

# Lignes directrices provisoires de l'OMS pour le traitement de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense*

Août 2019





# Lignes directrices provisoires de l'OMS pour le traitement de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense*

Lignes directrices provisoires de l'OMS pour le traitement de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense* [WHO interim guidelines for the treatment of gambiense human African trypanosomiasis]

ISBN 978-92-4-255056-6

© Organisation mondiale de la Santé 2019

Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO (CC BY NC-SA 3.0 IGO ; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.fr>).

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'oeuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'oeuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué ci dessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'oeuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation de l'emblème de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette oeuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle oeuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette oeuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle.

**Citation suggérée.** Lignes directrices provisoires de l'OMS pour le traitement de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense* [WHO interim guidelines for the treatment of gambiense human African trypanosomiasis]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Catalogage à la source.** Disponible à l'adresse <http://apps.who.int/iris>.

**Ventes, droits et licences.** Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <http://www.who.int/about/licensing>.

**Matériel attribué à des tiers.** Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente oeuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente oeuvre.

**Clause générale de non responsabilité.** Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OMS ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Imprimé in France.

# Table des matières

---

Remerciements	v
Abréviations et sigles	vii
Résumé d'orientation	viii
<b>1 Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Objectif	1
1.2 Public ciblé	1
1.3 Principes directeurs	2
<b>2 Méthodologie et processus d'élaboration des lignes directrices</b>	<b>3</b>
<b>3 Généralités</b>	<b>4</b>
3.1 Épidémiologie et fardeau de la maladie	4
3.2 Prise en charge des cas jusqu'à présent	6
3.3 Modifications apportées à la prise en charge des cas dans ces lignes directrices	6
3.4 Pertinence des anciennes lignes directrices	7
<b>4 Définitions des cas, évaluation des patients et choix du traitement</b>	<b>8</b>
4.1 Définition des différents cas aux fins de traitement	8
4.2 Classement de la maladie aux fins de traitement	8
4.3 Classification des patients : examen clinique et situations dans lesquelles l'examen du LCR est requis	9
4.4 Traitement de premier choix	9
4.5 Traitements de second choix et de rattrapage	11
<b>5 Fexinidazole</b>	<b>12</b>
5.1 Présentation	12
5.2 Posologie	12
5.3 Alimentation concomitante avec le fexinidazole	14
5.4 Traitement sous observation directe	14
5.5 Populations spéciales	15
5.6 Contre-indications et avertissements	15
5.7 Réactions indésirables	15

<b>6 Pentamidine</b>	<b>16</b>
6.1 Présentation	16
6.2 Posologie et administration	16
6.3 Réactions indésirables	17
<b>7 NECT</b>	<b>18</b>
7.1 Présentation	18
7.2 Posologie et administration	19
7.3 Arrêt et reprise du traitement par NECT	23
7.4 Réactions indésirables	23
<b>8 Éflornithine en monothérapie</b>	<b>24</b>
8.1 Présentation	24
8.2 Posologie et administration	24
8.3 Réactions indésirables	25
<b>9 Melarsoprol</b>	<b>26</b>
9.1 Posologie et administration	26
9.2 Réactions indésirables	27
<b>10 Traitement en cours de grossesse</b>	<b>28</b>
<b>11 Suivi après le traitement</b>	<b>29</b>
<b>12 Traitement des rechutes</b>	<b>30</b>
Annexe 1: Symptômes et signes évocateurs d'une THA sévère	31
Annexe 2: Méthodes d'élaboration des lignes directrices	32

#### **ANNEXES WEB (en anglais)**

Toutes les annexes Web sont disponibles à l'adresse :

[https://www.who.int/trypanosomiasis\\_african/resources/9789241550567/en](https://www.who.int/trypanosomiasis_african/resources/9789241550567/en)

Annexe Web 1 : Rapport sur la revue systématique et résumés des données factuelles

Annexe Web 2 : Questions PICO, tableaux décisionnels, recommandations du groupe d'élaboration des lignes directrices

Annexe Web 3 : Résumé des intérêts déclarés

# Remerciements

---

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) tient à remercier sincèrement les nombreuses personnes représentant une vaste gamme de compétences et de disciplines, qui ont mis leur temps et leur expertise au service de l'élaboration des présentes lignes directrices.

## **Groupe d'élaboration des lignes directrices**

Membres : Andreas Lindner (Institut de médecine tropicale et de santé internationale, Berlin), Erick Mwamba (Ministère de la Santé, République Démocratique du Congo), François Chappuis (Hôpitaux Universitaires de Genève), Jorge Seixas (Institut d'hygiène et de médecine tropicale, Lisbonne), Leon Kazumba (Université de Kinshasa), Michael Barrett (University of Glasgow), Olema Erphas (Ministère de la Santé, Ouganda), Veerle Lejon (Institut de Recherche pour le Développement, Montpellier)

Méthodologiste des lignes directrices : Elie Akl (American University of Beirut, Liban)

Experts fournissant une contribution spécialisée sur l'évaluation clinique : Johannes Blum (Institut suisse tropical et de santé publique, Bâle), Peter Kennedy (University of Glasgow, Royaume-Uni)

Secrétariat de l'OMS : Abdoulaye Diarra (AF/RGO/CDS/CDU, Brazzaville), Augustin Kadima Ebeja (AF/ACO/SRC/COD/CD3, Kinshasa), Gerardo Priotto, José Ramón Franco Minguell, Pere Perez Simarro, Raquel Mercado (HQ/CDS/NTD/IDM), Genève.

## **Examen collégial externe**

Les experts suivants ont examiné l'avant-projet des lignes directrices et ont fourni un apport précieux : Serena Kasparian (Médecins Sans Frontières, Montréal), Philippe Büscher (Institut de médecine tropicale, Anvers), Enock Matovu (Université Makerere, Kampala, Ouganda), Vincent Jamonneau (Institut de Recherche pour le Développement, Montpellier).

## **Revue systématique des données factuelles**

Les chercheurs suivants ont effectué les revues systématiques et développé les profils de données et les tableaux GRADE : Gemma Villanueva (examinatrice principale et examinatrice en chef, Cochrane Response), Hanna Bergman (examinatrice, Cochrane Response), Katrin Probyn (examinatrice, Cochrane Response), Nicholas Henschke (examineur principal, Cochrane Response), Chantelle Garrity (spécialiste scientifique principale, Cochrane Response), Vittoria Lutje (spécialiste de l'information, Cochrane Infectious Diseases Group, Royaume-Uni), Paul Garner (investigateur principal, Cochrane Infectious Diseases Group, Royaume-Uni).

## **Validation conceptuelle auprès des utilisateurs**

Les modifications apportées aux recommandations ont fait l'objet de discussions et d'une validation conceptuelle auprès des directeurs ou des points focaux des programmes nationaux de lutte contre la maladie du sommeil des pays suivants : Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Congo, Côte d'Ivoire, Gabon, Ghana, Guinée, Guinée Equatoriale, Mali, Nigéria, République Centrafricaine, Sud Soudan, République Démocratique du Congo, Tchad et Togo.

### **Coordination globale**

Gerardo Priotto et José Ramón Franco Minguell (Programme pour la THA, OMS) ont coordonné l'élaboration des lignes directrices.

### **Comité de pilotage**

Le Comité de pilotage des lignes directrices comprenait le personnel suivant de l'OMS : Abdoulaye Diarra (Unité des Maladies transmissibles (AF/RGO/CDS/CDU), Brazzaville), Gerardo Priotto, José Ramón Franco Minguell, Daniel Dagne, Sophie Lambert et Lise Grout (Prise en charge innovante et intensifiée des maladies (HQ/CDS/NTD/IDM), Genève), Nicola Magrini, (Innovation, accès et utilisation (HQ/HIS/EMP/IAU), Genève) et Pere Perez Simarro (consultant).

Les lignes directrices ont été rédigées par Gerardo Priotto et José Ramón Franco Minguell (Programme pour la THA, OMS). Des contributions supplémentaires ont été fournies par Pere Perez Simarro (consultant). L'avant-projet a été relu et commenté par les membres du groupe d'élaboration des lignes directrices, les examinateurs collégiaux et le Secrétariat de l'OMS.

### **Soutien financier**

L'élaboration de ces lignes directrices a été financée par l'OMS.



# Abréviations et sigles

---

EMA	Agence européenne des Médicaments
EPAR	Rapport européen public d'évaluation
GDG	Groupe d'élaboration des lignes directrices
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (système d'évaluation de la valeur des recommandations)
LCR	liquide céphalo-rachidien
LR	leucorachie
NECT	traitement combiné nifurtimox-éflornithine
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PICO	Population, Intervention, Comparator and Outcome (population, intervention, comparateur et résultats)
PL	ponction lombaire (rachicentèse)
STAG	Groupe consultatif stratégique et technique
THA	trypanosomiase humaine africaine
TOD	traitement sous observation directe

# Résumé d'orientation

---

La trypanosomiase humaine africaine (THA), que l'on connaît également sous le nom de « maladie du sommeil », est une infection parasitaire presque toujours mortelle si elle n'est pas traitée. C'est une maladie tropicale négligée qui sévit en Afrique subsaharienne.

L'infection est transmise à l'homme par la piqûre d'une mouche tsé-tsé (ou glossine) infectée. Le parasite se multiplie dans la lymphe et le sang, provoquant des symptômes et des signes non spécifiques (première phase ou phase hémo-lymphatique) et, au fil du temps, franchit la barrière hémato-encéphalique pour infecter le système nerveux central (deuxième phase ou phase méningo-encéphalitique). L'atteinte cérébrale provoque divers troubles neurologiques, notamment des troubles du sommeil (d'où le nom de maladie du sommeil), une progression vers le coma et, finalement, la mort.

On distingue deux formes de THA : la forme gambienne à progression lente, due à l'infection par *Trypanosoma brucei gambiense*, que l'on retrouve en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale (98 % des cas actuels) ; et la forme rhodésienne qui progresse plus rapidement, due à l'infection par *T. b. rhodesiense*, en Afrique de l'Est et en Afrique australe (cas restants). Toutes les tranches d'âge et les deux sexes sont à risque pour les deux formes de THA, bien que la prévalence soit plus élevée chez l'adulte que chez l'enfant.

L'incidence de la maladie est en baisse grâce à des efforts de surveillance et de lutte intensifs dans les zones d'endémie. De ce fait, la THA fait partie des maladies tropicales négligées ciblées pour élimination par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS conserve des registres exhaustifs de tous les cas déclarés. En 2018, le nombre de cas notifiés était historiquement bas (<1000).

Les progrès remarquables réalisés dans la lutte contre la forme à *T. b. gambiense* reposent sur le dépistage et le traitement curatif, une stratégie qui interrompt la transmission en réduisant le réservoir de parasites chez l'être humain. Parfois, cette approche a été combinée avec des activités de lutte antivectorielle. L'objet de ces lignes directrices est donc de la plus haute importance pour la poursuite des progrès en vue de l'élimination de la THA.

**Méthodologie:** Ces lignes directrices ont été élaborées conformément aux recommandations du Comité d'examen des lignes directrices de l'OMS.<sup>1</sup> Un Comité de pilotage de l'OMS a défini la portée des lignes directrices et élaboré les questions PICO (Population, Intervention, Comparator, and Outcome). Une équipe externe spécialisée a été mandatée pour effectuer une revue systématique de la littérature et évaluer les données en suivant la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Un groupe d'élaboration des lignes directrices constitué d'experts ayant les connaissances et l'expérience appropriées, la représentation géographique souhaitée et sans conflit d'intérêts s'est réuni à Genève en décembre 2018 pour examiner les données disponibles et formuler des recommandations fondées sur l'approche GRADE. Les éléments suivants ont été pris en compte : l'équilibre entre les effets souhaitables et indésirables, la certitude des données factuelles, les implications en termes de ressources, l'équité, l'acceptabilité et la faisabilité. Ces éléments ont été utilisés pour élaborer les tableaux décisionnels. Un examen critique de l'avant-projet des lignes directrices a été réalisé dans le cadre d'une collaboration à distance des membres du groupe de développement des lignes directrices, du Comité de pilotage de l'OMS, du méthodologiste et des examinateurs collégiaux. L'avant-projet a ensuite été soumis au Comité d'examen des lignes directrices de l'OMS.

