



Master 2 Santé Publique
Spécialité
Santé Internationale et Pathologie Tropicale
Option 2
Surveillance et contrôle des maladies tropicales

Promotion 2007-2008

**ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE D'ECHEC AU TRAITEMENT
CHEZ 29886 PATIENTS ATTEINTS DE TRYPANOSOMOSE
HUMAINE AFRICAINE A T. BRUCEI GAMBIENSE**

**Mémoire réalisé du 18 avril au 18 juillet 2008
A Epicentre
8 rue Saint Sabin, 75011, PARIS**

**Directeur de mémoire
Gerardo Priotto**

**Soutenu publiquement le 18 septembre 2008
Par Céline Devanneaux, née le 5 décembre 1982 et
Nicolas Goujon, né le 23 août 1977**

Jury de soutenance

**Dr. Pascal MILLET, Tuteur universitaire
Pr. Philippe VINCENTEAU, Rapporteur**

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tout particulièrement notre maître de stage, le Docteur Gerardo Priotto pour son accueil et le partage de ses connaissances ainsi que le Professeur Abdelkader Abdellaoui pour sa disponibilité et son aide précieuse quant à l'utilisation de logiciels géographiques.

Merci également à notre directeur de mémoire Dr Pascal Millet pour son dynamisme, son esprit de synthèse, son soutien et le suivi dans notre travail.

Merci à Philippe Guérin, directeur scientifique d'Epicentre, pour l'intérêt qu'il a manifesté pour notre travail.

Merci au Professeur Malvy de nous avoir soutenus avec dynamisme et d'accepter de juger notre travail.

Merci au Professeur Koeck et au Professeur Vincendeau d'accepter de juger notre travail et de nous apporter leur expertise.

Nos remerciements s'adressent aussi à Mlle Elisabeth Baudin d'Epicentre, Mme Valérie Kiewsky, Mme Marthe-Aline Jutand, de l'ISPED et Amy Thompson du Center for Disease Control and Prevention (CDC) pour leur pédagogie, leur disponibilité et leur aide technique.

Enfin, nous désirons saluer avec respect et gratitude les équipes de terrain de MSF pour leur travail auprès des patients, dans des conditions souvent périlleuses.

TABLE DES MATIERES

Abreviations	6
Introduction	8
I- La THA à Trypanosoma brucei gambiense et sa prise en charge.....	12
A- Symptômes et signes cliniques	12
B- Diagnostic	13
C- Thérapeutique	14
II- Déroulement des missions MSF de lutte contre la THA	16
III- Médecins sans Frontières et la THA (1991-2007).....	17
A- Contexte général	17
B- Descriptif général des données individuelles (n=32053)	19
Etude des facteurs de risque d'échec au traitement chez 29886 patients atteints de THA issus des programmes MSF (1991-2007)	25
I- Objectif de l'étude	25
II- Méthodologie.....	25
A- Régression logistique	25
B- Analyse de la distance au centre de santé comme facteur de risque	26
C- Analyse de la probabilité d'échec au traitement	28
III- Résultats :	28
A- Régression logistique (n=12940)	28
B- Distance « village-centre de traitement » (n=1587).....	30
C- Analyse de survie (n=16170).....	34
IV- Discussion.....	40
A- Limites de l'étude	40
B- Points forts de l'étude	41
C- Discussion des résultats	43
Conclusion.....	53
BIBLIOGRAPHIE	54

ANNEXES.....	57
I- Annexe 1: Carte de la répartition géographique actuelle des foyers de maladie du sommeil en Afrique.....	57
II- Annexe 2: Carte de l'Afrique représentant le statut épidémiologique des pays concernés par l'endémie de THA en 2007	58
III- Annexe 3: Cycle du trypanosome chez la glossine et chez l'Homme	59
IV- Annexe 4: Contrôle puis réémergence de la maladie du sommeil entre 1950 à 2000, l'exemple de la République Centrafricaine	60
V- Annexe 5: Répartition des pays touchés par la THA en fonction de leur niveau d'incidence en 2005.....	61
VI- Annexe 6: Cas reportés de THA à Trypanosoma brucei gambiense entre 1997 et 2006 . 61	
VII- Annexe 7: Chronologie des programmes MSF (1986-2008) par pays et par projet (Diagramme de Gantt).....	62
VIII- Annexe 8: Total des patients dépistés et diagnostiqués par pays par les programmes de lutte contre la THA de Médecins Sans Frontières (1986-2008)	63
IX- Annexe 9: Description des techniques diagnostiques de terrain (sang / lymphe).....	64
X- Annexe 10: Analyse générale des programmes MSF de lutte contre la THA en Angola (1995-2006).....	65
A- Le projet « Ndalatando » (2002-2004).....	67
B- Le projet « Caxito » (2002-2004)	69
C- Le projet « Camabatela » (2004-2005)	72
XI- Annexe 11: Analyse générale des programmes MSF de lutte contre la THA au Congo (2001-2007).....	74
A- Le projet « Gamboma » (2001-2003)	76
B- Le projet « Nkayi » (2002-2005)	79
C- Le projet « Mossaka » (2003-2005).....	82
XII- Annexe 12: Analyse générale des programmes MSF de lutte contre la THA en Ouganda (1986-2002).....	85
A- Le projet « Moyo » (1986-2000).....	87
B- Le projet « Adjumani » (1991-2001)	89
C- Le projet « Omugo » (1995-2002)	92
D- Le projet « Yumbe » (2000-2001)	95
XIII- Annexe 13: Analyse générale des programmes de lutte contre la THA en République Centrafricaine, province de Haut Mbomou (2002-2006).....	97
XIV- Annexe 14 : Analyse générale des programmes MSF de lutte contre la THA en République Démocratique du Congo (2003-2008).	101
A- Le projet « Botetenza » (2004)	102

B-	Le projet « Doruma » (2007- ?)	104
C-	Le projet « Isangi » (2003-2007)	105
XV-	Annexe 15: Cartes de prévalence, Projet Isangi (2003-2007).....	108
XVI-	Annexe 16: Analyse générale des programmes MSF de lutte contre la THA au Soudan (1999-2007).....	117
A-	Le projet « Ibba » (1999-2006)	119
B-	Le projet « Kiri » (2000-2007).....	122
C-	Le projet« Tambura » (2004-2006).....	125
D-	Le projet « Yambio » (2006-2007)	127
XVII-	Annexe 17: Définition des stades de THA par pays et par projet	129
A-	Angola.....	129
B-	Congo.....	132
C-	Ouganda	133
D-	République Centrafricaine, province de Haut Mbomou	134
E-	République Démocratique du Congo	134
F-	Soudan	136
XVIII-	Annexe 18: Description des protocoles thérapeutiques utilisés par les équipes MSF de lutte contre la THA page1/2	138
XIX-	Annexe 19: Description des protocoles thérapeutiques utilisés par les équipes MSF de lutte contre la THA page 2/2	139
XX-	Annexe 20: Carte des principaux conflits africains des années 1990, famines et populations réfugiées.	140
XXI-	Annexe 21: Définitions.....	141
XXII-	Annexe 22: Définition des stades pour la régression logistique (n=12972) en vue de mettre en évidence des facteurs de risques d'échec au traitement.	142
XXIII-	Annexe 23: Résultats de la distribution de l'échec au traitement pour 4365 patients en Stade 1 issus de la BDD individuelle MSF	143
XXIV-	Annexe 24: Résultats de la distribution de la variable « échec au traitement » pour 9094 patients en Stade 2 issus de la BDD individuelle MSF.....	144
XXV-	Annexe 25: Critères utilisés pour sélectionner la cohorte retenue pour la régression logistique (n=12972) en vue de mettre en évidence des facteurs de risques d'échec au traitement.....	145
XXVI-	Annexe 26: Distribution de la variable « diagnostics biologiques périphériques » chez 9094 S2 de la BDD individuelle MSF.	146
XXVII-	Annexe 27: Critères utilisés pour sélectionner la cohorte retenue pour l'analyse de survie en vue de mettre en évidence des facteurs de risques d'échec au traitement.....	147

ABREVIATIONS

BDD: Base De Données

CATT : Card Agglutination Trypanosome Test

D 400-7 : Eflornithine 400 mg/kg 7 jours

D 400-14 : Eflornithine 400 mg/kg 14 jours

D 600-14 : Eflornithine 600 mg/kg 14 jours

D +M: Eflornithine + Melarsoprol

D +N: Eflornithine + Nifurtimox

DA : Dépistage Actif

DNDi : Drugs for Neglected Diseases initiative

DP : Dépistage Actif

EIQ : Espace Inter-Quartile

FR : Facteur de Risque

GB : Globules Blancs

IM : Intra-Musculaire

IV : Intra-Veineux

M 2-3 : Melarsoprol 2 séries de 3 injections

M 3-3 : Melarsoprol 3 séries de 3 injections

M 3-4 : Melarsoprol 3 séries de 4 injections

M 10 : Melarsoprol 10 jours

M+N: Melarsoprol + Nifurtimox

mAECT : mini Anion Exchange Centrifugation Technique

mHCT : microHematocrit Centrifuge Technique

MSF: Médecins Sans Frontières

NR : Non Renseigné

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ONG: Organisation Non Gouvernementale

P 7 : Pentamidine 7 jours

P 8 : Pentamidine 8 jours

P 10 : Pentamidine 10 jours

P+N: Pentamidine + Nifurtimox

PDT : Pas de Traitement

PDV : Perdus de vue

PG : Ponction Ganglionnaire

PL : Ponction Lombaire

PNLTHA : Programme National de Lutte contre la Trypanosomose Humaine Africaine

PNUD: Programme des Nations Unies pour le Développement

PTA: Population Totale Attendue

PTE: Population Totale Examinée

RCA: République Centrafricaine

QBC : Quantity Buffy Coat

RDC: République Démocratique du Congo

S1 : Stade 1

Si : Stade Intermédiaire

S2 : Stade 2

SR : Sex Ratio

Tbg : Trypanosoma brucei gambiense

Tbr : Trypanosoma brucei rhodesiense

THA : Trypanosomose Humaine Africaine

INTRODUCTION

La Trypanosomose Humaine Africaine (THA) est une anthroponose parasitaire mortelle due à *Trypanosoma brucei*. Le parasite présente deux sous-espèces : *Trypanosoma brucei gambiense* (Tbg) et *Trypanosoma brucei rhodesiense* (Tbr). Cette maladie exclusivement africaine (annexe 1 et 2) fait partie du groupe des quatorze maladies négligées défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)¹. La THA, aussi nommée « maladie des pauvres parmi les pauvres », est une maladie négligée pour plusieurs raisons :

- elle touche des patients des zones reculées qui ont un accès très difficile aux soins,
- son diagnostic est complexe car il n'existe pas de test thérapeutique discriminant mais des algorithmes combinant plusieurs examens biologiques invasifs,
- les traitements existants sont anciens, souvent complexes à mettre en œuvre et parfois d'une grande toxicité,
- le contrôle de la THA nécessite une surveillance épidémiologique régulière qui fait souvent défaut dans les pays endémiques.

Ce constat douloureux est aussi la conséquence d'un désintéressement politique et scientifique, tant sur le plan national dans les pays concernés, que sur le plan international comme en témoignent, par exemple, le nombre de travaux scientifiques sur le sujet [1] ou la maigre couverture médiatique offerte aux maladies négligées avec uniquement 24 articles de presse dans le monde sur la THA et la leishmaniose en 2006 [2].

Seule la Trypanosomose Ouest-Africaine ou à Tbg, qui représente plus de 95% des cas humains de Trypanosomose, sera abordée dans ce travail.

Le parasite est un protozoaire transmis à l'homme, l'hôte définitif², par la mouche « tsé-tsé³ » ou *Glossina palpalis*, mouche de la famille des Glossinidae (voir cycle parasitaire chez l'homme et la mouche en annexe 3). Les zones géographiques d'infestation humaine sont liées au biotope de la glossine et du parasite : les forêts secondaires, les zones de végétation riveraine et lacustre, les fourrés des zones humides ou marécageuses et les mangroves [4]. Cependant les modifications récentes du mode de vie humain comme l'urbanisation, la déforestation et les voyages de longue distance ont modifié les caractéristiques épidémiologiques de la maladie.

¹ http://www.who.int/neglected_diseases/en/

² L'Homme a été longtemps considéré comme le seul hôte/réservoir mais le parasite a été isolé chez le porc [3]

³ En Tswana, langue d'Afrique Australe, « tsé-tsé » signifie mouche qui tue le bétail.

Il a été démontré des cas de THA autochtone dans de grandes villes africaines comme Kinshasa (République Démocratique du Congo) [5].

La conséquence directe du biotope de la glossine et du parasite est que la maladie se présente en foyers circonscrits, dans les villages à proximité de plan d'eau ou de rivières, en climat tropical (annexe 1). Cependant, pour des raisons encore non élucidées, la glossine est présente dans de nombreuses régions sans que la maladie ne le soit. La THA se concentre en zone intertropicale africaine entre le 15^{ème} degré de latitude Nord et le 30^{ème} degré de latitude Sud.

C'est une maladie réémergente (annexe 4) dans de nombreux pays du fait de l'absence ou de la défaillance du système épidémiologique de surveillance, la carence d'accès aux soins et l'apparition progressive de résistance aux thérapeutiques existantes [6, 7]. La THA est dite réémergente car la situation était sous contrôle dans les années 1920 à 1960 période à laquelle la maladie avait presque disparu [8]. A cette époque, le système de surveillance de l'endémie était opérationnel, les foyers accessibles et les traitements efficaces. Suite aux guerres de décolonisation et aux conflits entre pays ou aux guerres civiles qui ont succédé, les systèmes de surveillance et de contrôle de la maladie ont été mis hors service ou se sont relâchés. La maladie a ainsi pu se redévelopper avec des caractéristiques nouvelles comme la résistance vectorielle aux insecticides et la résistance parasitaire aux traitements. La tendance est à nouveau en train de s'inverser du fait de la remobilisation de certains Programmes nationaux de lutte contre la THA (PNLTHA) en association avec l'implication d'Organisations Non Gouvernementales (ONG) comme Médecins Sans Frontières (MSF) ou Malteser⁴ mais aussi du fait des changements climatiques et de l'évolution des modes de vie [9].

Actuellement, 50 millions de personnes sont exposées au risque de contracter la THA dans 36 pays. L'endémie est hétérogène, la THA est hautement endémique dans certains pays comme la République Démocratique du Congo ou le Soudan où la prévalence peut atteindre 50% dans certains villages [9].

D'autres pays sont moins touchés comme le Cameroun ou le Nigeria, même si les données recensées sont à prendre avec précaution du fait des manques structurels des programmes de lutte contre la THA notamment en matière de surveillance épidémiologique. Le nombre de cas recensé annuellement est actuellement en constante diminution, passant de plus de 36 000 cas dépistés en 1997 à moins de 12 000 en 2007 [10]. Le nombre total de cas estimé

⁴ Sites internet:

MSF: <http://www.msf.fr/?page=medical§ion=4&cat=9&id=13&title=trypanosomiase>

Malteser: http://www.malteser.de/61.Malteser_International/en/61.05.Projects/61.05.02.Africa/ald_projekt_detailansicht.asp

varie entre 50 000 et 70 000 [11]. Les annexes 5 et 6 détaillent les données épidémiologiques récentes par pays.

Les mouches tsé-tsé et les trypanosomes qu'elles transmettent nuisent gravement à la santé de l'homme et à celle du bétail, entraînant de graves pertes économiques et entravant de manière significative le développement socio-économique en Afrique [12]. Le poids économique global de la THA est estimé par l'OMS à 1 525 000 de « Disability Adjusted Life Years ou DALY's en 2002 [13].

Sur le plan international, les principaux acteurs institutionnels impliqués dans la lutte contre la THA sont l'OMS, l'UNICEF, le programme pour le Développement des Nations Unies (PNUD) dans le cadre d'un partenariat créé en 1975 [14]: le programme pour la recherche et l'amélioration des connaissances sur les maladies tropicales ou TDR⁵. TDR est partenaire des PNLTHA et des ONG impliquées.

MSF est le premier acteur mondial non institutionnel dans la lutte contre la maladie [15]. L'ONG créée en 1971 et prix Nobel de la Paix en 1999 est impliquée dans la lutte de terrain depuis 1986, avec un premier programme en Ouganda, mené par la section française de l'organisation. Depuis, 4 autres sections MSF (belge, espagnole, hollandaise et suisse) se sont engagées dans six pays parmi les plus touchés : Angola, Congo, Ouganda, République Centrafricaine (RCA), République Démocratique du Congo (RDC) et Soudan. Plus de 2 345 000 personnes ont pu bénéficier d'un dépistage de la maladie et plus de 46 200 patients ont été traités sur la période 1986-2007 (annexes 7 et 8).

MSF est également impliqué dans la recherche et le développement de nouveaux traitements par le biais d'un partenariat avec la fondation Drugs for Neglected diseases (DNDi)⁶ dont l'ONG est à l'origine.

Dans le cadre des programmes de contrôle de la THA, les équipes de terrain de MSF ont recueilli des données individuelles pour les patients et des données agrégées par village dans les zones investiguées. Les objectifs de ce recueil d'informations sont le suivi des populations à risque, des patients dépistés et l'amélioration de la qualité des soins dispensés par le biais d'analyses épidémiologiques menées par Epicentre.

Structure de recherche en épidémiologie créée en 1987 par MSF, Epicentre⁷ a notamment pour mission d'exploiter les données issues des programmes de terrain mis en place par MSF.

⁵ Site internet: <http://www.who.int/tdr/>

⁶ Site internet: <http://www.dndi.org/>

⁷ Site internet: <http://www.epicentre.msf.org/>

Gerardo Priotto, médecin épidémiologiste à Epicentre et spécialiste de la THA a été mandaté par MSF et Epicentre pour exploiter les données issues des programmes de lutte contre la THA dans six pays d'Afrique entre 1986 et 2007. C'est sous sa direction que nous avons réalisé notre stage de master 2 « Santé internationale et pathologie tropicale » option « Surveillance et contrôle des maladies tropicales ». Abdelkader Abdellaoui, co-directeur du département de géographie et professeur d'outils géographiques à l'Université Paris XII, a apporté son aide technique à l'utilisation de logiciels de cartographie.

Dans un contexte de maladie négligée, les données issues des programmes MSF dans la lutte contre la THA constituent une source d'information unique de part la durée des actions (20 ans), la multitude des sites (18 projets dans 6 pays) et le nombre de personnes à risque testées, dépistées et traitées (annexe 7 et 8).

Dans un premier temps, nous proposerons une description des symptômes de la maladie, son diagnostic et les thérapeutiques à disposition. Nous présenterons ensuite la stratégie générale de MSF pour ses programmes de contrôle de la THA. Puis, nous effectuerons une analyse générale des programmes : historique, géopolitique et épidémiologique.

Enfin, à partir des données individuelles de diagnostic et de suivi des patients ainsi que des données géographiques agrégées par village, nous tenterons de montrer l'existence de facteurs de risque (FR) d'échec au traitement dans l'objectif d'améliorer la prise en charge des patients atteints de THA et des patients à risque de le devenir.

Cette maladie constitue un véritable complexe pathogène entre le parasite, le vecteur et l'hôte et le simple traitement médicamenteux, quand il existe et qu'il est toléré, ne suffit pas à endiguer un foyer. Les approches géoclimatique, entomologique (lutte anti-vectorielle) et anthropologique sont aussi indispensables pour comprendre ce véritable complexe pathogène tropical [16].

Les bases de données (BDD) fournies par les équipes MSF et rassemblées pour ce travail, constituent à ce jour, la plus grande source d'information disponible sur des patients atteints de THA. La BDD individuelle MSF, issue de la fusion de ces bases projets, fournit des données pour 32053 patients sur 18 sites pendant près de 20 ans, ce qui est considérable. Les données agrégées par village pour le projet dans la province d'Isangi (RDC), apportent des informations précieuses supplémentaires pour 185 villages de 2003 à 2007. L'échec thérapeutique est un problème majeur pour les patients et les PNLTHA ; les patients risquent la mort et les parasites qui échappent au traitement risquent de se disséminer. Les mécanismes de l'échec au traitement ont déjà été abordés dans la littérature scientifique, que ce soit du point de vue géographique [9], parasitologique [17], biologique (performance des tests

diagnostiques (annexe 9) [18] et seuils de discrimination [19]) pharmacologique [7] ou épidémiologique [20]. Cependant, aucun travail jusqu'à présent, ne permet de rechercher les FR d'échec au traitement sur le plan épidémiologique, géographique, biologique et thérapeutique pour les mêmes patients avec un effectif aussi important. Par ailleurs, les analyses générales par projet (annexes 10 à 16) donnent des résultats intéressants et significatifs, que nous nous proposons d'étayer.

I- La THA à *Trypanosoma brucei gambiense* et sa prise en charge

A- Symptômes et signes cliniques

Après l'inoculation du trypanosome dans le corps humain suite à la piqure de la glossine, le patient développe un furoncle transitoire (trypanome). Puis il rejoint le système lymphatique et la circulation sanguine. C'est le stade 1 ou phase lymphatico-sanguine. Sur le plan clinique, cela se traduit par une altération de l'état général, de la fièvre (irrégulière), des céphalées, des arthralgies/myalgies, un prurit, des adénopathies cervicales, une hépatomégalie et/ou une splénomégalie, une éruption cutanée fugace (trypanides).

Cette symptomatologie très peu spécifique, transitoire et/ou fluctuante est négligée par des patients souvent polyparasités (paludisme, schistosomoses...). Dans le cas où le patient se présenterait au centre de santé le plus proche, le diagnostic sera rarement posé à ce stade du fait de la prévalence d'autres infections plus fréquentes et mieux connues, aux symptômes similaires. Il est donc rare, en dehors du dépistage actif des cas (campagnes de dépistage dans les villages et zones reculées), de diagnostiquer la maladie à ce stade. Or, nous verrons plus loin, qu'en l'état actuel des possibilités thérapeutiques, il est crucial que le plus grand nombre possible de patients soit traité à ce stade initial.

Au bout de quelques mois à deux ans [21], les symptômes s'accroissent et la maladie se complète notamment de signes neurologiques centraux en rapport avec l'invasion du liquide céphalo-rachidien (LCR) par le parasite : troubles psychiatriques (démence, hallucinations...), troubles moteurs (tremblements, mouvements anormaux...) et sensitifs (hyperesthésie profonde), perturbation des cycles éveil-sommeil (narcolepsie...), symptôme qui a donné son nom à la maladie du sommeil. C'est le stade 2 ou la phase de polarisation cérébrale.

L'issue toujours mortelle sans traitement survient en moins d'un an [21], après une phase de cachexie somnolente, ou des conséquences de l'immunodépression et bien souvent dans l'isolement social [22].

B- Diagnostic

Bien que de nouvelles techniques diagnostiques soient prometteuses [23,24], nous n'évoquerons ici que les diagnostics de terrain, ceux utilisés par les équipes MSF lors de leurs programmes. Le diagnostic est de deux ordres :

a- Diagnostic de la maladie

Le CATT test (ou Card Test Agglutination for Trypanosomiasis), test sérologique, est l'unique méthode de dépistage de terrain permettant d'orienter vers le diagnostic de THA. Il peut être interprété à partir du sang total ou dilué, ce qui augmente sa sensibilité [18]. Tous les patients au CATT test positif sont ensuite soumis à des examens biologiques afin d'attester la présence du trypanosome dans:

- le trypanome par ponction,
- le liquide lymphatique par la ponction ganglionnaire (PG),
- le sang par plusieurs techniques décrites en annexe 9,
- le LCR par la ponction lombaire (PL).

Une fois le diagnostic de certitude posé, il faut déterminer le stade de la maladie pour donner au patient le traitement adéquat.

b- Diagnostic de stade : la ponction lombaire, l'examen déterminant

Outre les caractéristiques cliniques, le diagnostic de stade est posé par les résultats de la PL : présence ou non de trypanosome dans le LCR, valeur de la leucorachie (nombre de globules blancs (GB) par millimètre cube (mm^3) de LCR). Cependant, de même que dans le système hémolympatique, il est difficile de mettre en évidence le parasite dans le système nerveux central. Une augmentation significative des GB et/ou la présence de parasite dans le LCR placent le patient en stade 2.

En réalité, comme le montre l'annexe 9, il n'y a pas, actuellement, de méthode diagnostique unique facile, rapide, économique et fiable, expliquant aussi la place de la THA parmi les maladies négligées. Les équipes de soins sont obligées d'avoir recours à des algorithmes ou arbres diagnostiques et d'imposer aux patients plusieurs examens pour obtenir un diagnostic qui sera parfois présomptif y compris en ce qui concerne le stade. Depuis le début des programmes de MSF dans la maladie du sommeil en 1986, les algorithmes ont évolué en fonction de l'évolution des recommandations de l'OMS, des politiques nationales, des techniques disponibles et des stratégies des sections de MSF. L'annexe 17 présente la définition biologique des cas utilisés dans les différents projets MSF.

Certains projets (Angola) ont introduits la notion de stade intermédiaire (Si) ou de stade 2 précoce. Il s'agit de patients avec une leucorachie sensiblement plus élevée que la normale (6 à 20 GB/mm³, N<5 GB/mm³) sans trypanosome retrouvé dans le LCR. Ces patients ont été le plus souvent traités comme des stades 1. En cas de rechute, ils ont reçu le traitement du stade 2.

C- Thérapeutique

Les molécules proposées pour le traitement de la THA sont spécifiques de chaque stade [25]:

a- Stade 1

Depuis 1951 [26], le traitement du stade 1 est la pentamidine pour une durée moyenne d'une semaine. Ce traitement trypanocide est administré par voie intra-musculaire (IM) et est bien supporté. Tous les schémas à base de pentamidine utilisés par MSF sont détaillés en annexes 18 et 19.

Le laboratoire producteur (Sanofi Aventis) met à disposition gratuitement les ampoules de pentamidine à l'OMS qui se charge ensuite de la distribution

Un traitement per os est en cours de développement, le pafuramide maleate (DB289), sous l'égide de la fondation Bill and Melinda Gates⁸.

b- Stade 2

Plusieurs traitements sont disponibles pour la phase de polarisation cérébrale, la pentamidine étant inefficace puisque seulement 1% de la molécule traverse la barrière hémato-méningée [25].

- *Le mélarsoprol*

Dérivé de l'arsenic⁹ commercialisé en 1949 [26], il s'agit du traitement historique de référence. Ce traitement trypanocide pose des inconvénients majeurs de toxicité (5% de mortalité et 5% d'encéphalopathie irréversible) et d'inefficacité par résistance parasitaire supposée mais jamais prouvée et connue depuis 1935 [27], si bien que dans certains foyers, il n'est plus utilisable en monothérapie ou en combinaison. Sanofi Aventis fournit gracieusement la molécule à l'OMS pour sa distribution mondiale.

Il existe plusieurs schémas thérapeutiques utilisant du mélarsoprol [28], tous ont été utilisés par MSF et sont détaillés en annexes 18 et 19.

⁸ Site internet : <http://www.gatesfoundation.org/GlobalHealth/>

⁹ L'arsenic est utilisé depuis 1905 pour traiter la THA avec plus de 40% de décès iatrogène [26].

- *L'éflornithine*

Traitement commercialisé en 1990 [29], il s'agit de l'autre traitement de référence du stade 2. Ce traitement trypanostatique présente deux avantages majeurs par rapport au mélarsoprol : une bonne tolérance [30] et l'absence actuelle de résistance [26]. En rupture de stock de 1998 à 2001, l'éflornithine est à nouveau disponible grâce aux négociations entre le laboratoire producteur (Sanofi Aventis) et l'OMS. MSF est référent OMS pour la gestion de l'éflornithine au niveau mondial depuis 2004 [15]. Les schémas thérapeutiques utilisés par les équipes MSF sont décrits en annexe 18 et 19.

- *Les associations*

Devant la toxicité du mélarsoprol et l'émergence d'échec au traitement dans de nombreux pays [6, 31], des bithérapies ont été proposées et ont fait l'objet d'essais cliniques [32]. Epicentre en coordonne certains sur différents sites des programmes MSF. Plusieurs de ces combinaisons thérapeutiques ont été utilisés pour des patients de la BDD individuelle et sont explicitées en annexe 19.

L'association éflornithine – nifurtimox paraît la plus prometteuse [52].

II- Déroulement des missions MSF de lutte contre la THA

Pour déterminer l'implantation des missions de contrôle de la THA, MSF se sert des informations de terrain indiquant la présence de patients trypanosomés dans les zones d'intervention d'autres programmes MSF ou de renseignements donnés par les PNLTHA et les données épidémiologiques de la littérature scientifique. Après avoir obtenu l'aval des autorités, les programmes commencent dans des structures préexistantes comme des dispensaires MSF ou des hôpitaux locaux partenaires de MSF. Les patients aux symptômes évocateurs sont dépistés et traités. A la suite de ce « repérage » par dépistage dit passif (DP), les équipes MSF lancent des campagnes de dépistage actif (DA) dans les zones de provenance des patients dépistés en DP et dans les zones de foyers de THA connus. Les villages sont ensuite revisités régulièrement en fonction de la prévalence de la maladie au passage précédent (voir annexe 15).

Le plus souvent, les zones cibles des campagnes de DA sont des zones isolées, difficilement accessibles voire inaccessibles en saison des pluies, au cœur de la forêt tropicale, loin des structures de soins. Les équipes de DA dépistent tous les patients présents dans les villages au moment de leur intervention, après des campagnes d'information par le biais des chefs de villages. Par ailleurs, les équipes MSF complètent leur action de DA par l'éducation et l'information des villageois et par la lutte anti-vectorielle (pose de « pièges à tsé-tsé »). Dans certains programmes et pour certains traitements, les patients peuvent être traités sur place. Les patients ne pouvant pas être soignés sur leur lieu de vie sont convoqués à l'hôpital de référence pour y être soignés ; les frais relatifs aux déplacements du patient étant pris en charge par MSF.

Les données de dépistage recueillies dans les villages permettent de confirmer la présence de foyers historiques, de découvrir l'existence de nouveaux foyers et de déterminer leur niveau de prévalence. L'arrêt des activités est décidé lorsque le nombre de patients dépistés en DA ou DP est devenu trop faible pour assurer la viabilité du programme ; en général pour une prévalence inférieure à 0.5%. La zone est alors considérée comme « nettoyée » de maladie du sommeil. L'interruption temporaire a parfois été décidée en urgence dans certains projets MSF devant la recrudescence de violences, d'affrontements ou des conflits armés gagnant la zone d'installation du projet.

III- Médecins sans Frontières et la THA (1991-2007)

A- Contexte général

Les programmes MSF de contrôle de la THA se sont déroulés dans six pays d'Afrique pendant plus d'une vingtaine d'années : Angola, Congo, Ouganda, République Centrafricaine, République Démocratique du Congo et Soudan (annexe 7 et 8). Certains de ces programmes sont toujours en activité (annexe 10 à 16).

L'histoire politique contemporaine de l'Afrique est marquée par une succession de conflits de plusieurs origines : ethniques, religieux et/ou sociopolitiques. Les six pays concernés par notre étude ont tous connu au moins un conflit au cours de ces 20 dernières années (annexe 20). L'instabilité politique, les conflits et la négligence de la santé des populations ont empêché la mise en place et le maintien d'opérations de lutte contre la THA. Depuis une quarantaine d'années on observe une résurgence du nombre de cas (annexe 4) [12].

Les conflits, entraînant des déplacements de populations massifs, ne font qu'aggraver la situation, des personnes infectées peuvent en effet s'installer dans des zones jusqu'ici saines de THA, des nouveaux foyers peuvent alors apparaître. A l'inverse des personnes saines peuvent se réfugier dans des zones infectées, et revenir infectées à leur retour dans leur région d'origine. Ainsi, sur une même zone géographique, plusieurs souches parasitaires peuvent être retrouvées.

La carte page suivante (figure 1) illustre les pays dans lesquels sont intervenues les sections MSF (France, Espagne, Suisse, Hollande et Belgique) et plus précisément les territoires accueillant les 18 programmes MSF. Par pays, sont renseignés l'effectif total de personnes dépistées lors des programmes et la prévalence de la maladie sur la période d'activité. Chaque programme de contrôle de la THA s'est développé dans un contexte particulier, mais les objectifs de chaque projet sont toujours d'offrir un accès au diagnostic et au traitement au plus grand nombre de personnes, évaluer l'efficacité des traitements proposés dans la région concernée et de proposer si possible une alternative thérapeutique au toxique mélarsoprol, pour les patients en stade 2.

Projets de contrôle de la Trypanosomiase Humaine Africaine de Médecins Sans Frontières dans six pays d'Afrique entre 1986 et 2007: Effectif des patients ayant bénéficié du dépistage et résultat du diagnostic par pays

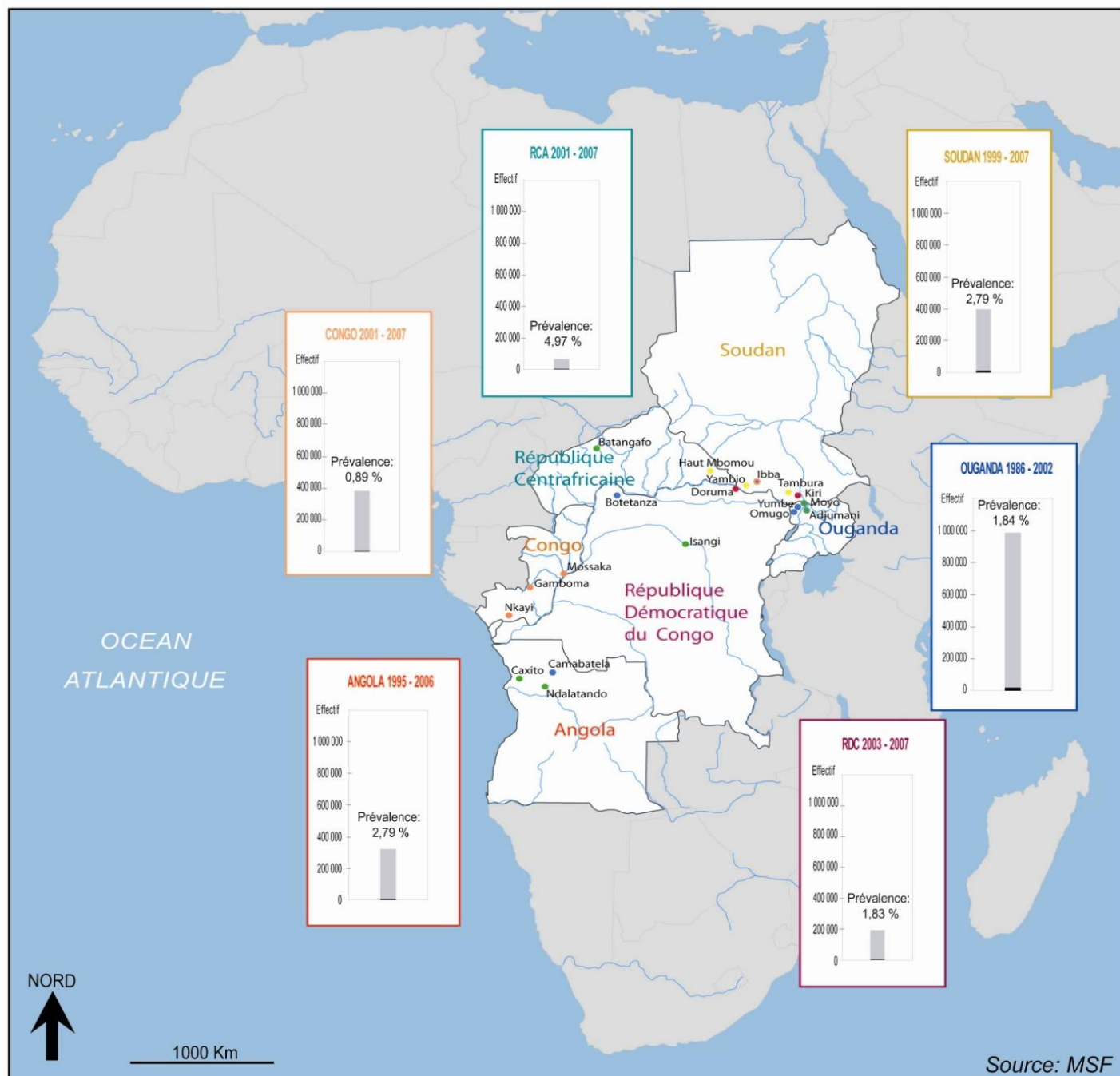


Figure 1 : Carte des projets de contrôle de la THA de MSF en Afrique entre 1986 et 2007

B- Descriptif général des données individuelles (n=32053)

La BDD présente des informations relatives à 32053 patients diagnostiqués entre 1991 et 2008¹⁰. Le tableau 1 résume les caractéristiques générales des patients en fonction du stade au moment du diagnostic. Les patients dont le stade est inconnu ou dont le diagnostic n'a pas été posé formellement n'ont pas été reportés (n=29886). La définition des stades n'est pas homogène entre les projets et parfois entre les différentes années d'activité d'un même projet (voir annexe 17). Cependant, il existe des constantes inter-projets :

- la présence de trypanosome dans le LCR classe le patient en stade 2,
- la présence d'une cellulorachie supérieure à 20 GB/mm³ classe le patient en stade 2,
- La présence d'une cellulorachie ≤ 5 GB/mm³ classe le patient en stade 1 si le trypanosome n'est pas retrouvé dans le LCR et que le patient ne présente pas de signes évocateurs de S2 (voir chapitre I A de l'introduction).

Les patients diagnostiqués en stade intermédiaire (Si) sont présentés dans le tableau par souci d'exhaustivité. Cependant, ils correspondent à une stratégie spécifique appliquée en Angola entre 2002 et 2004 et ne seront donc pas analysés dans ce chapitre (voir annexe 10).

D'après nos données, les différents programmes MSF ont permis de traiter 29886 patients atteints de THA (Diagramme 1). Plus de 60% des patients ont été dépistés et traités dans les années 2000 avec un pic d'activité entre 2001 et 2004 (42.0% de l'activité totale). La proportion de S2 a toujours été majoritaire tous programmes confondus, au cours des 17 années représentées. Les équipes ont presque toujours eu recours à des campagnes de DA mais comme l'expliquent les annexes 10 à 16, l'utilisation du DA dans les différents projets a été très contrastée.

Les données du tableau 1 nous révèlent que les S1 sont plus souvent des femmes que les S2 ($p < 10^{-3}$) et ont un âge moyen inférieur ($p < 10^{-5}$). Les patients de S1 sont plus souvent dépistés par DA ($p < 10^{-5}$) et sont plus fréquemment des nouveaux cas ($p < 10^{-5}$) que les S2. En conséquence, compte tenu des grandes difficultés à traiter les patients en S2, les campagnes de DA ont toute leur importance pour traiter les patients avant que le parasite n'investisse le système nerveux central. Par ailleurs, le trypanosome est plus souvent vu dans la PG des S2 ($p < 10^{-5}$) et dans le sang des S1 ($p < 10^{-5}$). Concernant les analyses de liquide céphalo-rachidien (LCR), les données du tableau 1 sont en cohérence avec le diagnostic de stade :

¹⁰ Il n'a pas été retrouvé de données individuelles de suivi pour les projets entre 1986 et 1990 (Ouganda essentiellement) pouvant être incluses dans la BDD.

- très peu S1 ont du parasite dans le LCR (0.2%)¹¹,
- la très grande majorité des S1 ont une cellulorachie $\leq 20/\text{mm}^3$ (97.5%)¹²,
- la cellulorachie des S2 est presque toujours $>5/\text{mm}^3$ (99.1%).

Comme illustré dans le tableau 1, le diagramme1 semble montrer une corrélation directe entre proportion de S1 et DA à partir de 1997 ainsi qu'entre l'effectif global des patients diagnostiqués et le DA, de 1996 à 2004. Cette association est plus frappante dans les analyses par projet (annexe 10 à 16). Les tableaux 2, 3 et 4 proposent une description de l'efficacité des traitements dispensés en fonction du stade et ce, quel que soit le type de diagnostic (nouveaux cas / rechute).

La grande majorité des patients en S1 (96.2%) ont reçu le traitement de référence, la pentamidine, en trois schémas différents : 7, 8 et 10 jours. Parmi ces patients (n=10231), le taux de guérison¹³ est de 93.9%. Dans le cadre de notre étude des facteurs de risque d'échec au traitement, l'analyse de l'efficacité des différentes combinaisons pour le stade 1 est détaillée aux chapitres III A et III C.

Près de 93% des patients en Si (n=142) ont reçus P 7 et P 10 sans échec au traitement reporté mais avec un taux de Perdus De Vue (PDV) important (40.1%). Une analyse plus fine de ces patients spécifiques de deux projets angolais est proposée en annexe 10.

Près de 2/3 des patients en S2 (60.7%) ont reçu du mélarsoprol, essentiellement selon trois schémas thérapeutiques (n=11584) :

- mélarsoprol 10 jours (M 10),
- mélarsoprol 3 séries de 3 injections (M 3-3),
- mélarsoprol 3 séries de 4 injections (M 3-4).

Le taux de réussite global est de 76.8%, tous patients S2 confondus avec un taux de PDV à 35.8%. Les schémas à base de mélarsoprol pris séparément ont des taux de guérison voisins avec 73.5% pour le M 3-4, 76.2% pour le M 3-3 et 78.5% pour le M 10.

Près de 1/3 des S2 (31.1%) ont reçu de l'éflornithine (n=5931) en monothérapie selon 2 différents schémas :

- éflornithine 400mg/kg/j pendant 14j¹⁴ (D 400-14)
- éflornithine 400mg/kg/j pendant 7j (D 400-7)

¹¹ Les 0.2% de patients S1 avec parasite dans le LCR correspondent à des erreurs de stadification ou de notification montrant la faible distorsion des données reportées avec les stratégies diagnostiques.

¹² 92.5% des patients en S1 ou Si (n=10773) ont une cellulorachie inférieure à 5 GB/mm³.

¹³ Définitions des termes liés à l'efficacité des traitements (guérison, rechute, perdus de vue...) en annexe 20

¹⁴ Les patients dont l'âge est inférieur à 12 ans ou le poids inférieur à 35 kg ont reçu de l'éflornithine pendant 14 jours mais à 600 mg/kg/j. Le taux d'efficacité du D 600-14 est de 94.4%.

Le taux d'efficacité global, tous patients S2 confondus est de 83.6% pour le D 400-7 et de 89.9% pour le D 400 14¹⁵ avec un taux de PDV global de 35.4% équivalent à celui du mélarsoprol.

Des associations thérapeutiques ont été proposées à 4.5% des S2 (n=871) :

- mélarsoprol – nifurtimox (M+N)
- mélarsoprol – éflornithine (D+M)
- éflornithine – nifurtimox (D+N)

Le taux d'efficacité global de ces 3 associations - tous patients confondus S2 - est de 83.5% et respectivement de 80.3%, 85.2% et 98.2% pour le D+M (n=32), M+N (n=682) et D+N (n=157). Le taux de PDV global est plus faible que pour les autres traitements à 22.0%¹⁶.

L'étude des FR d'échec au traitement au chapitre III C utilise la probabilité de survenue de l'échec thérapeutique (analyse de survie) pour comparer l'efficacité des combinaisons thérapeutiques du S2, lorsque les données le permettent.

La pentamidine a pu être donnée à des patients en S2 (n=115), seule ou en association au nifurtimox avec des résultats terrifiants. Le taux d'échec au traitement est majeur à 61.7% pour des patients dont le suivi est meilleur que la moyenne (taux de PDV = 18.3%).

¹⁵ Données comparables à celles de la littérature [30]

¹⁶ Le taux de PDV est comparable dans les groupes « S1 – Pentamidine », « S2 – Melarsoprol » et « S2-Eflornithine » (p=0.20). Le groupe des associations thérapeutiques pour le traitement du S2 présente un taux de PDV significativement plus faible aux autres (p<0.05) car une partie des patients étaient inclus dans des essais cliniques.

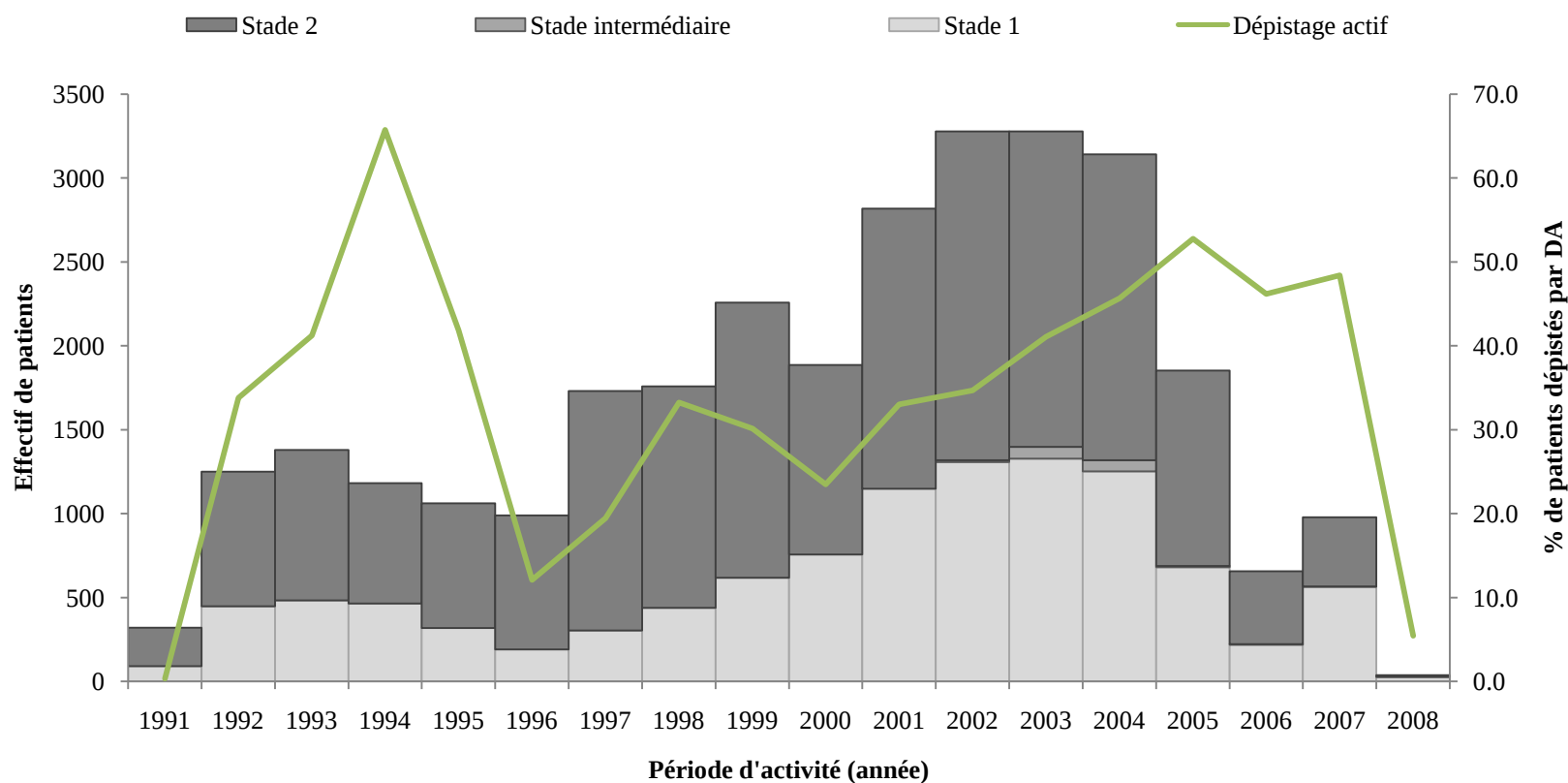


Diagramme 1: Evolution de l'effectif des 29851 patients¹⁷ dépistés par stade et par année par les programmes MSF de lutte contre la THA dans six pays d'Afrique (1991-2008)

¹⁷ Patients avec une date de dépistage renseignée.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des 29886 patients par stade au diagnostic issus des programmes MSF de lutte contre la THA (1991-2008)

	n=	S1 (n=10640)	Si (n=153)	S2 (n=19093)
Sex Ratio	29744	0.8	0.6	1.1
Médiane Age (EIQ)	29729	22 (13-35)	31 (17-45)	25 (16-35)
Dépistage actif (%)	29652	55.1	51.0	26.3
Nouveaux cas (%)	28211	99.5	99.3	86.7
Trypanosome dans les ganglions (%)	29886	38.2	49.7	53.2
Trypanosome dans le sang (%)	15600 ¹⁸	70.5	74	49.8
Trypanosome dans le LCR (%)	29886	0.2	0.7	46.3
Cellulorachie (%)	29886			
<=5		93.8	1.3	0.9
6-20		3.7	98.7	26.2
21-100		0.1	0.0	29.8
>100		0.1	0.0	42.4
inconnu		2.3	0.0	0.8

EIQ=Espace interquartile

Tableau 2 : Efficacité des traitements pour les 10640 patients diagnostiqués en S1 par les programmes MSF de lutte contre la THA (1991-2008)

	P 7 ¹⁹ (n=5629)	P 8 ¹⁹ (n=567)	P 10 ¹⁹ (n=4035)	M 10 ²⁰ (n=15)	D 400-14 ²⁰ (n=10)	PDT ²⁰ (n=14)	Inconnu (n=355)	TOTAL (n=10640)
Guéri	24.9	25.4	17.0	6.7	-	-	20.8	21.7
GP	38.0	40.3	36.8	60.0	50.0	-	25.9	37.3
Mort	0.6	0.2	0.5	-	-	42.9	0.6	0.6
Rechute	3.8	2.3	2.6	6.7	-	-	1.1	3.2
PDV	32.6	31.8	43.1	26.7	50.0	-	0.3	35.5
Inconnu	-	-	-	-	-	57.1	51.3	1.8
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tableau 3 : Efficacité des traitements pour les 153 patients diagnostiqués en Si par les programmes MSF angolais de lutte contre la THA (1995-2006)

	P 7 (n=37)	P 10 (n=105)	D 400-14 (n=8)	PDT (n=1)	Inconnu (n=2)	TOTAL (n=153)
Guéri	-	1.9	-	-	-	1.3
GP	35.1	66.7	12.5	-	-	54.9
Mort	-	-	-	100.0	-	0.7
PDV	64.9	31.4	87.5	-	-	41.8
Inconnu	-	-	-	-	100.0	1.3
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

¹⁸ L'effectif de patients est bien moindre comparé à la PG ou à la PL. Le test sanguin est effectué si le parasite n'est pas vu à la PG. Les patients à la PG positive (n=14286) ont été exclus pour les analyses des tests sanguins.

