

Médecins sans frontières (MSF) et la lutte contre la maladie du sommeil.

De la brousse à l'espace sanitaire international.

E. d'Alessandro

(1) CNRS UMR 6578 et Fondation MSF. E-mail : eugeniealessandro@hotmail.com.

Manuscrit n° 3290. "Santé publique". Reçu le 24 juin 2007. Accepté le 2 décembre 2008.

Summary: Médecins Sans Frontières (MSF) and sleeping sickness control. From bush to international health space.

In this article, we propose a history of Médecins Sans Frontières's control activities to fight human african trypanosomiasis. Through this history are enlightening medical innovations in the scope of diagnostic and treatment of the disease. MSF investing will focus successively on (1) epidemiological and clinical diagnosis, (2) existing drugs evaluation and (3) development of new therapeutic protocols. After a period of isolation, MSF will have to cooperate with others international health organizations. Specific questions on medical practice and research in the south countries will represent the major issues regarding medical innovation.

Résumé :

Cet article propose une histoire de la prise en charge de la trypanosomose humaine africaine par l'organisation Médecins sans frontières à partir des années 1980. À travers cette histoire sont mises en lumière les innovations médicales réalisées dans les domaines du diagnostic et du traitement de la maladie. L'investissement de MSF portera successivement sur les questions (1) de diagnostic épidémiologique et clinique, (2) d'évaluation des médicaments existants et (3) de la mise au point de nouveaux protocoles thérapeutiques. D'abord isolée, MSF devra rapidement composer avec de multiples autres institutions sanitaires internationales. Les problématiques spécifiques à la pratique et la recherche médicales dans les pays du sud constitueront les principaux enjeux relatifs à l'innovation médicale.

« La trypanosomose humaine africaine est un modèle épidémiologique d'une précision quasi absolue, d'où la fascination qu'elle exerce sur ceux qui la pratiquent et le zèle parfois fanatique qui les anime »

Lapeyssonnie, 1987

Introduction

À la fin du XIX^e siècle, la maladie du sommeil touche sévèrement plusieurs régions d'Afrique. En l'absence de ressources thérapeutiques, cette affection meurtrière se propage et décime des populations entières. Durant la première moitié du XX^e siècle, la mise au point des premiers traitements autorise l'élaboration de programmes de dépistage et de traitement de masse, notamment à partir des années 1920 (20). Ces activités de lutte vont, dans un premier temps, permettre un contrôle efficace de la maladie avec une diminution significative de sa prévalence. Toutefois, à partir des années 1960, au cours de la période des décolonisations, dans un contexte de bouleversements politiques et démographiques, les premiers foyers de recrudescence sont notifiés. De nombreux pays endémiques connaissent alors une réémergence inquiétante de la maladie. Au tournant des années 1980-1990, les experts de la trypanosomose humaine africaine de l'OMS estiment à environ 60 à 70 millions le nombre de personnes vivant dans des zones de transmission potentielle de la maladie, dans plus de 30 pays d'Afrique sub-saharienne. La surveillance porterait sur moins

*human African trypanosomiasis
humanitarian medicine
pharmaceutical industry
drug access
medical research*

*trypanosomose humaine africaine
médecine humanitaire
industrie pharmaceutique
accès aux médicaments
recherche médicale*

de 4 millions de personnes exposées et près de 500 000 cas seraient non diagnostiqués et donc non soignés. Les épidémies touchent principalement la République démocratique du Congo, l'Angola et le sud Soudan. La prévalence dépasse à certains endroits 50 %. La trypanosomose est alors considérée comme la première ou la deuxième cause de mortalité dans certaines communautés (33). C'est dans ce contexte qu'un nouvel acteur de la santé, l'organisation Médecins sans frontières, s'engage dans la lutte contre cette « maladie oubliée » (6). Travaillant sur le terrain au côté des populations touchées, MSF va jouer un rôle crucial dans l'élaboration de nouveaux outils thérapeutiques ainsi que dans la mobilisation internationale autour de la maladie.

Populations oubliées et médecine humanitaire, le médecin dans la brousse

La maladie du sommeil constitue un cas typique de maladie négligée. En l'absence de contrôle, cette infection fatale, qui sévit de façon endémique dans certaines régions d'Afrique, peut atteindre des seuils épidémiques. Dans les années 1980, quand MSF ouvre son premier programme de prise en charge de la trypanosomose dans le nord de l'Ouganda, dans le district de Moyo, la maladie est en recrudescence dans la

plupart des zones d'endémie. Dans certains foyers, l'incidence de la maladie est telle que des villages entiers semblent pouvoir disparaître. Cette perception de la gravité de la situation va progressivement conduire les acteurs de terrain à s'investir massivement.

À cette époque, les moyens diagnostiques restent limités. Les équipes ciblent les zones d'endémies historiques et le dépistage repose sur la palpation ganglionnaire et la mesure de la vitesse de sédimentation. Les premières questions, qui se posent aux médecins, concernent l'identification des patients répondant à un double impératif, la localisation des foyers épidémiques et le diagnostic des cas. Comme on va le voir, le contrôle de la maladie se joue dans un premier temps sur une meilleure appréciation épidémiologique et diagnostique.

Épidémiologie et diagnostic : redonner une visibilité à la maladie

Dès les débuts de la mission en Ouganda, pour identifier les zones prioritaires dans le nord du pays, les équipes MSF travaillent sur l'élaboration d'une géographie de l'épidémie. Au début des années 1980, des Ougandais s'étaient réfugiés au Soudan dans des zones infestées par le trypanosome. Ils se sont ensuite réinstallés en Ouganda, dans des régions où le vecteur, la glossine, était également présent. Des cartes sont alors dessinées à partir de trois critères :

- la prévalence de la glossine;
- la prévalence de la maladie dans les zones de migration au Soudan;
- l'origine des malades identifiés à partir du système de détection passive.

Un système de détection passive correspond à la détection des malades se présentant d'eux-mêmes dans les structures sanitaires. À l'inverse, la détection active consiste à mettre en place des dépistages systématiques de populations à risque pour identifier les malades. Cette cartographie autorise la définition de zones à risque. Il est désormais possible de cibler des populations de façon plus rationnelle. Quoique rudimentaire, cette méthode de cartographie a permis de renouveler les anciennes habitudes de ciblage en fonction des zones d'endémies historiques. Plus tard, en 1994, Epicentre, le centre spécialisé dans l'épidémiologie et la recherche médicale créé par MSF en 1987, développe la base de données « Epitryp » qui, parmi ses multiples fonctions, automatise la cartographie en enregistrant le lieu d'origine de chaque cas. Aujourd'hui, cet outil est encore utilisé sur les terrains d'intervention de MSF.

Depuis la période des décolonisations dans les années 1960, de nombreuses régions d'Afrique connaissent des migrations massives et répétées de populations. Ces bouleversements démographiques se traduisent par des modifications de la relation écologique homme/vecteur, favorisant l'émergence de nouveaux foyers épidémiques. Au cours de ces premières années de présence sur le terrain au contact des populations touchées, les équipes MSF ont progressivement mis à jour ce nouveau paysage épidémiologique de la trypanosomose. La prise en charge a commencé à être rationalisée avec la définition d'objectifs pour le contrôle de la maladie : l'organisation des cliniques mobiles en fonction de la distribution géographique et de la fréquence, l'évaluation des besoins en traitement et en matériel, l'obtention à terme d'une prévalence inférieure à 0,5 %. L'organisation globale de ce programme permet de dégager des questions plus spécifiques.

