie sommeilleuse terminale avec paralysie générale puis il sombre dans le coma par encéphalite démyélinisante et meurt [195].

3.2.5. Diagnostic

Les signes cliniques n'étant pas pathognomoniques, le diagnostic repose sur des techniques de prélèvement et d'analyses en laboratoire.

Un diagnostic sérologique est d'abord pratiqué afin de sélectionner les patients pour lesquels un diagnostic direct (recherche de la présence du parasite dans les liquides biologiques) sera effectué. La sérologie n'est ni très sensible ni très spécifique, et ne permet pas de différencier une infection guérie et une infection en cours. Le test sérologique le plus utilisé pour l'infection à *Trypanosoma brucei gambiense* est le CATT (card agglutination test for trypanosomiasis), un test d'agglutination utilisant des antigènes du parasite auxquels on mélange une goutte de sang du patient.

Si le test sérologique est positif on palpe des ganglions et on prélève du suc ganglionnaire ou du sang. Cela permet de voir des trypanosomes mobiles.

L'examen du LCR, prélevé par ponction lombaire, par double centrifugation ou PCR permet de déterminer le stade clinique de la maladie ; cela orientera le traitement [102] [Tableau 9].

	Numération leucocytaire	
	0-5 / μ l	≥ 6 / μ l
Absence de trypanosomes	Phase lymphatico-sanguine Première phase	Phase méningo-encéphalitique Deuxième phase
Présence de trypanosomes	Phase méningo-encéphalitique Deuxième phase	Phase méningo-encéphalitique Deuxième phase

Tableau 9 : Critères pour le diagnostic de phase de la trypanosomiase humaine africaine d'après l'examen du liquide céphalo-rachidien

Pour diagnostiquer une infection à *T. b. rhodesiense*, on utilise l'immunofluorescence indirecte ainsi que l'observation des trypanosomes après prélèvement d'une goutte de sang. Le diagnostic de phase est également réalisé par l'analyse du LCR.

3.2.6. Thérapeutique

Le choix du traitement dépend du stade de la maladie. Un diagnostic précoce augmente la probabilité de guérison.

Le traitement de la 2^e phase nécessite l'utilisation de médicaments qui peuvent passer la barrière hémato-encéphalique ; ces médicaments sont toxiques et sont donc d'utilisation délicate.

Médicaments de traitement de la 1^{ère} phase :

- Pentamidine : traite la trypanosomiase à *T. b. gambiense*. Peut provoquer troubles glycémiques, troubles du rythme, insuffisance rénale.
- Suramine : traite la trypanosomiase à *T. b. rhodesiense*. Peut provoquer une toxicité rénale et surrénale.

Médicaments de traitement de la 2^e phase :

- Mélarsoprol : dérivé de l'arsenic utilisé contre les 2 germes responsables de la maladie. Peut entraîner de nombreux effets indésirables dont le plus grave est l'encéphalopathie réactive qui est potentiellement mortelle dans 3 à 10% des cas. Des résistances à ce médicament commencent à apparaître.
- Eflornithine : moins toxique que le Mélarsoprol, il n'est efficace que contre *T. b. gambiense*.
- Association de Nifurtimox et Eflornithine (NECT) : plus simple à utiliser que l'éflornithine seule ; ne permet de lutter que contre *T. b. gambiense*. Le nifurtimox est également utilisé contre la maladie de Chagas. Ce traitement est contre-indiqué chez les patients épileptiques et psychotiques [196].

Les tableaux 10 et 11 répertorient les différents traitements de la maladie du sommeil en fonction du parasite et de la phase clinique.

Maladie et phase	Traitement de première intention	Posologie	Autres traitements
THA à <i>T.b. gambiense</i>			
Première phase	Iséthionate de pentamidine	4 mg/kg/jour sur 7j en IM ou IV (dilué dans une solution physiologique et en perfusions de 2h)	
Deuxième phase	Traitement combiné: nifurtimox + éflornithine (NECT)	Eflornithine: 400 mg/kg/jour par voie IV en deux perfusions de 2h (chaque dose diluée dans 250 ml d'eau PPI) sur 7 jours Nifurtimox: 15 mg/kg/jour per os en 3 doses x 10 jours	Eflornithine: 400 mg/kg/jour par voie IV en 4 perfusions de 2h (chaque dose diluée dans 100 ml d'eau PPI) x 14 jours 2 ^e me intention (par exemple rechute): Mélarsoprol: 2,2 mg/kg/jour par voie IV x 10 jours

Tableau 10 : Traitement de la première et de la deuxième phase de la trypanosomiase humaine africaine à *T.b. gambiense*

Maladie et phase	Traitement de première intention	Posologie	Autres traitements
THA à <i>T.b. rhodesiense</i>			
Première phase	Suramine	Dose d'essai de 4–5 mg/ kg par voie IV (jour 1), puis 20 mg/kg par voie IV chaque semaine x 5 semaines (dose maximale / injection: 1 g)	Iséthionate de pentamidine 4 mg/kg/jour par voie IM ou IV (dilué dans une solution physiologique et donné en perfusions de 2h) x 7 jours
Deuxième phase	Mélarsoprol	2,2 mg/kg/jour par voie IV x 10 jours	

Tableau 11 : Traitement de la première et de la deuxième phase de la trypanosomiase humaine africaine à *T.b. rhodesiense*

3.2.7. Prévention

La lutte contre la maladie repose sur plusieurs actions :

- dépistage de la population
- traitement des animaux domestiques
- lutte antivectorielle via l'épandage d'insecticides et l'utilisation d'appâts et de tissus bleus imprégnés d'insecticides
- traitement des malades
- porter des couleurs claires qui n'attirent pas les mouches contrairement aux couleurs sombres

3.2.8. Objectif

L'OMS espère que 2030 sera la date à laquelle l'interruption de la transmission et l'élimination de la THA à *T. b. gambiense* seront effectives.

Un objectif intermédiaire situé à 2020 est de ramener l'incidence de la maladie à moins d'un nouveau cas pour 10 000 habitants dans 90% des foyers (un foyer est une zone de transmission définie par un nom géographique telle qu'une localité, une région ou un cours d'eau). Cet objectif est évalué par le nombre de cas notifiés et le nombre de foyers dont l'élimination a été validée [Tableau 12].

Année	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de cas notifiés annuellement	6000	5500	5000	4500	4000	3500	3000	2500	<2000
Nombre de foyers notifiant moins de 1 cas pour 10 000 habitants				10%	30%	40%	60%	80%	90%

Tableau 12 : Indicateurs quantitatifs pour l'élimination de la trypanosomiase humaine africaine à *T.b.gambiense*, 2012–2020

La THA à *T. b. rhodesiense* étant une zoonose, il est difficile d'interrompre la transmission du parasite. L'élimination de la maladie n'est donc pas un objectif pour le moment.

3.3. Les leishmanioses

3.3.1. Nature du germe

Les leishmanioses sont des parasitoses dues à des protozoaires flagellés du genre *Leishmania*. Elles se transmettent via des diptères : le phlébotome (ou mouche des sables) en Afrique, Europe, Asie, et les espèces du genre *Lutzomyia* en Amérique. 20 espèces du genre *Leishmania* peuvent infecter l'homme, dont 18 ont des animaux pour hôtes.

Il existe trois types de leishmanioses : les leishmanioses viscérales, mortelles en l'absence de traitement, les leishmanioses cutanées localisées ou diffuses et les leishmanioses cutanéomuqueuses [103][104].

3.3.2. Cycle

Lorsqu'un diptère femelle fait un repas de sang en piquant une personne contaminée par le parasite, celui-ci est ingéré et passe au stade promastigote métacyclique infectieux et se divise. Lors d'un nouveau repas de sang, le vecteur injecte le parasite dans la circulation humaine ; le parasite se dirige vers les macrophages et se transforme pour atteindre le stade amastigote puis se multiplie et va dans différents tissus.

L'insecte est actif le soir et la nuit ; il ne rentre pas dans les habitations.

Il existe plusieurs réservoirs du parasite : l'homme, les animaux sauvages et domestiques. Certaines leishmanioses sont zoonotiques et d'autres sont anthroponotiques.

Chez les toxicomanes la contamination peut se faire par échange de seringue [105].

3.3.3. Epidémiologie

La leishmaniose est endémique des pays tropicaux, subtropicaux et situés dans le bassin méditerranéen ; elle est présente dans 98 pays, 12 millions de personnes en sont infectées et 350 millions sont exposées à la maladie. L'OMS estime à 1,3 million de nouveaux cas par an et entre 20 000 et 50 000 décès.

Entre 0,2 et 0,4 million de personnes sont infectées par la leishmaniose viscérale chaque année et 90% des malades sont situés dans 6 pays : Inde, Népal, Bangladesh, Ethiopie, Soudan et Brésil. La mortalité est comprise entre 10 et 20% du nombre de malades [106] [197].

La leishmaniose cutanée sévit principalement dans l'Ancien Monde (Europe, Afrique, Asie) alors que la leishmaniose cutanéomuqueuse est davantage présente dans le Nouveau Monde (Amérique). Cette dernière infecte 35 000 personnes par an [198]. Les leishmanioses de l'Ancien Monde sont principalement dues aux espèces *L. infantum*, *L. donovani* et *L. tropica* ; en revanche il existe une multitude d'espèces dans le Nouveau Monde.

Il existe une co-infection fréquente leishmaniose-VIH au Brésil, en Ethiopie et en Inde.

Le déplacement des populations pauvres, les mauvaises conditions de logement, la malnutrition, les évolutions environnementales (déforestation, urbanisation...) favorisent la survenue d'infections.

En Europe du Sud sont déclarés environ 2500 cas par an, dont la moitié en Espagne. En France, entre 20 et 30 personnes sont infectées chaque année. Les malades sont également atteints par le SIDA.

3.3.4. Clinique

a. Leishmaniose viscérale ou Kala-Azar

Les parasites responsables de la leishmaniose viscérale sont majoritairement *L. infantum* et *L. donovani*.

L'homme adulte ne développe pas la maladie car ses défenses immunitaires éliminent rapidement le parasite. C'est l'enfant de 1 à 3 ans qui va manifester une symptomatologie clinique.

Cependant certains adultes avec des défenses immunitaires affaiblies telles que les sidéens peuvent développer des symptômes ; cela est dû au fait que l'élimination du germe nécessite les lymphocytes CD4+, qui sont détruits chez les patients contaminés par le VIH.

Chez l'enfant et le sujet sidéen on observe une fièvre irrégulière avec splénomégalie, hépatomégalie, anémie, des poly-adénopathies et des ulcères cutanés quelquefois. On observe parfois, notamment en Inde, une pigmentation grise de la peau du visage, des mains et des pieds (kala-azar signifie « fièvre noire »).

Sans traitement il y a un risque d'infections ; au bout de plusieurs mois voire plusieurs années l'issue est fatale.

Chez l'adulte les signes sont moins visibles, l'anémie seule peut être présente.

Il existe en Inde et en Afrique orientale la leishmaniose cutanée post-kala-azar (LCPK) : elle se manifeste par une éruption maculo-papuleuse ou nodulaire chez un patient guéri en bonne santé. Les parasites sont présents dans les lésions cutanées.

Les co-infections VIH- leishmaniose se multiplient car le VIH atteint les zones rurales et la leishmaniose viscérale se rapproche des villes. 33 pays ont signalé des co-infections, en particulier ceux situés dans le sud de l'Europe (Espagne, Portugal, France), les toxicomanes s'injectant des produits par voie intraveineuse étant une population à risque. En Afrique le nombre de cas de co-infections augmente également. Les personnes les plus touchées sont des hommes de 30 à 45 ans. La leishmaniose se caractérise alors par des localisations digestives, pulmonaires, cutanées, cela étant dû à la moindre défense immunitaire du patient.

b. Leishmaniose cutanée

Après une incubation de durée variable (quelques jours à plus d'un an), on observe 2 formes cliniques pour la leishmaniose cutanée:

- la leishmaniose cutanée localisée qui se manifeste par une lésion ulcérée ou ulcéro-croûteuse humide le plus souvent, mais les lésions sont parfois sèches et squameuses. La maladie guérit spontanément au bout de plusieurs mois ou plusieurs années mais elle peut laisser des cicatrices.
- la leishmaniose cutanée diffuse est nodulaire sans ulcère; il y a une infiltration au niveau du visage et de la face externe des membres, et l'épaississement des sourcils et du lobe auriculaire peut évoquer une lèpre lépromateuse. Elle nécessite un traitement.

Chez la personne infectée par le VIH, on peut observer des formes papuleuses en nappes ou disséminées, des formes ulcérées ou pseudo-lépromateuses.

c. Leishmaniose cutanéomuqueuse

Rare dans l'Ancien Monde (elle peut alors être la conséquence d'une leishmaniose viscérale ou dermique post-kala-azar), la leishmaniose cutanéomuqueuse sévit majoritairement en Amérique du Sud. Après une atteinte cutanée semblable à celles décrites plus haut, apparaissent des métastases muqueuses au niveau du nez et de la bouche qui entraînent une perforation de la cloison nasale. La guérison est rare sans traitement, une pneumonie intercurrente peut provoquer le décès [107].

3.3.5. Diagnostic

a. Leishmaniose viscérale ou Kala-Azar

Le diagnostic de leishmaniose viscérale doit être évoqué face à un patient fébrile depuis au moins 2 semaines qui présente une splénomégalie, une perte de poids, et qui vit dans une zone d'endémie ou qui en revient.

En zone endémique on peut rechercher des anticorps circulants ou des antigènes par immunofluorescence indirecte, ELISA ou Western Blot. Ils peuvent être absents chez les patients sidéens.

2 tests sont très utilisés : le DAT (Direct Agglutination Test) et le rK39-based immunochromatographic test (ICT) qui mettent en évidence des anticorps. Le DAT nécessite un matériel spécifique et des conditions de conservation optimales (entre 2 et 8°C) pour l'antigène utilisé ; le rK39 est plus facile d'utilisation. Néanmoins ce test n'est pas toujours très sensible (80% de sensibilité en Afrique de l'Est) malgré des signes cliniques évoquant l'infection.

On peut mettre en évidence les formes amastigotes au microscope après coloration au MGG du frottis médullaire, du sang, ou d'une biopsie. La technique est très spécifique mais sa sensibilité dépend de l'organe ponctionné : la sensibilité sera meilleure pour un prélèvement de rate que de moelle osseuse [199].

La PCR est une méthode de haute spécificité et sensibilité mais nécessite une infrastructure importante et coûte chère [106].

b. Leishmanioses cutanées

Après prélèvement en bordure de lésion, on met en évidence le parasite responsable de la leishmaniose cutanée au microscope. On peut également réaliser une culture cellulaire afin d'augmenter la sensibilité diagnostique [108].

La PCR est une méthode très sensible mais peu utilisée car elle nécessite une infrastructure importante qui n'est pas toujours disponible dans les pays. [109]

c. Leishmaniose cutanéomuqueuse

Le diagnostic de la leishmaniose cutanéomuqueuse repose sur l'examen d'une biopsie d'une lésion muqueuse.

La sérologie peut être utilisée pour faire le diagnostic (immunofluorescence, ELISA).

La PCR peut être une méthode alternative [110].

3.3.6. Thérapeutique

Il existe plusieurs familles de médicaments pour traiter cette maladie.

Dérivés de l'antimoine pentavalent

Il existe 2 molécules dérivées de l'antimoine pentavalent : l'antimoniote de méglumine et le stibogluconate de sodium. Elles peuvent être administrées par voie intramusculaire, intraveineuse voire intralésionnelle pour soigner une leishmaniose cutanée. Les effets secondaires sont une altération de l'électrocardiogramme qui peut entraîner une arythmie, une hépatotoxicité, une leucopénie, une anémie ou une thrombopénie.

Désoxycholate d'amphotéricine B

L'amphotéricine B est un antibiotique de la famille des polyènes. Il est administré en perfusion intraveineuse. Le médicament peut provoquer une thrombophlébite au point d'injection (il est recommandé d'injecter une dose faible pour commencer afin d'évaluer ce risque), une néphrotoxicité, une hypokaliémie et une myocardite. Le traitement doit se faire à l'hôpital afin de pouvoir surveiller le patient.

Formes galéniques lipidiques de l'amphotéricine B

Il existe plusieurs formes galéniques de l'amphotéricine B qui sont aussi efficaces que le désoxycholate mais moins toxiques ; l'amphotéricine B liposomique et la dispersion colloïdale d'amphotéricine B. Elles s'administrent en perfusion intraveineuse en 2h. Une néphrotoxicité et une thrombopénie transitoires peuvent survenir occasionnellement.

Paromomycine

La paromomycine est administrée par voie intramusculaire. Une ototoxicité réversible peut survenir, on l'observe chez 2% des patients. Quelques cas de néphrotoxicité et d'hépatotoxicité peuvent se produire. Une forme topique existe pour le traitement de la leishmaniose cutanée.

Iséthionate de pentamidine

L'iséthionate de pentamidine est administré par voie intraveineuse préférentiellement ou par voie intramusculaire. Des effets indésirables graves - hypoglycémie sévère, myocardite, néphrotoxicité - restreignent son usage.

Milféfosine

La milféfosine est utilisée pour traiter des cancers, mais elle est également active contre les leishmanioses. La prise se fait par voie orale après le repas. Elle provoque des effets secondaires digestifs (vomissements, diarrhées) qui sont de courte durée généralement mais peuvent parfois nécessiter l'arrêt du traitement. Une hépato-toxicité et une insuffisance rénale sont parfois observées. Cette substance est tératogène, elle est donc contre-indiquée chez la femme enceinte ou chez les femmes en capacité de procréer auxquelles on ne peut pas assurer une contraception pendant la durée du traitement et 3 mois après.

Dérivés azolés : kétoconazole, fluconazole, itraconazole

Les dérivés azolés, des antifongiques oraux, sont d'une efficacité variable dans le traitement de la leishmaniose.

Traitement de la leishmaniose viscérale

Selon les régions, le traitement de la leishmaniose viscérale mis en place diffère. Ainsi en Asie et en Amérique on utilise en première intention de l'amphotéricine B liposomique, alors qu'en Afrique on privilégie une association d'antimoniés et de paromomycine.

Certains facteurs peuvent être de mauvais pronostic chez les patients traités par antimoniés : âge supérieur à 45 ans en Afrique, malnutrition, infection concomitante, morbidité rénale et hépatique.

Le traitement doit faire régresser la splénomégalie (cela peut prendre des mois) et normaliser les paramètres sanguins. L'absence de rechute 6 mois après l'arrêt du traitement est un indicateur de guérison définitive.

Le recours à des associations médicamenteuses permet de réduire la durée du traitement, diminuer les doses de médicaments, rendre le traitement plus efficace et sélectionner moins de parasites résistants.

Traitement de la leishmaniose dermique post-kala-azar

Le traitement de la leishmaniose dermique post-kala-azar utilisé dépend également de la région du monde :

- en Inde on utilise du désoxycholate d'amphotéricine B pendant 4 mois ou de la milféfosine pendant 3 mois ; la guérison est confirmée quand la lésion disparaît.
- en Afrique orientale le traitement n'est pas systématiquement donné car 85% des patients guérissent spontanément. Pour les sujets gravement touchés qui présentent soit des lésions défigurantes pendant plus de 6 mois, soit une uvéite ou soit des lésions buccales empêchant l'alimentation, on administre du stibogluconate de sodium pendant 2 mois maximum ou de l'amphotéricine B liposomique 20 jours.

Traitement de la leishmaniose cutanée

La leishmaniose cutanée n'engage pas le pronostic vital et entraîne peu de complications. Il faut bien nettoyer les lésions pour éviter les surinfections. Le taux de guérison spontanée peut atteindre 50% sur 6 mois pour certaines espèces comme *L. major* par exemple.

Un traitement local des lésions avec suivi est indiqué dans le cas de patients qui répondent aux conditions suivantes :

- infestation par *L. major* confirmée ou fortement suspectée ;
- moins de quatre lésions nécessitant un traitement immédiat ;
- lésions de moins de 5 cm de diamètre ;
- pas de lésions défigurantes ou incapacitantes (face, articulations, orteils, doigts) ;
- possibilité de suivi.

Le traitement local se présente sous différentes formes :

- pommade à la paromomycine
- thermothérapie : application d'une source de chaleur de 50°C pendant 30 secondes
- traitement intralésionnel par des dérivés de l'antimoine pentavalent : on injecte une dose de 0,5 à 5 ml au niveau de la base et des marges de la lésion quotidiennement ou plusieurs fois par semaine jusqu'à guérison
- cryothérapie : utilisation d'azote liquide une à 2 fois par semaine durant 6 semaines

Pour soigner la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde, qui est plus grave et plus longue que celle de l'Ancien Monde, on peut utiliser des traitements locaux ou systémiques. Les traitements systémiques peuvent être les dérivés de l'antimoine pentavalent (3 mois), la pentamidine (4 doses à raison d'une dose tous les 2 jours), le sulfate de paromomycine, la miltéfosine (28 jours) et le kétoconazole (28 jours).

Traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse

L'efficacité du traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse dépend de la localisation des lésions : un taux de guérison élevé est obtenu quand les lésions se limitent au nez et à la cavité buccale ; dans les autres cas (atteinte du larynx, trachée) le taux de guérison après traitement est faible et les rechutes sont fréquentes.

Différents médicaments peuvent être utilisés : dérivés de l'antimoine (30 jours), désoxycholate d'amphotéricine B (20 à 45 jours), amphotéricine B liposomique (20 jours), miltéfosine (4 semaines).

Grossesse

Il est nécessaire de traiter la femme enceinte car l'on a observé des avortements spontanés, des enfants petits pour l'âge gestationnel et des cas de leishmaniose congénitale en l'absence de thérapeutique.

Pour soigner la leishmaniose cutanée on a recours à un traitement local.

L'amphotéricine B sous toutes ses formes galéniques est la meilleure option pour soigner la leishmaniose viscérale.

Co-infection VIH / leishmaniose

Les sujets sidéens ont davantage de risques de contracter une leishmaniose viscérale ; de plus cette forme de leishmaniose empêche le traitement antirétroviral d'agir.

La leishmaniose cutanée doit être traitée de façon systémique.

Pour traiter la leishmaniose viscérale on utilise le désoxycholate d'amphotéricine B ou une forme lipidique de cette molécule. Les antimoniés sont plus toxiques chez un patient atteint du VIH, on ne les utilise qu'en seconde intention.