¹⁹ P 7= Pentamidine 7 jours, P 8= Pentamidine 8 jours, P 10= Pentamidine 10 jours.

²⁰ M 10= Melarsoprol 10 jours, D 400-14= Eflornithine 400mg/kg 14 jours, PDT= Pas de Traitement.

Tableau 4 : Efficacité des traitements pour les 19093 patients diagnostiqués en S2 par les programmes MSF de lutte contre la THA (1991-2008)

	M 10 (n=3083)	M 2-3²¹ (n=2)	M 3-3²¹ (n=7136)	M 3-4²¹ (n=1365)	D 400-14 (n=5063)	D 400-7²² (n=737)	D 600-14²² (n=131)	P 7 (n=18)	P 8 (n=4)	P 10 (n=88)	P+N²³ (n=5)	M+N²³ (n=682)	D+M²³ (n=32)	D+N²³ (n=157)	PDT (n=49)	Inconnu (n=541)	TOTAL (n=19093)
Guéri	24.9	50.0	17.8	0.2	13.4	45.5	-	5.6	25.0	33.0	20.0	28.0	43.8	15.9	2.0	22.0	17.8
GP	33.9	-	32.0	25.3	42.9	25.1	26.0	44.4	50.0	18.2	-	35.3	28.1	55.4	4.1	23.5	34.5
Mort	4.7	-	5.3	8.1	2.2	5.3	-	11.1	-	2.3	-	8.7	12.5	1.3	59.2	1.7	4.7
Rechute	11.3	-	10.2	1.2	4.1	8.5	1.5	11.1	-	30.7	60.0	6.9	-	-	2.0	0.4	7.6
PDV	25.2	50.0	34.8	65.2	37.3	15.6	72.5	27.8	25.0	15.9	20.0	21.1	15.6	27.4	-	1.5	33.9
PDT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.3	0.1
Inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	32.7	49.7	1.5
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

²¹ M 2-3= Melarsoprol 2 séries de 3 injections, M 3-3= Melarsoprol 3 séries de 3 injections, M 3-4= Melarsoprol 3 séries de 4 injections

²² D 400-7= Eflornithine 400 mg/kg 14 jours, D 600-14= Eflornithine 600 mg/kg 14 jours

²³ P+N= Pentamidine + Nifurtimox, M+N= Melarsoprol + Nifurtimox, D+M=Eflornithine + Melarsoprol, D+N= Eflornithine + Nifurtimox

ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE D'ECHEC AU TRAITEMENT CHEZ 29886 PATIENTS ATTEINTS DE THA ISSUS DES PROGRAMMES MSF (1991-2007)

I- Objectif de l'étude

A partir des données individuelles de 29886 patients provenant de 18 projets MSF de lutte contre la THA et de données agrégées par village issues du projet « Isangi » en RDC (Annexe 14 et 15), nous nous proposons de mettre en évidence des facteurs de risque d'échec au traitement. Nous utiliserons la régression logistique, les analyses bivariées et l'analyse de survie.

II- Méthodologie

A- Régression logistique

La méthode utilisée pour déterminer des FR d'échec au traitement d'origine épidémiologique biologique ou thérapeutique (pour le S1) est la régression logistique en « intention de traiter » à partir de la BDD individuelle (n=29886). L'échec au traitement est défini par la survenue de la mort ou la rechute (définitions en annexe 20) chez tout patient atteint de THA qui a reçu au moins une dose de traitement. Tous les autres patients sont classés guéris (non échec). L'analyse est proposée séparément pour les S1 et pour les S2 (définitions des stades pour l'étude en annexe 22). Les variables d'intérêt ont été choisies par leur lien direct avec les patients et par leur mesure accessible pour les équipes de terrain. Certaines variables comme la présence de paludisme au diagnostic ou l'échelle de Karnofsky n'ont pas pu être incluses dans le modèle du fait d'un trop grand nombre de données manquantes. La variable traitement n'a pas pu être sélectionnée pour les S2 du fait d'une multitude des combinaisons thérapeutiques (10 possibilités, voir tableau 4) ; de même que la variable projet (13 projets). Les variables sélectionnées sont détaillées en annexe 23 pour les S1 et en annexe 24 pour les S2.

Après exclusion des patients ne permettant pas la réalisation de l'étude (critères d'exclusion en annexe 25), nous avons procédé à une analyse bivariée des variables d'exposition versus la variable de référence (échec au traitement) afin de déterminer les variables à inclure dans le modèle de régression logistique. Les résultats de l'analyse bivariée sont détaillés en annexe 23 pour les S1 et en annexe 24 pour les S2. Au total, nous retenons une cohorte de 12 972 patients avec 4 100 S1 et 8 872 S2.

Les variables retenues pour le S1 (n=4100) sont le sexe (Femme/Homme), le mode de dépistage (Actif/Passif), le mode de diagnostic (Initial/Rechute), la PG (Vu/Non vu), la recherche de trypanosome dans le LCR (Vu/Non vu), le nombre de GB/mm³ en 3 classes (≤ 5 , 6-10, >10) et le traitement (P 7, P 8 et P 10).

Les variables retenues pour le S2 (n=8872) sont le sexe (Femme/Homme), le mode de dépistage (Actif/Passif), le mode de diagnostic (Initial/Rechute), la recherche de parasite dans le système hémolympatique (Vu/Non vu), la recherche de trypanosome dans le LCR (Vu/Non vu) et le nombre de GB/mm³ en 3 classes (≤ 20 , 21-99, >99).

Des interactions ont été retrouvées entre la variable « sexe » et la variable « parasite dans le LCR » pour le S1. Dans la mesure où la présence de parasite dans le LCR est la définition même du S2, nous avons décidé d'inclure uniquement les patients pour lesquels la PL ne retrouve pas de parasite (n=4068), considérant que la présence de trypanosome dans le LCR est une erreur de notification pour les autres (n=32). Concernant les S2, la variable « parasite dans le système hémolympatique » interagit avec 3 variables (mode de diagnostic, nombre de GB/mm³ et parasite dans le LCR). Nous proposons donc une analyse en 2 groupes : « parasite vu dans le système hémolympatique » (n= 6678) et parasite « non vu dans le système hémolympatique » (n=2194). L'annexe 26 explique les causes de ces interactions. Pour alléger la terminologie, nous utiliserons le terme « examens périphériques positifs » pour le groupe des S2 chez qui le parasite a été vu dans le système hémolympatique et le terme « examens périphériques négatifs » pour l'autre groupe.

Seules les associations significatives entre échec au traitement et les variables d'expositions sont représentées dans les résultats car les variables dont les modalités ne présentent pas de différence de distribution pour l'échec au traitement ont été retirées au fur et à mesure pour construire le modèle final. Les analyses ont été conduites sous Epi Info® version 3-4-3.

B- Analyse de la distance au centre de santé comme facteur de risque

L'étude de l'échec au traitement porte sur l'ensemble de la base de données et de ses 18 projets. Souhaitant vérifier si la distance entre le lieu de vie des patients et le lieu de traitement peut constituer un facteur de risque d'échec au traitement, nous avons créé une variable géographique à partir de variables préexistantes. De fait, les variables latitudes et longitudes devaient être nécessairement renseignées pour les villages de provenance des patients.

Sur la totalité des 18 projets de la base de données, seuls quatre (Doruma, Isangi, Mossaka et Ndalatando) avaient leurs coordonnées géographiques notifiées. Deux projets présentaient des coordonnées se référant à des zones et non des villages, il était alors impossible de calculer la distance au centre de santé de manière individuelle. Parmi les deux restants, Doruma et Isangi, le premier était trop récent pour avoir des données suffisamment abondantes concernant les autres variables, alors que le second avait déjà 5 ans d'activité.

Avant de pouvoir calculer la distance de chacun des villages au centre de santé (Isangi) il a tout d'abord fallu référencer les villages sur une carte. Pour ce faire, nous avons procédé à plusieurs étapes :

- conversion des coordonnées géographiques de degrés en mètres²⁴
- choix d'un fond de carte géoréférencé de la région (images satellites)²⁵
- assemblage des différentes images satellites (ENVI 4.3®)
- placement des villages sur le fond de carte (MAP Info®)
- calcul de la distance du village au centre (Outil MAP Info®)

Il a fallu ensuite ajouter la variable distance de la base village à la base de données individuelles (fonction « relate » du logiciel Epi Info® version 3-4-3).

La variable distance étant une variable quantitative continue à l'état brut, nous avons décidé de la recoder par classes. Les bornes correspondent au minimum, 1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile et au maximum des valeurs de la distance « village-centre de soins » après avoir sélectionné les patients S1 et S2 au traitement documenté et pour lesquels la distance « village-centre de soins » est calculable (coordonnées géographiques renseignées par les équipes de terrain).

La définition des stades est commune à l'analyse par régression logistique décrite au paragraphe précédent (annexe 21) afin que les résultats puissent être analysés de façon conjointe. Pour la variable « perdu de vue », il a fallu recoder l'issue du traitement en perdu de vue versus les autres, en excluant les données non renseignées.

Le recodage ainsi que l'analyse ont été effectués sous le logiciel Epi Info® version 3-4-3.

²⁴ Selon la projection UTM (Universal Transverse Mercator)

²⁵ Site Internet : <http://glcfapp.umiacs.umd.edu:8080/esdi/index.jsp>

C- Analyse de la probabilité d'échec au traitement

Afin de mettre en évidence des différences d'efficacité entre les traitements, la méthode de l'analyse de survie a été utilisée. En effet, le nombre important de combinaisons thérapeutiques pour le stade 2 ne nous permettait pas d'utiliser l'outil de régression logistique. L'échec au traitement est défini de la même façon que pour l'analyse multivariée²⁶. La durée de suivi pour l'analyse de survie est de 24 mois, durée nécessaire pour affirmer la guérison d'un patient ou le non échec thérapeutique. Tous les patients inclus ont un suivi d'au moins 1 jour après le début du traitement ; c'est une analyse en « intention de traiter ». Une partie de l'effectif global de la BDD (n=29886) n'a pu être conservée ; les critères d'exclusion sont détaillés en annexe 27. Au total, 16162 patients ont été inclus pour l'analyse de survie, 5389 S1 et 10773 S2²⁷. La représentation graphique est celle de Kaplan-Meier. Les résultats des tests du Log-Rank accompagnés des effectifs à 12, 18 et 24 mois²⁸ sont représentés avec chaque courbe de survie. Les analyses ont été conduites sous Epi Info® version 3-4-3.

III- Résultats :

A- Régression logistique (n=12940)

a- Stade 1 (n=4068)

Le tableau 5 nous donne les résultats de la régression logistique appliquée aux patients de stade 1. Les facteurs de risque mis en évidence sont la présence de parasite à la PG ($p < 10^{-5}$), la cellulorachie supérieure à 5 GB/mm³ ($p < 10^{-2}$) et qui plus est supérieure à 10 GB/mm³ ($p < 10^{-5}$), le schéma thérapeutique P 7 ($p < 10^{-5}$) et le sexe masculin ($p = 0.03$). Les variables modalité de dépistage (Actif/Passif) et mode de diagnostic (Nouveau cas/Rechute) ne présentent pas de différence significative quant aux résultats d'efficacité du traitement reçu.

Lorsque l'on restreint l'analyse aux nouveaux cas (n=4050), le résultat est sensiblement le même, notamment au niveau des différences entre P 7 et P10. Pour les rechutes (n=18), la régression logistique n'est pas possible du fait d'un trop faible effectif.

Nous proposons une autre analyse de l'efficacité des traitements pour les S1 selon la méthode de l'analyse de survie dans le chapitre III C ; les résultats des deux méthodes concordent.

²⁶ Les définitions des différents résultats possibles à la suite du traitement sont en annexe 21

²⁷ La définition des stades est celle donnée par les équipes de terrain (annexe 17)

²⁸ Les dates choisies correspondent aux échéances de suivi pour chaque patient traité.

Tableau 5 : Résultats de la régression logistique à la recherche de facteurs de risques d'échec au traitement à partir des données individuelles MSF chez 4068 S1

	Effectif	OR 95%	IC	p value
Cellulorachie (GB/mm³)				
6-10 / ≤5	4031	2.80	1.73-4.51	<10 ⁻²
> 10 / ≤5	3945	6.65	3.20-13.80	<10 ⁻⁵
Parasite dans la PG				
Non Vu/ Vu	4068	0.49	0.39-0.63	<10 ⁻⁵
Sexe				
Homme/Féminin	4068	1.32	1.04-1.68	0.03
Traitement				
P 7 / P 10	3805	1.74	1.35-2.25	<10 ⁻⁵
P 8 / P 10	2080	0.90	0.50-1.64	0.73

Le Khi2 véritable calculé pour la cellulorachie est de 35.4, soit une p value <10⁻⁵ (Khi2 à 2 degrés de liberté). Concernant le traitement, le Khi2 véritable est égal à 72.4, soit une p value <10⁻⁵ (Khi2 à 2 degrés de liberté).

b- Stade 2, présence de parasite dans le sang et/ou les ganglions (n=6678)

Chez les patients S2 dont les tests périphériques (GP/sang) sont positifs, les FR d'échec au traitement sont la cellulorachie supérieure à 20 GB/mm³ (p<10⁻⁵) et qui plus est supérieure à 99 GB/mm³ (p<10⁻⁵), la présence de parasite dans le LCR (p<10⁻⁵) et le dépistage passif (p<10⁻⁵). Le sexe et le mode de diagnostic (Nouveau cas/Rechute) ne constituent pas des FR d'échec au traitement dans ce groupe de patients suivis par MSF.

Tableau 6 : Résultats de l'analyse multivariée à la recherche de facteurs de risque d'échec au traitement à partir des données individuelles MSF chez les 6678 S2 pour lesquels le parasite est présent dans le système hémolympatique

	Effectif	OR 95%	IC	p value
Cellulorachie (GB/mm³)				
21-99 / ≤ 20	4223	2.02	1.61-2.53	<10 ⁻⁵
≥ 100 / ≤ 20	4762	2.90	2.27-3.70	<10 ⁻⁵
Parasite dans le LCR				
Non vu/Vu	6678	0.74	0.61-0.89	<10 ⁻⁴
Mode de dépistage				
Passif/Actif	6678	1.35	1.12-1.63	<10 ⁻⁴

Le Khi2 véritable calculé pour la cellulorachie est de 82, soit une p value $<10^{-5}$ (Khi2 à 2degrés de liberté).

c- Stade 2, absence de parasite dans le système périphérique (n=2194)

L'analyse par régression logistique chez les patients diagnostiqués au stade 2 et dont les tests sanguins périphériques sont négatifs, nous montre qu'il existe 2 facteurs de risque d'échec au traitement : le diagnostic au stade de rechute ($p<10^{-5}$) et la présence de parasite dans le LCR ($p<10^{-5}$). Le sexe, la cellulorachie et le mode de dépistage ne constituent pas des variables intervenant dans la réussite du traitement chez ce groupe de patients suivis par MSF.

Tableau 7 : Résultats de l'analyse multivariée à la recherche de facteurs de risque d'échec au traitement à partir des données individuelles MSF chez les 2194 S2 pour lesquels le parasite est absent dans le système hémo-lymphatique

	Effectif	OR 95%	IC	p value
Mode de diagnostic				
Rechute/Initial	2194	3.11	2.50-3.84	$<10^{-5}$
Parasite dans le LCR				
Non Vu/Vu	2194	0.62	0.50-3.85	$<10^{-5}$

B- Distance « village-centre de traitement » (n=1587)

L'analyse de la variable distance est réalisée à partir des données du projet Isangi en RDC, contenues dans la base individuelle (annexes 14 et 15). L'effectif initial total des patients est de 1587, mais après exclusion des données manquantes ou inconnues, l'effectif par variable varie.

Cinq variables vont être analysées, dont les modalités sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : Descriptif des variables analysées

	Effectif	%
Stade (n=1118)		
stade 1	564	50.4
stade 2	554	49.6
Dépistage (n=1576)		
actif	990	62.8
passif	586	37.2
Distance (n=1524)		
1 (0 – 7.5 Km)	392	25.7
2 (7.5- 12.6 Km)	389	25.5
3 (12.6 – 18.9 Km)	368	24.2
4 (18.9 – 96.7 Km)	375	24.6
Echec au traitement (n=1135)		
0 (guéri, probablement guéri)	1097	96.7
1 (mort, rechute)	38	3.3
Perdu de vue (n=1407)		
0 (guéri, probablement guéri, mort, rechute)	1091	77.5
1 (perdu de vue)	316	22.5
Cellulorachie (GB/mm³) (n=1020)		
≤ 20	427	41.4
21-99	187	18.3
≥100	409	40.0

Tableau 9 : Résultats de l'analyse de la variable « échec au traitement » expliquée par la distance chez les stades 1 et les stades 2 du projet Isangi (RDC)

	Effectif	OR	IC (95%)	p-value
Echec au traitement (S1 et S2)				
dist 2 / dist 1	391	0.46	0.14 – 1.47	0.18
dist 3 / dist 1	395	1.54	0.67 – 3.53	0.30
dist 4 / dist 1	408	0.85	0.34 – 2.17	0.74
Echec au traitement (S1)				
dist 2 / dist 1	208	0.19	0.02 – 1.64	0.09
dist 3 / dist 1	192	1.42	0.41 – 4.81	0.57
dist 4 / dist 1	182	0.77	0.18 – 3.34	0.73
Echec au traitement (S2)				
dist 2 / dist 1	183	0.90	0.22 – 3.74	0.89
dist 3 / dist 1	203	1.67	0.54 – 5.18	0.36
dist 4 / dist 1	226	0.91	0.27 – 3.06	0.87

Aucun des résultats n'est significatif. L'échec au traitement chez tous les patients, quel que soit leur stade, ne peut pas être expliqué par la distance « village-centre de santé ». Il n'y a pas de différence entre la réponse au traitement et la distance au centre de santé.

Tableau 10 : Résultats de l'analyse de la variable « perdu de vue » expliquée par la distance chez les stades 1 et les stades 2 du projet Isangi (RDC)

	Effectif	OR	IC (95%)	p-value
Perdu de vue (S1)				
dist 2 / dist 1	287	0.91	0.54 – 1.53	0.72
dist 3 / dist 1	275	1.18	0.71 – 1.98	0.52
dist 4 / dist 1	271	1.53	0.91 – 2.54	0.10
Perdu de vue (S2)				
dist 2 / dist 1	232	1.05	0.55 – 2.03	0.87
dist 3 / dist 1	282	2.15	1.26 – 3.65	< 10⁻²
dist 4 / dist 1	307	1.76	1.04 – 2.96	0.03

Chez les patients diagnostiqués en S1, les résultats de l'analyse entre les perdus de vue et la distance sont non significatifs, par conséquent il n'y a pas de différence entre le nombre de perdus de vue et la distance.

En revanche, chez les S2, dans les deux dernières comparaisons les OR sont significativement supérieurs à 1 ($p < 0.05$), donc la probabilité d'être perdu de vue est supérieure chez ceux qui habitent à plus de 12.6 Km du centre de santé. Il y a donc une relation entre l'éloignement au centre de santé et le fait d'être perdu de vue chez les S2.

Tableau 11 : Résultats de l'analyse de la variable dépistage expliquée par la distance chez les stades 1 et les stades 2 du projet Isangi

	Effectif	OR	IC (95%)	p-value
Dépistage (S1 et S2)				
dist 2 / dist 1	519	0.56	0.37 – 0.83	0.004
dist 3 / dist 1	496	0.73	0.49 – 1.09	0.122
dist 4 / dist 1	551	1.08	0.76 – 1.54	0.660
Dépistage (S1)				
dist 2 / dist 1	338	0.43	0.24 – 0.78	0.004
dist 3 / dist 1	236	0.31	0.13 – 0.70	0.003
dist 4 / dist 1	259	0.52	0.27 – 1.00	0.049
Dépistage (S2)				
dist 2 / dist 1	269	0.94	0.58 – 1.53	0.810
dist 3 / dist 1	260	0.97	0.59 – 1.59	0.891
dist 4 / dist 1	292	1.46	0.92 – 2.32	0.015

D'après le tableau, seuls quatre cas de figures présentent des résultats significatifs, les OR sont tous inférieurs à 1, donc on peut dire que tous stades confondus, le « risque » d'être dépistés par DA est moins fort chez les patients qui habitent entre 8.3 Km et 12.7 Km que ceux qui habitent à moins de 8.3 Km.

Chez les patients en stade 1, on peut dire que le dépistage actif est plus fréquent chez ceux qui habitent à plus de 8.3 Km. Le dépistage actif est aussi plus fréquent chez ceux qui habitent à plus de 21.9 Km. De fait, les patients habitant loin du centre de santé ont plus de chance de bénéficier du DA que les patients proches du centre de santé (à moins de 8.3 km).

Chez les stades 2, les résultats ne sont pas significatifs, il n'y a donc pas de différence entre le mode de dépistage et la distance au centre de santé.

Tableau 12 : Résultats de l'analyse de la variable « diagnostic » expliquée par la distance chez les stades 1 et les stades 2 du projet Isangi

	Effectif	OR	IC (95%)	p-value
Diagnostic (S1 et S2)				
dist 2 / dist 1	600	0.37	0.13 – 1.08	0.06
dist 3 / dist 1	485	0.35	0.10 – 1.28	0.10
dist 4 / dist 1	542	0.56	0.20 – 1.50	0.24

L'ensemble des résultats est non significatif, on ne peut donc pas mettre en évidence de relation entre le fait d'être diagnostiqué en rechute de la THA ou en primo infection et la distance au centre de santé. Il n'y a pas de différence entre le type de diagnostic et la distance au centre de santé.

Tableau 13 : Résultats de l'analyse de la variable cellulorachie expliquée par la distance chez les stades 2 du projet Isangi

	Effectif	OR	IC (95%)	p-value
Cellulorachie (<20 ; 21-99)				
dist 2 / dist 1	374	1.74	1.10 – 2.78	0.02
dist 3 / dist 1	344	1.87	1.15 – 3.05	0.01
dist 4 / dist 1	268	2.20	1.29 – 3.76	< 10⁻²
Cellules (<20 ; ≥100)				
dist 2 / dist 1	475	1.05	0.72 – 1.53	0.79
dist 3 / dist 1	450	1.28	0.87 – 1.90	0.21
dist 4 / dist 1	461	2.88	1.94 – 4.28	< 10⁻⁵

Lorsque l'on compare les deux premières classes de cellules par rapport à la distance, les OR sont significativement supérieurs à 1 ($p < 0.05$), donc la probabilité d'avoir plus de 20 cellules en stade 2 est supérieure chez ceux qui habitent à plus de 8.3 Km du centre de santé. La probabilité d'avoir plus de 20 cellules est également supérieure chez ceux qui habitent à plus de 12.7 Km. Il en est de même pour ceux qui habitent à plus de 23 Km. Il y a donc une relation entre l'éloignement au centre de santé et le fait d'avoir un nombre de cellules élevé ($> 20 \text{ GB/mm}^3$).

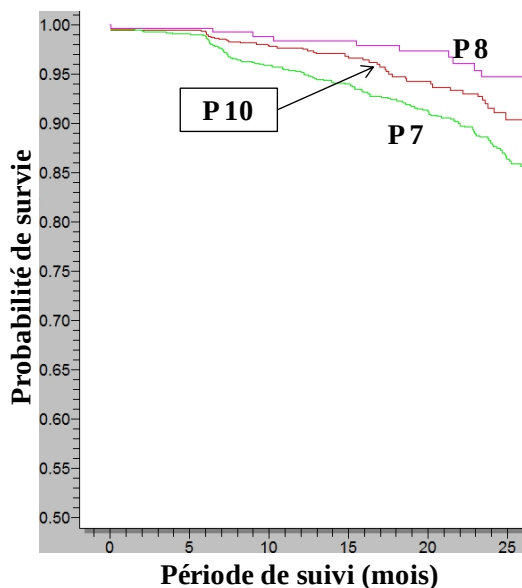
En comparant les classes extrêmes de cellules, seule la comparaison avec les classes elles aussi extrêmes de la distance est significative. Le fait d'être dépisté à plus de 23 Km est un facteur de risque d'avoir plus de 100 GB/mm^3 .

C- Analyse de survie (n=16170)

La cohorte de l'analyse de survie proposée, compte tenu des critères d'exclusion (annexe 26), comporte 16162 patients dont 5389 S1 et 10773 S2. Les stades 1 et les stades 2 sont toujours analysés séparément. Les nouveaux cas sont séparés des rechutes car une partie des patients en rechute est parasitée par des trypanosomes ayant mis en échec le premier traitement reçu. Par ailleurs, certains patients en rechute ont reçu le même traitement qu'initialement. Lors du 2^{ème} traitement, il leur a été attribué un identifiant différent. Donc un même patient peut être présent dans la base à plusieurs moments et sous un identifiant différent (pas de table reliée).

a- Stade 1- Nouveaux cas (n=5140)

Pour réaliser l'analyse, nous avons retenu tous les patients traités par le traitement de référence : la pentamidine. Trois schémas thérapeutiques ont été donnés aux patients : P 7, P 8 et P 10. Les courbes de survie de la figure 2 montrent qu'après le premier contrôle à six mois où la probabilité de survenue d'échec au traitement est sensiblement la même, les trois traitements diffèrent de manière significative ($p < 10^{-2}$). Le traitement par sept jours de pentamidine est celui qui présente le plus grand nombre d'échec au traitement avec un taux à 12% à 24 mois. Cela corrobore les résultats de la régression logistique pour les stades 1 (chapitre III A).



P 7 (n=2656)

Période de suivi	12 mois (n=1246)	18 mois (n=786)	24 mois (n=581)
Probabilité de guérison	0.95	0.92	0.88

P 8 (n=329)

Période de suivi	12 mois (n=188)	18 mois (n=180)	24 mois (n=136)
Probabilité de guérison	0.98	0.97	0.95

P 10 (n=2155)

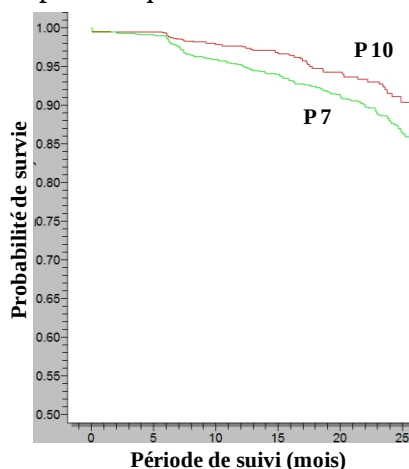
Période de suivi	12 mois (n=707)	18 mois (n=393)	24 mois (n=255)
Probabilité de guérison	0.97	0.95	0.92

Log-Rank Test

Khi2	DDL	p value
13.49	2	<10 ⁻²

Figure 2: Probabilité de survenue d'échec au traitement par pentamidine (P 7, P 8 et P 10) sur une période de 24 mois pour 5140 nouveaux cas de THA diagnostiqués en S1

L'effectif des patients traités par P 8 (n=329) est 6 à 8 fois inférieur aux effectifs des patients traités par les autres schémas à base de pentamidine, ce qui réserve les conclusions quant à sa supériorité d'efficacité. La régression logistique n'a pas retrouvé de différence entre P 8 et P 10 (chapitre III A). Les groupes P 7 (n=2656) et P 10 (n=2155) ont des effectifs plus homogènes. La figure 3 présente les résultats de l'analyse de survenue d'échec thérapeutique dans les 2 groupes. Le schéma P 7 présente un taux d'échec au traitement de 12% à 24 mois, plus important que P 10 dont le taux d'échec au traitement à 24 mois de 9% (p=0.02).



P 7 (n=2656)

Période de suivi	12 mois (n=1248)	18 mois (n=795)	24 mois (n=516)
Probabilité de guérison	0.95	0.92	0.88

P 10 (n=2155)

Période de suivi	12 mois (n=693)	18 mois (n=365)	24 mois (n=190)
Probabilité de guérison	0.98	0.95	0.91

Log-Rank Test

Khi2	DDL	p value
5.79	1	0.02

Figure 3: Probabilité de survenue d'échec au traitement par pentamidine (P 7 et P 10) sur une période de 24 mois pour 4811 nouveaux cas de THA diagnostiqués en S1

Remarque : l'effectif des S1 diagnostiqués en rechute (n=12) est trop peu important pour en réaliser une analyse de survie. Huit patients ont reçus P 10, trois P 7 et un P 8.

b- Stade 2- Nouveaux cas (n=9438)

- Eflornithine (n=2456)

La comparaison a porté sur deux schémas thérapeutiques à base d'éflornithine : le D 400-14 et le D 400-7. Les combinaisons thérapeutiques D+ N (n=18) et D+M (n=38) ont été exclues de part leur faible effectif. Aucun des patients traités par D 600-14 n'est resté inclus dans la cohorte pour l'analyse de survie. La figure 4 montre que le D 400-14 (n=2359) présente un taux d'échec au traitement à 16%, bien moindre que le D 400-7 (39%). Notons que les effectifs sont très hétérogènes.

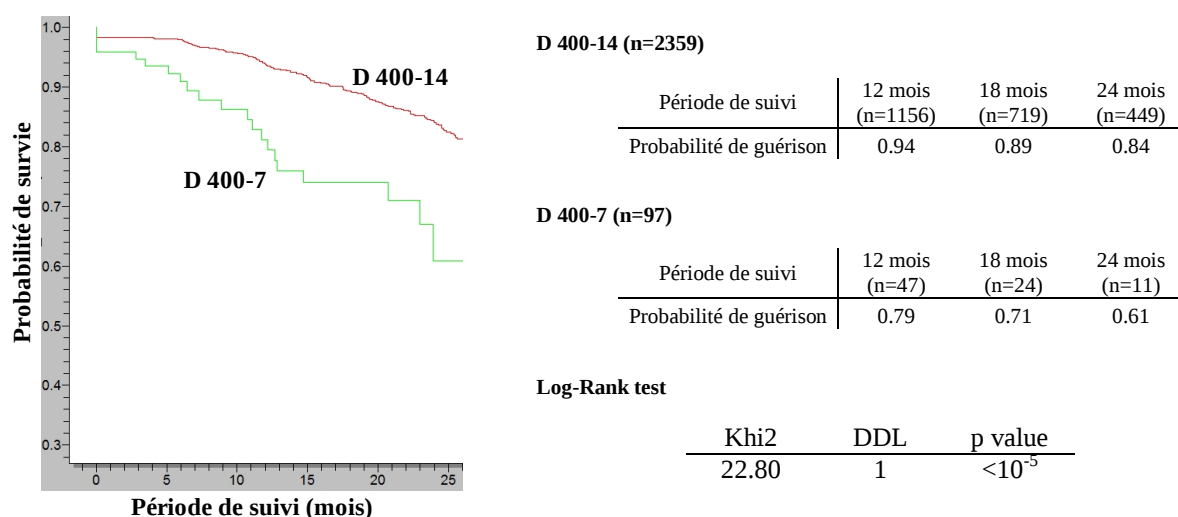
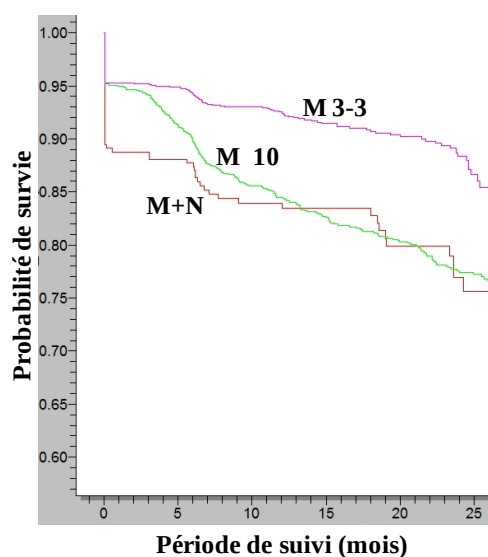


Figure 4 : Probabilité de survenue d'échec au traitement par éflornithine (D 400-14 et D 400-7) sur une période de 24 mois pour 2456 nouveaux cas de THA diagnostiqués en S2

- Melarsoprol (n=6180)

Les schémas thérapeutiques comparés sont le M 3-3 (n=3352), le M 10 (n=2246) et le M+N (n=342). Le M 3-4 (n=696) n'a pas été représenté car les données de suivi sont très mauvaises (22 patients à 1 an et 1 patient à 18 mois). Le M+N perd 10% de l'effectif pendant l'hospitalisation (toxicité des molécules) puis le M 10 et le M+N présentent des probabilités d'échec similaires (figure 5). Le M 3-3 se détache nettement des deux autres traitements avec 88% de réussite à 24 mois ($p < 10^{-5}$). L'effectif du M+N est bien inférieur aux deux autres.



M 3-3 (n=3352)

Période de suivi	12 mois (n=1143)	18 mois (n=578)	24 mois (n=210)
Probabilité de guérison	0.92	0.91	0.88

M 10 (n=2486)

Période de suivi	12 mois (n=1073)	18 mois (n=813)	24 mois (n=524)
Probabilité de guérison	0.84	0.81	0.77

M+N (n=342)

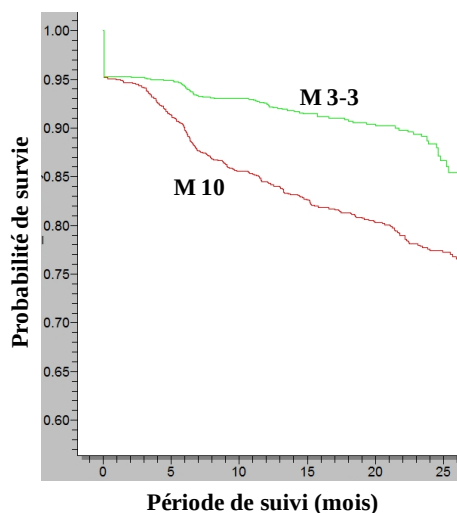
Période de suivi	12 mois (n=172)	18 mois (n=124)	24 mois (n=90)
Probabilité de guérison	0.83	0.82	0.79

Log-Rank test

Khi2	DDL	p value
57.19	2	$<10^{-5}$

Figure 5: Probabilité de survenue d'échec au traitement par mélarsoprol (M 3-3, M 10 et M+N) sur une période de 24 mois pour 6180 nouveaux cas de THA diagnostiqués en S2

La comparaison des M 10 et M 3-3 aux effectifs similaires montre que l'échec au M 10 est bien plus important que pour le schéma fractionné M 3-3 ($p < 10^{-5}$).



M 3-3 (n=3352)

Période de suivi	12 mois (n=1143)	18 mois (n=578)	24 mois (n=210)
Probabilité de guérison	0.92	0.91	0.88

M 10 (n=2486)

Période de suivi	12 mois (n=1073)	18 mois (n=813)	24 mois (n=524)
Probabilité de guérison	0.84	0.81	0.77

Log-Rank test

Khi2	D.F.	p value
49.22	1	$<10^{-5}$

Figure 6: Probabilité de survenue d'échec au traitement par mélarsoprol (M 3-3 et M 10) sur une période de 24 mois pour 5838 nouveaux cas de THA diagnostiqués en S2

c- D 400-14 / M3-3 (n=5711)

Nous avons voulu comparer le meilleur schéma à base d'éflornithine (D 400-14) au meilleur schéma à base de mélarsoprol (M 3-3). Le M 3-3 présente une chute de la survie pendant les

premiers jours d'environ 5% (figure 7), bien plus que le D 400-14, ce qui illustre bien la toxicité connue du mélarsoprol [20]. Pendant la 1^{ère} année de suivi le D 400-14 est bien plus performant puis les courbes se croisent, ne permettant plus d'interpréter le test du Log-Rank. L'effectif à 2 ans de suivi est proportionnellement moindre pour le M 3-3, indiquant un suivi plus médiocre.

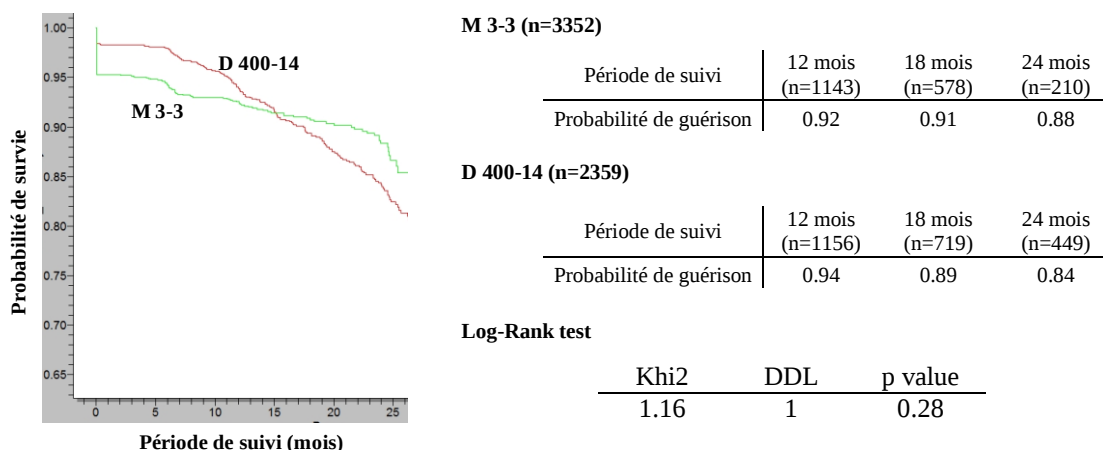


Figure 7: Probabilité de survenue d'échec au traitement sur une période de 24 mois pour 5711 nouveaux cas de THA diagnostiqués en S2, traités M 3-3 ou D 400-14

d- Stade 2- Rechutes

- Eflornithine (n=453)

La comparaison de la survie des S2 diagnostiqués en rechute et traités par éflornithine (D 400-14 et D 400-7) est favorable au D 400-14 (n=175) avec une p-value limite à 0.05 malgré la représentation graphique sans équivoque. La taille des effectifs peut intervenir dans la significativité du test statistique. Dans la stratégie thérapeutique de nombreux projets MSF, le D 400-7 a été le traitement de choix pour les S2 en rechute (voir annexe 10 à 16).

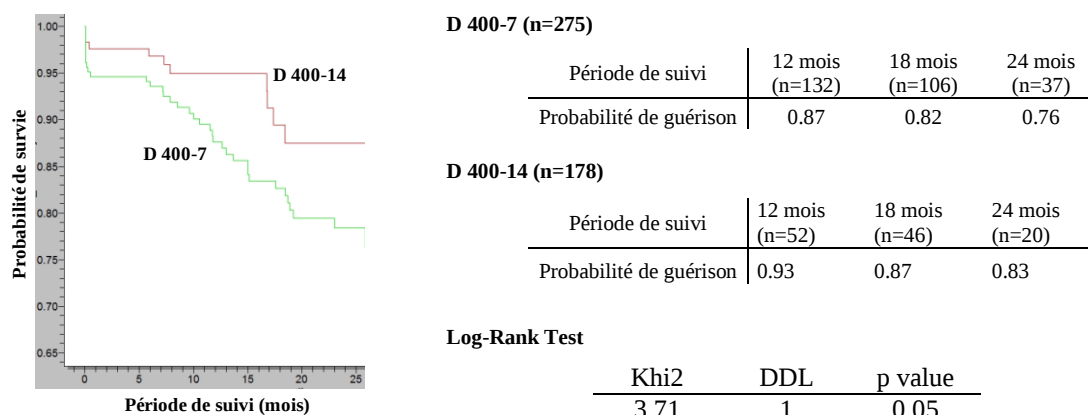


Figure 8 : Probabilité de survenue d'échec au traitement sur une période de 24 mois pour 453 cas de THA diagnostiqués au stade de rechute en S2, traités par éflornithine (D 400-14 ou D 400-7)

- *Melarsoprol (n=527)*

Les combinaisons thérapeutiques à base de mélarsoprol utilisées pour le traitement des rechutes ont été multiples en fonction des projets et des années (Tableau 3). Seuls trois traitements ont été retenus dans l'analyse de survie des S2 en rechute : M 10 (n=216), M+N (n=211) et M 3-3 (n=100). Le M 3-4 (n=34) a été exclu du fait de la taille de l'effectif et des données de suivi lacunaires. La figure 9 montre l'équivalence de la survie de M 3-3 et M+N avec des taux d'échec au traitement à 24 mois de 32% et de 30%. Le M 10 présente une probabilité de guérison bien plus péjorative. Le log-Rank n'est cependant pas interprétable.

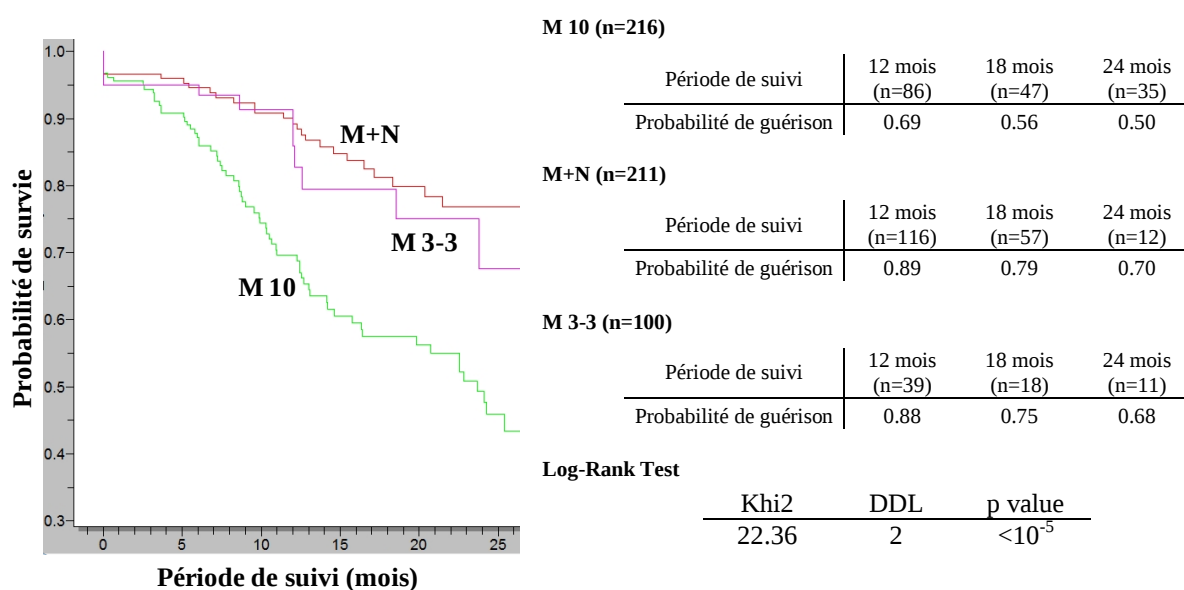


Figure 9: Probabilité de survenue d'échec au traitement sur une période de 24 mois pour 527 cas de THA diagnostiqués au stade de rechute en S2, traités par mélarsoprol (M 10, M+N et M 3-3)

e- D 400-14/ M 3-3 / M+N (n=489)

De la même manière que pour les nouveaux cas, nous avons voulu comparer les traitements les plus efficaces pour les S2 en rechute. La p value limite à 0.05 ne nous permet pas d'affirmer la supériorité du D 400-14 malgré le rendu graphique de la figure 10. La taille des effectifs respectifs influence la tendance esquissée.

