



Maladies Tropicales Negligees (MTN) Hors Amériques: Où en sommes nous?

SYLLA Karamba
Praticien Hospitalier
UMIT, CHU Cayenne



Declaration de liens d'intérêts

- ❖ Intervenant au titre d'orateur
- ❖ Praticien Hospitalier au CH Cayenne, UMIT
- ❖ Invitation congrès des AgiT



« Maladies tropicales négligées »

- ❖ Maladies transmissibles (exception des morsures de serpent et envenimations):

En commun:

- *touchant principalement populations les plus pauvres du monde,*
- *pas ou peu accès aux moyens de prévention, de diagnostic ou de traitement*
- *Source de stigmatisation et de discrimination*

Enjeux majeur de santé publique

> 1,6 milliards de personnes touchées par au moins une MTN

- ❖ **Augmentation de l'incidence et de l'extension géographique (vers les régions tempérées)**
- ❖ **Plus de 17 maladies dont 5 considérées comme majeures**





« Maladies tropicales négligées »



Plus d'un milliard de personnes souffrent d'une ou de plusieurs MTN, pourtant la négligence persiste à tous les niveaux,



Couches vulnérables enfants avec 60%



Femme enceinte



« Maladies tropicales négligées: étiologie multiple »



S. Haematobium



W. Bancrofti : filariose
lymphatique



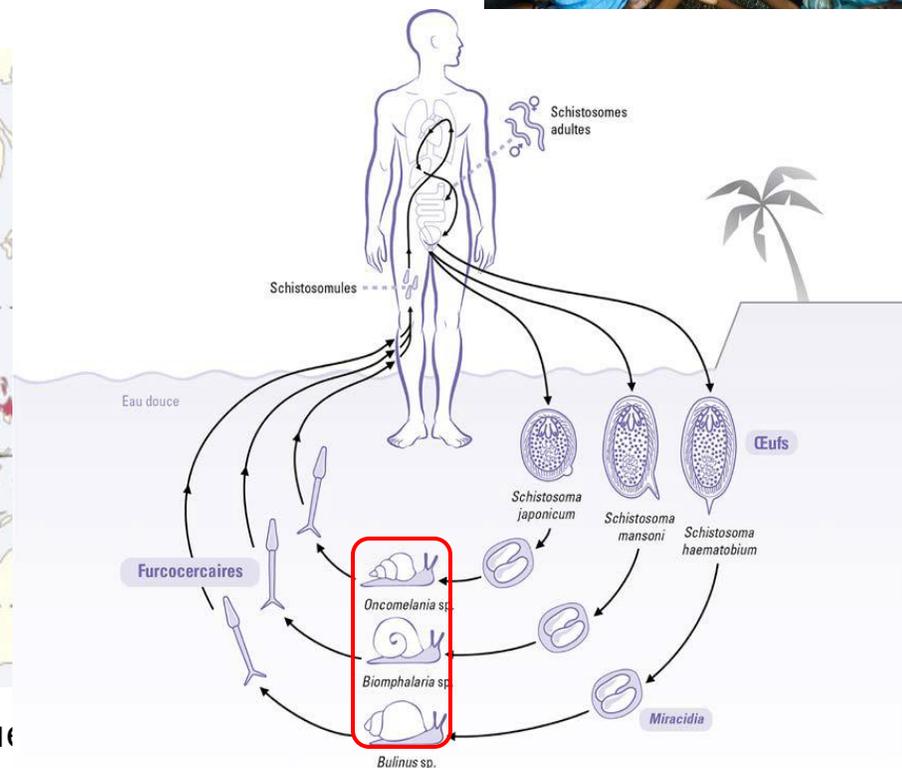
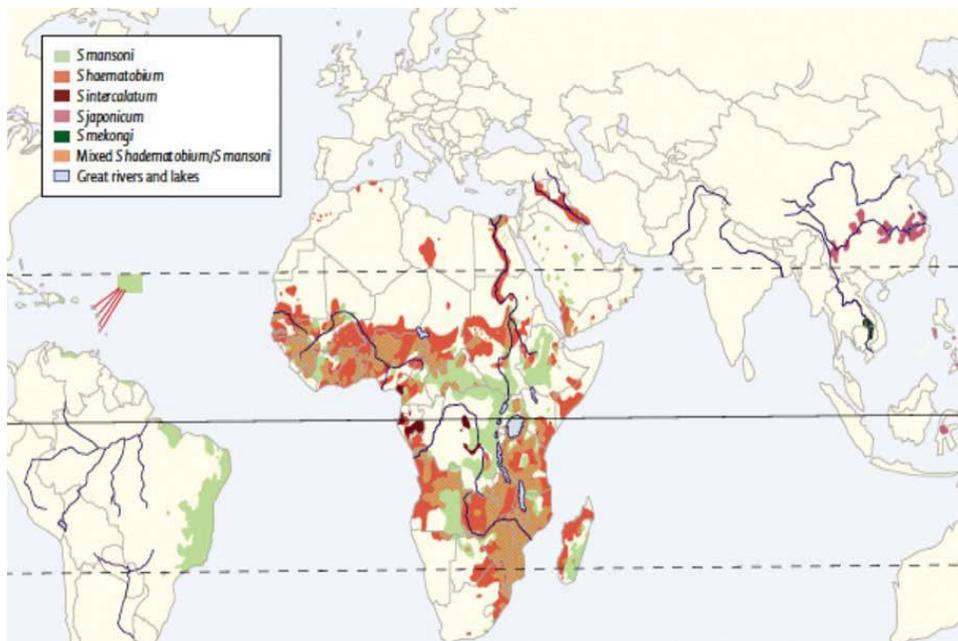
Trypanosomose humaine africaine



Microfilaire Loa Loa



Schistosomiase ou Bilharziose



250 millions cas, 120 milles de cas symptomatique
 Décès: 20.000 – 2000.000milles/an et 20.000 millions complications sévère, Deuxième parasitose au monde et 90% en Afrique subsaharienne

Mode transmission: voie transcutanée par le furcocercaire par contact avec les eaux souillées

Facteurs de risques:

- Populations pauvres
- Accès limité à l'eau et l'assainissement
- Aménagement +++

Schistosomiase ou Bilharziose



Diagnostic microbiologique:

-Urine: Sh

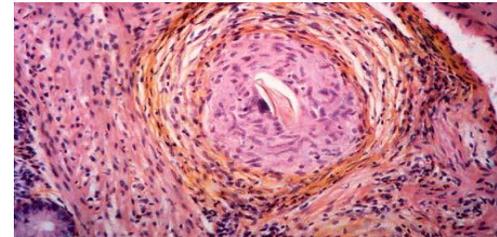
-Selles: Sm, Si, Sm



Oeuf Sh



Oeuf Sm



Anapath: granulome
bilharzien

Autres méthodes

Biomol: détection d'ADN dans les selles

Test antigéniques: CCA ou CAA facile en zone d'endémie

Sérologie: peu spécifique

Traitement curatif:

Référence: praziquantel (PZQ)

Limites:

-Efficace: schistosomes

-pas d'action sur les larves et œufs

-Peu efficace ou dangereux à la phase initiale

-résistance décrite: Egypte et Kenya



Schistosomiase ou Bilharziose

RESEARCH

Open Access



Efficacy and safety of single-dose artesunate plus sulfalene/pyrimethamine combined with praziquantel for the treatment of children with *Schistosoma mansoni* or *Schistosoma haematobium* in western Kenya: a randomised, open-label controlled trial