C'est d'abord la clinique elle-même qui pose problème. Les symptômes traditionnellement décrits ne correspondent pas aux observations faites sur le terrain par les équipes MSF. Ces descriptions académiques élaborées au tournant du XIX^e et du XX^e siècle apparaissent peu opératoires. Les équipes MSF travaillent alors sur la description clinique de la maladie et la

fréquence des signes. À partir de ces données, des algorithmes diagnostiques sont établis. Leur adéquation avec les présentations cliniques locales autorise dorénavant la formation efficace de soignants et l'amélioration du dépistage de cas (22).

En 1978, à l'Institut de médecine tropicale d'Anvers, l'équipe de MAGNUS met au point un nouveau test diagnostique, le CATT ou *Card Agglutination Test for Trypanosomiasis*. Marc GASTELLU ETCHEGORRY, alors responsable de la mission MSF, discute avec Pierre CATTAND, du département trypanosomose de l'OMS. Ce dernier lui explique qu'il faudrait introduire et évaluer ce nouveau test. Après les travaux sur le diagnostic clinique, cette question du diagnostic paraclinique s'inscrit dans une chaîne logique. Une étude est donc mise en place. Réalisée en 1986-1987, elle permet d'évaluer la sensibilité et la spécificité du test, et de construire les premiers organigrammes de dépistage et de diagnostic de la maladie. Ces arbres décisionnels désormais bien adaptés aux conditions de terrain ont largement été repris par la suite et les protocoles nationaux et internationaux actuels utilisent encore des éléments définis à l'époque (21).

La médecine dans la brousse, contexte d'isolement et d'autonomie

Au cours de ces premières années d'engagement dans les activités de lutte contre la maladie du sommeil, le premier enjeu pour les médecins MSF est de redonner une visibilité à la maladie. Lors de ces premières recherches sur le diagnostic épidémiologique et clinique et de la maladie, l'organisation MSF travaille de façon relativement isolée : les acteurs nationaux et internationaux restent peu nombreux et les programmes prennent place dans des régions reculées. On peut distinguer trois conditions relatives à la pratique médicale humanitaire mise en œuvre par MSF. *Primo*, le terrain impose ses contraintes. L'épidémie de trypanosomose touche préférentiellement les populations pauvres et rurales. Pour sa prise en charge, il faut donc avant tout être présent dans les régions infestées, autrement dit dans des zones souvent isolées et parfois instables, où peu d'acteurs sanitaires sont investis. Or dès les années 1980, MSF est engagé dans l'assistance des populations précaires, en zone de conflits, auprès des déplacés. Bref, les déterminants géographiques et démographiques de la maladie recourent ceux de l'action de l'ONG. *Secundo*, puisque cette maladie touche des zones isolées et pauvres, pour s'investir dans le contrôle de cette maladie, il faut disposer de moyens relativement importants. L'organisation MSF peut déployer une véritable force sur le terrain en termes de logistiques, de ressources humaines et de matériel médical. Cette capacité matérielle et logistique lui donne les moyens de mettre en place des stratégies lourdes, comme les cliniques mobiles pour le dépistage actif de villages entiers et le traitement des cas. *Tertio*, cette configuration d'isolement ne conditionne pas seulement l'accès géographique et la nécessité de moyens. L'isolement a également une dimension institutionnelle et conceptuelle. Les médecins MSF sont seuls sur le terrain, loin du cadre universitaire habituel. Loin de la hiérarchie et des dogmes de l'institution médicale, les médecins doivent et peuvent inventer leurs propres outils, renouveler leur pratique. C'est dans ce contexte d'isolement et d'autonomie, dès le début des années 1990, que la nécessité d'innover dans cette maladie s'impose aux médecins MSF. Ils prennent alors conscience que ces programmes cliniques doivent être accompagnés d'une composante scientifique. Une unité de recherche d'Epicentre est ouverte en Ouganda, à Kampala. L'objectif est d'appuyer les programmes cliniques par une structure technique et épidémiologique. Cette étape est capitale car la présence d'Epicentre a permis de mettre à jour les questions que posait la prise en charge de la maladie et d'explorer les alternatives possibles.

En somme, ces premières années de prise en charge de la maladie se caractérisent par une action dans un contexte d'isolement et d'autonomie. La compréhension de la maladie et l'élaboration des premières stratégies de prises en charge n'engagent que les équipes MSF ; les interlocuteurs externes étaient rares voire inexistants. Cet isolement ne va toutefois pas durer. Les agents thérapeutiques vont soulever de nouvelles questions sur le terrain, mais aussi dans un autre espace, celui d'une économie et d'une politique sanitaires globalisées.

L'innovation par l'accès aux médicaments, de la brousse au commerce mondialisé du médicament

Au début des années 1990, les premiers outils mis en place, la visibilité épidémiologique de la maladie et l'identification des cas s'améliorent. Les équipes sont désormais face à des malades qu'il faut traiter. De nouvelles interrogations vont alors émerger présidant à la remise en cause du traitement historique, un dérivé de l'arsenic. Ce questionnement émerge au croisement de processus longs et complexes conjuguant des logiques d'action, des impératifs scientifiques et des catégories morales. Il faudra plus de dix ans pour que ces lignes de forces intiment un tournant décisif dans l'histoire du traitement de la maladie.

Le mélarosoprol, un poison inefficace ?

L'organoarsénical mélarosoprol (Arsobal®) a été mis au point en 1949 par FRIEDHEIM (20). Cette molécule permet le traitement du stade méningo-encéphalitique, deuxième stade de la maladie toujours léta. Quand MSF a commencé à travailler sur la trypanosomose, le mélarosoprol était alors le seul traitement disponible pour la phase terminale. Au cours des mois et des années de pratique, les équipes se heurtent de façon récurrente aux difficultés posées par ce médicament. L'utilisation quotidienne de ce produit et la surveillance épidémiologique de sa prescription vont amener les médecins à remettre en question son indication pour deux raisons : la toxicité et l'efficacité.

En 1994, Épicentre fait une analyse rétrospective du suivi des 7000 patients inclus dans le programme MSF depuis 1986. Les conclusions apportent un élément inquiétant quant à l'utilisation de cette molécule. En 1992 et 1993, deux « épidémies » d'effets secondaires neurologiques graves à type d'encéphalopathies dues au mélarosoprol sont survenues dans le centre de traitement de la maladie du sommeil d'ADJUMANI dans le district de Moyo en Ouganda. Au cours de ces épidémies, la proportion d'encéphalopathie arsenicale a dépassé les 10 % des patients traités par mélarosoprol, alors que selon les estimations habituelles ce taux était d'environ 5 % (1).

Avant 1990, il n'existait aucun système de surveillance des patients après traitement. Les médecins constataient seulement de façon empirique que certains d'entre eux, supposés guéris, revenaient après quelques temps toujours infectés. C'est dans le programme MSF d'Omugo dans le nord de l'Ouganda, en 1990, que pour la première fois, un système de surveillance a été mis en place. Au départ, il s'agissait de simples fiches de papier permettant le suivi des patients traités sur deux ans. Après plusieurs années, ce système de surveillance épidémiologique fournit les premières données objectivant un taux d'échec au traitement important. Ce qui n'était jusqu'alors qu'une impression empirique devient un « fait scientifique ».