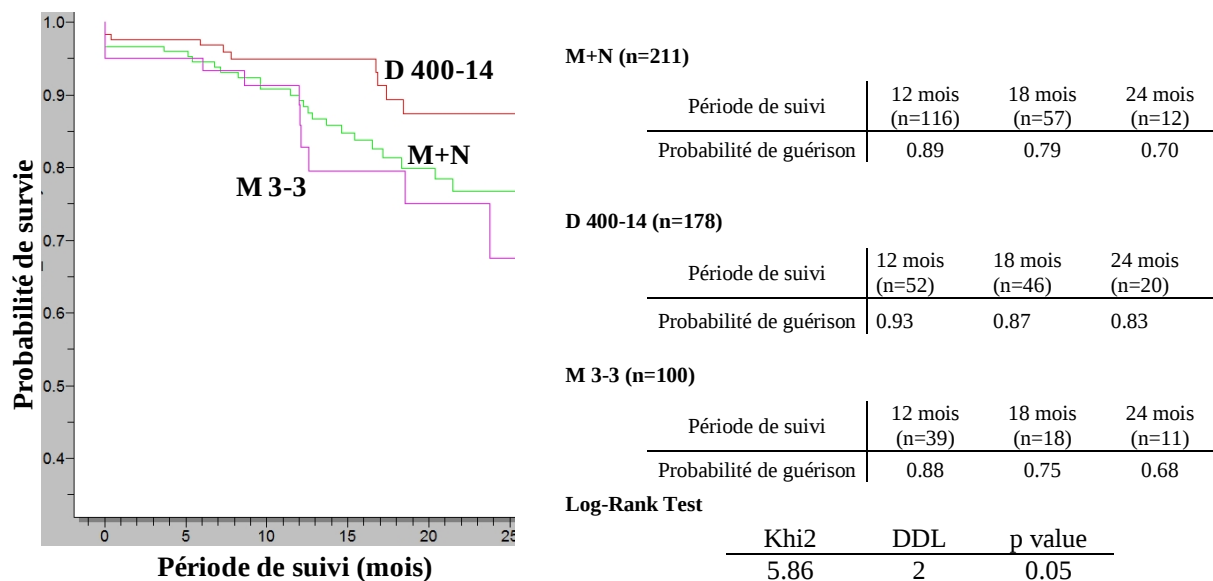


Figure 10: Probabilité de survenue d'échec au traitement sur une période de 24 mois pour 489 cas de THA diagnostiqués au stade de rechute en S2, traités par M+N, M 3-3 ou D 400-14

IV- Discussion

A- Limites de l'étude

La cohorte des patients inclus dans notre étude est l'association de patients traités par 5 sections de MSF dans 6 pays sur la période 1991-2008. Cette étude rétrospective présente les limites de toute étude multicentrique menée par des équipes différentes, à savoir l'hétérogénéité des prises en charge et les variations des caractéristiques des patients (épidémiologiques, génétiques...). La définition des cas n'a pas toujours été la même entre les différents projets mais aussi dans un même projet en fonction du temps (voir en annexe 17), les techniques diagnostiques sanguines ont évolué (voir en annexe 9), les schémas thérapeutiques proposés ont aussi été différents et les niveaux de d'échec au traitement du mélarosprol sont hétérogènes en fonction des projets et des années (voir en annexes 10 à 16, le détail par projet). La proportion de DA a également été irrégulière en fonction des projets, des conditions climatiques et des périodes (en fonction de l'activité de soins). D'autre part, à la différence des essais cliniques, il n'y a pas eu de critères d'inclusion pour le dépistage et le traitement des patients, si ce n'est les stratégies des équipes MSF. Les équipes de terrain ont eu plus ou moins de facilité à recueillir les données, plus ou moins de formation pour le faire et plus ou moins d'envie et d'intérêt.

D'autre part, les données ne sont pas exhaustives. Les données manquantes ont été nombreuses pour certaines variables, nécessitant des recodages à postériori. Les données relevées ne prennent pas toujours le même nom ou n'ont pas la même définition, ce qui a obligé à la création de nouvelles variables pour pouvoir mettre les projets en comparaison. Egalement, les conditions politiques des programmes ont été variables allant de la pleine activité de DA et de DP au retrait des équipes en urgence pour danger de mort et la perte du matériel et des données.

B- Points forts de l'étude

Cependant, les patients ont aussi de nombreuses caractéristiques communes. Le descriptif général (chapitre II de l'introduction), s'il ne représente qu'une moyenne globale des activités MSF durant ces 17 années, fait état de similitudes manifestes relayées dans la grande majorité des projets (annexe 10 à 16). Les tendances épidémiologiques concernant l'âge et le sexe sont retrouvées dans la plupart des projets à savoir que le SR et l'âge moyen sont inférieurs pour les S1, de manière très significative. La proportion de DA est plus importante chez les S1 que chez les S2 à l'inverse du taux de patients diagnostiqués en rechute. La PG est plus souvent positive chez les S2 à l'inverse de la biologie sanguine qui est plus contributive chez les S1. Les protocoles diagnostiques ont toujours classé S1 les patients sans trypanosome dans le LCR avec moins de 5 GB/mm³. Les patients avec du trypanosome dans le LCR ont tous été classés S2 (hormis erreurs de notification). Les stratégies thérapeutiques, quel que soit le projet ou la période, définissent que tous les patients en S1 doivent recevoir de la pentamidine contrairement aux S2.

Pour contourner le problème des classifications de stades multiples et hétérogènes, les patients inclus dans la régression logistique, l'ont été en fonction du traitement reçu (voir annexe 22). Par ailleurs, la modification des classifications au cours du temps a eu des répercussions minimales sur la définition des S1 puisque 96.1% des patients classés S1 sans trypanosome dans le LCR (n=10370) dans la base générale ont 5 GB/mm³ ou moins. Par ailleurs, cette variabilité des définitions en fonction de la cellularité permet de retrouver des résultats significatifs (voir chapitre III A).

Les données, malgré toutes les limites opposées jusqu'à présent restent fiables car les caractéristiques générales par projet reproduisent les mêmes tendances. Par ailleurs, la définition des stades telle qu'elle est proposée dans la stratégie des différents programmes est respectée par les équipes de terrain comme en atteste l'analyse générale des résultats des tests

diagnostiques (Tableau 1) ou la répartition des traitements reçus par stade (voir tableaux des caractéristiques générales pour chaque projet en annexes 10 à 16). Par exemple, seulement 0.6% des patients classés S2 (n=18552) ont reçu de la pentamidine en monothérapie. Il y a donc une grande cohérence entre les résultats descriptifs, gage d'une grande fiabilité des données.

Pour s'affranchir des sensibilités et spécificités hétérogènes des tests diagnostiques (voir annexe 9), les résultats négatifs ont été recodés inconnus (parasite non vu). Ainsi, seule la présence de trypanosome à un examen donne la certitude du résultat du test.

Grâce aux recodages, aux créations de variables et aux exclusions des données manquantes²⁹, nous avons augmenté la fiabilité des données. Les résultats de nos analyses en attestent (chapitre IV C a par exemple), il n'y a pas de résultat aberrant avec les données de la littérature.

Il est certain que les données ne sont pas parfaites mais elles sont recueillies en situation réelle de travail des équipes de soin, ce qui donne aux résultats des limites mais aussi des perspectives. Les traitements ont été donnés dans des situations réelles et leur efficacité n'en est que plus juste.

La carte représentant les principaux conflits en Afrique dans les années 1990, en annexe 20, témoigne du fait que tous les pays concernés par les programmes MSF ont connu au moins une période de troubles politiques intense dans la décennie. La situation du système de soins des six pays, de fait particulièrement précaire, permet de considérer que les patients vivent des conditions similaires vis-à-vis du recours au soin.

Les contextes politiques difficiles dans lesquels travaillent les équipes MSF nécessitent une grande rigueur logistique et stratégique pour mener à bien les programmes de terrain. Les données relatives au suivi des patients atteints de THA sont essentielles pour mener à bien un programme. La rigueur nécessaire aux programmes en général s'est aussi appliquée aux données de suivi, quelles que soient les appétences du personnel pour l'épidémiologie, ce qui donne des notifications plus fiables que pour des programmes luttant contre des pathologies aiguës (paludisme...). D'autre part, nous avons travaillé sur l'échec au traitement et la plupart des données manquantes concernent les échéances intermédiaires de suivi.

Durant ces 17 années, Epicentre a participé à l'élaboration de logiciels spécifiques pour le suivi de la THA, à la formation du personnel à ces logiciels et à la sensibilisation des équipes à l'importance du recueil de données pour l'amélioration des programmes de terrain.

²⁹ Voir en annexe 21 la théorie sur les PDV basée sur l'expérience des équipes de terrain (à la définition du terme perdus de vue)

L'expertise scientifique apportée par Epicentre aux programmes MSF a ainsi permis aux équipes de terrain d'améliorer leurs stratégies et de potentialiser leur efficacité [33]. L'alliance de ces deux structures est sans équivalent dans le monde.

C- Discussion des résultats

a- Stade 1 (n=4100)

Les facteurs de risque retrouvés sont le sexe masculin, la ponction ganglionnaire positive, la cellulorachie supérieure à 5 GB/mm³ et le traitement par sept jours de pentamidine. La distance au centre de santé, le mode de dépistage et le mode de diagnostic ne sont pas révélées être liées à la réussite ou à l'échec du traitement.

- *Sexe masculin*

Comme le précise l'article de J. Pépin et al [34], les femmes sont plus nombreuses dans les communautés rurales africaines et les hommes sont plus souvent en voyage à l'extérieur. Les femmes ont donc plus souvent bénéficié du DA et des conseils idoines associés que les hommes qui ont eu plus souvent recours à la consultation spontanée. Par ailleurs, les femmes vont plus souvent consulter dans les centres de santé que les hommes puisque ce sont elles qui s'occupent très majoritairement des enfants. De plus, dans la majorité des projets, il existe une différence significative de SR entre les S1 et les S2, où les hommes sont plus souvent dépistés en S2 que les femmes (annexes 10 à 16). Par ailleurs parmi les patients S1 dépistés par DP, l'échec au traitement est significativement plus élevé chez les hommes.

L'explication nous paraît donc plus sociologique et anthropologique (statut de l'homme au sein la structure familiale) que génétique. Des études épidémiologiques en population comme celle proposée par T. Zoller *et al* [35] mais où les activités humaines seraient étudiées par sexe permettraient de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

- *Ponction ganglionnaire positive*

La BDD individuelle MSF nous enseigne que la PG est plus souvent positive chez les S2. L'analyse statistique des données retrouve que les patients S1 dont la PG est positive ont une cellulorachie significativement plus élevée que ceux dont la PG est négative ($p < 10^{-4}$ au test de Man-Whitney). Plus précisément, les patients à PG + sont plus souvent classés 6-10 cellules que les PG -. De fait, nous émettons l'hypothèse qu'une partie de ces patients sont en réalité des stades 2 dont la PL n'a pas retrouvé de parasite. Il a été clairement démontré que la pentamidine ne permet pas de traiter les patients en S2. Si notre supposition est juste, il est donc cohérent que les patients classés S1 à PG+ échouent à la pentamidine plus que les autres.

- *Cellulorachie supérieure à 5 GB/mm³*

Les résultats des analyses pour 4068 patients en S1 sont sans équivoque : tout patient dont la cellulorachie est supérieure à 5 GB/mm³ sans trypanosome retrouvé dans le LCR ne doit pas recevoir de pentamidine mais le traitement du stade 2. Du fait de la toxicité légendaire du mélarso prol, certaines équipes ont pu proposer de la pentamidine à des patients avec plus de 5 GB/mm³ dans le LCR, voire plus de 10 GB/mm³ mais on sait maintenant que c'est faire courir un risque de rechute au patient et un moyen que les souches parasitaires deviennent résistantes au seul traitement du S1 disponible à l'heure actuelle. Ces résultats avaient été esquissés par Lejon *et Al* en 2003 [36] qui montraient l'importance de traiter les patients avec une cellulorachie >10 GB/mm³ par des molécules du stade 2, grâce à une étude conduite chez 33 patients ougandais traités à la pentamidine. En 2006, à partir d'une étude incluant 33 patients congolais, M. Balasegaram *et al* [19], retrouvent que pour des S1 traités à la pentamidine pendant sept jours, une cellulorachie supérieure à 5 GB/mm³ constitue le seul facteur de risque de rechute au traitement. Nous venons de confirmer ces pressentiments grâce à la cohorte multicentrique de la BDD individuelle MSF.

- *Traitement par Pentamidine 7 jours*

Dans l'analyse multivariée, le schéma thérapeutique P 7 s'avère plus propice à l'échec au traitement que les deux autres protocoles (P 8 et P 10). Cette différence n'a jamais été décrite dans la littérature scientifique jusqu'à présent, incitant à la prudence quant à des conclusions trop péremptives. Nous ne pouvons pas affirmer avec certitude la supériorité de P 10 sur P 7 avec les données hétérogènes dont nous disposons : variabilité des patients et de leur suivi, du personnel soignant, etc...

De plus, le taux de PDV chez les 4035 S1 traités par P 10 de la BDD individuelle MSF est supérieur à celui des 5629 S1 qui ont reçu P 7 ($p < 10^{-5}$)³⁰. Il n'est retrouvé aucune différence entre les taux de PDV des 5629 P 7 et des 567 P 8 ($p = 0.56$) mais la grande hétérogénéité des effectifs nous incite à la retenue. Pour apporter des réponses définitives, un essai clinique randomisé en double aveugle à 3 bras serait nécessaire.

Par ailleurs, un article récent de Dorlo *et al* [37] montre que les protocoles thérapeutiques de l'OMS et de MSF présentent des imprécisions sur la forme galénique de la pentamidine probablement à l'origine de sous-dosages donc d'échec thérapeutique. Les protocoles à notre disposition ne précisent en effet pas si la pentamidine est sous forme base ou salée mais il est

³⁰ Le détail des issues au traitement par projet sont disponibles dans les annexes 10 à 16. P7 a été délivré en RCA et au Soudan (Haut Mbomou, Ibba et Kiri) et P 10 en Angola, Ouganda et RCA (Adjumani, Caxito, Haut Mbomou, Ndalatando, Omugo et Yumbe)

possible que des sous-dosages en P 7 soient à l'origine des différences observées dans nos données.

- *Variables non significatives dans le modèle de régression logistique pour les S1*

Les variables « type de dépistage » et « mode de diagnostic » n'ont pas été associées à l'échec thérapeutique. Pour les patients S1 avec moins de 5 GB/mm³, sans parasite dans le LCR, un traitement par pentamidine d'une semaine à dix jours n'a jamais été associé à un échec thérapeutique. Il est donc légitime de penser que le mode de dépistage n'intervienne pas dans la réussite d'un traitement correctement conduit par pentamidine. L'effectif des patients S1 en rechute (n=23), soit 0.6% de l'effectif total de la cohorte des S1, est trop faible pour obtenir des résultats.

b- Stade 2 (n=8872)

Les résultats pour les S2 sont présentés par groupe ; présence de trypanosome dans le système hémolympatique ou non. Les raisons des interactions entre variables nous ayant conduit à réaliser l'analyse statistique en deux groupes distincts sont liées au fait que les deux groupes présentent des caractéristiques très différentes, en particulier sur le plan du mode de diagnostic. Les patients aux « examens périphériques positifs » sont quasi exclusivement des nouveaux cas (98.1% de l'effectif du groupe). A l'inverse, les rechutes sont majoritaires dans le groupe des patients aux examens périphériques négatifs (55.1% de l'effectif du groupe). Pour diagnostiquer un patient en rechute, le premier examen à réaliser n'est plus la PG ou les tests sanguins mais la PL. L'objectif est en effet de savoir s'il existe une augmentation significative de la cellulorachie par rapport au dernier contrôle et accessoirement de vérifier la présence de parasite dans le LCR. Si la cellulorachie est effectivement augmentée, le diagnostic de rechute est posé. Le cas échéant, la recherche de parasite dans le LCR et dans le système hémolympatique sera effectuée. C'est donc la raison pour laquelle le groupe des patients aux examens périphériques négatifs sont en majorité des rechutes (voir aussi annexe 26).

- *Examens sanguins périphériques positifs (n=6678)*

- Cellulorachie supérieure à 20 GB/mm³ et présence de trypanosome dans le LCR

La cellulorachie supérieure à 20 GB/mm³ (qui plus est supérieure à 100 GB/mm³) constitue un des facteurs principaux de l'échec au traitement. Une cellulorachie élevée signe une inflammation neuronale très importante avec la mise en jeu de réactions immunitaires

majeures [38]. Ces phénomènes sont stimulés par la présence du parasite dans le LCR, si bien que plus la concentration parasitaire dans le LCR est élevée, plus les phénomènes immunitaires sont importants. Une forte cellulorachie associée à la présence de trypanosome dans le LCR signe que le malade est à un stade avancé et que le traitement proposé sera vraisemblablement moins bien toléré (immunodépression, cachexie) et mis en échec plus facilement.

D'après les données disponibles, les classes de cellulorachie élevées (21-99 GB/mm³ et plus de 100 GB/mm³) sont associées à une présence du trypanosome dans le LCR plus fréquente ($p < 10^{-5}$) comme en témoigne le tableau 14 ci-dessous :

Tableau 14: Répartition de la cellulorachie chez 6678 patients atteints de THA en stade 2 aux examens périphériques positifs, en fonction de la présence ou l'absence de parasite dans le LCR, résultats exprimés en pourcentage

Cellulorachie (GB/mm ³)	Parasite dans le LCR + (n=2959)	Parasite dans le LCR - (n=3719)
≤20	8.9	55.0
21-99	34.8	33.6
≥100	68.6	11.4
	100.0	100.0

- Dépistage passif

Dans ce groupe de 6678 patients, le DP représente 73% des patients contre 27% pour les patients dépistés par DA. Chez les patients issus du DP, le parasite est plus souvent retrouvé dans le LCR ($p < 10^{-5}$) et la cellulorachie est plus souvent supérieure à 20 GB/mm³ que les patients dépistés par DA. Les patients du groupe DP sont donc dépistés à un stade plus avancé de la maladie, ce qui va dans le sens des stratégies de dépistage actif déjà prônées par Eugène Jamot, médecin militaire français (1879-1937) et père du dépistage actif de la THA.

- Variables non significatives dans le modèle de régression logistique pour les S2 « examens périphériques positifs »

Le sexe et le mode de diagnostic n'ont pas été retrouvés comme facteur de modification de l'efficacité du traitement.

Contrairement aux patients en S1, les patients en S2 ont des symptômes dérangeants : tremblements, troubles du comportement, troubles du sommeil, etc... qui les incitent à

consulter, poussés parfois par leur famille³¹. Ces symptômes sont handicapants et empêchent la réalisation des activités sociales. Les hommes s'absentent moins et sont présents lors du DA. D'ailleurs, le sex ratio est similaire pour la variable « mode de dépistage » de la BDD individuelle MSF ($p=0.17$). Ce résultat va dans le sens de la « théorie sociologique » que nous proposons au chapitre IV C a. De façon contradictoire, dans ce groupe où la proportion de DA est équivalente pour les deux sexes, les hommes ont une cellulorachie moyenne supérieure aux femmes ($p<10^{-5}$ de Mann-Whitney) en conséquence d'une recherche parasitaire dans le LCR plus souvent positive ($p=0.03$). Cela a déjà été décrit dans la littérature par Pépin *et al* [39] mais les causes n'en sont pas connues, simplement supposées par les auteurs : les comportements négligés des hommes vis-à-vis de leur santé. Priotto *et al* [30], retrouvent que le sexe masculin est un FR d'échec au traitement par éflornithine D 400-14 chez 1055 soudanais nouveaux cas S2.

Le mode de diagnostic est l'autre variable ne présentant pas de lien avec l'échec thérapeutique, d'après nos résultats. Comme précisé au chapitre IV b, l'effectif des patients en rechute ($n=128$) représente 1.9% des 6678 patients du groupe S2 « examens périphériques positifs ». L'hétérogénéité des effectifs influence les résultats des analyses et les conclusions qui pourraient en découler. Une étude prospective avec des groupes plus homogènes permettrait d'apporter des solutions mais elle obligerait à proposer des examens non indispensables à des patients (PG si adénopathie et test sanguin) ce qui n'est pas envisageable sur le plan éthique.

- Examens périphériques négatifs ($n=2194$)

- Diagnostic au stade rechute

Les 2194 patients du groupe des examens périphériques négatifs se caractérisent par une majorité de patients au stade de rechute, 55.1% de l'effectif total. L'analyse des données par projet (annexes 10 à 16) des patients de la cohorte « examens périphériques négatifs » diagnostiqués au stade de rechute ($n=1208$) retrouve que **88.6%** de ces patients ($n=1048$) proviennent de trois programmes pour lesquels les taux d'échec au mélarsochol sont majeurs :

- 690 patients d'Omugo (Ouganda) dont **47.0%** ont présenté un échec thérapeutique³² au cours de leur suivi (décès ou rechute),

³¹ Le rapport de mission 2007 dans la province d'Isangi (Soudan) rapporte que les troubles neurologiques du S2 sont souvent associés à la sorcellerie par la population. Il y a donc une vraie gêne sociale, qui pousse à la consultation, lorsque la personne n'a pu être désenvoûtée.

³² Le mélarsochol n'est pas le seul traitement reçu par les patients (voir détail par projet en annexe 10 à 16)

- 234 patients d'Ibba (Soudan) pour lesquels le taux d'échec au traitement³³ est de **17.5%** à l'issue du suivi,
- 124 patients de Haut Mbomou (RCA) dont **44.1%** ont présenté un échec thérapeutique³³ par la suite.

La même analyse pour nouveaux cas de la cohorte « examens périphériques négatifs » retrouve que « seulement » **57.8%** de ces patients (n=986) proviennent de quatre programmes où l'échec thérapeutique au melarsoprol est très importante :

- 374 patients d'Omugo (Ouganda) dont **22.5%** ont subi un échec thérapeutique³³,
- 158 patients d'Ibba (Soudan) dont **20.3%** ont présenté un échec thérapeutique³³,
- 34 patients de Haut Mbomou (RCA) avec **32.4%** d'échec au traitement³³,
- 4 patients de Mossaka (Congo) avec **100%** d'échec au traitement³³.

La différence entre les nouveaux cas et les rechutes (57.8% versus 88.6%) est donc en partie expliquée par le fait que les patients diagnostiqués en rechute proviennent plus souvent de programmes dans des zones de fort taux d'échec au mélaroprol qui ont été publiés pour le Congo [40], l'Ouganda [31] et le Soudan [17] et connue par MSF pour la République Centrafricaine [41] mais non encore publiée.

Egalement, les patients diagnostiqués en rechute (n=1208) présentent plus souvent du trypanosome dans le LCR comparé aux nouveaux cas (n=986). Leur cellulosarachie est également bien plus fréquemment supérieure à 20 GB/mm³ ($p < 10^{-5}$) :

Tableau 15: Répartition de la cellulosarachie chez 2194 patients atteints de THA en stade 2 aux examens périphériques négatifs, en fonction de leur mode de diagnostic, résultats exprimés en pourcentage

Cellulosarachie (GB/mm ³)	Nouveaux cas (n=986)	Rechutes (n=1208)
≤20	7.5	3.0
21-99	37.7	35.5
≥100	54.8	61.5
	100.0	100.0

Outre la composante projet, qui grève les chances de guérison des patients diagnostiqués au stade de rechute, ces patients présentent un état de maladie plus avancée, FR de l'échec au traitement. D'après les données de notre analyse, nous pouvons conclure que les patients S2

³³ Le mélaroprol n'est pas le seul traitement reçu par les patients (voir détail par projet en annexe 10 à 16)

diagnostiqués en rechute échouent au traitement qui leur est proposé plus souvent que les autres.

- Présence de trypanosome dans le LCR

La mise en évidence du trypanosome dans le LCR est difficile, peu sensible à l'état frais et nécessite une double centrifugation pour être plus sensible. Il est donc plus facile de détecter le parasite quand sa concentration augmente, c'est-à-dire, quand la maladie est à un stade avancé (voir aussi tableau 14). Nous émettons l'hypothèse que l'état du patient influence la réussite du traitement (tolérance, transport protéique des molécules) et que les traitements sont moins efficaces à un stade avancé pour les S2. Malheureusement, les données disponibles dans la BDD individuelle MSF ne nous permettent pas de vérifier cette allégation. La variable « indice de Karnofsky³⁴ » existe mais est très peu renseignée.

- Variables non liées à l'échec au traitement

Les variables qui n'ont pas été retenues dans le modèle de régression logistique pour les S2 « examens périphériques négatifs » sont le dépistage actif, le sexe et la cellulorachie.

Contre toute attente (voir tableau 15), la cellulorachie n'est pas un facteur de risque d'échec au traitement (FR pour les deux autres groupes). Concernant le sexe, les raisons sont les mêmes que celles explicitées au chapitre IV C b. Les patients sont rarement dépistés par DA (12% de l'effectif total) puisqu'ils sont majoritairement des rechutes ; patients qui connaissent mieux les symptômes et les moyens pour se faire soigner.

- *Analyse de la probabilité d'échec au traitement chez les S2 (n=9978)*

- Eflornithine

Les analyses de probabilité d'échec au traitement par la méthode de l'analyse de survie pour les nouveaux cas S2 (n=9438) montre que le traitement qui semble le plus efficace dans le groupe éflornithine est le D 400-14 bien que l'effectif des D 400-7 soit bien plus faible (n=97). Ces résultats viennent appuyer l'étude menée par Pépin *et al* [42] réalisés avec 321 patients gambiens traités par D 400-7 : 86.5% de réussite au traitement contre 95% en moyenne pour le D 400-14. Concernant les S2 en rechute traités à l'éflornithine, la mauvaise qualité des données de suivi ne permet pas de distinguer le D 400-14 et le D 400-7 (p=0.05) même si la tendance esquissée est celle d'une meilleure efficacité du D 400-14. Dans la BDD

³⁴ Indice d'évaluation de l'état général

individuelle MSF, les patients S2 en rechute ont été traités par D 400-7 de 1996 à 2004 puis les traitements proposés à base d'éflornithine ont été essentiellement D 400-14 et D+N.

- Mélarsoprol

Les trois schémas thérapeutiques proposés pour l'analyse sont M 10, M 3-3 et M+N ; les autres combinaisons ayant des effectifs insuffisants. Chez les nouveaux patients S2, le M 10 et le M+N semblent indiquer une probabilité d'échec plus importante que M 3-3. Pour les S2 en rechute, le M 10 paraît être moins efficace que le M 3-3 et le M+N. La comparaison de patients traités au mélarsoprol provenant de plusieurs sites dont les niveaux de résistance ne sont pas équivalents constitue un biais incontestable pour l'interprétation de ces résultats.

La comparaison d'efficacité du D 400-14 et du M 3-3 chez les nouveaux cas (figure 7) ne permet pas de conclure quant à la supériorité de l'éflornithine pour les nouveaux cas, ni la figure 10 pour les patients en rechute. Cependant, ces figures ne permettent pas de conclure non plus à la supériorité du mélarsoprol. De façon unanime, les experts de la communauté scientifique s'accordent à penser qu'il faut substituer l'éflornithine au mélarsoprol le plus souvent possible. L'éflornithine présente des taux de guérison tout aussi comparables au mélarsoprol (dans les zones sans résistance), quel que soit le schéma mais avec les avantages majeurs d'effets secondaires beaucoup moins nocifs et l'absence d'échec thérapeutique au schéma de 14 jours bien conduit [30].

c- La distance, un facteur de risque ?

Chez les stades 1, en confrontant la distance « village centre de santé » à différentes variables, le seul résultat significatif est le lien entre l'éloignement et le dépistage actif. En effet, il y a plus de dépistage actif dans les zones éloignées du centre de santé. Cela montre l'implication de MSF dans le DA dans les zones reculées où la THA persiste. Il n'est pas étonnant que les résultats soient significatifs uniquement chez les stades 1 car ils sont plus fréquemment dépistés en mode actif car les symptômes de la première phase ne sont pas très caractéristiques.

Chez les stades 2, on peut établir des relations entre la distance au centre de santé et les perdus de vue ainsi qu'avec le nombre de GB/mm³. On peut conclure que plus les patients sont éloignés du centre de santé plus la proportion de perdus de vue est importante. Par ailleurs, la proportion de cellules est plus élevée chez les patients plus éloignés du centre.

La proportion plus élevée de perdus de vue peut trouver une explication dans l'importance des contraintes imposées aux patients pour le suivi. Le suivi a une durée de 2 ans, ce qui signifie

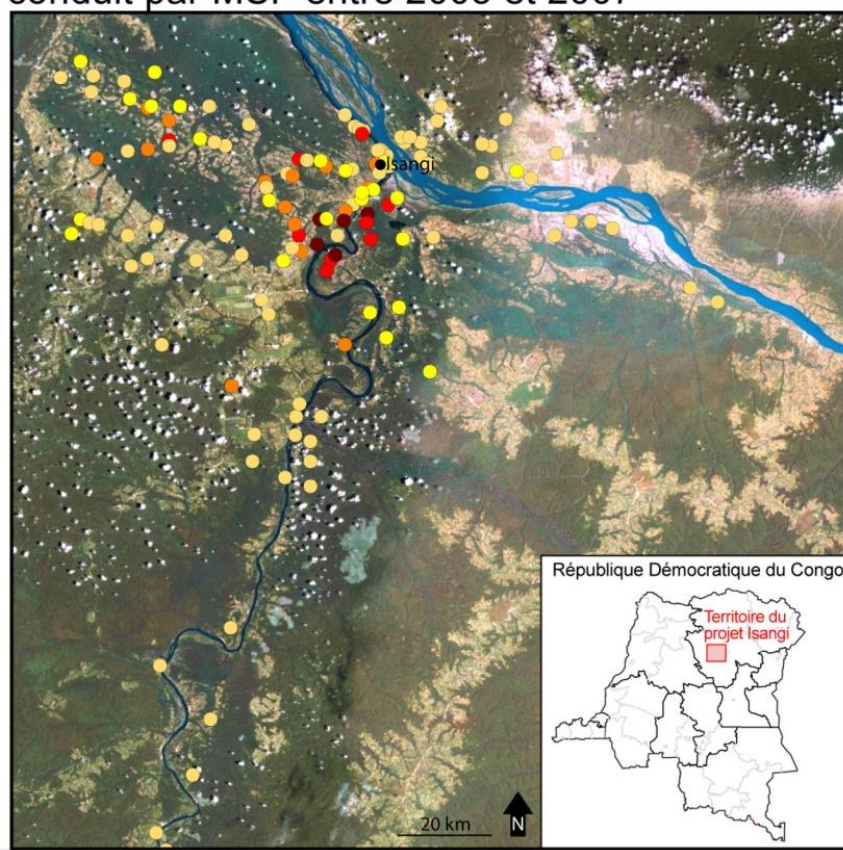
que les patients doivent se faire contrôler au centre de santé et non par une équipe de dépistage actif de MSF. Bien que le trajet du patient et de la personne l'accompagnant soit pris en charge par MSF, ceci ne suffirait pas à motiver les patients à se faire contrôler (traumatisme de la ponction lombaire, etc...).

Puisque l'on n'a pas mis en évidence de différence significative entre la distance et l'échec au traitement, les patients perdus de vue sont peut être pour une majorité guéris donc sont moins assidus aux contrôles ; c'est l'hypothèse des acteurs de terrain, relayés par les chercheurs d'Epicentre [30].

Pour le sous-groupe des S2, plus les patients habitent loin du centre de santé, plus leur cellulorachie est élevée. Il est plus difficile pour les patients des zones reculées d'avoir accès aux soins médicaux et ils sont souvent reçus dans les hôpitaux à des stades plus avancés quelle que soit la maladie (tuberculose, tumeurs...). Les données de la BDD confirment que le phénomène semble identique pour les patients atteints de THA au stade 2.

La distance au centre de santé permet de mettre en évidence une relation entre quelques variables mais étant calculée à vol d'oiseau, une pondération avec une autre variable (par exemple la proximité d'un fleuve ou d'un autre axe de communication) aurait pu modifier les résultats. Une autre distance pourrait être intéressante à étudier, celle entre le centre de la zone du foyer de THA et les autres villages. On peut voir sur la carte des cas de THA dépistés sur toute la durée du programme à Isangi (RDC) entre 2003 et 2007 un foyer se dessiner.

Effectif total des cas de THA lors du projet Isangi conduit par MSF entre 2003 et 2007



Source: équipes de dépistage actif de MSF du projet Isangi

Effectif	
●	1 à 5
●	6 à 15
●	16 à 30
●	31 à 60
●	> 60

Figure 11 : Carte de l'effectif total des cas de THA dépistés - Projet Isangi (2003-2007)

On observe une concentration de cas dans les villages autour du premier méandre de la rivière Lomami au sud d'Isangi situé à la confluence de la rivière et du fleuve Congo. Le foyer est plus localisable à l'aide des cartes du taux de prévalence à différents passages des équipes de dépistage actif MSF (annexe 15).

CONCLUSION

Les données fournies par les équipes de terrain de Médecin Sans Frontières associée à l'expertise scientifique apportée par les épidémiologistes d'Epicentre, nous permettent aujourd'hui de mieux comprendre certains paramètres d'échec thérapeutique chez les patients atteints de THA à *T. brucei gambiense*.

Les résultats montrent que les patients qui bénéficient du dépistage actif sont diagnostiqués à un stade plus précoce et ont plus de chances de guérir sans séquelle. Le dépistage actif devrait être une des priorités des PNLTHA, d'autant plus que notre étude rapporte que plus les patients sont éloignés du centre de santé, plus la maladie est diagnostiquée tardivement avec tous les risques de dissémination que cela comporte. Par ailleurs, les patients qui rechutent sont plus à risque de rechute donc devraient être surveillés rigoureusement et bénéficier d'associations thérapeutiques. Egalement, la présence de trypanosome dans la lymphe pour les stades 1 et le LCR pour les stades 2 constituent deux autres facteurs de risques d'échec au traitement. Nous pouvons affirmer que tout patient présentant des symptômes de THA avec une cellulorachie supra-normale ($>5 \text{ GB/mm}^3$) ne devrait pas recevoir de pentamidine. Le mélarsoprol devrait devenir le traitement d'exception laissant la place à l'éflornithine pendant 14 jours, voire comme l'ont montré des essais cliniques menés par Epicentre à la combinaison éflornithine associée au nifurtimox.

Cependant, notre étude soulève des interrogations pour lesquelles des études seraient nécessaires :

- pourquoi les hommes sont-ils plus à risque d'échec au traitement que les femmes : est-ce un phénomène sociologique ou anthropologique ? Des particularités génétiques ?
- le schéma thérapeutique par pentamidine 7 jours est-il réellement inférieur aux autres protocoles à base de pentamidine pour le traitement du stade 1 ?
- Existe-t-il des zones de résistances à l'éflornithine ?

Nous espérons que nos résultats pourront trouver écho auprès de chercheurs de disciplines multiples afin de faire sortir de l'oubli les patients atteints par la THA.

BIBLIOGRAPHIE

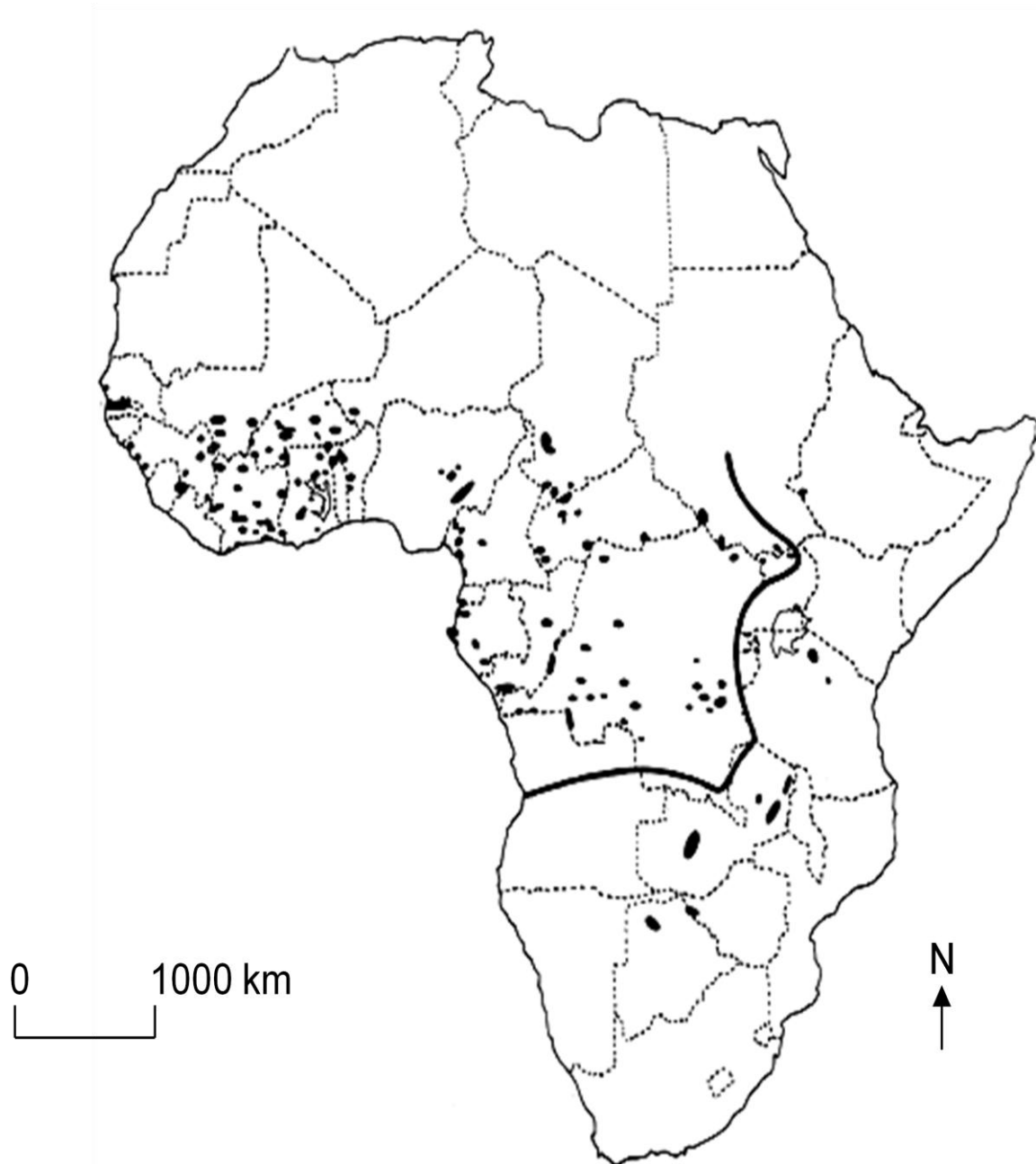
- [1] Millet P. [Status of research and development for control of tropical diseases: hypocrisy, indifference or lack of coordination]. *Med Trop (Mars)*. 2006 Dec;66(6):542-8.
- [2] Balasegaram M, Balasegaram S, Malvy D, Millet P. Neglected diseases in the news: a content analysis of recent international media coverage focussing on leishmaniasis and trypanosomiasis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2008;2(5):e234.
- [3] Simo G, Asonganyi T, Nkinin SW, Njiokou F, Herder S. High prevalence of *Trypanosoma brucei gambiense* group 1 in pigs from the Fontem sleeping sickness focus in Cameroon. *Veterinary parasitology*. 2006 Jun 30;139(1-3):57-66.
- [4] Cattand P. [The epidemiology of human African trypanosomiasis: a complex multifactorial history]. *Med Trop (Mars)*. 2001;61(4-5):313-22.
- [5] Simo G, Mansinsa Diabakana P, Kande Betu Ku Mesu V, Manzambi EZ, Ollivier G, Asonganyi T, et al. Human African trypanosomiasis transmission, Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Emerging infectious diseases*. 2006 Dec;12(12):1968-70.
- [6] Robays J, Nyamowala G, Sese C, Betu Ku Mesu Kande V, Lutumba P, Van der Veken W, et al. High failure rates of melarsoprol for sleeping sickness, Democratic Republic of Congo. *Emerging infectious diseases*. 2008 Jun;14(6):966-7.
- [7] Brun R, Schumacher R, Schmid C, Kunz C, Burri C. The phenomenon of treatment failures in Human African Trypanosomiasis. *Trop Med Int Health*. 2001 Nov;6(11):906-14.
- [8] Louis FJ, Simarro PP, Lucas P. [Sleeping sickness: one hundred years of control strategy evolution]. *Bulletin de la Société de pathologie exotique* (1990). 2002 Dec;95(5):331-6.
- [9] Courtin F, Jamonneau V, Duvallet G, Garcia A, Coulibaly B, Doumenge JP, et al. Sleeping sickness in West Africa (1906-2006): changes in spatial repartition and lessons from the past. *Trop Med Int Health*. 2008 Mar;13(3):334-44.
- [10] Simarro PP, Jannin J, Cattand P. Eliminating human African trypanosomiasis: where do we stand and what comes next? *PLoS medicine*. 2008 Feb;5(2):e55.
- [11] African trypanosomiasis (sleeping sickness). Fact Sheet WHO. 2006;259.
- [12] Campagne panafricaine d'éradication de la mouche tsé-tsé et de la trypanosomiase. Rapport du secrétariat OMS. 2002;A55/22.
- [13] Mathers CD, Ezzati M, Lopez AD. Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework. *PLoS neglected tropical diseases*. 2007;1(2):e114.
- [14] Croft SL. Public-private partnership: from there to here. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2005 Oct;99 Suppl 1:S9-14.
- [15] Sleeping sickness. Fact Sheet, MSF Campaign for Access to Essential Medicines. 2004.
- [16] Le Bras M, Malvy JM. [The tropical pathogenic complex: a new look at an old concept]. *Med Trop (Mars)*. 2004;64(6):613-8.
- [17] Maina N, Maina KJ, Maser P, Brun R. Genotypic and phenotypic characterization of *Trypanosoma brucei gambiense* isolates from Ibba, South Sudan, an area of high melarsoprol treatment failure rate. *Acta tropica*. 2007 Nov-Dec;104(2-3):84-90.
- [18] Chappuis F, Loutan L, Simarro P, Lejon V, Buscher P. Options for field diagnosis of human african trypanosomiasis. *Clinical microbiology reviews*. 2005 Jan;18(1):133-46.

- [19] Balasegaram M, Harris S, Checchi F, Hamel C, Karunakara U. Treatment outcomes and risk factors for relapse in patients with early-stage Human African Trypanosomiasis (HAT) in the Republic of the Congo. *Bulletin of the World Health Organization*. 2006 Oct;84(10):777-82.
- [20] Chappuis F, Udayraj N, Stietenroth K, Meussen A, Bovier PA. Eflornithine is safer than melarsoprol for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* human African trypanosomiasis. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41(5):748-51.
- [21] Checchi F, Filipe JA, Haydon DT, Chandramohan D, Chappuis F. Estimates of the duration of the early and late stage of gambiense sleeping sickness. *BMC infectious diseases*. 2008;8:16.
- [22] Buard V, Saubry A. Programme de lutte contre la Trypanosomiase Humaine Africaine (THA), Territoire de Isangi - district de Tshopo - province orientale - RDC, Résumé des activités MSF Belgique en 2005. 2006.
- [23] Deborggraeve S, Claes F, Laurent T, Mertens P, Leclipteux T, Dujardin JC, et al. Molecular dipstick test for diagnosis of sleeping sickness. *Journal of clinical microbiology*. 2006 Aug;44(8):2884-9.
- [24] Buguet A, Bisser S, Josenando T, Chapotot F, et al. Sleep structure: a new diagnostic tool for stage determination in sleeping sickness. *Acta tropica*. 2005 Jan;93(1):107-17.
- [25] Barrett MP, Boykin DW, Brun R, Tidwell RR. Human African trypanosomiasis: pharmacological re-engagement with a neglected disease. *British journal of pharmacology*. 2007 Dec;152(8):1155-71.
- [26] Ollivier G, Legros D. [Human african trypanosomiasis: A history of its therapies and their failures.]. *Trop Med Int Health*. 2001 Nov;6(11):855-63.
- [27] Friedheim EA. Mel B in the treatment of trypanamide resistant *T. gambiense* sleeping sickness: observations on drug resistance in the trypanosomes of the French Cameroun. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1951 Mar;31(2):218-35.
- [28] Blum J, Burri C. Treatment of late stage sleeping sickness caused by *T.b. gambiense*: a new approach to the use of an old drug. *Swiss Med Wkly*. 2002 Feb 9;132(5-6):51-6.
- [29] Burri C, Brun R. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitology research*. 2003 Jun;90 Supp 1:S49-52.
- [30] Priotto G, Pinoges L, Fursa IB, Burke B, Nicolay N, Grillet G, et al. Safety and effectiveness of first line eflornithine for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Sudan: cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008 Mar 29;336(7646):705-8.
- [31] Legros D, Fournier C, Gastellu Etchegorry M, Maiso F, Szumilin E. [Therapeutic failure of melarsoprol among patients treated for late stage *T.b. gambiense* human African trypanosomiasis in Uganda]. *Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990)*. 1999 Jul;92(3):171-2.
- [32] Priotto G, Fogg C, Balasegaram M, Erphas O, Louga A, Checchi F, et al. Three drug combinations for late-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: a randomized clinical trial in Uganda. *PLoS clinical trials*. 2006;1(8):e39.
- [33] Brown V, Guerin PJ, Legros D, Paquet C, Pecoul B, Moren A. Research in complex humanitarian emergencies: the Medecins Sans Frontieres/Epicentre experience. *PLoS medicine*. 2008 Apr 15;5(4):e89.
- [34] Pepin J, Mpia B. Trypanosomiasis relapse after melarsoprol therapy, Democratic Republic of Congo, 1982-2001. *Emerging infectious diseases*. 2005 Jun;11(6):921-7.
- [35] Zoller T, Fevre EM, Welburn SC, Odiit M, Coleman PG. Analysis of risk factors for *T. brucei rhodesiense* sleeping sickness within villages in south-east Uganda. *BMC infectious diseases*. 2008;8:88.