Charles O. Obonyo^{1*}, Fredrick O. Rawago¹, Nicholas K. Makworo² and Erick M. O. Muok¹

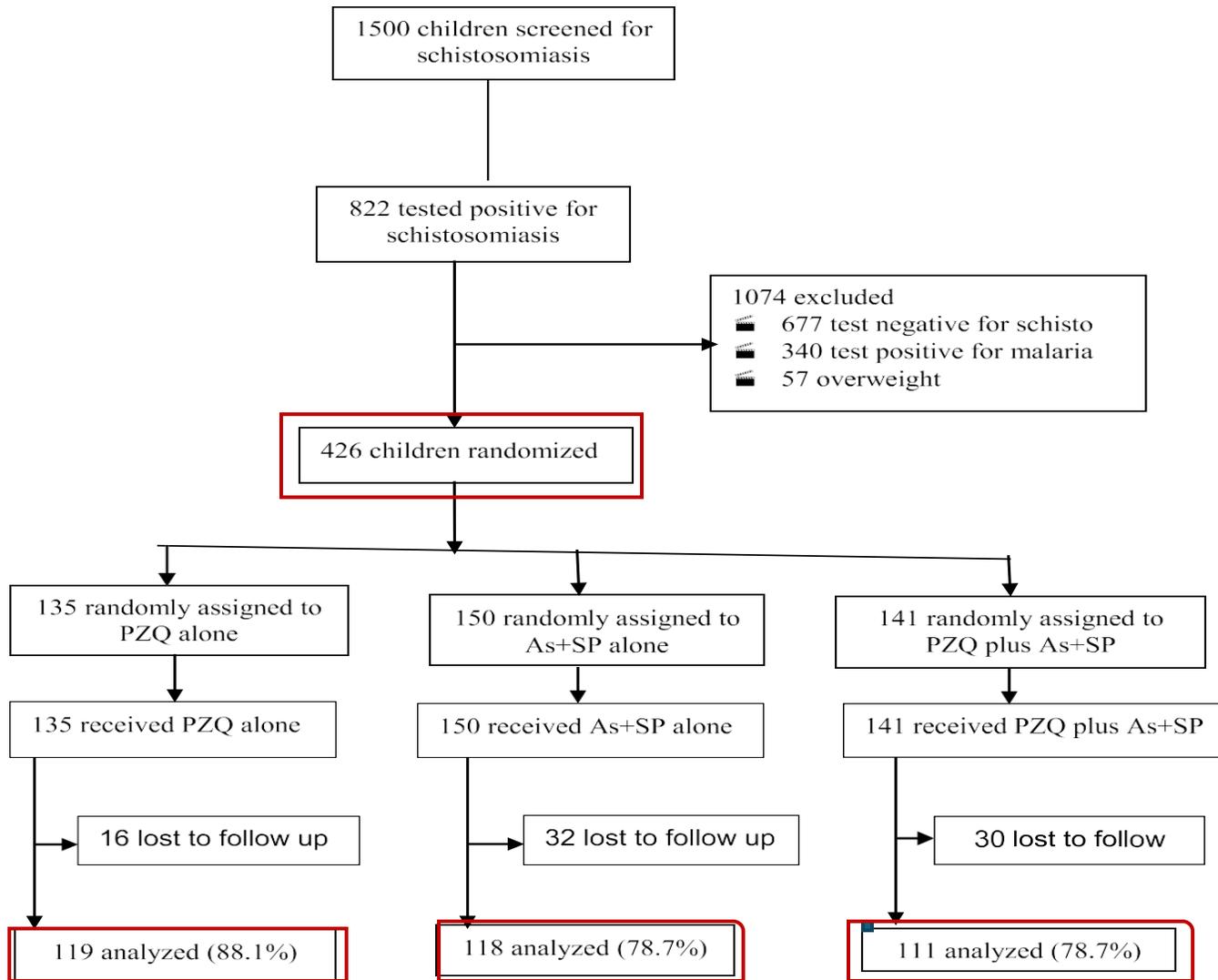
Méthodes

- Essai randomisé, ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité d'une dose As/Sul+pyriméthamine associé ou non PZQ, traitement de la bilharziose au KENYA
- 426 enfants âgé de 7 – 15 ans présentant une schistosomiasis
- Examen de selles: kato-katz: ***S. mansoni***
- Examen des urines: filtration d'urine: ***S. haematobium***
- **Critère de jugement principal:**
- Taux de guérison et d'infestation après 6 semaines





Quel traitement pour la schistosomiases?



Quel traitement pour la schistosomiases?

Résultats

Taux de guérison:

81,4 % dans le groupe PZQ

, **71,1 %** dans le groupe As+ SP

82,2 % dans le groupe thérapie combinée

Réduction de l'infestation: **89%, 922% et 93%** respectivement

Tolérance:

Globalement bonne

ES mineurs

Conclusion auteurs:

La thérapie combinée PZQ/As+SP permet de guérir une proportion importante d'enfants atteints de schistofiasse à *S. Haematobium*



Variable	PZQ Alone	As + SP alone	PZQ plus As + SP
Cure rate at 6 weeks (%) [95%CI]	35/43 (81.4) [69.8 to 93.0]	32/45 (71.1) [57.9 to 84.3]	37/45 (82.2) [71.0 to 93.4]
Risk ratio (95%CI)	1	0.87 (0.69 to 1.10)	1.01 (0.83 to 1.23)
P value	Ref	0.258	0.920
Cure rate by infection intensity			
Light infection, n/N (%)	27/33 (81.8)	31/36 (86.1)	34/41 (82.9)
Heavy infection, (n/N (%)	8/10 (80.0)	1/9 (11.1)	3/4 (75)
Arithmetic mean EP/10 ml (95%CI)			
Before treatment	50.22 (17.41 to 83.02)	47.25 (19.66 to 74.84)	35.10 (9.30 to 60.91)
After treatment	2.21 (-0.705 to 5.12)	1.38 (0.497 to 2.26)	0.822 (-0.099 to 1.74)
Egg reduction rate* (95%CI)	95.6 (89.7 to 100)	97.1 (92.5 to 100)	97.7 (93.5 to 100)



Quel traitement pour la schistosomiases?

Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02719-4>

Antimalarial artesunate–mefloquine versus praziquantel in African children with schistosomiasis: an open-label, randomized controlled trial



Méthodes:

Essai contrôlé, randomisé, ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'association d'antipaludique **artésunate-méfloquine**

726 enfants âgé de 6 – 14ans de 6 écoles primaires au nord du Sénégal

Examen de selles: kato-katz: ***S. mansoni***

Examen des urines: filtration d'urine: ***S. haematobium***

2 bras:

- PZQ: 40mg/kg à dose unique (N: 364)
- Artésunate/méfloquine (4mg/k + 8mg/kg): pendant 3 jours. N: 362.

N = 726 patients

Durée de suivi: 48 semaines

Critère de jugement principal:

Taux de guérison microscopique et fréquences des effets secondaires après 4 semaines

Bottieau et al Nat Med 2024;30(1)



Quel traitement pour la schistosomiases?