L'approbation récente d'un nouveau médicament (le fexinidazole) pour le traitement de la forme gambienne de la THA a créé de nouvelles possibilités pour la prise en charge des cas, et justifie donc les nouvelles recommandations de l'OMS contenues dans le présent document. Vu que des études portant sur le fexinidazole et d'autres traitements sont en cours, ces lignes directrices sont considérées comme provisoires jusqu'à ce que de nouvelles informations soient disponibles.<sup>2</sup>

Ce document porte sur la prise en charge des patients atteints de THA à *T. b. gambiense* et constitue une mise à jour des orientations thérapeutiques publiées par l'OMS en 2013.

Les principales modifications apportées aux recommandations concernent les critères et méthodes décisionnels permettant de choisir le traitement parmi les nouvelles options thérapeutiques, et les conditions particulières applicables au traitement par le fexinidazole, comme indiqué ci-dessous. Étant donné que la THA est une maladie grave menaçant le pronostic vital et que l'efficacité du fexinidazole dépend de la prise du médicament après un apport alimentaire adéquat ainsi que de l'achèvement du schéma thérapeutique de 10 jours, les recommandations relatives à l'administration du fexinidazole sont des éléments clés à suivre attentivement. Lorsque les conditions décrites dans ces lignes directrices ne sont pas satisfaites pour un patient, il convient de prescrire les autres traitements disponibles.

---

<sup>1</sup> Handbook for guideline development, 2nd edition. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2014 . (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22083en/s22083en.pdf>, consulté en 2019).

<sup>2</sup> Des lignes directrices provisoires sont élaborées si l'OMS doit fournir des orientations quand les données et les informations disponibles sont considérées incomplètes, en particulier s'il est attendu que des données supplémentaires deviennent disponibles dans un proche avenir.

## Résumé des recommandations de l'OMS pour le traitement de la THA à *T. b. gambiense*

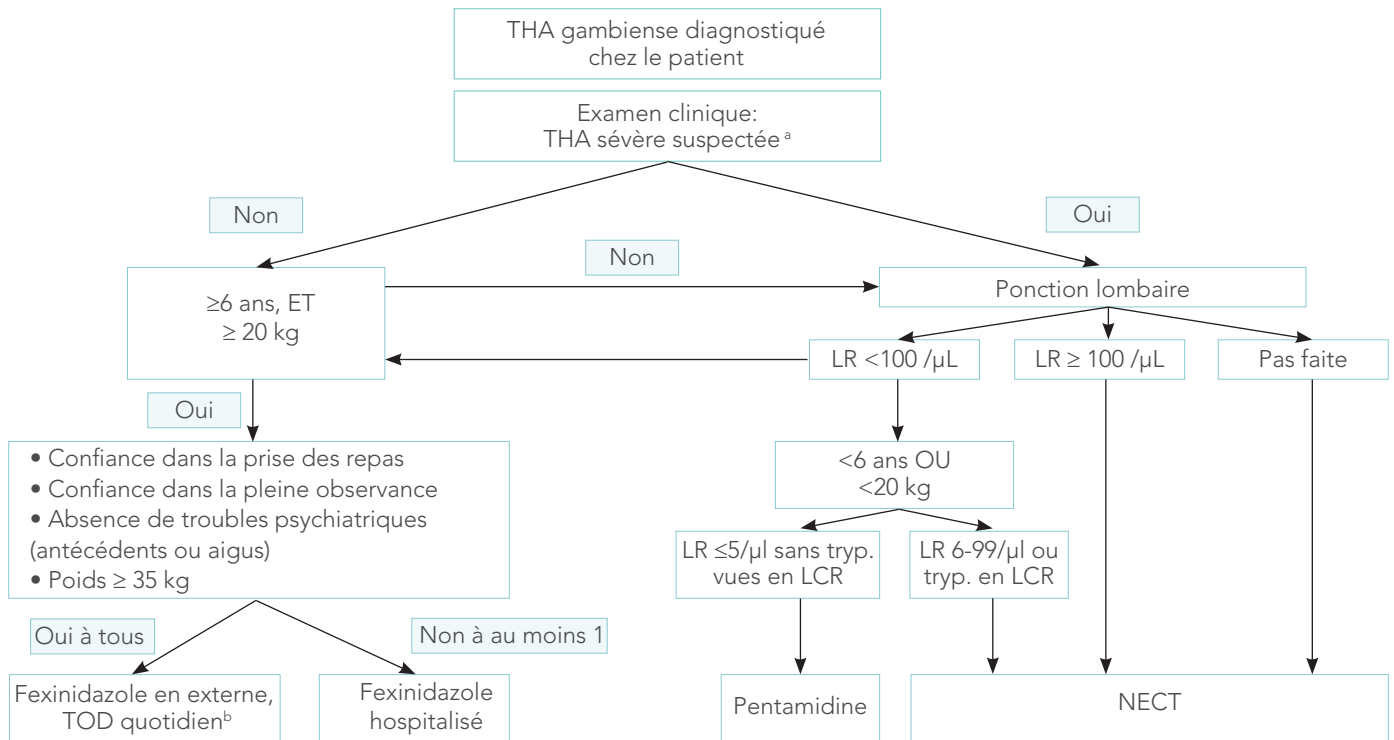
Stratification des patients	Recommandations de l'OMS	Force de la recommandation	Qualité des données
Patients pouvant être pris en charge sans le recours à la ponction lombaire (PL)	Patients d'âge $\geq 6$ ans et de poids $\geq 20$ kg qui remplissent les deux conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>faible indice de suspicion de maladie grave selon le jugement clinique ; et</li> <li>forte confiance que le suivi post-traitement sera assuré pour détecter rapidement une rechute,</li> </ul> n'auront pas besoin d'être stratifiés par PL et pourront être traités de préférence avec le fexinidazole.	Conditionnelle .	Très faible
Patients nécessitant le recours à la ponction lombaire (PL)	Les patients qui ne répondent pas aux critères ci-dessus devront être stratifiés par PL. Les patients qui nécessitent une stratification par PL mais ne la subissent pas et ceux dont la PL a produit des résultats non fiables seront traités de préférence avec le NECT. Pour les patients qui rejettent ou ne tolèrent pas le fexinidazole, une PL peut être requise pour décider entre la pentamidine et le NECT..	Conditionnelle .	Très faible
Type de patient	Recommandations de l'OMS	Force de la recommandation	Qualité des données
Patients d'âge $\geq 6$ ans et de poids $\geq 20$ kg ET en première phase ou en deuxième phase non sévère (leucorachie $< 100/\mu\text{l}$ )	Utiliser le fexinidazole plutôt que la pentamidine chez les patients atteints de THA de première phase, et plutôt que le NECT chez les patients atteints de THA de deuxième phase qui ont une leucorachie $< 100/\mu\text{l}$ .	Conditionnelle	Très faible (première phase), Faible (deuxième phase)
Patients en deuxième phase sévère (leucorachie $\geq 100/\mu\text{l}$ )	Utiliser le NECT plutôt que le fexinidazole..	Conditionnelle	Faible
Enfants d'âge $< 6$ ans et de poids $< 20$ kg	Utiliser la pentamidine en première phase et le NECT en deuxième phase..	Conditionnelle	Très faible
Femmes enceintes	Les anciennes recommandations de l'OMS s'appliquent. Le fexinidazole peut être administré après le premier trimestre.	Conditionnelle	Très faible

Administration de fexinidazole	Recommandations de l'OMS	Force de la recommandation	Qualité des données
	Apport alimentaire : afin d'assurer que le fexinidazole soit absorbé à des niveaux thérapeutiques, il doit être pris sur un ventre plein (à savoir, après un repas copieux). Pour pouvoir prescrire le fexinidazole, le médecin doit avoir confiance que le patient disposera d'une alimentation adéquate consommée juste avant l'administration quotidienne du médicament	Conditionnelle	Faible
	Traitement sous surveillance directe : chaque prise de fexinidazole doit être supervisée par le personnel de santé qualifié, qui doit s'assurer que le patient a mangé.	Conditionnelle	Très faible
	<p>L'administration en externe (sous surveillance quotidienne) peut être décidée en concertation avec le patient, sa famille et les cliniciens, en fonction des facteurs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ commodité pour le patient et la famille (distance et coûts, par exemple) ;</li> <li>▪ apparition d'effets secondaires interférant avec l'observance du traitement ;</li> <li>▪ comorbidités existantes ; et</li> <li>▪ capacité du système de santé à soutenir l'administration supervisée en externe.</li> </ul> <p>L'hospitalisation doit être obligatoire dans les cas suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ patients atteints de troubles psychiatriques ;</li> <li>▪ enfants de poids &lt;35 kg ;</li> <li>▪ patients avec une leucorachie <math>\geq 100/\mu\text{l}</math> traités (exceptionnellement) par le fexinidazole ; et</li> <li>▪ risque de non observance du traitement.</li> </ul>	Conditionnelle pour les patients hospitalisés ou en externe	Très faible

Leucorachie : nombre de leucocytes dans le liquide céphalo-rachidien ; NECT ; traitement combiné nifurtimox-éflornithine ; PL : ponction lombaire

Ce nouvel ensemble de recommandations est intégré à un nouvel algorithme pour la prise en charge de la THA à *T. b. gambiense*, illustré dans la figure ci-dessous.

### Algorithme des recommandations de l'OMS pour la prise en charge de la THA à *T. b. gambiense*



TOD : traitement sous observation directe ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; LR : leucorachie (nombre de leucocytes dans le LCR) ; NECT : traitement combiné nifurtimox-éflornithine ; tryp. : trypanosomes

<sup>a</sup> Présence de symptômes et de signes évocateurs d'une THA sévère en deuxième phase, comme indiqué à l'annexe 1.

<sup>b</sup> Si l'établissement de santé peut soutenir l'administration en externe supervisée..

# 1. Introduction

---

L'approbation en 2018 d'un nouveau médicament (le fexinidazole) pour le traitement de la forme gambienne de la THA engendre de nouvelles possibilités pour la prise en charge des cas, et justifie donc la mise à jour des recommandations existantes de l'OMS pour le traitement de la THA. Étant donné que des études portant sur le fexinidazole et d'autres médicaments sont en cours, ces lignes directrices sont considérées comme provisoires jusqu'à ce que de nouvelles informations soient disponibles.

Ce document porte sur la prise en charge des patients atteints de THA à *T. b. gambiense* et constitue une mise à jour et un complément des orientations et recommandations existantes de l'OMS, notamment :

- OMS (2013). Traitement. Dans : Trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance : rapport d'un comité d'experts de l'OMS. Genève : Organisation mondiale de la Santé (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 984) ; p. 150–188.<sup>1</sup>
- OMS (2015). Medicines for the treatment of 1st stage African trypanosomiasis. Dans : The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2015 (y compris la 19e Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels et la 5e Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels destinés à l'enfant). Genève : Organisation mondiale de la Santé (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 994) ; p. 437<sup>2</sup>

## 1.1. Objectif

Le but de ces lignes directrices est de fournir des recommandations actualisées, fondées sur les données factuelles, concernant les choix thérapeutiques afin d'assurer le traitement optimal des personnes infectées par *Trypanosoma brucei gambiense*, en tenant compte des options de traitement actuelles ainsi que des différents scénarios épidémiologiques, cliniques et opérationnels.