MSF décide alors de conduire des études pour documenter la situation. Alors que le taux d'échec était estimé entre 3 et 9 %, l'étude montre que ce taux atteint 30 % sur les 428 patients traités entre 1995 et 1997. C'est la première publication témoignant de l'augmentation du taux d'échec au mélarosoprol. Une autre analyse identifie des facteurs de risque liés aux échecs

de traitement notamment un échec antérieur de traitement, un diagnostic par mise en évidence de trypanosome dans les ganglions lymphatiques ou dans le LCR (13, 14). Plus tard, une troisième étude montre que la diminution de la sensibilité du parasite au mélarosoprol est un facteur possible expliquant la fréquence des rechutes après traitement par mélarosoprol dans la région du nord de l'Ouganda (16, 4).

À travers la mise en œuvre de ces études, on voit bien combien, pour le mélarosoprol, la prise de conscience a été très progressive. La maladie tue systématiquement, un traitement même toxique peut donc, *a priori*, apparaître comme légitime. Toutefois, plusieurs éléments vont conduire les équipes MSF à remettre en question l'utilisation de cette molécule en monothérapie. D'abord, il existait une autre molécule pour le stade méningo-encéphalitique, l'éflornithine. Même si, comme on le verra plus loin, des logiques économiques compromettaient son utilisation, l'éflornithine représentait une alternative possible pour les médecins. Ensuite, au lit du malade, les soignants savaient qu'ils injectaient un poison dont la toxicité était loin d'être négligeable. Les équipes ont alors de plus en plus douté de leur intervention. L'intérêt de tous les efforts investis dans les programmes perdait son évidence face à l'idée de la toxicité du geste thérapeutique lui-même. Enfin, les résultats des études mettaient chaque fois un peu plus en lumière la toxicité et la faible efficacité du mélarosoprol, étayant ainsi des impressions sensibles.

En somme, les résultats des études sur la pharmacorésistance du trypanosome au mélarosoprol sont « la goutte qui fait déborder le vase ». Pour de nombreux acteurs MSF, ces études constituent le point de départ des innovations récentes sur les thérapeutiques de la maladie du sommeil. La mise à disposition et l'utilisation d'autres traitements s'imposaient désormais comme une nécessité éthique. Le mélarosoprol tue 5 à 10 % des patients et parmi les survivants, jusqu'à un tiers ne sont pas guéris et vont donc mourir de leur maladie. Par la suite, les systèmes de surveillance ont été généralisés et on a retrouvé des taux de résistance allant jusqu'à 50 % dans certaines régions. Parallèlement, d'autres traitements sont connus mais non disponibles. Il fallait donc les rendre accessibles et être en mesure de les évaluer. Cette nouvelle perspective se matérialise selon deux axes. D'une part, il devenait nécessaire de renforcer les efforts de recherche et de suivi notamment à travers l'appui des programmes médicaux par le centre de recherche Épicentre. D'autre part, il fallait pousser la communauté scientifique et les laboratoires pharmaceutiques à prendre en considération cette maladie notamment pour rendre disponible les traitements potentiels existants et stimuler la recherche de nouveaux traitements pour le stade méningo-encéphalique.

L'éflornithine, et le paradoxe nord/sud

Dans les années 1970, une nouvelle molécule, l'éflornithine (ou DFMO, difluorométhylornithine), est testée comme antimototique. Les essais ne sont pas concluants et la molécule est rapidement abandonnée. En 1979, l'équipe de BACCHI découvre son activité anti-parasitaire par hasard *in vitro* (2, 17). La première utilisation d'éflornithine pour le traitement de la maladie du sommeil est réalisée par VAN NIEUWENHOVE. Travaillant au sud Soudan pour la coopération belge, il traite 20 cas de malades infectés par le trypanosome avec de l'éflornithine en monothérapie dès le début des années 1980 (29). Après cette première étude, une série de cas permet de montrer l'efficacité de ce médicament contre le trypanosome. En 1990, le médicament est enregistré dans cette indication par la *Food and Drug Administration* aux États-Unis et par l'Agence européenne du médicament.

Pourtant, l'utilisation de cette molécule est complexe, perfusions lentes quatre fois par jour pendant 14 jours. En outre, le médicament a un coût trop élevé pour une population africaine

non solvable. Le fabricant, un laboratoire américain, ne fait aucun bénéfice avec cette molécule et les approvisionnements restent limités et irréguliers. Ainsi, pendant plus de 20 ans, l'éflornithine, délivrée au compte-gouttes, n'est utilisée que dans de rares essais cliniques et, de façon encore plus exceptionnelle, dans le cadre de prescriptions compassionnelles lorsque le mélarso-*prol* est mis en échec. Aucune utilisation à large échelle n'est mise en place.

En 1995, ce laboratoire américain décide d'arrêter définitivement la production. L'antiparasitaire, vendu à prix coûtant à l'OMS, n'est pas rentable. Les droits d'exploitation de la molécule sont cédés à l'agence onusienne. Des dizaines de laboratoires sont alors contactés, sans succès car les prix proposés sont trop élevés. Le laboratoire, devenu Aventis après des fusions successives, fournit des stocks limités à l'OMS et à MSF. Puis les réserves finissent par s'épuiser. À la fin des années 1990, Jean Jannin, responsable de la trypanosomose à l'OMS, explique que « la situation devenait franchement préoccupante. Pour l'éflornithine, il était évident que l'on tomberait en panne avant la fin de l'année 2001. Quant aux autres traitements, leur situation n'est guère plus brillante. Qu'il s'agisse des médicaments destinés aux phases précoces de la maladie (pentamidine et suramine), ou de ceux s'adressant aux phases tardives, comme le mélarso-*prol* et le nifurtimox (une alternative à l'éflornithine), tous sont plus ou moins menacés. Les laboratoires Bayer et Aventis se demandaient s'ils allaient poursuivre la production pour cette indication » (5).

En 1999, MSF négocie une nouvelle donation ponctuelle de 10 000 ampoules d'éflornithine qui s'apprête à être probablement la dernière accordée par Aventis. À cette époque, MSF n'utilise la molécule que pour le traitement des cas de rechutes dans le programme en Ouganda. Les études sur le mélarso-*prol* ayant convaincu les équipes MSF de la toxicité et de la faible efficacité de cette molécule, les efforts pour rendre l'éflornithine accessible vont s'intensifier. Dans le cadre de cette notion d'accès aux médicaments, l'organisation crée un nouveau département entièrement voué à cet objectif, la Campagne pour l'Accès aux Médicaments Essentiels (CAME). Créée par MSF en 1998, la CAME, ou « Campagne pour l'accès aux médicaments essentiels », a trois objectifs principaux :

- faciliter l'accès aux médicaments existants en travaillant sur la production et le coût;
- stimuler la recherche et le développement;
- faciliter l'utilisation des clauses de sauvegarde figurant dans les accords relatifs aux droits sur la propriété intellectuelle liés au commerce pour la production et l'importation de médicaments génériques.