Pour éviter la rechute après guérison on utilise en prophylaxie l'amphotéricine B, les dérivés de l'antimoine et la pentamidine [197].

3.3.7. Prévention

La prévention repose sur l'utilisation de répulsifs contre le phlébotome, le port de vêtements couvrant tout le corps, l'utilisation de moustiquaires et la destruction des réservoirs parasitaires.

Un diagnostic précoce et une prise en charge efficace permettent d'éviter les handicaps et décès et de diminuer la prévalence.

3.3.8. Objectif

L'élimination de la leishmaniose viscérale en tant que problème de santé publique sur le sous-continent indien d'ici à 2020 est en bonne voie, le nombre de cas incidents enregistrés depuis le lancement du programme en 2005 ayant baissé de plus de 75%. [200]

D. La maladie à virus Zika

Bien qu'elle ne fasse pas partie des MTN, il est intéressant de détailler une pathologie qui en a certaines caractéristiques : la maladie à virus Zika.

En juillet 2015, une épidémie de fièvre Zika s'est déclarée au Brésil, touchant 1,5 million de personnes. Cette maladie est causée par le virus Zika, habituellement présent en Asie et en Afrique. Le virus est transmis à l'homme via les moustiques du genre *Aedes* (qui transmettent également la dengue). Le virus peut également être transmis par voie sexuelle, le partenaire masculin infecté transmettant le virus à la femme.

La pathologie est connue depuis 1947. Elle provoque des symptômes bénins qui régressent en quelques jours : fièvre, éruptions cutanées, douleurs articulaires et musculaires, céphalées, conjonctivites.

Le moustique vecteur est arrivé sur le continent américain via le transport de voyageurs. L'épidémie est prise très au sérieux par la communauté brésilienne puis internationale car les scientifiques suspectent que le virus puisse transmettre le syndrome de Guillain-Barré et provoquer une microcéphalie.

✓ Syndrome de Guillain-Barré

Le syndrome de Guillain-Barré est une affection rare dans laquelle le système immunitaire du patient attaque les nerfs périphériques qui transmettent les sensations douloureuses, thermiques et tactiles, ainsi que ceux qui contrôlent les mouvements musculaires. Ce syndrome peut donc entraîner faiblesse musculaire, et perte de sensation dans les jambes et les bras.

Les symptômes régressent généralement en quelques semaines sans laisser de séquelles.

Chez certains patients, la maladie peut paralyser les membres voire atteindre les muscles thoraciques, rendant la respiration difficile. Des cas graves peuvent provoquer une paralysie quasi complète, mettant le pronostic vital en jeu. 3 à 5% des malades décèdent des suites de la maladie, causées par une septicémie, la paralysie des muscles respiratoires, une embolie pulmonaire ou un arrêt cardiaque.

Il n'existe pas de traitement curatif de la maladie ; il est nécessaire d'hospitaliser le malade afin de surveiller les rythmes cardiaque et respiratoire, ainsi que la pression artérielle. La maladie étant auto-immune, la phase aigüe peut être traitée par une plasmaphérèse qui élimine les anticorps circulants (remplacement du plasma malade par du plasma sain) ou par l'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse qui neutralisent les auto-anticorps néfastes.

Cette maladie est le plus souvent causée par une infection : les germes responsables sont principalement la bactérie *Campylobacter jejuni* [111] et le Cytomégalovirus [112]. La grippe ainsi que la vaccination antigrippale, une intervention chirurgicale ou un stress peuvent aussi provoquer ce syndrome [113].

✓ La microcéphalie

La microcéphalie est une malformation néonatale qui se caractérise chez un nouveau-né par une tête de petite taille ou dont la tête ainsi que le cerveau cessent de se développer après la naissance. Certains enfants grandiront normalement, sans aucun trouble. Les autres pourront développer de l'épilepsie, des troubles de l'apprentissage, de l'audition et de la vue.

Il n'existe pas de traitement de cette symptomatologie ; celle-ci nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

La microcéphalie peut être provoquée par plusieurs causes : exposition maternelle à des produits toxiques (alcool, tabac, métaux lourds, produits chimiques), infections durant la grossesse (rubéole, toxoplasmose, SIDA...), anomalies génétiques, malnutrition durant la vie fœtale.

La figure 13 indique différents degrés de sévérité de microcéphalie.



Figure 13 : Différents degrés de microcéphalie en comparaison d'un bébé dont la tête est de taille moyenne

Le lien entre ces 2 évènements et le virus Zika est dû au fait que l'épidémie de maladie à virus Zika au Brésil s'est accompagnée d'une augmentation du nombre de personnes atteintes par l'un ou l'autre de ces troubles. Cela a alerté les autorités polynésiennes, car la Polynésie a été victime d'une épidémie de maladie à virus Zika en 2013-2014. A l'époque le lien entre le virus et la microcéphalie et le syndrome de Guillain-Barré n'avait pas été fait. Les études rétrospectives ont confirmé que ce lien existait.

Ainsi, sur les 32 000 habitants touchés entre novembre 2013 et février 2014, il y aurait eu 10 à 12 cas de microcéphalies et 42 cas de syndrome de Guillain-Barré (soit 15 fois plus que l'incidence habituelle). En comparaison, au Brésil, 404 cas de microcéphalies ont été recensés sur 1,5 million d'habitants contaminés par le virus entre octobre 2015 et janvier 2016 (147 cas diagnostiqués en 2014).

Une équipe de l'Organisation panaméricaine de la santé a étudié rétrospectivement l'épidémiologie de tous les cas d'infection à virus Zika et de syndrome de Guillain-Barré déclarés entre avril 2015 et mars 2016 dans la province de Bahia au Brésil et dans plusieurs pays d'Amérique centrale et du sud (Colombie, République dominicaine, Salvador, Honduras, Surinam et Venezuela) : 1 404 syndromes de Guillain-Barré et 164 237 cas d'infections à virus Zika ont été enregistrés. Ainsi, par rapport aux périodes ayant précédé l'apparition du Zika, l'incidence du Guillain-Barré a été multipliée par 3,1 en Colombie et par 9,8 au Venezuela par exemple. Entre 0,5 et 2% des cas de maladie à virus Zika déclareraient le syndrome de Guillain-Barré.

Afin d'éviter la contamination par le virus, plusieurs recommandations ont été faites :

- utiliser des répulsifs, porter des vêtements sur tout le corps, se protéger avec des moustiquaires
- nettoyer et vider les gîtes larvaires : seaux, pots de fleurs, gouttières, pneus usagés
- utiliser une contraception lors d'un rapport sexuel pour les personnes vivant dans les zones de transmission et s'abstenir de tout rapport sexuel pour une femme enceinte
- pour les voyageurs se rendant en zone endémique, éviter les rapports sexuels sur place
- pour les voyageurs revenant d'une zone endémique, attendre 8 semaines avant d'avoir des rapports sexuels, voire 6 mois si l'homme a présenté des signes cliniques d'infection par le virus [201]

L'organisation des Jeux Olympiques à Rio de Janeiro en août 2016 a augmenté le risque de transmission du virus étant donné le nombre de personnes qui se rendaient au Brésil pour participer

ou assister à cet évènement sportif, même si à cette période de l'année le moustique est peu actif en raison de la saison hivernale. Il a ainsi été recommandé aux femmes enceintes de ne pas se rendre à Rio de Janeiro, zone de transmission de la maladie.

Le 1^{er} septembre 2016, le Comité d'urgence du Règlement sanitaire international (comité composé d'experts internationaux rendant un avis technique au Directeur général de l'OMS dans le contexte d'une «urgence de santé publique de portée internationale») a déclaré qu'aucun cas de maladie à virus Zika n'avait été confirmé chez les personnes qui ont assisté aux Jeux Olympiques [202].

A ce jour le virus est toujours sous surveillance et plusieurs pistes de recherche sont étudiées: meilleure compréhension de la maladie, de ses modes de transmission, élaboration d'un vaccin, mesures de lutte antivectorielle.

Par certains aspects, la maladie à virus Zika évoque une maladie tropicale négligée. Ainsi parmi les 7 caractéristiques qui identifient les MTN, certaines peuvent être attribuée à cette pathologie :

- la maladie touche des populations peu visibles
- elle ne se propage pas partout dans le monde
- elle est cause de handicap, notamment si le malade est atteint d'un syndrome de Guillain-Barré ou si un enfant naît avec une microcéphalie
- elle a un impact en termes de morbidité
- elle intéresse peu la recherche

L'étude de la maladie nous montre que lorsque les pays occidentaux sont menacés par une pathologie inconnue chez eux, ils mettent tout en œuvre afin de trouver un traitement et d'éviter sa transmission dans les plus brefs délais. En serait-il de même de même si une maladie tropicale négligée envahissait les pays du Nord ?

Comme nous avons pu le voir, les maladies tropicales négligées sont des infections lourdes en termes de handicaps et nécessitent pour certaines des traitements longs et toxiques. Néanmoins nous savons comment les soigner et les prévenir. Malheureusement les pays endémiques n'ont pas les moyens économiques qui permettraient de combattre ces pathologies.

Nous allons voir dans un second temps quels sont les moyens mis en place permettant de lutter contre ces maladies.

II La lutte contre les maladies tropicales négligées

A. Historique

Certaines maladies tropicales négligées n'ont pas toujours été négligées ni seulement tropicales. En effet, plusieurs pathologies étaient présentes dans l'hémisphère Nord pendant des siècles. La lèpre était ainsi très présente en Europe jusqu'à la fin du Moyen-Age [114]. Elle commença à décroître au XIV^e siècle, sans que l'on sache précisément pour quelles raisons. Il a été évoqué les épidémies de peste, de choléra, de variole ou de tuberculose qui auraient décimé les malades ainsi que les religieux qui s'occupaient d'eux dans les léproseries. L'isolement des malades, l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène peuvent également expliquer son déclin. Aujourd'hui, elle est présente en Asie, en Amérique du Sud et en Afrique [115] [116].

De même, le trachome sévissait sur tous les continents jusqu'à la moitié du XX^e siècle : il a disparu de l'hémisphère Nord quand les conditions de vie et d'hygiène se sont améliorées [117].

La rage était également très présente en Europe et en Asie depuis des siècles. Bien qu'elle ne touchait pas un grand nombre de personnes (100 morts par an en France à la fin du XIX^e siècle), elle impressionnait la population par l'aspect du chien enragé (qui est agressif et bave abondamment)[203]. L'efficacité du vaccin contre la rage testé par Pasteur en 1885 sur un enfant mordu par un chien enragé a permis de soigner les malades et de prévenir la contamination. Les chiens domestiques sont vaccinés, ainsi que les personnes en contact avec les mammifères sauvages. Les renards, très fréquemment contaminés par le virus, sont vaccinés par voie orale via des appâts. Le dernier cas humain de rage en France métropolitaine date de 1924 [204], et le pays est indemne de la rage terrestre depuis que l'éradication de la rage du renard a été prononcée le 30 avril 2001. Aujourd'hui, la maladie sévit toujours en Afrique et en Asie.

La maladie du sommeil n'a quant à elle pas toujours été négligée. Cette pathologie est rapportée chez des marins qui reviennent d'Afrique dans le courant du XVIII^e siècle. La maladie prenait une telle ampleur dans les pays africains que les pays coloniaux cherchèrent un remède à cette infection. Le premier médicament utilisé fut l'atoxyl, un dérivé de l'arsenic, dès 1905. Il est ensuite remplacé par d'autres molécules, et un traitement chimioprophylactique, la Lomidine® (pentamidine), est administré aux populations à risque jusqu'aux années 1960 (entre 12 et 13 millions de doses furent distribuées). Mais le médicament a des effets secondaires (troubles de la glycémie, néphrotoxicité, voire décès) et l'on se rend compte qu'il n'a pas d'effet préventif sur la maladie (la pentamidine n'a d'effet que pendant quelques jours) [205][118]. Les campagnes de vaccination sont arrêtées et la maladie devient alors ré-émergente. Depuis cette période, seules 2 nouvelles molécules, l'éflornithine et le nifurtimox, sont apparues [119].

De son côté, l'OMS s'emploie à protéger les populations des maladies infectieuses, et ce dès sa création en 1948. La cinquième Assemblée mondiale de la Santé (l'organe décisionnel suprême de l'OMS, elle se déroule à Genève chaque année) qui s'est tenue en 1952 a abordé les aides nécessaires dont les pays avaient besoin pour lutter contre le trachome, la rage, la lèpre, les géohelminthiases, la schistosomiase, la filariose et la leishmaniose [120].

Il est évident que la disparition des maladies tropicales négligées dans les pays riches et les processus de décolonisation ont entraîné un recul de la lutte contre ces pathologies, malgré différentes résolutions de l'Assemblée mondiale de la Santé au fur et à mesure des années.

Néanmoins, les pays occidentaux commencent à craindre que ces maladies progressent sur leur territoire. En effet, la multiplication des voyages et le réchauffement climatique augmentent le risque de voir les vecteurs des agents infectieux migrer vers le Nord.

La multiplication et la rapidité des voyages par avion permettent à une épidémie de se répandre dans le monde entier en quelques semaines. Bien que traités par des insecticides, les avions transportent encore souvent des moustiques vecteurs du paludisme ou d'arboviroses (dengue, fièvre jaune, chikungunya) dans des régions qui en sont exemptes. Les œufs des *Aedes* résistent pendant des mois à l'absence d'eau, mais il suffit qu'il y ait de l'eau dans un récipient où ils se trouvent pour que celui-ci devienne un site de développement du moustique.

Aedes albopictus (moustique tigre) a pu se disséminer au niveau international grâce au commerce international de pneus entre l'Asie, les Etats-Unis et l'Europe. Le moustique se disperse aussi par les voies terrestres : il entre dans un véhicule à la recherche d'un repas sanguin et en ressort quand celui-ci est de nouveau à l'arrêt. S'il trouve un gîte larvaire favorable à sa survie dans le nouveau milieu, il le colonise et s'y installe [121].

Il a ainsi été constaté en France que ce moustique, vecteur de la dengue, de la maladie à virus Zika et du chikungunya, était présent dans 30 départements en 2016, et on a recensé 125 cas de dengue importés cette année, ainsi que 395 cas de Zika [206]. En 2014, 4 cas de dengue autochtones (un cas est dit autochtone lorsque la personne a été contaminée sur le sol métropolitain, le moustique contaminant ayant lui-même été infecté en piquant une personne rentrée malade d'un voyage dans un pays où la maladie est endémique) ont été déclarés. Les premiers cas autochtones datent de 2010.

De plus, le moustique tigre a une préférence pour les milieux urbains, milieux qui sont en continuel développement dans le monde entier.

Le réchauffement climatique pourrait entraîner la migration des vecteurs de germes tropicaux dans les pays indemnes de ces animaux. Ainsi la leishmaniose et le paludisme seraient susceptibles d'être davantage présents dans les pays du Nord à l'avenir [207]. La rage pourrait également être de nouveau présente dans l'hémisphère Nord via la migration de chauves-souris porteuses du virus.

En effet, l'accroissement de la température et de la pluviométrie favorisent la fécondité des moustiques, leur taux de survie, ainsi que la fréquence des repas sanguins, augmentant l'intensité de transmission des pathogènes. Dans certaines zones tempérées, les conditions d'humidité et de température pendant l'été peuvent se faire aussi facilement que sous les tropiques. En Corse, il persiste un risque de réintroduction de *Plasmodium falciparum*, parasite responsable du paludisme, du fait de l'adaptation sur l'île d'*Anopheles labranchiae*, moustique originaire du nord de l'Afrique et vecteur du parasite [121].

B. Le partenariat Etat, laboratoires, associations

En 1998, l'ONU annonce la tenue du Sommet du développement qui a pour ambition de réunir le plus grand nombre de chefs d'Etat afin de trouver des solutions pour permettre aux êtres humains du monde entier de vivre dignement. Le Sommet se déroule du 6 au 8 septembre 2000 au Siège de l'Organisation à New York et réunit 189 chefs d'Etat et de gouvernement. A l'issue de ce rassemblement est adoptée par les 189 États Membres la Déclaration du Millénaire, dans laquelle sont énoncés les huit objectifs du Millénaire pour le développement.

Le 6^e objectif est celui-ci : « combattre le VIH/SIDA, le paludisme et d'autres maladies », les autres maladies étant principalement représentées par la tuberculose [208]. L'attention est donc portée sur ces 3 maladies (SIDA, tuberculose, paludisme) au détriment d'autres pathologies, car elles font beaucoup de morts et sont bien connues du monde occidental. De plus, la recherche de traitements limite le travail sur les 3 grandes infections précitées [122].

Cependant, un faisceau croissant de preuves montre que la prise en charge des maladies négligées serait primordiale afin de répondre aux objectifs du millénaire (éliminer la pauvreté, assurer l'éducation pour tous notamment) car ces dernières touchent une population de grande ampleur, elles peuvent être contrôlées voire éliminées via une prophylaxie faiblement coûteuse, et par le fait que contrôler ces pathologies permettrait de mieux lutter contre le paludisme, la tuberculose et le SIDA car il existe beaucoup de co-infections [123].

Ainsi, il a été estimé que 25% des enfants d'âge scolaire d'Afrique sub-saharienne seraient infectés par le paludisme et les géohelminthes. Ces 2 maladies provoquant de l'anémie, celle-ci peut être amplifiée par une co-infection [124] [Figure 14].

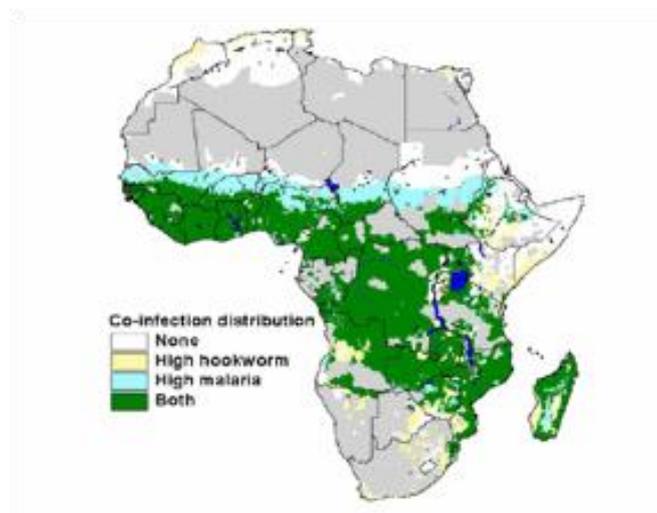


Figure 14 : Co-distribution de la malaria et de l'ankylostome chez les enfants africains

1. Partenariats public-privé mondiaux pour la santé

Le 8^e objectif du millénaire est de «mettre en place un partenariat mondial pour le développement» ; il précise : «en coopération avec l'industrie pharmaceutique, rendre les médicaments essentiels disponibles et abordables dans les pays en développement». En effet, 20% de la population mondiale dispose de 80 % de la production de médicaments.

Pour l'OCDE (l'Organisation pour la coopération et le développement économiques), la lutte contre les maladies infectieuses doit être une priorité car elles constituent une menace économique et politique pour les pays en voie de développement [198]. Les différents Etats, les acteurs non étatiques et les firmes pharmaceutiques admettent qu'il est urgent de trouver des solutions à ce défaut d'accès aux médicaments aux pays pauvres.

Au milieu des années 1990, des partenariats public-privé (PPP) émergent afin de surmonter les échecs en matière de santé publique internationale. Selon l'OCDE, «le renforcement de la coopération entre les pouvoirs publics, les organisations caritatives et l'industrie biopharmaceutique dans les pays développés et les PED (pays en développement) pourrait constituer un moyen efficace et rentable d'assurer durablement la sécurité en matière de santé dans un monde où la maladie menace la stabilité économique et sociale de nombreuses régions». L'OMS définit le PPP comme «un moyen de réunir une série d'acteurs en vue d'atteindre un objectif commun, qui est d'améliorer la santé des populations en se fondant sur des rôles et des principes définis d'un commun accord». Dans la plupart des PPP sont impliqués des organismes publics tels que les universités, les centres de recherches, les ministères, des ONG, et des organismes privés tels que les laboratoires pharmaceutiques et les fondations.

Il existe différents types de PPP [209] :

- les PPP destinées à améliorer l'accès direct aux médicaments : ils visent à améliorer l'accès aux médicaments et aux vaccins et à augmenter leur taux de distribution dans les pays pauvres.

Exemple : de 1995 à 2000 la Nippon Foundation fait don du traitement polychimiothérapique (3 molécules) de la lèpre ; depuis 2000 les dons sont faits par le laboratoire Novartis et la Fondation Novartis. 56 millions de plaquettes ont été données depuis 2000 pour 6 millions de malades [210].

Exemple 2 : un partenariat entre l'OMS et le laboratoire Sanofi initié en 2001 permet de traiter les patients atteints de la maladie du sommeil par les dons de 3 médicaments : pentamidine, éflornithine et mélarsozol. 175 000 personnes ont pu ainsi être soignées.

Sanofi a également fait un don de 120 millions de comprimés de DEC (diéthylcarbamazine) en 2012-2013 en partenariat avec le groupe japonais Eisai et la Fondation Bill & Melinda Gates [211] [Annexe 1].

- les PPP de défense, de cause, de formation et d'aide à la recherche : ce partenariat prend en charge les problèmes de santé qui affectent les populations démunies.

Exemple : depuis 1999 est mis en place en Afrique le programme «Secure the Future» par la Fondation Bristol-Myers Squibb en partenariat avec ONUSIDA (Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA) qui permet d'avoir une assistance technique dans la lutte contre le SIDA.

- les PPP de renforcement des systèmes de santé : ils améliorent les infrastructures, luttent contre la contrefaçon et renforcent le bon usage des médicaments.

Exemple : le programme African Comprehensive HIV/AIDS Partnership (ACHAP) fondé par MSD, la Fondation Merck, le gouvernement du Botswana et la Fondation Bill & Melinda Gates, qui prévient et traite les patients sidéens, les soutient et atténue l'effet de la maladie sur la communauté.

- les PPP de transfert de technologie et de renforcement des capacités : les laboratoires pharmaceutiques développent leurs médicaments dans les pays en développement, en partenariat avec d'autres acteurs tels que l'OMS.

Exemple : depuis 2006, Sanofi produit au Brésil, en partenariat avec l'OMS, l'antimoniote de méglumine, utilisé dans le traitement de la leishmaniose, et mis à disposition à un prix préférentiel. 5 millions de doses ont été distribuées en 2013.