## 1.2. Public ciblé

Ces lignes directrices sont principalement à l'intention des responsables de l'élaboration des politiques des ministères de la santé des pays où la THA est endémique<sup>3</sup> pour faciliter la mise à jour des politiques nationales et des directives thérapeutiques pour la THA. Elles sont également destinées à servir de ressource pour le personnel médical

---

<sup>1</sup> Trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance : rapport d'un comité d'experts de l'OMS. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2013 (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 984 ; ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148113/9789240692230\\_fre.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148113/9789240692230_fre.pdf), consulté en juin 2019).

<sup>2</sup> The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2015 (including the 19th WHO Model List of Essential Medicines and the 5th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Genève : Organisation mondiale de la santé (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 994 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/189763/9789241209946\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/189763/9789241209946_eng.pdf), consulté en juin 2019).

<sup>3</sup> Pays endémiques pour la THA à *T. b. gambiense* : Angola, Bénin, Burkina Faso, Cameroun, République centrafricaine, Tchad, Congo, République démocratique du Congo, Côte d'Ivoire, Guinée équatoriale, Gabon, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Libéria, Mali, Niger, Nigéria, Sénégal, Sierra Leone, Soudan du Sud, Togo, Ouganda.

responsable des soins des patients infectés par la THA. Les lignes directrices prennent en compte le fait que la maladie touche principalement des régions éloignées et que sa prise en charge est effectuée dans des établissements de santé ne disposant que de ressources limitées et par un personnel médical relativement moins qualifié.

### **1.3. Principes directeurs**

Le but de l'OMS est d'amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible. Les présentes lignes directrices ont été élaborées conformément à ce principe et à celui de la Déclaration universelle des droits de l'homme des Nations Unies.<sup>1</sup> Les personnes infectées par *T. b. gambiense* ou *T. b. rhodesiense* peuvent provenir de populations vulnérables ou marginalisées n'ayant que peu d'accès aux soins de santé et étant souvent victimes de discrimination et de stigmatisation. Il est donc essentiel que ces lignes directrices et les politiques qui en découlent intègrent les droits fondamentaux et l'équité, y compris le droit à la confidentialité et à la prise de décisions en connaissance de cause dans le cadre du dépistage et du traitement de la THA.

Pour assurer la qualité des soins et du traitement des personnes atteintes de THA, il est nécessaire d'avoir un approvisionnement suffisant en médicaments et de disposer de personnel spécialement formé garantissant l'administration correcte et l'achèvement du traitement approprié. La prise en charge des cas dépend de la sous-espèce de trypanosome responsable ainsi que du tableau clinique. Il faut donc disposer d'installations de laboratoire appropriées pour déterminer le stade de la maladie et évaluer la réponse thérapeutique. Le respect des principes éthiques fondamentaux des bonnes pratiques cliniques (respect des personnes, bienfaisance et justice) doit donc s'étendre à tous les membres du personnel de santé responsable des patients atteints de THA.

---

<sup>1</sup> Déclaration universelle des droits de l'homme. Genève : Nations Unies ; 1948 ([https://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR\\_Translations/eng.pdf](https://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR_Translations/eng.pdf), accessed June 2019).



## 2. Méthodologie et processus d'élaboration des lignes directrices

---

Ces lignes directrices de l'OMS ont été élaborées selon le processus recommandé par le Comité d'examen des lignes directrices de l'OMS, qui comprend la revue systématique des données factuelles, l'évaluation des données selon la méthodologie GRADE, l'utilisation des procédures et règles formelles dans la sélection des experts, la gestion des conflits d'intérêts et l'approche GRADE pour prendre les décisions et formuler les recommandations. Les détails de la méthodologie figurent à l'**annexe 2**.

# 3. Généralités

---

## 3.1. Épidémiologie et fardeau de la maladie

La trypanosomiase humaine africaine (THA), que l'on connaît également sous le nom de « maladie du sommeil », est une infection parasitaire presque toujours mortelle si elle n'est pas traitée. Elle a provoqué des épidémies dévastatrices tout au long du XXe siècle. Cependant, grâce aux efforts soutenus et coordonnés déployés au cours des 25 dernières années, le nombre de cas notifiés est plus bas que jamais (<1000 en 2018). La THA est une maladie tropicale négligée qui sévit en Afrique subsaharienne, dans les limites de la distribution de son vecteur : la glossine (mouche tsé-tsé).

Lorsqu'une personne est piquée par une mouche infectée (les glossines mâles et femelles peuvent aussi bien transmettre la THA), le parasite se multiplie dans la lymphe et dans le sang, provoquant des symptômes non spécifiques et des signes tels que céphalées, fièvre, faiblesse, douleurs articulaires et musculaires, et adénopathie (première phase ou phase hémolympatique). Les personnes infectées ne présentent pas nécessairement dans l'immédiat des signes visibles de la maladie, mais avec le temps, le parasite franchit la barrière hémato-encéphalique et infecte le système nerveux central (deuxième phase ou phase méningo-encéphalitique). L'atteinte cérébrale entraîne divers changements neurologiques, incluant des troubles du sommeil (d'où le nom de maladie du sommeil), des troubles sensitifs profonds, une atteinte du tonus et de la mobilité, une ataxie, des troubles psychiatriques, des convulsions, le coma, puis la mort.

On distingue deux formes de la maladie : la forme gambienne à progression lente causée par l'infection à *T. b. gambiense*, que l'on retrouve en Afrique de l'ouest et centrale ; et la forme rhodésienne à progression plus rapide causée par *T. b. rhodesiense* en Afrique de l'est et australe.

Bien que la zone géographique infestée de glossines soit très vaste, la répartition de la THA est extrêmement focale en raison d'interactions complexes et encore mal comprises entre le parasite, le vecteur, l'hôte et l'environnement. La maladie sévit habituellement dans les zones rurales où les contacts entre humains et glossines sont fréquents, mais peut également toucher les zones périurbaines. L'infection est liée aux activités telles que l'agriculture, la pêche, la chasse, la collecte d'eau ou de bois, ainsi qu'à d'autres activités entraînant l'exposition aux mouches tsé-tsé. Toutes les tranches d'âge et les deux sexes sont à risque, bien que la prévalence soit plus élevée chez l'adulte que chez l'enfant. La répartition par sexe varie en fonction des activités à risque sexospécifique.

L'être humain est le principal réservoir de *T. b. gambiense*, tandis que les animaux domestiques et sauvages constituent le réservoir de *T. b. rhodesiense*. Bien que certains animaux puissent également héberger *T. b. gambiense*, leur rôle épidémiologique semble mineur par rapport au réservoir humain.

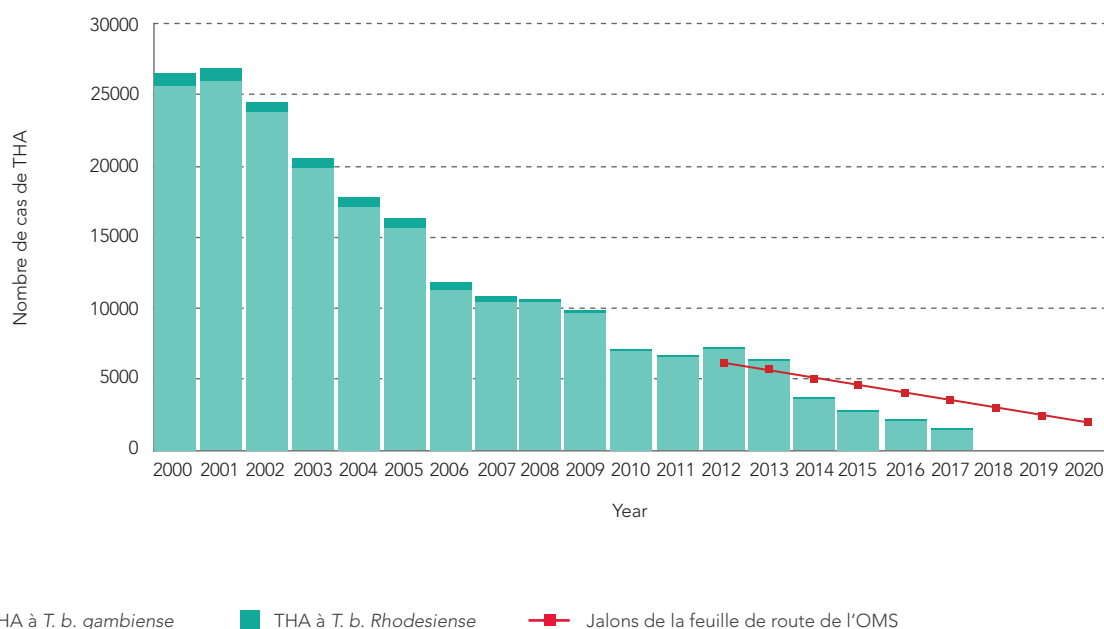
L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) conserve des registres exhaustifs de tous les cas déclarés. En 2018, le nombre de cas notifiés était historiquement bas (<1000) et la plupart étaient dus à l'infection par *T. b. gambiense* (**Figure 1**). En réponse à la baisse de l'incidence de la THA, l'OMS a inclus la maladie parmi les maladies à éliminer en tant que problème de santé publique à l'horizon 2020, comme indiqué dans la feuille de route de l'OMS pour l'éradication, l'élimination et la maîtrise des maladies tropicales

négligées.<sup>1</sup> Un objectif ultérieur consiste à éliminer complètement (objectif de zéro cas) la transmission de la forme à *T. b. gambiense* d'ici à 2030.

Lors de sa dixième réunion en 2017, le Groupe consultatif stratégique et technique sur les maladies tropicales négligées<sup>2</sup> a défini « l'élimination de la THA en tant que problème de santé publique » à l'aide de deux indicateurs principaux :

- réduction à <2000 du nombre total de nouveaux cas notifiés dans le monde entier d'ici à 2020 ; et
- réduction de 90 % de l'aire à risque notifiant  $\geq 1$  cas par 10 000 habitants par an en 2020, par rapport aux niveaux de référence de 2004.

**Figure 1.** Progrès vers l'élimination de la THA, par nombre de cas, 2000–2020



Le processus de validation de l'élimination de la THA a été élaboré en suivant la feuille de route décrite dans Generic framework for control, elimination and eradication of neglected tropical diseases.<sup>3</sup>

Les progrès remarquables réalisés dans la lutte contre la THA à *T. b. gambiense* reposent sur l'épuisement du réservoir humain de parasites, à travers la détection des cas et leur traitement curatif assuré, stratégie qui s'est avérée capable d'interrompre la transmission. Parfois, cette approche a été combinée avec des activités de lutte antivectorielle.

<sup>1</sup> Agir plus vite pour réduire l'impact mondiale des maladies tropicales négligées : feuille de route pour la mise en œuvre. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2012 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79080/WHO\\_HTM\\_NTD\\_2012.1\\_fre.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79080/WHO_HTM_NTD_2012.1_fre.pdf), consulté en juin 2019).

<sup>2</sup> 10th meeting of the Strategic and Technical Advisory Group for Neglected Tropical Diseases. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017 ([http://www.who.int/neglected\\_diseases/NTD\\_STAG\\_report\\_2017.pdf](http://www.who.int/neglected_diseases/NTD_STAG_report_2017.pdf), consulté en juin 2019).

<sup>3</sup> Generic framework for control, elimination and eradication of neglected tropical diseases. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015 ([http://www.who.int/neglected\\_diseases/resources/NTD\\_Generic\\_Framework\\_2015.pdf](http://www.who.int/neglected_diseases/resources/NTD_Generic_Framework_2015.pdf), consulté en juin 2019).