La CAME est chargée de mener une activité de lobbying pour pousser le laboratoire Aventis à revenir sur sa décision d'interrompre la production. Au cours de cette campagne médiatique, un événement vient accélérer les négociations : une indication cosmétique de l'éflornithine. Le principe actif est utilisé dans une pommade épilatoire produite par le laboratoire Bristol-Meyer-Squibb (BMS). La CAME reprend cet argument dans sa stratégie de communication publique. Les fabricants n'ont plus véritablement le choix. Pour des raisons d'image commerciale, ils doivent rendre la molécule disponible aussi bien en termes de stocks que de coûts.

Les discussions entre MSF et les laboratoires aboutissent finalement à une entente pour la poursuite de la production et l'approvisionnement dans le cadre d'une donation. Comme on va le voir par la suite, cette entente a fait l'objet d'un accord officiel signé entre les laboratoires et l'OMS.

Parallèlement à ce travail de lobbying auprès des industries pharmaceutiques, l'utilisation et l'évaluation de la molécule sur les programmes apportent des nouveaux résultats. En septembre 2001, profitant de la donation de 10 000 flacons d'éflornithine, les responsables MSF débute un protocole éflornithine

sur 14 jours en monothérapie sur le programme Ibba, au sud Soudan, ouvert en 1999, où le taux de résistance au mélarso-*prol* atteint les 30 %. Ibba est le premier projet en Afrique à utiliser l'éflornithine en première intention pour le traitement des phases terminales de la trypanosomose humaine.

Il faut souligner qu'en 2001, la littérature disponible sur l'éflornithine était relativement faible et peu encourageante. Parmi les rares études réalisées depuis l'enregistrement de la molécule, les premiers résultats sont ambigus. L'efficacité importante de l'éflornithine semble associée à un taux de mortalité non négligeable de 2 à 3 % (18, 23). De fait, à cette époque, même au sein de MSF, certains spécialistes doutent du bien fondé de l'utilisation de l'éflornithine en première ligne.

L'analyse du suivi des patients traités sur le programme à Ibba fournit les premiers résultats sur un nombre considérable de patient. La cohorte globale incluant plus de 1 000 patients avec un suivi sur 36 mois retrouve un taux de mortalité très faible de 1,3 % (24, 27). Après les études sur le mélarso-*prol* condamnant cette molécule en monothérapie aux yeux des acteurs MSF, ces nouveaux résultats apportent des arguments très convaincants en faveur de l'éflornithine.

Désormais, les réticences internes à MSF sont vaincues. Les spécialistes de la trypanosomose des différentes sections MSF, notamment les sections française, suisse, hollandaise et belge, s'accordent de façon unanime sur l'intérêt de poursuivre dans cette voie et arrêtent deux objectifs :

- l'éflornithine doit être le traitement de première intention pour la phase méningo-encéphalique de la maladie même dans les zones de faibles résistances au mélarso-*prol*;
- des études sur les combinaisons doivent être entreprises pour protéger cette molécule contre le développement d'une résistance.

Par la suite, l'expertise se renforce. Les publications de MSF sur le traitement par éflornithine se succèdent et démontrent la supériorité du protocole éflornithine sur le protocole mélarso-*prol* : MSF-Suisse au sud Soudan sur la mission Kajo Keji (7), MSF-Hollande en République démocratique du Congo sur la mission Gamboma (3) et MSF-France au Sud Soudan sur la mission Ibba (27). Les expériences accumulées offrent une meilleure compréhension du maniement de cette molécule. Il apparaît que la qualité des soins infirmiers joue un rôle crucial dans ce traitement. Les effets secondaires potentiellement létaux du mélarso-*prol* ne peuvent pas être prévenus et traités de manière efficace. Par contre, si l'éflornithine est utilisée selon de bonnes pratiques infirmières, les effets secondaires potentiellement sévères peuvent être prévenus.

Pentamidine

La pentamidine est un médicament antiparasitaire de la famille des trypanocides. Cette molécule est utilisée dans le traitement de la trypanosomose dès 1937 (15), puis comme anti-leishmanien à partir de 1940. Produite par le laboratoire SPECIA (Rhône Poulenc Rorer, Rorer Aventis), elle est enregistrée en 1950 sous forme de mésylate de pentamidine. Prescrite dans le traitement de la phase précoce de la maladie, la pentamidine est moins toxique et plus efficace que les médicaments pour le traitement de la deuxième phase.

Toutefois, des logiques externes à la maladie vont compromettre l'utilisation de ce produit dans le traitement de la trypanosomose à la fin des années 1980. Une action sur le *Pneumocystis carinii* a été mise en évidence en 1987 par GOA. Suivant cette découverte cruciale dans le contexte de l'épidémie émergente de VIH/sida, le médicament est réévalué et commercialisé sous forme d'isothionate (pentacarinate). Avec l'utilisation de cette molécule dans le traitement d'une maladie opportuniste du sida, la pneumocystose, le prix a subitement augmenté. La molécule devenait alors inaccessible pour les pays africains. Des logiques économiques redéfinissaient en quelque sorte les

priorités sanitaires : le médicament était désormais disponible dans les pays du nord pour la prise en charge des cas de VIH/sida et simultanément indisponibles dans les pays du sud pour le traitement de la maladie du sommeil. Pour les responsables MSF, il fallait réagir. Comme dans le cas de l'éflornithine, la disponibilité de la pentamidine pour le traitement de la trypanosomose va faire l'objet d'un travail de négociation entre la CAME et le laboratoire qui trouvera une résolution dans l'accord signé par les laboratoires et l'OMS en 2001.

Accord Aventis/OMS, 2001

Au tournant du xx^e siècle, la maladie du sommeil fait son grand retour dans les agendas politiques. La trypanosomose humaine africaine est à nouveau incluse dans les priorités de santé publique comme en témoigne la multiplication d'engagements et de collaborations qui vont se succéder dès la fin des années 1990. En 1999, sous la pression appuyée de MSF, l'OMS lance une campagne pour promouvoir les activités de contrôle de la maladie du sommeil à l'échelle internationale et crée un groupe d'expert chargé d'émettre des recommandations quant à la recherche et la prise en charge de la maladie. En juin 2000, la France décide de poursuivre son appui au programme de contrôle de la THA de l'OMS. Ce programme a pour objectifs la coordination des activités de contrôle et la mise en réseau des différents acteurs impliqués. Lors du Sommet des chefs d'État et de gouvernement de l'OUA à Lomé en juillet 2000, a été lancée la campagne panafricaine d'éradication de la mouche tsé-tsé et de la trypanosomose, la PATTEC (*Pan African Trypanosomiasis and Tsetse Eradication Campaign*). Sur le plan technique, la PATTEC est essentiellement axée sur la préparation d'une importante campagne de lutte anti-vectorielle; la surveillance, le traitement et la recherche de nouveaux médicaments sont des composantes secondaires. Le rôle crucial de l'organisation MSF dans le réengagement des institutions de santé publique et de la communauté scientifique, mais également de l'industrie pharmaceutique apparaît de façon caractéristique dans l'accord sur la production et l'approvisionnement en médicaments de la maladie du sommeil. Les négociations entre des institutions aux vocations *a priori* divergentes, d'un côté, une ONG médicale et de l'autre des laboratoires pharmaceutiques, méritent d'ailleurs d'être précisées.