- les PPP de coordination globale et financière : ils reposent sur la coordination d'efforts de nombreux partenaires et sur des mécanismes financiers afin d'atteindre les objectifs du Millénaire en ce qui concerne la santé.

Exemple : le Roll Back Malaria met en œuvre une action coordonnée contre le paludisme ; il se compose de plus de 500 partenaires.

- les PPP de recherche et de développement de produits : ils visent à la découverte et/ou au développement de nouveaux médicaments, vaccins et autres produits de santé qui permettent de prendre en charge les maladies négligées dans les pays concernés.

Exemple: le DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative)

2. Drugs for Neglected Diseases initiative

En 1999, l'ONG Médecins Sans Frontières (MSF) se fait l'écho du manque de volonté de la part des laboratoires pharmaceutiques de faire, concernant les MTN, de la recherche de nouveaux médicaments mais également de produire en grande quantité les médicaments existants. En effet, entre 1975 et 1999, 13 nouvelles molécules sur 1393 mises sur le marché traitent les MTN, soit moins de 1% des médicaments [212]. De même, en 2001, l'OMS constate que seulement 5 % des dépenses de Recherche et Développement en matière de santé sont consacrées aux problèmes de 95% de la population mondiale. En parallèle, les pays en développement, qui comptent 76 % de la population mondiale, ne représentent que 20 % de la consommation mondiale de médicaments, et ce chiffre a tendance à baisser [209].

Grâce à l'argent reçu par l'obtention du prix Nobel de la paix en 1999, MSF forme un «groupe de travail Médicaments pour les maladies négligées». Cela aboutit à la création en 2003 à Genève de Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), initiative Médicaments pour les Maladies Négligées, en partenariat avec 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. Cette initiative opère en collaboration avec le Programme TDR (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases) de l'OMS, qui a pour but d'aider à soutenir la lutte contre les maladies sévissant dans les pays pauvres [213]. Le financement provient de différents gouvernements, pour la plupart européens, de Médecins Sans Frontières, et d'organisations philanthropiques [214].

En dix ans d'activité, DNDi a établi 350 collaborations dans 43 pays, dont 20 avec des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques, et plus de 50 avec des universités et des instituts de recherche. En partenariat avec eux, DNDi a conduit 25 études cliniques (de la phase I à IV) et a créé des plates-formes de recherche clinique dans les pays endémiques.

Les différentes phases d'un essai clinique sont :

- phase I : administration d'un nouveau médicament chez des volontaires sains. Cela permet d'évaluer la toxicité du médicament chez l'homme et la dose maximale tolérée (dose pour laquelle apparaissent des effets secondaires)

- phase II : essai chez une petite centaine de malades afin de déterminer la dose optimale du médicament en matière d'efficacité

- phase III : essai sur plusieurs milliers de malades. Cette phase consiste à comparer le nouveau médicament à un placebo ou à un médicament existant de référence. Cela vise à évaluer l'intérêt du médicament et le rapport bénéfice/risque.

Phase III a : essai sur le médicament non commercialisé

Phase III b : essais sur le médicament commercialisé en vue d'une demande d'extension de l'AMM (pour une utilisation dans une autre pathologie par exemple)

- phase IV : suivi du médicament après commercialisation afin de détecter des effets indésirables rares non détectés dans les phases précédentes (pharmacovigilance)

Ces différentes phases sont précédées de la phase pré-clinique, qui consiste à évaluer un potentiel nouveau médicament *in vitro* et chez l'animal. Cela permet d'étudier la pharmacologie, la pharmacocinétique et la toxicologie de cette molécule.

Le travail du DNDi a conduit à la mise à disposition de six nouveaux traitements :

- deux associations d'antipaludiques : artésunate et amodiaquine (ASAQ) et artésunate et méfloquine (ASMQ) ;
- l'association nifurtimox-éflornithine (NECT) pour la maladie du sommeil au stade 2 ;
- une combinaison thérapeutique, stibogluconate de sodium et paromomycine (SSG&PM), pour la leishmaniose viscérale en Afrique ;
- une série d'associations thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale en Asie ;
- une formulation pédiatrique de benznidazole pour la maladie de Chagas [215].

Par exemple, le laboratoire Sanofi a conclu un accord avec l'ONG DNDi en 2007 qui a permis de mettre sur le marché l'antipaludique ASAQ. Le laboratoire précise que cela ne relève pas de la philanthropie, mais lui permet d'être présent en Afrique comme partenaire de santé, et d'être le mieux classé possible au Access to Medicine Index, une initiative qui classe les laboratoires pharmaceutiques en fonction de leur degré d'implication dans l'accès aux médicaments dans les pays pauvres, index que regardent de près les investisseurs [125].

Le soutien des laboratoires pharmaceutiques à l'initiative DNDi est aussi la conséquence d'un évènement important datant de 2001 : cette année-là, 39 laboratoires avaient porté plainte contre l'Afrique du Sud car le gouvernement n'avait pas respecté la durée du brevet de certains antirétroviraux en important d'Inde (où le système de brevets n'existait pas) certaines molécules à prix inférieur. Un brevet est normalement protégé pendant 20 ans, période pendant laquelle on ne peut produire ou acheter de médicaments génériques qui ont un coût inférieur au princeps, dans le cadre de l'ADPIC (Aspects des droits de propriété intellectuelle relatifs au commerce), un accord signé en 1994 dans le cadre de la création de l'OMC. Cet accord pose 2 problèmes dans les pays pauvres :

- le coût des médicaments est trop élevé pour que les Etats puissent se le procurer
- ces pays sont principalement touchés par des maladies infectieuses et non par des maladies chroniques, essentiellement présentes dans les pays développés ; or ces pathologies nécessitent des traitements rapidement afin d'éviter une aggravation - voire la mort - du patient. Il n'est donc pas possible d'attendre 20 ans pour soigner ces populations.

MSF, les médias, les gouvernements de différents pays soutiennent l'Afrique du Sud dans ce procès. Les laboratoires finissent par retirer leur plainte [216]. L'ADPIC est modifié en 2007 : il permet aux

pays en développement d'importer des médicaments génériques à prix plus faible afin de faire face aux urgences en matière de santé publique [217].

Les laboratoires décident alors d'ouvrir leurs collections de molécules et d'apporter leur expérience à DNDi dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments.

Les molécules intéressantes sont anciennes et ne représentent pas un intérêt commercial important : par exemple la combinaison NECT utilisée pour soigner la maladie du sommeil est constituée de l'éflornithine, un anticancéreux apparu dans les années 1970, et du nifurtimox, un antiparasitaire utilisé dans la maladie de Chagas commercialisé dans les années 1960.

Le coût de développement et d'amélioration de ces médicaments n'est pas très élevé : il est de quelques dizaines à quelques centaines de millions d'euros contre un milliard d'euros pour une nouvelle molécule (le coût moyen était de 0,78 milliard de dollars en 2014). De plus, le prix de l'investissement est supporté par des partenaires : ONG, fondations...

Les laboratoires récupèrent une partie de leur investissement puisqu'en accord avec le DNDi, le prix des médicaments est négocié [218].

La décision de venir en aide aux pays pauvres est également une décision des actionnaires des laboratoires : en 2012, les plus grands laboratoires pharmaceutiques ont signé la Déclaration de Londres. Ils s'engagent ainsi :

- à soutenir et élargir les programmes qui assurent l'approvisionnement en médicaments afin d'aider à éradiquer d'ici 2020 la filariose lymphatique, la maladie du ver de Guinée, la lèpre, la maladie du sommeil et le trachome,
- à améliorer l'approvisionnement des médicaments afin d'aider à contrôler d'ici 2020 la schistosomiase, les géohelminthiases, la maladie de Chagas et l'onchocercose,
- à soutenir la recherche et le développement de nouveaux médicaments permettant de lutter contre les MTN,
- à renforcer la collaboration et la coordination au niveau national puis international à travers des organisations publique et privées afin de travailler plus efficacement sur ces maladies,
- à permettre un financement des pays endémiques afin qu'ils puissent mettre en œuvre des programmes pour atteindre les buts fixés pour 2020,
- à fournir un appui technique, des outils et des ressources pour aider les pays concernés à évaluer les programmes mis en œuvre,
- à fournir des mises à jour régulières sur les progrès réalisés et identifier les lacunes restantes [219]

Afin de lutter contre les maladies tropicales négligées, il est nécessaire de nouer des partenariats entre différents acteurs : les laboratoires, aptes à développer les traitements mais peu enclins à travailler sans retour sur investissement, les Etats occidentaux, qui peuvent aider financièrement mais peu préoccupés à s'occuper de maladies étrangères à leur sol, et les ONG qui effectuent des actions de lobbying afin de mettre sur le devant de la scène internationale des maladies peu connues.

Nous allons maintenant détailler les innovations thérapeutiques élaborées par le DNDi, recenser les mesures prophylaxiques mises en place, et nous intéresser à la problématique du développement vaccinal.

C Les moyens de lutte

1. Les médicaments innovants

Depuis la création du DNDi, 6 traitements ont été mis sur le marché :

- 2 associations d'antipaludiques, ASAQ (2007) et ASMQ (2008)
- l'association NECT pour la maladie du sommeil au stade 2 (2009)
- une combinaison de 2 médicaments pour la leishmaniose viscérale en Afrique (2010)
- plusieurs associations thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale en Asie (2011)
- une formulation pédiatrique de benznidazole pour la maladie de Chagas (2012)

Le paludisme n'est pas classé dans les maladies tropicales négligées par l'OMS. Cependant, le DNDi met davantage en avant le terme de «patients négligés» que de «maladies négligées», c'est-à-dire des patients n'intéressant pas les firmes pharmaceutiques. C'est pourquoi la malaria, de même que le VIH pédiatrique, font l'objet de recherche [220] [Annexe 2].

1.1. L'association NECT

Le NECT est la combinaison thérapeutique de nifurtimox et d'éflornithine, médicaments utilisés pour traiter la maladie du sommeil au stade 2 due au parasite *Trypanosoma brucei gambiense*.

Avant l'apparition de NECT, il existait 2 médicaments pour traiter la maladie au stade 2 :

- le mélarsoprol, très toxique (convulsions, troubles du comportement) voire mortel pour 5% des patients [126] et qui rencontre un taux de résistance grandissant. Jusqu'en 2008 il était encore utilisé pour 50% des patients.
- l'éflornithine, qui nécessite une hospitalisation pendant 14 jours car elle requiert 56 perfusions de 2h, et qui fait également l'objet de résistances

La mise au point de NECT est le fruit de six ans de collaboration entre DNDi, Médecins Sans Frontières, Epicentre, la Plateforme THA (réseau régional qui vise à renforcer les capacités de recherche sur la trypanosomiase humaine africaine), l'Institut Tropical Suisse et les programmes nationaux de lutte contre la THA en République démocratique du Congo (RDC) et en République du Congo. Ce partenariat a bénéficié du soutien de l'Organisation mondiale de la Santé et des dons en médicaments de Sanofi-Aventis (pour l'éflornithine) et de Bayer Schering Pharma AG (pour le nifurtimox).

Epicentre est une association à but non lucratif créée en 1986 par des médecins membres de Médecins Sans Frontières. L'idée de cette structure scientifique est venue suite à la formation de médecins en épidémiologie. Epicentre mène des activités de recherche et d'épidémiologie de terrain, et réalise des formations en santé publique et en épidémiologie. Ses travaux portent sur les maladies les plus fréquentes (paludisme, SIDA, tuberculose, malnutrition infantile), les maladies à potentiel épidémique (choléra, rougeole, méningite, fièvre jaune, maladie à virus Ebola), l'ulcère de Buruli, la maladie du sommeil et les soins psychiques.

Epicentre compte aujourd'hui environ 40 personnes en Europe (Paris, Genève, Barcelone et Bruxelles), à New York et 150 en Afrique (à Nairobi et dans les centres de recherche en Ouganda et au Niger) ; elle est composée de médecins, d'épidémiologistes, d'infirmières, de biologistes, de psychologues spécialisés en épidémiologie ou en santé publique, de biostatisticiens, de spécialistes

en informatique médicale et de professionnels des fonctions support (logistique, communication, achat...).

Quelques projets réalisés par Epicentre : étude d'efficacité des nouveaux vaccins contre le choléra en Ouganda (1997), évaluation des tests diagnostiques rapides du paludisme (2001), étude sur la pertinence d'une vaccination de masse en cas d'épidémie de rougeole (2006), appui épidémiologique aux interventions de secours de MSF lors du séisme et de l'épidémie de choléra en Haïti (2010).

En 2003 MSF Hollande et Epicentre lancent une étude clinique en République démocratique du Congo qui a pour but de comparer la tolérance et l'efficacité de l'association NECT avec l'éflornithine. Il a été prouvé que NECT était aussi efficace et aussi bien toléré que la monothérapie [127]. En mai 2009 l'OMS décide d'inclure NECT dans sa liste des médicaments essentiels. [221]

Les médicaments essentiels répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population. Ils sont sélectionnés en fonction de la prévalence des maladies, de l'efficacité, de l'innocuité et de la comparaison des rapports coût-efficacité. Ces médicaments devraient être disponibles en permanence en quantité suffisante, sous la forme galénique qui convient, à un prix abordable au niveau individuel et à celui de la communauté.

La liste des médicaments essentiels a été créée en 1977 par l'OMS, afin d'offrir une référence aux gouvernements pour qu'ils puissent sélectionner les médicaments dont ils ont besoin. Cette liste est actualisée tous les 2 ans.

Les avantages de NECT par rapport aux traitements classiques :

- le nifurtimox est administré par voie orale toutes les 8 heures et durant 10 jours, à raison de 15 mg/kg/jour.
- l'éflornithine est injectée par voie intraveineuse 2 fois par jour pendant 2 heures durant 7 jours, à raison de 400 mg/kg/jour. Il y a donc 14 perfusions d'éflornithine au lieu de 56 et 10 jours de traitement au lieu de 14.
- NECT présente moins de risques de résistances car les 2 médicaments ont des modes d'action différents
- NECT est moins toxique et plus efficace que le mélarsoprol
- le nombre plus faible de perfusions dans NECT que dans la monothérapie d'éflornithine réduit le risque d'infections liées aux injections intraveineuses répétées
- l'éflornithine est injectée 2 fois par jour à 6h d'intervalle au lieu de 4 fois par jour en monothérapie, il n'y a donc pas d'injections la nuit. Cela est bénéfique pour le patient et l'équipe médicale et avantageux pour les petites structures ayant peu de moyens, dans les zones isolées notamment
- le volume par traitement est réduit, ce qui facilite le transport
- le coût de NECT est 50% moins cher que celui de la monothérapie par éflornithine (moins de quantités d'éflornithine, moins de matériel pour les perfusions, soins la journée seulement, durée de traitement plus courte) [222]

Le NECT a néanmoins des limites :

- l'administration se fait par injections alors qu'il faudrait un traitement par voie orale
- il n'est pas actif contre *T.b. rhodosiense*

- il n'est pas actif dans le stade 1 de la maladie
- il nécessite un personnel hautement qualifié pour être dispensé
- il est cher
- il est mortel chez 1,7% des patients traités à cause de l'éflornithine [126] [127]

1.2. Association Stiboglunate de sodium et Paromomycine (SSG&PM)

Le traitement SSG&PM est une combinaison de 2 molécules utilisées dans le traitement de la leishmaniose viscérale ou Kala-Azar.

Jusqu'à l'apparition de cette association, il existait différents traitements :

- dérivés de l'antimoine : toxiques, requièrent 30 jours d'hospitalisation, rencontrent des résistances
- amphotéricine B : toxique, nécessite 20 jours d'hospitalisation
- amphotéricine B liposomique : efficace mais chère
- paromomycine : utilisée en Inde, est injectée en intramusculaire pendant 3 semaines
- milféosine : premier traitement oral disponible mais tératogène et cher

Le développement de SSG&PM est le résultat d'un partenariat de 6 ans entre le DNDi, le Leishmaniasis East Africa Platform (LEAP), l'OMS, MSF, et les programmes nationaux de contrôle du Kenya, du Soudan, de l'Éthiopie et de l'Ouganda.

En 2010, un essai clinique mené en Afrique vise à comparer l'efficacité entre la paromomycine (dose de 20 mg/kg/j par voie IM pour 21 jours de traitement), le stiboglunate de sodium (dose de 20 mg/kg/j par voie IM pour 30 jours de traitement) et l'association des 2 molécules (dose de 15 mg/kg/j pour la paromomycine et 20 mg/kg/j pour le stiboglunate pour 17 jours de traitement). Le résultat montre une efficacité comparable entre le traitement par stiboglunate de sodium et l'association SSG&PM ; la paromomycine est moins efficace que les 2 traitements sus-cités [128].

L'OMS recommande donc d'utiliser l'association SSG&PM en traitement de première intention pour le traitement de la leishmaniose viscérale en Afrique de l'Est. La recommandation ne s'applique pas à toutes les régions du monde car les populations réagissent différemment aux traitements. En effet, des essais cliniques menés en Inde qui comparent l'efficacité de la paromomycine et du stiboglunate de sodium montrent que la paromomycine est la plus efficace des 2 molécules [129] [130] [131].

Les avantages de l'association SSG&PM :

- traitement moins long (17 jours contre 30 jours pour le stiboglunate de sodium)
- un traitement moins long permet d'avoir une rotation de patients plus importante
- le coût est moins élevé : le traitement coûte 44 USD contre 56 pour le stiboglunate, 152 pour le milféosine et 252 pour l'amphotéricine B liposomique [223]

1.3. Nouveaux protocoles de traitements de la leishmaniose viscérale en Asie

Jusqu'en 2005, le traitement recommandé contre la leishmaniose viscérale en Asie était le stibogluconate de sodium. Mais une résistance accrue au médicament commençait à se manifester [132] [133]. Le traitement qui fut alors délivré en première intention fut la milfétosine, qui est prise par voie orale pendant 28 jours. Malheureusement l'observance était mauvaise, des résistances étaient observées [134] et le médicament présentait des effets secondaires toxiques (troubles digestifs, tératogène) [135]. Il nécessite plus 3 mois de contraception après la fin du traitement [136].

Plusieurs études cliniques sont alors réalisées afin de trouver des alternatives à ce traitement. La plupart sont réalisées sous la direction de Shyam Sundar, de l'institut de recherche médicale sur la leishmaniose viscérale, situé dans l'université Banaras Hindu en Inde.

Une étude parue en 2011 compare différents protocoles :

- administration d'amphotéricine B désoxycholate tous les 2 jours pendant 30 jours
- administration unique d'amphotéricine B liposomique suivie de 10 jours de paromomycine
- administration unique d'amphotéricine B liposomique suivie de 7 jours de milfétosine
- association de milfétosine et paromomycine pendant 10 jours

Plusieurs conclusions découlent de cette étude :

- la monothérapie par amphotéricine B est aussi efficace que les associations
- la monothérapie par amphotéricine B est plus toxique, plus chère, et peut faire l'objet de résistances
- si un stockage à température inférieure à 25°C n'est pas possible alors qu'il est indispensable pour la conservation de l'amphotéricine, il faut recourir à l'association milfétosine et paromomycine [137]

Il a également été comparé un traitement par amphotéricine B liposomique à dose unique de 10 mg/kg et un traitement par amphotéricine B désoxycholate à 15 doses d'un mg/kg sur 30 jours. Les auteurs de l'étude concluent à une non-infériorité du traitement par amphotéricine B liposomique par rapport au traitement par amphotéricine B désoxycholate, et un coût de traitement inférieur [138].

Sur la base des différentes études réalisées, l'OMS décide alors de recommander les traitements suivants pour la leishmaniose viscérale anthroponosique due à *L. donovani* au Bangladesh, au Bhoutan, en Inde et au Népal :

1. Amphotéricine B liposomique : 3-5 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion sur 3 à 5 jours jusqu'à une dose totale de 15 mg/kg ou dose unique de 10 mg/kg administrée par perfusion
2. Associations médicamenteuses (administration simultanée)
 - amphotéricine B liposomique (dose unique de 5 mg/kg, par perfusion) plus miltéfosine (tous les jours pendant 7 jours)
 - amphotéricine B liposomique (dose unique de 5 mg/kg, par perfusion) plus paromomycine (tous les jours pendant 10 jours)
 - miltéfosine plus paromomycine, les deux tous les jours pendant 10 jours
3. Désoxycholate d'amphotéricine B : 0,75-1,0 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion ou bien un jour sur deux jusqu'à un total de 15 à 20 doses

4. Miltéfosine : traitement par voie orale pendant 28 jours

- ✓ pour l'enfant de 2 à 11 ans, dose quotidienne de 2,5 mg/kg ;
- ✓ pour les sujets d'âge égal ou supérieur à 12 ans et de poids corporel inférieur à 25 kg, dose quotidienne de 50 mg/kg;
- ✓ pour un poids corporel de 25 à 50 kg, dose quotidienne de 100 mg/kg ;
- ✓ pour un poids corporel de plus de 50 kg, dose quotidienne de 150 mg/kg

Ou

Paromomycine : 15 mg en dose quotidienne par kg de poids corporel, par voie intramusculaire pendant 21 jours

5. Dérivés de l'antimoine pentavalent : 20 mg de stibogluconate de sodium par kg en dose quotidienne administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 30 jours dans les zones où ces antileishmaniens sont encore efficaces : Bangladesh, Népal et États indiens du Jharkhand, du Bengale occidental et de l'Uttar Pradesh

Traitement de secours si la maladie est réfractaire : perfusions de désoxycholate d'amphotéricine B à la posologie habituelle ou amphotéricine B liposomique à dose plus élevée.

L'OMS a négocié en 2007 le prix d'achat de l'Ambisome à 10% du prix normal dans les pays développés [224].

1.4. Le benznidazole pédiatrique pour la maladie de Chagas

La maladie de Chagas a vu sa transmission diminuer depuis plusieurs années du fait d'un meilleur contrôle de la transmission par le vecteur notamment.

Cependant, la prévalence varie de 5 à 40% chez les femmes enceintes, et la transmission de la maladie à l'enfant peut aller jusqu'à 12% [139]. Les enfants nés de mères malades sont traités dès la naissance avec le benznidazole et ce pendant 2 mois. De même, les enfants qui ont une sérologie positive à la maladie de Chagas sont traités. Malheureusement, les enfants sont traités avec du benznidazole adulte en comprimés dosés à 100 mg. Suivant le poids, le comprimé peut être coupé, mais la dose est imprécise. De plus un surdosage peut provoquer des effets secondaires importants : troubles gastro-intestinaux, maux de tête.