- [36] Lejon V, Legros D, Savignoni A, Etchegorry MG, Mbulamberi D, Buscher P. Neuro-inflammatory risk factors for treatment failure in "early second stage" sleeping sickness patients treated with pentamidine. *Journal of neuroimmunology*. 2003 Nov;144(1-2):132-8.
- [37] Dorlo TP, Kager PA. Pentamidine dosage: a base/salt confusion. *PLoS neglected tropical diseases*. 2008;2(5):e225.
- [38] Vincendeau P, Bouteille B. Immunology and immunopathology of African trypanosomiasis. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 2006 Dec;78(4):645-65.
- [39] Pepin J, Milord F, Khonde A, Niyonsenga T, et al. Gambiense trypanosomiasis: frequency of, and risk factors for, failure of melarsoprol therapy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994 Jul-Aug;88(4):447-52.
- [40] Balasegaram M, Harris S, Checchi F, Ghorashian S, Hamel C, Karunakara U. 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):783-91.
- [41] Ruiz Postigo J. Résultat du traitement de la THA dans le foyer du Haut Mbomou, RCA. 2002.
- [42] Pepin J, Khonde N, Maiso F, et al. Short-course eflornithine in Gambian trypanosomiasis: a multicentre randomized controlled trial. *Bulletin of the World Health Organization*. 2000;78(11):1284-95.
- [43] Cattand P, Jannin J, Lucas P. Sleeping sickness surveillance: an essential step towards elimination. *Trop Med Int Health*. 2001 May;6(5):348-61.
- [44] Mathela R. Rapport d'activités 2002: projet Trypanosomiase, Caxito, Angola. Rapport MSF. 2003.
- [45] Mulemba M, Flevaud L. Projet de prise en charge de la trypanosomiase dans la province du Kwanza Meurté, municipalité d'Ambaca. Rapport MSF. 2003.
- [46] Balasegaram M. Final Evaluation of MSF Holland Human African Trypanosomiasis Programs in the Republic of Congo. Rapport MSF. 2005.
- [47] Priotto G, Kaboyo W. Final Evaluation of the MSF France Trypanosomiasis Control Programme in West Nile, Ouganda, 1987-2002. Rapport MSF. 2003.
- [48] Matovu E, Enyaru JC, Legros D, Schmid C, Seebeck T, Kaminsky R. Melarsoprol refractory T. b. gambiense from Omugo, north-western Uganda. *Trop Med Int Health*. 2001 May;6(5):407-11.
- [49] Garcia-Leonor V. Rapport Technique Trimestriel, 1er trimestre 2005, Programme d'Appui au PNLTHA, Haut Mbomou, RCA. Rapport MSF.
- [50] De Radiguès X. Mise en place du programme THA à Botetenza, Rapport préliminaire. Rapport MSF. 2004.
- [51] Kadima Ebeja A. Contrôle de la trypanosomiase humaine africaine à Isangi, province orientale, RDC, MSF Belgique. Rapport MSF. 2004.
- [52] Checchi F, Piola P, Ayikoru H, Thomas F, Legros D, Priotto G. Nifurtimox plus Eflornithine for Late-Stage Sleeping Sickness in Uganda: A Case Series. *PLoS neglected tropical diseases*. 2007;1(2):e64.
- [53] Ibba sleeping sickness report of activities 1999-2000, MSF Holland. Rapport MSF. 2001.
- [54] Cecchi F. Monitoring and Evaluation of MSF Human African Trypanosomiasis (HAT) Treatment Project in Western Equatoria, South Sudan, Draft Visit Report. Rapport MSF. 2002.
- [55] Annual technical report, Tambura and Ezo counties, sleeping sickness project, MSF Espagne. Rapport MSF. 2005.
- [56] Priotto G. Eflornithine for first line treatment of Trypanosomiasis: assesment of safety and effectivness in Ibba, South Sudan. Rapport Epicentre. 2003.
- [57] Kasparian S, Priotto G. Evaluation of the MSF Spain trypanosomiasis Control Program in Tambura County, South Sudan. Rapport Epicentre. 2006

ANNEXES

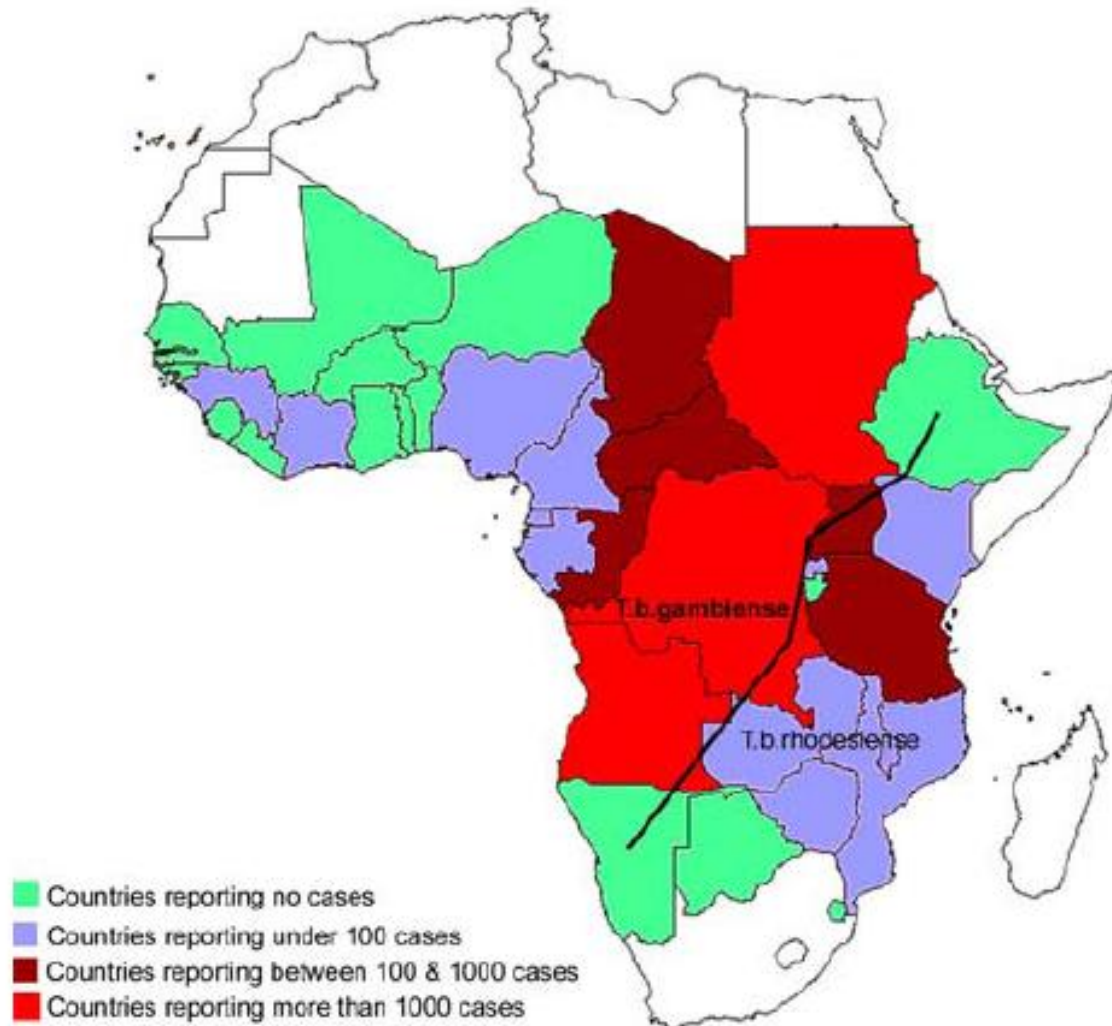
I- Annexe 1: Carte de la répartition géographique actuelle des foyers de maladie du sommeil en Afrique



Source : Food and Agriculture Organisation (www.fao.org/docrep/009/p5178f/P5178F56.gif)

Au nord-ouest de la ligne en gras, sont représentés les foyers de THA gambiense et au sud et à l'est de cette ligne, les foyers de THA rhodesienne.

II- Annexe 2: Carte de l'Afrique représentant le statut épidémiologique des pays concernés par l'endémie de THA en 2007



Source :Simarro et al, PLOS Medicine, 2008.[10]

Traduction de la légende :

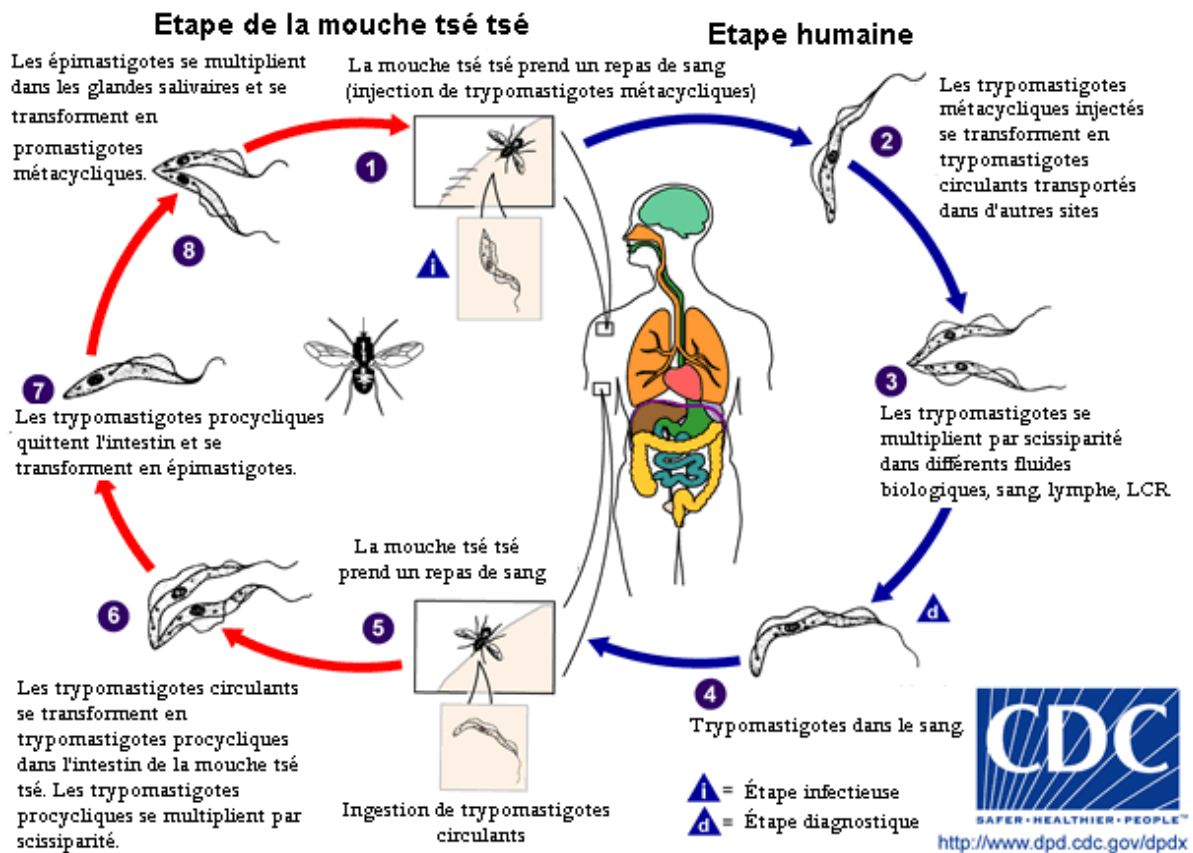
Countries reporting no cases : pays ne reportant aucun cas

Countries reporting under 100 cases : Pays reportant moins de 100 cas par an

Countries reporting between 100 & 1000 cases: Pays reportant entre 100 et 1000 cas par an

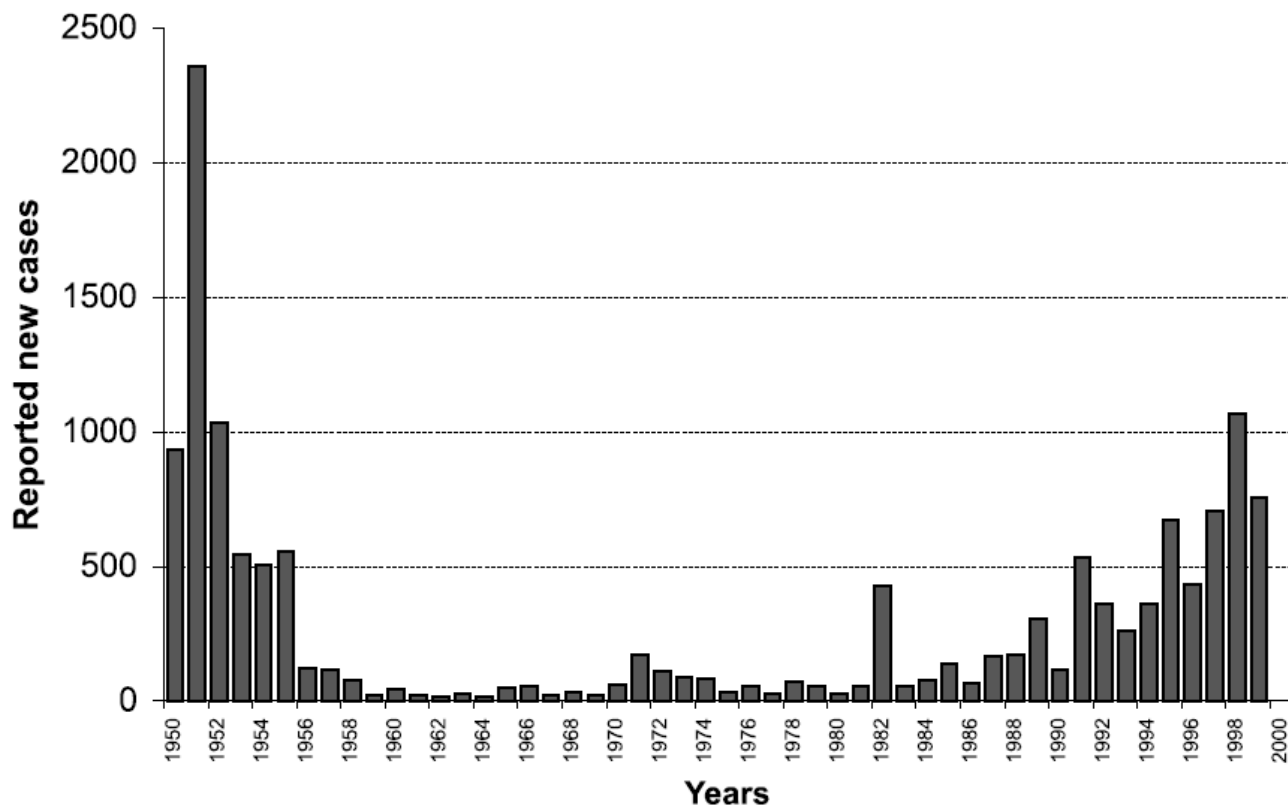
Countries reporting more than 1000 cases: Pays reportant plus de 1000 cas par an

III- Annexe 3: Cycle du trypanosome chez la glossine et chez l'Homme



Source: Centre for Diseases Control

IV- Annexe 4:Contrôle puis réémergence de la maladie du sommeil entre 1950 à 2000, l'exemple de la République Centrafricaine



Source :Cattand et al, Trop Med and Int Health, 2001. [43]

V- Annexe 5: Répartition des pays touchés par la THA en fonction de leur niveau d'incidence en 2005

Incidence	Pays
≥1500 cas/an	Angola, RDC, Soudan
50-1500 cas/an	Congo, Côte d'Ivoire, Guinée, Ouganda, RCA, Tchad
<50 cas/an	Bénin, Burkina-Faso, Cameroun, Gabon Ghana, Guinée Equatoriale, Mali, Nigeria, Togo
Aucun cas notifié (pas de surveillance)	Gambie, Guinée-Bissau, Libéria, Niger, Sénégal, Sierra Leone

Source : fact sheet OMS n°259, 2006.

En gras, les pays où MSF a développé des programmes de contrôle de la THA

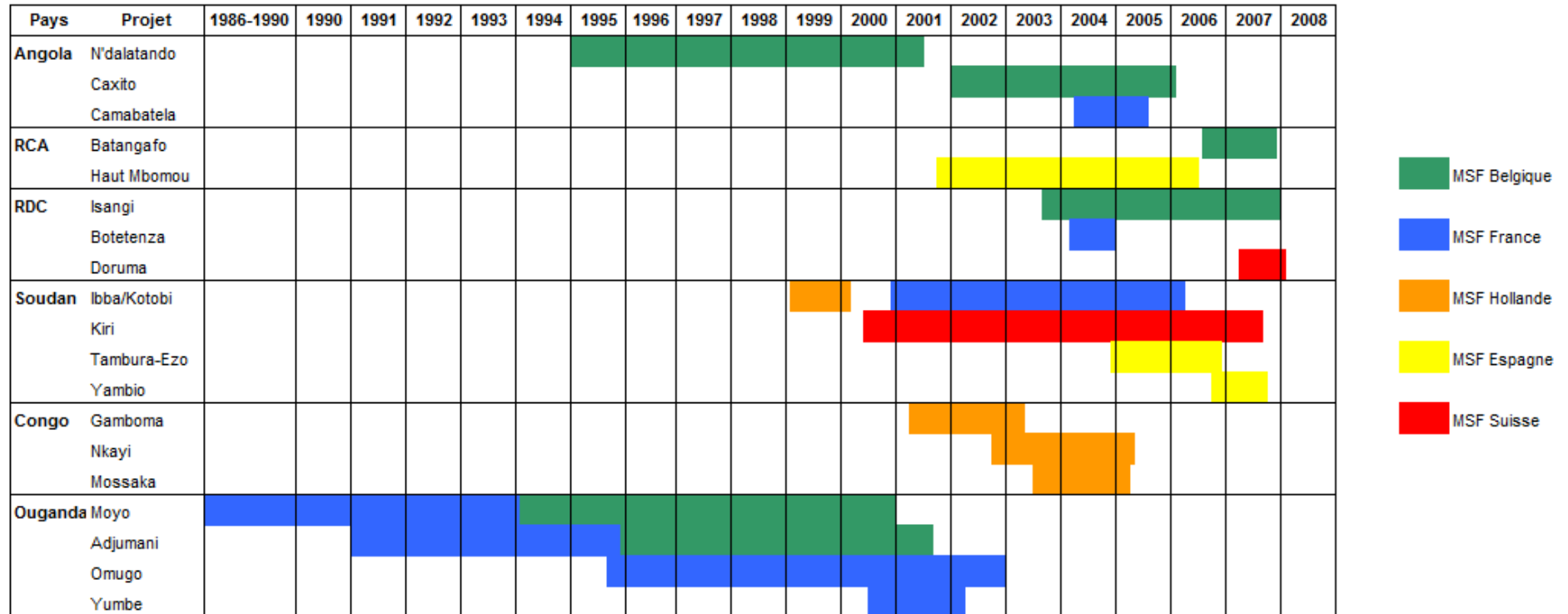
VI- Annexe 6: Cas reportés de THA à Trypanosoma brucei gambiense entre 1997 et 2006

Countries	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
More than 1,000 new cases per year										
Angola	8,275	6,610	5,351	4,546	4,577	3,621	3,115	2,280	1,727	1,105
DRC	25,094	26,318	18,684	16,975	17,322	13,853	11,481	10,369	10,269	8,023
Sudan	737	1,726	1,312	1,609	1,804	3,163	3,076	1,766	1,869	809
More than 100 but less than 1,000 new cases per year										
Chad	122	134	187	153	138	715	222	483	190	276
CAR	730	1068	869	988	717	570	538	737	666	460
Congo	142	201	91	111	894	1005	682	859	398	300
Uganda	1123	971	1036	1141	424	562	501	354	304	270
Less than 100 new cases per year										
Cameroon	10	54	32	27	13	32	33	17	3	15
Côte d'Ivoire	185	121	104	169	84	92	51	72	40	29
Equatorial Guinea	67	62	28	16	17	32	23	22	17	13
Gabon	11	6	38	45	30	25	26	48	53	31
Guinea	88	99	68	52	72	124	116	84	94	48
Nigeria	0	0	27	14	14	26	31	10	21	3
No new cases with control activities present										
Benin	0	0	20	72	83	8	3	0	0	0
Burkina Faso	1	15	15	8	8	2	3	2	0	0
Ghana	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Mali	0	0	0	18	3	2	0	0	0	0
Togo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No new cases and no control activities										
Gambia	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Guinea Bissau	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Liberia	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Niger	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Senegal	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Sierra Leone	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Total	36,585	37,385	27,862	25,945	26,200	23,832	19,901	17,103	15,651	11,382

CAR. Central African Republic; DRC. Democratic Republic of the Congo; nd. no data reported

Source : Simarro et al, PLOS Medicine, 2008. [10]

VII- Annexe 7: Chronologie des programmes MSF (1986-2008) par pays et par projet (Diagramme de Gantt)



Source : Médecins Sans Frontières

VIII- Annexe 8: Total des patients dépistés et diagnostiqués par pays par les programmes de lutte contre la THA de Médecins Sans Frontières (1986-2008)

Pays	Dépistés	Stade 1 (S1)	Stade int. (Si)	Stade 2 (S2)	Total (S1+Si+S2)
Angola	322656	2382	142	6480	9004
RCA	60621	939	-	1928	2867
RDC	193926	1445	-	1634	3080
Soudan	398237	3137	-	6659	9796
Congo	383617	2170	12	1143	3325
Ouganda	986149	6273	-	11890	18163
TOTAL	2345206	16346	144	29734	46235

Source :Médecins Sans Frontières

IX- Annexe 9: Description des techniques diagnostiques de terrain (sang / lymphe)

Technique	Description	Avantages	Limites
Ponction (chancre / ganglion)	Frais ou fixé au MGG Microscope optique (MO) (X 400)	Détection précoce Peu technique Économique Détection autres parasites	Sensibilité: 40 à 80% Peu de diagnostic au stade chancre
Goutte épaisse (wet and thick blood films)	Goutte de sang (5 à 10 µl) entre lame et lamelle	Simple Economique Technique de référence en l'absence de centrifugeuse	Mauvaise sensibilité (≥10 000 parasite/ml ou ≥200/champ) Lieu sombre Chronophage ++ Expérience ++
Centrifugation capillaire (ou mHCT ou Woo Test)	Prélèvement + tube hépariné Centrifugation 6-8 min. MO (X 200)	Peu technique Rapide	Sensibilité moyenne (↑ tubes) (≥500 parasites/ml) Centrifugeuse High speed Problème des co-parasitismes
Test QBC	Centrifugation Acridine orange cylindre flottant MO + Lampe à Ultra-violets	Très bonne sensibilité si 450 parasites/ml Rapide Détection autres parasitismes	Pièce sombre Un peu sophistiqué (UV) Lampe fragile Production kit QBC abandonnée!
Centrifugation échangeuse d'anions	Séparer les parasites des cellules du sang (différence de charge)	Très bonne sensibilité (100 parasites /ml pour 300 µl de sang)	Chronophage Nécessite centrifugeuse

Source : Chappuis et al, Clinical Microbiology Reviews, 2005[18]

mHCT = microHematocrit Centrifuge Technique, QBC=Quantity Buffy Coat

X- Annexe 10: Analyse générale des programmes MSF de lutte contre la THA en Angola (1995-2006).

L'Angola a connu dans le passé des troubles politico-militaires majeurs qui ont eu parmi d'autres conséquences, la destruction des infrastructures sanitaires de base, l'interruption des activités du programme national de lutte contre la trypanosomiase (PNLTHA)³⁵ et les déplacements incessants des populations, contribuant à la dissémination de la maladie.

Les équipes MSF travaillent en Angola depuis 1983 initialement à la demande de l'UNITA³⁶ puis à partir de 1989 sous l'égide du Ministère de la Santé. A partir de 1995, MSF Belgique développe des activités de lutte contre la maladie du sommeil en Angola; ainsi de 1995 à 2001, à N'Dalatando a été mené un programme d'appui à la lutte contre la trypanosomiase. Un projet similaire a été ouvert à Caxito en 2002 qui s'est poursuivi jusqu'en septembre 2004. D'autre part, MSF France a monté un programme à Camabatela suite à une mission exploratoire en 2004[44]

Aujourd'hui la population angolaise est d'environ 12 millions d'habitants et près de 2.5 millions de personnes sont à risque de contracter la THA. Seulement 6 % de la population est couverte par le système de surveillance actuel [45].

³⁵ Le PNLTHA a été transformé depuis 1999 en une institution autonome: l'Instituto de Combate e de Controlo das Tripanosomias (ICCT)

³⁶ UNITA : Union Nationale pour l'Indépendance Totale de l'Angola, mouvement politique angolais.

Répartition par stade des cas de Trypanosomiase Humaine Africaine des projets MSF en Angola entre 1995 et 2006

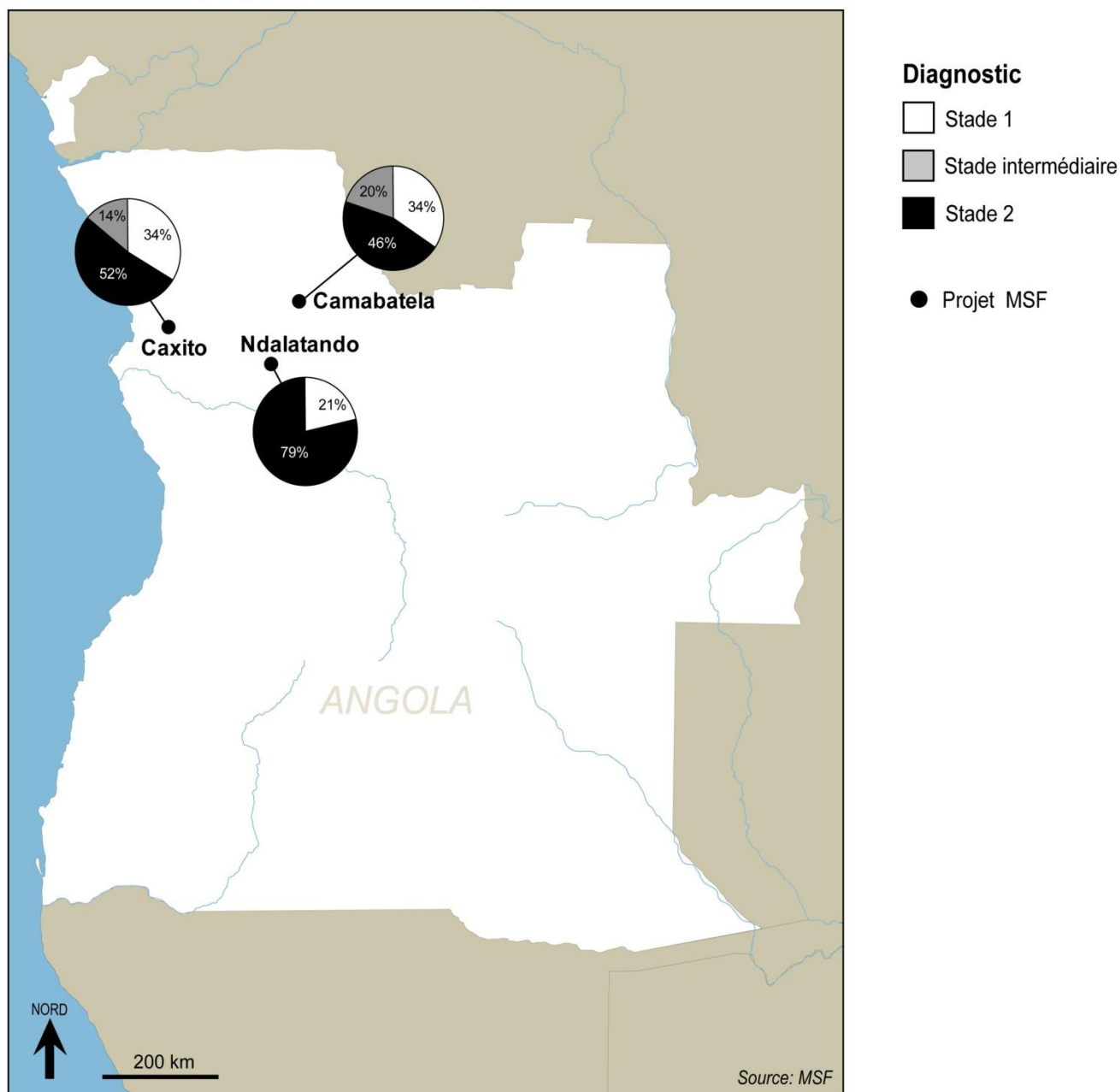


Figure 1 : Carte de la répartition par stade des cas de THA des projets MSF en Angola entre 1995 et 2006

A- Le projet « Ndalatando » (2002-2004)

Le projet THA de MSF à Ndalatando a existé 7 ans, entre 1995 et 2001 mais nous disposons seulement de données pour les patients traités entre avril 1997 et décembre 1999 et ce de manière discontinue. (Diagramme 1). La majeure partie de l'activité a été réalisée entre juillet 1997 et juillet 1998 (91.2% des cas). Les patients dépistés en S2 ont été largement majoritaires (78.7% des cas). Le DA a été très parcellaire, perturbé par les troubles politiques. Le tableau 1 montre que le SR est inférieur pour les S1 ($p < 0.005$), comme dans la majorité des autres projets tout comme l'âge moyen ($p = 0.01^{37}$). Les patients en S1 ont été plus souvent diagnostiqués par DA ($p < 10^{-5}$) et moins souvent au stade de rechute que les S2 ($p = 0.03$). Le trypanosome a été retrouvé plus souvent dans les PG des S2 ($p < 10^{-5}$) et dans le sang des S1 ($p = 0.04$). Les données issues de la PL reportées dans le tableau 1 reprennent la définition des stades détaillée en annexe 17. Les tableaux 2 et 3 nous éclairent sur les schémas thérapeutiques proposés par stade mais le taux de PDV (71.1%, tous patients confondus) ne nous permet pas d'analyser l'efficacité des traitements. Ce programme (DA, suivi) a donc été largement dérangé par la situation politique locale défavorable.

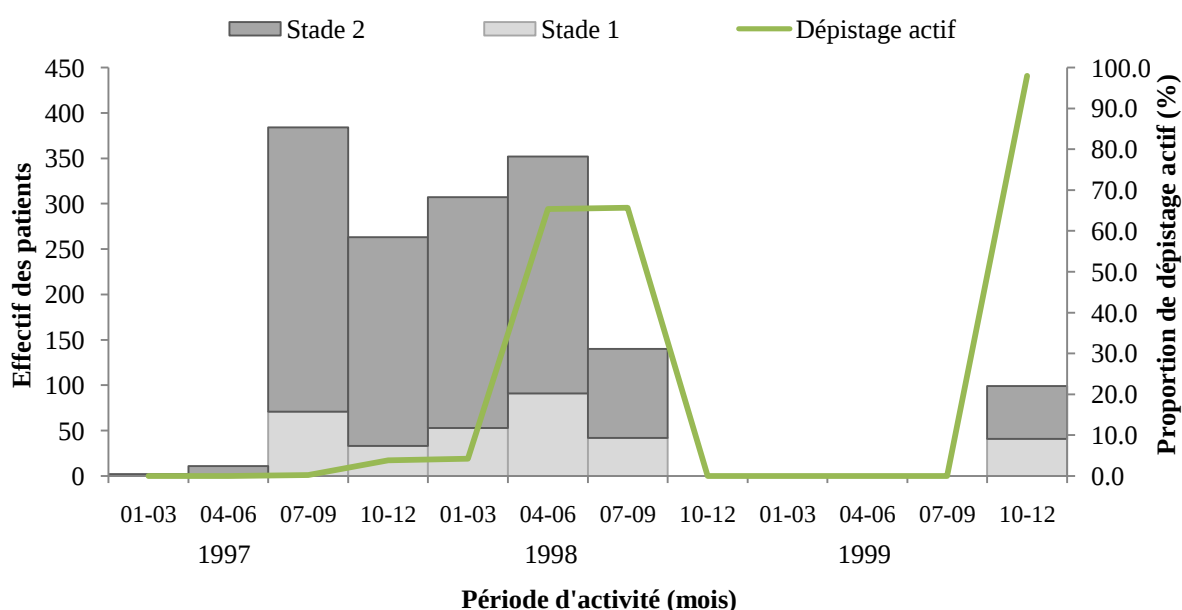


Diagramme 1 : Evolution de l'effectif des 1572 patients dépistés par stade et par trimestre dans la province de Ndalatando en Angola (1997-1999)

³⁷ Test de Wilcoxon Mann-Whitney

Tableau 1 : Caractéristiques générales des 1572 patients par stade au diagnostic à Ndalatando en Angola (1997-1999)

	n=	S1 (n=335)(%)	S2 (n=1237) (%)
Sex Ratio	1572	0.6	0.8
Médiane Age (EIQ)	1572	23 (14-35)	24 (16-36)
Dépistage actif (%)	1571	47.2	23.1
Nouveaux cas (%)	1572	98.8	96.6
Trypanosome dans les ganglions (%)	1572	54.6	72.8
Trypanosome dans le sang (%)	489	80.9	72.1
Trypanosome dans le LCR (%)	1572	0.9	39.5
Cellulorachie (%)	1572		
≤5		96.7	0.5
6-20		0.6	31.5
21-100		0.9	23.8
>100		1.5	44.2
inconnu		0.3	-

Tableau 2: Efficacité des traitements pour 335 patients diagnostiqués en S1 à Ndalatando en Angola (1997-1999), résultats exprimés en pourcentage

	P 10 (n=314)	M 3-4 (n=12)	Inconnu (n=9)	TOTAL (n=335)
Guérison probable	11.8	25.0	-	11.9
Mort	0.3	8.3	-	0.6
Rechute	1.9	-	-	1.8
Perdu de vue	86.0	66.7	-	83.0
Inconnu	-	-	100.0	2.7
	100.0	100.0	100.0	100.0

Tableau 3 : Efficacité des traitements pour 1237 patients diagnostiqués en S2 à Ndalatando en Angola (1997-1999), résultats exprimés en pourcentage

	M 3-4 (n=1107)	D 400-14 (n=2)	P 10 (n=25)	PDT (n=13)	Inconnu (n=90)	TOTAL (n=1237)
Guérison probable	15.5	-	44.0	15.4	-	15.0
Mort	8.9	50.0	-	23.1	-	8.3
Rechute	1.2	-	8.0	7.7	-	1.3
Perdu de vue	74.3	50.0	48.0	-	3.3	67.8
Inconnu	-	-	-	53.8	96.7	7.6
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

B- Le projet « Caxito » (2002-2004)

Le projet MSF dans la province de Caxito a duré plus de 3 ans, d'avril 2002 à septembre 2004 (Diagramme 2) et a permis de dépister et de traiter 828 patients (Tableau 4). Caxito est le un des deux projets à classer les patients en Stade intermédiaire (Si) lorsque ceux-ci ont tous les critères du S1 hormis une cellulorachie entre 6 et 20 GB/mm³ (annexe17). L'activité est assez irrégulière et il semble que l'effectif des patients dépistés soit corrélé aux campagnes de DA (hors saison des pluies). Plus de la moitié de l'activité a été réalisée en 2003 (n=447), avec une proportion du DA à 53.9%. La répartition des stades varie en fonction des semestres et la proportion de S1 paraît plus importante lorsque la proportion de patients dépistés par DA est majoritaire, confirmant les données du tableau 4 qui montre que les S1 sont plus souvent dépistés par DA que les S2 ($p < 10^{-5}$). La proportion de Si semble constante au cours du temps. Par ailleurs, les S1 (et les Si³⁸) sont plus souvent de sexe féminin que les S2 ($p < 10^{-5}$) et l'âge moyen des S1 est inférieur aux Si et aux S2³⁹ ($p = 0.02$). Les rechutes sont plus fréquentes en S2 ($p < 10^{-5}$). La PG est plus souvent positive en Si et en S2 ($p < 10^{-5}$) à l'inverse des tests sanguins qui sont plus souvent positifs en S1 et Si ($p < 10^{-5}$). Les analyses du LCR sont conformes à la classification des stades (voir annexe 17). Ces données vont dans le même sens que les données agrégées des projets MSF.

Les patients en S1 et Si ont été traités par P 10 (Tableau 5 et 6). Le taux de guérison est équivalent dans les deux groupes ($p = 0.50$) à 99.6% pour les S1 et à 100% pour les Si (n=240)⁴⁰. Ceci semble aller dans le sens de la classification angolaise, c'est-à-dire vers l'utilisation de la pentamidine pour un plus grand nombre de patients (jusqu'à 20 GB/mm³ dans le LCR). Or, la discussion de notre mémoire, confirmant les données de la littérature, propose une restriction de la pentamidine aux patients présentant moins de 5 GB/mm³ dans le LCR.

Les S2 ont été traités par M 3-4 et par D 400-14 (Tableau 7). Avant novembre 2003, l'éflornithine a été essentiellement utilisée pour le traitement des rechutes, puis pour le traitement de tous les patients, conformément au PNLTHA, aux données de la littérature et à la réapparition de la molécule sur le marché (disponible dès 2001). Les données du suivi des patients traités par D 400-14 (n=173) sont de mauvaise qualité (PDV= 72.8%), empêchant toute analyse d'efficacité thérapeutique pour ce groupe pris isolément. Les patients traités par M 3-4 ont un taux de rechute faible à 1.4% et un taux de mortalité classique à 4.3%. Le taux

³⁸ Pas de différence significative de SR ($p = 0.34$), de mode de dépistage ($p = 0.06$) et de mode de diagnostic ($p = 0.29$) entre les S1 et les SI.

³⁹ Pas de différence significative entre l'âge moyen des SI et des S2 ($p = 0.37$, test de l'ANOVA)

⁴⁰ Pas de différence significative dans les taux de PDV entre les S1 et les SI ($p = 0.17$).

de guérison est de 92.7% (n=191). Le suivi est bien meilleur en comparaison au suivi des patients traités par M 3-4 dans les autres projets (taux de PDV= 26.0 vs 74.3%, $p<10^{-5}$).

Tableau 4 : Caractéristiques générales des 828 patients par stade au diagnostic à Caxito en Angola (2002-2004)

	n=	S1 (n=280)	Si (n=114)	S2 (n=434)
Sex Ratio	828	0.6	0.8	1.3
Médiane Age (EIQ)	828	25 (14-40)	33 (20-47)	30 (20-42)
Dépistage actif (%)	828	70.4	60.5	22.4
Nouveaux cas (%)	782	97.4	99.1	82.0
Trypanosome dans les ganglions (%)	828	25.4	58.8	55.1
Trypanosome dans le sang (%)	451	79.4	89.4	49.2
Trypanosome dans le LCR (%)	828	0.0	0.0	65.7
Cellulorachie (%)	828			
≤5		96.8	1.8	0.7
6-20		2.1	98.2	6.0
21-100		-	-	28.8
>100		-	-	63.8
inconnu		1.1	-	0.7

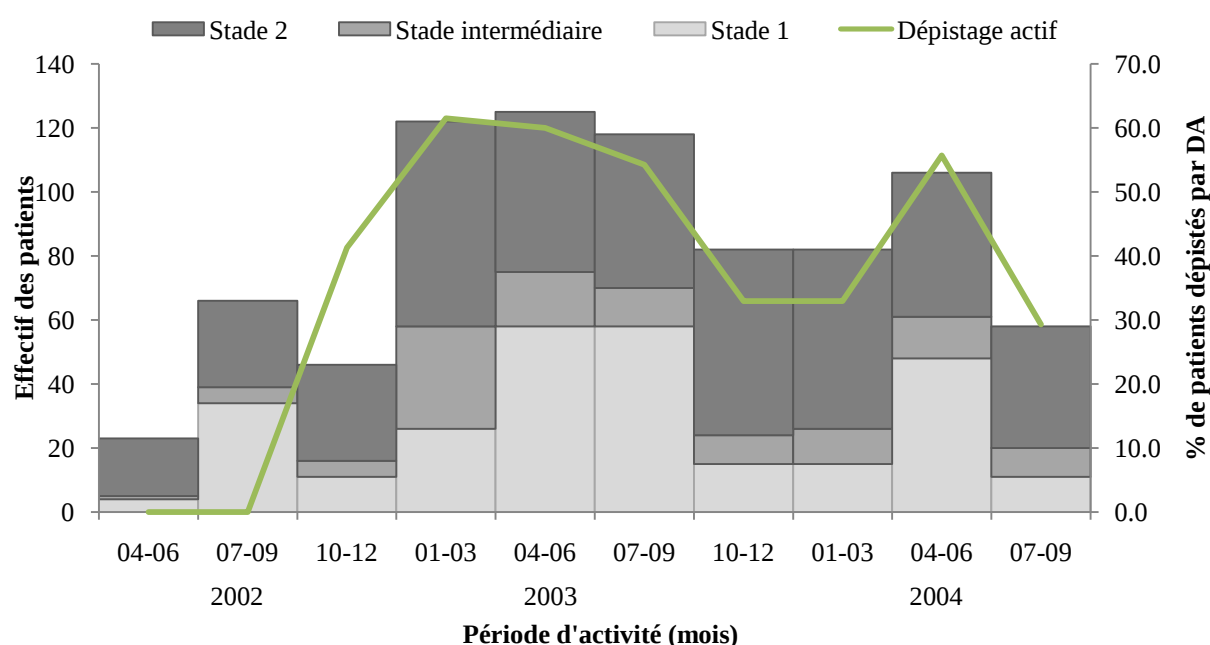


Diagramme 2 : Evolution de l'effectif des 828 patients dépistés par stade et par trimestre à Caxito en Angola (2002-2004)

Tableau 5 : Efficacité des traitements pour 280 patients diagnostiqués en S1 à Caxito en Angola (2002-2004), résultats exprimés en pourcentage

	P 10 (n=275)	M 3-4 (n=1)	D 400-14 (n=4)	TOTAL (n=280)
Guéri	2.5	-	-	2.5
Guérison probable	58.2	100.0	50.0	58.2
Rechute	0.4	-	-	0.4
Perdu de vue	38.9	-	50.0	38.9
	100.0	100.0	100.0	100.0

Tableau 6 : Efficacité des traitements pour 114 patients diagnostiqués en Si à Caxito en Angola (2002-2004), résultats exprimés en pourcentage

	P 10 (n=105)	D 400-14 (n=8)	PDT (n=1)	TOTAL (n=114)
Guéri	1.9	-	-	1.3
Guérison probable	66.7	12.5	-	62.3
Mort	-	-	100.0	0.6
Perdu de vue	31.4	87.5	-	35.1
	100.0	100.0	100.0	100.0

Tableau 7: Efficacité des traitements pour 434 patients diagnostiqués en S2 à Caxito en Angola (2002-2004), résultats exprimés en pourcentage

	D 400-14 (n=173)	M 3-4 (n=258)	P 10 (n=1)	PDT (n=2)	TOTAL (n=434)
Guéri	-	1.2	-	-	0.7
Guérison probable	26.6	67.4	-	-	50.7
Mort	0.6	4.3	-	50.0	3.0
Rechute	-	1.2	-	-	0.7
Perdu de vue	72.8	26.0	-	50.0	44.7
Inconnu	-	-	100.0	-	0.2
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

C- Le projet « Camabatela » (2004-2005)

Le programme MSF à Camabatela a duré une année, d'avril 2004 à mars 2005 (Diagramme 3). Nous ne connaissons pas les raisons expliquant la courte durée du programme mais l'instabilité politique doit avoir influencé le programme. L'effectif de S1 et les activités de DA suivent la même tendance ainsi que les effectifs totaux et la proportion de DA (à partir de septembre 2004). L'activité et les effectifs de patients diagnostiqués a été irrégulière. A l'arrêt du projet, le foyer paraît encore actif.

Il s'agit d'un des deux projets angolais à avoir introduit la notion de stade intermédiaire (Si), patients qui auraient été classés S2 selon la classification OMS officielle ($> 5 \text{ GB/mm}^3$).

Le tableau 8 nous enseigne également que les Si sont plus fréquemment des femmes que les S2 ($p < 10^{-5}$) mais les différences de SR retrouvées entre S1 et Si et S1 et S2 ne sont pas significatives. L'âge moyen est comparable dans les 3 groupes ($p = 0.18$ avec le test de l'ANOVA). Comme dans la majorité des projets, les patients en S1 sont plus souvent dépistés en DA que les S2 ($p < 10^{-5}$). Près de **40%** des patients S2 sont des rechutes contrairement au S1 et Si qui sont tous des nouveaux cas. La PG est plus fréquemment positive en S2 (et Si) qu'en S1 ($p < 10^{-2}$) ainsi que le test sanguin ($p < 0.05$). Ces caractéristiques montrent la proximité biologique des Si et des S2. Cependant, suivant le protocole établi, ils ont tous reçu de la pentamidine.

La cellulorachie et le pourcentage de patients présentant du trypanosome dans le LCR sont en accord avec la définition des stades en Angola (annexe 17).

La recherche de parasite à la PG ($p < 0.05$ quel que soit le stade), dans le sang pour les S1 ($p < 10^{-5}$) et les S2 ($p = 0.002$) ou à la PL pour les S2 ($p = 0.009$) est moins contributif à Camabatela que dans les autres projets (Tableau 8). La qualité des modalités diagnostiques peuvent être mises en doute (formation /expérience des laborantins, Woo test) mais également les conditions d'exercice. Les S1 et les Si ont tous reçu de la pentamidine. Les nouveaux cas S2 ont reçu essentiellement du M 10 (56.6%) et du D 400-14/D 600-14 (33.9%). Les rechutes ont été traitées en grande partie par du D 400-7 (42.9%) et du M 10 (34.3%). La courte durée du programme ne permet pas d'analyser l'efficacité des différents traitements puisque la guérison est définie par l'absence de rechute ou de décès à environ 24 mois du traitement.

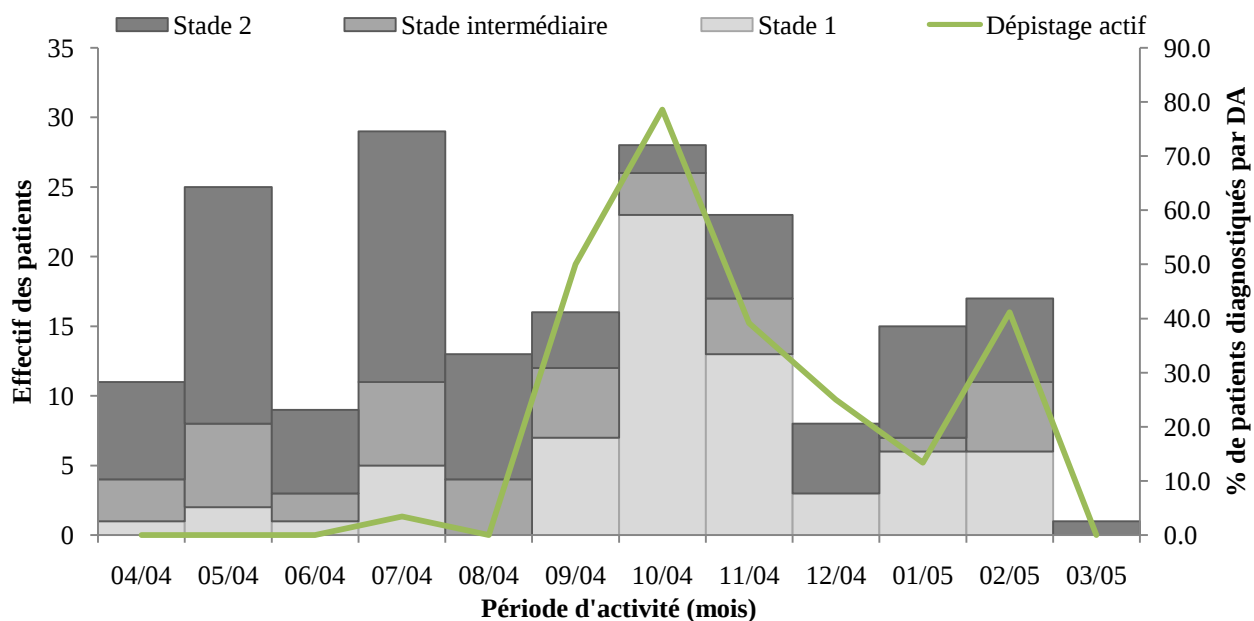


Diagramme 3: Evolution de l'effectif des 195 patients dépistés par stade et par mois à Camabatela en Angola (2004-2005)

Tableau 9 : Caractéristiques générales des 195 patients par stade au diagnostic à Camabatela en Angola (2004-2005)

	n=	S1 (n=67)	Si (n=39)	S2 (n=89)
Sex Ratio	192	0.7	0.3	1.2
Médiane Age (EIQ)	195	29 (20-42)	23 (15-34)	23 (18-35)
Dépistage actif (%)	194	50.0	23.1	10.1
Nouveaux cas (%)	194	100.0	100.0	60.2
Trypanosome dans les ganglions (%)	195	1.5	21.3	23.1
Trypanosome dans le sang (%)	166	13.6	50.0	31.4
Trypanosome dans le LCR (%)	195	-	2.6	32.6
Cellulorachie (%)	195			
≤5		100.0	-	-
6-20		-	100.0	-
21-100		-	-	43.8
>100		-	-	56.2
inconnu		-	-	-

XI- Annexe 11: Analyse générale des programmes MSF de lutte contre la THA au Congo (2001-2007)

Depuis 1993, la République du Congo est un pays en proie à la guerre civile. La période de troubles la plus récente en 1998-99 a été particulièrement destructive et a eu pour résultats d'importants déplacements de population et la déstructuration du service public comme l'accès aux soins médicaux et à l'éducation.

MSF Hollande s'est investi dans le contrôle de la THA au Congo depuis avril 2001. Pendant les quatre années suivantes, trois projets ont été entrepris dans la région de Gamboma, Nkayi et Mossaka[46].