Principaux résultats

Taux de guérison

- **59,6 % (208/349)** dans le groupe artésunate-méfloquine
- contre **62,1 % (211/340)** dans le groupe praziquantel.

différence de -2,5 % répondant aux critères prédéfinis de non-infériorité (marge fixée à 10 %).

Effets indésirables: légers ou modérés et signalés chez 28/361 enfants recevant de l'artésunate- méfloquine (7,8 %) contre 8/363 (2,2 %) recevant du praziquantel ($P < 0,001$).

Conclusion auteurs:

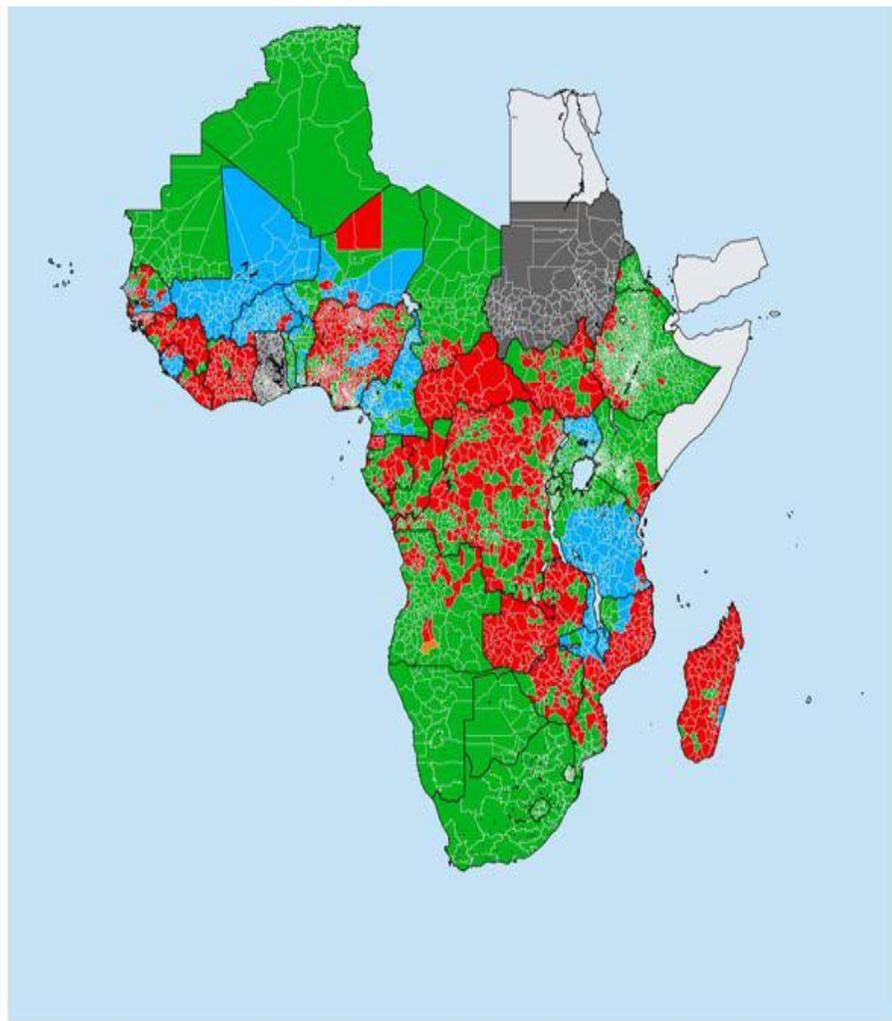
L'artésunate-méfloquine à dose antipaludique était modérément sûre et non inférieure au praziquantel standard pour le traitement de la schistosomiase, principalement due à *S. haematobium*.

Essais multicentriques dans différentes populations et contextes épidémiologiques sont nécessaires pour confirmer ces résultats





Filarioses lymphatiques



Boundaries, names and designations used here do not imply expression of WHO opinion concerning the legal status of any country, territory or area, or of its authorities, or concerning delimitation of frontiers or boundaries. Dotted / dashed lines represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Lymphatic filariasis > Endemicity



Epidémiologie:

323 millions de personnes à risques, la FL est une plus fréquente de MTN

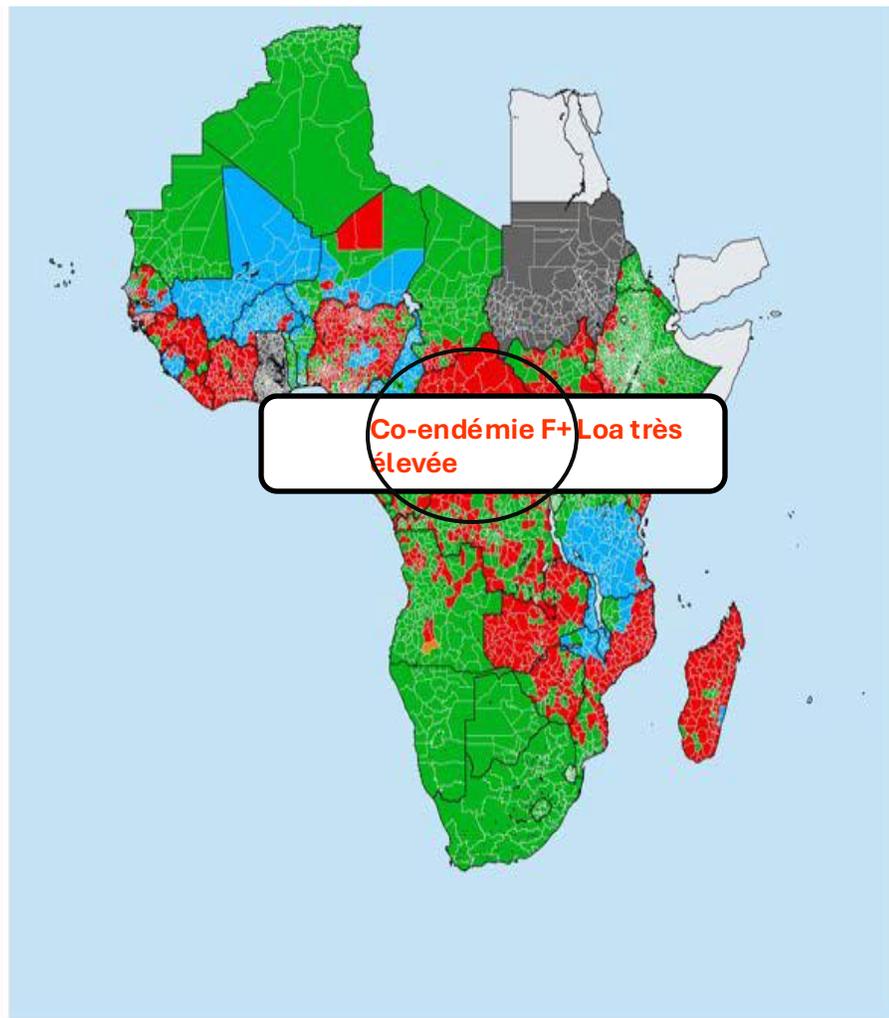
Cause fréquente d'invalidité évitable dans le monde