En juillet 2008, le DNDi et le laboratoire pharmaceutique de l'Etat de Pernambuco au Brésil (LAFEPE) ont joint leurs efforts afin de développer une forme pédiatrique du benznidazole afin d'avoir un dosage adapté pour les enfants. La forme pédiatrique du benznidazole a été validée fin 2011 par l'agence nationale de renseignement sanitaire du Brésil.

Cette nouvelle forme de la molécule se présente sous forme de comprimés sécables dosés à 12,5 mg dispersibles dans l'eau. Elle est indiquée pour les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans ou de poids inférieur à 20 kg. Les posologies sont décrites dans le tableau 13 [225].

Poids de l'enfant	Posologie du benznidazole
< 2,5 kg	Un demi-comprimé 2 fois par jour 60 jours (12,5 mg/j)
2,5 à 5 kg	Un comprimé 2 fois par jour 60 jours (25 mg/j)
5 à 10 kg	2 comprimé 2 fois par jour 60 jours (50 mg/j)
10 à 15 kg	3 comprimé 2 fois par jour 60 jours (75 mg/j)

Tableau 13 : Posologie du benznidazole pédiatrique dans le traitement de la maladie de Chagas

1.5. Les projets en développement

Le DNDi continue de développer de nouveaux médicaments ou de travailler sur des molécules existantes afin de traiter les MTN. Les projets les plus avancés sont :

- le fexinidazole : cette molécule fut découverte dans les années 1980. Elle est active contre les parasites *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei gambiense* et *Leishmania donovani*. Elle a fait l'objet d'une étude clinique dans le cadre du traitement du stade 2 de la maladie du sommeil, en partenariat avec Sanofi. Le médicament, actuellement en développement, serait à prendre par voie orale à raison de 3 comprimés de 600 mg en une prise par jour pendant 4 jours puis 2 comprimés de 600 mg en 1 prise par jour durant 6 jours, soit un total de 24 comprimés pendant 10 jours [140].

- SCYX-7158 Oxaborole : ce médicament, créé par Anacor Pharmaceuticals en 2009 et développé par le DNDi, serait un médicament utilisé par voie orale une seule fois afin de traiter la maladie du sommeil à *Trypanosoma brucei gambiense* aux stades 1 et 2, et à *T. b. rhodesiense*. Il est actuellement en essai clinique de phase II chez des patients en République Démocratique du Congo, qui seront suivis pendant 18 mois après la prise du traitement [141] [226].

- combinaison Ambisome® (amphotéricine B liposomique)/ Glucantime® (antimoniote de méglumine) dans le traitement de la leishmaniose viscérale en Amérique latine : le médicament est en essai clinique, il est comparé à un traitement par Glucantime® (traitement de première intention) et à un traitement par Ambisome® (traitement de seconde intention) [227].

- évaluation d'un traitement de la leishmaniose cutanée post-kala-azar (LCPK) : le DNDi souhaite évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement par Ambisome® seul ou en combinaison avec la milfétosine chez les patients atteints de LCPK en Asie (le traitement actuel utilise l'Ambisome® ou la milfétosine) et un traitement combinant milfétosine et paromomycine en Afrique (actuellement sont utilisés le stibogluconate de sodium ou Ambisome®) [228].

- combinaison médicamenteuse pour traiter la maladie de Chagas : le benznidazole actuellement utilisé présente beaucoup d'effets secondaires. Un essai de phase I a montré que le fosravuconazole, un antifongique, était efficace et bien toléré, mais que les rechutes étaient fréquentes. Un futur essai de phase II pourra permettre de déterminer si l'association des 2 molécules pré-citées permettrait de réduire la dose de benznidazole et la durée de traitement tout en gardant la même efficacité [142][229].

- évaluation du fexinidazole dans le traitement de la phase indéterminée de la maladie de Chagas : le fexinidazole a été testé en essai clinique de phase II chez des patients boliviens atteints de la maladie de Chagas, mais l'essai fut interrompu précocement du fait d'effets secondaires importants. Les patients sont actuellement suivis afin de savoir la molécule a néanmoins permis d'éradiquer le parasite [143] [230].

- développement de l'emodepside afin de traiter l'onchocercose : l'emodepside, une molécule vétérinaire antihelminthique, est utilisé par le DNDi afin de développer un médicament macrofilaire pris par voie orale permettant de lutter contre l'onchocercose. L'ivermectine, actuellement utilisée

pour traiter cette maladie, doit être pris tous les ans pendant 18 ans, durée de vie des parasites adultes, afin d'éviter les rechutes. Le nouveau médicament permettrait de diminuer la durée de traitement par ivermectime [231].

- développement d'un médicament anti-*Wolbachia* contre les maladies filaires (filariose lymphatique, onchocercose) : la bactérie *Wolbachia* est nécessaire au développement et à la reproduction des parasites filaires. La doxycycline est actuellement utilisée pour éradiquer cette bactérie mais présente des contraintes (contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et chez la femme enceinte et allaitante, traitement de 6 semaines). Un macrolide à usage vétérinaire, le TylAMac®, serait plus efficace que la doxycycline et nécessiterait un schéma posologique plus court. Un essai clinique est en cours d'élaboration [232].

Le DNDi cherche également à identifier des biomarqueurs permettant de confirmer qu'un patient est guéri de la maladie de Chagas après traitement. Jusqu'à présent, il n'existe aucun test de laboratoire permettant cela de façon fiable ; en effet la séroconversion peut prendre des décennies [144][233][Annexe 3].

2. La prévention

La prévention repose sur différents aspects : la chimioprophylaxie, la prise en charge intensifiée des maladies, la lutte contre le vecteur, l'assainissement de l'eau et l'hygiène, la lutte contre les zoonoses et le renforcement des capacités.

2.1. La chimioprophylaxie

La chimioprophylaxie est utilisée dans les populations à risque de contracter certaines maladies. On a recours à la chimioprophylaxie pour les gens menacés par les trématodoses, la filariose, l'onchocercose, la schistosomiase, les géohelminthiases, le trachome, la rage, les tréponématodoses.

Sur les 124 pays nécessitant une chimioprévention, 40 en ont besoin pour 3 maladies, et 33 de ces pays se trouvent en Afrique. D'après les chiffres de l'OMS parus en 2010, 1,9 milliard de personnes ont besoin d'un traitement préventif, 55% d'entre elles pour une ou 2 maladies et 45% pour 3 maladies ou plus. En 2010, 711 millions de personnes ont bénéficié d'une chimioprévention. Sur ce nombre, 355 millions habitent en Inde et au Bangladesh ; elles ont été traitées contre la filariose lymphatique et les géohelminthiases en prévention.

La couverture mondiale de la chimioprophylaxie devrait croître sensiblement dans les années qui arrivent car les dons de médicaments augmentent, des plans d'action nationaux pour l'administration intégrée des traitements dans toutes les régions sont élaborés, et les gouvernements nationaux renforcent les mesures destinées à vaincre les maladies [234].

2.2 La prise en charge intensifiée des maladies

La prise en charge intensifiée des maladies concerne les maladies tropicales négligées difficiles à diagnostiquer et à traiter, avec des formes cliniques graves (ulcère de Buruli, maladie de Chagas, trypanosomiase humaine africaine, leishmanioses, lèpre et pian). Les patients doivent être examinés dans des structures hospitalières équipées par des professionnels de santé spécialisés.

4 approches sont recommandées pour prévenir et combattre ces pathologies :

- a. lutte intensifiée : diagnostic précoce, traitement rapide avec médicaments à prix abordables, centres de soins équipés, suivi épidémiologique
- b. innovation : stratégies de mise en œuvre adaptées aux systèmes de santé de chaque pays selon ses capacités et moyens
- c. recherche et développement : nouvelles techniques de diagnostic et médicaments plus sûrs et plus simples d'utilisation, notamment dans les lieux reculés
- d. renforcement des capacités : maintenir les mesures apprises au niveau national et les adapter au niveau local

2.3. La lutte contre le vecteur

L'unité Ecologie et gestion des vecteurs du département de l'OMS encourage la lutte antivectorielle et la gestion rationnelle des pesticides utilisés. L'utilisation d'insecticides a fortement augmenté ces dernières années en raison d'un investissement important dans la lutte contre les maladies à transmission vectorielle [145].

Une enquête de l'OMS de 2010 couvrant 142 pays a montré une utilisation inadéquate des pesticides, une législation incomplète concernant les pesticides (sur l'étiquetage, le stockage et le transport par exemple), et une conformité avec les réglementations sectorielles insuffisante. Certains pesticides étaient de mauvaise qualité voire contrefaits. Cependant, 62% des pays utilisaient la lutte intégrée contre les vecteurs [146][235]. Le système OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES) a publié des directives relatives aux pesticides afin d'aider les Etats concernés par les maladies ; elle les conseille également dans les politiques à mettre en place pour gérer l'utilisation de ces produits. Les pays doivent se perfectionner dans l'entomologie médicale et la surveillance entomologique afin de potentialiser la gestion des vecteurs.

2.4. L'assainissement de l'eau et hygiène

Entre 1990 et 2010, plus de 2 milliards de personnes ont accédé à des sources d'approvisionnement en eau améliorée (eau sous canalisation alimentant le domicile, fontaine publique, puits creusé protégé, source protégée, citerne d'eau de pluie) ; 780 millions de personnes restent néanmoins privées d'eau potable et de systèmes d'assainissement. De plus, 40% des personnes privées d'eau améliorée vivent en Afrique subsaharienne où de nombreuses maladies tropicales négligées sont présentes [236].

1,1 milliard de personnes défèquent à l'air libre, dont la moitié en Inde.

2,5 milliards d'individus n'ont pas de moyens d'assainissement et près de 75% d'entre eux vivent à la campagne.

Une revue publiée en 2012 a conclu que la réduction de la prévalence des géohelminthes est associée à une amélioration de l'assainissement [147].

2.5. La lutte contre les zoonoses

Les zoonoses, qui touchent les populations des zones rurales ou des bidonvilles urbains, sont restées longtemps négligées, alors qu'elles ont un effet négatif très important sur la santé et la productivité des animaux d'élevage et sur la santé humaine. Les zoonoses négligées qui font partie des maladies tropicales négligées sont l'échinococcose cystique, la fasciolose et les autres trématodoses d'origine alimentaire à *T. solium*, la rage humaine transmise par les chiens, la cysticercose, la trypanosomiase d'origine animale et les leishmanioses.

Une conférence sur les zoonoses négligées tenue à l'OMS en 2010 a insisté sur plusieurs points :

1. sensibiliser les acteurs des pays concernés sur le coût et la charge que les zoonoses représentent sur la société
2. intensifier la lutte et l'élimination des zoonoses
3. encourager la collaboration entre les secteurs de l'agriculture, l'élevage, la santé

4. éduquer les populations touchées afin de mieux lutter contre les maladies [237]

2.6. Le renforcement des capacités

Le renforcement des capacités consiste à mettre en place les conditions qui permettront aux soignants d'acquérir les compétences indispensables afin de gérer les programmes nationaux de lutte contre les maladies tropicales négligées. L'OMS fait des cours de formation et aide à renforcer les programmes de lutte via l'utilisation de mesures plus efficaces.

Cela consiste également à inciter les partenaires privés à accroître leurs dons de médicaments et vérifier que les besoins nécessaires sont satisfaits.

3. Les vaccins

Le développement de vaccins contre les MTN est très compliqué, notamment pour les maladies parasitaires. Plusieurs raisons freinent le développement de vaccins :

a. le génome d'un parasite est beaucoup plus complexe que celui d'une bactérie ou d'un virus, or la fabrication d'un vaccin nécessite d'étudier un grand nombre d'antigènes. Les scientifiques se sont intéressés aux protéines sécrétées à la surface des parasites mais cela n'a pas permis de mettre en évidence les antigènes utilisables pour la réalisation d'un vaccin.

b. le cycle des parasites est difficile à reproduire en laboratoire : en effet l'hôte intermédiaire n'est pas toujours facile à se procurer (par exemple, le trématode *Opisthorchis viverrini* a besoin d'un poisson particulier pour effectuer son cycle).

c. le vaccin testé sur les animaux ne donnera pas forcément les mêmes résultats que chez l'homme au vu du cycle de développement complexe des parasites.

d. les essais cliniques dans les pays concernés nécessitent des infrastructures, du personnel formé, ce qui n'est pas toujours possible.

e. il est compliqué de recruter des volontaires pour les essais cliniques car les patients sont peu éduqués, voire illettrés. Les personnes ne saisissent pas qu'il existe des risques potentiels lors de ces essais. Elles pensent parfois que le candidat-vaccin est un traitement préventif et non un produit qui est encore au stade de la recherche [148].

4. Analyse des stratégies

Ce travail nous a permis de constater que la lutte contre les maladies tropicales négligées, longtemps ignorées de la communauté internationale, est aujourd'hui devenue un élément indispensable dans le processus d'amélioration des conditions de vie des pays pauvres. La recherche et l'élaboration de nouveaux traitements est un atout indispensable dans le processus de prise en charge des malades.

De même, la chimioprophylaxie est un moyen très efficace de réduire le risque de transmission des maladies.

Néanmoins, les traitements peuvent faire l'objet de résistances de la part des germes pathogènes, ce qui oblige la recherche continue de nouvelles molécules efficaces contre les maladies. L'utilisation continue d'insecticides produit sur le long terme le même phénomène.

Il nous semble impossible d'éradiquer les germes pathogènes, notamment si son cycle de vie utilise un vecteur. Il est donc nécessaire que la prévention fasse l'objet d'une intention aussi

importante que la recherche de traitements, afin d'éviter l'infection et la transmission. Comme nous l'avons vu, l'action sur plusieurs leviers est indispensable dans la lutte contre ces maladies :

- ✓ l'accès à l'eau ;
- ✓ son assainissement ;
- ✓ l'hygiène ;
- ✓ l'éducation ;
- ✓ une alimentation suffisante et de qualité

Financièrement, la recherche et le développement de nouvelles molécules a un coût important, et leur achat par les pays qui en ont besoin est loin d'être négligeable. Or les éléments préventifs cités ci-dessus sont nécessaires dans le développement de ces pays et pas seulement dans la lutte contre les maladies tropicales négligées, il est donc primordial que les pays endémiques ne se focalisent pas sur les thérapeutiques au détriment de l'amélioration de la vie de leurs populations.

Conclusion

Les maladies tropicales négligées ont fait pendant longtemps figure de parent pauvre dans la lutte contre les maladies infectieuses qui touchent principalement les pays en développement. Le manque d'intérêt des laboratoires pharmaceutiques qui n'y voyaient pas de marché porteur et des pays riches qui n'étaient pas touchés par ces pathologies a laissé les populations concernées seules dans leur combat, bien que l'OMS ait commencé à lutter contre ces pathologies très tôt après sa création en 1948.

Les choses changent à la fin du XX^e siècle avec l'émergence d'ONG telles que Médecins Sans Frontières qui s'intéressent à cette catastrophe sanitaire, ainsi que l'adoption des 8 objectifs du millénaire pour le développement en l'an 2000 par les Etats membres de l'ONU. Les partenariats noués avec les laboratoires pharmaceutiques permettent la mise à disposition de médicaments et vaccins à tarifs préférentiels ou sous forme de dons pour les pays concernés par ces maladies.

Si les objectifs de l'OMS n'ont pas tous été atteints, nous pouvons constater que des progrès considérables ont été faits pour la lutte contre certaines maladies négligées. La recherche de nouveaux médicaments et de vaccins devrait pouvoir améliorer le sort des populations touchées par ces pathologies infectieuses.

Si les populations des pays riches ne connaissent pas bien ces maladies, il est malheureusement possible que ces dernières soient de plus en plus présentes à l'avenir dans les pays du Nord du fait des voyages, des transports de marchandises, mais aussi par le phénomène du réchauffement climatique.

La problématique des maladies tropicales négligées fait partie d'un ensemble plus large de phénomènes (manque d'hygiène, malnutrition ou sous-nutrition...) dont la cause principale nous semble être la pauvreté. Alors que la majorité des pays concernés par ces maladies possèdent des ressources (matières premières dans les sols, tourisme) qui permettraient de subvenir aux besoins des populations, l'inégale répartition des richesses maintient les personnes dans le dénuement.

A notre sens, au XXI^e siècle, il ne devrait plus y avoir ni «maladie négligée», ni «malade négligé».

LISTE DES ABREVIATIONS

ACHAP : African Comprehensive HIV/AIDS Partnerships

ADN : acide désoxyribonucléique

ADPIC : aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce

AMM : autorisation de mise sur le marché

APOC : African Programme for Onchocerciasis Control

ARN : acide ribonucléique

ASAQ : artésunate (AS) et amodiaquine (AQ)

ASMQ : artésunate (AS) et méfloquine (MQ)

BB : borderline borderline

BCE : biopsie cutanée exsangue

BL: borderline lepromatous

BT: borderline tuberculoïde

CATT : card agglutination test for trypanosomiasis

CHANCE : Chirurgie, Antibiotique, Nettoyage, CHangement de l'Environnement

Co : compagnie

CO : Corneal Opacity

DAT : Direct Agglutination Test

DEC : diéthylcarbamazine

dL : décilitre

DNDi : Drugs for Neglected Diseases initiative

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations

FIOCRUZ : Fondation Oswaldo Cruz

FTA : fluorescent treponemal antibody

g : gramme

HIV/AIDS : Human immunodeficiency virus infection and acquired immune deficiency syndrome

ICMR : Indian Council of Medical Research

ICT : immunochromatographic test

IFI : immunofluorescence indirecte

IgG : immunoglobulines G

IgM : immunoglobulines M

IM : intramusculaire

IRM : imagerie par résonance magnétique

IV : intraveineuse

J : jour

KEMRI : Kenya Medical Research Institute

kg : kilogramme

LAFEPE : Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco

LCPK : leishmaniose cutanée post-kala-azar

LEAP : Leishmaniasis East Africa Platform

LL : lepromatous leprosy

LCR : liquide céphalo-rachidien

mg : milligramme

MB : multibacillary leprosy

MGG : May-Grünwald Giemsa

MDP : Mectizan Donation Program

MSD : Merck Sharp and Dohme

MSF : Médecins Sans Frontières

MTN : maladies tropicales négligées

NECT : Nifurtimox-Eflornithine Combination Therapy

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

OCP : Onchocerciasis Control Programme in West Africa

OEPA : Onchocerciasis Elimination Program for the Americas

OIE : World Organisation for Animal Health

OMD : objectifs du millénaire pour le développement

OMS : organisation mondiale de la santé

ONG : organisation non gouvernementale

ONU : Organisation des Nations Unies

ONUSIDA : programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA

PAIR : ponction-aspiration-injection et réaspiration

PB : paucibacillary leprosy

PCR : polymerase chain reaction

PED : pays en développement

PNUD : Programme des Nations Unies pour le développement

PPI : pour préparation injectable

PPP : partenariat public-privé

RDC : République démocratique du Congo

RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

SIDA : syndrome de l'immunodéficience acquise

SSG&PM : Sodium Stibogluconate (SSG) & Paromomycin Combination Therapy

TDR : test de diagnostic rapide

TDR : Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases

TF : Trachomatous Inflammation – Follicular

THA : trypanosomiase humaine africaine

TI : Trachomatous Inflammation – Intense

TIDC : traitement par l'ivermectine sous directives communautaires

TPHA : Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay

TS : Trachomatous Scarring

TT : tuberculoid leprosy

TT : trachomatous trichiasis

UNICEF : United Nations Children's Fund

µg : microgramme

µL : microlitre

US \$: dollar américain

USD : US dollar

VIH : virus de l'immunodéficience acquise

VDRL : Venereal Disease Research Laboratory

VO : voie orale

WHO : World Health Organization

WHOPES : WHO Pesticide Evaluation Scheme

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification clinique, biologique et thérapeutique de la lèpre (source : F. Reibel, E. Cambaud, A. Aubry. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Médecine et maladies infectieuses* 45 (2015) 383–393)

Figure 2 : Pays où les maladies tréponémiques endémiques ont été récemment signalées (source : Endemic treponemal diseases, Michael Marksa, Anthony W Solomon and David C Mabey, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014; 108: 601–607)

Figure 3 : Cycle du taeniasis et de la cysticercose (source : <http://www.cdc.gov/dpdx/cysticercosis/index.html>)

Figure 4 : Emergence du ver de Guinée au niveau de la cheville après maturation (source : OMS)

Figure 5 : Extraction traditionnelle de la femelle de *D. medinensis* (source : Dracunculose - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) – 2014)

Figure 6 : Eléphantiasis du sein (source : col M. Gentilini, L.Brumpt)

Figure 7 : Eléphantiasis du scrotum chez un Burkinabe (source : D.Richard-Lenoble)

Figure 8 : Cycle de *Onchocerca volvulus*, responsable de l'onchocercose (source : OMS)

Figure 9 : Cycle du parasite de la maladie de Chagas (source : <http://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>)

Figure 10 : Signe de Romana chez un enfant en atteinte aigüe de la maladie de Chagas (source : <http://un-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2014/02%202014%20Angers%20Brault%20chagas/co/nr8.html>)

Figure 11 : Cycle de *Trypanosoma brucei*, agent de la maladie du sommeil (source : CDC)

Figure 12 : Adénopathie cervicale, trypanides et œdème facial (source : <http://trypanosomiase.blogspot.fr/2015/12/clinique.html>)

Figure 13 : Différents degrés de microcéphalie en comparaison d'un bébé dont la tête est de taille moyenne (source : <http://thebronxchronicle.com/2016/04/14/cdc-no-doubt-zika-virus-causes-microcephaly-and-birth-defects/>)

Figure 14 : Co-distribution de la malaria et de l'ankystome chez les enfants africains (source : Brooker, Simon, Archie CA Clements, Peter J. Hotez, *et al.* "The co-distribution of *Plasmodium falciparum* and hookworm among African schoolchildren." *Malaria Journal* 5 (2006))

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prophylaxie post-exposition à la rage en fonction du type de contact avec l'animal (source : OMS)

Tableau 2 : Traitements de la lèpre en fonction de la forme de la maladie et de l'âge du patient (source : OMS)