Pour que ces progrès vers l'élimination de la maladie puissent se poursuivre, il est donc impératif d'appliquer correctement ces lignes directrices afin que chaque patient ait les meilleures chances de recevoir un traitement curatif efficace.

### 3.2. Prise en charge des cas jusqu'à présent

À ce jour, le traitement de la forme gambienne de la THA repose sur quatre médicaments (éflornithine, mélarsoprol, nifurtimox et pentamidine), contre trois pour la forme rhodésienne (mélarsoprol, pentamidine et suramine).<sup>1</sup> Les médicaments sont fournis gratuitement par les fabricants et distribués gratuitement par l'OMS afin que tous les patients atteints de THA dans le monde puissent accéder au traitement le plus efficace disponible.

Le choix du traitement dépend de la sous-espèce de trypanosome responsable (*T. b. gambiense* ou *T. b. rhodesiense*) et de la phase de la maladie (première phase : leucorachie  $\leq 5/\mu\text{l}$  et absence de trypanosomes dans le LCR ; deuxième phase : leucorachie  $> 5/\mu\text{l}$  et/ou présence de trypanosomes dans le LCR). Les médicaments disponibles pour traiter la maladie en première phase (hémo-lymphatique) ne guérissent généralement pas la maladie en deuxième phase (méningo-encéphalitique). Bien qu'ils soient efficaces, les médicaments utilisés pour traiter la phase méningo-encéphalitique ne sont pas justifiables pour la phase hémo-lymphatique car ils ont tendance à être plus toxiques et plus complexes à administrer.

Jusqu'à présent, le traitement de première intention contre la forme gambienne de la THA était la pentamidine pour la première phase de la maladie et le traitement combiné nifurtimox-éflornithine (NECT) pour la deuxième phase. Les alternatives de seconde ou troisième intention, à savoir le mélarsoprol ou l'éflornithine en monothérapie, n'étaient que rarement utilisées.

### 3.3. Modifications apportées à la prise en charge des cas dans ces lignes directrices

Les présentes lignes directrices font état d'un protocole thérapeutique révisé qui inclut le fexinidazole, un nouveau médicament approuvé pour le traitement de la THA à *T. b. gambiense* en 2018.<sup>2</sup> Les caractéristiques de cette nouvelle alternative thérapeutique ouvrent la voie à des modifications importantes en termes de prise en charge des cas, en supprimant par exemple l'exigence d'une ponction lombaire systématique pour déterminer le stade de la maladie, ainsi que la nécessité de traitements injectables pour certains groupes de patients.

La section 5 présente les principales caractéristiques du fexinidazole et les données à l'appui sont décrites en détail dans l'**annexe Web 1** (Revue systématique des données factuelles), ainsi que dans le rapport d'évaluation public de l'Agence européenne des médicaments publié en novembre 2018.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Voir : Trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance : rapport d'un comité d'experts de l'OMS. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2013 (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 984 ; [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148113/9789240692230\\_fre.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148113/9789240692230_fre.pdf), consulté en juin 2019).

<sup>2</sup> Avis scientifique positif de l'Agence européenne des médicaments (EMA) en novembre 2018 et autorisation de mise sur le marché en République démocratique du Congo en décembre 2018.

<sup>3</sup> Information produit 11/15/2018 : Fexinidazole Winthrop HW-2320. Amsterdam : Agence européenne des médicaments ; 2019 (<https://www.ema.europa.eu/en/fexinidazole-winthrop-h-w-2320>, consulté en juin 2019).

Les recommandations du groupe d'élaboration des lignes directrices de l'OMS sont synthétisées dans le Résumé d'orientation et peuvent être consultées intégralement dans l'**annexe Web 2** (tableaux des données factuelles à la décision).

Résumé des données d'efficacité et d'innocuité à l'appui des modifications

- Pour la THA en première phase, deux études ouvertes à bras unique menées sur le traitement par fexinidazole chez l'adulte et l'enfant d'âge  $\geq 6$  ans ont montré respectivement des taux de réussite à 18 mois de 97,9 % et 98,6 %, des taux de mortalité de 1,6 % et 1,4 %, des taux d'événements indésirables de 93,1 % et 88,4 % et des taux d'événements indésirables graves de 9,0 % et 7,2 %. Ces résultats semblent être plus favorables que ceux rapportés auparavant pour la pentamidine, bien que la durée du suivi et les événements indésirables étaient différents.
- Pour la THA en deuxième phase, un essai clinique randomisé comparant le fexinidazole au NECT a montré que chez les patients avec une leucorachie  $>100/\mu\text{l}$  (deuxième phase sévère), les taux de réussite du traitement à 18 mois étaient de 86,9 % pour le fexinidazole contre 98,7 % pour le NECT, nettement en faveur de NECT. Chez les patients avec une leucorachie  $\leq 100/\mu\text{l}$ , les taux de réussite étaient de 98 % pour le fexinidazole et de 95,9 % pour le NECT, sans différence significative. Les données globales sur l'innocuité n'étaient pas sensiblement différentes pour les deux traitements.

### **3.4. Pertinence des anciennes lignes directrices**

Ces lignes directrices traitent uniquement de la prise en charge des cas et du traitement des patients atteints de THA à *T. b. gambiense*. Pour la THA à *T. b. rhodesiense*, la prise en charge des patients reste couverte par les lignes directrices publiées par l'OMS en 2013, qui demeurent pertinentes également pour d'autres aspects de la surveillance et la lutte contre la THA.

# 4. Définitions des cas, évaluation des patients et choix du traitement

---

Les symptômes et signes cliniques tels qu'une fièvre qui se prolonge, une hypertrophie des ganglions lymphatiques ou certains signes neurologiques peuvent faire suspecter une THA mais ne suffisent pas pour poser le diagnostic. En ce qui concerne l'infection à *T. b. gambiense*, il existe des examens immunologiques relativement simples basés sur la recherche d'anticorps que l'on peut utiliser pour le dépistage des populations exposées. Comme ni les signes et symptômes cliniques, ni les examens sérologiques ne sont suffisamment spécifiques, une confirmation parasitologique par la mise en évidence de trypanosomes dans les liquides de l'organisme est généralement nécessaire.

## 4.1. Définition des différents cas aux fins de traitement

Les cas de THA sont classés en plusieurs catégories aux fins de traitement, en fonction des considérations ci-dessus :

Cas confirmé : sujet chez qui des trypanosomes ont été observés.

Cas suspecté par détection sérologique : sujet exposé à un risque épidémiologique de THA et chez qui des anticorps anti-trypanosome ont été détectés par un test sérologique, mais sans que des trypanosomes aient été observés.

Tous les cas confirmés doivent être traités. Les cas suspectés par la sérologie peuvent être traités ou non selon le protocole national en vigueur qui définit généralement des conditions spécifiques comme le titrage des anticorps, d'autres tests sérologiques plus spécifiques (trypanolyse) et les paramètres cliniques et épidémiologiques.

Les sections suivantes (4.2 à 4.5) s'appliquent aux situations dans lesquelles un traitement par le fexinidazole est disponible et réalisable sur le plan technique.

## 4.2. Classement de la maladie aux fins de traitement

Les stades de la THA sont classiquement distingués comme première et deuxième phase dans l'objectif pratique de guider les choix thérapeutiques<sup>1</sup> (consulter la section 3.2).

Actuellement, avec l'introduction du fexinidazole qui est efficace pour les deux phases de la maladie dans la limite d'une leucorachie de  $\geq 100/\mu\text{l}$ , un nouveau classement est proposé comme suit :

---

<sup>1</sup> Par le passé, le critère plus ferme utilisé pour déterminer le stade était le seuil de leucorachie (nombre de leucocytes dans le LCR) de  $5/\mu\text{l}$ , permettant de distinguer les première et deuxième phases. Cependant, en fonction de l'analyse des risques et des avantages des successives options thérapeutiques disponibles, différents seuils ont été utilisés pour la forme gambienne de la THA, permettant parfois de définir trois phases de la pathologie : première phase, phase intermédiaire et deuxième phase.

- phase hémo-lymphatique (première phase) : leucorachie  $\leq 5/\mu\text{l}$  ET absence de trypanosomes dans le LCR ;
- phase méningo-encéphalitique (deuxième phase) :  $>5/\mu\text{l}$  avec ou sans présence de trypanosomes dans le LCR ; et
- phase méningo-encéphalitique sévère (deuxième phase sévère) : leucorachie  $\geq 100/\mu\text{l}$  avec ou sans présence de trypanosomes dans le LCR.

### 4.3. Classification des patients : examen clinique et situations dans lesquelles l'examen du LCR est requis

Lorsqu'un diagnostic de THA à traiter est posé chez un patient, une évaluation clinique détaillée doit être réalisée par un professionnel de la santé ayant la formation et les compétences nécessaires pour établir la présence ou l'absence de symptômes et de signes pouvant faire suspecter une THA méningo-encéphalitique sévère.

Les principaux symptômes et signes évocateurs de cette phase de la THA sont les suivants : confusion mentale, troubles du comportement, logorrhée, anxiété, ataxie, tremblements, faiblesse motrice, trouble de la parole, démarche anormale, mouvements anormaux et convulsions. Bien que les troubles du sommeil soient très fréquents dans les cas de THA sévère, ils sont également fréquents dans les cas de THA non sévère ; cette caractéristique à elle seule n'est donc pas considérée comme suffisante pour suspecter une THA sévère. Une description sommaire pratique est fournie à l'annexe 1.

Lorsqu'un patient ne présente AUCUN des symptômes et des signes ci-dessus, la phase méningo-encéphalitique sévère est présumée peu probable et la ponction lombaire n'est pas nécessaire pour guider le choix du traitement.

Lorsqu'un patient présente un des symptômes ou des signes ci-dessus, tels que décrits à l'**annexe 1**, la phase méningo-encéphalitique sévère est présumée possible et la ponction lombaire, suivie de l'analyse du LCR, est nécessaire pour diagnostiquer la phase et établir la meilleure option thérapeutique. Si la ponction lombaire n'est pas pratiqu e pour une raison quelconque (refus du patient, par exemple) ou si les résultats sont peu concluants (d  à la présence d'hématies  $>100/\mu\text{l}$ ), le NECT constitue le traitement de premier choix.

Un patient  g  de moins de 6 ans ou pesant moins de 20 kg (c.- -d. un patient pour qui le fexinidazole n'est pas indiqué) doit subir une ponction lombaire et une analyse du LCR pour déterminer le choix du traitement.