Au départ, les discussions ont lieu entre MSF, via la CAME, et les grands laboratoires. En 2003, MSF a lancé et co-fondé une organisation de recherche et développement en médicaments indépendante à but non lucratif, le *Drugs for Neglected Diseases Initiative* (DNDi). Ce « laboratoire de recherche virtuel international » regroupe différents organismes : le programme spécial de l'OMS pour la recherche et la formation sur les maladies tropicales (TDR), la fondation Oswaldo Cruz (Brésil), le Conseil indien de la recherche médicale, l'Institut Pasteur, le Ministère de la santé malaisien, et l'Institut de recherche médicale kenyan. Les priorités initiales du DNDi ont été la maladie du sommeil, la leishmaniose viscérale et la maladie de Chagas. Comme se souvient le Président du DNDi, Bernard PÉCOUL, alors responsable médical à MSF, « à l'époque, la prise de risque a été d'aller soutenir une position publique vis-à-vis des laboratoires. En envoyant un courrier à Aventis, MSF s'attaquait à un laboratoire tout puissant ». C'est la première fois que l'organisation entame une action officielle d'une telle envergure. Suite à ces discussions, un accord est signé entre les laboratoires et l'OMS. Cet accord annonce alors la reprise des activités de dépistage et de lutte sur le mode vertical. Aventis, Bayer et BMS d'un côté et l'OMS de l'autre ont établi un partenariat public-privé pour lutter contre la maladie du sommeil. Cet accord quinquennal, qui sera renouvelé en 2006, comprend trois points.

Il s'agit d'abord d'une donation de médicaments : la production et l'approvisionnement en éflornithine, mélarsoprol et

pentamidine sont désormais garantis jusqu'en 2006 (19, 28). Ensuite, l'accord comprend un volet sur la surveillance et la lutte. Avec l'appui financier accordé par les laboratoires, l'OMS s'engage à accélérer les activités de contrôle de la maladie en soutenant les programmes nationaux notamment dans les domaines de la formation du personnel médical et dans les activités de dépistage systématique dans les zones d'endémies. Enfin, les partenaires incluent un financement pour le secteur de la recherche et du développement via le TDR/OMS (le TDR, *Tropical Diseases Research*, est une agence internationale co-fondée par l'OMS, l'UNICEF, le PNUD et la BM en 1975, dont le mandat est l'appui dans les efforts de contrôle des maladies tropicales).

De la brousse à l'industrie pharmaceutique internationale

Cet accord de 2001 vient sanctionner de longs processus engagés par l'ONG médicale. Les caractéristiques qui condamnaient la maladie du sommeil dans un premier temps vont permettre finalement de la sauver. Son abandon par tous et partout en fait la maladie négligée type suscitant l'investissement « passionné » de certaines institutions dont MSF. Cette négociation entre la CAME et les laboratoires est le résultat d'une longue histoire qui a semble-t-il nécessairement vu le jour sur le terrain. En effet, c'est d'abord l'engagement de l'organisation dans la lutte contre l'épidémie dans les pays du sud qui l'amène à prendre la mesure des défis à relever, aussi bien en termes techniques qu'en termes sensibles. Dans cette entreprise, les acteurs de MSF sont à la fois face à des populations qu'il faut prendre en charge et face à des patients qu'il faut traiter. Il s'agit donc autant de construire des stratégies de contrôle des épidémies que de disposer de traitements à administrer au lit du malade. En 1996, à l'occasion d'un colloque sur la réponse opérationnelle aux épidémies dans les pays du sud et des 25 ans de l'association, la question des médicaments commence à prendre forme. Les premières réflexions permettent de mettre en lumière les mécanismes à l'œuvre dans la pénurie de médicaments efficaces pour les pays du sud (9). Puis rapidement, dès l'année suivante, MSF crée un département, la « Cellule médicaments », voué à cette problématique, qui deviendra un « Groupe de recherche sur le médicament essentiel » en 1998. L'engagement de l'organisation se précise peu à peu et, en 1999, ce département prend sa forme définitive, la « Campagne pour l'accès aux médicaments essentiels » (11). Les médicaments pour le traitement de la trypanosomose sont le premier cheval de bataille de la CAME et les premières actions de MSF dans l'espace de l'industrie pharmaceutique internationale. Cette expérience n'est pas des moindres puisque la place de MSF est prédominante dans l'accord passé en 2001, comme l'ont mentionné l'OMS et certains scientifiques (12, 32). Compte tenu de la situation antérieure, cet accord constitue un changement radical dans l'accès aux médicaments pour le traitement de la maladie du sommeil.

Cet épisode dévoile un nouvel espace d'« intervention sanitaire ». Alors qu'au fond de la brousse, l'isolement et l'autonomie apparaissaient comme des conditions propices à l'innovation, la question des médicaments modifie le cadre de l'action. Du praticien de terrain, on passe au négociateur politique. Dans le monde globalisé contemporain, l'ONG a dû négocier et travailler avec les industriels du médicament. Toutefois, il ne s'agit pas d'un affrontement direct entre deux institutions aux intérêts divergents qui parviendraient bon gré mal gré à un accord contraint. Il faut voir dans ce phénomène l'inauguration de négociations entre deux mondes apparemment opposés. Comme le précise Jean-Hervé BRADOL, président de MSF, il existe une véritable relation dialectique entre MSF et les grands laboratoires pharmaceutiques. MSF, notam-

ment à travers la CAME, a parfois contesté les décisions des laboratoires. Ces affrontements font souvent l'objet de campagnes de communications publiques visant à mettre les laboratoires sous pressions. Parallèlement, les discussions entre MSF et les laboratoires amènent à de véritables collaborations comme dans le cas de la trypanosomose avec la signature d'un accord et la mise en œuvre d'activités complémentaires. Cette dimension est souvent moins publique. Mais ces négociations et leur aboutissement montrent bien, malgré les divergences, des ententes possibles et des actions communes. Les laboratoires ont accepté de poursuivre la production des molécules et d'en faire la donation à l'OMS, mais ils ont refusé de prendre en charge la distribution. MSF a alors accepté d'en prendre la responsabilité. Le stockage, la distribution et la délivrance des médicaments pour la trypanosomose sont assurés par la centrale d'achat de MSF-Logistique à Bordeaux. Les commandes émanant des programmes nationaux et des ONG doivent dans un premier temps être approuvées par l'OMS. Lorsqu'elles sont validées, MSF-Logistique est chargée de les honorer. Avant d'être dans les mains des prescripteurs, les agents thérapeutiques de la trypanosomose suivent donc un circuit qui implique trois groupes institutionnels : les laboratoires pharmaceutiques, l'organisation MSF et l'OMS. La globalisation de la santé ne se traduit pas que par l'émergence de laboratoires internationaux devenant de véritables acteurs de la santé mondiale. Une autre dimension va jouer un rôle important dans cette histoire de la maladie du sommeil, ce sont les paradigmes et les réglementations relatifs à la recherche clinique.

L'innovation dans les pays du Sud, une recherche à inventer ?