Tableau 3 : Modes de transmission et réservoirs des tréponèmes

Tableau 4 : Caractéristiques épidémiologiques des trématodoses d'origine alimentaire (source : OMS)

Tableau 5 : Traitements des trématodoses et stratégies recommandés (source : WHO. Foodborne trematodiasis : Fact sheet. Updated March 2016)

Tableau 6 : Traitement des géohelminthiases en fonction du parasite (source : <http://medecinotropical.free.fr/cours/nematode.pdf>)

Tableau 7 : Posologies et durées de traitement par nifurtimox en fonction du poids du malade et de la forme clinique de la maladie de Chagas dont il est atteint (source : OMS)

Tableau 8 : Posologies et durées de traitement par benznidazole en fonction du poids du malade et de la forme clinique de la maladie de Chagas dont il est atteint (source : OMS)

Tableau 9 : Critères pour le diagnostic de phase de la trypanosomiase humaine africaine d'après l'examen du liquide céphalo-rachidien (source : OMS, Trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance, 2013)

Tableau 10 : Traitement de la première et de la deuxième phase de la trypanosomiase humaine africaine à *T.b. gambiense* (source : OMS, Trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance, 2013)

Tableau 11 : Traitement de la première et de la deuxième phase de la trypanosomiase humaine africaine à *T.b. rhodesiense* (source : OMS, Trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance, 2013)

Tableau 12 : Indicateurs quantitatifs pour l'élimination de la trypanosomiase humaine africaine à *T.b.gambiense*, 2012–2020 (source: Report of a WHO meeting on elimination of African trypanosomiasis (*Trypanosoma brucei gambiense*), Geneva, 3–5 December 2012)

Tableau 13 : Posologie du benznidazole pédiatrique dans le traitement de la maladie de Chagas (source : http://www.dndi.org/wp-content/uploads/2009/03/Product_launch_PaedBenz_dossier_ENG.pdf)

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India*. 2015 Jan; 71(1): 67–70.
- 2 – Rodenhuis-Zybert IA, Wilschut J, Smit JM. Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. *Cell Mol Life Sci*. 2010 Aug; 67(16):2773-86.
- 3 - Brady OJ *et al*. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012, Volume 6, Issue 8, e1760.
- 4 - Limkittikul K *et al*. Epidemiological trends of dengue disease in Thailand (2000–2011): a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(11), e3241.
- 5 - Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DAT. Incubation Periods of Mosquito-Borne Viral Infections: A Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 May 7; 90(5): 882–891.
- 6 - Dellamonica P. La dengue: aspects cliniques - Dengue fever: clinical features. *Archives de Pédiatrie* Volume 16, Supplement 2, October 2009, Pages S80-S84.
- 7 - Hunsperger EA, Muñoz-Jordán J, Beltran M, Colón C, Carrión J, Vazquez J, Acosta LN, Medina-Izquierdo JF, Horiuchi K, Biggerstaff BJ, Margolis HS. Performance of Dengue Diagnostic Tests in a Single-Specimen Diagnostic Algorithm. *J Infect Dis*. 2016 Mar 16.
- 8 - Simmons CP, McPherson K, Van Vinh Chau N, Hoai Tam DT, Young P, Mackenzie J, Wills B. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. 2015 Dec 10; 33(50):7061-8.
- 9- Rupprecht CE. Rhabdoviruses: Rabies Virus. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996, Chapter 61.
- 10 - Giesen A, Gniel D, Malerczyk C. 30 Years of rabies vaccination with Rabipur: a summary of clinical data and global experience. *Expert Rev Vaccines*. 2015 Mar;14(3):351-67 5.
- 11 - Hemachudha T *et al*. Antemortem diagnosis of human rabies. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1085–1086.
- 12 - Oliveira R, Takaoka N, Brandao P, Carnieli P Jr, Macedo C, Castilho J, Carrieri ML, Kotait I. Postmortem Confirmation of Human Rabies Source. *Emerg Infect Dis*. 2006 May; 12(5): 867–869.
- 13 - Burton MJ, Mabey DCW. The Global Burden of Trachoma: A Review. *PLoS Negl Trop Dis*. October 2009, Volume 3, Issue 10, e460.
- 14 - Taylor HR, Burton MJ, Haddad D, West S, Wright H. Trachoma. *The Lancet*, Volume 384, Issue 9960, 13–19 December 2014, Pages 2142–2152.
- 15 - Bailey R, Osmond C, Mabey DCW, Whittle HC, Ward ME. Analysis of the household distribution of trachoma in a Gambian village using a Monte Carlo simulation procedure. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 944–51.

- 16 - Congdon N, West S, Vitale S, Katala S, Mmbaga BB. Exposure to children and risk of active trachoma in Tanzanian women. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 366–72.
- 17 - Thylefors B, Dawson CR, Jones BR, West SK, Taylor HR. A simple system for the assessment of trachoma and its complications. *Bull World Health Organ* 1987; 65: 477–83.
- 18 - Kuper H, Solomon AW, Buchan J, Zondervan M, Foster A, Mabey D. A critical review of the SAFE strategy for the prevention of blinding trachoma. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 3, Issue 6, June 2003, Pages 372–381.
- 19 - Baneke A. Review: Targeting trachoma: Strategies to reduce the leading infectious cause of blindness. *Travel Medicine and Infectious Disease* Volume 10, Issue 2, March 2012, Pages 92–96.
- 20 - Sakyi SA, Aboagye SY, Otchere ID, Yeboah-Manu D. Clinical and Laboratory Diagnosis of Buruli Ulcer Disease: A Systematic Review. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. Volume 2016, 2016, Article ID 5310718, 10 pages.
- 21 - Meyers WM, Shelly WM, Connor DH, Meyers EK. Human *Mycobacterium ulcerans* infections enveloping at sites of trauma to skin. *Am J Trop Med Hyg* 1974 Sep; 23(5):919-23.
- 22 - Ross BC *et al.* Detection of *Mycobacterium ulcerans* in environmental samples during an outbreak of ulcerative disease. *Appl Environ Microbiol* 1997, 63, 4135-4138.
- 23 – Hayman J. Postulated epidemiology of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Int J Epidemiol* 1991, 20, 1093-1098.
- 24 - Portaels F, Elsen P, Guimaraes-Peres A, Fonteyne PA, Meyers WM. Insects in the transmission of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet*, 1999, 353,986
- 25 - Marsollier L *et al.* Aquatic insects as a vector for *Mycobacterium ulcerans*. *Appl Environ Microbiol* 2002 ; 68 : 4623-8.
- 26 – Kanga JM *et al.* L’ulcère de Buruli : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques en Côte d’Ivoire. *Med Trop* 2004 ; 64 : 238-242.
- 27 - Johnson PD *et al.* Consensus recommendations for the diagnosis, treatment and control of *Mycobacterium ulcerans* infection (Bairnsdale or Buruli ulcer) in Victoria, Australia. *Medical Journal of Australia*, 2007, 186:64–68.
- 28 - O’Brien DP , McDonald A , Callan P , Robson M , Friedman ND, *et al.* Successful Outcomes with Oral Fluoroquinolones Combined with Rifampicin in the Treatment of *Mycobacterium ulcerans*: An Observational Cohort Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012 Jan; 6(1): e1473.
- 29 - Caumes E, Mahé A. Lèpre. *Médecine tropicale*, 6e édition, 09/2012, éditions Lavoisier.
- 30 - Truman RW *et al.* Probable Zoonotic Leprosy in the Southern United States. *N Engl J Med* 2011; 364:1626-1633.
- 31 - Reibel F, Cambaud E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Med Mal Infect*. 2015 Sep;45(9):383-93.

- 32 - Veyseller B *et al.* Olfactory Dysfunction and Olfactory Bulb Volume Reduction in Patients with Leprosy Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Sep; 64(3): 261–265.
- 33 – Marksa M, Solomon AW, Mabey DC. Endemic treponemal diseases. Trans R Soc Trop Med Hyg 2014; 108: 601–607.
- 34 - Marks M *et al.* Challenges and key research questions for yaws: eradication. Lancet Infect Dis. 2015 October; 15(10): 1220–1225.
- 35 - Solomon AW *et al.* Trachoma and Yaws: Common Ground ? PLoS Negl Trop Dis. 2015 Dec 3;9(12):e0004071.
- 36 – Flisser A *et al.* Portrait of human tapeworms. J Parasitol. 2004, 90:914-6.
- 37 - Garcia HH, Gonzalez AE, Evans CAW, Gilman RH. *Taenia solium* cysticercosis. Lancet. 2003, 361: 547-556.
- 38 - Hawk MW, Shahlaie K, Kim KD, Theis JH. Neurocysticercosis: a review. Surg Neurol. 2005, 63: 123-32.
- 39 - Bouteille B. Épidémiologie de la cysticercose et de la neurocysticercose. Médecine et Santé Tropicales 2014 ; 24 : 367-374.
- 40 - Moskowitz J, Mendelsohn G. Neurocysticercosis. Arch Pathol Lab Med. 2010, 134: 1560-1563.
- 41 - Rath S, Honavar SG, Naik M, Anand R, Agarwal B, Krishnaiah S, Sekhar GC. Orbital cysticercosis : clinical manifestations, diagnosis, management, and outcome. Ophthalmology. 2010, 117: 600-605.
- 42 - Kraft R. Cysticercosis: an emerging parasitic disease. Am Fam Physician. 2007, 75:91-96.
- 43 - Garcia HH *et al.* Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. Clin Microbiol Rev. 2002, 15: 747-56.
- 44 - Palmer PES, Reede MM. The Imaging of Tropical Diseases Volume 1. 2000, Springer.
- 45 - Eckert J, Deplazes P. Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern. Clin Microbiol Rev. 2004 Jan; 17(1): 107–135.
- 46 - Torgerson PR *et al.* Alveolar echinococcosis: From a deadly disease to a well-controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years. Journal of Hepatology, vol. 49, n°1, 2008, p.72–77.
- 47 - Pakala T, Molina M, Wu GY. Hepatic Echinococcal Cysts: A Review. J Clin Transl Hepatol. 2016 Mar 28; 4(1):39- 46.
- 48 - Sarkar M, Pathania R, Jhobta A, Thakur BR, Chopra R. Cystic pulmonary hydatidosis. Lung India. 2016 Mar-Apr; 33(2):179-91.
- 49 - Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, Celesia BM, Madeddu G, Malaguarnera G, Pavone P, Cappellani A, Cacopardo B. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. World J Gastroenterol. 2012 Apr 7; 18(13):1448-58.

- 50 - Ito A, Ma L, Paul M, Stefaniak J, Pawlowski ZS. Evaluation of Em18-, Em16-, antigen B-western blots, Em2plus-ELISA and four other tests for differential serodiagnosis of alveolar and cystic echinococcosis patients in Poland. *Parasitol Int.* 1998;47:95–99.
- 51 - McManus DP, Gray DJ, Zhang W, Yang Y. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. *BMJ.* 2012 Jun 11;344:e3866.
- 52 - Keiser J, Utzinger J. *Clin Microbiol Rev.* Food-Borne Trematodiasis. 2009 Jul; 22(3): 466–483.
- 53 - McCarthy JS *et al.* A Research Agenda for Helminth Diseases of Humans: Diagnostics for Control and Elimination Programmes. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Apr; 6(4): e1601.
- 54 - Gonzales Santana B *et al.* The Diagnosis of Human Fascioliasis by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Using Recombinant Cathepsin L Protease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 Sep 19;7(9):e2414.
- 55 - Wendt GR, Collins JJ 3rd. Schistosomiasis as a disease of stem cells. *Curr Opin Genet Dev.* 2016 Jul 5;40:95-102.
- 56 - Wang TP *et al.* Transmission of *Schistosoma japonicum* by humans and domestic animals in the Yangtze River valley, Anhui province, China. *Acta Tropica* Volume 96, Issues 2–3, November–December 2005, Pages 198–204.
- 57 - Sangfuang M *et al.* *Schistosoma mekongi* cathepsin B and its use in the development of an immunodiagnosis. *Acta Trop.* 2016 Mar;155:11-9.
- 58 - Moné H *et al.* Natural Interactions between *S. haematobium* and *S. guineensis* in the Republic of Benin. *The Scientific World Journal* Volume 2012 (2012), Article ID 793420, 8 pages.
- 59 - Robinson MW, Dalton JP. Zoonotic helminth infections with particular emphasis on fasciolosis and other trematodiasis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009 Sep 27; 364(1530): 2763–2776.
- 60 - Barsoum RS, Esmat G, El-Baz T. Human Schistosomiasis: Clinical Perspective: Review. *Journal of Advanced Research* Volume 4, Issue 5, September 2013, Pages 433–444.
- 61 - Darren J Gray *et al.* Diagnosis and management of schistosomiasis. *BMJ.* 2011; 342: d2651.
- 62 - Greenaway C. Dracunculiasis (guinea worm disease). *CMAJ.* 2004 Feb 17; 170(4): 495–500.
- 63 - Cairncross S, Muller R, Zagaria N. Dracunculiasis (guinea worm disease) and the eradication initiative. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(2):223-46.
- 64 - Hours M, Cairncross C. Long-term disability due to guinea worm disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88(5):559-60.
- 65 - Issaka-Tinorgah A, Magnussen P, Bloch P, Yakubu A. Lack of effect of ivermectin on prepatent guinea-worm: a single-blind, placebo-controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88(3):346-8.
- 66 - Gentilini M, Richard-Lenoble D. Dracunculose. *Médecine tropicale*, 6e édition, 09/2012. Editions Lavoisier.
- 67 - Muller, R. Guinea worm disease; epidemiology, control and treatment. *Bull World Health Organ.* 1979; 57(5): 683–689.

- 68 - Otabil KB, Tenkorang SB. Filarial hydrocele: a neglected condition of a neglected tropical disease. *J Infect Dev Ctries*. 2015 Mar 18; 9(5):456-62.
- 69 - Cholewiński M, Derda M, Hadaś E. Parasitic diseases in humans transmitted by vectors. *Ann Parasitol*. 2015; 61(3):137-57.
- 70 - Cross JH. Filarial Nematodes. *Medical Microbiology*. 4th edition, Chapter 92. Baron S. editor, 1996.
- 71 - Shenoy RK. Clinical and Pathological Aspects of Filarial Lymphedema and Its Management. *Korean J Parasitol*. 2008 Sep; 46(3): 119–125.
- 72 - Müssner W, Bösch J, Buhl D, Neuweiler J, Bandhauer K. Filaria: a tropical disease as the etiology of acute scrotum. [Article in German]. *Urologe A*. 1997 Jan;36(1):84-6.
- 73 - Chaubal NG, Pradhan GM, Chaubal JN, Ramani SK. Dance of live adult filarial worms is a reliable sign of scrotal filarial infection. *J Ultrasound Med*. 2003 Aug;22(8):765-9; quiz 770-2.
- 74 – Eigege A. Rapid assessment for lymphatic filariasis in central Nigeria: a comparison of the immunochromatographic card test and hydrocele rates in an area of high endemicity. *Am J Trop Med Hyg*. 2003 Jun;68(6):643-6.
- 75 - Gayen P. A double-blind controlled field trial of doxycycline and albendazole in combination for the treatment of bancroftian filariasis in India. *Acta Tropica*, Volume 125, Issue 2, February 2013, pages 150-156.
- 76 - Ollapallil JJ, Watters DA. Surgical management of elephantiasis of male genitalia. *Br J Urol*. 1995 Aug;76(2):213-5.
- 77 - Crump A, Morel CM, Omura S. The onchocerciasis chronicle: from the beginning to the end ? *Trends in Parasitology*, Volume 28, Issue 7, July 2012, Pages 280-288.
- 78 - Udall DN. Recent Updates on Onchocerciasis: Diagnosis and Treatment. *Clin Infect Dis*. (2007) 44 (1): 53-60.
- 79 - Tamarozzi F, Halliday A, Gentil K, Hoerauf A, Pearlman E, Taylor MJ. Onchocerciasis: the Role of *Wolbachia* Bacterial Endosymbionts in Parasite Biology, Disease Pathogenesis, and Treatment. *Clin Microbiol Rev*. 2011 Jul; 24(3): 459–468.
- 80 - Braun G, McKechnie NM, Gürr W. Molecular and immunological characterization of hr44, a human ocular component immunologically cross-reactive with antigen Ov39 of *Onchocerca volvulus*. *J Exp Med*. 1995 Oct 1;182(4):1121-31.
- 81 - Lamberton PHL, Jourdan PM. Human Ascariasis: Diagnostics Update. *Curr Trop Med Rep*. 2015; 2(4): 189–200.
- 82 - Das N, Das N. Treatment of Tropical Diseases. *World Scientific News* 45(1). 2016. 1-62.
- 83 – Bourée P. Antihelminthiques et trichocéphale. *John Libbey Eurotext Volume 24, numéro 4, Octobre-Novembre-Décembre 2014*.

- 84 - Speich B *et al.* Oxantel Pamoate – Albendazole for *Trichuris trichiura* Infection. The new england journal of medicine, N Engl J Med 2014; 370:610-620, February 13, 2014.
- 85 - Bouhoum K, Habbari KH, Jana M. Étude épidémiologique des helminthiases intestinales chez l'enfant de la zone d'épandage des eaux usées de la ville de Marrakech, Conception, naissance et petite enfance au Maghreb. Collection : Les Cahiers de l'Iremam. Lieu d'édition : Aix-en-Provence. 1997.
- 86 – Pays J-F. Chagas Carlos Justiniano Ribeiro (1879–1934). Bull. Soc. Pathol. Exot. 2009; 102: 276-279.
- 87 - Tyler KM, Olson CL, Engman DM. American Trypanosomiasis. The life cycle of *Trypanosoma cruzi*. World class parasites. 2003; 7: 1-11.
- 88 - Schmunis GA. Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 1999; 94(1):93-101.
- 89 - Blanchy S. Compte rendu de l'atelier n°1. Populations à risque de maladie de Chagas en France métropolitaine et maladie de Chagas congénitale. Bull Soc Pathol Exot. 2009 ;102: 330-332.
- 90 - Maguire JH. Chagas' disease-can we stop the deaths? N Engl J Med. 2006 Aug 24. 355(8):760-1.
- 91 - Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. Acta Trop. 2010; 115(1–2):14–21.
- 92 - Boissier F *et al.* L'atteinte cardiaque de la maladie de Chagas, à propos d'une observation. La lettre du cardiologue. 2006 ; 393 :32-34.
- 93 - Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010 Apr 17; 375 (9723) :1388-402.
- 94 - Teixeira ARL, Hecht MM, Guimaro MC, Sousa AO, Nitz N. Pathogenesis of Chagas disease : parasite persistence and autoimmunity. Clinical Microbiology Reviews. 2011 July;24(3):592-630.
- 95 - Le Loup G, Ibrahim K, Malvy D. Maladie de Chagas et immunodépression: Infection par le VIH et transplantation. Bull. Soc. Pathol. Exot. 2009; 102: 310-318.
- 96 - Gay AF. Compte rendu de l'atelier n°3. Dépistage et diagnostic biologique de la maladie de Chagas. Bull Soc Pathol Exot. 2009 ; 102:338-441.
- 97 - Wolf A *et al.* Le nifurtimox, molécule en plein devenir dans le traitement de la maladie de Chagas. Med Trop 2011; 72: 131-133.
- 98 - Coilliot C *et al.* Le benznidazole un des rares traitements de la maladie de Chagas, Med trop 2011 ; 71 :341-342.
- 99 - Schofield CJ *et al.* The future of Chagas disease control. Trends in parasitology. 2006;22(12):583-588.
- 100 - Malvy D, F. Chappuis F. Sleeping sickness. Clin Microbiol Infect. 2011 Jul;17(7):986-95.
- 101 - Njiokou F *et al.* Domestic animals as potential reservoir hosts of *Trypanosoma brucei* gambiense in sleeping sickness foci in Cameroon. Parasite, 2010, 17:61–66.

- 102 - Talabania H, Ancellea T. Le diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine. Revue francophone des laboratoires, mars 2011, n°430.
- 103 – Dawit G, Girma Z, Simenew K. A Review on Biology, Epidemiology and Public Health Significance of Leishmaniasis. J Bacteriol Parasitol 2013, 4:2.
- 104 - Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, Alvar J, Boelaert M. Visceral leishmaniasis : what are the needs for diagnosis, treatment and control? Nat Rev Microbiol. 2007 Nov; 5(11):873-82.
- 105 - Pace D. Leishmaniasis. J Infect. 2014 Nov;69 Suppl 1:S10-8.
- 106 - Reithinger R, Dujardin JC. Molecular Diagnosis of Leishmaniasis: Current Status and Future Applications. J. Clin. Microbiol. January 2007 vol. 45 no. 1 21-25.
- 107 - Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, Jannin J, den Boer M, WHO Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One. 2012; 7(5):e35671.
- 108 - Ramirez JR, Aduelo S, Muskus C. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Colombia: the sampling site within lesions influences the sensitivity of parasitological diagnosis. J Clin Microbiol. 2000 Oct; 38(10):3768-73.
- 109 - de Vries HJC, Reedijk SH, Schallig HD. Cutaneous Leishmaniasis : Recent Developments in Diagnosis and Management. Am J Clin Dermatol. 2015 Apr;16(2):99-109.
- 110 - Oliveira JGS *et al.* Polymerase chain reaction (PCR) is highly sensitive for diagnosis of mucosal leishmaniasis. Acta Tropica 94 (2005) 55–59.
- 111 - Nachamkin I, Allos BM, Tony Ho T. *Campylobacter* Species and Guillain-Barré Syndrome. Clin Microbiol Rev. 1998 Jul; 11(3): 555–567.
- 112 - Lunn M, Hughes R. The Relationship between Cytomegalovirus Infection and Guillain–Barré Syndrome. Clin Infect Dis. (2011) 52 (7): 845-847.
- 113 - Walling AD, Gretchen Dickson G. Guillain-Barré Syndrome. Am Fam Physician. 2013 Feb 1;87(3):191-197
- 114 – Malet C. Histoire de la lèpre et de son influence sur la littérature et les arts, Paris, Faculté de médecine de Paris, 1967, p.155-157, 165-172.
- 115 – Languillon J. Précis de léprologie, 2^e édition. 1986. Editions Masson.
- 116 – Desmarest B. La lèpre et son traitement actuel. 1986. Thèse de docteur en pharmacie.
- 117 - Schémann JF. Le trachome: Une maladie de la pauvreté. IRD Editions. Marseille, 2008.
- 118 - Lachenal G. Le médicament qui devait sauver l'Afrique, un scandale pharmaceutique aux colonies. La Découverte, octobre 2014.