### 4.4. Traitement de premier choix

Le traitement de premier choix est déterminé par une évaluation en deux étapes, comme cela est décrit dans l'algorithme de la **Figure 2**. La première étape est l'examen clinique et la seconde est l'analyse du LCR (ponction lombaire) qui n'est requise qu'en présence des symptômes et des signes évocateurs de la phase méningo-encéphalitique sévère. Pour les patients qui subissent une ponction lombaire, les scénarios thérapeutiques possibles sont les suivants :

Pour les patients d'âge  $\geq 6$  ans et de poids  $\geq 20$  kg :

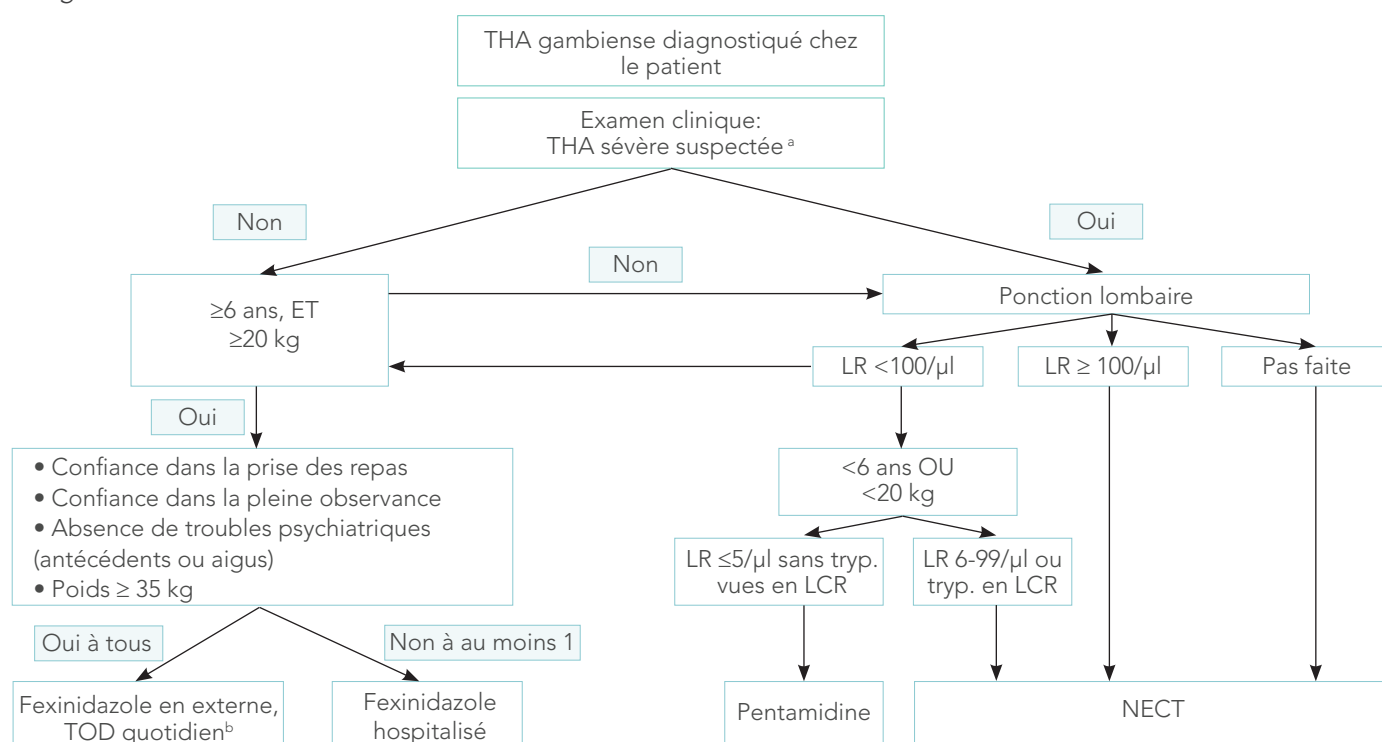
- Leucorachie  $< 100/\mu\text{l}$  --> fexinidazole
- Leucorachie  $\geq 100/\mu\text{l}$  --> NECT
- Leucorachie non disponible --> NECT

Pour les patients d'âge  $< 6$  ans ou de poids  $< 20$  kg :

- Leucorachie  $\leq 5/\mu\text{l}$ , absence de trypanosomes --> pentamidine
- Leucorachie  $> 5/\mu\text{l}$ , ou présence de trypanosomes --> NECT
- Leucorachie non disponible --> NECT.

Le fexinidazole constitue donc le traitement de premier choix chez les patients d'âge  $\geq 6$  ans et de poids corporel  $\geq 20$  kg ne présentant pas de signes cliniques évocateurs d'une THA en phase méningo-encéphalitique sévère ou dont la leucorachie est  $< 100/\mu\text{l}$ . La prescription du fexinidazole est recommandée uniquement lorsque le médecin est confiant que le patient recevra le suivi post-thérapeutique approprié pour détecter rapidement une rechute.

**Figure 2.** Algorithme des recommandations de l'OMS sur la prise en charge des personnes atteintes de THA à *T. b. gambiense*



TOD : traitement sous observation directe ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; LR : leucorachie (nombre de leucocytes dans le LCR) ; NECT : traitement combiné nifurtimox-éflornithine ; tryp. : trypanosomes

a Présence de symptômes et de signes évocateurs d'une THA sévère en deuxième phase, comme indiqué à l'annexe 1.

b Si l'établissement de santé peut soutenir l'administration supervisée en consultation externe.



La pentamidine constitue le traitement de premier choix chez les patients d'âge <6 ans ou de poids corporel <20 kg dont la leucorachie est  $\leq 5/\mu\text{l}$  en l'absence de trypanosomes dans le LCR.

Le NECT constitue le traitement de premier choix chez les patients qui présentent des signes cliniques évocateurs d'une THA en phase méningo-encéphalitique sévère dont la leucorachie est  $\geq 100/\mu\text{l}$  ou inconnue. Il constitue également le traitement de premier choix chez les patients d'âge <6 ans ou de poids corporel <20 kg dont la leucorachie est  $> 5/\mu\text{l}$  ou en présence de trypanosomes dans le LCR.

#### 4.5. Traitements de second choix et de rattrapage

Un traitement de second choix est l'alternative recommandée quand le premier choix n'est pas disponible ou ne convient pas pour un patient particulier pour d'autres raisons. Celui-ci ne doit pas être confondu avec le traitement de rattrapage administré en cas d'échec thérapeutique (consulter la section 12).

Second choix après le fexinidazole : la pentamidine (si leucorachie  $\leq 5/\mu\text{l}$  et absence de trypanosomes dans le LCR) ou le NECT (si leucorachie  $> 5/\mu\text{l}$  ou présence de trypanosomes dans le LCR).

Second choix après le NECT : le fexinidazole.

**Tableau 1.** Résumé des choix de traitement pour les patients atteints de THA à *T. b. gambiense*

Âge, poids corporel	Examen clinique	Analyse du LCR	Traitement		
			Premier choix	Second choix	Rattrapage <sup>a</sup>
<6 ans ou <20 kg		leucorachie $\leq 5/\mu\text{l}$ , absence de trypanosomes	pentamidine	–	NECT
		leucorachie $> 5/\mu\text{l}$ , ou présence de trypanosomes	NECT	éflornithine	NECT prolongé ou mélarsoprol
$\geq 6$ ans et $\geq 20$ kg	THA sévère non suspectée	PL non requise	fexinidazole	– PL requise – pentamidine (première phase) ou NECT (deuxième phase)	NECT
	THA sévère suspectée	Leucorachie $< 100/\mu\text{l}$	fexinidazole	pentamidine (première phase) ou NECT (deuxième phase)	NECT
		Leucorachie $\geq 100/\mu\text{l}$ ou échec de PL	NECT	fexinidazole	NECT prolongé ou mélarsoprol

LCR : liquide céphalo-rachidien ; leucorachie : nombre de leucocytes dans le LCR ; NECT prolongé : nifurtimox (15 mg/kg par jour) en trois doses pendant 10 jours + éflornithine (400 mg/kg par jour) en deux perfusions pendant 14 jours ; PL : ponction lombaire

a Consulter la section 12 pour plus de détails.

# 5. Fexinidazole

---

En tant que traitement oral, le fexinidazole présente des avantages importants par rapport aux autres options thérapeutiques. Celles-ci peuvent exiger des perfusions intraveineuses ou intramusculaires lourdes en main-d'œuvre qui présentent un risque d'infection par cathéter ou par aiguille et nécessitent une hospitalisation systématique. De plus, le traitement par voie orale implique une réduction des coûts, tant pour le système de santé en termes de matériel auxiliaire et de logistique que pour certains patients qui peuvent éventuellement se faire traiter plus près de leur domicile.

L'efficacité du fexinidazole pris correctement pendant 10 jours<sup>1</sup> équivaut celle de la pentamidine dans la THA de première phase, et celle du NECT dans la THA de deuxième phase avec une leucorachie <100/μl. L'efficacité est inférieure au NECT dans la deuxième phase sévère caractérisée par une leucorachie ≥100/μl.<sup>2</sup>

Si le fexinidazole n'est pas pris à la posologie correcte et pour toute la durée du schéma, ou s'il est pris sans l'apport alimentaire concomitant approprié, son efficacité est inconnue et probablement inférieure à celle rapportée par les essais cliniques.

Ce médicament est un dérivé du nitroimidazole et l'on pense que son activité repose sur sa bioactivation par des nitroréductases parasitaires pour générer des amines réactives et/ou d'autres métabolites qui exercent des effets toxiques sur les trypanosomes. Le fexinidazole est rapidement absorbé et la prise de nourriture augmente considérablement sa biodisponibilité. Il est métabolisé en deux métabolites actifs (le sulfoxyde de fexinidazole [M1] et le sulfone de fexinidazole [M2]). La plupart du M1 et M2 est excrété dans les selles, respectivement dans les premières 48 et 120 heures après l'administration. Seule une petite fraction (<3 %) de la dose administrée est retrouvée dans les urines.

## 5.1. Présentation

Le fexinidazole (Fexinidazole Winthrop) est disponible sous forme de comprimés jaune pâle contenant 600 mg de principe actif. Le traitement complet est conditionné sous blister dans une « plaquette » dont il existe deux versions : une plaquette Enfant (6 ans et plus et poids de 20 à 34 kg) contenant 14 comprimés et une plaquette Adulte (poids supérieur à 35 kg) contenant 24 comprimés.

## 5.2. Posologie

Le fexinidazole doit être pris une fois par jour pendant 10 jours, avec une dose de charge les quatre premiers jours et une dose d'entretien (réduite) les six derniers jours. Les comprimés doivent être pris avec de la nourriture, soit pendant ou immédiatement après le repas principal de la journée, et de préférence à la même heure chaque jour.

La posologie repose sur le poids du patient et comporte deux catégories (séparées par un seuil de 35 kg) recevant un nombre différent de comprimés. Tous les comprimés contiennent 600 mg de principe actif.

---

<sup>1</sup> Les données actuelles se limitent au fexinidazole par voie orale pris pendant 10 jours sous surveillance stricte dans le cadre d'essais cliniques.

<sup>2</sup> Information produit 11/15/2018 : Fexinidazole Winthrop HW-2320. Amsterdam : Agence européenne des médicaments ; 2019 (<https://www.ema.europa.eu/en/fexinidazole-winthrop-h-w-2320>, consulté en juin 2019).

**Tableau 2.** Posologie du fexinidazole chez l'adulte et l'enfant d'âge ≥6 ans

Poids corporel	Nbre de comprimés (600 mg) à prendre une fois par jour avec un repas	Durée	
≥ 35 kg	Phase de charge	1800 mg (3 comprimés)	4 jours
	Phase d'entretien	1200 mg (2 comprimés)	6 jours
20–34 kg	Phase de charge	1200 mg (2 comprimés))	4 jours
	Phase d'entretien	600 mg (1 comprimé)	6 jours

Les comprimés doivent être avalés entiers sans être cassés ou écrasés.

Si le traitement est interrompu ou si le patient vomit après avoir avalé le fexinidazole, le personnel de santé qualifié responsable du traitement devra décider de la manière de procéder en fonction du moment où l'interruption ou le vomissement se sont produits au cours du schéma thérapeutique de 10 jours. Les règles générales suivantes s'appliquent :

**Doses omises :** Pour que le traitement soit considéré comme acceptable (sans être idéal), sept doses au minimum doivent être prises correctement, y compris la phase de charge au complet (J1 à J4) et au moins trois doses de la phase d'entretien (J5 à J10).

Si une dose est omise (c.-à-d. qu'elle n'est pas prise le jour prévu), reprendre la posologie normale le jour suivant jusqu'à la fin du traitement (10 jours).

- Si une dose est omise pendant la phase de charge (J1 à J4) et que 2 jours ou plus se sont écoulés, reprendre le traitement à zéro.
- Si une dose est omise au cours de la phase d'entretien (J5 à J10), la règle est d'assurer qu'au moins trois doses (sur les six doses de la phase d'entretien) sont prises correctement.