Répartition par stade des cas de Trypanosomiase Humaine Africaine des projets MSF au Congo entre 2001 et 2007

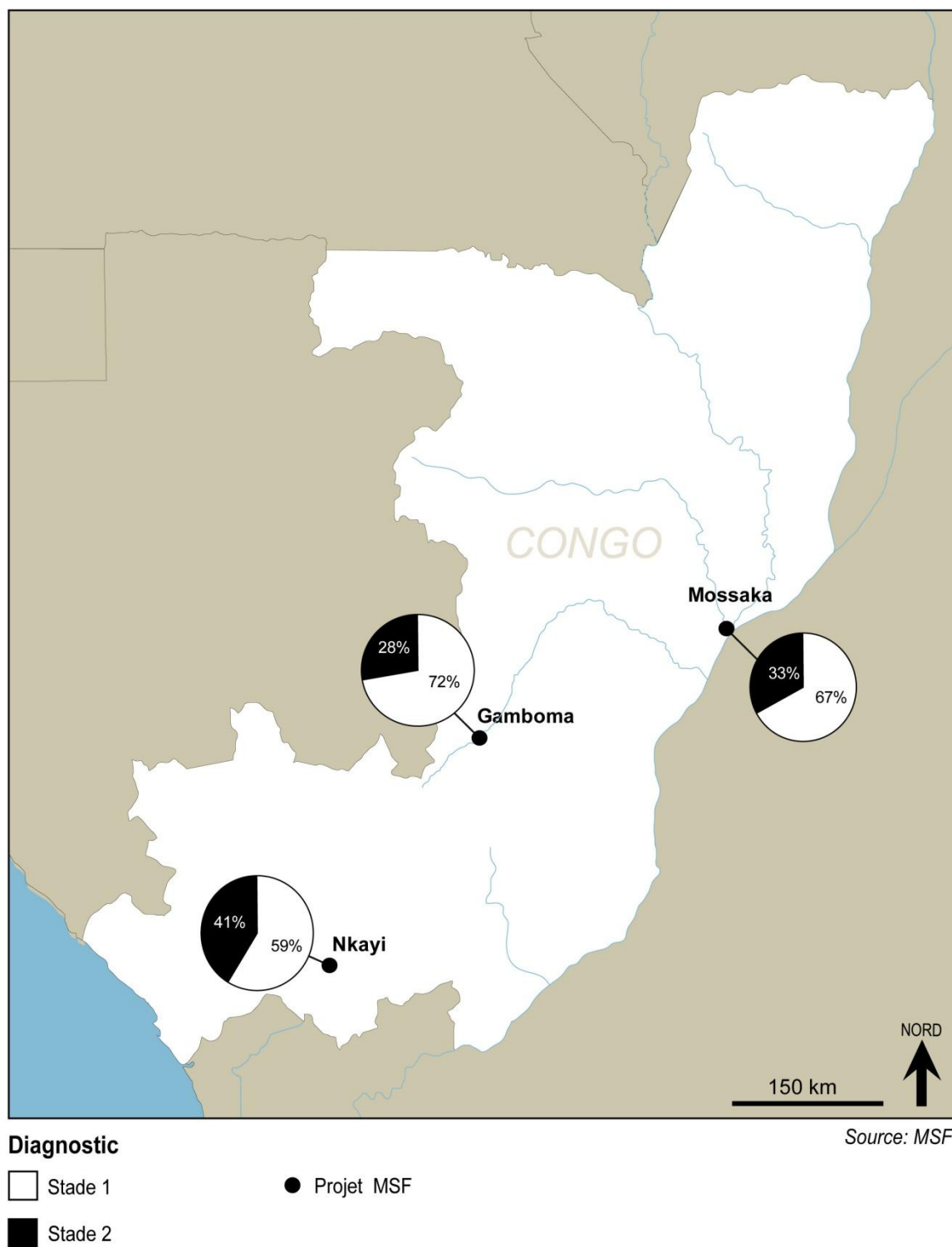


Figure 2 : Carte de la répartition par stade des cas de THA des projets MSF au Congo entre 2001 et 2007

A- Le projet « Gamboma » (2001-2003)

Le programme de Gamboma en avril 2001 et s'est développé sur une période d'environ 4 ans. Il se caractérise par une proportion élevée de S1 (72.1%), notamment du début du projet à la fin du 1^{er} trimestre 2002⁴¹ (Diagramme 4). Par la suite, l'effectif de patients (n=203) diminue de manière très importante (19.5% de l'effectif total) malgré la persistance de DA.

De façon similaire à l'analyse globale des projets, le tableau 10 montre que le SR est inférieur pour les S1 ($p=0.02^{42}$), de même que l'âge moyen ($p=0.005$). Egalement, le tableau 10 confirme la plus grande proportion de S1 dépistés en DA ($p<10^{-5}$). La PG est plus souvent contributive en S2 ($p<10^{-5}$) ainsi que les tests sanguins ($p<10^{-5}$). Les examens biologiques des S1 ont été d'une très faible rentabilité (Tableau 10). Une absence de notification est probablement en cause puisque ces examens sont à la base du diagnostic du S1 et qu'ils sont proportionnellement plus nombreux que dans la moyenne des autres projets (34.1% tous stades confondus). La définition des stades à Gamboma est fournie en annexe 17 et corrobore les analyses de LCR présentées dans le tableau 10. Les patients en S1 ont reçu 7 jours de pentamidine (n=681) avec un taux de réussite de 99.8% (Tableau 11). Notons ici, l'excellent suivi des patients dans ce programme tenu par la section Hollande de MSF avec seulement 0.4% des S1 et 1.1% des S2 perdus de vue ainsi que des suivis à 24 mois parmi les patients guéris exceptionnels (99.4% pour les S1 traités par P 7 et 92.0% des S2 traités au mélarsoprol ou à l'éflornithine). Le M 10, le M 3-3 et le D 400-7 ont été utilisés tout au long du projet pour le traitement des S2.

Le traitement du S2 par D 400-7 semble être efficace que le schéma M 10 ($p=0.03$), tous stades confondus mais ne présente pas de supériorité au M 3-3 (p exact de Fisher=0.21).

Remarque : malheureusement, la BDD ne nous permet pas de connaître la proportion de patients diagnostiqués en rechute quel que soit le traitement, ce qui limite l'analyse d'efficacité ci-dessus.

⁴¹ 76.7% des patients sont diagnostiqués en S1 dans cette période.

⁴² Test de Wicoxon Mann-Whitney

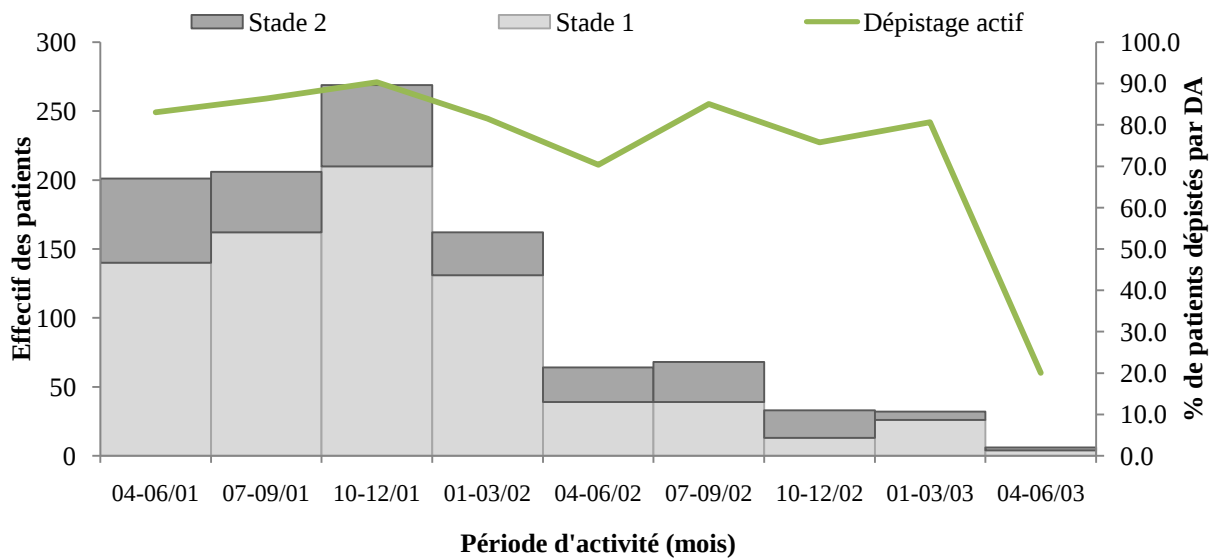


Diagramme 4 : Evolution de l'effectif de 1041⁴³ patients dépistés par stade et par trimestre à Gamboma au Congo (2001-2003)

Tableau 10 : Caractéristiques générales des 1068 patients présentées par stade au diagnostic à Gamboma au Congo (2001-2003)

	n=	S1 (n=770)	S2 (n=298)
Sex Ratio	1068	0.8	1.0
Médiane Age (EIQ)	1064	24 (14-39)	28 (19-43)
Dépistage actif (%)	1064	90.4	60.5
Nouveaux cas (%)	1068	NR ⁴⁴	NR
Trypanosome dans les ganglions (%)	1068	8.2	36.6
Trypanosome dans le sang (%)	896	19.2	34.9
Trypanosome dans le LCR (%)	1068	0.3	30.9
Cellulorachie (%)	1068		
≤5		99.2	0.3
6-20		0.5	38.3
21-100		-	22.5
>100		-	36.9
inconnu		0.3	2.0

⁴³ 27 patients n'ont pas de date de diagnostic identifiable.

⁴⁴ NR = Non Renseigné

Tableau 11 : Efficacité des traitements pour 770 patients diagnostiqués en S1à Gamboma au Congo (2001-2003), résultats exprimés en pourcentage

	P 7 (n=681)	Inconnu (n=89)	TOTAL (n=770)
Guéri	98.2	7.9	87.8
Guérison probable	0.6	4.5	1.0
Mort	0.3	1.1	0.4
Rechute	0.4	1.1	0.5
Perdu de vue	0.4	1.1	0.5
Inconnu	-	84.3	9.7
	100.0	100.0	100.0

Tableau 12 : Efficacité des traitements pour 298 patients diagnostiqués en S2à Gamboma au Congo (2001-2003), résultats exprimés en pourcentage

	M 3-3 (n=124)	M 10 (n=61)	D 400-7 (n=50)	P 7 (n=1)	Inconnu (n=62)	TOTAL (n=298)
Guéri	92.7	85.2	94.0	100.0	30.6	78.5
Guérison probable	-	-	4.0	-	3.2	1.3
Mort	4.0	4.9	2.0	-	1.6	3.4
Rechute	2.4	8.2	-	-	-	2.7
Perdu de vue	0.8	1.6	-	-	-	0.7
Inconnu	-	-	-	-	64.5	13.4
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

B- Le projet « Nkayi » (2002-2005)

Le programme MSF dans la province de Nkayi a permis de traiter 1287 patients (Tableau 13) dont une majorité de S1 (58.7%) sur une période de 3 ans et demi, entre juillet 2002 et mars 2005. Cette proportion élevée de S1 est due en partie à la définition large du S1 dans les projets congolais (jusqu'à 10 GB/mm³ à la PL⁴⁵) mais également par l'activité des foyers dans la province et par l'importance des campagnes de DA (Diagramme 5), dépistant 75.0% des cas sur la période octobre 2002 à mars 2003. Le dernier trimestre 2002 signe le pic d'activité du programme (26.1% du total des cas) puis le nombre de cas dépistés reste stable jusqu'à la clôture du projet malgré les campagnes de DA. L'âge est similaire quel que soit le stade ($p=0.41$, test de l'ANOVA) à l'inverse du SR qui est plus élevé chez les S2 ($p=0.009$). Les S2 sont plus souvent diagnostiqués au stade de rechute ($p<10^{-5}$) et sont plus fréquemment dépistés en passif ($p<10^{-5}$). La PG et les tests sanguins sont beaucoup plus contributifs pour les S2 ($p<10^{-5}$). Les S1 ont été traités par P 7 avec un taux de succès élevé de 95.5% (tableau 14). Les nouveaux cas S2 ont reçu exclusivement du M 3-3 jusqu'en avril 2002 mais devant un taux de rechute à 19.7% (Tableau 15), les équipes ont progressivement changé leur stratégie pour traiter les patients uniquement avec du D 400-14 et du D+N à partir de juillet 2003. Les patients S2 en rechute ont essentiellement reçu du D 400-14. Malgré cela, le D 400-14 présente un taux d'efficacité supérieur au M 3-3 [40], tous patients confondus ($p<10^{-4}$)⁴⁶, à 90.8% et à 74.0%. Le D 400-14 et le D+N ont des taux d'efficacité comparables (p exact de Fisher=0.12)⁴⁷, tous patients confondus, respectivement à 90.8% et à 97.6%. Il en est de même pour la comparaison de l'efficacité des 2 traitements dans la sous-population des nouveaux cas (p exact de Fisher=0.31) avec des taux de guérison à 93.7% pour le D 400-14 et 97.6% pour le D+N.

⁴⁵ Selon la classification OMS actuelle, 12.1% des S1 auraient été reclassés S2, diminuant la proportion de S1 à 51.9%.

⁴⁶ Cette différence doit être nuancée par le taux de PDV plus élevé dans le groupe D 400-14 ($p<10^{-4}$).

⁴⁷ Le pourcentage de PDV est également similaire dans les 2 groupes ($p=0.66$).

Tableau 13 : Caractéristiques générales des 1287 patients par stade au diagnostic à Nkayi au Congo (2002-2005)

	n=	S1 (n=755)	S2 (n=532)
Sex Ratio	1286	1.0	1.3
Médiane Age (EIQ)	1287	27 (17-43)	30 (20-42)
Dépistage actif (%)	1189	83.3	55.9
Nouveaux cas (%)	1679	100.0	81.3
Trypanosome dans les ganglions (%)	1679	22.6	55.1
Trypanosome dans le sang (%)	823	10.4	34.3
Trypanosome dans le LCR (%)	1679	-	41.4
Cellulorachie (%)	1679		
≤5		87.8	0.9
6-20		12.1	25.0
21-100		0.1	26.7
>100		-	46.8
inconnu		3.1	0.6

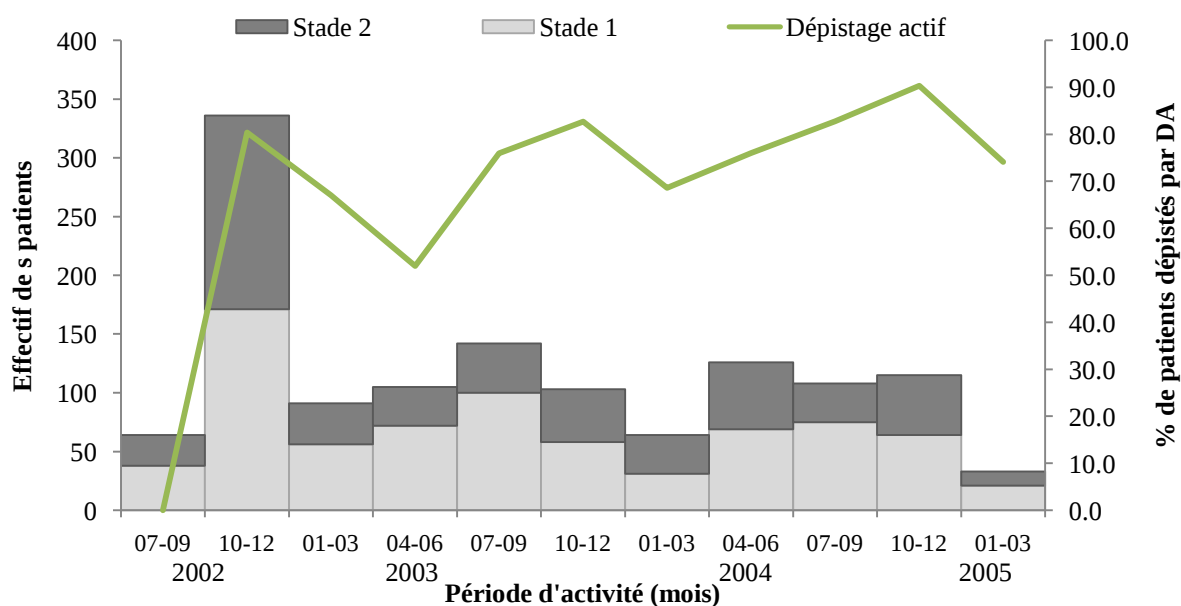


Diagramme 5 : Evolution de l'effectif des 1287 patients dépistés par stade et par trimestre à Nkayi au Congo (2002-2005)

Tableau 14 : Efficacité des traitements pour les 755 patients diagnostiqués en S1 à Nkayi au Congo, résultats exprimés en pourcentage

	P 7 (n=746)	Inconnu (n=9)	TOTAL (n=755)
Guéri	11.7	-	11.5
Guérison probable	60.2	22.2	59.7
Mort	0.8	11.1	0.9
Rechute	2.5	-	2.5
Perdu de vue	24.8	-	24.5
Inconnu	-	66.7	0.8
	100	100	100

Tableau 15 : Efficacité des traitements pour les 532 patients diagnostiqués en S2 à Nkayi au Congo, résultats exprimés en pourcentage

	M 3-3 (n=193)	D 400-14 (n=271)	D+N (n=52)	Inconnu (n=16)	TOTAL (n=532)
Guéri	34.7	4.8	-	-	15.0
Guérison probable	38.9	64.2	76.9	18.8	54.9
Mort	6.2	3.0	1.9	25.0	4.7
Rechute	19.7	4.1	-	-	9.2
Perdu de vue	0.5	24.0	21.2	-	14.5
Inconnu	-	-	-	56.2	1.7
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

C- Le projet « Mossaka » (2003-2005)

Le programme MSF dans la province de Mossaka est à l'origine du dépistage et du traitement de 685 patients sur une période de 18 mois, de juillet 2003 à mars 2005 (Diagramme 6). Ce projet se caractérise par la forte proportion de S1 (66.9%) due à l'activité des foyers de trypanosomiase et à la définition du S1 assez large (annexe 17) avec 14.8% des patients en S1 qui présentent une cellulorachie entre 6 et 10 GB/mm³ (Tableau 16). La progression de l'activité représentée sur le diagramme 6 semble montrer un lien direct entre la proportion de DA et le nombre de patients dépistés par période. A la fin du programme, le foyer paraît encore très actif : les S1 représentent 81% des cas. De façon différente de la plupart des autres projets, le SR est équivalent entre les S1 et les S2 ($p=0.70$) ainsi que l'âge moyen ($p=0.15$ au test de l'ANOVA). De manière plus classique, la proportion de S1 dépistée par DA est plus importante ($p<10^{-5}$) à l'inverse des rechutes qui sont plus fréquemment diagnostiquées en S2 ($p<10^{-5}$). La PG est largement plus rentable pour les S2 ($p<10^{-5}$) et les tests sanguins sont aussi peu performants quel que soit le stade ($p=0.92$)⁴⁸. Les S1 ont reçu 7 jours de pentamidine et la durée du projet (21 mois) ne permet pas d'avoir de patients guéris avec certitude (voir définitions annexe 21) mais des patients dont la guérison est probable (GP), devant l'absence de rechute au dernier contrôle effectué. Le taux de réussite au traitement est de 95.5%. Les patients S2 ont reçu très majoritairement de l'éflornithine pendant 14 jours (83.7%) avec un taux de guérison à 91.3%. Les patients ayant reçu du mélarsoprol (M 3-3 et M 10) ont des taux de rechutes très élevés, 42.7% pour le M3-3 et 100% pour le M 10. Devant ce qui semble être un foyer de forte résistance, les équipes de terrain ont abandonné le mélarsoprol moins d'un mois après le début du programme [40].

⁴⁸ Les tests sanguins utilisés sont le Woo test et le Quantity Buffy Coat test (QBC test ; ce dernier test est pourtant réputé pour sa grande sensibilité. La faible performance des tests à Mossaka est peut-être à rapporter à la qualité des données, des réactifs ou à la compétence des biologistes.

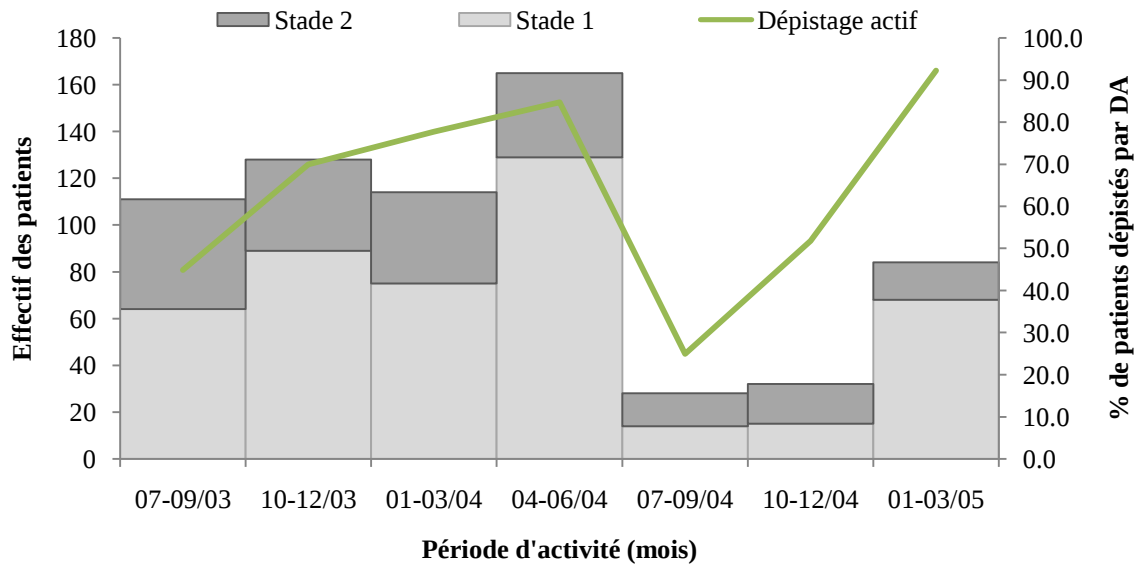


Diagramme 6 : Evolution de l'effectif des 684⁴⁹ patients dépistés par stade et par trimestre à Mossaka au Congo (2003-2005)

Tableau 16 : Caractéristiques générales des 685 patients par stade au diagnostic à Mossaka au Congo (2003-2005)

	n=	S1 (n=458)	S2 (n=227)
Sex Ratio	678	1.0	1.1
Médiane Age (EIQ)	684	29 (16-45)	26 (16-40)
Dépistage actif (%)	629	76.4	52.9
Nouveaux cas (%)	643	99.8	78.4
Trypanosome dans les ganglions (%)	685	18.1	40.5
Trypanosome dans le sang (%)	510	29.3	28.9
Trypanosome dans le LCR (%)	685	-	58.1
Cellulorachie (%)	685		
≤5		84.5	0.4
6-20		14.8	23.8
21-100		-	32.6
>100		-	41.0
inconnu		0.7	2.2

⁴⁹ Un patient ne présente pas de date de dépistage.

Tableau 17 : Efficacité des traitements pour les 458 patients diagnostiqués en S1 à Mossaka au Congo (2003-2005), résultats exprimés en pourcentage

	P 7 (n=446)	M 3-3 (n=1)	Inconnu (n=11)	TOTAL (n=458)
GP	71.7	-	45.5	71.0
Mort	0.7	-	-	0.7
Rechute	2.7	-	-	2.6
Perdu de vue	24.9	100.0	-	24.5
Inconnu	-	-	54.5	1.3
	100.0	100.0	100.0	100.0

Tableau 18 : Efficacité des traitements pour les 227 patients diagnostiqués en S2 à Mossaka au Congo (2003-2005), résultats exprimés en pourcentage

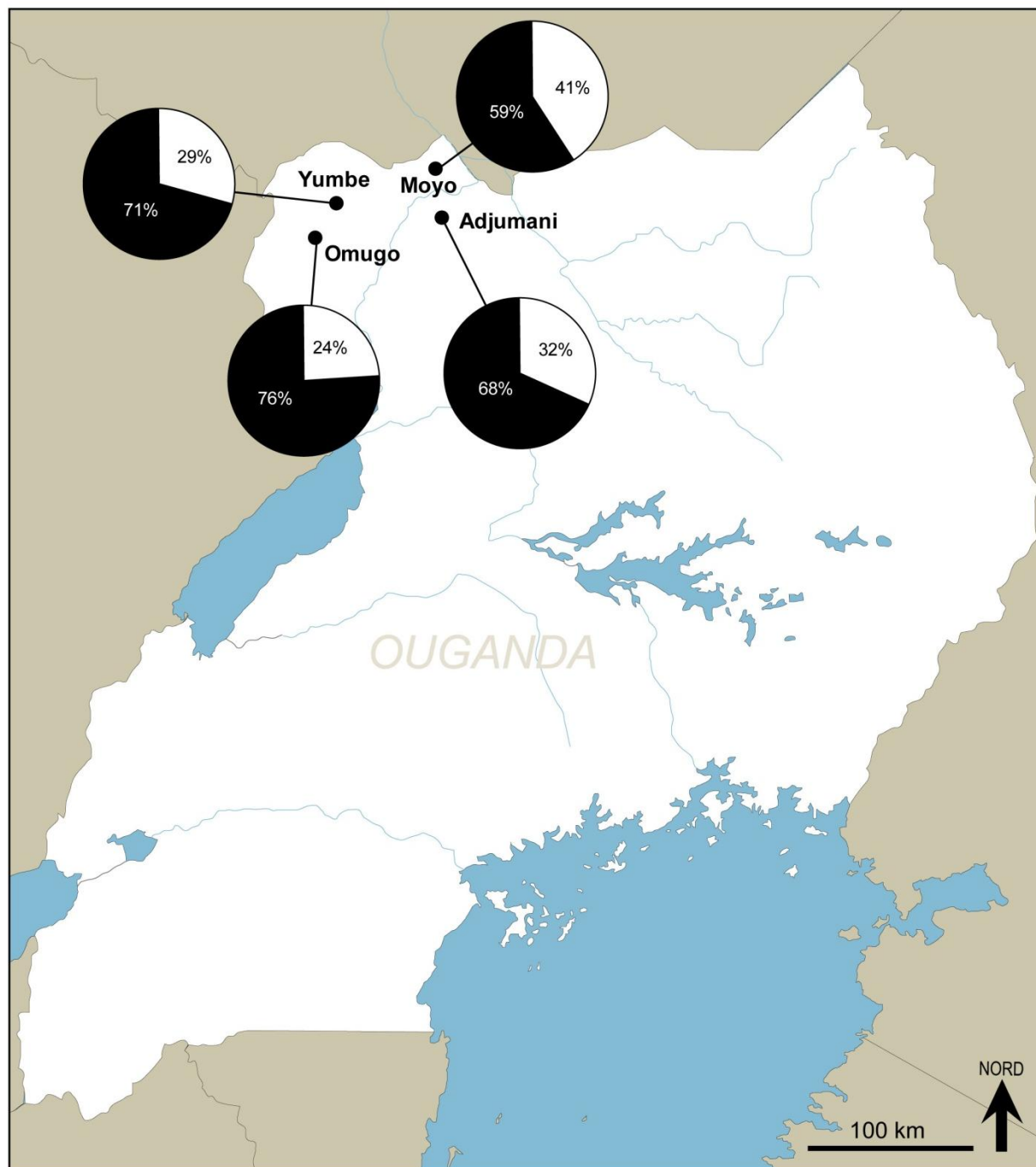
	M 3-3 (n=22)	M 10 (n=8)	D 400-14 (n=190)	P 7 (n=1)	Inconnu (n=6)	TOTAL (n=227)
GP	50.0	-	71.6	100.0	-	65.2
Mort	-	12.5	1.6	-	-	1.8
Rechute	36.4	75.0	5.3	-	-	10.6
Perdu de vue	13.6	12.5	21.1	-	-	19.4
Inconnu	-	-	0.5	-	100.0	3.1
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

XII- Annexe 12: Analyse générale des programmes MSF de lutte contre la THA en Ouganda (1986-2002).

Dans les années 1980 la guerre civile a mené l'Ouganda à une crise des systèmes de santé et des programmes de contrôle de la THA ainsi qu'à des migrations de population du nord de l'Ouganda vers la zone frontalière du sud Soudan, où la THA y est endémique. Pendant cette absence des Ougandais, l'abandon des zones de culture a permis la prolifération des mouches tsé-tsé. De plus, après le retour des Ougandais ce fut aux Soudanais de se réfugier en Ouganda pour fuir la guerre civile, transportant les souches parasitaires de part et d'autre de la frontière.

En 1987, MSF France prend l'initiative de soutenir le Ugandan National Sleeping Sickness Control Program (NSSCP) à Moyo. Depuis, l'ONG a été en permanence impliquée dans les activités de contrôle de la THA dans la région du West Nile au nord-ouest du pays, dans les districts d'Adjumani en 1991, d'Arua en 1995 (Omugo), et de Yumbe en 2000[47].

Répartition par stade des cas de Trypanosomiase Humaine Africaine des projets MSF en Ouganda entre 1986 et 2002



Diagnostic

□ Stade 1

● Projet MSF

■ Stade 2

Source: MSF

Figure 3 : Carte de la répartition par stade des cas de THA des projets MSF en Ouganda entre 1986 et 2002

A- Le projet « Moyo » (1986-2000)

La province de Moyo a accueilli les équipes MSF depuis le milieu des années 1980 jusqu'en 2000 mais les données de suivi des patients ne sont disponibles qu'à partir de 1994⁵⁰ (Diagramme 7). Mis à part en 1999⁵¹, les patients ont été majoritairement diagnostiqués en S2 (59.2% du total des cas). Le SR est comparable dans les 2 groupes ($p=0.14$) ainsi que la médiane des âges⁵² (Tableau 19). Les patients S1 sont dépistés plus souvent par DA que les S2 ($p<10^{-5}$) et les S2 sont plus souvent diagnostiqués en rechute ($p<10^{-3}$). Le parasite est retrouvé de façon similaire en S1 et en S2 lors de la PG ($p=0.58$) mais est plus fréquemment retrouvé lors des tests sanguins en S1 ($p<10^{-5}$). Les analyses du LCR des patients reportées dans le tableau 19 sont cohérentes avec la définition des stades (annexe 17). Les tableaux 20 et 21 tentent de représenter l'efficacité des traitements reçus par les patients en fonction de leur stade mais le fort taux de PDV ($>70\%$ dans les 2 groupes) et l'absence suspecte de décès dans les suites du traitement par mélarsoprol nous laisse croire à la mauvaise qualité de la notification des informations de suivi. En réalité, ce sont les données de plusieurs milliers de patients traités par MSF à Moyo qui sont manquantes.

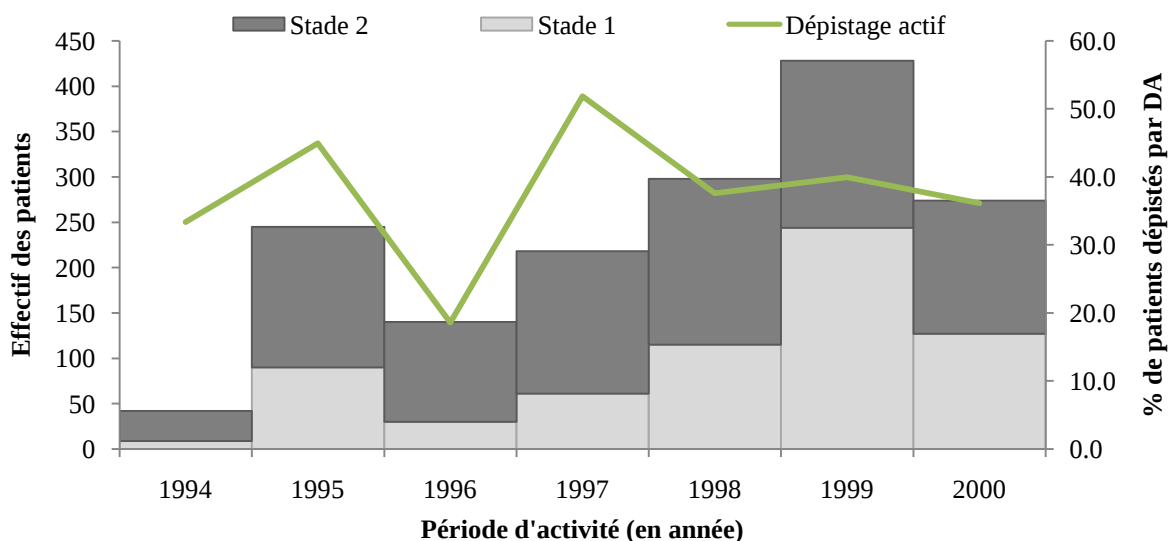


Diagramme 7 : Evolution de l'effectif des 1679 patients dépistés par stade et par année à Moyo en Ouganda (1994-2000)

⁵⁰ Le logiciel de suivi des patients atteints de THA développé par Epicentre (Epitryps®) pour MSF a été fourni aux équipes de terrain fin 1994.

⁵¹ Les S1 représentent 57.0% des 428 cas dépistés en 1999.

⁵² $p=0.47$ au test de l'ANOVA.

Tableau 19 : Caractéristiques générales des 1679 patients par stade au diagnostic à Moyo en Ouganda (1994-2000).

	n=	S1 (n=685)	S2 (n=994)
Sex Ratio	1679	0.8	1.0
Médiane Age (EIQ)	1678	22 (12-35)	23 (15-32)
Dépistage actif (%)	1679	59.9	23.9
Nouveaux cas (%)	1679	100.0	98.3
Trypanosome dans les ganglions (%)	1679	72.1	73.3
Trypanosome dans le sang (%)	456	99.0	56.2
Trypanosome dans le LCR (%)	1679	0.0	62.2
Cellulorachie (%)	1679		
≤5		96.9	0.8
6-20		0.0	17.7
21-100		-	33.3
>100		-	48.0
inconnu		3.1	0.2

Tableau 20 : Efficacité des traitements pour les 685 patients diagnostiqués en S1à Moyo en Ouganda (1994-2000), résultats exprimés en pourcentage

	P 10 (n=684)	Inconnu (n=1)	TOTAL (n=685)
Guéri	0.1	-	0.1
Guérison probable	25.1	-	25.1
Rechute	0.7	-	0.7
Perdu de vue	73.9	-	73.9
Inconnu	0.1	100.0	0.1
	100.0	100.0	100.0

Tableau 21 : Efficacité des traitements pour les 994 patients diagnostiqués en S2à Moyo en Ouganda (1994-2000), résultats exprimés en pourcentage

	M 3-3 (n=992)	Inconnu (n=2)	TOTAL (n=994)
Guéri	1.2	-	1.2
Guérison probable	20.4	50.0	20.4
Rechute	1.2	-	1.2
Perdu de vue	77.2	50.0	77.2
	100.0	100.0	100.0

B- Le projet « Adjumani » (1991-2001)

Les données disponibles attestent que 5582 patients atteints de THA ont été traités pendant la période 1991 à 2001 dans la province d'Adjumani (Diagramme 8). Les S1 représentent près de 1/3 des patients et se répartissent essentiellement sur les années 1992 à 1995, laissant à penser que les foyers sont moins actifs à partir de 1996, les S2 représentant 85.9% des cas entre 1996 à 2001. Les années 1992 à 1994 représentent les 2/3 des patients traités et 77% des patients en S1 puis l'activité est ensuite constamment en baisse laissant de bonnes raisons de croire au contrôle de la maladie.

Le tableau 22 nous montre que la proportion de femmes est plus forte en S1 qu'en S2 ($p < 10^{-5}$) et que l'âge moyen est très inférieur chez les S1 ($p < 10^{-5}$, test de l'ANOVA). Les patients en S2 sont bien plus rarement dépistés en DA ($p < 10^{-5}$) et sont plus souvent diagnostiqués au stade de rechutes ($p < 10^{-5}$). Par ailleurs, les S2 ont des PG plus souvent positives ($p < 10^{-5}$) et à l'inverse proportionnellement moins de tests sanguins où le trypanosome est isolé ($p < 10^{-5}$). Ces données sont conformes aux données globales, moyenne des données agrégées des 18 projets. Les analyses de LCR reportées dans le tableau 22 sont en accord avec la définition des stades en Ouganda (annexe 17)

Les S1 ont été traités par P 10 ($n=717$) avec un taux de réussite de 95.7% (Tableau 23) à moduler du fait d'un taux de PDV important à 40.3%. Les S2 ont principalement reçu du M 3-3 (Tableau 24) avec un taux de réussite de 89.7%, ($n=1461$). Le suivi rapporté des patients est tout aussi médiocre avec un taux de PDV à 39.4%. Les patients S2 qui ont reçu le D 400-7 ($n=70$) ont un taux de rechute au traitement très élevé à 20%. La proportion de nouveaux patients traités par D 400-7 est de 97.1%, comparable à celle des patients traités par M 3-3 ($p=0.90$) mais l'efficacité du D 400-7 est moindre à 77.3% ($p=0.001$) malgré un meilleur suivi ($p < 10^{-5}$). Des études postérieures attesteront de l'insuffisance d'efficacité du schéma D 400-7 [42]. Remarquons ici que les patients sans traitement et qui ont été suivis sont morts, quel que soit leur stade.

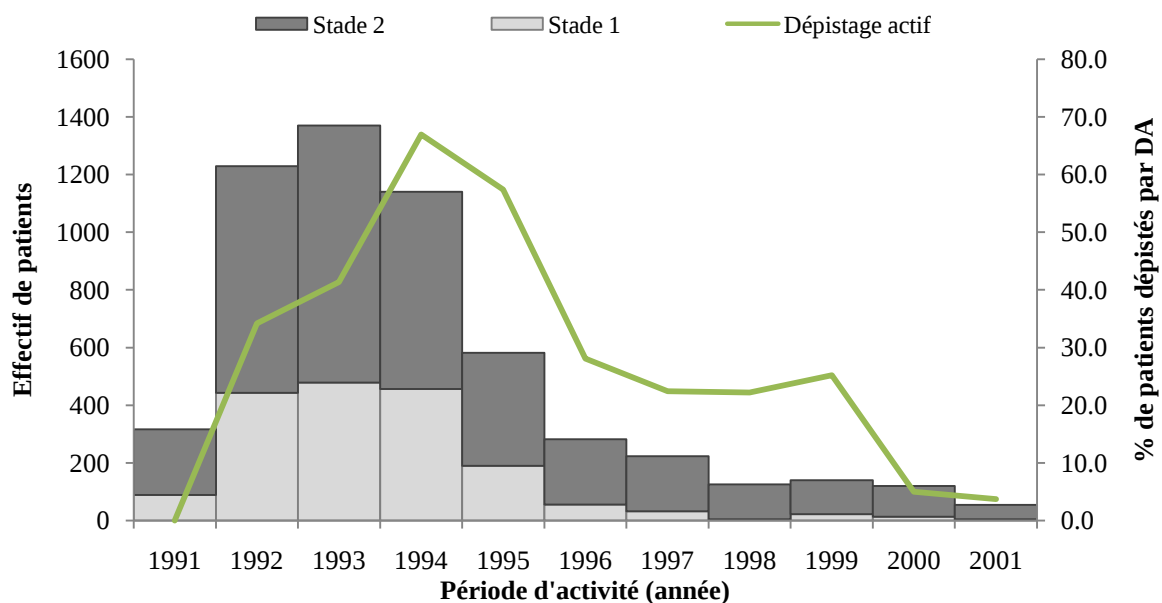


Diagramme 8 : Evolution de l'effectif des 5582 patients dépistés par stade et par année à Adjumani en Ouganda (1991-2001)

Tableau 22 : Caractéristiques générales des 5582 patients par stade au diagnostic, à Adjumani en Ouganda (1991-2001)

	n=	S1 (n=1787)	S2 (n=3795)
Sex Ratio	5575	0.7	0.9
Médiane Age (EIQ)	5566	19 (12-28)	23 (15-32)
Dépistage actif (%)	5557	58.9	0.3
Nouveaux cas (%)	5512	98.6	96.9
Trypanosome dans les ganglions (%)	5582	59.3	68.6
Trypanosome dans le sang (%)	1917	82.7	55.2
Trypanosome dans le LCR (%)	5582	0.2	49.5
Cellulorachie (%)	5582		
≤5		93.8	2.5
6-20		0.1	28.6
21-100		0.2	33.4
>100		0.0	35.3
inconnu		2.9	0.3

Tableau 23: Efficacité des traitements pour les 1787 patients diagnostiqués en S1à Adjumani en Ouganda (1991-2001), résultats exprimés en pourcentage

	P 10 (n=1777)	M 3-3 (n=1)	PDT (n=8)	Inconnu (n=1)	TOTAL (n=1787)
Guéri	14.4	-	-	-	14.3
Guérison probable	42.7	100.0	-	-	42.5
Mort	0.8	-	25.0	-	0.9
Rechute	1.8	-	-	-	1.8
Perdu de vue	40.3	-	-	-	40.1
Inconnu	-	-	75.0	100.0	0.4
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tableau 24 : Efficacité des traitements pour les 3795 patients diagnostiqués en S2 à Adjumani en Ouganda (1991-2001), résultats exprimés en pourcentage.

	M 3-3 (n=3705)	D 400-7 (n=70)	P 10 (n=1)	PDT (n=7)	Inconnu (n=12)	TOTAL (n=3795)
Guéri	11.5	24.3	-	-	-	11.7
Guérison probable	42.8	48.6	-	-	8.3	42.7
Mort	5.1	1.4	100.0	14.3	16.7	5.1
Rechute	1.2	20.0	-	-	-	1.5
Perdu de vue	39.4	5.7	-	-	16.7	38.7
Inconnu	-	-	-	85.7	58.3	0.3
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

C- Le projet « Omugo » (1995-2002)

Le programme MSF dans la province d'Omugo a permis de traiter 3460 patients (Diagramme 9) dont 76% de S2 (Tableau 25) sur une période de 8 ans, de 1995 à 2002. La proportion de S1 est restée quasi constante jusqu'en 2001 (24.3% de moyenne) avant de baisser la dernière année du projet (16% des cas) laissant penser à une diminution d'activité des foyers. Le pourcentage de patients dépistés par DA semble suivre l'effectif des cas dépistés (Diagramme 9). Comme dans la plupart des projets MSF, les patients dépistés en S1 sont plus souvent des femmes que les S2 ($p=0.003$) et l'âge moyen des S1 est significativement inférieur à celui des S2 ($p<10^{-5}$ au test de Wilcoxon). Les S2 sont moins souvent dépistés par DA que les S1 ($p<10^{-5}$) et plus fréquemment diagnostiqués au stade « rechute » ($p<10^{-5}$). La PG est positive chez environ 1/3 des patients quel que soit le stade ($p=0.34$). Le trypanosome est isolé plus souvent dans le sang des S1 ($p<10^{-5}$). La PL retrouve le parasite chez 73.0% des S2 ; la cellulorachie est conforme à la définition des stades en Ouganda (annexe 17). Les S1 ont été traités par 10 jours de pentamidine (Tableau 26). Le taux de guérison sur l'ensemble du programme a été de 92.5%, tous patients confondus (nouveaux patients et rechutes). Le taux d'échec à P 10 est plus élevé à Omugo que dans l'ensemble des autres projets ($p=0.004$), du fait d'un taux de rechute presque deux fois plus élevé à Omugo⁵³. L'apparition d'une résistance parasitaire peut être évoquée. Notons ici que les 3 patients S1 n'ayant pas reçu de traitements sont tous décédés. Le tableau 27 reporte les différents traitements donnés aux patients en S2. Les nouveaux cas ($n=1781$) ont reçu à 89.6% du M 3-3, les patients en rechute ($n=847$) ont reçu à 53.3% du M-3-3 et à 33.8% du D 400-7. Le taux d'échec au M 3-3 est très élevé (43.6%), tous patients confondus. Les patients diagnostiqués en rechute ($n=789$), présentent un taux d'échec au M3-3 de 80.8%, bien plus élevé que pour les nouveaux patients (33.8%, $p<10^{-5}$) [48]. Comme l'illustre le tableau 27, l'efficacité du D 400-7 est bien supérieure au M 3-3 pour le traitement des S2 diagnostiqués en rechute ($p<10^{-5}$)⁵⁴. Ces résultats vont à l'opposé de ceux retrouvés à Adjumani, province ougandaise voisine. L'hétérogénéité des projets dans le temps et dans leur stratégie peut être évoquée ainsi que d'éventuelles différences en de niveau de résistance au mélarsozol ; Omugo est un foyer classique de résistance au mélarsozol. Les analyses d'efficacité des traitements n'ont d'intérêt que dans le cadre d'analyse multivariée ou d'analyse de survie.

Les associations à base de mélarsozol (M+N, D+M) ont été données à 43 patients avec des taux d'échec particulièrement élevés (33.3% et 20%) et notamment une mortalité majeure

⁵³ Taux de rechute à Omugo= 6.9% vs 3.5% en moyenne pour les autres projets ($n=2298$).

⁵⁴ L'efficacité du D 400-7 est renforcée par le meilleur suivi des patients S2 en rechute sous D 400-7 ($p<10^{-5}$).

dans les suites du traitement (15.9% et 20%). Le D+N donné à un nombre restreint de patients (n=23) présente une efficacité très prometteuse à 93.1% pour les nouveaux cas (n=16) et 100% pour les rechutes (n=6). Les 12 patients S2 qui n'ont pas pu bénéficier de traitement sont tous morts.

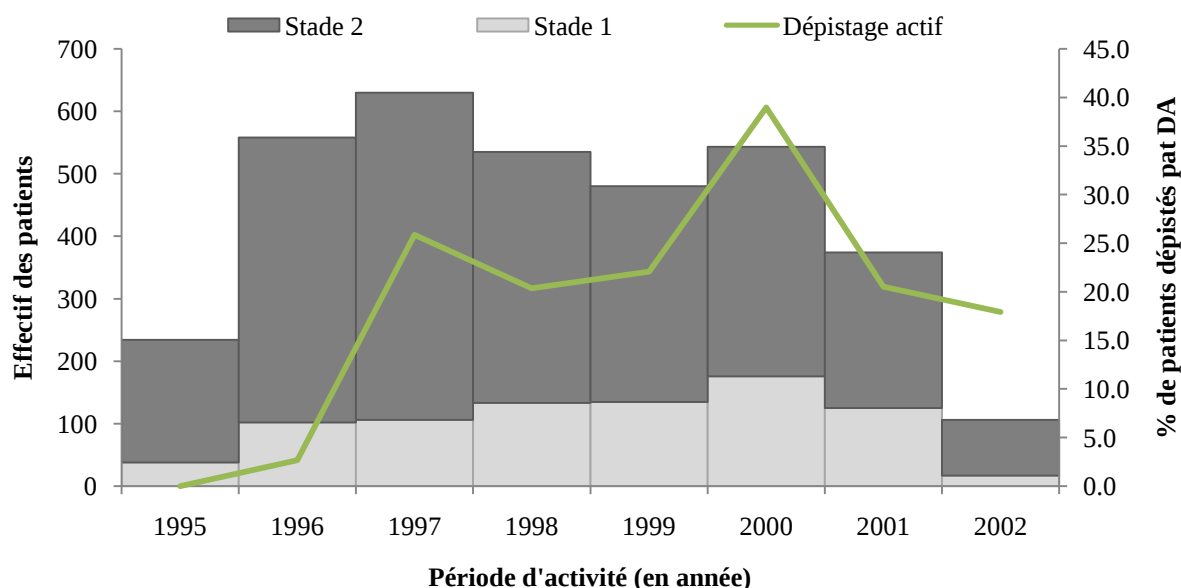


Diagramme 9 : Evolution de l'effectif des 3460 patients dépistés par stade et par année à Omugo en Ouganda (1995-2002)

Tableau 25 : Caractéristiques générales des 3460 patients par stade au diagnostic à Omugo en Ouganda (1995-2002)

	n=	S1 (n=832)	S2 (n=2628)
Sex Ratio	3459	0.8	1.1
Médiane Age (EIQ)	3459	21 (12-32)	24 (16-34)
Dépistage actif (%)	3460	42.4	13.2
Nouveaux cas (%)	3460	98.2	67.8
Trypanosome dans les ganglions (%)	3460	33.3	31.5
Trypanosome dans le sang (%)	2355	83.8	29.0
Trypanosome dans le LCR (%)	3460	-	73.0
Cellulorachie (%)	3460		
≤5		96.0	1.0
6-20		-	13.2
21-100		0.9	30
>100		-	55.6
inconnu		4.0	0.2

Tableau 26 : Efficacité des traitements pour les 832 patients diagnostiqués en S1 à Omugo en Ouganda (1995-2002), résultats exprimés en pourcentage

	P 10 (n=829)	PDT (n=3)	TOTAL (n=832)
Guéri	48.7	-	48.6
Guérison probable	33.7	-	33.5
Mort	0.5	100.0	0.8
Rechute	6.2	-	6.1
Perdu de vue	11.0	-	10.9
	100.0	100.0	100.0

Tableau 27 : Efficacité des traitements pour les 2628 patients diagnostiqués en S2 à Omugo en Ouganda (1995-2002), résultats exprimés en pourcentage

	M 3-3 (n=2048)	D 400-7 (n=315)	D 400-14 (n=82)	P 10 (n=59)	M+N (n=69)	D+M (n=20)	D+N (n=23)	PDT (n=12)	TOTAL (n=2628)
Guéri	30.1	68.9	23.2	47.5	63.8	70.0	69.6	-	36.6
GP	19.7	12.1	57.3	8.5	2.9	10.0	21.7	-	18.8
Mort	8.4	6.0	6.1	1.7	15.9	20.0	4.3	100.0	8.6
Rechute	30.1	8.9	1.2	42.4	17.4	-	-	-	26.0
PDV	11.7	4.1	12.2	-	-	-	4.3	-	10.0
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

D- Le projet « Yumbe » (2000-2001)

Après la division de la province d'Omugo en 2 provinces (Omugo au sud et Yumbe au nord) en 2000, 95 patients ont été diagnostiqués et traité sur une période de 15 mois (Diagramme 10) dans la nouvelle province de Yumbe, essentiellement par DP⁵⁵. Le SR (Tableau 28) est équivalent quel que soit le stade ($p=0.13$) ainsi que l'âge moyen ($p=0.92$ ⁵⁶). La proportion de nouveaux cas est plus importante en S1 ($p=0.001$). La PG retrouve le trypanosome de manière équivalente quel que soit le stade ($p=0.09$) à l'inverse du test sanguin qui est plus contributif chez les S1 ($p<10^{-5}$). Les analyses de LCR reportées dans le tableau 28 sont en accord avec la définition des cas en Ouganda⁵⁷ (annexe 17). Les 28 S1 ont été traités par P 10. Les nouveaux cas S2 ($n=47$) ont reçu pour la plupart du M 3-3 (95.5%) et les rechutes S2 ($n=20$) du D 400-7 à 91.3%. La faible durée du programme MSF dans la province de Yumbe ne nous autorise pas à réaliser des analyses d'efficacité de traitement.