- 119 - Ollivier G, Legros D. Trypanosomiase humaine africaine: historique de la thérapeutique et de ses échecs. *Tropical Medicine and International Health*. Volume 6, Issue 11, Novembre 2001, pages 855–863.
- 120 – OMS. Cinquième assemblée mondiale de la santé. Genève, 5-22 mai 1952.
- 121 – Darriet F. Des moustiques et des hommes, chronique d'une pullulation annoncée. IRD Editions, Marseille, 2014.
- 122 - Fenwick A. The global burden of neglected tropical diseases. *Public Health*. 2012 Mar;126(3):233-6.
- 123 - Hotez PJ *et al.* Incorporating a Rapid-Impact Package for Neglected Tropical Diseases with Programs for HIV/AIDS, Tuberculosis, and Malaria *PLoS Med*. 2006 Jan;3(5):e102.
- 124 - Brooker S *et al.* The co-distribution of *Plasmodium falciparum* and hookworm among African schoolchildren. *Malaria Journal* 5 (2006): 99-107.
- 125 – Hecketsweiler C. Un médicament «made for Africa ». *Le Monde*. 3 octobre 2014.
- 126 - Balasegaram M *et al.* Melarsoprol versus eflornithine for treating late-stage Gambian trypanosomiasis in the Republic of the Congo. *Bulletin of the World Health Organization* 2006 Oct; 84(10): 783–791.
- 127 – Yun O *et al.* NECT Is Next : Implementing the New Drug Combination Therapy for *Trypanosoma brucei gambiense* Sleeping Sickness. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 May; 4(5): e720.
- 128 - Musa A *et al.* Sodium Stibogluconate (SSG) & Paromomycin Combination Compared to SSG for Visceral Leishmaniasis in East Africa: A Randomised Controlled Trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(6):e1674.
- 129 - Jha TK *et al.* Randomised controlled trial of aminosidine (paromomycin) v sodium stibogluconate for treating visceral leishmaniasis in North Bihar, India. *BMJ*. 1998;316:1200–1205.
- 130 - Thakur CP *et al.* Treatment of visceral leishmaniasis with injectable paromomycin (aminosidine). An open-label randomized phase-II clinical study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:432–433.
- 131 - Thakur CP *et al.* A prospective randomized, comparative, open-label trial of the safety and efficacy of paromomycin (aminosidine) plus sodium stibogluconate versus sodium stibogluconate alone for the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:429–431.
- 132 – Sundar S *et al.* Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1104–47.
- 133 - Sundar S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. *Trop Med Int Health*. 2001 Nov; 6(11):849-54.
- 134 - Sundar S, Murray HW. Availability of miltefosine for the treatment of kala-azar in India. *Bull World Health Organ*. 2005 May; 83(5): 394–395.

- 135 - Dorlo TPC, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2576–2597.
- 136 - Sindermann H, Engel J. Development of miltefosine as an oral treatment for leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 Dec;100 Suppl 1:S17-20.
- 137 - Sundar S *et al.* Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 Feb 5;377(9764):477-86.
- 138 - Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW. Single-Dose Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 2010; 362:504-512, February 11, 2010.
- 139 - Carlier Y, Torrico F. Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003 Nov-Dec;36(6):767-71.
- 140 - Tarral A. *et al.* Determination of an Optimal Dosing Regimen for Fexinidazole, a Novel Oral Drug for the Treatment of Human African Trypanosomiasis: First-in-Human Studies. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(6): 565–580.
- 141 - Eperon G. *et al.* Treatment options for second-stage gambiense human African trypanosomiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Nov 1; 12(11): 1407–1417.
- 142 - Asada M. Development and Distribution of Drugs for NTDs: Efforts of One Pharmaceutical Company. [Article in Japanese]. *Yakugaku Zasshi.* 2016;136(2):223-30.
- 143 - Bahia MT *et al.* Antitrypanosomal activity of fexinidazole metabolites, potential new drug candidates for Chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Aug;58(8):4362-70.
- 144 - Pinazo MJ *et al.* Biomarkers of therapeutic responses in chronic Chagas disease: state of the art and future perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015 May; 110(3): 422–432.
- 145 - van den Berg H *et al.* Global trends in the use of insecticides to control vector-borne diseases. *Environmental Health Perspectives,* 2012, 120:577–582.
- 146 - Matthews GM *et al.* Status of legislation and regulatory control of public health pesticides in countries endemic with or at risk of major vector-borne diseases. *Environmental Health Perspectives,* 2011, 119:1517–1522.
- 147 - Ziegelbauer K *et al.* Effect of sanitation on soil-transmitted helminth infection: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012 Jan; 9(1):e1001162.
- 148- Bethony J *et al.* Vaccines to combat the neglected tropical diseases. *Immunol Rev.* 2011 Jan; 239(1): 237–270.

SITOGRAPHIE

149 - OMS. Agir pour réduire l'impact mondial des maladies tropicales négligées : premier rapport de l'OMS sur les maladies tropicales négligées. 2011. Disponible sur :

<http://www.who.int/publications/list/9789241564090/fr/>. (consulté le 26 août 2016)

150 - Normile D. First New Dengue Virus Type in 50 Years. Science. 21/10/2013. Disponible sur :

<http://www.sciencemag.org/news/2013/10/first-new-dengue-virus-type-50-years> (consulté le 26 août 2016)

151 – OMS. Dengue et dengue sévère, Aide-mémoire N°117. Août 2016. Disponible sur :

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/fr/> (consulté le 26 août 2016)

152 – WHO. Weekly epidemiological record, Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016. 29

July 2016, No 30, 91, 349–364. Disponible sur : <http://www.who.int/wer/2016/wer9130/en/>

(consulté le 26 août 2016)

153 – OMS. Questions-réponses sur les vaccins contre la dengue. 21 avril 2016. Disponible sur :

http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_q_and_a/fr/ (consulté le 28 août 2016)

154 – WHO. Weekly Epidemiological Record, Rabies vaccine: WHO position paper. 6 August 2010,

vol. 85, 32 (pp 309–320). Disponible sur : <http://www.who.int/wer/2010/wer8532/en/> (consulté le

28 août 2016)

155 – OMS. Rabies : Fact Sheet. Updated March 2016. Disponible sur :

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/> (consulté le 28 août 2016)

156 - WHO. Trachoma : Fact sheet. Updated July 2016. Disponible sur :

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs382/en/> (consulté le 28 août 2016)

157 – Mariotti SP, Prüss A. La stratégie CHANCE : prévenir le trachome. OMS. 2001. Disponible sur :

http://www.who.int/blindness/CHANCE_fr.pdf?ua=1 (consulté le 28 août 2016)

158 – WHO. Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection): Fact sheet. Updated February 2016.

Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs199/en/> (consulté le 28 août 2016)

159 – Portaels F, World Health Organization. Laboratory diagnosis of Buruli ulcer: A manual for health-care providers. 2014. Disponible sur :

<http://apps.who.int/iris/handle/10665/111738?locale=fr> (consulté le 28 août 2016)

160 – WHO. Treatment of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). 2012. Disponible sur :

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77771/1/9789241503402_eng.pdf (consulté le 28 août 2016)

161 - Weekly Epidemiological Record (WER): Global leprosy update, 2014: need for early case detection. 4 September 2015, vol. 90, 36 (pp. 461–476). Disponible sur :

<http://www.who.int/wer/2015/wer9036.pdf> (consulté le 28 août 2016)

- 162 – WHO. WHO Expert Committee on Leprosy, Eighth report. 2012. Disponible sur : http://www.searo.who.int/entity/global_leprosy_programme/publications/8th_expert_comm_2012.pdf (consulté le 28 août 2016)
- 163 – WHO. Global Leprosy Strategy 2016-2020 : Accelerating towards a leprosy-free world. 2016. Disponible sur : <http://www.wpro.who.int/leprosy/documents/globalleprosystrategy2016-2020.pdf> (consulté le 28 août 2016)
- 164 – Aubry P. Les tréponématoses endémiques : pian, bejel. Actualités 2013. Mise à jour le 15/12/2013. Disponible sur : http://medecinetropicale.free.fr/cours/treponematose_endemique.pdf (consulté le 28 août 2016)
- 165 – WHO. Yaws : Fact sheet. Updated June 2016. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs316/fr/> (consulté le 25 août 2016)
- 166 – WHO. Taeniasis/cysticercosis : Fact sheet. Reviewed August 2016. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs376/en/> (consulté le 25 août 2016)
- 167 – Solano P. Concurrence internationale autour des maladies tropicales négligées. Le Figaro santé, 12/02/2016. Disponible sur : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/02/12/24616-competition-internationale-autour-maladies-tropicales-negligees> (consulté le 25 août 2016)
- 168 – WHO. Echinococcosis : Fact sheet. Updated April 2016. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs377/en/> (consulté le 25 août 2016)
- 169 - Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, Pawłowski ZS, WHO. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern. 2001. Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42427/1/929044522X.pdf> (consulté le 25 août 2016)
- 170 – WHO. Foodborne trematodiasis : Fact sheet. Updated March 2016. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs368/en/> (consulté le 25 août 2016)
- 171 – WHO. Schistosomiasis : Fact sheet. Updated February 2016. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/> (consulté le 25 août 2016)
- 172 – BEUZON S. *et al.* Bilharziose compliquée. Octobre 2007. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_bilharziose_final_web.pdf (consulté le 25 août 2016)
- 173 - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Bilharzioses. 2014. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/bilharzioses/site/html/cours.pdf> (consulté le 25 août 2016)
- 174 - WHO/Department of control of neglected tropical diseases. Schistosomiasis: progress report 2001–2011, strategic plan 2012–2020. February 2013. Disponible sur : http://www.who.int/neglected_diseases/resources/9789241503174/en/ (consulté le 25 août 2016)

- 175 – WHO. Dracunculiasis (guinea-worm disease). May 2016. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs359/en/> (consulté le 25 août 2016)
- 176 – OMS. Eradication de la dracunculose. 2008. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69837/1/WHO_HTM_NTD_PCT_2008.1_fre.pdf (consulté le 25 août 2016)
- 177 – WHO. Lymphatic filariasis : Fact sheet. Updated February 2016. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs102/en/> (consulté le 25 août 2016)
- 178 – WHO. Lymphatic filariasis : managing morbidity and preventing disability. 2013. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85347/1/9789241505291_eng.pdf (consulté le 25 août 2016)
- 179 – WHO. Report of an informal consultation on surgical approaches to the urogenital manifestations of lymphatic filariasis. 15-16 April 2002. Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/handle/10665/67600> (consulté le 25 août 2016)
- 180 - WHO. Life-cycle of *Onchocerca volvulus*. Disponible sur : <http://www.who.int/apoc/onchocerciasis/lifecycle/en/> (consulté le 25 août 2016)
- 181 - WHO. Onchocerciasis : Fact sheet. Updated March 2016. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs374/fr/> (consulté le 25 août 2016)
- 182 – WHO. Causes of blindness and visual impairment. Disponible sur : <http://www.who.int/blindness/causes/fr/> (consulté le 25 août 2016)
- 183 - WHO. Onchocerciasis – the disease and its impact. Disponible sur : <http://www.who.int/apoc/onchocerciasis/disease/fr/> (consulté le 25 août 2016)
- 184 – WHO. African Programme for Onchocerciasis Control (APOC) : Ivermectin. Disponible sur : <http://www.who.int/apoc/cdti/ivermectin/en/> (consulté le 25 août 2016)
- 185 – WHO. Onchocerciasis Control Programme in West Africa (OCP). Disponible sur : <http://www.who.int/apoc/onchocerciasis/ocp/fr/> (consulté le 25 août 2016)
- 186 – WHO. African Programme for Onchocerciasis Control (APOC). Disponible sur : <http://www.who.int/blindness/partnerships/APOC/fr/> (consulté le 25 août 2016)
- 187 – The Carter Center. Onchocerciasis Elimination Program for the Americas (OEPA). Disponible sur : http://www.cartercenter.org/health/river_blindness/oepa.html (consulté le 25 août 2016)
- 188 - World Health Organization. Second Report of the WHO Expert Committee on the Control of Chagas Disease, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 905). 2002. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42443/1/WHO_TRS_905.pdf (consulté le 25 août 2016)
- 189 – WHO. Soil-transmitted helminth infections : Fact sheet. Updated March 2016. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/en/> (consulté le 25 août 2016)

190 – Centers for Disease Control and Prevention. Parasites - Trichuriasis (also known as Whipworm Infection) : biology. January 10, 2013. Disponible sur : <http://www.cdc.gov/parasites/whipworm/biology.html> (consulté le 25 août 2016)

191 – WHO Expert Committee on the Control of Schistosomiasis, World Health Organization. Schistosomiase et géohelminthiases : prévention et lutte : rapport d'un Comité d' experts de l'OMS. 2004. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42880/1/WHO_TRS_912_fre.pdf (consulté le 25 août 2016)

192 – Aubry P, Gaüzère BA. Parasitoses digestives dues à des nématodes. Texte mis à jour le 03/10/2015. Disponible sur : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/nematode.pdf> (consulté le 25 août 2016)

193 – OMS. Maladie de Chagas : lutte et élimination - Rapport du Secrétariat. Soixante-troisième assemblée mondiale de la santé A63/17. Point 11.14 de l'ordre du jour provisoire. 22 avril 2010. Disponible sur : http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_17-fr.pdf (consulté le 25 août 2016)

194 – WHO. Trypanosomiasis, human African (sleeping sickness). Updated February 2016. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs259/fr/> (consulté le 25 août 2016)

195 - Trypanosomiase humaine africaine [en ligne]. Disponible sur : <http://trypanosomiase.blogspot.fr/> (consulté le 25 août 2016)

196 – OMS. Trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance. 2013. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148113/1/9789240692230_fre.pdf (consulté le 25 août 2016)

197 – 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. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44412/1/WHO_TRS_949_eng.pdf (consulté le 25 août 2016)

198 – Comité d'aide au développement. Le rôle de la coopération pour le développement à l'aube du XXIème siècle. OCDE, mai 1996. Disponible sur : <https://www.oecd.org/fr/cad/15249681.pdf> (consulté le 25 août 2016)

199 – Novartis. Novartis continues commitment to go the last mile in effort to eliminate leprosy. Aug 28, 2015. Disponible sur : <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-continues-commitment-go-last-mile-effort-eliminate-leprosy> (consulté le 25 août 2016)

200- WHO. Millennium Development Goals (MDGs) : Fact sheet N°290. Updated May 2015. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs290/en/> (consulté le 25 août 2016)

201 – WHO. Prevention of sexual transmission of Zika virus. 6 September 2016. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204421/1/WHO_ZIKV_MOC_16.1_eng.pdf (consulté le 25 août 2016)

202 – WHO. Fourth meeting of the Emergency Committee under the International Health Regulations (2005) regarding microcephaly, other neurological disorders and Zika virus. 2 September 2016
Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/zika-fourth-ec/en/>
(consulté le 25 août 2016)

203 - Salomon D. Louis Pasteur, la rage de guérir. 28 janvier 2013. Disponible sur :
<https://destinationsante.com/louis-pasteur-la-rage-de-guerir.html> (consulté le 25 août 2016)

204 - King AA. Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin : A testament to rabies. OIE (World organisation for animal health), 2004. Disponible sur :
<http://www.oie.int/doc/ged/d11246.pdf> (consulté le 25 août 2016)

205 - André J. Lomidine, le médicament qui devait sauver l'Afrique : interview de l'anthropologue Guillaume Lachenal. 03 octobre 2014. Disponible sur: http://afrique.lepoint.fr/actualites/lomidine-le-medicament-qui-devait-sauver-l-afrique-03-10-2014-1869061_2365.php (consulté le 25 août 2016)

206 - InVS. Chikungunya, dengue et zika - Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2016. Mis à jour le 26 septembre 2016. Disponible sur :
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Chikungunya/Donnees-epidemiologiques/France-metropolitaine/Chikungunya-dengue-et-zika-Donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-France-metropolitaine-en-2016> (consulté le 25 août 2016)

207 – Black P, Nunn M. Conséquences du changement climatique et des modifications environnementales sur les maladies animales émergentes ou ré-émergentes et sur la production animale. Conf. OIE 2009, 1-13. Disponible sur : <http://www.oie.int/doc/ged/D10034.PDF> (consulté le 25 août 2016)

208 – ONU. Eliminer la pauvreté c'est possible : objectifs millénaires pour le développement et l'après 2015. Disponible sur : <http://www.un.org/fr/millenniumgoals/bkgd.shtml> (consulté le 25 août 2016)

209 - Ndour M. Partenariats public-privé mondiaux pour la santé : l'émergence d'une gouvernance transnationale des problèmes de santé des pays en développement ? Institut du développement durable et des relations internationales, juillet 2006. Disponible sur : http://www.i-r-e.org/docs/a006_id_ppp-mondiaux-pour-la-sante_ped.pdf (consulté le 25 août 2016)

210 – OMS, Polychimiothérapie contre la lèpre, Développement et mise en œuvre depuis 25 ans. 2006. Disponible sur :
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69318/1/WHO_CDS_CPE_CEE_2004.46_fre.pdf (consulté le 25 août 2016)

211 - Sanofi. Accès au médicament 2014-2015. Mise à jour 1^{er} août 2016. Disponible sur :
http://www.sanofi.com/rse/patient/priorites/acces_aux_soins/acces_aux_medicaments/acces_aux_medicaments.aspx (consulté le 25 août 2016)

- 212 – La revue Prescrire. Presque plus de recherche pour les maladies “négligées”. La Revue Prescrire, juin 2002, tome 22, n°229, pages 457-458. Disponible sur : <http://www.prescrire.org/editoriaux/EDI20811.pdf> (consulté le 25 août 2016)
- 213 – MSF. Sortir de l’oubli. 15 juin 2012. Disponible sur : http://www.msf.fr/sites/www.msf.fr/files/sortir_de_loubli_fr.pdf (consulté le 25 août 2016)
- 214 – Gaitzsch S. Interview de Bernard Pécoul [en ligne]. Magazine In Vivo. 3 juillet 2015. Disponible sur : http://www.invivomagazine.com/fr/mens_sana/interview/article/180/bernard-pecoul-les-pharmas-ne-s-interessent-pas-aux-populations-pauvres (consulté le 25 août 2016)
- 215 - Badina J. Maladies négligées : les industriels s’impliquent. Pharmaceutiques. Janvier 2014. Disponible sur : <http://www.dndi.org/wp-content/uploads/2014/01/Pharmaceutiques-IndusDNDi.pdf> (consulté le 25 août 2016)
- 216 – Médecins Sans Frontières. Pretoria : chronique d'un mauvais procès. 29 Avril 2002. Disponible sur : <http://www.msf.fr/actualite/articles/pretoria-chronique-mauvais-proces> (consulté le 25 août 2016)
- 217 - International Centre for Trade and Sustainable Development. ADPIC : L'UE adopte l'accord OMC sur les médicaments génériques. 30 Novembre 2007. Disponible sur : <http://www.ictsd.org/bridges-news/passerelles/news/adpic-lue-adopte-laccord-omc-sur-les-m%C3%A9dicaments-g%C3%A9n%C3%A9riques> (consulté le 25 août 2016)
- 218 - Hecketsweiler C. Les maladies négligées : pourquoi les labos s'y intéressent. 06 décembre 2013. Disponible sur : http://www.lemonde.fr/economie/article/2013/12/05/les-maladies-negligees-le-nouveau-discours-des-labos_3526038_3234.html (consulté le 25 août 2016)
- 219 – Uniting to combat neglected tropical diseases. London declaration on neglected tropical diseases. Londres, 30 janvier 2012. Disponible sur : http://www.who.int/neglected_diseases/London_Declaration_NTDs.pdf (consulté le 25 août 2016)
- 220 - Sciences au Sud. Interview de Bernard Pécoul, directeur exécutif du DNDi. Sciences au Sud n°75. Juillet-août 2014. Disponible sur : <https://www.ird.fr/la-mediatheque/journal-sciences-au-sud/les-numeros-de-sciences-au-sud/n-75-juillet-aout-2014/sciences-au-sud-n-75-interview-bernard-pecoul-directeur-executif-du-dndi-drugs-for-neglected-diseases-initiative> (consulté le 25 août 2016)
- 221 – DNDi. NECT – combinaison thérapeutique contre la maladie du sommeil – inclus dans la liste des médicaments essentiels de l’OMS. 15 mai 2009. Disponible sur : <http://www.dndi.org/2009/media-centre/langues-press-releases/nect-combinaison-therapeutique-contre-la-maladie-du-sommeil-inclus-dans-la-liste-des-medicaments-essentiels-de-loms/> (consulté le 25 août 2016)
- 222 – DNDi. NECT : Nifurtimox-Eflornithine Combination Therapy, now available. 2009. Disponible sur : http://www.dndi.org/wp-content/uploads/2009/03/nect_dossier_eng.pdf (consulté le 25 août 2016)

- 223 – DNDi. SSG&PM now available. Mai 2011. Disponible sur : http://www.dndi.org/wp-content/uploads/2009/03/SSG%26PM_dossier_nov2011.pdf (consulté le 25 août 2016)
- 224 – TDR (the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases). A single treatment for visceral leishmaniasis under study. 4 novembre 2011. Disponible sur : <http://www.who.int/tdr/news/2011/vl-treatment/en/> (consulté le 25 août 2016)
- 225 – DNDi. LAFEPE : Benznidazole 12, 5 mg, now registrable in Brazil. Décembre 2011. Disponible sur : http://www.dndi.org/wp-content/uploads/2009/03/Product_launch_PaedBenz_dossier_ENG.pdf (consulté le 25 août 2016)
- 226 – DNDi. SCYX-7158 Oxaborole. Last update : August 2016. Disponible sur : <http://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/scyx-7158/> (consulté le 25 août 2016)
- 227 – DNDi. New VL Treatments – Latin America. Last update : August 2015. Disponible sur : <http://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/new-vl-treatments-latam/> (consulté le 25 août 2016)
- 228 – DNDi. New Treatments for PKDL. Last update : August 2016. Disponible sur : <http://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/pkdl-2/> (consulté le 25 août 2016)
- 229 – DNDi. New Benz Regimens +/- Fosravuconazole. Last update : August 2016. Disponible sur : <http://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/new-benz-regimens/> (consulté le 25 août 2016)
- 230 – DNDi. Fexinidazole (Chagas). Last update : August 2016. Disponible sur : <http://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/fexinidazole-chagas/> (consulté le 25 août 2016)
- 231 – DNDi. Emodepside. Last update : August 2016. Disponible sur : <http://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/emodepside/> (consulté le 25 août 2016)
- 232 – DNDi. AbbV4083 TylAMac. Last update : August 2016. Disponible sur : <http://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/macro-filaricide-2/> (consulté le 25 août 2016)
- 233 – DNDi. Biomarkers. Last update : August 2016. Disponible sur : <http://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/biomarkers/> (consulté le 25 août 2016)
- 234 – OMS. Continuer à agir pour réduire l'impact mondial des maladies tropicales négligées. Deuxième rapport de l'OMS sur les maladies tropicales négligées. 2014. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112445/1/9789242564549_fre.pdf (consulté le 25 août 2016)
- 235 – WHO. Public health pesticide registration and management practices by WHO Member States: report of a survey. 2010. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44542/1/9789241501217_eng.pdf (consulté le 25 août 2016)
- 236 – WHO, UNICEF. Progress on drinking water and sanitation. 2012. Disponible sur : http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2012/jmp_report/en/ (consulté le 25 août 2016)