Si le patient omet une deuxième dose (à savoir, il ne se présente pas pour le traitement, n'avale pas les comprimés ou n'a pas mangé auparavant), il doit être considéré comme incapable d'observer le traitement par voie orale au fexinidazole et un autre traitement doit être établi.

**Vomissements:** Si un premier cas de vomissement survient après la prise de fexinidazole, ne pas renouveler l'administration le même jour. Envisager d'administrer au patient du métoclopramide, si disponible.

- Si les vomissements surviennent moins de deux heures après la prise de fexinidazole, il est possible que l'absorption du médicament soit incomplète. Répéter la même dose le jour suivant. Le traitement durera donc un jour de plus (en utilisant des comprimés provenant d'une autre plaquette).
- Si les vomissements surviennent plus de deux heures après la prise de fexinidazole, la dose est considérée comme valide et l'absorption suffisante.

Si un deuxième cas de vomissement se produit après l'administration d'une autre dose, avec ou sans la prise d'un antiémétique, il convient d'envisager un autre traitement. Encore une fois, la validité de la dose prise par le patient dépend du moment où les vomissements surviennent (deux heures après la prise du médicament).

Il revient au personnel de santé responsable du traitement d'assurer qu'au moins sept doses, y compris toutes celles de la phase de charge (J1 à J4) et au moins trois doses de la phase d'entretien (J5 à J10), sont prises correctement.

### **5.3. Alimentation concomitante avec le fexinidazole**

Le fexinidazole doit toujours être pris sur un ventre plein, après avoir mangé. Lorsque le médicament est pris sans nourriture, son absorption est insuffisante et les métabolites actifs n'atteignent pas les niveaux thérapeutiques, en particulier dans le système nerveux central (où la biodisponibilité est trois fois plus faible). Par conséquent, une dose prise sur un ventre vide équivaut à une dose omise.

Les comprimés doivent être avalés pendant ou immédiatement après le repas principal de la journée, et pas plus de 30 minutes après.

La quantité de nourriture consommée est plus importante que le type (teneur en graisse, etc.), à l'exception des aliments liquides qui sont à proscrire car ils réduisent considérablement l'absorption du fexinidazole. La quantité jugée nécessaire est définie comme celle d'un petit-déjeuner ou déjeuner standard (à titre de référence, 250 ml au moins d'aliments solides).

### **5.4. Traitement sous observation directe**

Le fexinidazole ne doit être administré aux patients éligibles que sous la stricte surveillance d'un personnel de santé qualifié, qui doit confirmer que les patients ont pris un repas adéquat et qui doit observer directement chaque prise du médicament. Le traitement doit être surveillé directement que le patient soit hospitalisé ou en externe, ce qui est à décider en fonction des critères indiqués ci-dessous.

#### **5.4.1. Administration en externe : TOD quotidien par un personnel de santé qualifié**

L'administration de fexinidazole en externe est possible chez les patients qui ont un faible risque attendu de manque d'observance thérapeutique. Le traitement doit être observé directement dans les hôpitaux ou les établissements de santé périphériques et peut, dans certaines situations, être administré à domicile, mais toujours sous la stricte surveillance d'un personnel de santé qualifié. Celui-ci doit veiller au respect quotidien de la prise des médicaments sur un ventre plein, et ce pendant toute la durée du traitement (10 jours).

Le fexinidazole peut UNIQUEMENT être administré en externe lorsque l'ensemble des conditions suivantes sont remplies :

- confiance dans la prise des repas concomitantes ;
- confiance dans la pleine observance ;
- absence de troubles psychiatriques (antécédents ou aigus) ; et
- poids corporel  $\geq 35$  kg.

La décision d'administrer le fexinidazole en externe (avec une surveillance quotidienne) doit être prise en concertation avec le patient, sa famille et les cliniciens, en tenant compte des conditions ci-dessus.

#### **5.4.2. Hospitalisation : TOD quotidien au chevet du patient, à l'hôpital**

Lorsque les conditions ci-dessus ne sont PAS remplies, les patients doivent être hospitalisés pour recevoir le traitement par fexinidazole.

## 5.5. Populations spéciales

**Personnes âgées** : Aucun ajustement de dose n'est requis pour les patients d'âge  $\geq 65$  ans.

**Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de dose n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance rénale.

**Insuffisance hépatique** : Contre-indiqué (voir ci-dessous).

**Malnutrition ou diarrhée/vomissements** : Le patient doit consommer des aliments riches en potassium ou prendre des comprimés de chlorure de potassium afin de compenser une hypokaliémie potentielle.

## 5.6. Contre-indications et avertissements

Les patients ne doivent pas être traités par le fexinidazole dans les cas suivants :

- hypersensibilité au fexinidazole, aux médicaments appartenant à la classe des nitroimidazolés (métronidazole ou tinidazole, par exemple) ou à l'un des excipients ; ou
- jaunisse, œdème généralisé, saignements ou autres signes cliniques d'insuffisance hépatique (dus par exemple à une cirrhose) ; ou
- risque d'allongement de l'intervalle QT : patients avec un allongement congénital de l'intervalle QT, des anomalies électrolytiques non corrigées (p. ex., hypokaliémie ou hypomagnésémie), des antécédents d'arythmie cardiaque symptomatique, une bradycardie cliniquement significative, une insuffisance cardiaque congestive sévère, des antécédents familiaux de mort subite, ou utilisation concomitante de médicaments qui prolongent l'intervalle QT ou induisent la bradycardie ou l'hypokaliémie.

Il ne faut pas consommer d'alcool pendant le traitement au fexinidazole, ni dans les 48 heures suivant la dernière dose, en raison du risque d'une réaction semblable à celle provoquée par le disulfirame (effet antabuse). Celle-ci se caractérise par des bouffées vasomotrices, des éruptions cutanées, un œdème périphérique, des nausées et des céphalées. Des réactions cardiorespiratoires et neurologiques graves et potentiellement mortelles peuvent survenir lors de la consommation d'alcool en même temps que la prise de fexinidazole.

## 5.7. Réactions indésirables

Lors des essais cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment signalées avec le fexinidazole étaient les suivantes : vomissements (38 % des patients), nausées (33 %), asthénie (20 %), perte d'appétit (17 %), céphalées (16 %), insomnie (15 %), tremblements (14 %) et vertiges (14 %). Les vomissements étaient plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

Les réactions indésirables neuropsychiatriques (insomnie, hallucination, agitation, logorrhée, troubles du comportement, anxiété, trouble psychotique) sont plus fréquentes avec le fexinidazole qu'avec le NECT. Le fexinidazole doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de troubles psychiatriques (antécédents ou aigus) et ceux-ci doivent être hospitalisés pendant la période de traitement de 10 jours.

Allongement de l'intervalle QT (augmentation moyenne de 15,4 ms) pouvant accroître le risque d'arythmie ventriculaire en présence de certaines conditions (consulter les sections 5.5 et 5.6).

Une neutropénie peut survenir chez les patients recevant du fexinidazole, il convient donc de l'administrer avec prudence chez les patients ayant des signes ou des antécédents de dyscrasie sanguine. Les patients doivent retourner à la clinique s'ils développent une fièvre ou des signes cliniques d'infection suspectée dans les 3 mois suivant la fin du traitement.

# 6. Pentamidine

---

Jusqu'à présent, la pentamidine était le traitement de choix pour la THA à T. b. gambiense en première phase (leucorachie  $\leq 5/\mu\text{l}$ ) et elle l'est toujours chez l'enfant âgé de moins de 6 ans ou pesant moins de 20 kg, ainsi que chez d'autres patients avec une leucorachie  $\leq 5/\mu\text{l}$  qui ne peuvent pas prendre le fexinidazole. Le taux de guérison de la forme gambienne en première phase avec la pentamidine est compris entre 93 et 98 % et n'a pas diminué depuis des décennies. Le médicament est habituellement administré en injection intramusculaire profonde car la perfusion intraveineuse provoque fréquemment une hypotension grave.

## 6.1. Présentation

La pentamidine est conditionnée dans des flacons contenant 300 mg d'iséthionate de pentamidine (poudre), à reconstituer avec 10 ml d'eau pour injection.

## 6.2. Posologie et administration

Le schéma thérapeutique consiste à administrer 4 mg/kg une fois par jour pendant 7 jours par injection intramusculaire.

Le flacon de 300 mg de pentamidine doit être dilué dans de l'eau pour injection (10 ml) à l'aide d'une seringue (voir ci-dessous) pour obtenir une concentration finale de 30 mg/ml. La dose est calculée en fonction du poids corporel (4 mg/kg).

Il convient de noter que la capacité du flacon de pentamidine est inférieure à 10 ml. La procédure recommandée est la suivante :

- Prélever 10 ml d'eau pour injection dans une seringue de 10 ml.
- Injecter 3 ml dans le flacon de pentamidine, conserver la seringue et mélanger soigneusement. Prélever cette dilution dans la seringue (en mélangeant avec l'eau restante) et répéter l'opération deux fois jusqu'à ce que la pentamidine soit complètement diluée. Prélever finalement toute la préparation dans la seringue.
- Ajuster le volume dans la seringue en fonction du poids du patient en éliminant l'excès.

La pentamidine est administrée par voie intramusculaire (dans la région fessière), dans le strict respect de la technique d'asepsie et en alternant chaque jour le côté (gauche/droit).

Avant l'injection, le patient doit consommer une source de sucre (comme une boisson sucrée, de l'eau avec du sucre et/ou des biscuits, des bananes ou des mangues) afin de prévenir l'hypoglycémie.

Il doit s'allonger pendant au moins une heure après l'injection pour éviter une hypotension symptomatique.

Les signes vitaux doivent être mesurés à nouveau une heure après l'injection et surveillés en cas de malaise du patient.

**Tableau 3.** Tableau de référence pour la posologie de pentamidine en fonction du poids corporel

Poids	Dose/jour (mg)	ml à injecter
5 kg	20 mg	0.7 mL
10 kg	40 mg	1.3 mL
15 kg	60 mg	2.0 mL
20 kg	80 mg	2.7 mL
25 kg	100 mg	3.3 mL
30 kg	120 mg	4.0 mL
35 kg	140 mg	4.7 mL
40 kg	160 mg	5.3 mL
45 kg	180 mg	6.0 mL
50 kg	200 mg	6.7 mL
55 kg	220 mg	7.3 mL
60 kg	240 mg	8.0 mL
65 kg	260 mg	8.7 mL
70 kg	280 mg	9.3 mL
75 kg	300 mg	10.0 mL

### 6.3. Réactions indésirables

La pentamidine est généralement bien tolérée mais des réactions indésirables mineures sont courantes. Parmi les réactions immédiates possibles on peut citer une hypotension chez environ 10 % des patients traités, avec des vertiges et parfois une syncope et un état de choc ; après une injection intraveineuse, la proportion de réactions hypotensives peut atteindre 75 %. On observe également de temps à autre des nausées ou des vomissements et une douleur au point d'injection. Un abcès stérile ou une nécrose peuvent également apparaître à l'endroit de l'injection intramusculaire. Parmi les réactions systémiques, on peut observer une azotémie due à un effet néphrotoxique, une leucopénie, une augmentation des enzymes hépatiques, une hypoglycémie et une hyperglycémie. La manifestation d'un diabète persistant est un événement rare mais redoutable. Des sérieux effets indésirables comme un choc anaphylactique ou une pancréatite aiguë peuvent se produire mais sont extrêmement rares.