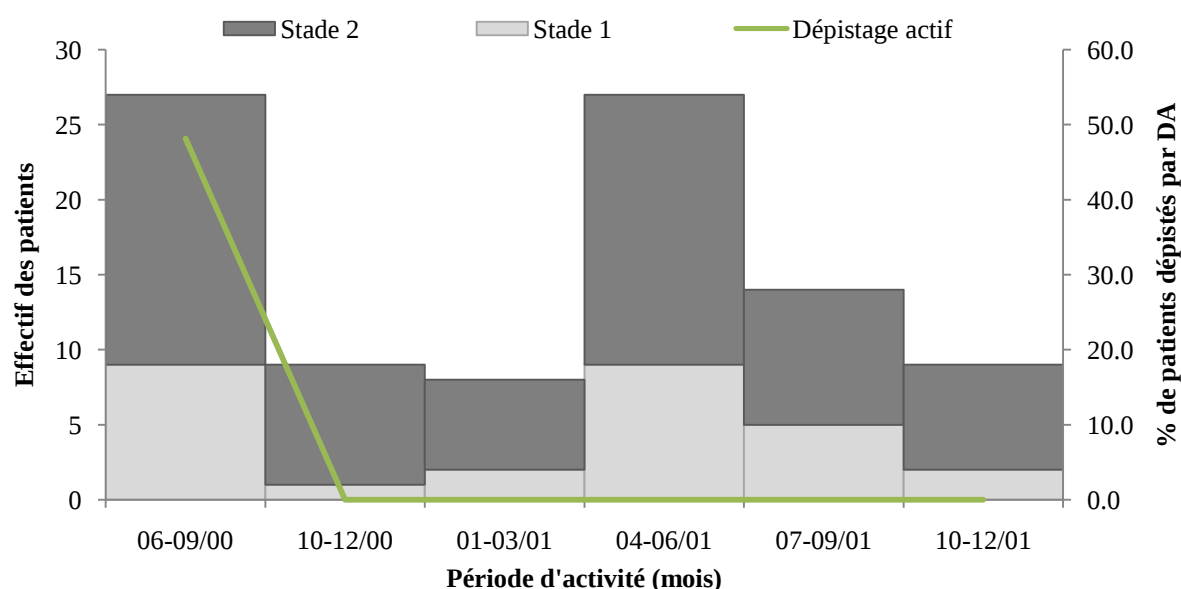


Diagramme 10 : Evolution de l'effectif des 95 patients dépistés par stade et par trimestre à Yumbe en Ouganda (2000-2001)

⁵⁵ 86% des patients ont été dépisté par DP. Cette proportion est équivalente pour les 2 stades (p exact de Fisher=0.14).

⁵⁶ Test d'analyse de variance ou test de l'ANOVA.

⁵⁷ A noter que la cellulorachie d'un S1 est de 64 GB/mm³. Ce patient a été traité à la pentamidine et suivi 12 mois sans rechute ni décès. Il s'agit probablement d'une mauvaise notification de la cellulorachie.

Tableau 28 : Caractéristiques générales des 95 patients par stade au diagnostic à Yumbe en Ouganda (2000-2001)

	n=	S1 (n=28)	S2 (n=67)
Sex Ratio	95	0.8	1.5
Médiane Age (EIQ)	95	28 (12.5-38)	23 (15-38)
Dépistage actif (%)	94	21.4	10.4
Nouveaux cas (%)	95	100.0	70.1
Trypanosome dans les ganglions (%)	95	25.0	43.3
Trypanosome dans le sang (%)	59	100.0	28.9
Trypanosome dans le LCR (%)	95	0.0	61.2
Cellulorachie (%)	95		
≤5		96.4	-
6-20		-	22.4
21-100		3.6	20.9
>100		-	56.7
inconnu		-	-

XIII- Annexe 13: Analyse générale des programmes de lutte contre la THA en République Centrafricaine, province de Haut Mbomou (2002- 2006)

Depuis 2001, en collaboration avec le PNLTHA de RCA, MSF Espagne a mis en place un projet d'appui pour diminuer la prévalence de la maladie dans la région de Haut Mbomou et améliorer la prise en charge des malades. Mais à cause de problèmes de sécurité rencontrés dans le pays, le travail ne s'est pas fait de manière continue. En effet une succession de coups d'état en 2001 puis en 2003 ont menés à de nombreux affrontements [49]. Le programme de Haut Mbomou a été fermé en juin 2006 alors qu'un autre projet a débuté à la même période et également coordonné par MSF Espagne à Batangafo. Ce dernier n'a pas été retenu dans notre étude car les données individuelles ont été notifiées de manière agrégée.

Répartition par stade des cas de Trypanosomiase Humaine Africaine
des projets MSF en République Centrafricaine entre 2001 et 2007

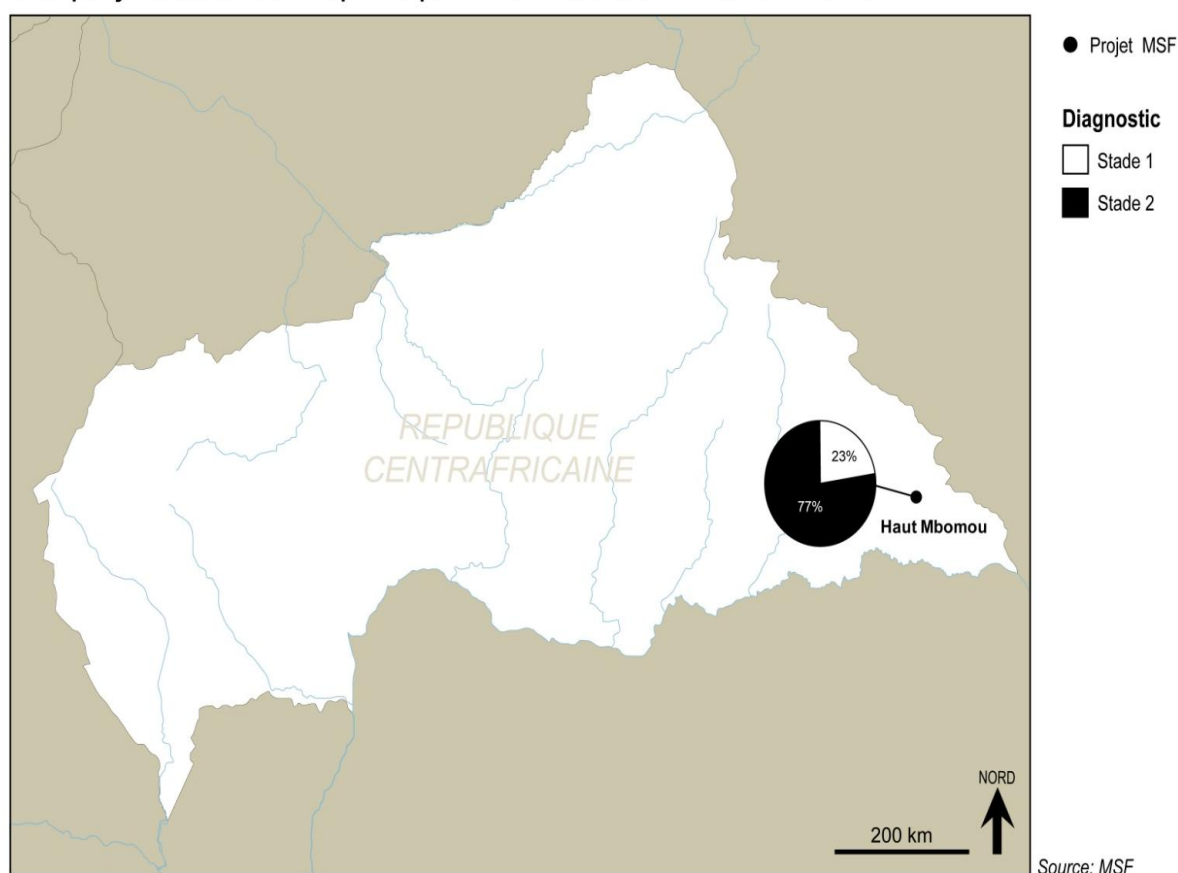


Figure 4 : Carte de la répartition par stade des cas de THA des projets MSF en RCA entre 2001 et 2007

Le programme MSF à Haut Mbomou s'est développé sur une période de 4 ans (2002-2006) pendant laquelle 1249 patients ont été diagnostiqués et traités. Dans cette province de République Centrafricaine, 77.2% des patients diagnostiqués étaient des S2. Le diagramme 11 montre que la proportion de S1 baisse rapidement après le 1^{er} semestre du projet. Les campagnes de DA, souvent pourvoyeuses en S1, ont été perturbées en 2002-2003 pour des raisons de sécurité des équipes. Comme le montre le tableau 29, le SR est plus faible pour les S1 que pour les S2 ($p < 10^{-2}$) ainsi que l'âge moyen ($p < 10^{-5}$ au test de Wilcoxon). De façon attendue, les S1 sont plus souvent diagnostiqués par DA que les S2 ($p < 10^{-5}$) et sont exclusivement des nouveaux patients contrairement aux S2 ($p < 10^{-5}$). Le parasite est plus fréquemment retrouvé dans le système hémolympatique des S1 ($p < 10^{-5}$). Les analyses de LCR exposées dans le tableau 29 corroborent la définition de stade pour ce projet (annexe 17). De manière surprenante, la proportion de S1 est particulièrement faible au vu de la définition du S1, beaucoup plus large que la majorité des autres projets. Cela laisse à penser que le foyer est peu actif. Les S1 ont reçu de la pentamidine selon 2 schémas, 7 et 10 jours (Tableau 30). Le taux de guérison est similaire dans les 2 groupes ($n=203$, $p=0.20$) ainsi que le taux de PDV ($p=0.20$). Les traitements pour le S2 ont été multiples (Tableau 31). Jusqu'en juin 2002, le M 10 est utilisé pour traiter à la fois les nouveaux cas et les rechutes puis le D 400-7 est aussi utilisé pour les rechutes. Après juin 2004, le D 400-14⁵⁸ devient le traitement pour les nouveaux S2 et le D 400-7 est utilisé seul pour les rechutes. Enfin, à partir d'août 2004, le D 400-14 est utilisé pour tous les cas. Quelques essais d'association (D+M et D+N) seront proposés en 2005. Le D 400-14 utilisé pour les cas initiaux et les rechutes est plus efficace que le D 400-7 utilisé uniquement pour les rechutes ($p < 10^{-3}$). En ne conservant que les rechutes pour l'analyse ($n=173$), le D 400-14 et le D 400-7 ont des efficacités similaires ($p=0.09$)⁵⁹. Le D 400-14 comparé au M 10 est bien plus efficace ($p < 10^{-5}$), d'autant plus que les deux ont été proposés quelque soit le type de diagnostic (initial /rechute). Le parasite paraît donc résistant au méfarsoprol (23.9% des cas rechutent), ce qui a obligé les équipes de terrain à changer leur stratégie, comme précisé ci-dessus. Notons cependant que le taux de PDV est plus important pour le D 400-14 que le M 10 ($p < 10^{-5}$), ce qui ne permet pas de conclure formellement ici quant à la supériorité du D 400-14 sur le M 10 à Haut Mbomou.

⁵⁸ Pour les patients ≤ 12 ans, le D 600-14 est administré.

⁵⁹ Le taux de PDV est inférieur pour le D 400-7 ($p=0.01$)

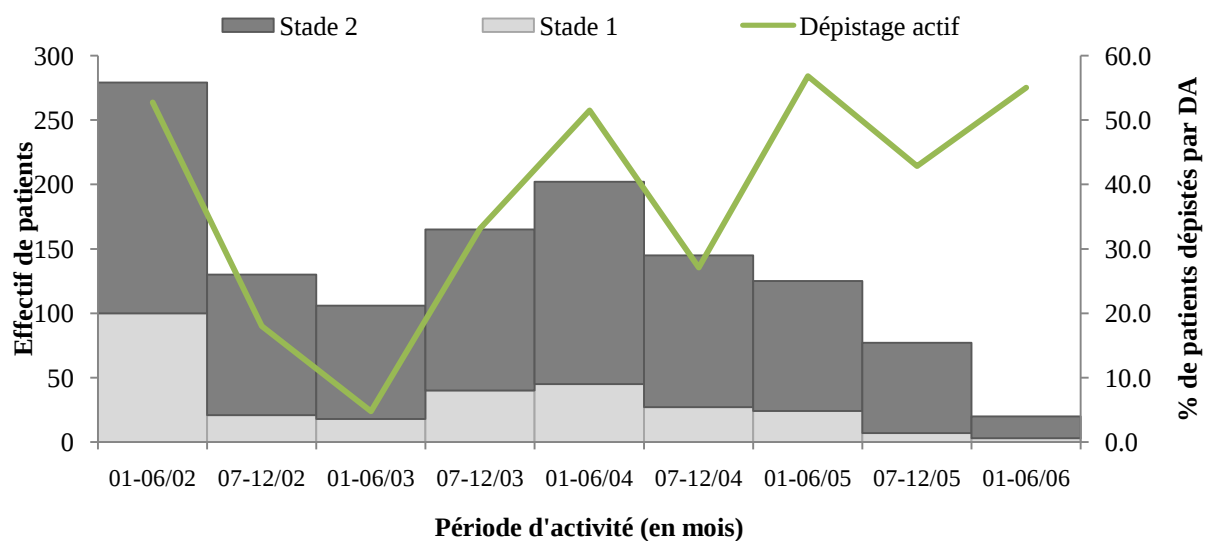


Diagramme 11 : Evolution de l'effectif des 1249 patients dépistés par stade et semestre à Haut Mbomou en République Centrafricaine (2002-2006)

Tableau 29: Caractéristiques générales des 1249 patients par stade au diagnostic à Haut Mbomou en RCA (2002-2006)

	n=	S1 (n=285)	S2 (n=964)
Sex Ratio	1249	0.9	1.3
Médiane Age (EIQ)	1247	22 (15-35)	29 (20-42)
Dépistage actif (%)	1233	58.1	33.5
Nouveaux cas (%)	1230	100.0	69.5
Trypanosome dans les ganglions (%)	1249	80.7	53.2
Trypanosome dans le sang (%)	506	65.5	11.1
Trypanosome dans le LCR (%)	1249	1.4	17.3
Cellulorachie (%)	1249		
≤5		59.3	0.5
6-20		39.3	20.6
21-100		0.4	40.4
>100		-	37.0
inconnu		1.1	1.5

Tableau 30 : Efficacité des traitements pour les 285 patients diagnostiqués en S1 à Haut Mbomou en RCA (2002-2006), résultats exprimés en pourcentage

	P 7 (n=155)	P 10 (n=128)	M 10 (n=2)	TOTAL (n=285)
Guéri	12.9	11.7	-	12.3
Guérison probable	48.4	48.4	50.0	48.4
Mort	0.6	-	-	0.4
Rechute	12.9	7.8	50.0	10.9
Perdu de vue	25.2	32	-	28.1
	100.0	100.0	100.0	100.0

Tableau 31 : Efficacité des traitements pour les 964 patients diagnostiqués en S2 à Haut Mbomou en RCA (2002-2006), résultats exprimés en pourcentage

	M 10 (n=514)	D 400-7 (n=283)	D 400-14 (n=124)	D 600-14 (n=23)	P 7 (n=1)	P 10 (n=2)	D+M (n=8)	D+N (n=3)	Inconnu (n=6)	TOTAL (n=964)
Guéri	10.9	14.5	-	-	-	50.0	-	-	-	7.8
GP	35.8	41.1	57.6	43.5	100.0	-	62.5	-	-	42.9
Mort	4.7	5.6	2.1	-	-	-	-	-	50.0	4.1
Rechute	23.9	7.3	1.1	4.3	-	-	-	-	-	14.1
PDV	24.7	31.5	39.2	52.2	-	50.0	37.5	100.0	-	30.7
PDT	-	-	-	-	-	-	-	-	33.3	0.4
Inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	16.7	0.1
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

XIV- Annexe 14 : Analyse générale des programmes MSF de lutte contre la THA en République Démocratique du Congo (2003-2008).

Suite à plusieurs missions exploratoires menées en 2003 et en accord avec les responsables du PNLTHA, MSF France a décidé de mettre en place des activités de lutte contre la THA dans le nord ouest du pays sur le site de Botetenza [50].

Durant cette même année, une autre mission a été envoyée sur le territoire d'Isangi. En trois jours, cette mission conduite par MSF Belgique, a diagnostiqué 49 cas de THA parmi 824 personnes examinées. Cette prévalence aux environs de 6% montre une activité très élevée sachant que la THA est considérée comme endémique à partir de 1% de prévalence. C'est ainsi qu'est né le programme MSF à Isangi [51].

Le dernier projet implanté en RDC est récent, il est en place depuis 2007. Il a été ouvert par MSF suisse dans la région de Doruma.

Répartition par stade des cas de Trypanosomiase Humaine Africaine des projets MSF en République Démocratique du Congo entre 2003 et 2007

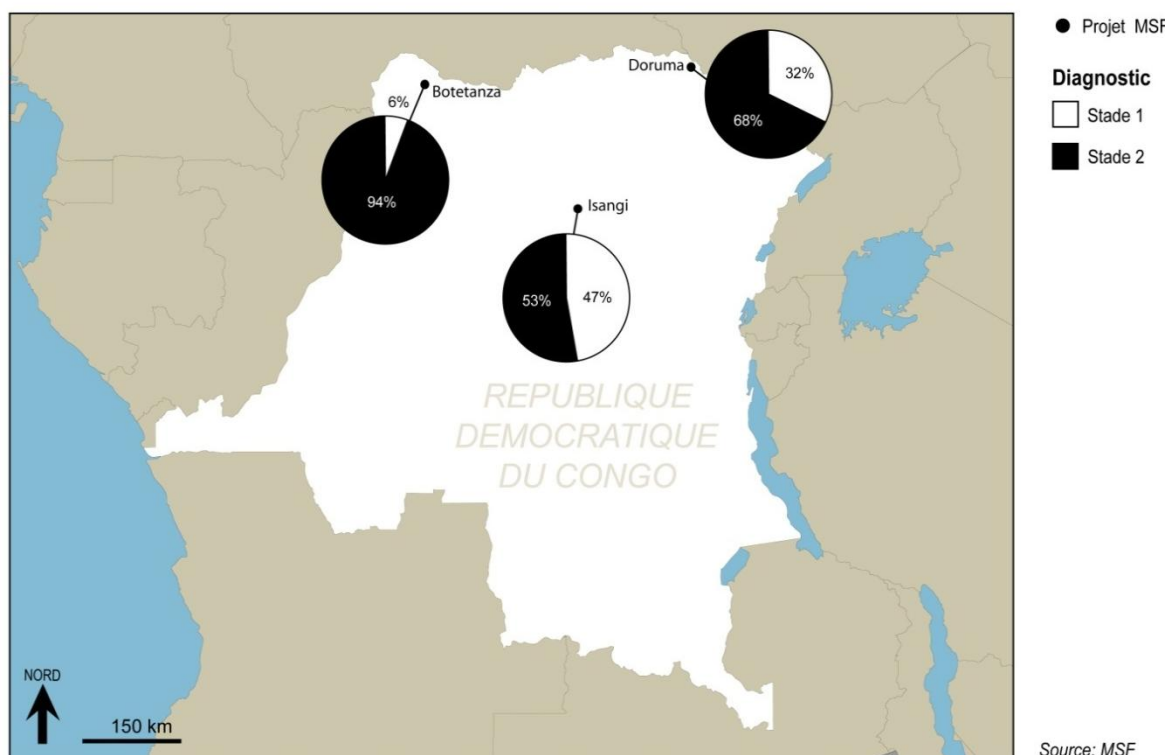


Figure 5 : Carte de la répartition par stade des cas de THA des projets MSF en RDC entre 2003 et 2007.

A- Le projet « Botetenza » (2004)

Dans la province de Botetenza, le programme MSF s'est développé sur une période de 10 mois, de mars à décembre 2004. L'activité a été très irrégulière comme le montre le diagramme 12. L'effectif très faible de S1 (n=7) ne permet pas de réaliser d'analyses épidémiologiques fiables (Tableau 32). Les patients en S2 ont des tests diagnostiques peu contributifs comparés à moyenne des autres projets⁶⁰. La qualité de la notification des données, la sensibilité des examens sanguins utilisés⁶¹, la qualité des réactifs et du matériel (microscope) ou la compétence des biologistes peuvent être remises en question.

Les patients S1 ont tous reçu 8 jours de pentamidine et les patients en S2 ont majoritairement reçu du M 10 (79.3%) et du D 400-14 (18.9%). Cependant, la durée du projet nous empêche de réaliser une analyse de l'efficacité des traitements reçus par les S2 puisque la guérison est définie par un suivi de 22 mois au moins.

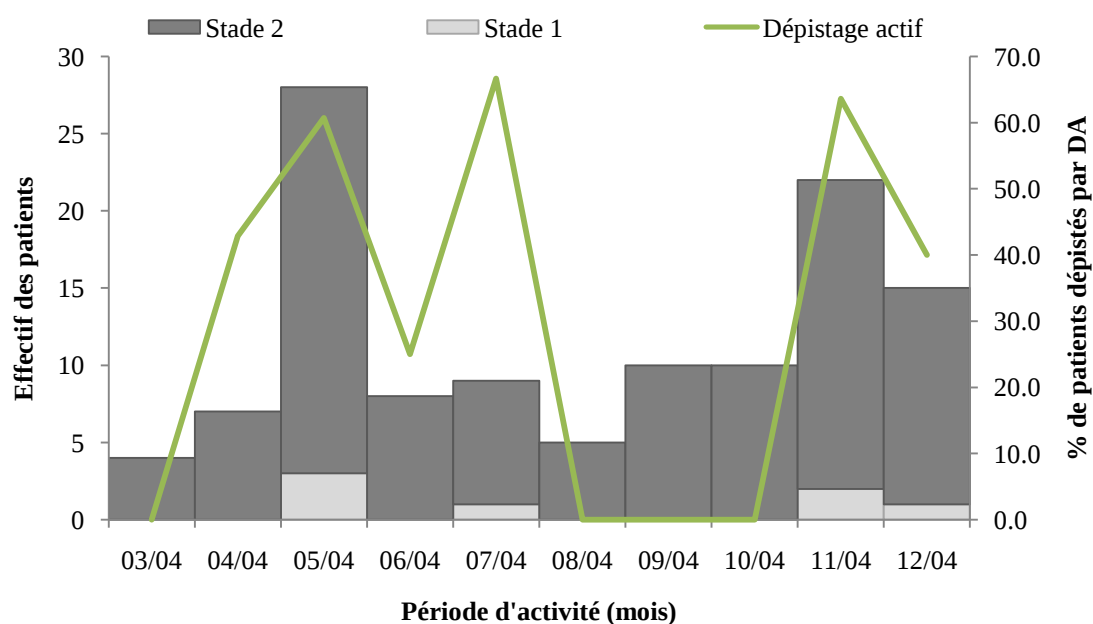


Diagramme 12 : Evolution de l'effectif des 118 patients dépistés par stade et par mois à Botetenza en République Démocratique du Congo (2004)

⁶⁰ $p=0.002$ pour la PG et $p<10^{-5}$ pour le test sanguin.

⁶¹ Le test sanguin utilisé est le Woo test (détail de la technique, annexe 9).

Tableau 32 : Caractéristiques générales des 118 patients par stade au diagnostic à Botetenza en RDC (2004)

	n=	S1 (n=7)	S2 (n=111)
Sex Ratio	118	0.2	1.3
Médiane Age (EIQ)	118	20 (13-38)	31 (19-42)
Dépistage actif (%)	118	100.0	36.9
Nouveaux cas (%)	118	100.0	83.8
Trypanosome dans les ganglions (%)	118	42.9	39.6
Trypanosome dans le sang (%)	71	100.0	17.9
Trypanosome dans le LCR (%)	118	0.0	30.6
Cellulorachie (%)	118		
≤ 5		100.0	0.9
6-20		0.0	10.8
21-100		0.0	39.6
>100		0.0	48.6
inconnu		0.0	0.0

B- Le projet « Doruma » (2007- ?)

Le projet a commencé en avril 2007 et l'effectif des patients traités a s'est étoffé à partir de juillet 2007 (Diagramme 13) ; ce projet est encore en cours. L'effectif de patients diagnostiqués suit la proportion de DA. Les campagnes de DA paraissent dans ce projet, comme dans beaucoup d'autres, essentielles au diagnostic des patients donc à l'extinction des foyers. Les patients diagnostiqués par DA sont plus souvent des S1, comme le montrent le tableau 33 et le diagramme 13 ($p < 10^{-4}$), ce qui laisse entendre que le foyer est très actif (les S1 représentent plus de 2/3 des cas). Dans leur grande majorité, il s'agit de nouveaux cas quelque soit le stade, même si les patients ayant déjà reçu un traitement sont plus fréquents en S2 ($p < 10^{-5}$). Le SR et l'âge moyen sont comparables⁶². Le parasite est retrouvé de façon semblable dans la PG ($p = 0.69$) et le sang ($p = 0.35$) dans les 2 groupes. Les patients présentant du trypanosome dans le LCR et ou plus de 5 GB/mm³ sont tous classés S2 (annexe 17). Les patients en S1 reçoivent de la pentamidine pendant 7 jours et les patients en S2 de l'éflornithine pendant 14 jours⁶³. Les analyses d'efficacité des traitements ne sont pas réalisables dans l'immédiat puisqu'elles nécessitent que les patients soient suivis au moins 22 mois pour affirmer la guérison.

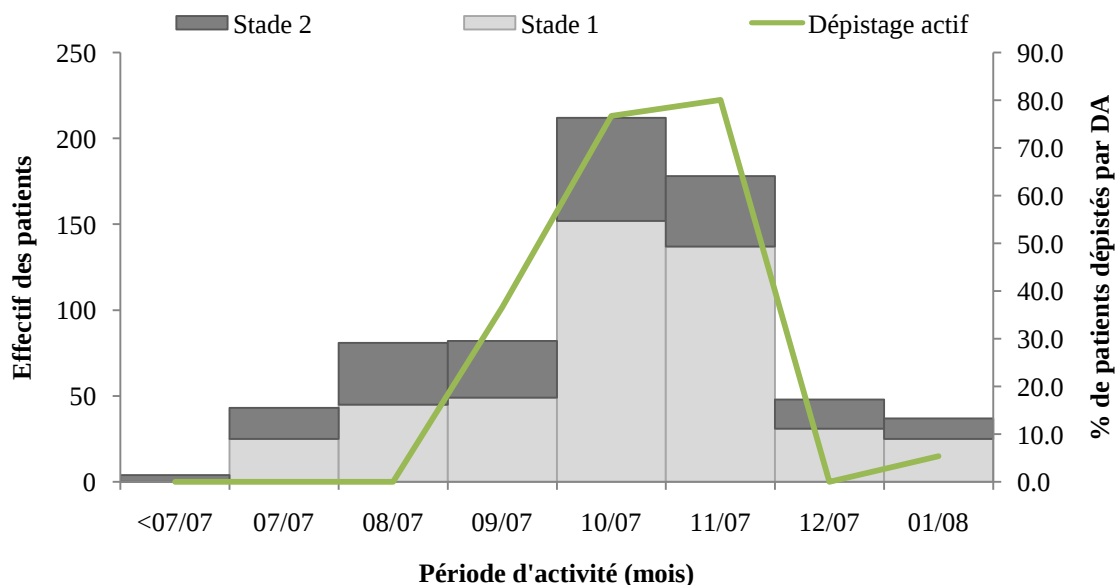


Diagramme 13: Evolution de l'effectif des 685 patients dépistés par stade et par mois à Doruma en RDC (2007-2008)

⁶² $p = 0.68$ pour le SR et $p = 0.58$ pour l'âge moyen (test de l'ANOVA)

⁶³ 400mg/kg pendant 14j si âge >12 ans et 600 mg/ kg pendant 14 jours si âge ≤12 ans ou < 35 kg.

Tableau 33 : Caractéristiques générales des 685 patients par stade au diagnostic à Dourma en RDC (2007-2008)

	n=	S1 (n=464)	S2 (n=221)
Sex Ratio	685	1.4	1.3
Médiane Age (EIQ)	685	36 (22-50)	35 (22-49)
Dépistage actif (%)	682	54.3	38.2
Nouveaux cas (%)	685	99.4	95.9
Trypanosome dans les ganglions (%)	685	35.8	32.0
Trypanosome dans le sang (%)	441	90.9	88.1
Trypanosome dans le LCR (%)	685	-	10.4
Cellulorachie (%)	685		
≤5		94.2	0.9
6-20		-	67.0
21-100		-	18.6
>100		-	7.7
inconnu		5.8	5.9

C- Le projet « Isangi » (2003-2007)

Le projet Isangi a été développé sur une période de 5 ans, entre 2003 et 2007 (Diagramme 14). L'année 2005 représente le pic d'activité avec 35% des patients diagnostiqués, en relation avec une forte activité de DA⁶⁴. Comme le montrent conjointement le tableau 34 et le diagramme 14, les S1 sont plus souvent détectés lors du DA que les S2 ($p < 10^{-5}$). Le SR est significativement inférieur chez les patients en S1 ($p = 0.03$) ainsi que l'âge moyen ($p = 0.008$ au test de Mann-Whitney), comme dans la majorité des autres projets. Les S2 sont plus souvent des rechutes que les S1 ($p < 10^{-5}$). Le parasite est plus fréquemment retrouvé en S2 dans la PG ($p < 10^{-5}$) mais moins souvent dans le sang ($p < 10^{-5}$). Les analyses de LCR reflètent la définition des stades proposée en annexe 17 mais paradoxalement, la définition du S1 est devenue plus stricte en 2005, année avec le plus grand nombre de S1 dépistés mais année avec une forte activité de DA.

Les S1 ont été traités essentiellement par P 8 (Tableau 35) et M 10⁶⁵. L'efficacité au traitement est la même dans les 2 groupes (96.1% vs 100.0%, $p = 0.56$) avec des effectifs très différents (560 vs 12). Le suivi est similaire avec un taux de PDV équivalent (p exact de Fisher=0.54).

⁶⁴ 79.1% des patients dépistés par DA en 2005.

⁶⁵ Les 12 S1 traités par M10 sont tous des nouveaux cas. Cellulorachie médiane élevée à 9 GB/ mm³ (EIQ= 6-11)

Le taux de PDV est très important (>40.0%) pour tous les S2 hormis pour les patients traités par M 10 et D+N. Le taux de guérison est nettement en faveur de l'association D+N ($p < 10^{-5}$) comme l'ont déjà démontré des travaux récents [52]. En comparaison à d'autres projets, le taux de rechutes au M 10 est faible (2.1% vs 12.5% $p < 10^{-5}$) laissant penser à l'absence de résistance parasitaire au mélarsoprol dans la zone d'Isangi

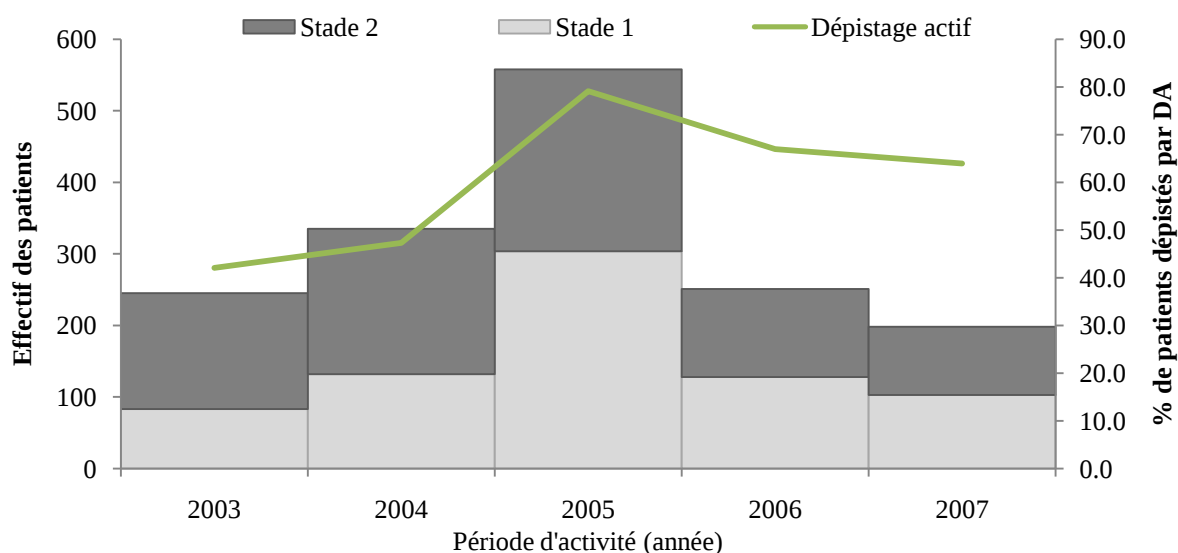


Diagramme 14 : Evolution de l'effectif des 1587 patients dépistés par stade et par année à Isangi en RDC (2003-2007)

Tableau 34 : Caractéristiques générales des 1587 patients par stade au diagnostic à Isangi en RDC (2003-2007)

	n=	S1 (n=750)	S2 (n=837)
Sex Ratio	1582	0.9	1.1
Médiane Age (EIQ)	1573	25 (15-40)	28 (18-42)
Dépistage actif (%)	1576	78.0	49.2
Nouveaux cas (%)	1568	99.9	96.5
Trypanosome dans les ganglions (%)	1587	37.3	51.0
Trypanosome dans le sang (%)	880	91.7	70.0
Trypanosome dans le LCR (%)	1587	0.3	36.2
Cellulorachie (%)	1587		
≤5		98.4	0.4
6-20		1.2	28.3
21-100		0.1	22.7
>100		0.1	48.4
inconnu		0.1	0.2

Tableau 35 : Efficacité des traitements pour les 750 patients diagnostiqués en S1 à Isangi en RDC (2003-2007), résultats exprimés en pourcentage.

	P 8 (n=560)	M 10 (n=12)	Inconnu (n=178)	TOTAL (n=750)
Guéri	25.9	8.3	36.5	28.2
Guérison probable	40.3	58.3	39.3	40.3
Mort	0.4	-	-	0.3
Rechute	2.3	-	-	1.7
Perdu de vue	31.1	33.3	-	23.8
Inconnu	-	-	24.2	5.7
	100.0	100.0	100.0	100.0

Tableau 36 : Efficacité des traitements pour les 837 patients diagnostiqués en S2 à Isangi en RDC (2003-2007), résultats exprimés en pourcentage.

	M 10 (n=339)	M 2-3 (n=2)	M 3-3 (n=8)	D 400-14 (n=161)	D 600-14 (n=1)	P 8 (n=4)	D+N (n=31)	Inconnu (n=291)	TOTAL (n=837)
Guéri	32.4	50.0	50.0	6.2	-	25.0	25.8	34.4	28.0
GP	38.1	-	-	52.8	-	50.0	67.7	38.5	41.7
Mort	4.1	-	-	0.6	-	-	-	0.3	1.9
Rechute	2.1	-	-	-	-	-	-	-	0.8
PDV	23.3	50.0	50.0	40.4	100.0	25.0	6.5	-	18.3
Inconnu	-	-	-	-	-	-	-	26.8	9.3
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Comme expliqué dans la méthodologie de notre étude, Isangi est le seul projet dans lequel des informations géographiques précises pour chaque patient sont référencées.

De 2003 à 2007, les équipes MSF ont mis en place un DA dans la région d'Isangi. Les villages visités ont pu bénéficier de plusieurs passages, jusqu'à 9 ; en fonction de la prévalence de la maladie (définition en annexe 20). Si bien que des villages, mêmes proches ont pu bénéficier d'un nombre de passages différents à des moments différents.

Tableau 37: Stratégie de passage du dépistage actif organisé par MSF sans la province d'Isangi (RDC) en fonction de la prévalence de la THA dans le village ou l'aire de santé.

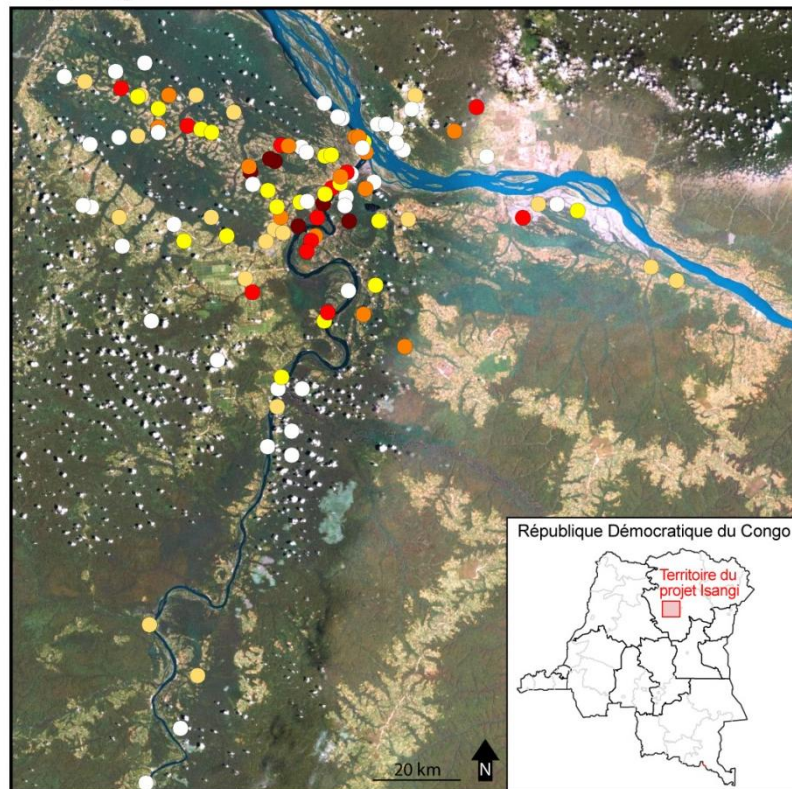
Prévalence	Prochain passage
< 0.1%	Pas de passage
0.1% - 0.5%	Passage à 12 mois
0.6% - 1%	Passage à 9 mois
> 1%	Passage à 6 mois

XV- Annexe 15: Cartes de prévalence, Projet Isangi (2003-2007)

La prévalence est définie par le nombre de cas diagnostiqués rapportée à la population examinée. L'objectif des campagnes de DA est de tester au moins 90% des patients sur la zone investiguée.

Neuf cartes représentant la prévalence ont été réalisées, chacune correspondant à un passage : du premier au neuvième. Les villages représentés par un point gris sont ceux pour qui il n'y a pas eu de passage.

Taux de prévalence de la THA par village - Projet Isangi
1^{er} passage



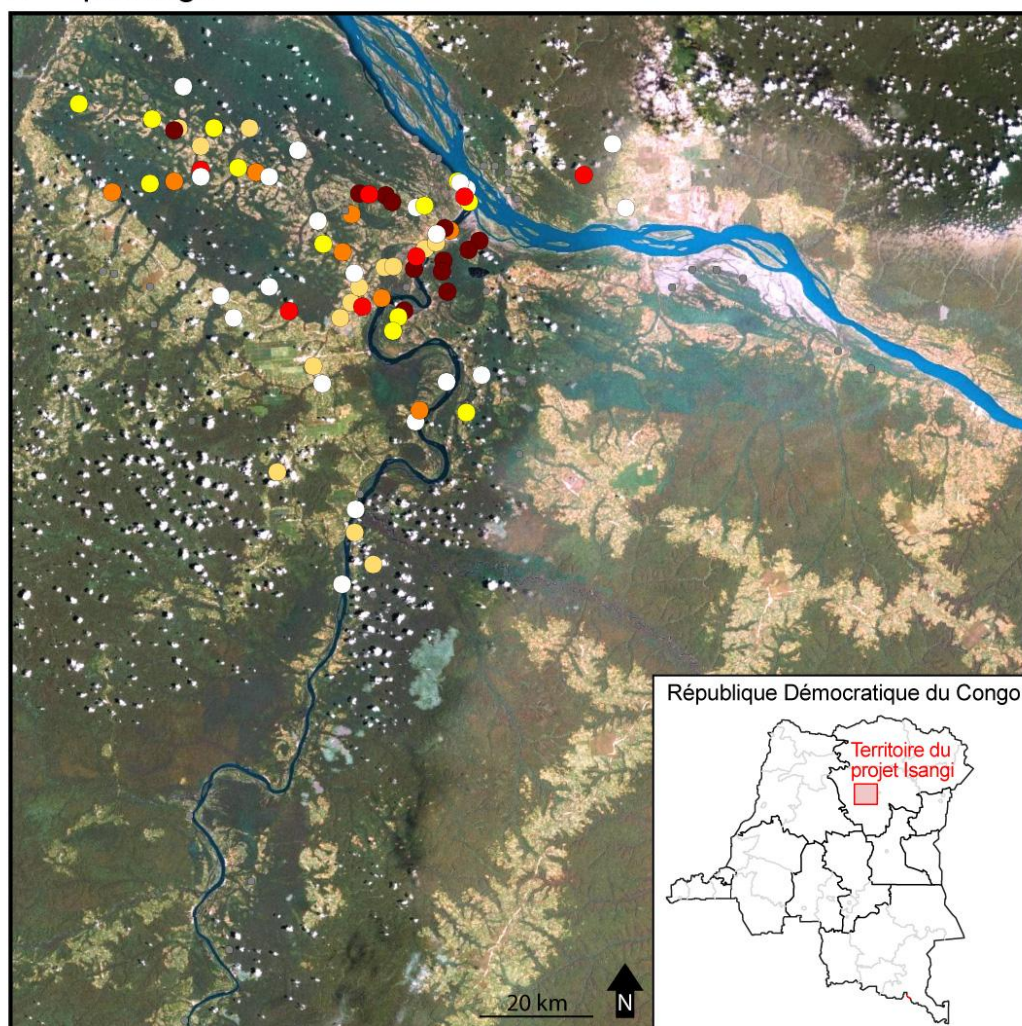
Source: équipes de dépistage actif de MSF du projet Isangi

Prévalence (en %)

- 0
- > 0 et < 0,2
- $\geq 0,2$ et $\leq 0,5$
- $\geq 0,5$ et ≤ 1
- ≥ 1 et ≤ 2
- ≥ 2

Figure 6 : Carte de la prévalence de la THA - 1er passage - Projet Isangi

Taux de prévalence de la THA par village - Projet Isangi 2^{ème} passage



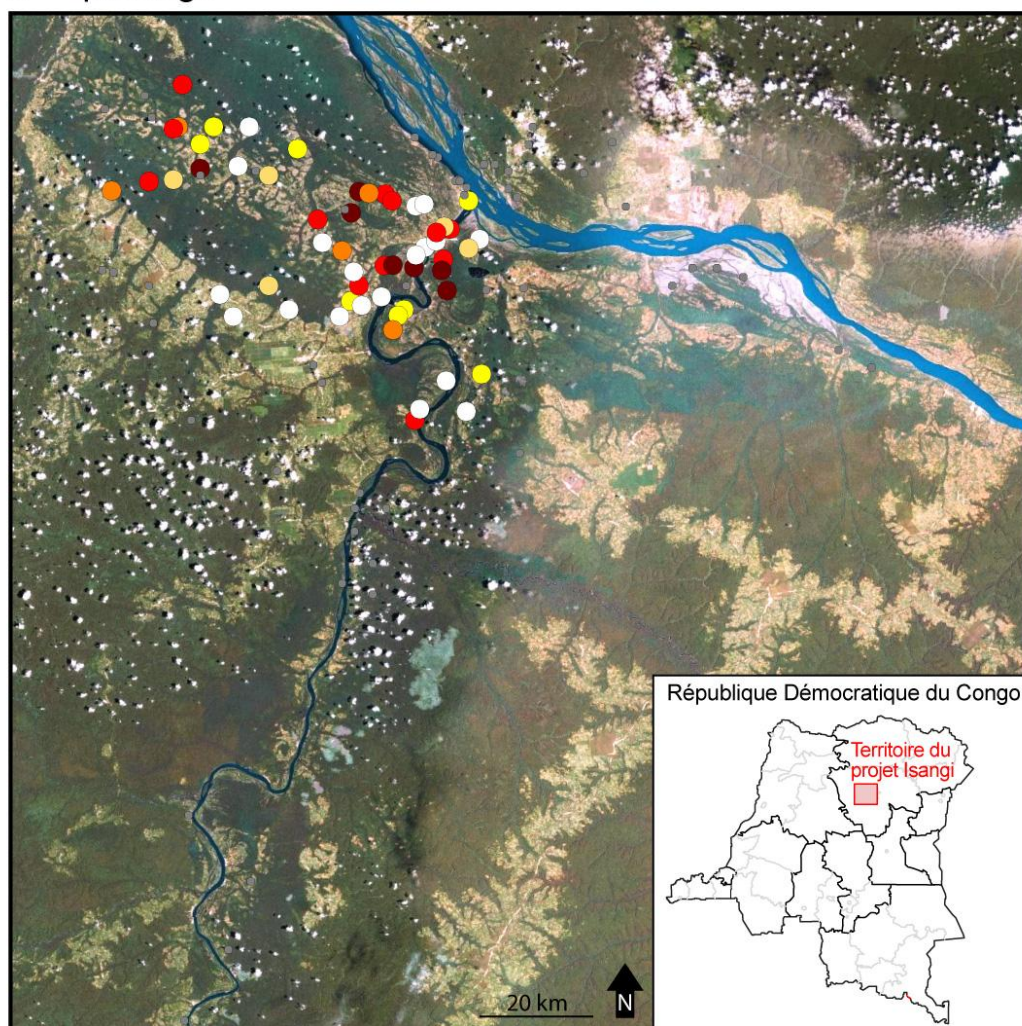
Source: équipes de dépistage actif de MSF du projet Isangi

Prévalence (en %)

- 0
- > 0 et < 0,2
- $\geq 0,2$ et $\leq 0,5$
- $\geq 0,5$ et ≤ 1
- ≥ 1 et ≤ 2
- ≥ 2
- Village sans dépistage