Elimination en tant problème de santé mondiale est ciblée d'ici à 2030

Stratégie OMS: repose sur l'administrative annuelle et massive d'**IVERMECTINE (IVM)** + **ALBENDAZOLE (ALB)**



Filarioses lymphatiques



Boundaries, names and designations used here do not imply expression of WHO opinion concerning the legal status of any country, territory or area, or of its authorities, or concerning delimitation of frontiers or boundaries. Dotted / dashed lines represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Lymphatic filariasis > Endemicity



Epidémiologie:

323 millions de personnes à risques, la FL est une plus fréquente de MTN

Cause fréquente d'invalidité évitable dans le monde

Elimination en tant problème de santé mondiale est ciblée d'ici à 2030: repose sur l'administrative annuelle et massive d'**IVERMECTINE (IVM) + ALBENDAZOLE (ALB)**

Usage de l'Ivermectine est CI à cause des EI graves

En 2012: OMS propose une stratégie provisoire: ALB + lutte anti-vecteur pour éliminer les FL en Afrique centrale

Filarioses lymphatiques

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Semiannual Treatment of Albendazole Alone is Efficacious for Treatment of Lymphatic Filariasis: A Randomized Open-label Trial in Cote d'Ivoire

Allassane F. Ouattara,^{1,2,a} Catherine M. Bjerum,^{3,a} Méité Aboulaye,⁴ Olivier Kouadio,^{1,2} Vanga K. Marius,⁵ Britt Andersen,⁶ Daphne Lew,⁷ Charles W. Goss,⁷ Gary J. Weil,⁶ Benjamin G. Koudou,^{1,2} and Christopher L. King^{3,b,c}

¹Centre Suisse de Recherche Scientifique en Côte d'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire; ²Université Nangui Abrogoua, Abidjan, Côte d'Ivoire; ³Center for Global Health and Diseases, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, USA; ⁴Programme National de la Lutte Contre la Schistosomiase, les Geohelminthiases et la Filariose Lymphatique, Abidjan, Côte d'Ivoire; ⁵Université Alassane Ouattara Centre Hospitalier Universitaire de Bouake, Bouaké, Côte d'Ivoire; ⁶Infectious Diseases Division, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA; ⁷Division of Biostatistics, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA; and ^aVeterans Affairs Research Service, Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio, USA

Méthodes:

Hypothèse: Albendazole semestriel est efficace pour traitement de la filariose lymphatique

Etude randomisée, contrôlée et ouverte dans la ville AGBOVILLE en Cote d'Ivoire

Inclusion: 18 – 70ans, sans ATCD, sans notion de prise ALB ou IVM dans les 5 dernières années et présentant un test antigénique positif et/ou une Microfilarémie ≥ 50 Mf/mL

Méthodes:

Exclusion:

- ATCD maladie rénale ou hépatique
- test de grossesse positif
- Cytolyse hépatique avec ALAT > 1,5LSN
- Anémie avec Hb < 7g/dl
- Microfilarémie Oncerquienne positive

Critère d'évaluation principal:

Elimination complète de microfilarémie à M36

Critères secondaires:

- Filarémie à M6; M12 et M24
- Inactivation des nids des vers adultes(chez les hommes par une échographie scrotale à M0 et M36)



Filarioses lymphatiques

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

 IDSA
Infectious Diseases Society of America

 hivma
hiv medicine association

 OXFORD



Semiannual Treatment of Albendazole Alone is Efficacious for Treatment of Lymphatic Filariasis: A Randomized Open-label Trial in Cote d'Ivoire

Allassane F. Ouattara,^{1,2,a} Catherine M. Bjerum,^{3,a} Méité Aboulaye,⁴ Olivier Kouadio,^{1,2} Vanga K. Marius,⁵ Britt Andersen,⁶ Daphne Lew,⁷ Charles W. Goss,⁷ Gary J. Weil,⁸ Benjamin G. Koudou,^{1,2} and Christopher L. King^{3,8,9}

¹Centre Suisse de Recherche Scientifique en Côte d'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire; ²Université Nangui Abrogoua, Abidjan, Côte d'Ivoire; ³Center for Global Health and Diseases, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, USA; ⁴Programme National de la Lutte Contre la Schistosomiase, les Geohelminthiases et la Filariose Lymphatique, Abidjan, Côte d'Ivoire; ⁵Université Alassane Ouattara Centre Hospitalier Universitaire de Bouake, Bouaké, Côte d'Ivoire; ⁶Infectious Diseases Division, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA; ⁷Division of Biostatistics, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA; and ⁸Veterans Affairs Research Service, Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio, USA

Dépistage: 4 910 adultes dépistés

Inclusion: 189 personnes éligibles

Randomisation: 144 personnes

- Ivermectine+ Albendazole (IA)
- Albendazole(ALB) 400 mg semestriel
- Albendazole (ALB) 800 mg.

30 retraits et 2 décès de cause non liées à la maladie

Critère d'évaluation principal: diminution en % de la Mf par rapport valeur initiale

Principaux résultats:

Diminution en % de la Mf

IA: **79 %** à M36

ALB 400mg: 48% en M36

ALB 800mg: 57% à M36

Différence de -31% et -22%

Analyse après ajustement:

IA: 98% à M36

ALB 400mg: 88% à M36

ALB 800mg: 89% à M36





Filarioses lymphatiques

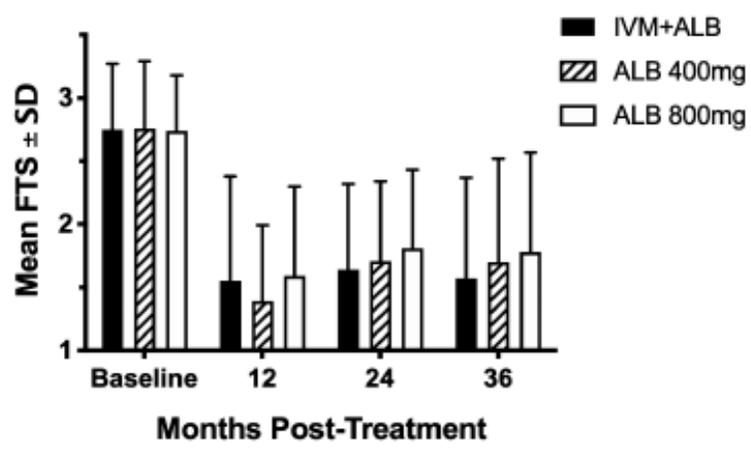
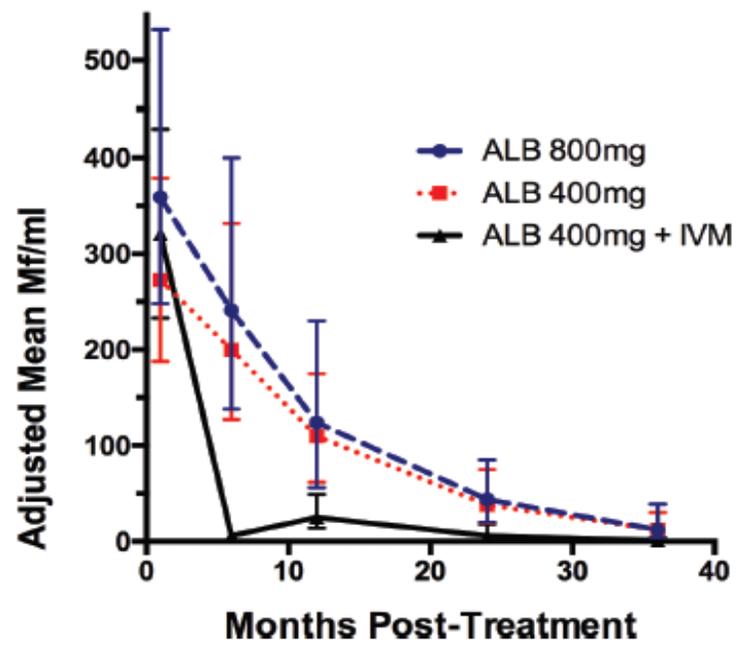


