

## Échecs thérapeutiques du mélarsoprol parmi des patients traités au stade tardif de trypanosomose humaine africaine à *T. b. gambiense* en Ouganda.

D. Legros (1), C. Fournier (2), M. Gastellu Etchegorry (3), F. Maiso (4) & E. Szumilin (3)

(1) Epicentre, PO Box 2362, Kampala, Ouganda. Fax : 00 256 41 221 796. E-mail : epi@imul.com

(2) Médecins sans Frontières, PO Box 2362, Kampala, Ouganda.

(3) Médecins sans Frontières, 8 rue Saint-Sabin, 75011 Paris, France.

(4) National Sleeping Sickness Control Program, Ministry of Health, PO Box 8, Entebbe, Ouganda.

Courte note n° 2022. "Thérapeutique". Reçu le 5 janvier 1999. Accepté le 9 juin 1999.

**Summary:** Therapeutic Failure of Melarsoprol among Patients Treated for Late Stage of *T. b. gambiense* Human African Trypanosomiasis in Uganda.

The failure rate of melarsoprol after treatment of late stage cases of Human African Trypanosomiasis (HAT) is usually under 7%, even though the drug has been used for such treatment over the past 50 years. We report a melarsoprol treatment failure rate of 26.9% among 428 patients treated in Northern Uganda. Whatever its origin, this observation, the first documented in a HAT focus, is alarming, particularly since no second line trypanocidal drug is actually available for the treatment of late stage HAT. We believe that the current worrisome situation of HAT in several African countries and the risk of emergence of other foci of resistance, argue in favour of a greater attention on the part of the scientific community and the pharmaceutical companies being paid to this problem.

**Résumé :**

Le taux d'échec thérapeutique du mélarsoprol dans les stades tardifs de trypanosomose humaine africaine (THA) est le plus souvent inférieur à 7 % seulement, bien que ce médicament soit utilisé depuis 50 ans dans cette indication. Nous rapportons ici un taux d'échec thérapeutique du mélarsoprol de 26,9 % parmi 428 patients traités au nord Ouganda. Quelle qu'en soit l'origine, cette observation, la première documentée dans un foyer de THA, est alarmante. En effet, aucun médicament trypanocide de seconde ligne n'est réellement disponible pour le traitement des stades tardifs de THA. Nous pensons que la situation actuelle inquiétante de la THA dans plusieurs pays africains et le risque d'émergence d'autres foyers de résistance plaident pour une plus grande attention de la communauté scientifique et des laboratoires pharmaceutiques à ce problème.

**Key-words:** Human African trypanosomiasis - Melarsoprol - Treatment failure - *T. b. gambiense* - Trypanocidal drug - Uganda - Sub-Saharan Africa

**Mots-clés :** Trypanosomose humaine africaine - Mèlarsoprol - Echec thérapeutique - *T. b. gambiense* - Trypanocide - Ouganda - Afrique intertropicale

## Introduction

Le mélarsoprol est utilisé depuis les années 50 pour le traitement des stades tardifs de la trypanosomose humaine africaine (THA) (2). Malgré cette utilisation prolongée et presque exclusive, le taux d'échec thérapeutique est le plus souvent inférieur à 7 % (2, 4). Nous rapportons ici l'observation d'un taux d'échec thérapeutique anormalement élevé dans le foyer d'Arua, au nord de l'Ouganda, où Médecins sans frontières (MSF) et le Programme national de lutte contre la maladie du sommeil (NSSCP) conduisent un programme de lutte depuis septembre 1995.

## Population, matériel et méthode

Tous les patients traités par le mélarsoprol au cours de la première année du programme (septembre 1995 - août 1996) ont été inclus dans une étude de cohorte rétrospective, conduite

en octobre 1998. Cela nous a permis de calculer le taux d'échec thérapeutique sur 2 ans. Les patients décédés ou perdus de vue pendant l'hospitalisation n'ont pas été inclus dans l'étude, ainsi que ceux pour lesquels aucune donnée de suivi n'était disponible. Le protocole de traitement au mélarsoprol utilisé était le suivant : 1,8, 2,16 et 2,52 mg/kg les 3 premiers jours - six jours de repos - 2,52, 2,88 et 3,25 mg/kg les 3 jours suivants - six jours de repos - 3,6 mg/kg les 3 derniers jours. Deux lots de mélarsoprol ont été utilisés au cours de la période considérée, conservés à des températures maximales moyennes de 26 à 30 °C. Les dates de péremption indiquaient qu'ils expiraient en octobre 1998 et en mars 1999.

Les patients ont ensuite été surveillés au cours de 3 visites de suivi post-thérapeutique à 6, 12 et 24 mois après traitement. Une ponction glandulaire (en cas d'adénopathies) et une ponction lombaire ont été réalisées à chacune de ces visites. Un cas d'échec thérapeutique a été défini par la présence de trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou dans

le suc ganglionnaire, ou par l'augmentation de la cellulorachie par rapport au comptage initial, avant traitement.