Figure 7 : Carte de la prévalence de la THA - 2^{ème} passage - Projet Isangi

Taux de prévalence de la THA par village - Projet Isangi 3^{ème} passage



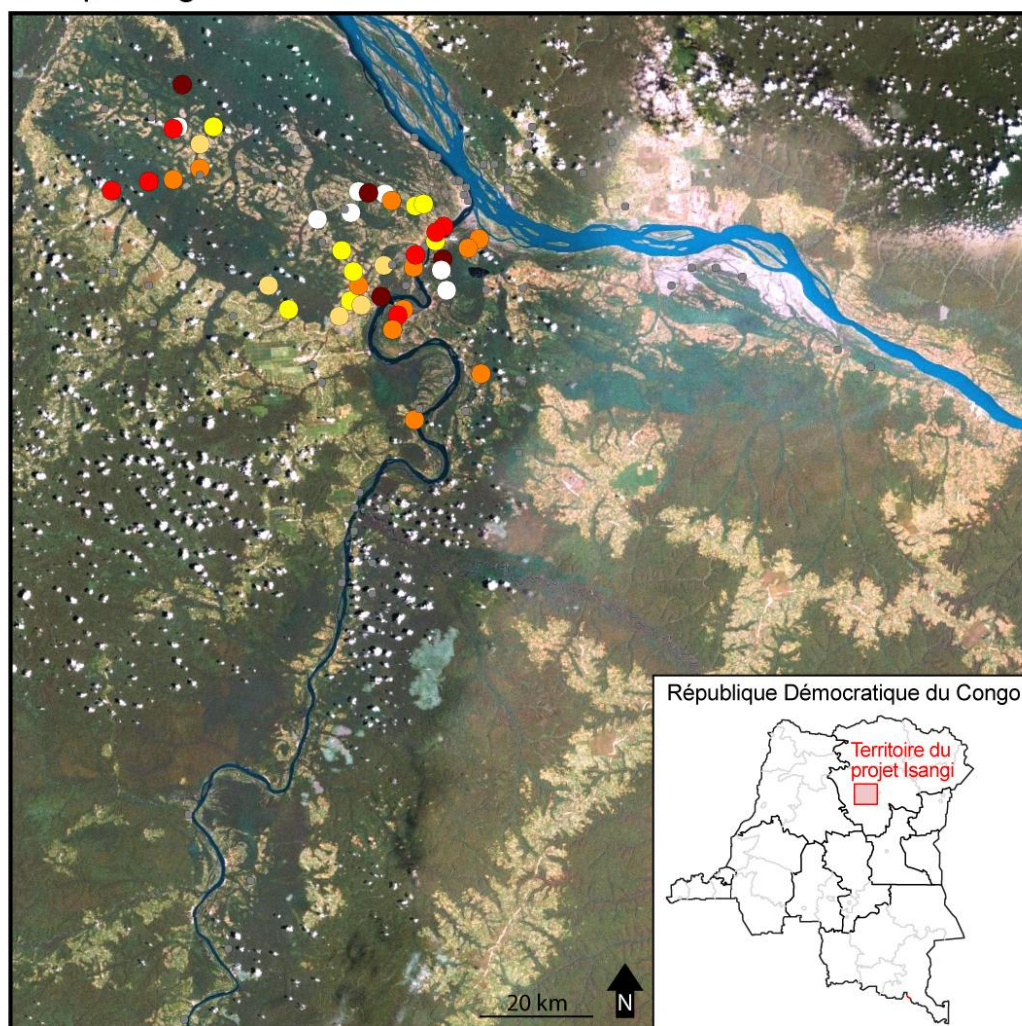
Source: équipes de dépistage actif de MSF du projet Isangi

Prévalence (en %)

- 0
- > 0 et < 0,2
- ≥ 0,2 et ≤ 0,5
- ≥ 0,5 et ≤ 1
- ≥ 1 et ≤ 2
- ≥ 2
- Village sans dépistage

Figure 8 : Carte de la prévalence de la THA - 3^{ème} passage - Projet Isangi

Taux de prévalence de la THA par village - Projet Isangi 4^{eme} passage



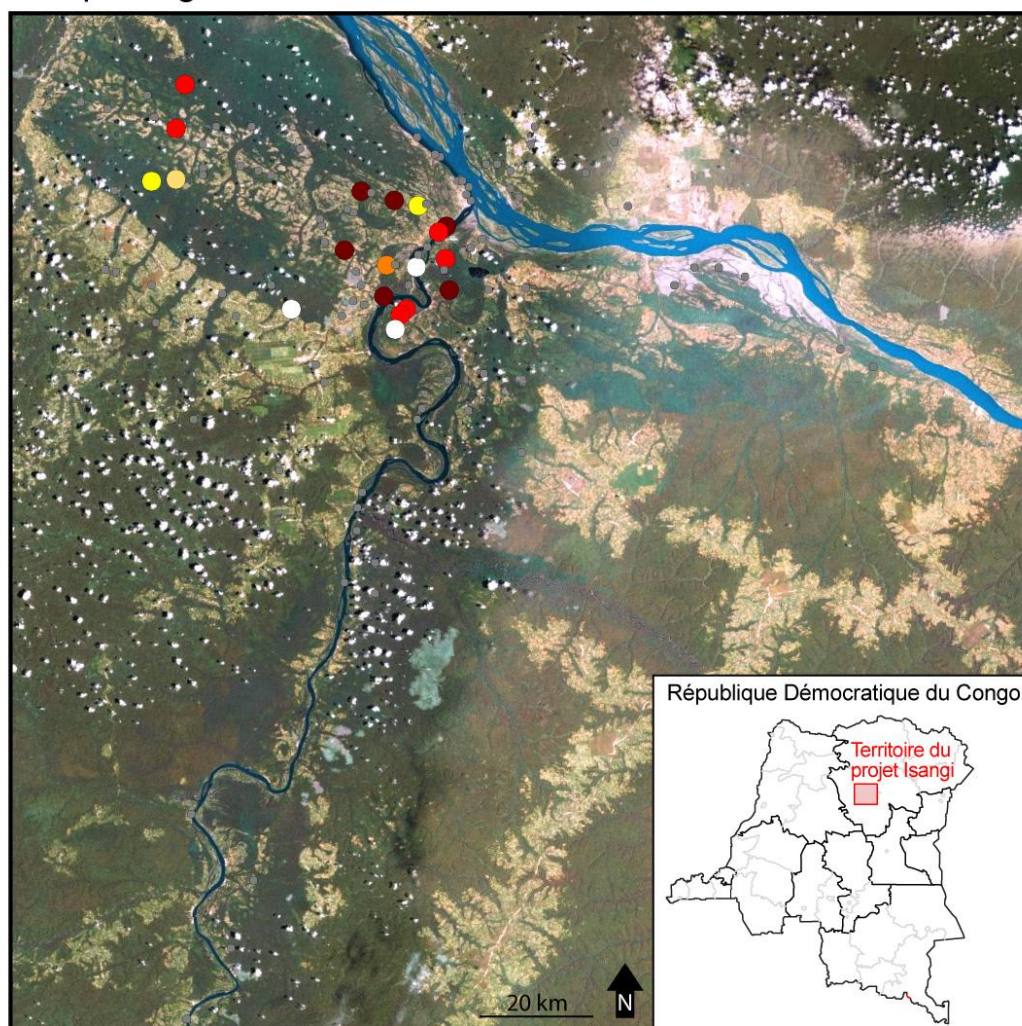
Source: équipes de dépistage actif de MSF du projet Isangi

Prévalence (en %)

- 0
- > 0 et < 0,2
- $\geq 0,2$ et $\leq 0,5$
- $\geq 0,5$ et ≤ 1
- ≥ 1 et ≤ 2
- ≥ 2
- Village sans dépistage

Figure 9 : Carte de la prévalence de la THA - 4^{ème} passage - Projet Isangi

Taux de prévalence de la THA par village - Projet Isangi 5^{eme} passage



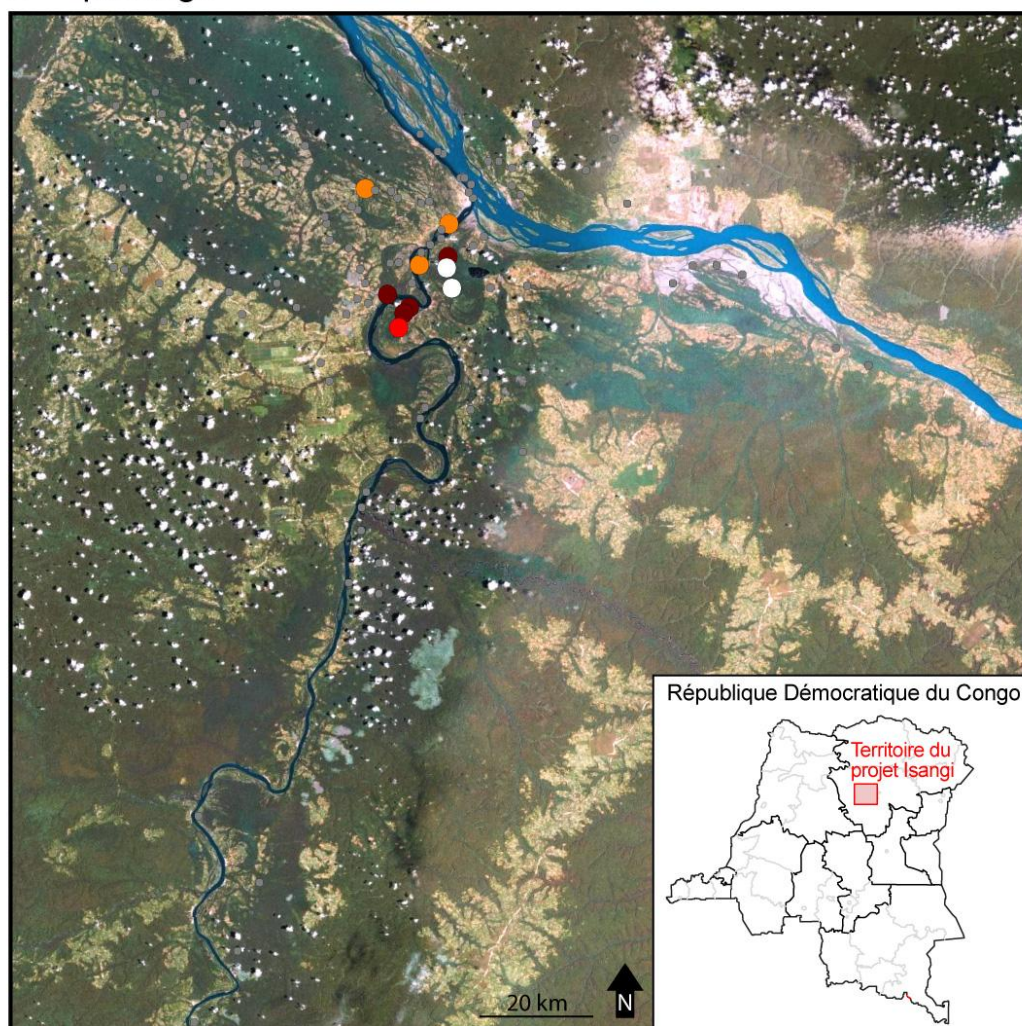
Source: équipes de dépistage actif de MSF du projet Isangi

Prévalence (en %)

- 0
- > 0 et < 0,2
- $\geq 0,2$ et $\leq 0,5$
- $\geq 0,5$ et ≤ 1
- ≥ 1 et ≤ 2
- ≥ 2
- Village sans dépistage

Figure 2 : Carte de la prévalence de la THA - 5^{ème} passage - Projet Isangi

Taux de prévalence de la THA par village - Projet Isangi 6^{eme} passage



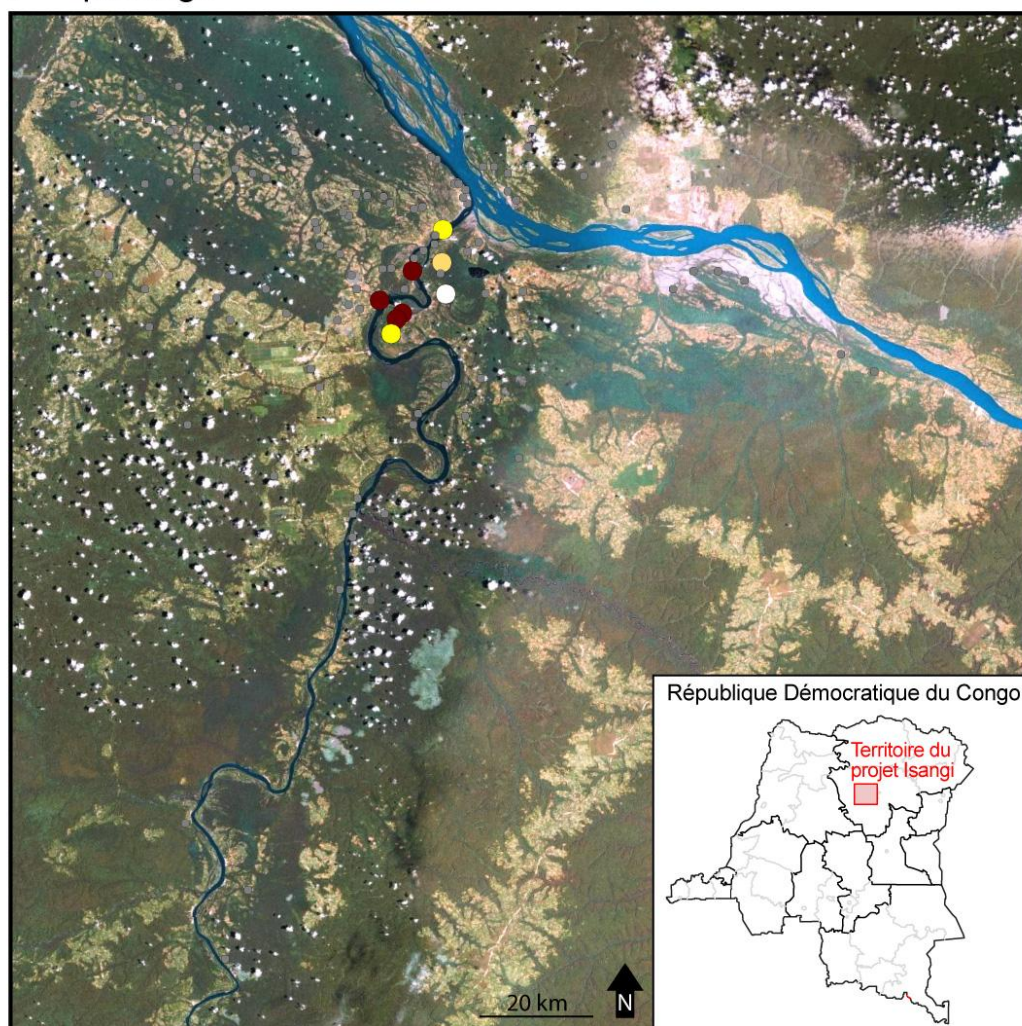
Source: équipes de dépistage actif de MSF du projet Isangi

Prévalence (en %)

- 0
- > 0 et < 0,2
- $\geq 0,2$ et $\leq 0,5$
- $\geq 0,5$ et ≤ 1
- ≥ 1 et ≤ 2
- ≥ 2
- Village sans dépistage

Figure 11 : Carte de la prévalence de la THA - 6^{ème} passage - Projet Isangi

Taux de prévalence de la THA par village - Projet Isangi 7^{eme} passage



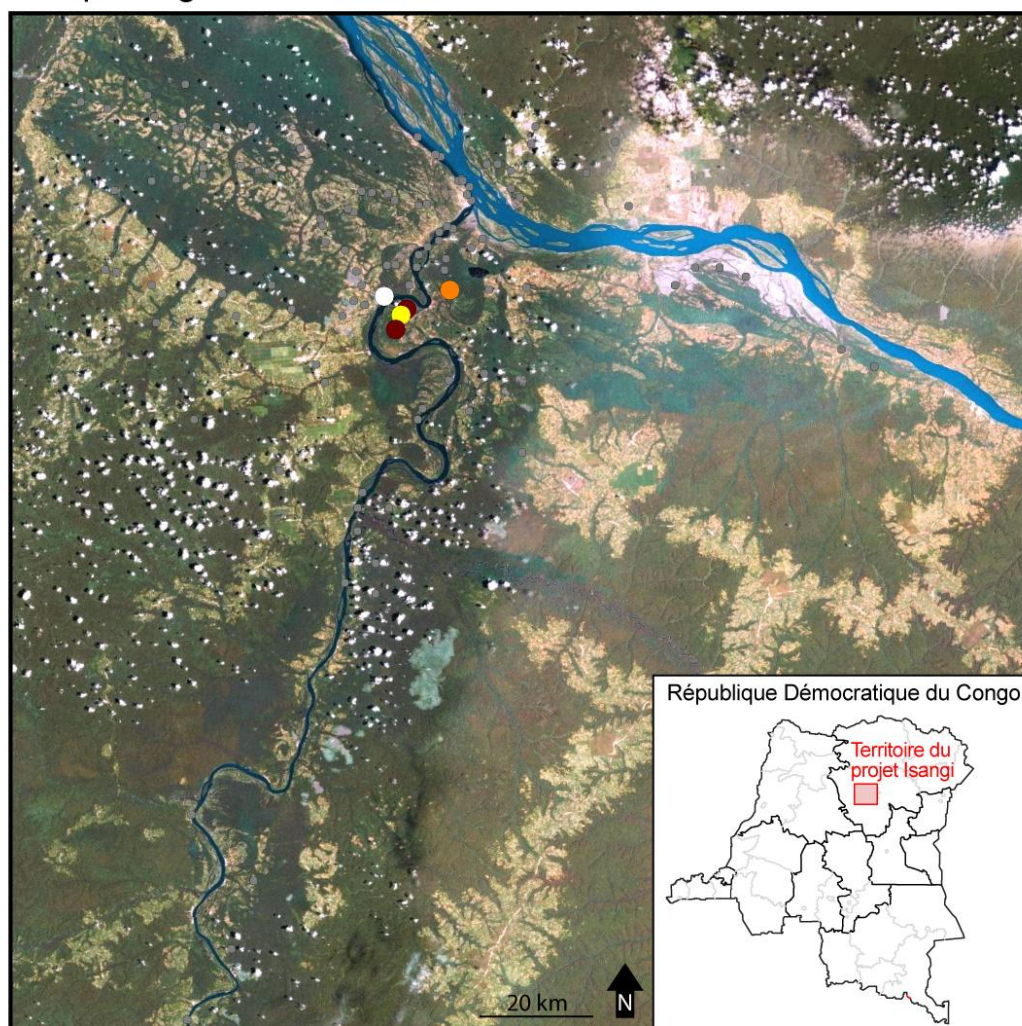
Source: équipes de dépistage actif de MSF du projet Isangi

Prévalence (en %)

- 0
- > 0 et < 0,2
- $\geq 0,2$ et $\leq 0,5$
- $\geq 0,5$ et ≤ 1
- ≥ 1 et ≤ 2
- ≥ 2
- Village sans dépistage

Figure 3 : Carte de la prévalence de la THA - 7^{ème} passage - Projet Isangi

Taux de prévalence de la THA par village - Projet Isangi 8^{eme} passage



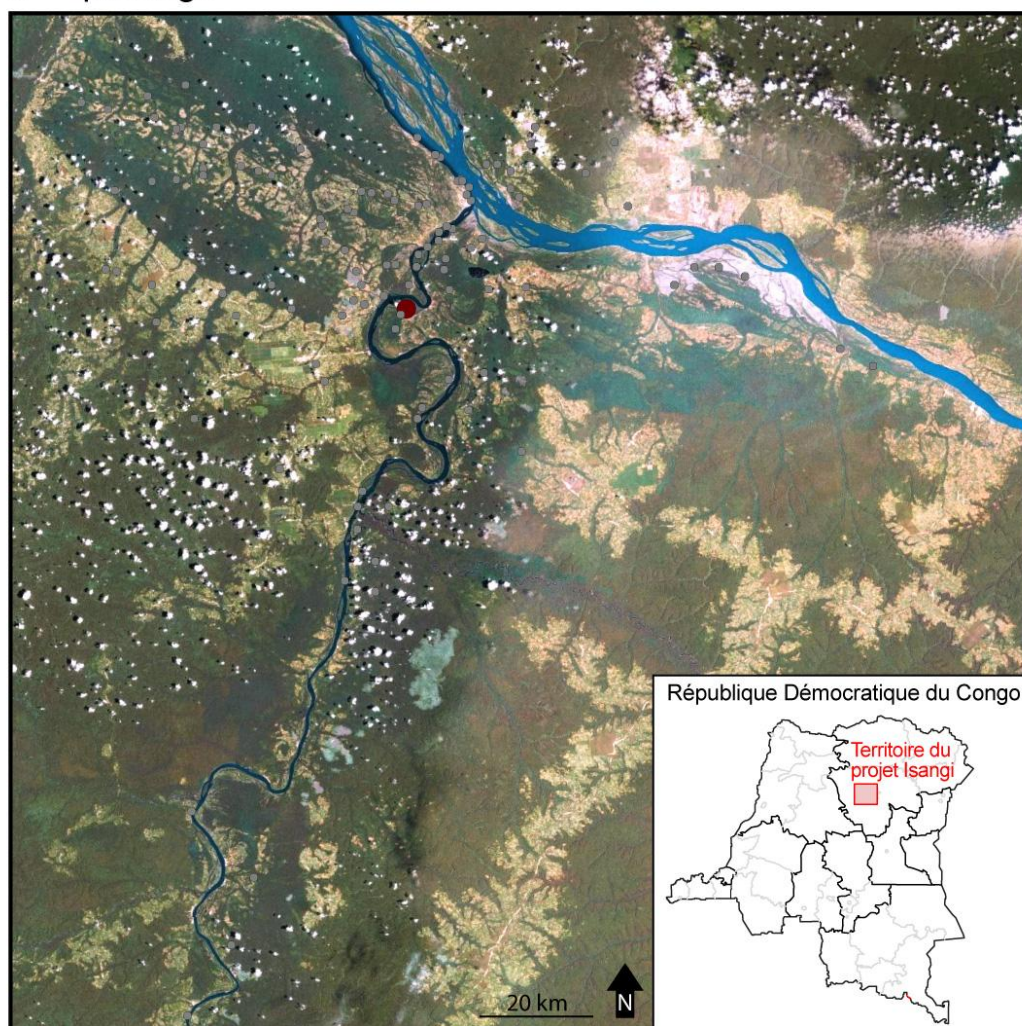
Source: équipes de dépistage actif de MSF du projet Isangi

Prévalence (en %)

- 0
- > 0 et < 0,2
- ≥ 0,2 et ≤ 0,5
- ≥ 0,5 et ≤ 1
- ≥ 1 et ≤ 2
- ≥ 2
- Village sans dépistage

Figure 4 : Carte de la prévalence de la THA - 8^{ème} passage - Projet Isangi

Taux de prévalence de la THA par village - Projet Isangi 9^{ème} passage



Source: équipes de dépistage actif de MSF du projet Isangi

Prévalence (en %)

- 0
 - > 0 et < 0,2
 - ≥ 0,2 et ≤ 0,5
 - ≥ 0,5 et ≤ 1
 - ≥ 1 et ≤ 2
 - ≥ 2
- Village sans dépistage

Figure 5 : Carte de la prévalence de la THA - 9^{ème} passage - Projet Isangi

XVI- Annexe 16: Analyse générale des programmes MSF de lutte contre la THA au Soudan (1999-2007).

Par le passé, la THA au Soudan a été contrôlée grâce à une surveillance active et un traitement systématique des cas. La prévalence était autour de 0.3% jusqu'en 1989.

Mais dans un contexte de guerre civile dès 1990 dans le sud du pays, les activités de contrôle de la maladie ont été interrompues. Cette discontinuité des programmes et les déplacements massifs de population vers les pays limitrophes (Ouganda et RDC essentiellement) ont favorisé la réémergence de cas de THA.

Suite à deux missions exploratoires, l'une menée en 1997 par l'International Medical Corps et le Center of Disease Control, l'autre par MSF Hollande et Epicentre en 1998, un programme d'intervention a été planifié [53].

En 1999, s'ouvre le premier programme au Soudan à Ibba, mais est abandonné brutalement en février 2000 suite à la non signature du mémorandum d'accord mandaté par les autorités de l'Armée de Libération Populaire du soudan (SPLA) [54].

A la fin de l'année 2000, le programme est repris par MSF France, pour se finir en 2006.

Les projets de Tambura et Yambio conduits par MSF Espagne ont eux aussi fait face à des troubles, qui ont poussé une partie du personnel de Yambio à être évacuée [55].

Répartition par stade des cas de Trypanosomiase Humaine Africaine des projets MSF au Soudan entre 1999 et 2007

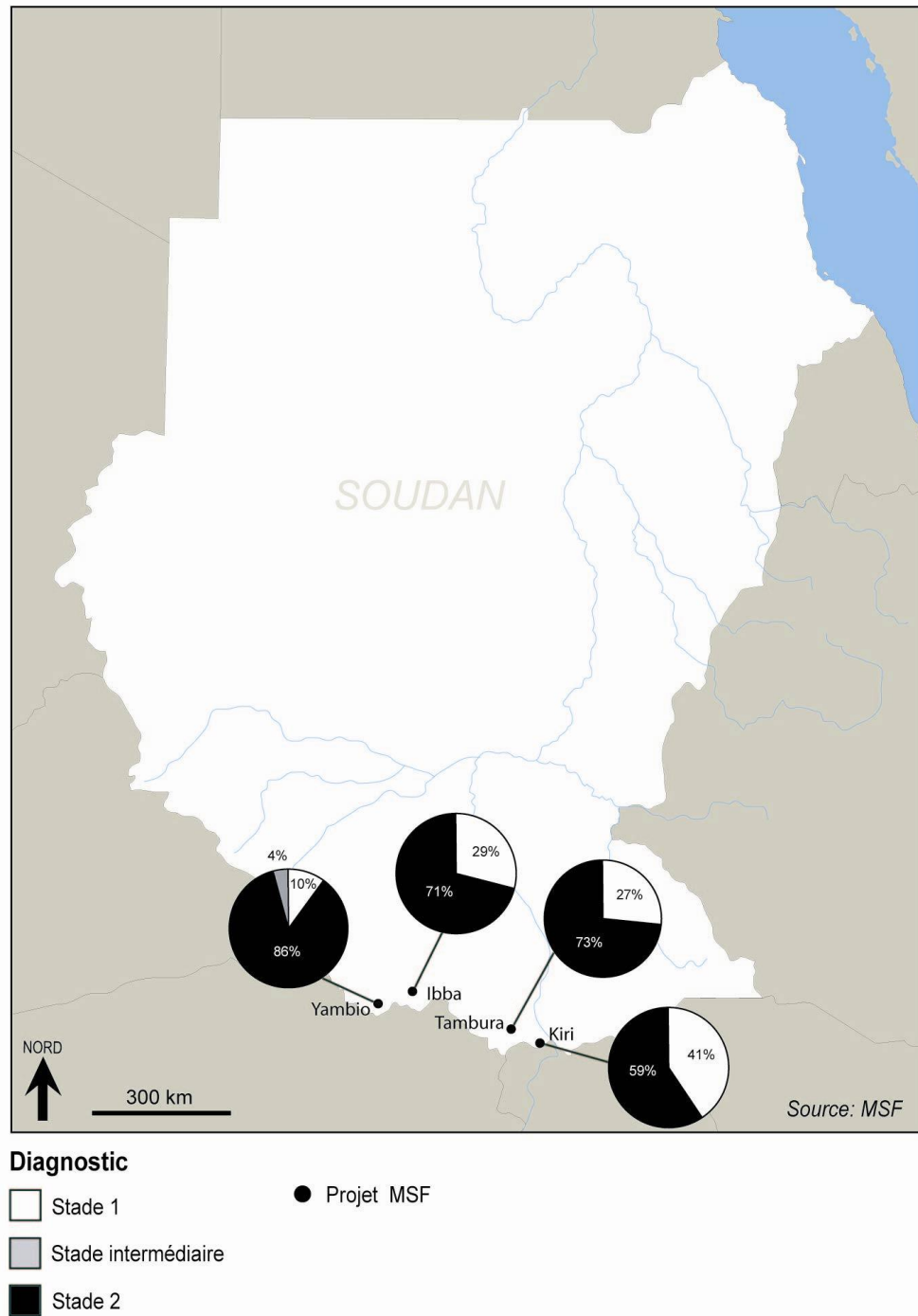


Figure 15 : Carte de la répartition par stade des cas de THA des projets MSF au Soudan entre 1999 et 2007

A- Le projet « Ibba » (1999-2006)

Entre 1999 et 2006, 6078 patients ont été traités à Ibba dont 71.3% étaient des S2. Le projet ouvert par MSF Hollande a dû être arrêté brutalement en janvier 2000 pour des raisons politiques (Diagramme 15). Le programme a été repris en décembre 2000 par MSF France lorsque la situation est redevenue suffisamment sûre. Les activités de DA ont largement été perturbées par l'insécurité ambiante, avec une proportion de patients dépistés en actif plus faible que la moyenne des autres projets (Tableau 38). En 2002, 1390 patients ont été diagnostiqués puis l'activité n'a fait que décroître jusqu'à la fermeture du projet en janvier 2006 (n=77). Le tableau 38 montre que le SR est inférieur chez les S1 ($p < 10^{-5}$) ainsi que l'âge moyen ($p < 10^{-5}$ au test de Wilcoxon). Bien que la proportion de DA soit peu importante, il est plus fréquent d'être dépisté en S1 grâce au DA ($p < 10^{-5}$). Les patients en S2 sont plus souvent diagnostiqués en rechute que les S1 ($p < 10^{-5}$).

Le trypanosome est plus fréquemment retrouvé dans la PG des S2 ($p < 10^{-5}$) et dans le sang des S1 ($p < 10^{-5}$). A noter que la recherche de trypanosome dans le sang a été très contributive à Ibba⁶⁶, au-delà des autres projets ($p < 10^{-5}$). La cellulorachie et le pourcentage de trypanosome dans le LCR sont fidèles à la définition des stades proposée en annexe 17.

Les S1 ont été traités à la pentamidine pendant 7 jours (Tableau 39). Le taux de guérison est de 89.2%. Le taux de rechute est plus important que la moyenne des autres projets (6.3% vs 3.8%, $p < 10^{-5}$) ainsi que la mortalité à l'issue du traitement (1.1% vs 0.6%, $p < 10^{-5}$) avec un taux de PDV comparable (32.0% vs 32.6%, $p = 0.50$). La classification des S1 à Ibba est stricte (patient avec moins de 5 GB/mm³ dans le LCR et sans trypanosome dans le LCR) donc peu propice aux échappements thérapeutiques et la pentamidine s'injecte par voie IM donc nécessite peu de technicité. Les questions de la qualité des molécules délivrées, de la compétence du personnel de soins ou de la résistance au traitement peuvent être posées ; des échappements thérapeutiques à la pentamidine chez les « vrais » S1 n'ayant jamais été rapportés. Les patients en S2 (Tableau 40) ont reçu 4 types de traitement en fonction de la période (recommandations, disponibilités de l'éflornithine, développement de résistances...) et de leur type de diagnostic (initial / rechute). Le M10 a été utilisé tous patients S2 confondus pendant la période coordonnée par MSF Hollande puis le M+N a été proposé à tous les patients S2 dès la reprise du programme en décembre 2000 jusqu'en août 2001. Le D 400-14 (D 600-14 pour les patients de moins de 13 ans) est alors devenu le traitement des nouveaux patients jusqu'à la fin du programme et a pu être utilisé pour les rechutes à partir de novembre

⁶⁶ Le test sanguin utilisé est la mHCT ou Woo test, de sensibilité moyenne.

2001. Le D 400-7 a essentiellement été proposé aux patients S2 en rechute de mai 2001 à avril 2002 et le D+N a été proposé à quelques nouveaux cas et quelques rechutes à partir d'avril 2002.

Pendant la période d'utilisation du M 10 par MSF Hollande, ce traitement a présenté un taux de rechute exceptionnellement élevé à 18.7%⁶⁷, ce qui a modifié la stratégie de traitement dès de la reprise du projet par MSF France en décembre l'association M+N aux S2. Ce taux d'échec au M 10 est notamment très élevé (36.4%) chez les patients en rechute (n=55)⁶⁸. Les travaux scientifiques de Brunet *al* publiés en 2001[7] ont modifié la stratégie MSF qui a proposé aux nouveaux patients S2 du D 400-14. Le tableau 23 abonde dans le même sens puisque le D 400-14 présente des taux de réussite bien meilleurs que le M+N, à Ibba, pour les nouveaux patients ($p < 10^{-3}$) comme pour les rechutes ($p < 10^{-2}$)⁶⁹[30, 56].

Notons ici que la pentamidine a été essayée seule ou en association pour quelques S2 (n=11) avec des résultats très négatifs : l'échec au traitement est de 77.8% sans différence entre les deux groupes (p exact de Fisher = 0.72).

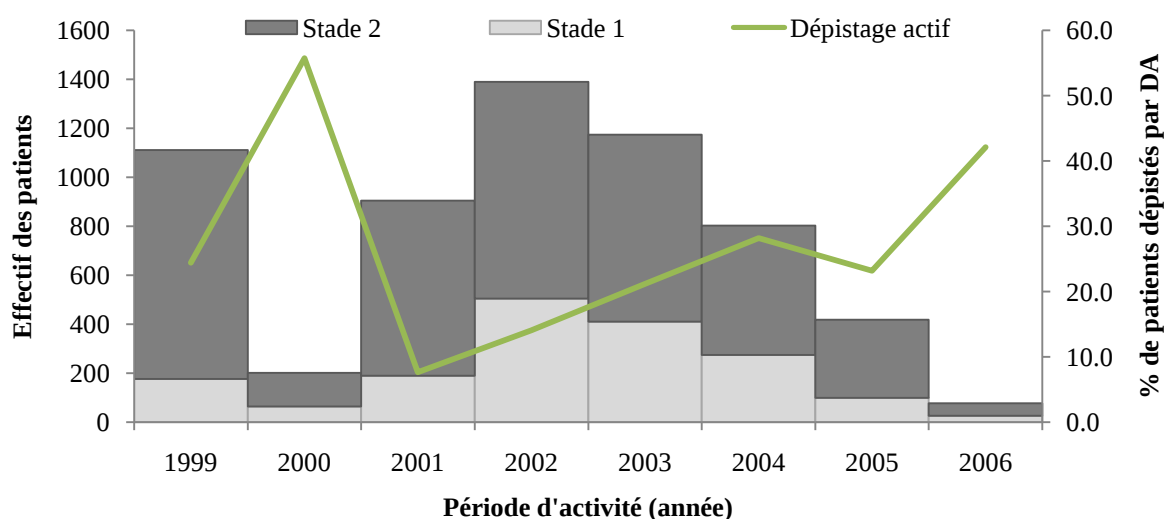


Diagramme 15 : Evolution de l'effectif des 6078 patients dépistés à Ibba (Soudan) par stade et par année (1999-2006)

⁶⁷ Le taux de PDV (31.4%) est important du fait de l'abandon involontaire et brusque du projet.

⁶⁸ Le taux d'échec au traitement est de 23.0% pour les nouveaux patients (n=890) avec un taux de PDV similaire ($p=0.20$)

⁶⁹ Ce résultat est à pondérer du fait du meilleur suivi chez les patients traités par M+N, tous stades confondus ($p < 0.05$).

Tableau 38 : Caractéristiques générales des 6078 patients par stade au diagnostic, à Ibba au Soudan (1999-2006)

	n=	S1 (n=1744)	S2 (n=4334)
Sex Ratio	5964	0.9	1.2
Médiane Age (EIQ)	5962	20 (14-30)	23 (15-35)
Dépistage actif (%)	6061	26.5	18.2
Nouveaux cas (%)	6067	99.8	86.6
Trypanosome dans les ganglions (%)	6078	29.7	50.5
Trypanosome dans le sang (%)	3372	89.5	64.2
Trypanosome dans le LCR (%)	6078	-	38.5
Cellulorachie (%)	6078		
≤5		93.9	0.0
6-20		3.7	33.3
21-100		-	26.7
>100		-	38.2
inconnu		2.4	1.7

Tableau 39 : Efficacité des traitements pour les 1744 patients diagnostiqués en S1 à Ibba au Soudan (1999-2006), résultats exprimés en pourcentage

	P 7 (n=1739)	PDT (n=3)	Inconnu (n=2)	TOTAL (n=1744)
Guéri	19.8	-	-	19.8
Guérison probable	40.8	-	-	40.7
Mort	1.1	33.3	-	1.1
Rechute	6.3	-	-	6.3
Perdu de vue	32.0	-	-	31.9
Inconnu	-	66.7	100.0	0.2
	100.0	100.0	100.0	100.0

Tableau 40: Efficacité des traitements pour les 4334 patients diagnostiqués en S2 à Ibba au Soudan (1999-2006), résultats exprimés en pourcentage

	M 10 (n=945)	D 400-7 (n=106)	D 400-14 (n=2571)	D 600-14 (n=54)	P 7 (n=6)	P+N (n=5)	M+N (n=607)	D+N (n=16)	PDT (n=12)	Inconnu (n=12)	TOTAL (n=4334)
Guéri	22.6	20.8	21.8	-	-	20.0	23.4	6.3	-	-	21.7
GP	22.1	28.3	43.3	40.7	16.7	-	39.5	37.5	-	-	37.4
Mort	5.2	5.7	2.8	-	33.3	-	7.9	-	83.3	-	4.3
Rechute	18.6	7.5	4.7	1.9	33.3	60.0	5.8	-	-	8.3	8.0
PDV	31.4	37.7	27.3	57.4	16.7	20.0	23.4	56.3	-	8.3	28.3
PDT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8.3	-
Inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-	16.7	75.0	0.3
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

B- Le projet « Kiri » (2000-2007)

Le programme dans la province de Kiri a commencé en juin 2000 pour se terminer en septembre 2007 (Diagramme 16) et a permis de dépister et traiter 3014 patients (Tableau 41). Près de la moitié des cas ont été diagnostiqués les 2 premières années (48.3%) puis l'activité a ensuite diminué progressivement jusqu'à l'arrêt du programme, malgré l'augmentation du pourcentage de cas dépistés par DA jusqu'en 2003⁷⁰. La proportion de S1 est importante (40.6% vs 35.6% en moyenne sur l'ensemble des projets), signifiant l'existence de foyers actifs notamment jusqu'en 2004 au regard du diagramme 16. Par la suite, le foyer paraît s'essouffler avec seulement 281 cas reportés entre janvier 2005 et septembre 2007 (9.3% du total des cas) dont 22.8% de S1. Le SR ($p < 10^{-4}$) et l'âge moyen ($p = 0.002$) des S1 est inférieur à celui des S2, comme cela est retrouvé dans la plupart des autres programmes MSF. De manière tout aussi classique, la proportion de patients dépistés par DA est plus importante en S1 ($p < 10^{-5}$) ainsi que la proportion de nouveaux cas ($p < 10^{-5}$). Le parasite est plus souvent retrouvé dans la PG des S2 ($p < 10^{-5}$) et dans le sang des S1 ($p < 10^{-5}$). Les analyses de LCR sont en accord avec la définition des stades à Kiri.

Les S1 du programme ont reçu de la pentamidine pendant 7 jours ($n = 1171$) avec un taux de réussite de 94.0% (Tableau 41). Les nouveaux cas S2 ont reçu du M 10 (mai 2000 à décembre 2002) puis du D 400-14 jusqu'à la fin du programme. Du M 10 a été administré aux S2 en rechute, exclusivement de mai à octobre 2000 puis alternativement avec du D 400-7 jusqu'en novembre 2002. A partir de décembre 2002, les rechutes S2 ont pu recevoir : D 400-14 (60.3%), M 10 (26.5%) ou plus rarement D 400-7 (7.4%), D+N (4.4%) ou M+N (1.5%).

Le M 10 présente une meilleure efficacité que le D 400-14 (Tableau 42), tous stades confondus à 88.6% vs 85.8% ($p = 0.009$). Cela peut être expliqué par un taux de rechute du D 400-14 exceptionnellement haut (9.4%) et surtout par un taux de PDV très supérieur pour le D 400-14 ($p < 10^{-5}$). Remarquons que le taux de mortalité à la suite du D 400-7 est également très élevé (12.8%). Nous pouvons nous interroger sur la qualité du recueil des données, des molécules utilisées, la compétence des techniciens à l'injecter (voie intra-veineuse) ou à une éventuelle résistance du trypanosome à l'éflornithine, jamais décrite jusqu'à présent.

⁷⁰ Dans les programmes MSF, les équipes de soin sont le plus souvent aussi celles qui conduisent les DA. Le diagramme 11 illustre cela puisque les activités de DA prennent de l'amplitude quand le nombre de malades baisse donc permet aux équipes de diversifier leurs activités.

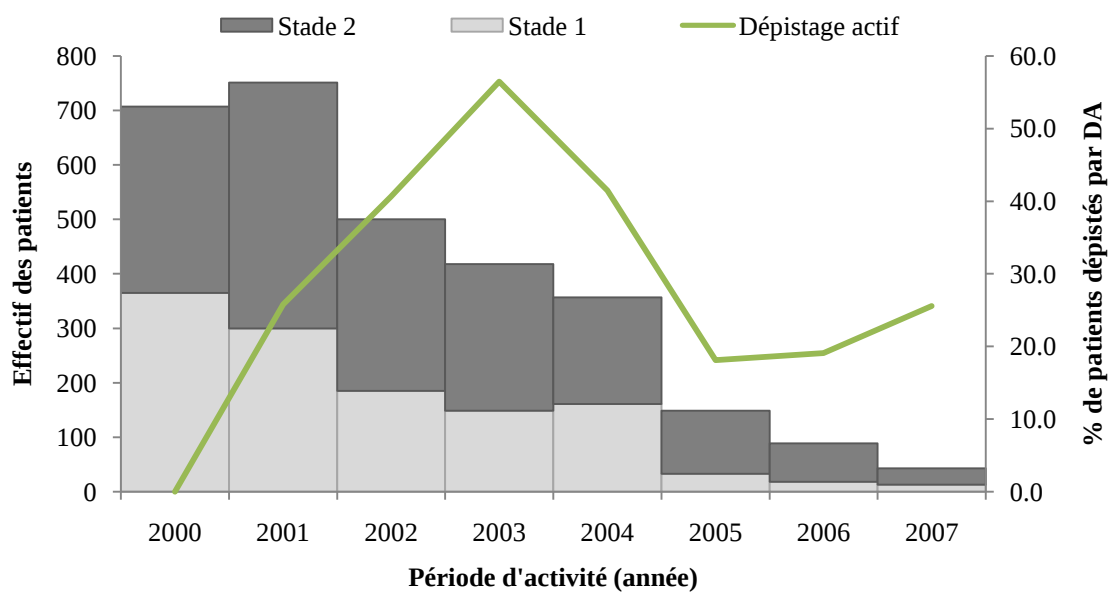


Diagramme 16 : Evolution de l'effectif des 3014 patients dépistés par stade et par année à Kiri au Soudan (2000-2007)

Tableau 40 : Caractéristiques générales des 3014 patients par stade au diagnostic à Kiri au Soudan (2000-2007)

	n=	S1 (n=1224)	S2 (n=1790)
Sex Ratio	3013	0.9	1.1
Médiane Age (EIQ)	3013	20 (12-30)	23 (14-32)
Dépistage actif (%)	3013	34.3	23.3
Nouveaux cas (%)	2628	99.5	90.3
Trypanosome dans les ganglions (%)	3014	26.7	42.8
Trypanosome dans le sang (%)	3014	98.7	62.0
Trypanosome dans le LCR (%)	3014	0.3	47.0
Cellulorachie (%)	3014		
≤5		99.7	0.3
6-20		-	24.0
21-100		0.2	31.6
>100		-	44.1
inconnu		0.1	-

Tableau 41 : Efficacité des traitements pour les 1224 patients diagnostiqués en S1 à Kiri au Soudan (2000-2007), résultats exprimés en pourcentage

	P 7 (n=1171)	M 10 (n=1)	D 400-14 (n=3)	Inconnu (n=49)	TOTAL (n=1224)
Guéri	23.6	-	-	4.1	22.7
Guérison probable	46.5	100.0	66.7	22.4	45.6
Mort	0.4	-	-	-	0.4
Rechute	4.0	-	-	6.1	4.1
Perdu de vue	25.5	-	33.3	-	24.5
Inconnu	-	-	-	67.3	2.7
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tableau 42: Efficacité des traitements pour les patients 1790 diagnostiqués en S2 à Kiri au Soudan (2000-2007), résultats exprimés en pourcentage

	M 10 (n=1085)	D 400-7 (n=39)	D 400-14 (n=609)	P 7 (n=5)	M+N (n=3)	D+N (n=13)	PDT (n=2)	Inconnu (n=34)	TOTAL (n=1790)
Guéri	30.4	28.2	12.3	-	-	-	50.0	-	23.3
GP	43.4	41.0	48.6	80.0	33.3	84.6	-	23.5	45.0
Mort	4.9	12.8	0.7	-	-	-	50.0	-	3.5
Rechute	2.8	2.6	9.4	-	-	-	-	2.9	5.0
PDV	18.5	15.4	29.1	20.0	66.7	15.4	-	2.9	21.8
Inconnu	-	-	-	-	-	-	-	70.6	1.4
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

C- Le projet« Tambura » (2004-2006)

Le programme MSF à Tambura s'est déroulé sur une période de 27 mois (Diagramme 17) et a permis le dépistage et le traitement de 587 patients (Tableau 43). Les S2 ont été majoritaires sur toute la durée du programme avec une part globale de 73.3%. A l'inverse de nombreux programmes MSF, le pourcentage de DA ne semble pas être lié à l'importance des effectifs dépistés mais on peut remarquer que malgré une campagne de DA importante sur le dernier trimestre du programme, le nombre de cas est resté stable comparativement aux autres trimestres de 2006. Le SR est significativement plus faible dans le groupe des S1 ($p=0.008$) ainsi que l'âge moyen ($p=0.01^{71}$). La proportion de patients dépistés par DA est plus importante chez les S1 ($p<10^{-4}$) ainsi que la proportion de nouveaux cas ($p<10^{-5}$). Les tests diagnostiques périphériques (PG et test sanguin) sont plus contributifs chez les S1 ($p<10^{-5}$). Contrairement à la définition des cas en annexe 17[57], 22.2% des S1 dont la cellulorachie est connue ($n=153$)⁷² ont entre 6 et 10 GB/mm³. Les 1.3% de patients S1 avec 21 à 100 GB/mm³ dans le LCR sont soit des erreurs de notification soit des erreurs de classement. L'analyse d'efficacité des traitements (Tableau 44 et 45) est rendue caduque par la forte proportion de PDV (73.8% tous patients confondus). Remarquons que le méfarsoprol n'a pas été utilisé pour le traitement des S2 du fait du caractère récent du programme donc de la disponibilité de l'éflornithine et des résistances toujours croissantes au méfarsoprol, quel que soit le schéma thérapeutique.