Avec l'accord Aventis/OMS, l'éflornithine est désormais disponible pour le traitement en première ligne des patients en stade tardif de la maladie. Pour les spécialistes de la trypanosomose, à MSF comme à l'OMS, la notion de combinaisons thérapeutiques s'impose rapidement à la fin des années 1990 (30, 31). En diffusant l'utilisation de l'éflornithine en monothérapie, le risque est de laisser se développer des résistances. Les combinaisons permettent de prévenir l'apparition de résistance. Du reste, c'est l'époque des combinaisons pour protéger les médicaments (comme notamment pour le VIH/sida ou le paludisme).

Les premiers essais sur les combinaisons

MSF décide donc de s'engager dans cette recherche sur les combinaisons. L'étude élaborée est pensée selon un schéma très exploratoire. Pour les responsables de la trypanosomose à MSF, il s'agit de commencer très fort, pour répondre à un besoin urgent : les traitements existant étant très toxiques, la seule molécule disponible et efficace doit être protégée contre l'apparition de résistances. Toutefois, à l'époque, il existe peu de travaux sur les molécules et leurs combinaisons. Il est donc difficile de prévoir les interactions médicamenteuses. La composante théorique étant peu fournie, aux yeux des médecins de MSF, la légitimité de l'essai se joue sur sa composante pragmatique. D'abord, trois molécules sont disponibles pour le traitement de la phase méningo-encéphalique (l'éflornithine, le méflarsoprol et le nifurtimox) et cela fait donc trois combinaisons possibles. Comme le souligne Marc GASTELLU, sur le plan de la rigueur théorique, ce choix est assez rudimentaire et donc assez osé. Ensuite, dans un contexte de brousse, les trois injections par jour ne sont jamais correctement réalisées, notamment l'injection de nuit. En termes pharmacologiques, un protocole de trois injections par jour peut avoir une pertinence. Toutefois, sur les terrains d'intervention, à savoir dans

des zones reculées et isolées où la faiblesse des ressources matérielles et humaines (personnel médical) est un problème majeur, un protocole de trois injections par jour n'est pas réaliste. La simplification des protocoles thérapeutiques est bien souvent un corollaire incontournable de traitements effectifs et efficaces. Du reste, les médecins de MSF ont régulièrement travaillé sur ces questions comme en témoignent de nombreuses études et réalisations (cf. chloramphénicol huileux en injection unique et ceftriaxone en injection unique dans le traitement de la méningite méningococcique en période épidémique, les traitements courts de la shigellose ou de l'amibiase, la mise au point de l'ASAQ® en collaboration avec Sanofi...). Il faut donc prendre le pari d'un traitement à deux injections par jour. Enfin, pour répondre au degré d'urgence l'étude doit démarrer directement en phase 3, sans attendre l'étude des paramètres pharmacologiques en laboratoire (phase 1) et sur les animaux (phase 2). L'association de ces contraintes aboutit à l'élaboration d'un essai clinique comparatif avec une randomisation de patients sur trois bras pour les trois combinaisons, l'essai BTT (*Bi-Therapy Trial*).

Cette proposition rencontre l'opposition virulente de divers spécialistes, dont certains de l'OMS. Pour ces derniers, cet essai se dispense trop facilement des normes éthiques et techniques relatives à la recherche biomédicale. Le reproche le plus vif porte sur l'absence des phases 1 et 2 qui semblent incontournables aux yeux de nombre de scientifiques. Cependant, ces mêmes scientifiques s'accordent sur l'urgence à identifier des combinaisons thérapeutiques. En dépit de ces avis contradictoires, MSF persiste et le comité d'éthique de l'Ouganda valide l'étude. En 2001, sur le site d'Omugo, les premiers patients sont inclus. Mais l'étude doit rapidement être interrompue suite à la notification d'une toxicité excessive dans deux bras avec des cas fatals. Éthiquement, il n'est plus possible d'inclure des patients dans ces deux bras. L'étude est donc arrêtée avant d'avoir recruté suffisamment de cas pour obtenir des statistiques concluantes (25).

Même si l'essai BTT doit être arrêté, les premiers résultats sur le bras nifurtimox/éflornithine sont très encourageants. Il est alors décidé de démarrer une nouvelle étude pour explorer la combinaison la moins toxique. Dès 2002, un essai, de type série de cas à un bras sur nifurtimox/éflornithine, est mis en place sur le site de Yumbé, dans le nord-ouest de l'Ouganda. En élargissant le nombre de patients mis sous cette combinaison, cette étude fournit les premiers éléments cliniques et paracliniques qui se révèlent favorables. Les résultats de ces deux études concluent à 100 % de guérison avec la combinaison nifurtimox/éflornithine sur un total de 48 patients en stade 2 de la maladie : aucun décès et absence de rechute dans les deux ans suivant le traitement (8). Ces résultats sont sans précédent dans cette pathologie. Même si la taille de l'échantillon n'apporte pas de conclusion validant le traitement, il se dégage désormais une ligne à suivre.

Il s'agit maintenant de valider cette combinaison thérapeutique selon les normes biomédicales. Une nouvelle étude est écrite, le NECT (*Nifurtimox/Eflornithine Combinaison Therapy*), en collaboration avec un comité international d'experts réuni par MSF. Cette étude propose un essai comparatif de non-infériorité sur deux bras (essai NECS : *Nifurtimox/Eflornithine Combinaison Serie*) : combinaison nifurtimox/éflornithine versus éflornithine seul. Toutefois, les questions auxquelles devait répondre le nouveau traitement ne se limitaient pas au problème de résistance. L'implantation sur le terrain de cette combinaison en première ligne restait limitée du fait de sa complexité logistique et humaine. Cet essai reprend donc les objectifs de l'essai BTT. Il introduit par conséquent trois changements importants :

- combinaison de l'éflornithine avec le nifurtimox ;

- diminution du nombre de perfusion à deux par jours au lieu de 3 ou 4 en gardant la même posologie quotidienne;
- diminution du nombre de jours de traitement à 7 au lieu de 14.

Face à ce protocole audacieux, une nouvelle fois, des voix s'élèvent notamment à l'OMS et au DNDi. Les responsables de l'OMS menacent de ne pas donner leur autorisation pour l'approvisionnement en nifurtimox. À l'époque, le DNDi suit l'OMS et reste hostile à cet essai.

Le nifurtimox est enregistré pour la maladie de Chagas ou trypanosomose américaine, mais pas pour la maladie du sommeil. Bayer a accordé une donation pour le traitement de la maladie de Chagas; en revanche pour la trypanosomose africaine, rien n'est prévu en dehors d'un accord Bayer/OMS signé en 2004 qui confine la donation aux essais cliniques et à un programme d'utilisation à titre compassionnel. En outre, ce dernier est non fonctionnel en raison des conditions strictes et irréalistes (lettre de décharge de responsabilité signée par le Ministre de la santé). On sait pourtant qu'elle a une activité contre le parasite de la THA, activité insuffisante pour être utilisée en monothérapie mais prometteuse en combinaison. En revanche, les spécialistes MSF demeurent persuadés du bien-fondé de leur démarche. Au Congo-Brazzaville, l'ONG a un programme de lutte contre la trypanosomose sur le site de Nkayi. MSF/Épicentre débute l'étude en 2003 mais les difficultés d'approvisionnement en nifurtimox n'ont pas permis de démarrer au plus fort du dépistage et l'échantillon obtenu malgré plus d'un an et demi passé à recruter des patients n'a pas été suffisant pour compléter l'étude.