237 – WHO. The control of neglected zoonotic diseases: community-based interventions for prevention and control. 23–24 November 2010. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44746/1/9789241502528_eng.pdf (consulté le 25 août 2016)

ANNEXES

1. Médicaments donnés par l'industrie pharmaceutique pour lutter contre les maladies tropicales négligées (source : Investir pour réduire l'impact mondial des maladies tropicales négligées - Troisième rapport de l'OMS sur les maladies tropicales négligées, 2015)
2. Interview de Bernard Pécoul, directeur du DNDi, In vivo magazine, 3 juillet 2015.
3. DNDi Business Plan 2015-2023

ANNEXE 1. Médicaments donnés par l'industrie pharmaceutique pour lutter contre les maladies tropicales négligées

Laboratoire pharmaceutique	Médicament	Dons
Bayer	Nifurtimox	Jusqu'à 300 000 comprimés de 120 mg et 20 000 comprimés de 30 mg par an entre 2014 et 2019 contre la trypanosomiase humaine africaine : dons effectués par l'intermédiaire de l'OMS.
	Nifurtimox	Jusqu'à 1 million de comprimés de 120 mg y compris des formulations pédiatriques en comprimés de 30 mg entre 2012 et 2017 en traitements de deuxième intention contre la maladie de Chagas : dons effectués par l'intermédiaire de l'OMS.
	Suramine	Jusqu'à 10 000 flacons de 1 g par an jusqu'à novembre 2017 contre la trypanosomiase humaine africaine : dons effectués par l'intermédiaire de l'OMS.
Eisai	Diéthylcarbamazine	Jusqu'à 2,2 milliards de comprimés jusqu'en 2020 contre la filariose lymphatique : dons effectués par l'intermédiaire de l'OMS.
Gilead Sciences	AmBisome	Jusqu'à 445 000 flacons entre 2012 et 2016 contre la leishmaniose viscérale en Asie du Sud-Est et en Afrique orientale : dons effectués par l'intermédiaire de l'OMS.
GlaxoSmithKline	Albendazole	Approvisionnement illimité aussi longtemps que nécessaire contre la filariose lymphatique et jusqu'à 400 millions de comprimés entre 2012 et 2016 contre les géohelminthiases: dons effectués par l'intermédiaire de l'OMS.
Johnson & Johnson	Mébendazole	Jusqu'à 200 millions de comprimés par an entre 2012 et 2016 pour les programmes de lutte contre les géohelminthiases chez les enfants d'âge scolaire : dons effectués par l'intermédiaire de l'OMS.
Merck & Co. Inc.	Ivermectine	Approvisionnement illimité aussi longtemps que nécessaire. Dons livrés directement aux pays contre la filariose lymphatique et l'onchocercose
Merck KGaA	Praziquantel	Jusqu'à 250 millions de comprimés par an pendant une durée illimitée contre la schistosomiase: dons effectués par l'intermédiaire de l'OMS.
Novartis	Multithérapie (rifampicine, clofazimine et dapsone en plaquettes thermoformées) et gélules de clofazimine en vrac	Approvisionnement illimité aussi longtemps que nécessaire contre la lèpre et ses complications: dons effectués par l'intermédiaire de l'OMS.
	Triclabendazole	Approvisionnement illimité contre la fasciolose et la paragonimiose: dons effectués par l'intermédiaire de l'OMS.
Pfizer	Azithromycine	Quantités illimitées jusqu'en 2020 au-moins contre le trachome cécitant.
Sanofi	Eflornithine	Quantités illimitées jusqu'en 2020 contre la trypanosomiase humaine africaine dons effectués par l'intermédiaire de l'OMS.
	Mélarsozol	Quantités illimitées jusqu'en 2020 contre la trypanosomiase humaine africaine dons effectués par l'intermédiaire de l'OMS.
	Pentamidine	Quantités illimitées jusqu'en 2020 contre la trypanosomiase humaine africaine dons effectués par l'intermédiaire de l'OMS.

ANNEXE 2

Interview

Texte: Sophie Gaitzsch

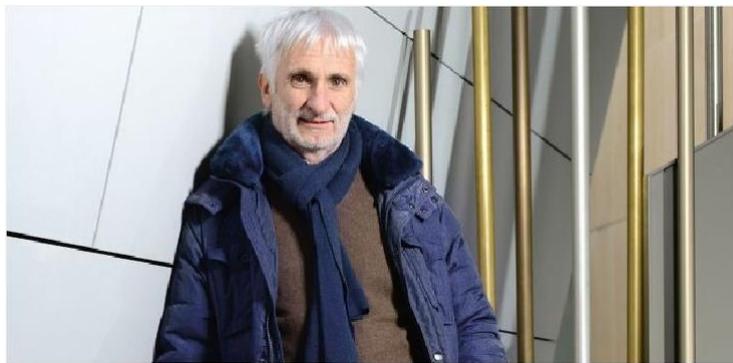
Photo: Thierry Parel

Bernard Pécoul: "Les pharmas ne s'intéressent pas aux populations pauvres"

De graves maladies tropicales sont délaissées, faute de potentiel commercial. Le spécialiste Bernard Pécoul plaide pour la mise en place d'un modèle alternatif.

EN SAVOIR PLUS:

www.dndi.org



Jul 03, 2015

FOLLOW UP

Après plus de 10 années d'efforts et d'aboutissements, Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) confie son programme antipaludisme à Medecine Malaria Venture (MMV)

D'après le rapport 2014 sur le paludisme dans le monde, le paludisme a tué 43 000 personnes de moins en 2013 qu'en 2012, dans les 97 pays et territoires où la transmission palustre perdure. Bien que ces nouvelles soient encourageantes, il n'en reste pas moins 584 000 personnes décédées du paludisme en 2013; le chemin est donc encore long pour épargner les vies de ces patients vulnérables.

Le rôle de DNDi

Dans le cadre de ces efforts de lutte contre le paludisme, le consortium FACT (associations médicamenteuses à base d'artésunate à dose fixe) a été fondé en 2002 par le groupe de travail sur les médicaments pour les maladies négligées de la campagne d'accès de MSF, en collaboration avec le groupe dédié à la recherche sur les maladies tropicales de l'OMS (groupe TDR), puis a été transféré à DNDi lorsque l'initiative a vu le jour en 2003. Le consortium FACT avait pour objectif de développer deux associations médicamenteuses à dose fixe d'artémisinine (ACT) associant l'artésunate (AS) avec l'amodiaquine (AQ) ou la méfloquine (MQ), deux traitements recommandés par l'OMS en réponse à l'augmentation de la résistance à la chloroquine, mais qui n'existaient pas en formules à dose fixe adaptées au terrain. Ces formules devaient être simples d'emploi, adaptées aussi bien aux adultes qu'aux enfants, abordables économiquement, stables sous des conditions tropicales et disponibles sous licence non contraignante à titre de biens publics. Le projet FACT a inauguré des approches innovantes de développement de médicaments, en travaillant avec l'industrie pharmaceutique, des startups, des universités, des ONG, des programmes de contrôle nationaux et d'autres partenaires par le biais de son modèle virtuel flexible.

«Les antipaludéens à dose fixe ASAQ et ASMQ faisaient partie des premiers défis relevés dès l'élaboration de DNDi pour développer de nouveaux traitements, et ces deux projets portent désormais leurs fruits, a déclaré le Docteur Bernard Pécoul, Directeur exécutif de DNDi. Nous avons énormément appris et acquis une expérience incroyable quant au processus de développement, à la création de partenariats innovants, et au chemin parcouru, ainsi que sur la mise en œuvre rapide des traitements auprès des patients. Ces projets ont révélé l'importance d'un modèle de partenariat réactif pour conduire au succès, et de l'engagement et de l'implication de nombreux partenaires publics et privés, ainsi que des personnes pour atteindre un but commun.»

<http://www.dndi.org/media-centre/news/2175-dndi-mmv-handover-statement.html>

Malaria, maladie du sommeil, leishmaniose: ces pathologies très répandues dans les pays en développement sont les grandes oubliées de l'industrie pharmaceutique. Le médecin Bernard Pécoul, directeur de l'organisation non gouvernementale Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), basée à Genève, a reçu *In Vivo* pour un long entretien. Il décrypte les ravages d'un «business model» incapable de répondre aux besoins des plus démunis.

IN VIVO Il n'existe actuellement aucun traitement adéquat contre la maladie de Chagas, qui tue près de 13'000 personnes chaque année. Pourquoi?

BP Cette maladie tropicale provoquée par un parasite fait partie des maladies dites «négligées». Les entreprises pharmaceutiques ne s'y intéressent pas, car elle touche uniquement les populations pauvres d'Amérique du Sud et d'Amérique centrale et ne présente donc pas d'attrait commercial. Pour la même raison, de

nombreuses pathologies répandues en Afrique et en Asie ne font l'objet d'aucun effort de recherche et développement, car elles se trouvent tout simplement en dehors du marché.

IV Quelles sont ces autres maladies négligées?

BP Les entreprises se désintéressent de la maladie du sommeil et de la leishmaniose, par exemple. Pourtant, il ne s'agit pas de maladies rares. 350 millions de personnes présentent le risque de contracter la leishmaniose, une maladie parasitaire dont les manifestations peuvent être cutanées ou viscérales. La maladie du sommeil, transmise par la mouche tsé-tsé, est endémique dans 36 pays africains et menace 60 millions de personnes. Il existe plusieurs degrés dans ce que l'on appelle les «maladies négligées». La malaria, qui en fait partie, a toujours suscité un peu d'intérêt en raison de l'exposition des voyageurs dans les pays concernés, de même que la tuberculose, car il existe encore des foyers dans les pays développés.

IV Comment est né Drugs for Neglected Diseases initiative?

BP Il s'agit d'un projet né sous l'impulsion de Médecins sans Frontières (MSF). Au début des années 2000, face au constat que la recherche et le développement sont en panne pour un grand

«NOUS RISQUONS DE VOIR APPARAÎTRE DANS LES PAYS ÉMERGENTS UNE SITUATION OÙ LES PHARMAS SE CONCENTRENT SUR LES MALADIES «DE RICHES», COMME LE DIABÈTE OU L'HYPERTENSION, ET OÙ, EN PARALLÈLE, UNE LARGE PART DE LA POPULATION CONTINUE D'ÊTRE MAINTENUE À L'ÉCART DES PROGRÈS MÉDICAUX.»

nombre de maladies, l'organisation décide d'agir. Une étude montre alors que seuls 1% des nouveaux médicaments créés entre 1975 et 2000 peuvent servir pour le traitement de pathologies négligées qui représentent 11% de la charge globale de morbidité, un déséquilibre qui n'est pas compensé par le secteur public. Cela sans perspectives d'amélioration, car le pipeline de nouveaux produits est complètement vide. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) voit le jour en 2003 avec pour mission d'apporter une réponse à cette situation en développant de nouveaux produits. L'Institut Pasteur, l'OMS et plusieurs instituts de recherche des pays concernés participent à l'initiative.

IV En tant qu'ONG, comment procède DNDi pour développer un médicament?

BP Nous réunissons différents partenaires publics et privés – des entreprises, des organismes de santé publique, des centres de recherche et des universités – autour d'un objectif. Nous n'avons pas de laboratoire. Le rôle de DNDi consiste à rassembler les ressources et à coordonner les différentes actions des partenaires tout au long du processus: recherche, développement, phase

clinique et enregistrement. Pour chaque projet, nous nous associons à une entreprise pharmaceutique qui s'engage à produire le traitement à grande échelle et à le vendre à prix coûtant. DNDi a ainsi déjà développé six médicaments. L'ASAQ, par exemple, pour soigner la malaria, est le résultat d'un partenariat avec l'entreprise française Sanofi. Il s'agit d'une combinaison de deux molécules existantes, l'artésunate et l'amodiaquine, que nous avons pu enregistrer en 2007. Depuis, 320 millions de traitements, vendus chacun un dollar, ont été mis sur le marché en Afrique. Nous visons l'élaboration de sept médicaments supplémentaires d'ici à 2018.

IV Vos coûts de développement sont largement inférieurs aux milliards de dollars par médicament prévalant dans l'industrie. Comment parvenez-vous à ce résultat?

BP Notre approche repose souvent sur la combinaison de produits existants qui ne sont plus protégés par un brevet ou l'amélioration de molécules pour lesquelles la recherche a été abandonnée. Un grand nombre de compagnies nous donnent accès à leur librairie de molécules. Pour l'amélioration ou la combinaison de formules existantes, nos coûts s'élèvent de 10 à 40 millions pour tout le processus. Pour le développement d'un nouveau médicament, ils atteignent 100 à 150 millions. Nous sommes des opportunistes! Nous exploitons les recherches abandonnées. Il existe de grandes connaissances scientifiques sur les maladies tropicales, qui n'ont simplement pas été mises au service des malades. Nos partenaires contribuent en apportant leur expertise et des investissements. Nous travaillons également avec des sous-traitants sur un mode contractuel, mais avec des conditions financières qui ne sont en rien comparables à celles pratiquées dans l'industrie.

IV D'où provient le financement pour les activités de DNDi?

BP Il s'agit d'un mélange équilibré entre fonds publics et privés. Nous recevons de l'argent des gouvernements, majoritairement européens, mais aussi de Médecins sans Frontières. Les grandes organisations philanthropiques comme la Fondation Bill et Melinda Gates, dont DNDi a reçu 60 millions de dollars en novembre 2014, et la fondation britannique Wellcome Trust font également partie de nos contributeurs. Aucun donateur ne fournit plus de 25% de notre budget afin de préserver la diversité des fonds et notre indépendance.

"Si les efforts adéquats avaient été poursuivis par le passé, un produit existerait déjà pour lutter contre le virus Ebola."

IV Pour quelles raisons les pharmas acceptent-elles de collaborer avec DNDi?

BP J'observe plusieurs facteurs. La démarche permet aux entreprises pharmaceutiques d'améliorer leur image et de montrer qu'elles se soucient de leur responsabilité sociale. Il s'agit par ailleurs de projets très bien perçus par les employés. Ils répondent donc à des objectifs de communication interne. Les pharmas coopèrent enfin pour des raisons commerciales: elles se positionnent sur les nouveaux marchés que sont l'Amérique latine, l'Asie et l'Afrique. En affirmant leur présence dans ces régions, elles préparent le terrain pour vendre d'autres produits dans le futur.

IV Travaillez-vous aussi avec des entreprises pharmaceutiques suisses?

BP Nous entretenons plusieurs collaborations avec Novartis et des relations assez minimes avec Roche.

IV Quel regard portez-vous sur l'épidémie actuelle d'Ebola?

BP D'énormes progrès ont été réalisés dans le traitement des maladies virales, mais Ebola n'en a pas bénéficié. Pour la première fois, le virus n'a pas pu être limité à une zone géographique. Une réponse à court terme à la crise s'est mise en place: le travail sur des produits existants a repris et des perspectives vaccinales ont émergé. En quelques mois, les chercheurs ont identifié trois candidats pour un vaccin. Cela montre bien que, si les efforts adéquats avaient été poursuivis par le passé, un produit existerait déjà. Il ne s'agit pas d'un objectif inatteignable! En cas de contrôle de l'épidémie, je crains toutefois que l'on ne retombe dans la situation antérieure, car la maladie continue de toucher essentiellement les pays pauvres.

IV Un tel événement contribue-t-il à améliorer le sort des patients souffrant d'autres maladies négligées?

BP Malheureusement, non. Car il n'y a pas de risque que la maladie du sommeil ou la leishmaniose se répandent à Genève ou à New York. Mais j'espère que l'épidémie aidera à faire prendre conscience que les efforts de recherche ne peuvent pas uniquement reposer sur un système piloté par le marché. Ebola est une triste illustration de cette réalité. L'incapacité du marché à répondre aux besoins sera probablement à nouveau démontrée ces prochaines années par l'augmentation de la résistance aux antibiotiques et la résurgence de certaines maladies. Nous assistons à un manque d'anticipation total autour de cette question.

IV En 2012, l'Organisation mondiale de la santé avait fait de la recherche et du développement une priorité. Qu'est devenu cet élan politique?

BP Nous avons assisté à une montée en puissance, suivie de demi-mesures. Par exemple, le projet de l'OMS d'observatoire sur la recherche et le développement pour les besoins des pays en voie de développement se met en place, mais très lentement. Les membres de l'organisation seront appelés à faire de nouvelles propositions en 2016. L'OMS est l'expression de ce que souhaitent les Etats, c'est donc de leur part que doit venir une solution pérenne. Cela passe par un changement du cadre réglementaire, par la mise en place de mécanismes incitatifs à la création de nouveaux produits, et par une hausse des financements publics. Il faut davantage de partenariats entre le privé et le public. Sans changement, nous risquons de voir apparaître dans les pays émergents une situation où les pharmas se concentrent sur les maladies «de riches», comme le diabète ou l'hypertension, et où, en parallèle, une large part de la population continue d'être maintenue à l'écart des progrès médicaux.

IV Que faudrait-il pour éliminer les maladies négligées?

BP Une implication politique est indispensable pour supprimer les pannes de recherche. Mais il faut replacer la problématique dans un contexte plus large: ces maladies sont le résultat du grand dénuement dans lequel vivent les personnes concernées. Une diminution de la pauvreté permettrait d'améliorer drastiquement la situation.

BUSINESS PLAN

2015-2023



A dynamic portfolio approach
to address neglected patients' needs

The R&D landscape for neglected but large gaps remain

➔ Review of the Business Plan to ensure impact for patients

Every four to five years, DNDi reviews and updates its Business Plan in order to ensure the organization stays attuned to current and emerging patient needs.

Since its inception, DNDi has advocated for public leadership and a sustainable, publicly-driven framework for essential health R&D. In 2010, a Business Plan review for the period of 2011 to 2018 was conducted, at which time two new disease areas were added to DNDi's portfolio (filarial diseases and paediatric HIV), with a renewed commitment to its core disease activities (human African trypanosomiasis, leishmaniasis, and Chagas disease).

A plan was put in place to complete and transfer malaria activities to partners. The plan also aimed to substantially increase the role of Regional Offices and better define DNDi's engagement in facilitating patient access to treatments.

In 2014, DNDi initiated the process for its next Business Plan to cover the period from 2015 to 2023. Through an extensive consultation exercise involving founding partners and key stakeholders worldwide, DNDi analysed the R&D landscape, assessed new and emerging R&D gaps, explored the involvement of other players in addressing these needs, and identified future trends. As a result, an adapted decision-making process has been implemented to ensure that the organization remains responsive to neglected patients' needs and the appropriate models were designed.

WHO WE ARE

The Drugs for Neglected Diseases *initiative* (DNDi) was established in 2003 to address specific research and development (R&D) needs of neglected patients by filling a virtually empty drug pipeline, where market and policy failures had left millions with either ill-adapted treatments or no treatments at all. DNDi was set up by key research and health institutions, notably from the public sector in neglected-disease-endemic countries, with seed funding from Médecins Sans Frontières/Doctors Without Borders (MSF)'s 1999 Nobel Peace Prize. DNDi is an independent, international not-for-profit R&D organization working to bring new treatments to neglected patients. To date, DNDi has delivered six new treatments and built the largest-ever drug pipeline for some of the most neglected diseases, with a mix of improvements on existing drugs and entirely new chemical entities (NCEs).

DNDI'S FOUNDING PARTNERS

Médecins Sans Frontières/Doctors Without Borders (MSF) • Indian Council of Medical Research • Kenya Medical Research Institute • Oswaldo Cruz Foundation, Brazil • Ministry of Health, Malaysia • Institut Pasteur, France • World Health Organization (WHO) Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), permanent observer

The following is a summary of this new Business Plan 2015-2023, adopted by the Board of Directors in 2015. It reinforces the principles on which the organization is built:

- a patients' needs-driven approach;
- a steadfast commitment to promote open sharing of research knowledge and data while ensuring an access-oriented approach to intellectual property (IP) management and licensing;
- the fostering of innovative, collaborative partnerships; and
- the diversification of funding sources to ensure scientific independence.

DNDi will build on its collaborative R&D model, retaining the core focus on some of the most neglected diseases while providing flexibility to extend its disease scope to better address urgent unmet patient needs within the rapidly changing global health R&D landscape.

patients has improved

→ An unsustainable biomedical innovation system

As illustrated during the R&D landscaping phase of the Business Plan process, there is growing recognition and consensus that the current system for biomedical innovation has failed to deliver adequate and affordable health technologies, particularly for the world's poor. Epidemiological trends are now shifting, with low- and middle-income countries (LMICs) increasingly experiencing a double-burden of non-communicable and communicable diseases. Compounding this situation, estimates show that by 2020 the majority of the world population living on less than USD 2 per day will be in emerging economies, and will be unable to access medical innovations if the current challenges in innovation and access are not addressed.

This shifting epidemiological trend brings risks of emerging infectious diseases, such as anti-microbial resistance, which threatens the health of the entire world. Following the peak of the Ebola crisis, initiatives

have been and will be proposed to address the need for a global fund and mechanism, which should align rather than further fragment prioritization, coordination, and funding of R&D efforts to accelerate innovation and ensure equitable treatment access for a wide range of diseases.