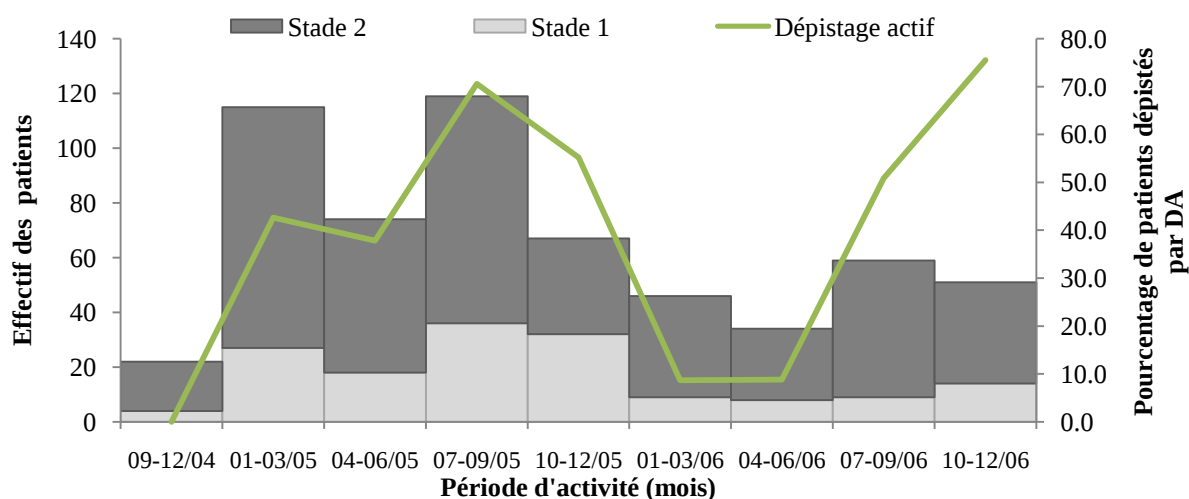


Diagramme 17 : Evolution de l'effectif des 587 patients dépistés par stade et par semestre à Tambura au Soudan (2004-2006)

⁷¹ Test de Wilcoxon Mann-Whitney

⁷² Vérification faite dans la BDD, les cas classés « 6-20 cellules » ont tous entre 6 et 10 cellules.

Tableau 43 : Caractéristiques générales des 587 patients par stade au diagnostic à Tambura au Soudan (2004-2006)

	n=	S1 (n=157)	S2 (n=430)
Sex Ratio	586	0.6	1.0
Médiane Age (EIQ)	586	25 (12-39)	28 (18-40)
Dépistage actif (%)	585	59.9	41.6
Nouveaux cas (%)	587	99.4	83.5
Trypanosome dans les ganglions (%)	587	77.7	66.1
Trypanosome dans le sang (%)	227	80.0	14.6
Trypanosome dans le LCR (%)	587	2.5	13.0
Cellulorachie (%)	587		
≤5		74.5	0.7
6-20		21.7	37.7
21-100		1.3	30.0
>100		-	27.9
inconnu		2.5	3.7

Tableau 44 : Efficacité des traitements pour les 157 patients diagnostiqués en S1 à Tambura au Soudan (2004-2006), résultats exprimés en pourcentage

	P 7 (n=154)	D 400-14 (n=3)	TOTAL (n=157)
Guérison probable	22.7	33.3	22.9
Rechute	3.2	-	3.2
Perdu de vue	74.0	66.7	73.9
	100.0	100.0	100.0

Tableau 45 : Efficacité des traitements pour les 430 patients diagnostiqués en S2 à Tambura au Soudan (2004-2006), résultats exprimés en pourcentage

	D400-14 (n=408)	D 600-14 (n=8)	D+N (n=14)	TOTAL (n=430)
Guérison probable	24.5	12.5	14.3	24.0
Mort	0.7	-	-	0.7
Rechute	1.7	-	-	1.6
Perdu de vue	73.0	87.5	85.7	73.7
	100.0	100.0	100.0	100.0

D- Le projet « Yambio » (2006-2007)

Les données disponibles pour la province de Yambio répertorient 117 cas en 11 mois dont 89.7% de S2 (Diagramme 18) signant la faible activité des foyers, dans un programme où 98.3% des patients ont été dépistés par DP (Tableau 46) sans différence de type de diagnostic entre les stades (p exact de Fisher=0.20). Le SR est équivalent dans les 2 groupes (p=0.52) ainsi que l'âge moyen (p=0.85⁷³). La proportion de nouveaux cas est équivalente entre les 2 stades (p exact de Fisher=0.36). Les analyses biologiques périphériques sont tout aussi contributives quel que soit le stade (p=0.61 pour la PG et p exact de Fisher=0.12 pour le test sanguin). A l'inverse de la plupart des projets, les caractéristiques générales analysées ci-dessus ne sont pas différentes entre S1 et S2. Le faible effectif de patients dépistés et la forte proportion de DP expliquent en partie cette particularité. Les analyses de LCR représentées dans le tableau 48 signalent que, pour un cas S1, le trypanosome a été vu dans le LCR et la cellulorachie est de 146 GB/mm³. Il s'agit manifestement d'un S2 mal classé. Cependant, ce patient a reçu 7 jours de pentamidine. Il a ensuite été perdu de vue. Les patients en S1 ont tous été traités par P 7. Les nouveaux patients S2 (n=96) ont reçu du D 400-14 pour les adultes et du D 600-14 pour les enfants de moins 13 ans ou pour les patients de moins de 35 kg. Les patients S2 en rechute (n=9) ont reçu différents schémas thérapeutique à base d'éflornithine (D 400-14/D 600-14, D400-7 ou D+N). Du fait de la courte durée du projet, les analyses d'efficacité des différents traitements ne sont pas réalisables ; un patient étant considéré comme guéri après environ 2 ans de suivi.

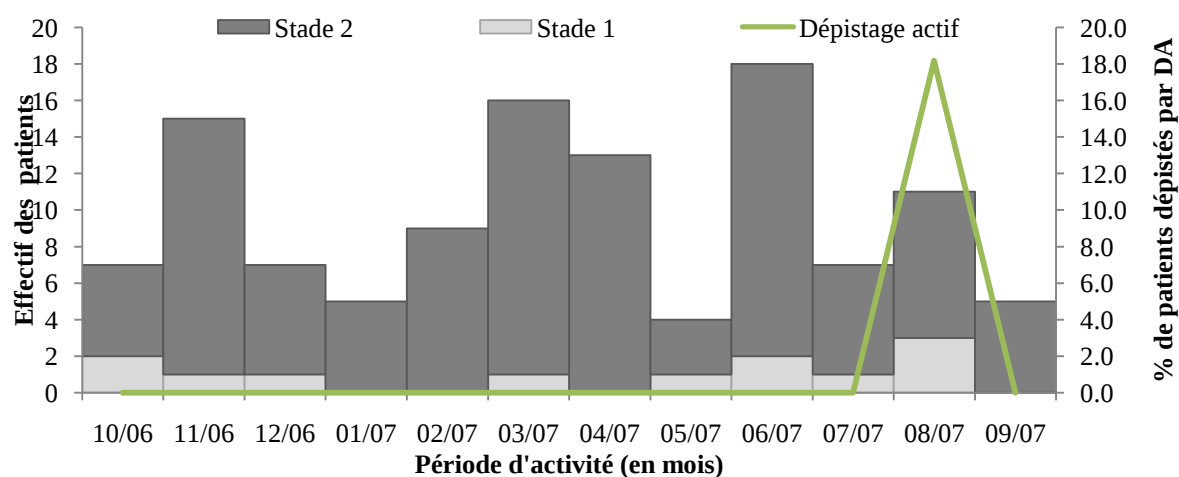


Diagramme 18 : Evolution de l'effectif des 117 patients dépistés par stade et par mois à Yambio au Soudan (2006-2007)

⁷³ Test de Wilcoxon Mann-Whitney

Tableau 46 : Caractéristiques générales des 117 patients par stade au diagnostic à Yambio au Soudan (2006-2007)

	n=	S1 (n=12)	S2 (n=105)
Sex Ratio	117	1.0	0.7
Médiane Age (EIQ)	116	20.5 (11-49)	23 (13-32)
Dépistage actif (%)	117	8.3	1.0
Nouveaux cas (%)	117	100.0	91.4
Trypanosome dans les ganglions (%)	117	41.7	49.5
Trypanosome dans le sang (%)	117	100.0	71.7
Trypanosome dans le LCR (%)	117	8.3	46.7
Cellulorachie (%)	117		
≤5		91.7	-
6-20		-	23.8
21-100		-	23.8
>100		8.3	47.6
inconnu		-	4.8

XVII- Annexe 17: Définition des stades de THA par pays et par projet

A- Angola

a- Camabatela :

Stade 1	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans la lymphe ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$ ET PAS de symptômes neuro-psychiatriques
Stade intermédiaire	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans la lymphe ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie entre $6-20/\text{mm}^3$ ET PAS de symptômes neuro-psychiatriques
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>20/\text{mm}^3$ OU CATT dilué au 1/4 positif ET cellulorachie $>20/\text{mm}^3$ Symptômes neuro-psychiatriques

Source: Camabatela HAT mission report, X. de Radiguès ,2004

b- Caxito:

Stade 1	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans la lymphe ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$ ET PAS de symptômes neuro-psychiatriques
Stade intermédiaire	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans la lymphe ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie entre $6-20/\text{mm}^3$ ET PAS de symptômes neuro-psychiatriques
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>20/\text{mm}^3$ OU CATT dilué au 1/8 positif ET cellulorachie $>20/\text{mm}^3$ OU Symptômes neuro-psychiatriques

Source: Evaluation of the MSF Human African Trypanosomiasis Control Program in Caxito, Angola. G. Priotto, 2003

c- N'dalatando:

- 1995:

Stade 1	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans la lymphe ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>5/\text{mm}^3$

Source: Lessons learned from 5 Years of MSF-B's presence in N'Dalatando's Human African Trypanosomiasis programme, M. Hites, 2001

N'dalatando (suite):

- 1996 :

Stade 1	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans la lymphe ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>5/\text{mm}^3$ OU CATT sang total positif ET cellulorachie $>20/\text{mm}^3$

Source: Lessons learned from 5 Years of MSF-B's presence in N'Dalatando's Human African Trypanosomiasis programme, M. Hites, 2001

- 1997 :

Stade 1	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans la lymphe ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>5/\text{mm}^3$ OU CATT dilué au 1/4 positif ET cellulorachie $>5/\text{mm}^3$

Source: Lessons learned from 5 Years of MSF-B's presence in N'Dalatando's Human African Trypanosomiasis programme, M. Hites, 2001

Remarque: la classification par stade change encore plusieurs fois par la suite à partir de 2000. Nous avons décidé de ne pas reporter les classifications postérieures puisque les données dont nous disposons s'arrêtent en 1999

B- Congo

a- Gamboma:

Stade 1	Trypanosome dans le sang ou le liquide lymphatique ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16 ^{ème} positif ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymph ET cellulorachie $> 5/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16 ^{ème} positif ET cellulorachie $> 5/\text{mm}^3$

Source: Final evaluation of MSF Holland Human African Trypanosomiasis Programs in the Republic of Congo, M. Balasegaram, 2005

b- Mossaka :

Stade 1	Trypanosome dans le sang ou le liquide lymphatique ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 10/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16 ^{ème} positif ET cellulorachie $\leq 10/\text{mm}^3$
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymph ET cellulorachie $> 10/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16 ^{ème} positif ET cellulorachie $> 10/\text{mm}^3$

Source: Final evaluation of MSF Holland Human African Trypanosomiasis Programs in the Republic of Congo, M. Balasegaram, 2005

c- Nkayi :

Stade 1	Trypanosome dans le sang ou le liquide lymphatique ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 10/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16 ^{ème} positif ET cellulorachie $\leq 10/\text{mm}^3$
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>10/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16 ^{ème} positif ET cellulorachie $> 10/\text{mm}^3$

Source: Final evaluation of MSF Holland Human African Trypanosomiasis Programs in the Republic of Congo, M. Balasegaram, 2005

C- Ouganda

La classification des stades est la même pour les 4 projets ougandais.

Stade 1	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans la lymphe ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>5/\text{mm}^3$ OU CATT dilué au 1/4 positif ET cellulorachie $\geq 20/\text{mm}^3$

Source: Final Evaluation of the MSF-France Trypanosomiasis Control Programme in West Nile, Uganda, G. Priotto, 2002

D- République Centrafricaine, province de Haut Mbomou

Stade 1	Trypanosome dans le sang ou le liquide lymphatique ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 10/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16^{ème} positif ET cellulorachie $\leq 10/\text{mm}^3$
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>10/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16^{ème} positif ET cellulorachie $>10/\text{mm}^3$

Source :Epidemiologie de la THA dans le foyer du Haut Mbomou (RCA), 2002

E- République Démocratique du Congo

a- Botetenza:

Stade 1	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans la lymphe ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$
Stade 2	Trypanosome dans le LCR Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>5/\text{mm}^3$ OU CATT dilué au 1/16^{ème} positif ET cellulorachie $\geq 20/\text{mm}^3$

Source : Mise en place du programme THA à Botetenza (Rapport préliminaire), X. de Radiguès, 2004

b- Doruma:

Stade 1	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans la lymphe ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16ème positif ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>5/\text{mm}^3$ OU CATT dilué au 1/16ème positif ET cellulorachie $>5/\text{mm}^3$

Source : HAT in Doruma, DRC, MSF-CH, Update November 2007

c- Isangi:

- 2003 - 2004 :

Stade 1	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans la lymphe ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16ème positif ET cellulorachie $\leq 10/\text{mm}^3$
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>5/\text{mm}^3$ OU CATT dilué au 1/16ème positif ET cellulorachie $>10/\text{mm}^3$

Source : Programme de lutte contre la Trypanosomiase Humaine Africaine, territoire de Isangi – District de Tshopo – Province Orientale – RDC Résumé des activités MSFB en 2005, V. Buart, 2006.

- 2005 :

Stage 1	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans le liquide lymphatique ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$
Stage 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>5/\text{mm}^3$ OU CATT dilué au 1/4 positif ET cellulorachie $\geq 20/\text{mm}^3$

Source : Projet Isangi - district de la Tshopo, Province Orientale – RDC, rapport annuel / rapport de fermeture, F. Maudoux, 2008.

F- Soudan

a- Ibba:

Stade 1	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans la lymphe ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16ème positif ET cellulorachie $\leq 10/\text{mm}^3$ ET Prévalence $> 0.5\%$
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>5/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16ème positif ET cellulorachie $>10/\text{mm}^3$ ET Prévalence $> 0.5\%$

Source: Trypanosomiasis Project Summary Report 1999-2006, Western Equatoria, New Sudan, auteur? date?

b- Kiri:

Stage 1	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans le liquide lymphatique ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$
Stage 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $>5/\text{mm}^3$ OU CATT dilué au 1/4 positif ET cellulorachie $\geq 20/\text{mm}^3$

Source : Base de données individuelles MSF.

c- Tambura:

Stade 1	Trypanosome dans le sang ou le liquide lymphatique ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16ème positif ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$
Stade 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $> 5/\text{mm}^3$ OU PAS de trypanosome retrouvé (sang/lymphe/LCR) ET CATT dilué au 1/16ème positif ET cellulorachie $> 5/\text{mm}^3$

Source: Evaluation of the MSF-Spain Trypanosomiasis Control Programme in Tambura County, South Sudan, S. Kasperian, G. Priotto, 2006.

Remarque : avant novembre 2005, même chose mais seuil cellulaire = $10/\text{GB}/\text{mm}^3$

d- Yambio :

Stage 1	Trypanosome retrouvé dans le sang ou dans le liquide lymphatique ET PAS de trypanosome dans le LCR ET cellulorachie $\leq 5/\text{mm}^3$
Stage 2	Trypanosome dans le LCR OU Trypanosome dans le sang ou lymphe ET cellulorachie $> 5/\text{mm}^3$ OU CATT dilué au 1/4 positif ET cellulorachie $\geq 20/\text{mm}^3$

Source: Base de données individuelles MSF.

XVIII- Annexe 18: Description des protocoles thérapeutiques utilisés par les équipes MSF de lutte contre la THA page1/2

Stade	Effectif	Traitement	Abréviation	Protocole	Notes
Stade 1	5684	Pentamidine 7 jours	P 7	Pentamidine Isethionate, 4mg/kg, 1 injection IM/ j pendant 7 jours	
	571	Pentamidine 8 jours	P 8	Pentamidine Isethionate, 4mg/kg, 1 injection IM/ j pendant 8 jours	RDC
	4228	Pentamidine 10 jours	P 10	Pentamidine Isethionate, 4mg/kg, 1 injection IM/ j pendant 10 jours	

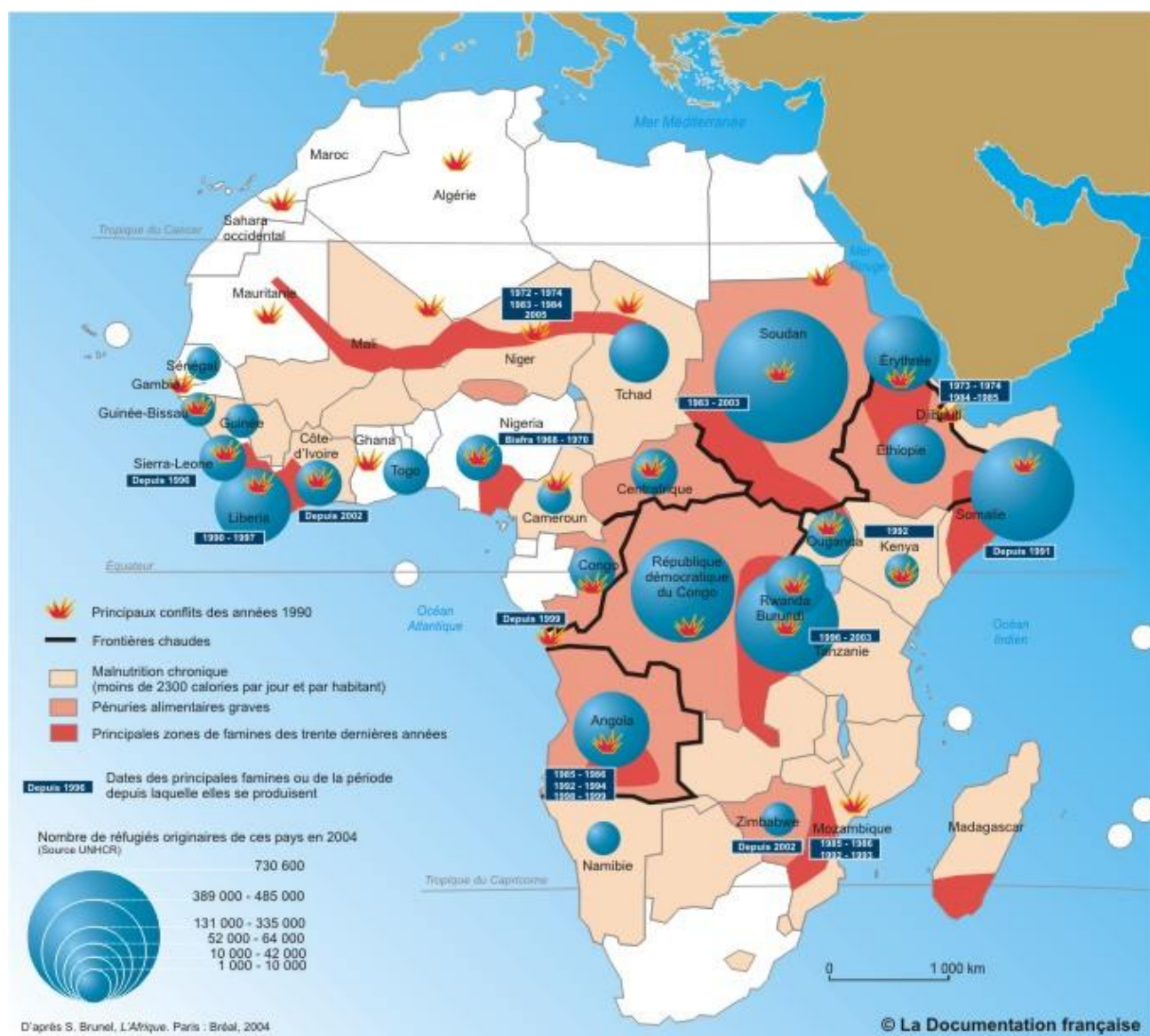
Stade	Effectif	Traitement	Abréviation	Protocole	Notes
Stade 2	3098	Méarsoprol 10 jours	M 10	Méarsoprol, 2.16 mg/kg, 1 injection IM/ j pendant 10 jours	
	2	Méarsoprol, 2 séries de 3 injections	M 2-3	Méarsoprol, 2 séries (espacées de 7 jours) de 3 injections IVD à doses croissantes : J1 = 1.2mg/kg, J2= 2.4mg/kg, J3= 3.6mg/kg + corticothérapie PO adjuvante (1mg/kg 14j puis 0.5 mg/kg 7 j) (indication pour les 2 séries: 6-20 GB/mm3 dans le LCR)	Isangi (RDC)
	7138	Méarsoprol, 3 séries de 3 injections	M 3-3	Méarsoprol, 3 séries (espacées de 7 jours) de 3 injections IVD à doses croissantes: J1 = 1.2mg/kg, J2= 2.4mg/kg, J3= 3.6mg/kg + corticothérapie PO adjuvante (1mg/kg 14j puis 0.5 mg/kg 7 j) (indication pour les 3 séries: >20 GB/mm3 dans le LCR)	
				OU : Méarsoprol, 3 séries (espacées de 5 jours) de 3 injections IVD à doses croissantes : 1ère série: J1= 1.8mg/kg, J2= 2.16mg/kg, J3= 2.52mg/kg ; 2ème série: J1= 2.52mg/kg, J2= 2.88mg/kg, J3= 3.25mg/kg; 3ème série: J1-J2-J3= 3.6mg/kg + corticothérapie PO adjuvante (1mg/kg 14j puis 0.5 mg/kg 7 j)	
	1378	Méarsoprol, 3 séries de 4 injections	M 3-4	Méarsoprol, 3 séries (espacées de 7 jours) de 4 injections IVD à doses croissantes : J1 = 1.2mg/kg, J2= 2.4mg/kg, J3= 3.6mg/kg, J4 =3.6mg/kg + corticothérapie PO adjuvante(1mg/kg 14j puis 0.5 mg/kg 7 j)	Caxito Ndalatando (Angola)

XIX- Annexe 19: Description des protocoles thérapeutiques utilisés par les équipes MSF de lutte contre la THA page 2/2

Stade	Effectif	Traitement	Abréviation	Protocole	notes
Stade 2	737	Eflornithine ou DFMO à 400 mg/kg/j, 7 jours	D 400-7	Eflornithine Chlorhydrate, 100mg/kg, IVL, 4 fois par jour pendant 7 jours	74.8% des diagnostics avant traitement= Rechutes
	5081	Eflornithine ou DFMO à 400 mg/kg/j, 14 jours	D 400-14	Eflornithine Chlorhydrate, 100mg/kg, IVL, 4 fois par jour pendant 14 jours (âge>12 ans ET poids >35 kg)	
	131	Eflornithine ou DFMO à 600 mg/kg/j, 14 jours	D 600-14	Eflornithine Chlorhydrate, 150mg/kg IVL, 4 fois par jour pendant 14 jours (âge≤12 ans OU poids ≤35 kg)	

Stade	Effectif	Traitement	Abréviation	Protocole	notes
Stade 2	5	Pentamidine - Nifurtimox	P+N	Non Communiqué	Ibba (Soudan)
	682	Mélarsozol - Nifurtimox	M+N	Mélarsozol, 2,16 mg/kg pendant 10 jours et Nifurtimox, 15 mg/kg/j pendant 14 jours (20mg/kg/j chez les enfants)	
	32	DFMO - Mélarsozol	D+M	Non communiqué	Omugo, RCA, Camabatela
	157	DFMO - Nifurtimox	D+N	Eflornithine Chlorhydrate, 100mg/kg (enfants<12 ans: 150 mg/kg) en perfusion de 2h, 4 fois par jour pendant 14 jours + Nifurtimox, 15mg/kg/j (enfant 20mg/kg/j) 3 doses dans les 14 jours	

XX- Annexe 20: Carte des principaux conflits africains des années 1990, famines et populations réfugiées.



AFRIQUE - Principaux conflits des années 1990, famines et populations réfugiées

Source : Documentation photographique n°8048

Source: Documentation photographique n° 8048 : L'Afrique dans la mondialisation, S.Brunel

XXI- Annexe 21: Définitions

Endemie: une zone dans laquelle le nombre de cas reste faible et constant sur une longue période est dite zone endémique par l’OMS⁷⁴ (pas d’objectif chiffré).

Epidémie: augmentation considérable du nombre de cas dans un foyer connu⁷⁴ (pas de seuil épidémique chiffré).

Guérison : tout patient traité non décédé (ou dont le décès n’est pas en relation avec la THA), sans rechute à au moins 22 mois de suivi (>669 jours) est dit guéri.

Guérison probable (GP) : tout patient traité non décédé (ou dont le décès n’est pas en relation avec la THA), sans rechute dont le suivi est inférieur à 22 mois (≤669 jours) est appelé guéri probable.

Inconnu : tout patient dont les données ne permettent pas de déterminer une durée de suivi et une conclusion suite à un éventuel traitement est dit inconnu.

Mort : tout patient qui a reçu au moins une dose de traitement, qui est décédé au cours de l’hospitalisation ou de son suivi et dont le décès ne peut être imputé à aucune autre cause.

Perdu de vue (PDV) : tout patient qui a initié et/ou terminé un traitement et dont les données de suivi sont manquantes est dit perdu de vue. Le taux de PDV permet de mesurer la qualité du suivi.

Prévalence : Taux en pourcentage du nombre de cas de THA rapporté au nombre de personnes examinées, sur une période donnée. Pour que la prévalence soit la plus proche de la réalité, il faut la population totale examinée (PTE) représente au moins 90% de la population totale attendue (PTA) ou population réelle.

⁷⁴Control and Surveillance of African Trypanosomiasis, Report of a WHO Expert Committee, Technical Report Series, No 881, World Health Organization

Rechute : tout patient traité chez qui il est retrouvé du trypanosome (sang/lymphe/LCR) et/ou qui présente une hausse significative de la cellulorachie - sans autre cause possible - à un moment du suivi, dans une période de 36 mois après le début du traitement est dit en rechute.

Pas de traitement (PDT) : tout patient diagnostiqué malade et qui n'a pas reçu de traitement.

Taux de réussite au traitement: taux exprimé en pourcentage égal à la somme des patients guéris et guéris probables rapportée au nombre total de patients (auxquels on enlève les PDV). Ce taux est aussi appelé taux de guérison ou taux d'efficacité d'un traitement donné.

$$\text{Taux de réussite au traitement (\%)} = \frac{(\text{patients "guéris"} + \text{patients "probablement guéris"}) \times 100}{\text{total des patients} - \text{patients "perdus de vue"}}$$

Remarque : les patients perdus de vue (PDV) sont exclus de l'analyse d'efficacité suivant l'hypothèse qu'ils constituent un groupe différent des patients non perdus de vue. D'après l'expérience de MSF acquise dans les campagnes de dépistage actif et les différents essais cliniques, les patients perdus de vue sont pour la plupart des patients guéris ou en bonne santé. Ces patients refusent de se soumettre au contrôle puisqu'ils vont bien, d'autant plus que la ponction lombaire reste un examen traumatisant. Ecarter les PDV du calcul du taux de réussite au traitement pénalise le traitement.

Taux d'échec au traitement : taux exprimé en pourcentage égal à la somme des rechutes et des morts rapportée au nombre total de patients (auxquels on enlève les PDV).

$$\text{Taux d'échec au traitement(\%)} = 100 - \text{taux de réussite au traitement}$$

XXII- Annexe 22: Définition des stades pour la régression logistique (n=12972) en vue de mettre en évidence des facteurs de risques d'échec au traitement.

Stade 1	Patient traité par pentamidine (P 7, P 8 ou P 10) OU Patient classé S1/Si ET dont le traitement est inconnu
Stade 2	Patient qui a reçu un autre traitement que P 7, P 8 ou P 10 OU Patient classé S2 ET dont le traitement est inconnu

XXIII- Annexe 23: Résultats de la distribution de l'échec au traitement pour 4365 patients en Stade 1 issus de la BDD individuelle MSF

Variable	Modalités	Effectif	χ^2	p value	OR 95%	IC
Sexe	Homme/ Femme	4368	6.29	0.012	1.3	1.06-1.68
Age1 (en années)	< 15 / ≥ 15	4365	0.01	0.97	1.0	0.78-1.27
Age2 (en années)	< 5 / 5-14 / ≥15	4365				
	5-14 / < 5	1342	0.01	0.98	1.0	0.56-1.76
	≥ 15 / < 5	3225	0.01	0.97	1.0	0.57-1.70
Age3 (en années)	< 10 / 10-20 / > 20	4365				
	> 20 / < 10	2757	0.01	0.90	1.0	0.72-1.44
	10-20 / <10	2205	0.32	0.57	0.9	0.62-1.29
Age4 (en années)	< 26 / 26-49 / > 49	4365				
	< 26 / > 49	1618	0.63	0.43	-	-
	26-49 / > 49	3038	0.65	0.41	-	-
Mode de dépistage	Passif/ Actif	4358	11.6	<10⁻³	1.5	1.19-1.91
Mode de diagnostic	Rechute / Initial	4236	10.10	<10⁻²	4.0	1.59-10.09
Trypanosome lymph	Non Vu / Vu	4365	25.20	<10⁻⁵	0.6	0.45-0.70
Trypanosome lymph / sang	Non Vu / Vu	4365	1.80	0.18	1.3	0.88-1.99
Trypanosome dans le LCR	Non Vu / Vu	4365	41.14	<10⁻⁵	0.1	0.07-0.28
Cellulorachie (GB/mm ³)	≤ 5 / 6-10 / > 10	4246				
	>10 / ≤ 5	4117	69.63	<10⁻⁵	8.0	4.50-14.31
	6-10 / ≤ 5	4194	30.59	<10⁻⁵	3.4	2.13-5.28
Traitement	P 7 / P 8 / P 10	4363				
	P 8 / P 7	2371	4.74	0.03	0.5	0.30-0.95
	P 7 / P 10	4091	7.77	<10⁻²	1.4	1.10-1.77

Remarques :

L'effectif (n=4365) est supérieur à celui des S1 de la régression logistique (n=4100) puisque les patients dont le statut est inconnu pour au moins une des variables du modèle sont exclus automatiquement de la régression logistique.

Présentation des variables dans le tableau : la modalité de référence est représentée en second.

Par exemple pour le sexe, la modalité de référence est le sexe féminin.

La variable âge a été décliné en plusieurs classes sans jamais être significative.

La variable « trypanosome dans le sang » n'a pu être testée seule car dans la plupart des projets, le test sanguin n'est pas réalisé si la ponction ganglionnaire est positive.

Les variables significatives ont été grisées.

XXIV- Annexe 24: Résultats de la distribution de la variable « échec au traitement » pour 9094 patients en Stade 2 issus de la BDD individuelle MSF.

Variable	Modalités	Effectif	χ^2	p value	OR 95%	IC
Sexe	Homme / Femme	9094	11.5	<10⁻⁴	1.22	1.09-1.36
Age1 (en années)	< 15 / ≥ 15	9093	0.1	0.81	1.02	0.89-1.17
Age2 (en années)	< 5 / 5-14 / ≥ 15	9093				
	5-14 / < 5	7329	-	0.07	1.39	0.98-1.95
	≥ 15 / < 5	3225	-	0.08	1.34	0.96-1.86
Age3 (en années)	< 10 / 10-20 / > 20	9093				
	10-20 / < 10	3879	3.5	0.06	1.22	0.98-1.51
	> 20 / < 10	6097	0.9	0.34	1.10	0.90-1.35
Age4 (en années)	< 26 / 26-49 / > 49	9093				
	< 26 / > 49	8415	0.2	0.65	1.03	0.91-1.16
	26-49 / > 49	5832	0.8	0.39	0.91	0.72-1.13
Mode de dépistage	Passif / Actif	9077	76.9	<10⁻⁵	1.99	1.7-2.32
Mode de diagnostic	Rechute / Initial	8915	375.7	<10⁻⁵	3.50	3.05-3.96
Trypanosome lymph	Non Vu / Vu	9094	31.1	<10⁻⁵	1.40	1.23-1.54
Trypanosome lymph / sang	Non vu / Vu	9094	219.4	<10⁻⁵	2.40	2.13-2.70
Trypanosome dans le LCR	Non vu / Vu	9094	186.6	<10⁻⁵	0.45	0.40-0.50
Cellulorachie (GB/mm³)	≤ 20 / 20-99 / ≥ 100	9080				
	21-99/ ≤ 20	5227	101.8	<10⁻⁵	2.61	2.15-3.16
	≥ 100 / ≤20	6311	289.2	<10⁻⁵	4.26	3.57-5.10

Remarques :

L'effectif (n=9094) est supérieur à celui des S2 de la régression logistique (n=8872) puisque les patients dont le statut est inconnu pour au moins une des variables du modèle sont exclus automatiquement de la régression logistique.

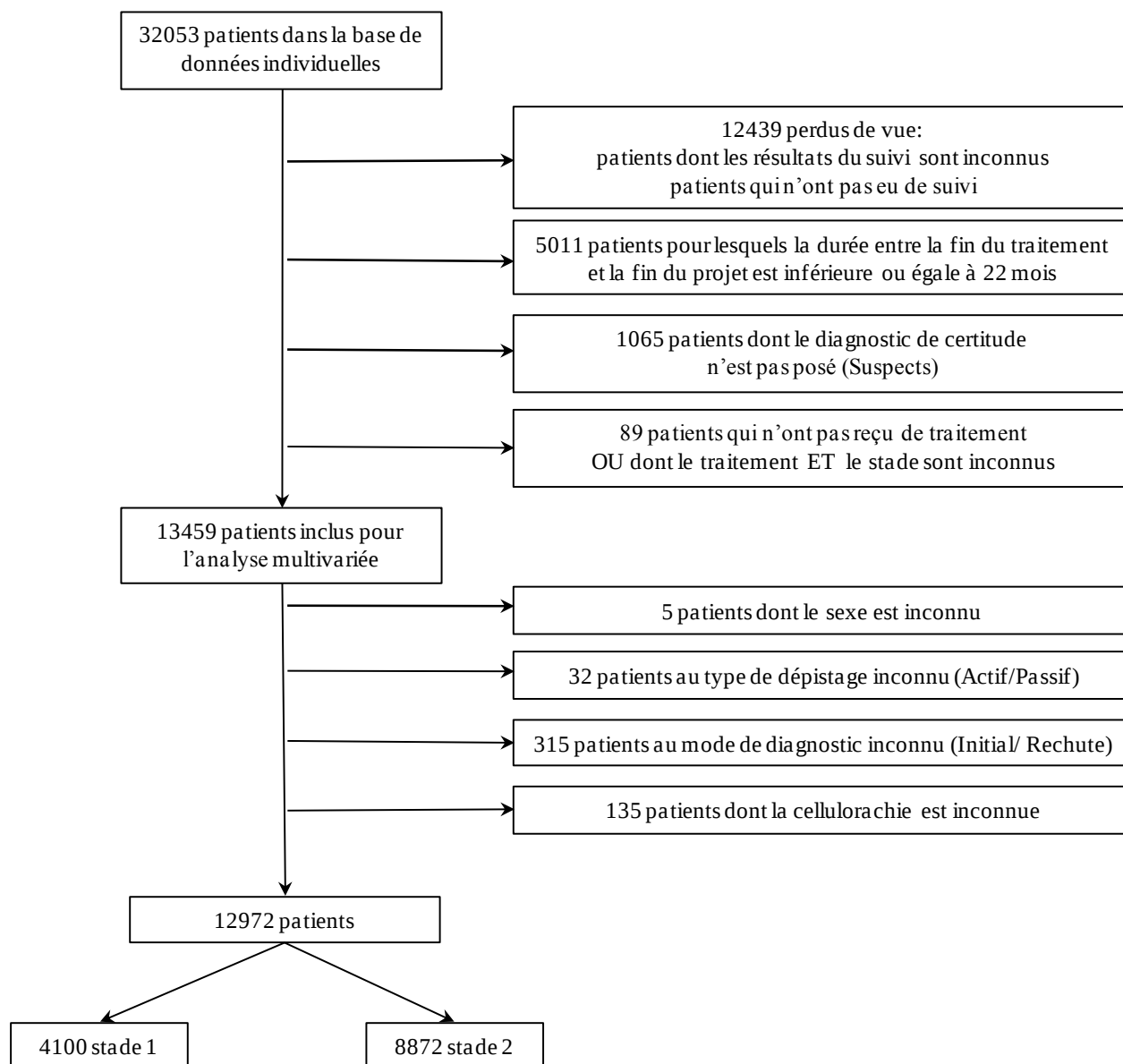
Présentation des variables dans le tableau : la modalité de référence est représentée en second. Par exemple pour le sexe, la modalité de référence est le sexe féminin.

La variable âge a été décliné en plusieurs classes sans jamais être significative.

La variable « trypanosome dans le sang » n'a pu être testée seule car dans la plupart des projets, le test sanguin n'est pas réalisé si la ponction ganglionnaire est positive.

Les variables significatives ont été grisées.

XXV- Annexe 25: Critères utilisés pour sélectionner la cohorte retenue pour la régression logistique (n=12972) en vue de mettre en évidence des facteurs de risques d'échec au traitement.



XXVI- Annexe 26: Distribution de la variable « diagnostics biologiques périphériques » chez 9094 S2 de la BDD individuelle MSF.

Variable	Modalités	Effectif	χ^2	p value	OR 95%	IC
Sexe	Homme / Femme	9094	1.7	0.19	1.07	0.97-1.17
Mode de dépistage	Passif / Actif	9077	212.6	<10-5	2.69	2.35-3.09
Mode de diagnostic	Rechute / Initial	8915	3654.9	<10-5	62.3	51.32-75.56
Trypanosome dans le LCR	Non Vu / Vu	9094	185.5	<10-5	0.51	0.47-0.56
Cellulorachie (GB/mm ³)	≤20 / 20-99 / ≥100	9077				
	21-99 / ≤20	5227	553.5	<10-5	8.55	6.98-10.48
	≥100 / ≤20	6311	752.3	<10-5	10.62	8.71-12.94

Il y a interaction entre les variables « tests sanguins périphériques » et les variables « mode de dépistage », « mode de diagnostic », « trypanosome dans le LCR » et « cellulorachie ».

Les patients S2 « tests périphériques positifs » (n= 6678) sont plus souvent dépistés par DA(p<10⁻⁵), sont plus souvent des nouveaux cas (p<10⁻⁵) et la recherche de trypanosome dans leur LCR est plus souvent fructueuse (p<10⁻⁵). Par ailleurs, la cellulorachie est bien plus péjorative chez les patients S2 « tests périphériques négatifs » (p<10⁻⁵).

L'association entre diagnostic au stade de rechute et « tests périphériques » est particulièrement forte ($\chi^2=3654.9$). Cela signifie en réalité que les patients diagnostiqués au stade rechute ne bénéficient pas des mêmes examens que les autres. La plupart du temps, pour affirmer avec certitude la rechute, il suffit d'une élévation significative de la cellulorachie. Pour tous les cas, la recherche de parasite (lymphe/sang/LCR) n'est donc pas nécessaire. Elle ne vient que dans un second temps, si la cellulorachie est basse et que le parasite n'est pas vu dans le LCR. Les patients en rechute au diagnostic représentent 55.1% du groupe « tests périphériques négatifs » et seulement 1.9% de l'autre groupe. C'est la raison de l'interaction entre ces variables. Les analyses doivent être conduites séparément dans les deux groupes.

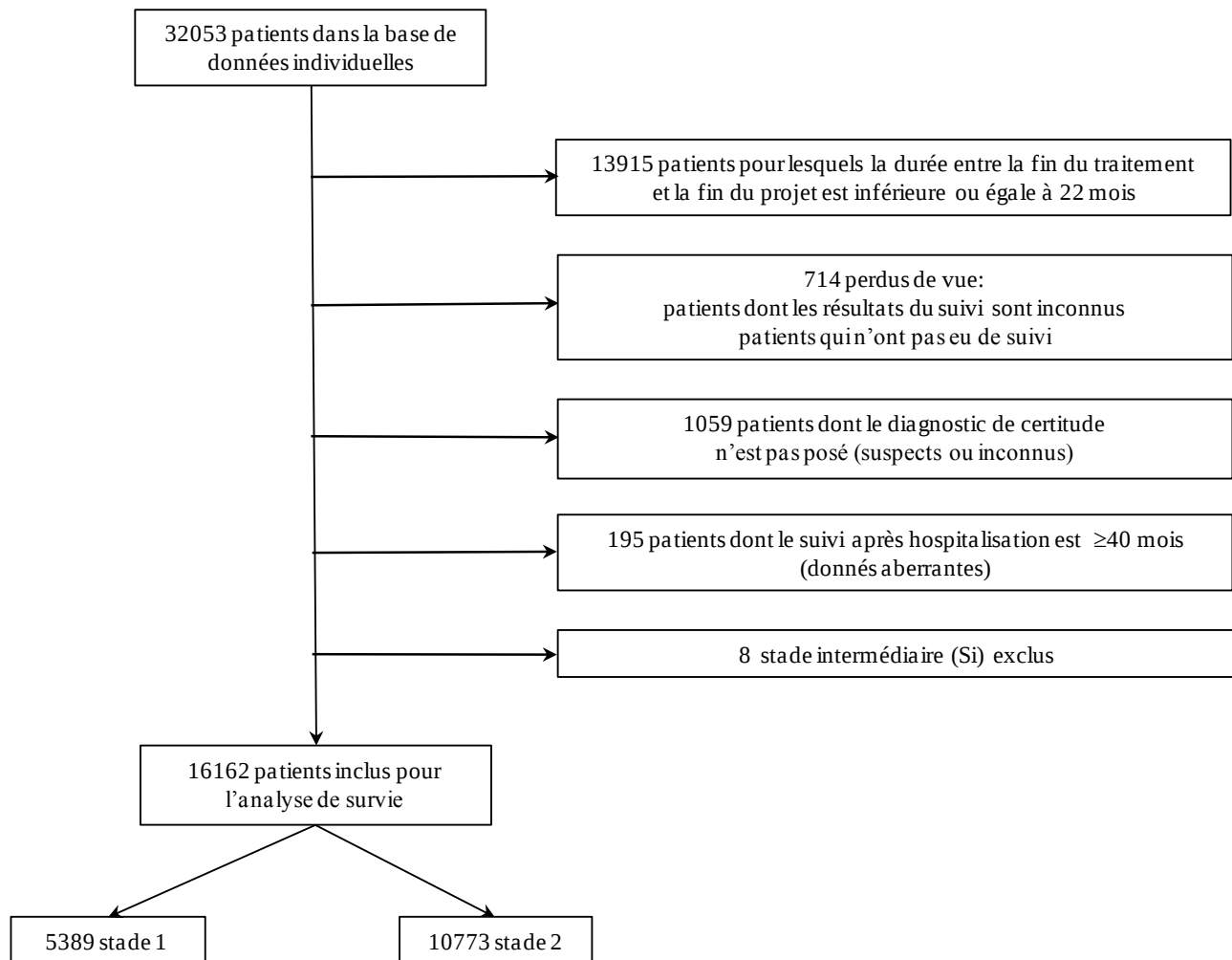
Remarques :

La distribution de la cellulorachie est également très différente dans les deux groupes :

Cellulorachie (GB/mm ³)	test sanguins + (n= 6678)	tests sanguins - (n= 2194)
≤20	34.5	5.0
21-99	28.7	38.5
≥100	36.8	58.5
	100.0	100.0

Présentation des variables dans le tableau : la modalité de référence est représentée en second. Par exemple pour le sexe, la modalité de référence est le sexe féminin. Les variables significatives ont été grisées.

XXVII- Annexe 27: Critères utilisés pour sélectionner la cohorte retenue pour l'analyse de survie en vue de mettre en évidence des facteurs de risques d'échec au traitement.



ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE D'ECHEC AU TRAITEMENT CHEZ 29886 PATIENTS ATTEINTS DE TRYPANOSOMOSE HUMAINE AFRICAINE A T. BRUCEI GAMBIESE

RESUME

La Trypanosomose Humaine Africaine est une maladie endémique mortelle mais négligée. A partir des données de suivi d'une cohorte rétrospective et multicentrique de 29886 patients traités par Médecins sans Frontières entre 1991 et 2007, nous avons mis en évidence plusieurs facteurs de risque (FR) d'échec au traitement. Pour les nouveaux cas diagnostiqués stade 1 (S1), les FR sont : cellulorachie >5 GB/mm³ (OR=2.80, $p<10^{-2}$), sexe masculin (OR=1.32, $p=0.03$) et traitement par pentamidine 4mg/kg/j, 7 jours (OR=1.74, $p<10^{-5}$) vs pentamidine 4mg/kg/j, 10 jours. Pour les nouveaux cas diagnostiqués stade 2 (S2), les FR sont : cellulorachie ≥ 20 GB/mm³ (OR=2.02, $p<10^{-5}$), le dépistage passif (OR=1.35, $p<10^{-4}$), présence de parasite dans le LCR (1.35, $p<10^{-4}$). Dans une sous-population de RDC (n=1587), la distance village-centre de santé > 23.0 km est un FR de cellulorachie ≥ 100 GB/mm³ (OR=2.88, $p<10^{-5}$). Les analyses de survie pour les traitements des patients en stade 2 n'ont pas montré de différence entre éflornithine et mélasoprol. Au total, ces résultats sont un plaidoyer pour le renforcement des campagnes de dépistage actif et pour le classement des patients S1 avec plus de 5 GB/mm³ en S2. Des études génétiques et socio-anthropologiques seront nécessaires pour comprendre pourquoi le sexe masculin est un FR pour le stade 1 et des essais cliniques doivent être menés pour confirmer l'infériorité de la pentamidine 7 jours vs pentamidine 10 jours. Compte tenu de la toxicité du mélasoprol, l'éflornithine 14 jours devrait être, le traitement de 1^{ère} intention pour les patients en S2.

MOTS-CLES • Trypanosomiase Humaine Africaine – Médecins Sans Frontières – Facteurs de risque – Echec thérapeutique – Analyses de survie.

TREATMENT OUTCOMES AND RISK FACTORS FOR FAILURE OF 29886 PATIENTS AFFLICTED WITH T. BRUCEI GAMBIESE HUMAN AFRICAN TRYPANOSOMIASIS

ABSTRACT

Human African Trypanosomiasis is a potentially fatal, endemic but neglected disease. Based on Analysis of monitoring data gathered from a multicenter retrospective cohort of 29886 patients treated by Médecins Sans Frontières between 1991 and 2007, led us to highlight several risk factors (RF) for treatment failure. For new cases at stage 1 (S1), RF are as follows: cerebrospinal fluid (CSF) white cell count >5 GB/mm³ (OR=2.80, $p<10^{-2}$), male gender (OR=1.32, $p=0.03$) and pentamidine treatment 4mg/kg/d for 7 days (OR=1.74, $p<10^{-5}$) vs. Pentamidine 4mg/kg/d 10 days. For new cases at stage 2 (S2), the RF are: CSF ≥ 20 GB/mm³ (OR=2.02, $p<10^{-5}$), passive screening (OR=1.35, $p<10^{-4}$), detection of the parasite in CSF (OR=1.35, $p<10^{-4}$). In a subgroup of patients from DRC (n=1587), a distance "village to health centre" >23 km was linked to be a RF for CSF ≥ 100 GB/mm³ (OR=2.88, $p<10^{-5}$). Survival analysis for S2 patients treatments could not show any difference between eflornithine and melarsoprol. The results are an advocacy for strengthening active screenings and recode patients S1 with CSF >5 cells/mm³ in S2. Genetic and socio-anthropological studies are necessary for a better understanding of why men at S1 stand at greater risk of treatment failure. Also clinical trials must be undertaken to confirm the inferiority of pentamidine 7 days vs pentamidine 10 days. Eflornithine 14 days should be the first line treatment for S2 patients because of melarsoprol's toxicity.

KEYWORDS • Human African Trypanosomiasis – Médecins Sans Frontières – Risk factors – Treatment failure – Survival analysis.