Étude multicentrique et internationalisation de la recherche

À la suite de l'essai NECT, Épicentre décide d'explorer d'autres sites opérationnels pour compléter l'étude. Toutefois, d'autres acteurs vont rapidement entrer en jeu. En avril 2003, lors de la 56^e Assemblée mondiale de la santé, l'intérêt de la notion de combinaisons thérapeutiques est réaffirmé. Dans le rapport du secrétariat, il est précisé que pour venir à bout des échecs thérapeutiques et de la pharmacorésistance, il est nécessaire d'étudier la possibilité d'utiliser des associations de médicaments existants (34). À la même époque, le DNDi revient sur son opposition initiale au regard des premiers résultats. Il convoque alors des experts pour faire le bilan de l'état des connaissances sur la trypanosomose. Gérardo PRIOTTO, responsable des études sur les combinaisons à Épicentre, présente les résultats recueillis par l'organisation jusqu'à ce jour. Les experts réunis conviennent que la combinaison éflornithine/nifurtimox est très prometteuse et qu'il est nécessaire d'obtenir les résultats définitifs.

Suite à la réunion, deux institutions décident de s'investir dans cette recherche : le DNDi et le TDR. Dès lors, l'essai va s'internationaliser avec trois sponsors, MSF, le DNDi et le TDR, et un mécanisme de coordination engageant un ensemble d'acteurs, Épicentre/MSF, le Programme national ougandais sur la maladie du sommeil (le COCTU), le Programme national congolais et l'Institut tropical suisse. L'étude est multicentrique et l'inclusion de patients se fait sur un site au Congo, trois sites en République démocratique du Congo et deux sites en Ouganda.

Assez rapidement donc, et malgré l'incomplétude de l'étude NECT, la combinaison nifurtimox/éflornithine apparaît comme la combinaison du futur, du moins à moyen terme, en attendant la découverte de nouvelles molécules. Le DNDi comprend vite qu'il s'agit d'une étude à laquelle il doit s'intéresser. Comme la taille de l'échantillon n'apporte pas une preuve suffisante (selon les normes statistiques), l'idée de l'étude multicentrique s'impose avec une implication cette

fois des deux principaux opposants initiaux à savoir le DNDi et l'OMS/TDR. Bien sûr, un tel partenariat ne va pas sans quelques difficultés de collaboration. Cette étude se retrouve alors dans un complexe jeu institutionnel où les objectifs sont inféodés à diverses logiques institutionnelles. Toutefois, malgré ces nouvelles contraintes imposées à la recherche, le recrutement de cas avance et les données progressivement collectées devraient apporter les résultats définitifs au cours de l'année 2008. À ce jour, la combinaison montre une meilleure tolérance que l'éflornithine seule et la non-infériorité (ou l'équivalence) est pour le moment respectée (26).

Le paradigme de l'Evidence Based Medicine et la recherche dans les pays du sud

Le cheminement de cette recherche clinique sur les combinaisons thérapeutiques suit une voie jalonnée de multiples barrières. Contrairement aux premières expériences, la présence sur le terrain et l'investissement logistique ne sont pas les seules difficultés rencontrées. Dorénavant, les responsables MSF doivent composer avec divers acteurs externes. Au cours du premier essai BTT, la principale controverse portait sur le démarrage en phase 3. Certains scientifiques se sont farouchement opposés à cette proposition invoquant la nécessité éthique d'avoir des connaissances pharmacologiques et toxicologiques préalables. En réponse, les médecins MSF opposaient le caractère urgent de cette recherche et, en quelque sorte, la nécessité éthique de trouver au plus vite une combinaison efficace. Une fois la combinaison éflornithine/nifurtimox identifiée, l'autre barrière rencontrée par les spécialistes MSF était l'alignement de l'essai NECT sur les normes de la recherche biomédicale. Ce cadre réglementaire n'était pas nouveau. Dans le monde de l'« Evidence Based Medicine », les exigences en matière de qualité, d'éthique et de documentation sont particulièrement contraignantes. Toutefois, MSF/Épicentre n'avait alors que très peu d'expérience dans ce domaine. En outre, dans les pays où sévit la trypanosomose, et de façon plus générale dans les pays du sud, il est difficile de respecter la réglementation en matière d'essai clinique élaborée dans le contexte de la médecine moderne dans les pays riches. Les moyens matériels et les compétences humaines font particulièrement défaut. Il est donc nécessaire d'adapter les protocoles en fonction des contraintes locales.

A posteriori, dans la communauté scientifique, les avis sur cette étude sont majoritairement favorables. L'essai BTT a permis de mettre en évidence le formidable potentiel de la combinaison éflornithine/nifurtimox alors qu'au départ, les espoirs étaient plutôt placés sur la combinaison éflornithine/mélasoprol. Aujourd'hui en 2008, cette combinaison est désormais validée. Or si les procédures habituelles avaient été suivies (phases 1 et 2), ces résultats ne seraient probablement pas connus avant plusieurs années. Malgré tout, sur ces questions de recherche clinique pour ce type de situations particulières, – contexte d'urgence, absence d'alternative véritable –, les opinions restent partagées.

Conclusion

Dans les années 1980-90, au cours de cette épidémie de trypanosomose, les activités de contrôle se construisent selon deux mouvements successifs. D'abord caractérisées par des dimensions d'isolement et d'autonomie, les interventions locales sont ensuite systématiquement subordonnées aux logiques de l'économie et de la politique sanitaires internationales.

Au cours de la première période, MSF s'est retrouvé en première ligne sur la prise en charge de la trypanosomose. L'investissement et l'innovation mis en œuvre par MSF prend alors

place dans un cadre d'action spécifique, celui de l'isolement et de l'autonomie. L'ignorance face aux dogmes établis sur les grandes pathologies et la liberté autorisée par l'absence de la hiérarchie traditionnelle de l'univers académique médical ont constitué des atouts formidables pour l'innovation. L'« amateur » curieux et passionné peut remettre en question les protocoles et les acquis et ouvrir la voie aux découvertes. Comme le dit Marie-Neige CORDONNIER à propos de Pasteur et Lavoisier, on retrouve chez les Médecins sans frontières, « un amateurisme éclairé dans les domaines qu'ils ont révolutionnés, émaillé d'une propension à mettre sur pied des projets d'envergure » (10).

En revanche, au cours de la deuxième période, de nouvelles logiques vont entrer en jeu. Pour agir localement, l'entreprise humanitaire est contrainte d'investir de nouveaux champs d'action. Les acteurs sont amenés à intervenir dans des espaces décisionnels internationaux. L'action locale n'est plus autonome, elle ne peut se penser ni se faire en dehors de logiques externes. En d'autres termes, les questionnements, au départ essentiellement techniques, sont désormais soumis à des logiques politiques, ce qui oblige MSF, dans la pratique et la recherche médicales mises en œuvre sur le terrain, à s'appuyer sur un « investissement politique » notamment à travers les négociations avec les industriels pharmaceutiques et les organisations sanitaires internationales.