# 7. NECT

---

Le traitement combiné nifurtimox-éflornithine, ou NECT, est très efficace contre la THA à *T. b. gambiense* en deuxième phase, avec des taux de guérison documentés compris entre 95 et 98 % et des taux de mortalité inférieurs à 1 %. Puisqu'il s'agit d'une combinaison de médicaments, on pense que le NECT évite l'apparition d'une pharmacorésistance chez le parasite. Il reste le traitement de premier choix pour la forme gambienne en phase méningo-encéphalitique avec une leucorachie >100/ $\mu$ l et chez tous les enfants âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 20 kg qui sont en deuxième phase (leucorachie >5/ $\mu$ l).

Les composants du NECT sont le nifurtimox administré par voie orale et l'éflornithine ( $\alpha$ -difluorométhylornithine ou DFMO) en perfusion intraveineuse. Le schéma thérapeutique consiste à administrer du nifurtimox par voie orale à raison de 15 mg/kg par jour en trois doses pendant 10 jours et de l'éflornithine à raison de 400 mg/kg par jour en deux perfusions d'une durée de deux heures (chaque dose étant diluée dans 250 ml d'eau pour injection) pendant 7 jours. Chez les enfants pesant moins de 10 kg, l'éflornithine doit être diluée dans 50 ml d'eau pour injection. Si de l'eau pour injection n'est pas disponible, elle peut être diluée dans du dextrose à 5 % ou dans du sérum physiologique.

## 7.1. Présentation

Le kit NECT, qui contient les médicaments et le matériel nécessaires pour traiter quatre adultes, est distribué par l'OMS afin de garantir l'accès au traitement des patients atteints de THA à *T. b. gambiense*. Chaque kit contient :

- chlorhydrate d'éflornithine (Ornidyl) 100 ml (200 mg/ml), 3 boîtes de 12 flacons (soit 36 flacons) ;
- comprimés de nifurtimox (Lampit) 120 mg, 3 flacons de 100 comprimés chacun (soit 300 comprimés) ;
- eau stérile pour injection, 60 poches en plastique de 250 ml ;
- set de perfusion à raccord Luer en Y, avec entrée d'air, stérile, 1 boîte de 60 sets (50 gouttes par ml) ;
- cathéter intraveineux à usage unique 20G (1,0 x 32 mm) rose, 1 boîte de 50 cathéters ;
- bouchon de cathéter, Luer mâle, stérile, 1 boîte de 100 bouchons ;
- aiguille à usage unique, Luer IV, 19G (1,1 x 40 mm), couleur ivoire, 2 boîtes de 100 (soit 200 aiguilles) ;
- seringue à usage unique, Luer 20 ml, 1 boîte de 160 seringues ;
- seringue à usage unique, Luer 2 ml, 1 boîte de 100 seringues ;
- compresses de gaze hydrophile, stériles, 10 cm, 120 compresses ;
- pansement extensible, 7 cm x 4 m, 1 boîte de 20 pansements ;
- ruban adhésif à l'oxyde de zinc, perforé, 10 cm x 5 m, 1 rouleau ;
- ouate de coton 500 g, 1 rouleau ;
- povidone iodée à 10 % 200 ml, 1 bouteille ;
- gants d'examen à usage unique, taille grand, 1 boîte de 100 gants ;
- gants d'examen à usage unique, taille moyen, 1 boîte de 100 gants ;
- garrot 100 x 1,8 cm, 2 pièces ; et
- dépliant du kit NECT Trypano, en français et en anglais.



## 7.2. Posologie et administration

### 7.2.1. Éflornithine

#### Dosage

L'éflornithine est administrée en perfusion intraveineuse toutes les 12 heures pendant 7 jours. La perfusion doit durer 2 heures. Ornidyl est une solution hypertonique qui doit être diluée avec de l'eau stérile pour injection avant la perfusion. La dose est calculée en fonction du poids corporel du patient : 200 mg/kg toutes les 12 heures (Tableau 4).

Des détails supplémentaires sur la pharmacologie, l'innocuité et les réactions indésirables figurent dans la notice du fabricant fournie dans chaque boîte.

**Tableau 4.** Tableau de référence pour la posologie d'éflornithine en fonction du poids corporel, administrée toutes les 12 heures

Poids corporel du patient (kg)	Dose d'éflornithine (mg)	Ornidyl à diluer (ml)	Eau pour injection (ml)	Volume total de solution à administrer (ml)
5	1000	5	50	55
10	2000	10	50	60
15	3000	15	100	115
20	4000	20	100	120
25	5000	25	100	125
30	6000	30	250	280
35	7000	35	250	285
40	8000	40	250	290
45	9000	45	250	295
50	10 000	50	250	300
55	11 000	55	250	305
60	12 000	60	250	310
65	13 000	65	250	315
70	14 000	70	250	320

## Administration

L'administration de la solution d'éflornithine doit commencer dans l'heure qui suit sa préparation et s'effectuer par perfusion intraveineuse à raison de 50 gouttes par minute. La durée totale de perfusion doit être d'environ 2 heures.

La solution doit être administrée toutes les 12 heures pendant 7 jours pour achever le traitement. Observer les étapes pratiques suivantes :

- Étiqueter la poche d'eau stérile pour injection en inscrivant le nom du patient et/ou le numéro du lit sur le ruban adhésif qui est fixé dessus.
- Incrire la dose d'éflornithine (Ornidyl à diluer) en ml sur la poche d'eau pour injection.
- À l'aide de la seringue de 20 ml, prélever la quantité d'éflornithine (ml) inscrite sur la poche d'eau stérile pour injection et injecter cette quantité dans la poche.
- Monter le set de perfusion ; laisser une petite quantité de solution s'écouler à travers le set pour éliminer les bulles d'air.
- Confirmer l'absence de phlébite.
- Retirer le bouchon du cathéter et le jeter (le kit contient une boîte avec des bouchons stériles).
- Raccorder le set de perfusion au cathéter.
- Assurer la perméabilité du cathéter. Entre les administrations, il arrive que le cathéter soit bloqué par un petit caillot sanguin. Si la solution ne s'écoule pas, verrouiller le set et appuyer sur le caoutchouc. Cela suffit habituellement à éliminer le caillot mais en cas d'échec, utiliser 1 ml de chlorure de sodium dans une seringue de 2 ml pour chasser les petits caillots sanguins.
- Régler le débit de perfusion sur 50 gouttes par minute.
- Vérifier régulièrement le débit.
- Une fois la perfusion terminée (au bout de 2 heures), arrêter le set de perfusion et le retirer, puis mettre un nouveau bouchon stérile sur le cathéter. Cocher la fiche d'administration du médicament.
- Veiller à ce que le cathéter soit protégé (**Figure 3**).
- Mettre au rebut le set de perfusion et la poche.

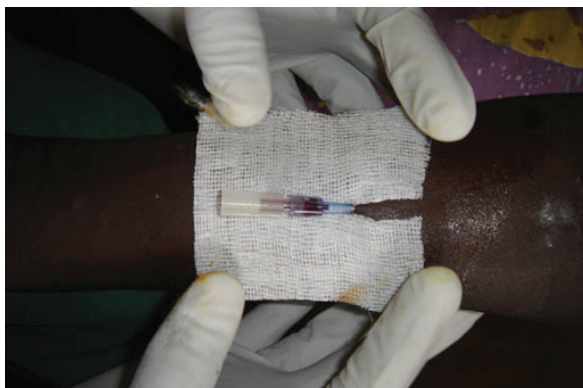
---

**Remplacer le cathéter de perfusion au moins toutes les 48 heures. Les cathéters doivent être posés dans le strict respect de la technique d'asepsie, couverts en permanence d'une compresse de gaze stérile et fixées en place avec du ruban adhésif.**

---

**Figure. 3.** Protection du cathéter

3a. Protéger l'extrémité ouverte du cathéter avec une compresse de gaze stérile



3b. Fixer le cathéter en place



3c. Protéger le cathéter entre deux doses



Photos avec l'aimable autorisation de F. Chappuis

---

## 7.2.2. Nifurtimox

### Posologie

Le nifurtimox est administré par voie orale toutes les 8 heures pendant 10 jours. La dose est calculée en fonction du poids du patient : 5 mg/kg toutes les 8 heures (dose quotidienne totale de 15 mg/kg). Les comprimés peuvent être coupés pour obtenir la dose correcte et, si nécessaire, écrasés et dilués dans de la nourriture ou de l'eau avec du sucre pour faciliter la prise.

**Tableau 5.** Tableau de référence pour la posologie de nifurtimox en fonction du poids corporel, administrée toutes les 8 heures

Poids corporel (kg)	Nbre de comprimés/8 h		
6-7	¼	¼	¼
8-9	½	¼	¼
10-11	½	½	¼
12	½	½	½
13-14	¾	½	½
15-16	¾	¾	½
17-18	¾	¾	¾
19-20	1	¾	¾
21-22	1	1	¾
23-24	1	1	1
25-26	1¼	1	1
27-28	1¼	1¼	1
29-31	1¼	1¼	1¼
32-33	1½	1¼	1¼
34-35	1½	1½	1¼
36-37	1½	1½	1½
38-39	1¾	1½	1½
40-41	1¾	1¾	1½
42-43	1¾	1¾	1¾

Poids corporel (kg)	Nbre de comprimés/8 h		
44-45	2	1¾	1¾
46-47	2	2	1¾
48-49	2	2	2
50-51	2¼	2	2
52-53	2¼	2¼	2
54-55	2¼	2¼	2¼
56-57	2¼	2¼	2½
58-59	2½	2¼	2½
60-61	2½	2½	2½
62-63	2¾	2½	2½
64-65	2¾	2¾	2½
66-67	2¾	2¾	2¾
68-69	3	2¾	2¾
70-71	3	3	2¾
72-73	3	3	3
74-75	3¼	3	3
76-77	3¼	3¼	3
78-79	3¼	3¼	3¼
80-81	3½	3¼	3¼

## Administration

Le nifurtimox doit être administré sous surveillance étroite pour garantir que le patient avalera les comprimés (de préférence après un repas) et au cas où des vomissements se produisent. En cas de vomissement dans les 30 minutes qui suivent l'ingestion des comprimés, répéter la même dose. S'ils se produisent 30 à 60 minutes après la prise, administrer une demi-dose. S'ils se produisent 1 heure après la prise, on considère que le médicament a été complètement absorbé. Si des nausées ou vomissements intenses persistent, envisager d'administrer de la dompéridone ou du métoclopramide au patient avant qu'il ne prenne les doses suivantes de nifurtimox.

### 7.3. Arrêt et reprise du traitement par NECT

- Si le traitement a été interrompu pendant 24 heures ou moins ( $\leq 2$  doses d'éflornithine ou  $\leq 3$  doses de nifurtimox), les doses omises doivent être ajoutées à la fin du traitement. Le patient recevra donc les 14 doses d'éflornithine et les 30 doses de nifurtimox prévues au départ.
- Si le traitement a été interrompu pendant plus de 24 heures ( $> 2$  doses d'éflornithine ou  $> 3$  doses de nifurtimox), continuer l'administration de nifurtimox jusqu'à ce que les 30 doses aient été prises. SEULE l'éflornithine sera ajustée comme suit :
  - Si le patient a reçu moins de 6 doses d'éflornithine, instaurer un nouveau traitement de 14 doses.
  - Si le patient a reçu 6 à 12 doses, ajouter 4 doses supplémentaires d'éflornithine à la fin du traitement de sorte à ce que 18 doses soient administrées au total.
  - Si le patient a déjà reçu plus de 12 doses d'éflornithine, continuer uniquement le traitement par nifurtimox.