## Résultats

Sur 473 patients inclus dans notre étude, un avait abandonné et 19 étaient décédés au cours de l'hospitalisation. Vingt-cinq n'avaient aucune donnée de suivi. Parmi les 428 patients restants, 115 (26,9 %) avaient été identifiés comme échecs thérapeutiques, dont 96 (soit 83,5 % des cas d'échecs) sur la présence de trypanosomes dans le LCR. Le taux d'échec thérapeutique était plus élevé chez les patients admis pour un retraitement que chez ceux admis pour un premier traitement (73,9 % et 24,2 % respectivement;  $\chi^2 = 27,38$ ;  $p < 0,0001$ ). Tous les cas d'échec thérapeutique ont reçu un traitement complémentaire de mélarsoprol, selon un protocole identique au traitement initial. Parmi eux, 3 patients seulement (2,6 %) étaient considérés comme guéris de leur THA à la fin octobre 1998 (tableau I).

Tableau I.

Devenir des échecs thérapeutiques après un traitement complémentaire de mélarsoprol, Arua - Ouganda, septembre 1995 - octobre 1998.

Follow-up of treatment failure after an additional melarsoprol treatment, Arua-Uganda, September 1995-October 1998.

|                                      | nb de patients | %     |
|--------------------------------------|----------------|-------|
| nouvel échec thérapeutique           | 47             | 40,9  |
| perdu de vue                         | 38             | 33,0  |
| en cours de suivi, LCR normal        | 18             | 15,7  |
| décédé                               | 9              | 7,8   |
| suivi terminé, LCR normal (guérison) | 3              | 2,6   |
| total                                | 115            | 100,0 |

## Discussion

L'observation d'un tel taux d'échec thérapeutique du mélarsoprol n'avait, à notre connaissance, jamais été documentée. Par ailleurs, la répétition des traitements n'a pas permis d'améliorer réellement le taux de guérison. Ceci vient confirmer d'autres observations (2), ainsi que notre constatation d'un taux d'échec plus élevé parmi les cas retraités. Les hypothèses étiologiques suivantes ont été éliminées : mauvaise qualité du mélarsoprol (mêmes lots de mélarsoprol utilisés dans un district voisin avec des taux d'échec thérapeutiques inférieurs à 2 %, dans des conditions climatiques identiques), soins de nursing inadaptes (excellents résultats du contrôle de qualité), nombreuses réinfections (majorité des cas d'échecs thérapeutiques diagnostiqués avec des trypanosomes dans le LCR, faible niveau de transmission dans le foyer). Nous pensons

que deux interprétations pourraient expliquer ce résultat : soit il s'agit d'une résistance des souches de trypanosomes au mélarsoprol, soit des perturbations de la pharmacocinétique du mélarsoprol empêchent le médicament d'atteindre des concentrations suffisantes dans le LCR de certains patients.

Dans tous les cas, la constatation d'un taux d'échec thérapeutique aussi élevé est alarmante. Le mélarsoprol est aujourd'hui le seul médicament disponible pour traiter les stades tardifs de THA, une maladie dont l'évolution naturelle est toujours fatale. Ce médicament a une létalité iatrogène élevée, comprise entre 2 et 6 % (2). En cas d'échec thérapeutique, l'eflornithine a été utilisée dans un passé récent (3). Malheureusement, la production de ce produit est suspendue. Le nifurtimox a également été utilisé dans les années 80, mais uniquement pour des séries de cas et avec des résultats contradictoires (2). Ce médicament, qui n'est pas commercialisé pour une utilisation dans la trypanosomose africaine, nécessitera de nombreuses investigations complémentaires avant que son usage puisse être officiellement recommandé.

## Conclusion

Nous pensons que la question du manque de médicaments trypanocides de seconde ligne pour traiter les cas tardifs de THA nécessite une plus grande attention de la part de la communauté scientifique et des laboratoires pharmaceutiques. La situation actuelle alarmante de la THA dans plusieurs pays africains - d'après l'OMS, 300 000 nouveaux cas apparaissent chaque année - et le risque d'émergence d'autres foyers de résistance plaident en faveur de solutions rapides et adaptées (1).

## Références bibliographiques

1. ANONYME - *Sleeping Sickness Rediscovered*. International Colloquium. 14 - 18 December 1998. Institute of Tropical Medicine. Antwerp. Belgium.
2. PÉPIN J & MILORD F - The treatment of Human African Trypanosomiasis. *Adv Parasitol*, 1994, **33**, 1-47.
3. PÉPIN J, MILORD F, GUERN C & SCHECHTER PJ - Difluoromethylornithine for arseno-resistant *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Lancet*, 1987, **2**, 1431-1433.
4. PÉPIN J, MILORD F, KHONDE A, NIYONSENGA T, LOKO L & MPIA B - Gambiense trypanosomiasis: frequency of, and risk factors for, failure of melarsoprol therapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1994, **88**, 447-452.