Références bibliographiques

1. ANCELLE T, BARRET B, FLACHET L & MOREN A – Two epidemics of arsenical encephalopathy in the treatment of trypanosomiasis, Uganda, 1992-1993. *Bull Soc Pathol Exot*, 1994, 87, 341-346.
2. BACCHI CJ, NATHAN HC, HUTNER SH, MAC CANN PP & SJERDSMA A – Polyamine metabolism: a potential therapeutic target in trypanosomes. *Science*, 1980, 210, 332-334.
3. BALASEGARAM M, HARRIS S, CHECCHI F, GHORASHIAN S, HAMEL C & KARUNAKARA U – Melarsoprol versus éflornithine for treating late-stage Gambian trypanosomiasis in the Republic of the Congo. *Bull World Health Organ*, 2006, 84, 783-791.
4. BRUN R, SCHUMACHER R, SCHMID C, KUNZ C & BURRI C – The phenomenon of treatment failures in human african trypanosomiasis. *Trop Med Int Health*, 2001, 6, 906-914.
5. CABUT S – *Libération*, 21 février 2001.
6. CATTAND P – Maladie du sommeil: maladie oubliée, maladie prioritaire. *Méd Trop*, 2003, 63, 217-218.
7. CHAPPUIS F, UDAYRAJ N, STIETENROTH K, MEUSSEN A & BOVIER PA – Eflornithine is safer than melarsoprol for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* human african trypanosomiasis. *Clin Inf Dis*, 2005, 41, 748-751.
8. 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 Negl Trop Dis*, 2007, 1, e64.
9. CHIRAC P & TORRELE E – Global framework on essential health R&D. *Lancet*, 2006, 367, 1560-1561.
10. CORDONNIER MN – Pasteur, microbes et controverses. *Pour la Science*, 2008, 33.
11. HAMEL A – Genèse de la campagne pour l'accès aux médicaments essentiels. *Humanitaire*, 2001, 3, 118-126.
12. KAGER PA – The return of sleeping sickness in an epidemic form: international action for drugs. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2002, 146, 2527-2530.
13. LEGROS D, FOURNIER C, GASTELLU-ETCHEGORRY M, MAISO F & SZUMILIN E – Échecs thérapeutiques du mélarsoprol parmi des patients traités au stade tardif de trypanosomose humaine africaine à *T. b. gambiense* en Ouganda. *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, 92, 171-172. [<http://www.pathexo.fr/pages/bull-somm/1999-T92/1999-3.html>]
14. LEGROS D, EVANS F, MAISO F, ENYARU JC & MBULAMBERI D – Risk factors for treatment failure after melarsoprol for *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999, 93, 439-442.
15. MATOVU E, ENYARU JC, LEGROS D, SCHMID C, SEEBECK T & KAMINSKI R – Melarsoprol refractory *T. b. gambiense* from Omugo, north-western Uganda. *Trop Med Int Health*, 2001, 6, 407-411.
16. MC CANN PP, BACCHI CJ, CLARKSON AB, SEED JR, NATHAN HC et al. – Further studies on difluoromethylornithine in African trypanosomes. *Med Biol*, 1981, 59, 434-440.
17. MILORD F – Efficacy and toxicity of éflornithine for treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Lancet*, 1992, 340, 652-655.
18. MSF – *Sleeping Sickness*. MSF campaign for access to essential medicines, Fact Sheet, May 2004.
19. OLLIVIER G & LEGROS D – Trypanosomiase humaine africaine: historique de la thérapeutique et de ses échecs. *Trop Med Int Health*, 2001, 6, 855-863.
20. PAQUET C, ANCELLE T, GASTELLU-ETCHEGORRY M, CASTILLA J & HARNDT I – Persistence of antibodies to *Trypanosoma brucei gambiense* after treatment of human trypanosomiasis in Uganda. *Lancet*, 1992, 340, 250.
21. PAQUET C, CASTILLA J, MBULAMBERI D, BEAULIEU MF, GASTELLU-ETCHEGORRY M & MOREN A – Trypanosomiasis from *Trypanosoma brucei gambiense* in the center of north-west Uganda. Evaluation of 5 years of control (1987-1991). *Bull Soc Pathol Exot*, 1995, 88, 38-41.
22. PEPIN J, KHONDE N, MAISO F, DOUA F, JAFFAR S et al. – Short-course éflornithine in Gambian trypanosomiasis: a multicentre randomised controlled trial. *Bull World Health Organ*, 2000, 78, 1284-1295.
23. PRIOTTO G – *Éflornithine for first-line treatment of trypanosomiasis: assessment of safety and effectiveness*, Ibbá, South Sudan. Report 567, Epicentre, Paris, 2003.
24. PRIOTTO G, FOGG C, BALASEGARAM M, ERPHAS O, LOUGA A et al. – Three drug combinations for late-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: a randomised clinical trial in Uganda. *Plos Clin Trials*, 2006, 1, e39.
25. PRIOTTO G, KASPARIAN S, NGOUARMA D, GHORASHIAN S, ARNOLD U et al. – Nifurtimox-éflornithine combination therapy for second-stage Gambiense sleeping sickness: a randomized clinical trial in Congo. *Clin Infect Dis*, 2007, 45, 1435-1442.
26. PRIOTTO G, PINOGES L, FURSA IB, BURKE B, NICOLAY N, GRILLET G et al. – Safety and effectiveness of first line éflornithine for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Sudan: cohort study. *BMJ*, 2008, 336, 679-680.
27. Rédaction de la Revue Prescrire – Maladie du sommeil: la cosmétologie au secours de la santé publique. *La Revue Prescrire*, 2006, 26, 135-136.
28. ROLLO IM, WILLIAMSON J & LOURIE EM – Studies on the chemotherapy of melaminyl arsenicals and antimonials in laboratory trypanosome infections. *Ann Trop Med Parasitol*, 1949, 43, 194-208.
29. Van NIEUWENHOVE S, SCHECTER PJ, DECLERCQ J, BONÉ G, BURKE J et al. – Treatment of gambiense sleeping sickness in the Sudan with oral DFMO (DL-alpha-difluoromethylornithine), an inhibitor of ornithine decarboxylase: first field trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1985, 79, 692-698.
30. WHO – *Control and surveillance of African trypanosomiasis*. Report of a WHO expert committee, WHO technical Report Series 881. WHO, Geneva, 1998.
31. WHO – *HAT treatment and drug resistance network*. Report of the second and third steering Committee Meetings, 29 September 1999, Mombasa, Kenya; 28-30 May 2000, Bruges, Belgium, WHO/CDS/CSR/EDC/2001.13.
32. WHO – *L'OMS et Aventis Pharma félicitent les ONG, en particulier MSF, pour leurs efforts en faveur de la sensibilisation du public à l'égard de la maladie du sommeil*. OMS, Communiqué de presse, 3 mai 2001.
33. WHO – *55^e Assemblée Mondiale de la Santé. Campagne panafricaine d'éradication de la mouche tsé-tsé et de la trypanosomose*. Rapport du Secrétariat, Point 13.17 de l'ordre du jour provisoire, A55/22, 30 avril. WHO, Geneva, 2002.
34. WHO – *Maladies tropicales, notamment campagne panafricaine d'éradication de la mouche tsé-tsé et de la trypanosomose*. Rapport du Secrétariat, 56^e AMS, A56/9, 14 avril. WHO, Geneva, 2003.