Table 3. Participants With Inactivation of All Detectable Worm Nests After Treatment

Treatment Group and Outcomes	Months After Initial Treatment			
	6	12	24	36
IVM/ALB × 3				
Participants with worm nests (no.) ^a	28	28	27	25
Participants with complete inactivation of all worm nests	5	9	11	8
% complete inactivation (95% CI)	18% (4, 30)	32% (15, 47)	41% (25, 63)	32% (14, 50)
ALB 400 mg × 6				
Participants with worm nests (no.) ^a	10	9	8	9
Participants with complete inactivation of all worm nests	2	2	1	2
% complete inactivation (95% CI)	20% (0, 45)	22% (0, 49)	13% (0, 36)	22% (0, 49)
P-value	1.0	.69	.21	.69
ALB 800 mg × 6				
Participants with worm nests (no.) ^a	15	14	12	9
Participants with complete inactivation of all worm nests	2	3	2	3
% complete inactivation (95% CI)	13% (0, 30)	21% (0, 42)	17% (0, 39)	33% (5, 65)
P-value	1.00	.69	.15	1.00

Abbreviations: ALB, albendazole; CI, confidence interval; IA, ivermectin plus albendazole;
^aOnly data from participants with worm nests detected by ultrasound at baseline are included in this table.

Filarioses lymphatiques

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

 **IDSA**
Infectious Diseases Society of America

 **hivma**
hiv medicine association

 **OXFORD**



Semiannual Treatment of Albendazole Alone is Efficacious for Treatment of Lymphatic Filariasis: A Randomized Open-label Trial in Cote d'Ivoire

Allassane F. Ouattara,^{1,2,a} Catherine M. Bjerum,^{3,a} Méité Aboulaye,⁴ Olivier Kouadio,^{1,2} Vanga K. Marius,⁵ Britt Andersen,⁶ Daphne Lew,⁷ Charles W. Goss,⁷ Gary J. Weil,⁸ Benjamin G. Koudou,^{1,2} and Christopher L. King^{3,8,9}

¹Centre Suisse de Recherche Scientifique en Côte d'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire; ²Université Nangui Abrogoua, Abidjan, Côte d'Ivoire; ³Center for Global Health and Diseases, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, USA; ⁴Programme National de la Lutte Contre la Schistosomiase, les Geohelminthiases et la Filariose Lymphatique, Abidjan, Côte d'Ivoire; ⁵Université Alassane Ouattara Centre Hospitalier Universitaire de Bouaké, Bouaké, Côte d'Ivoire; ⁶Infectious Diseases Division, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA; ⁷Division of Biostatistics, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA; and ⁸Veterans Affairs Research Service, Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio, USA

Conclusion auteurs:

Le traitement semestriel avec ALB est macrofilaricide pour *W. bancrofti* et conduit à des réductions durables du nombre de Mf.

Il s'agit donc d'un régime sûr et efficace

Il pourrait être utilisé comme MDA pour éliminer la FL dans les zones où l'ivermectine ne peut pas être utilisée notamment en Afrique centrale

Ouattara et al, Clin Infect Diseases 2022;74(12)