However, the current system of biomedical innovation is becoming unsustainable for all countries, irrespective of disease area or income classification, because of three main drivers of unmet need:

- R&D priorities do not sufficiently originate from low- and middle-income countries and do not prioritize patients' needs;
- medical innovation is not linked to equitable access;
- market-based incentives aligned with the current intellectual property system do not adequately address global public health needs of poor people.

Within this context, the need is greater than ever for organizations such as DNDi to stimulate innovation in a way that guarantees equitable access and to continuously explore new pathways for drug development, while advocating for systemic change. In order to better respond to the changing landscape, DNDi has modified its mission statement to enable the organization to:

- address the needs of people suffering from neglected diseases, the scope of which goes beyond the most neglected communicable diseases;
- adopt a more dynamic portfolio approach to R&D, allowing for more flexible, proactive, and diversified operational models;
- continue efforts to strengthen research capacity in endemic countries;
- more forcefully advocate for public responsibility and a more enabling and sustainable R&D framework that guarantees both innovation and equitable patient access to health technologies.

KEY ACHIEVEMENTS TO DATE (2003-2015)

- **Six treatments delivered**

Malaria: two fixed-dose combination (FDC) treatments: artesunate-amodiaquine (ASAQ FDC) and artesunate-mefloquine (ASMQ FDC)

Human African trypanosomiasis: nifurtimox-eflornithine combination therapy (NECT)

Visceral leishmaniasis in Africa: sodium stibogluconate and paromomycin combination therapy (SSG&PM)

Visceral leishmaniasis in Asia: a set of therapies, including drug combinations with paromomycin and miltefosine, and liposomal amphotericin B

Chagas disease: a paediatric dosage form of benznidazole

- Pipeline of over **30 projects** spanning **six disease areas**
- **Fifteen entirely new chemical entities (NCEs)** in the R&D pipeline
- **Over 130 institutional partnerships**, the majority of which are in disease-endemic countries
- **Team of 150 staff**, more than half of whom are in disease endemic countries, and some 600 people working on DNDi projects within partner organizations
- **Over EUR 350 million raised to date**, equally from public and private sources
- **Three regional disease-specific clinical trial platforms** and two technology transfers

DNDi's core focus is maintained while the organization adapts to evolving needs

→ Vision

To improve the quality of life and the health of people suffering from neglected diseases by using an alternative model to develop drugs for these diseases and by ensuring equitable access to new and field-relevant health tools.

In this not-for-profit model, driven by the public sector, a variety of players collaborate to raise awareness of the need to research and develop drugs for those neglected diseases that fall outside the scope of market driven R&D. They also build public responsibility and leadership in addressing the needs of these patients.

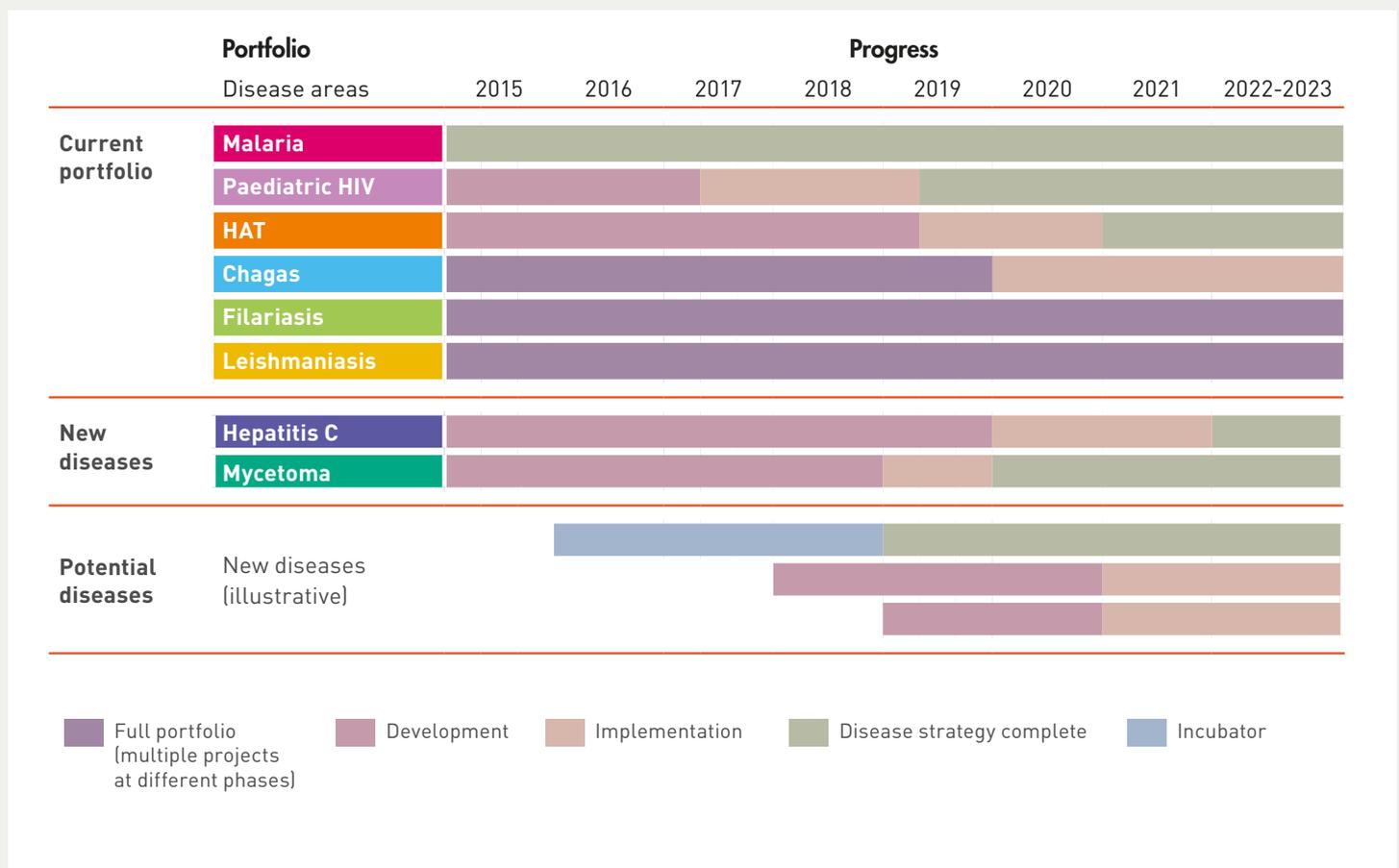
→ Mission

- To develop new drugs or new formulations of existing drugs for **people suffering from neglected diseases**. Acting in the public interest, DNDi bridges existing research and development (R&D) gaps in essential drugs for these diseases by initiating and coordinating drug R&D projects in collaboration with the international research community, the public sector, the pharmaceutical industry, and other relevant partners.
- DNDi's **primary focus** has been the development of drugs for the **most neglected diseases**, such as human African trypanosomiasis (HAT, or sleeping sickness), visceral leishmaniasis (kala-azar), and Chagas disease, while considering engagement in **R&D projects for other neglected patients** (e.g. malaria, paediatric HIV, filarial infections) and development of diagnostics and/or vaccines

to address unmet needs that others are unable or unwilling to address.

- In pursuing these goals, DNDi enables R&D networks built on global collaborations. While harnessing existing support capacities in countries where the diseases are endemic, DNDi contributes to **strengthen capacities in a sustainable manner**, including through know-how and technology transfers in the field of drug R&D for neglected diseases.
- In order to address the evolving needs of public health importance and maintain DNDi's commitment to delivering on the objectives of the current portfolio of diseases, a **dynamic portfolio approach** is adopted. This enables DNDi to take on new disease areas with various operating models, while completing objectives in current diseases.

Illustrative portfolio progression through a dynamic R&D approach



A more dynamic approach to addressing neglected patients' needs

A dynamic portfolio approach has been developed in order to enable DNDi to maintain its primary focus on the most neglected diseases, while providing flexibility to extend the scope of diseases to address current and future unmet and/or urgent patient needs. It involves a detailed decision-making and evaluation framework for the selection of new opportunities, as well as for phasing out projects when they reach completion, as was recently the case for malaria.

The process entails a phase of idea sourcing, in which patient needs and opportunities are explored with partners, followed by idea translation, where feasibility studies are conducted and options validated in order to prepare for a Board decision, following Scientific Advisory Committee review. The

final phase comprises the selection of a model, in which the project is further defined and prepared for launch if approved. Ultimately, decisions to enter into new projects will always be based on patient needs, existing R&D opportunities, an absence of other actors in the field, and ability to engage operational partners.

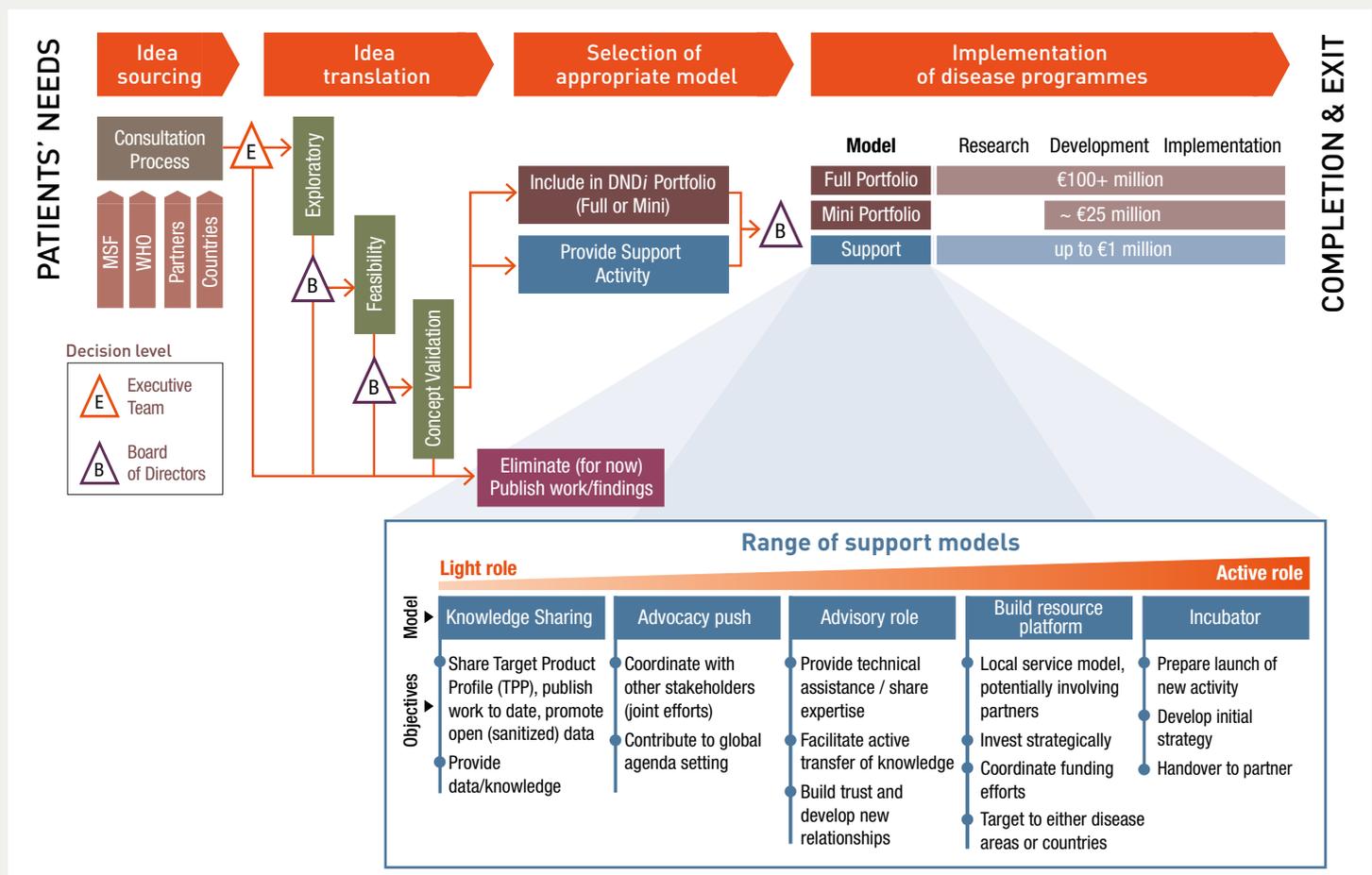
Because not every disease area will require the same amount of effort and investment from DNDi, a range of operating models has been designed to tailor DNDi's involvement and allow for responding to global health R&D needs as they arise.

New projects may require a multiplicity of models to address unmet needs, ranging from light approaches (such as knowledge-sharing or helping with an advocacy push) to

more active approaches (including building new resource platforms or serving as an incubator for an idea that may ultimately be externalized. This could be achieved by integration into the existing portfolio, with definition of clear exit criteria, a defined ideal outcome for knowledge sharing, or an advisory role. Anti-microbial resistance (AMR), for example, could benefit from an incubator model, as this would enable a separate team to develop the idea further in order to prepare for the launch of a new not-for-profit entity.

By piloting five different support models, DNDi can achieve greater impact and build on its experience in addressing unmet medical needs without jeopardizing areas of focus and/or draining resources (both human and financial).

A new decision-making framework allows for a dynamic portfolio comprised of different (regional) models for selection of new opportunities



DNDi's long term objective: 16 to 18 new of EUR 650 million by 2023

DNDi will remain invested in the most neglected diseases. Over time, additional disease areas and support models will be integrated, with the possibility of being initiated and led by Regional Offices.

Current

LEISHMANIASIS

A safe, effective, low-cost, and short-course oral combination treatment for visceral leishmaniasis (VL); a new treatment for post-kala azar dermal leishmaniasis; treatment options for HIV/VL co-infected patients; a new first-line treatment regimen for VL in Latin America; and a new treatment for cutaneous leishmaniasis (CL).

CHAGAS DISEASE

An effective and safe oral treatment for the chronic and acute forms of Chagas disease, including new benznidazole regimens and combinations, in addition to new chemical entities expected to emerge from the discovery pipeline.

HUMAN AFRICAN TRYPANOSOMIASIS (HAT)

An oral, safe, effective treatment for both stages of the disease, in support of disease elimination targets, and project completion.

FILARIAL DISEASES

A new treatment for adults and children with lymphatic filariasis or onchocerciasis that is a macrofilaricide (a drug to kill adult worms), oral, short-course, well tolerated, affordable, and adapted to tropical climates.

PAEDIATRIC HIV

Two new four-in-one paediatric formulations containing the protease inhibitor lopinavir/ritonavir (LPV/r) and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs: abacavir or zidovudine and lamivudine); one stand-alone paediatric booster (ritonavir) for HIV-TB co-infected children; complete this project or transition into other paediatric drug formulation projects.

New

MYCETOMA

A pragmatic short-term approach based on an existing therapeutic opportunity: DNDi and partners will conduct a clinical trial in mycetoma patients to test fosravuconazole, the best-in-class azole candidate drug from laboratory tests, to safely treat patients suffering from mycetoma.

HEPATITIS C VIRUS (HCV)

To meet the specific needs of HCV patients in low- and middle-income countries: DNDi's objective is to develop an affordable public health tool using direct-acting antivirals (DAAs). DNDi will partner with the governments of Thailand and Malaysia and suppliers to conduct clinical trials of new DAAs to support scientific evidence for public health decision making. Due to the rapidly changing HCV environment, DNDi will also support access-related activities in this field.

Exploratory

ANTI-MICROBIAL RESISTANCE (AMR)

In close collaboration with WHO and other key stakeholders, DNDi may incubate a task force to assess the potential of a new global initiative to respond to the unmet needs in the field of AMR R&D, with the expectation that the initiative become independent after 18 months.

Complete

MALARIA

After producing two treatments for malaria, DNDi handed over the projects to the Medicines for Malaria Venture and has ceased activities in this disease area.

2015

6 treatments delivered
EUR 350 million raised



Influence the R&D landscape for neglected diseases

- DNDi advocates for enhanced political leadership, sustainable financing, and sound public policies that will encourage greater needs-driven R&D.
- DNDi will take concrete steps in analysing, piloting, and bringing evidence from its alternative and open models of innovation; pro-access management of intellectual property and licensing; practice of de-linking product pricing from R&D costs; and promotion of innovative regulatory pathways.
- Global policy advocacy efforts will be focused on the creation of a global fund and mechanism for innovations of public health importance through the engagement of public health leaders in low- and middle-income countries.

treatments developed with a total investment

2023
16-18 treatments

2023
10-12 additional
treatments delivered

EUR 300 million needed for a total
EUR 650 million investment



Develop treatments for people suffering from neglected diseases

- As defined within this new Business Plan, the primary objective of DNDi is to deliver a total of 16 to 18 treatments by 2023 (including the six delivered as of September 2015).
- Expanding on R&D networks built across regions, DNDi will reach this objective while testing several models of implementation.
- Three new chemical entities (NCEs), including combinations with one NCE, will be developed and the portfolio will span approximately ten disease areas during a 20-year period (2003-2023).



Strengthen research capacity

DNDi enables R&D networks while harnessing existing support capacities in low- and middle-income countries by:

- Maintaining and building R&D platforms (e.g. transforming one platform in Africa into a sustainable resource platform for clinical studies);
- Promoting regionally driven initiatives (e.g. lead optimization programmes in Latin America and India);
- Facilitation of patient access to treatments;
- Training to support R&D efforts in disease-endemic countries; and
- Transfer of technology to local manufactures.

Regional Offices will lead these efforts.

An organizational roadmap for growth

Proximity to patients is key to support the ongoing work to address neglected patients' needs

DNDi has taken concrete steps to invest in the expansion and **development of its Regional Offices**, particularly those in neglected-disease-endemic regions. To ensure its activities are carried out in close proximity to the patients who DNDi was created to serve, regional R&D projects, networks of excellence, capacity strengthening programmes, access activities, and advocacy will be taken up increasingly by Regional Offices.

Growth is controlled and stable, increasing to EUR 50 million per year

While over the past eight years, DNDi's budget nearly tripled and to reach the targeted objectives of the organization, the projected growth for the next Business Plan period will stabilize, reaching approximately 30% over a period of nine years. Furthermore, the dynamic portfolio approach will lead to a balance of investment between the initial disease areas and new programmes.

In view of a lean structure, overhead costs will remain low, at approximately 12.5%. Other social mission, including advocacy and capacity strengthening, will remain stable at 15%, with the remaining 72.5% for R&D activities.

Based on an analysis of its model, DNDi estimates the cost of development to range from EUR 6-20 million for an improved treatment, and EUR 30-40 million for a new chemical entity (NCE). However, the attrition rate for drug discovery and development in the field of infectious diseases and the inherent risk of failure should be taken into account, bringing the cost range of an improved treatment to EUR 10-40 million, and EUR 100-150 million for an NCE. These estimations do not include the in-kind contributions from DNDi's many partners.

The 2023 vision relies on an estimated budget of EUR 440 million for the 2015-2023 period, including EUR 340 million associated to the current portfolio of diseases and activities (with 'other social mission') and EUR 100 million for new opportunities.

Thirty per cent of financial needs already secured

At the launch of this Business Plan in September 2015, EUR 140 million of the EUR 440 million needed to develop 10-12 additional treatments by 2023 has already been secured. DNDi aims to continue to raise a majority of unrestricted or portfolio-wide funding and to maintain a balance between public and private sources, with no single donor contributing more than a quarter of the overall budget. It is expected that emerging economies and innovative funding mechanisms will play an increasingly important role in the donor landscape.

The people behind our work

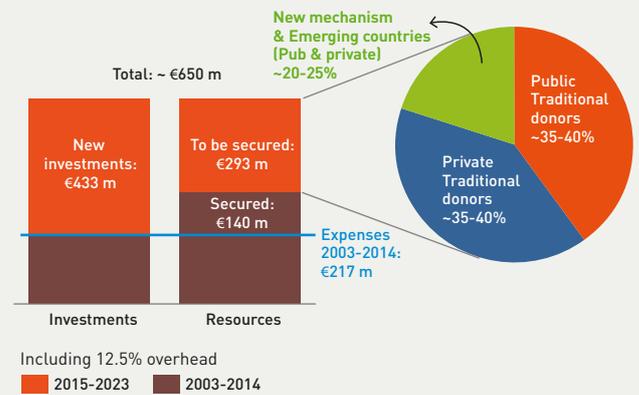
The majority of human resources growth will occur in the Regional Offices (80% of new staff), to reach over 210 staff (up from currently 150) by 2023. The ratio of DNDi staff and individuals at other institutions working on DNDi projects will remain stable at approximately 1:4. Building on its 'virtual model', DNDi remains committed to coordination and facilitation roles with partners and stakeholders.

Projections including the dynamic portfolio will require an average annual budget of EUR 48-50 million

BUDGET PROJECTIONS 2015-2023



New Business Plan 2015-2023: EUR 440 million EUR 140 million already secured (30%)



➔ DNDi's work is only possible through its partnerships

None of the work of the organization is possible without the passionate and motivated people from diverse backgrounds, spanning public, private, and non-governmental sectors. The people and partners behind the success of DNDi worldwide embody the values of the organization in its patient-driven approach, best science and quality for the most neglected, commitment to building partnerships, pragmatism and responsibility, and spirit of entrepreneurship and innovation.

CALON Julien

La lutte contre les maladies tropicales négligées

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2016

Mots clefs : maladies tropicales négligées, infectieuses, parasite, DNDi, OMS, MSF

RESUME

Les maladies tropicales négligées sont un ensemble de 17 maladies infectieuses répertoriées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui touchent les pays pauvres. Elles sont dites négligées car elles n'intéressent pas les laboratoires pharmaceutiques pour lesquels le marché n'est pas porteur, et les pays riches s'en préoccupent peu car ils les connaissent mal.

Néanmoins, sous la pression de l'OMS, de certains Etats et d'Organisations Non Gouvernementales telles que Médecins Sans Frontières, des partenariats publics-privés commencent à se nouer afin de lutter contre ces pathologies. La mise en place du Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) a ainsi pour but de développer de nouveaux médicaments permettant d'éradiquer ces maladies, et les mesures préventives peuvent freiner voire interrompre leur transmission.

JURY Président : Madame le Professeur Théodora Popovici
Directeur de thèse : Monsieur Gilles Mairesse, Maître de conférences
Membres : Monsieur Laurent Bisiaux, Docteur en pharmacie
Madame Sophie Provost, Docteur en pharmacie