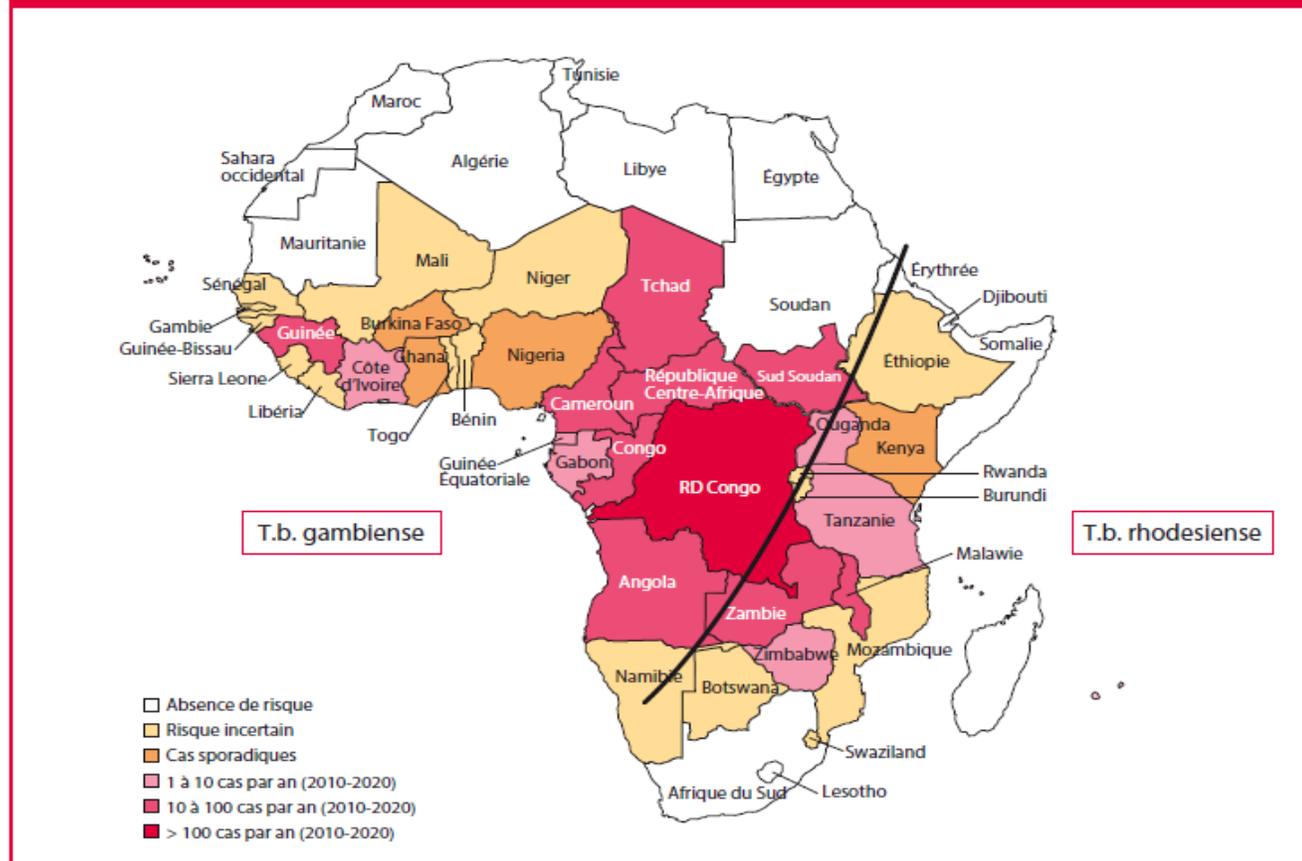




Trypanosomiase Humaine Africaine (THA) ou Maladie du sommeil

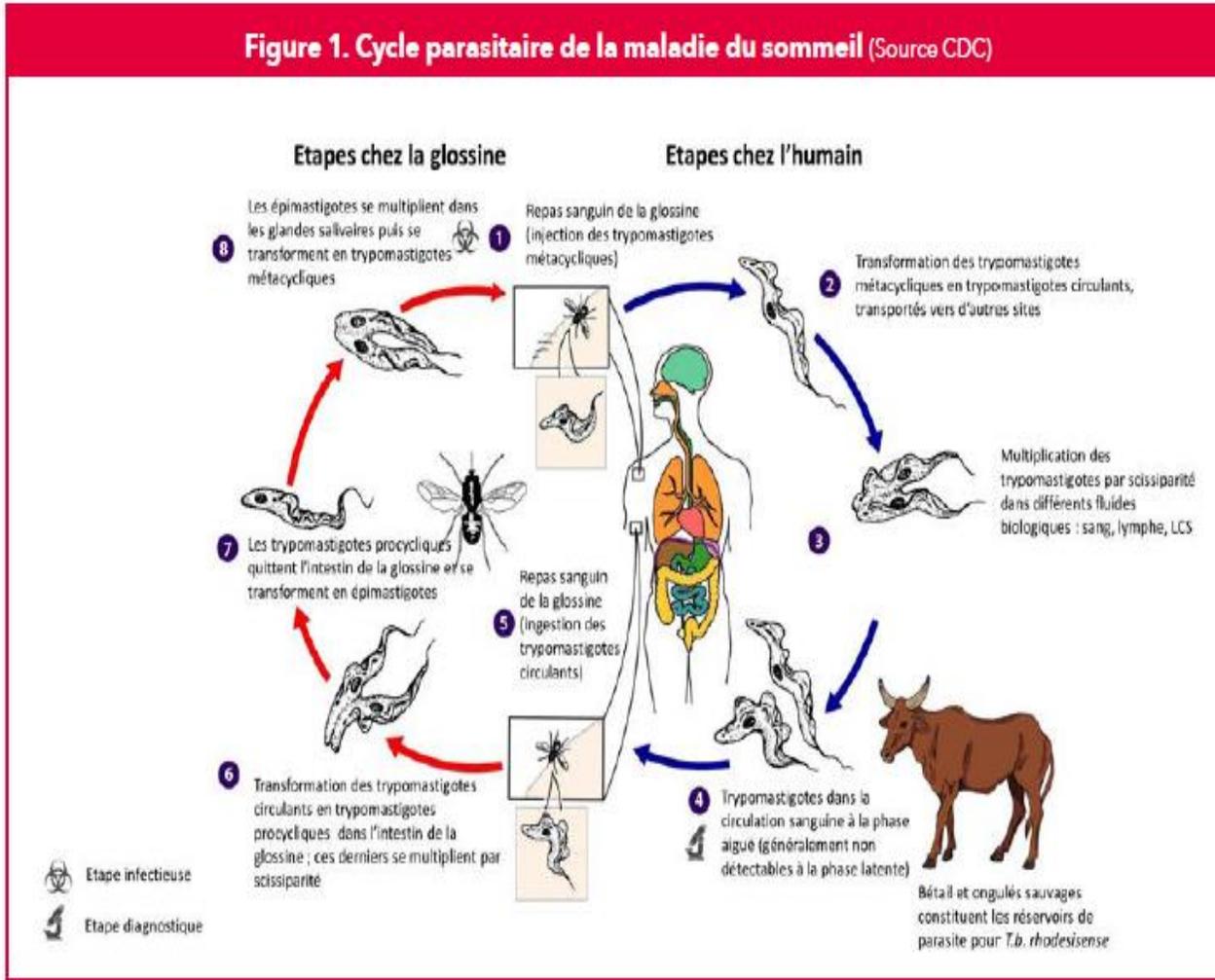


Figure 2. Risque de transmission et répartition géographique des cas de trypanosomose humaine africaine (2010-2020)



60 millions des personnes exposées
 Incidence: 400.000 cas/an
 Morbidité difficile à évaluer: accès aux soins limité et sous-notification

Trypanosomiase Humaine Africaine (THA) ou Maladie du sommeil

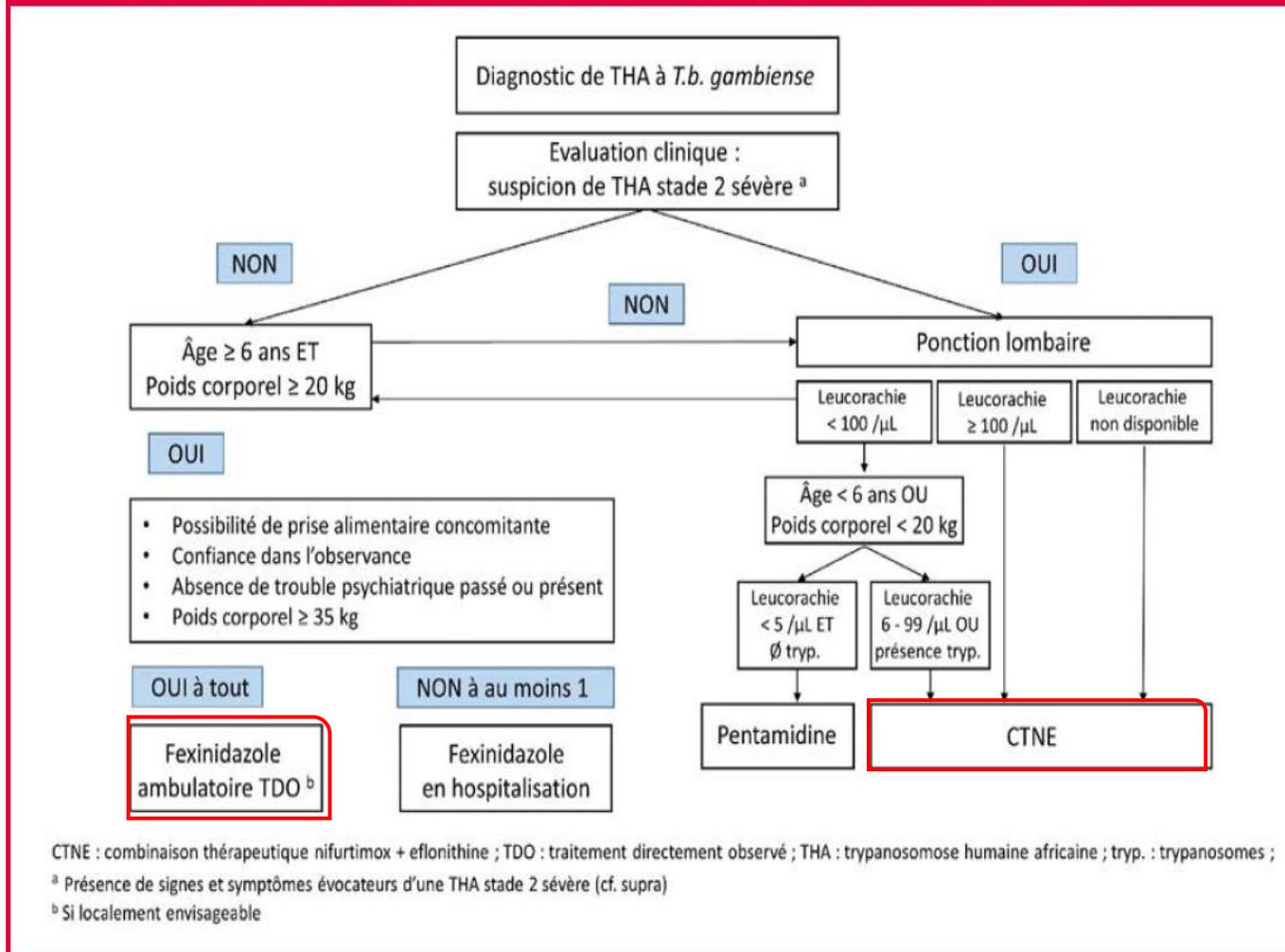


Trypanosomiase Humaine Africaine (THA) ou Maladie du sommeil

Traitement curatif: Recommandation OMS depuis 2012



Figure 4. Algorithme de traitement de la THA à *T.b. gambiense*, d'après la version 2019 des lignes directrices de l'Organisation Mondiale de la Santé



Limites des 2 molécules

CTNE:

14 injection en 7 jours
Nécessité de personnel qualifiés en milieu hospitalier
ES: +/- majeurs

FEXINIDAZOLE

Dur2e traitement long: 10 jours



Determination of the Optimal Single Dose Treatment for Acoziborole, a Novel Drug for the Treatment of Human African Trypanosomiasis: First-in-Human Study

Antoine Tarral¹  · Lionel Hovsepian^{2,3} · Thierry Duvauchelle^{2,4} · Yves Donazzolo⁵ · Mathilde Latreille⁵ · Mathieu Felices⁶ · Virginie Gualano⁶ · Sophie Delhomme¹ · Olaf Valverde Mordt¹ · Severine Blesson¹ · Pascal Voiriot⁷ · Nathalie Strub-Wourgaft¹

Accepted: 19 January 2023 / Published online: 10 February 2023
© The Author(s) 2023

Méthode:

Inclusion:

- Age: 18 – 45 ans, sexe: masculin, volontaire
- Origine Afrique subsaharienne
- Vivant avec en France
- IMC: 18 à 28kg/m²

Molécule testée: Acoziborole

Phase I: essai randomisé contrôlé
Acoziborole vs placebo + Charbon à J5

Critère d'évaluation : sécurité,
tolérance de la molécule

Méthode:

Phase et II et III

Critère d'évaluation: impact des aliments sur l'absorption, ont été annulée

Phase IV: étude pharmacocinétique intermédiaire ouverte

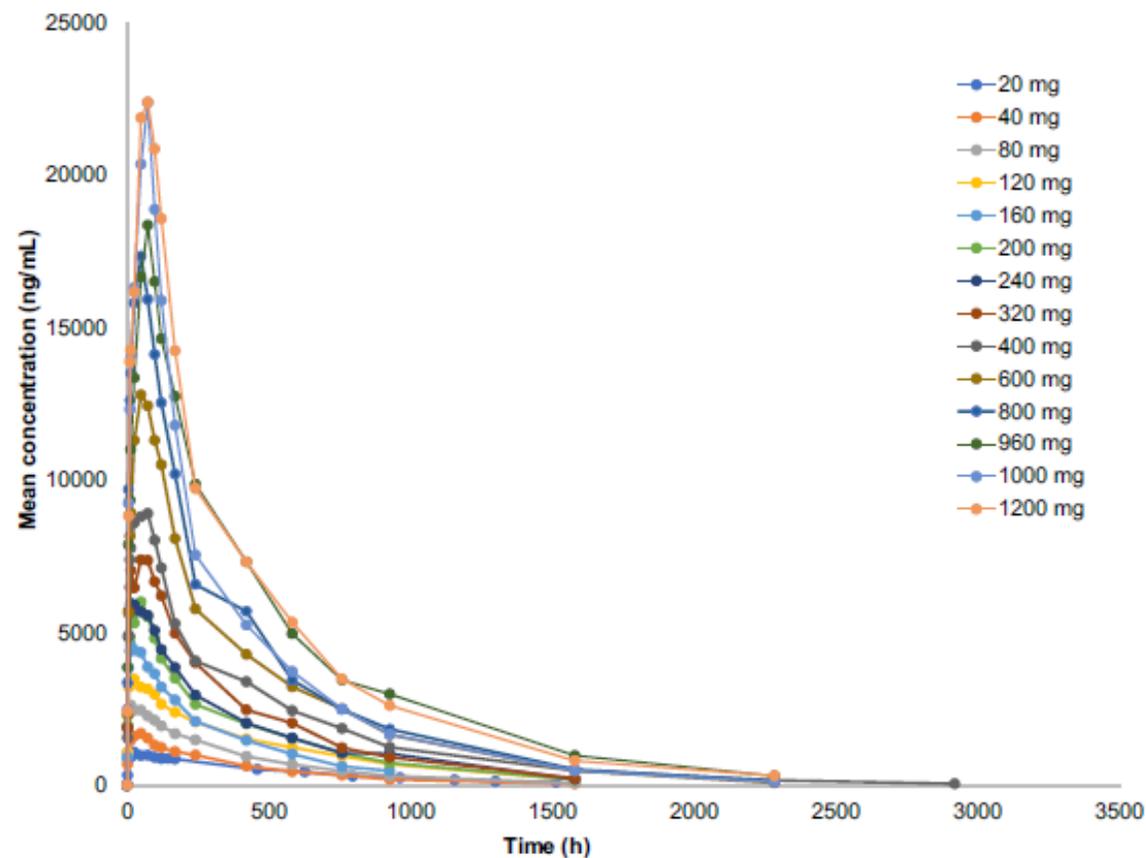
Critère d'évaluation:

évaluer l'effet du charbon actif sur la concentration plasmatique d'acoziborole





Fig. 2 Mean plasma concentration versus time profiles after single oral administration of increasing doses of acoziborole from 20 to 1200 mg, for Study Part I

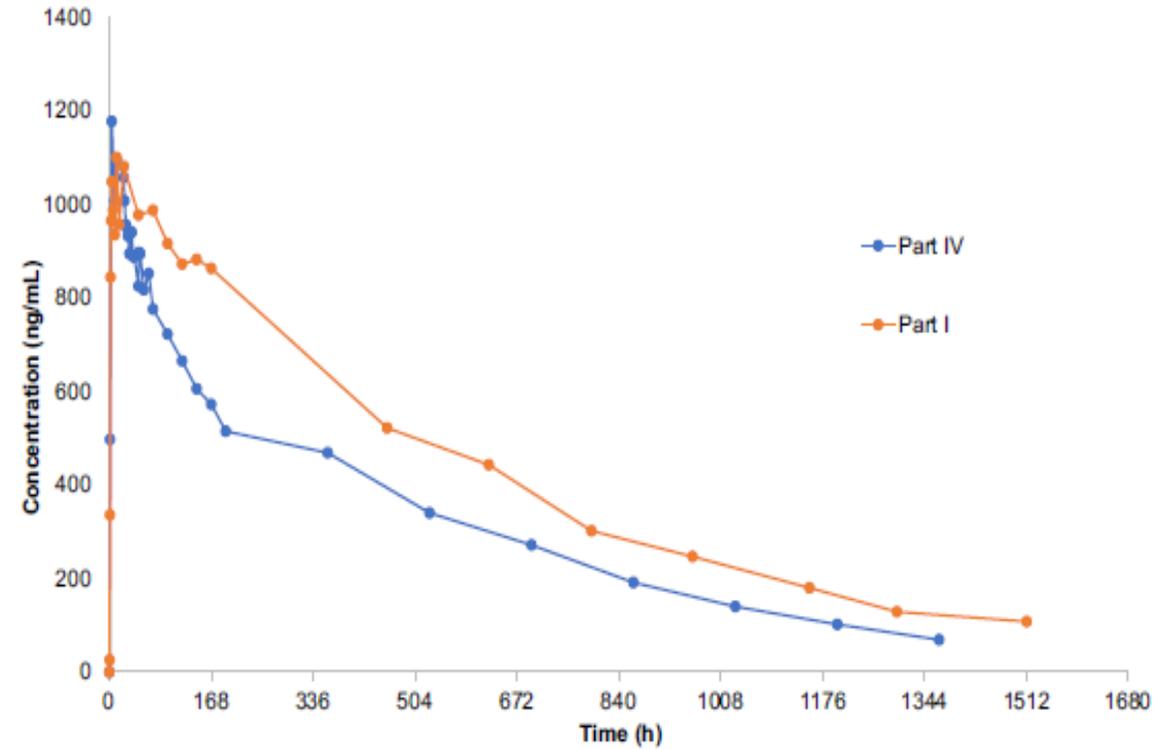




Trypanosomiase Africaine (TPA) ou Maladie du sommeil



Fig. 3 Mean plasma concentration versus time profiles after single oral administration of 20 mg of acoziborole on Day 1, either alone in Study Part I, or followed by intensive charcoal administration from Days 2 to 8 in Study Part IV





Trypanosomiase Africaine (TPA) ou Maladie du sommeil

Clinical Pharmacokinetics (2023) 62:481–491
<https://doi.org/10.1007/s40262-023-01216-8>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Determination of the Optimal Single Dose Treatment for Acoziborole, a Novel Drug for the Treatment of Human African Trypanosomiasis: First-in-Human Study

Antoine Tarral¹ · Lionel Hovsepian^{2,3} · Thierry Duvauchelle^{2,4} · Yves Donazzolo⁵ · Mathilde Latreille⁵ · Mathieu Felices⁶ · Virginie Gualano⁶ · Sophie Delhomme¹ · Olaf Valverde Mordt¹ · Severine Blesson¹ · Pascal Voiriot⁷ · Nathalie Strub-Wourgaft¹

Accepted: 19 January 2023 / Published online: 10 February 2023
© The Author(s) 2023

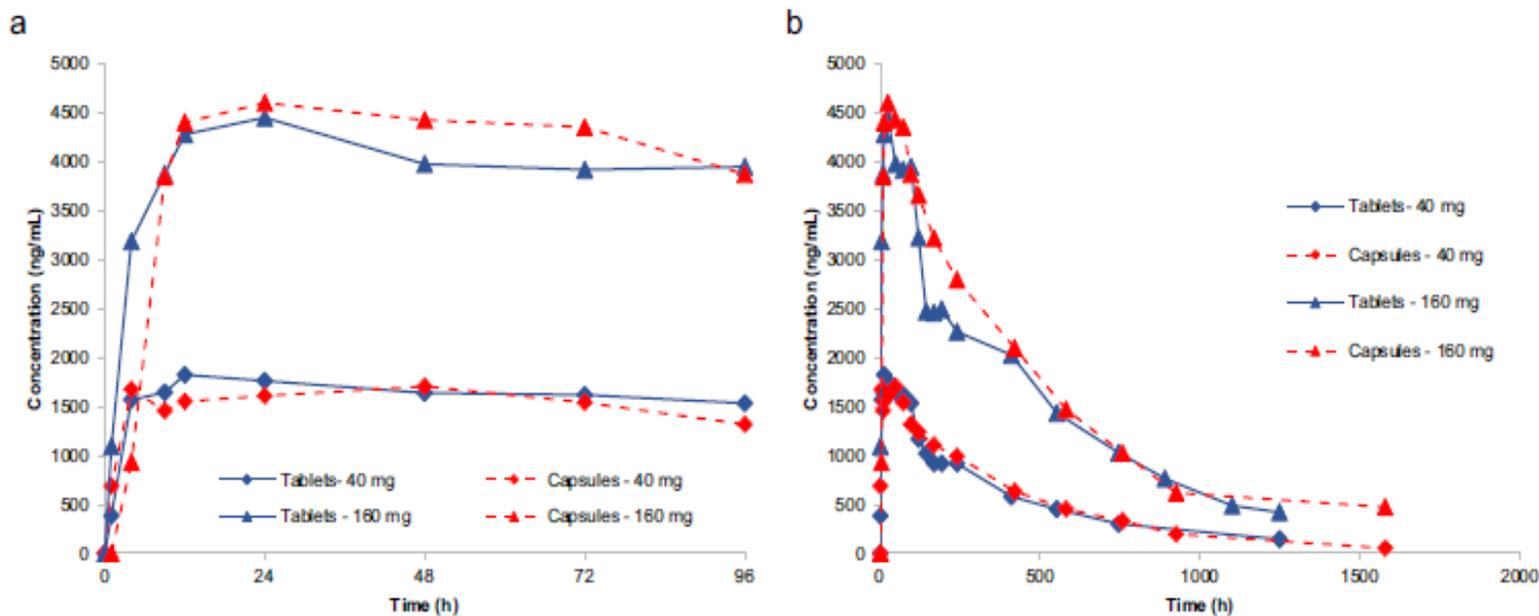


Fig. 4 Mean plasma concentration versus time profiles after single oral administration of 40 or 160 mg of acoziborole as a capsule (Study Part I) or tablet (Study Part VI): **a** up to 96 h post-dose; **b** full follow-up period



Determination of the Optimal Single Dose Treatment for Acoziborole, a Novel Drug for the Treatment of Human African Trypanosomiasis: First-in-Human Study

Antoine Tarral¹  · Lionel Hovsepian^{2,3} · Thierry Duvauchelle^{2,4} · Yves Donazzolo⁵ · Mathilde Latreille⁵ · Mathieu Felices⁶ · Virginie Gualano⁶ · Sophie Delhomme¹ · Olaf Valverde Mordt¹ · Severine Blesson¹ · Pascal Voiriot⁷ · Nathalie Strub-Wourgaft¹

Accepted: 19 January 2023 / Published online: 10 February 2023
© The Author(s) 2023

Conclusion auteurs:

Acoziborole à dose unique a démontré un excellent profil de sécurité non lié à la dose jusqu'à 1200 mg

.Administré en dose orale unique à jeun, l'acoziborole a permis d'obtenir des concentrations plasmatique et au LCR ;

Acoziborole pourrait être efficace chez les patients atteints de THA quelque soit la phase.





Merci de votre attention