### 7.4. Réactions indésirables

Les réactions indésirables observées après le traitement par NECT sont similaires à celles qui sont associées aux monothérapies d'éflornithine (consulter la section 8.3) et de nifurtimox, mais sont en général mieux tolérées que celles associées à l'éflornithine en monothérapie. Le NECT est mieux toléré chez l'enfant que chez l'adulte. Au nombre des réactions indésirables les plus fréquemment signalées figurent les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et les céphalées. Il existe un risque de convulsions et parfois de réactions psychotiques et d'hallucinations. Les diarrhées et les vomissements sont fréquents ( $> 50$  % des patients traités) mais ne justifient pas l'arrêt du traitement. Les autres effets indésirables qui ont été décrits sont les suivants : tremblements (5 à 10 %), céphalées, suppression de la moelle osseuse (anémie, leucopénie), vertiges et troubles auriculaires.

# 8. Éflornithine en monothérapie

---

L'éflornithine est administrée en monothérapie pour traiter la THA à T. b. gambiense en deuxième phase quand le NECT est impossible car le nifurtimox (un des composants du NECT) est indisponible ou contre-indiqué et quand, de plus, le fexinidazole ne peut pas être administré. Les taux de guérison sont compris entre 90 et 95 % et les taux de mortalité sont inférieurs à 2 %. L'éflornithine est à la fois cytostatique (c.-à-d. qu'elle affecte les cellules de l'hôte) et trypanostatique (c.-à-d. qu'elle affecte le métabolisme des trypanosomes, empêchant ainsi la division cellulaire). La guérison ne peut être obtenue que si le système immunitaire est suffisamment actif : chez les patients immunodéprimés, l'élimination du parasite peut ne pas être complète dans le cadre d'un traitement par l'éflornithine seule.

## 8.1. Présentation

Le chlorhydrate d'éflornithine (Ornidyl) est fourni dans des flacons de 100 ml (200 mg/ml), conditionnés en boîtes de 12.

## 8.2. Posologie et administration

En monothérapie, l'éflornithine est administrée par perfusion intraveineuse lente toutes les 6 heures pendant 14 jours (soit 56 perfusions). La posologie est de 400 mg/kg par jour, divisée en quatre perfusions de 2 heures (chaque dose étant diluée de préférence dans 100 ml d'eau pour injection) pendant 14 jours. Chez l'enfant pesant moins de 10 kg, l'éflornithine est diluée dans 50 ml d'eau pour injection. Si de l'eau pour injection n'est pas disponible, le médicament peut être dilué dans du dextrose à 5 % ou dans du sérum physiologique.

La dose est calculée en fonction du poids du patient : 100 mg/kg toutes les 6 heures (Tableau 6).

**Tableau 6.** Tableau de référence pour la posologie d'éflornithine en fonction du poids corporel, administrée toutes les 6 heures<sup>a</sup>

Poids corporel (kg)	Dose d'éflornithine (mg)	Ornidyl à diluer (ml)	Eau pour injection (ml)	Volume total de solution à administrer (ml)
5	500	2.5	50	52.5
10	1000	5	50	55
15	1500	7.5	100	107.5
20	2000	10	100	110
25	2500	12.5	100	112.5
30	3000	15	100	115
35	3500	17.5	100	117.5
40	4000	20	100	120
45	4500	22.5	100	123.5
50	5000	25	100	127
55	5500	27.5	100	130.5
60	6000	30	100	134
65	6500	32.5	100	137.5
70	7000	35	100	141

<sup>a</sup> Pour obtenir des détails sur l'administration, consulter la section 7.1.

### 8.3. Réactions indésirables

Les réactions indésirables sont fréquentes et similaires à celles d'autres cytostatiques (notamment diarrhée et neutropénie). Au nombre des principales réactions indésirables figurent la fièvre, le prurit, l'hypertension, les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales, les céphalées, la myélosuppression (anémie, leucopénie, thrombocytopénie). Plus rarement, des convulsions se produisent qui sont généralement isolées et cèdent au traitement.

# 9. Mélarsoprol

Une autre option de traitement est le mélarsoprol, qui présente une efficacité variable (due à la résistance des parasites) et un taux de mortalité d'environ 6 %. Compte tenu de la fréquence élevée de réactions indésirables graves menaçant le pronostic vital, la seule indication du mélarsoprol qui subsiste dans le traitement de la THA à *T. b. gambiense* est le traitement des rechutes récurrentes après les traitements de première intention et de rattrapage (y compris le NECT, le NECT prolongé et le fexinidazole ou l'éflornithine en monothérapie, selon le cas).

## 9.1. Posologie et administration

Le mélarsoprol (Arsobal) est disponible en ampoules de 5 ml contenant 180 mg de mélarsoprol dissous dans du propylène glycol (36 mg/ml). La posologie est de 2,2 mg/kg par jour (maximum : 5 ml), administré en injections intraveineuses lentes une fois par jour pendant 10 jours (Tableau 7).

**Tableau 7.** Tableau de référence pour la posologie de mélarsoprol en fonction du poids corporel, administrée une fois par jour

Poids corporel (kg)	Dose de mélarsoprol (mg)	Arsobal à injecter (ml)
10	22	0.6
15	33	0.9
20	44	1.2
25	55	1.5
30	66	1.8
35	77	2.1
40	88	2.4
45	99	2.8
50	110	3.1
55	121	3.4
60	132	3.7
65	143	4.0
70	154	4.3
75	165	4.6
80	176	4.9
>80	180	5.0

Le médicament doit être administré avec de la prednisolone par voie orale à raison de 1 mg/kg par jour (dose maximale de 50 mg) pendant 12 jours, en réduisant progressivement la dose au cours des 3 derniers jours (Tableau 8).



Le mélarisoprol ne peut pas être préparé avec de l'eau ni entrer en contact avec de l'eau sous risque de précipitation. Si les conditions le permettent (à savoir, les bonnes procédures de stérilisation ont été suivies), il est préférable d'utiliser des seringues en verre stériles et sèches pour prélever et injecter le mélarisoprol. Celles-ci doivent être lavées, séchées et stérilisées après leur utilisation. Des précautions doivent être prises quand le mélarisoprol est utilisé avec des seringues en plastique : le médicament doit être administré immédiatement (mais lentement) après le prélèvement du liquide (au chevet du patient). Quelques marques de seringues en plastique se détériorent lorsqu'elles sont utilisées avec le mélarisoprol. L'injection LENTE par voie intraveineuse à l'aide d'un microperfuseur à ailettes constitue la méthode d'administration optimale. Il faut noter que l'injection est très douloureuse et la réaction locale qui s'ensuit exige de choisir un autre site et une autre voie intraveineuse pour la dose suivante. Dans l'idéal, le mélarisoprol doit être administré sous surveillance étroite par un personnel de santé ayant l'expérience de ce médicament.

**Tableau 8.** Tableau de référence pour le schéma thérapeutique de mélarisoprol avec administration concomitante de prednisolone

Jour	Prednisolone (orale)	Mélarisoprol (IV)
J1	1 mg/kg	2.2 mg/kg
J2	1 mg/kg	2.2 mg/kg
J3	1 mg/kg	2.2 mg/kg
J4	1 mg/kg	2.2 mg/kg
J5	1 mg/kg	2.2 mg/kg
J6	1 mg/kg	2.2 mg/kg
J7	1 mg/kg	2.2 mg/kg
J8	1 mg/kg	2.2 mg/kg
J9	1 mg/kg	2.2 mg/kg
J10	0.75 mg/kg	2.2 mg/kg
J11	0.5 mg/kg	<b>ARRÊT</b>
J12	0.25 mg/kg	
J13	<b>ARRÊT</b>	

## 9.2. Réactions indésirables

La réaction grave la plus importante est un syndrome encéphalopathique qui se produit dans 5 à 18 % des cas traités et dont l'issue est fatale chez 10 à 70 % d'entre eux. L'administration concomitante de prednisolone peut avoir un effet protecteur contre la réaction immunitaire censée être à l'origine, en partie, du syndrome encéphalopathique. Ce syndrome survient généralement 7 à 14 jours après la première injection et se caractérise par de la fièvre et des convulsions, l'apparition rapide de troubles neurologiques, un coma progressif et des troubles du comportement. Une surveillance étroite des patients peut permettre de détecter les premiers signes comme la fièvre et les céphalées, ou les deux, incitant l'arrêt du mélarisoprol et l'instauration d'un traitement par la dexaméthasone et le diazépam. Parmi les autres réactions indésirables fréquentes, on citera : malaise généralisé et réactions gastro-intestinales (nausées, vomissements et diarrhée) et cutanées (prurit). Des complications graves, telles que la dermatite exfoliative, surviennent dans moins de 1 % des cas. L'insuffisance cardiaque est courante et parfois fatale, mais peut être une manifestation de la THA elle-même.

# 10. Traitement en cours de grossesse

---

Les recommandations de traitement anti-trypanosomien pendant la grossesse et l'allaitement se fondent sur la pratique clinique plutôt que sur des données solides. La pentamidine et le fexinidazole peuvent être administrés après le premier trimestre. Le mélarsoprol, l'éflornithine et le nifurtimox sont en principe tous contre-indiqués et leur utilisation ainsi que le moment du traitement (stade de la grossesse) dépendent de l'état général de la mère. Si son état général permet de rester dans une attente vigilante, il est conseillé de faire régulièrement un bilan clinique (au moins chaque mois). Il faut administrer le fexinidazole ou la pentamidine dans l'objectif principal de réduire le risque de transmission verticale de la maladie. Le NECT en général doit être administré après l'accouchement. Si l'état général de la mère est modérément ou gravement altéré, il faut administrer soit du fexinidazole, soit de l'éflornithine en monothérapie, soit un NECT, l'objectif essentiel étant cette fois de sauver la mère. Il faut expliquer clairement à la patiente et à ses proches quels sont les risques et les bénéfices à attendre du traitement. Après la naissance, il faut procéder à un examen clinique du nouveau-né et vérifier qu'il n'est pas porteur de trypanosomes dans sa circulation sanguine. L'allaitement doit être poursuivi pendant le traitement.

# 11. Suivi après le traitement

---

Pour évaluer les résultats du traitement, le patient doit être suivi jusqu'à 24 mois, des rechutes pouvant survenir plus d'un an après la fin du traitement.

Chez les patients traités par la pentamidine et le NECT, le suivi systématique et actif n'est pas recommandé en raison de la grande efficacité de ces traitements, dont l'injectabilité garantit une bonne observance de la totalité du traitement. On recommandera donc aux patients de venir d'eux-mêmes se faire examiner si des symptômes réapparaissent (consulter la Série de rapports techniques de l'OMS, N° 984, 2013).

Le fexinidazole étant un nouveau médicament, et compte tenu du risque de non observance du schéma thérapeutique complet et/ou de la prise de nourriture concomitante essentielle à l'absorption du traitement, l'intérêt d'un suivi systématique est élevé. Chez les patients traités par le fexinidazole, des rechutes peuvent survenir tardivement, voire 12 à 24 mois après le traitement. Il est donc recommandé de demander à ces patients qu'ils se présentent pour un bilan de santé général à 6, 12, 18 et 24 mois, ou en cas de réapparition des symptômes. Si les signes ou symptômes suggèrent une possibilité de rechute, l'analyse en laboratoire de liquides corporels, notamment du LCR, doit être effectuée afin de détecter les trypanosomes et/ou une leucocytose du LCR.

La rechute sera définie par la présence de trypanosomes dans n'importe quel liquide ou tissu de l'organisme. En l'absence de trypanosomes, une leucorachie élevée (indépendamment des numérations au diagnostic initial) sera considérée comme une rechute en fonction des critères suivants :

- 0 à 4 mois après le traitement :
  - la leucorachie ne fournit pas d'informations fiables ; le diagnostic de rechute repose uniquement sur l'observation de parasites.
- 6 mois après le traitement (fenêtre de 5 à 9 mois) :
  - leucorachie comprise entre 6 et 49/ $\mu$ l : l'évolution est incertaine et un nouveau suivi à 12 mois est fortement recommandé. Le clinicien peut envisager un traitement de rattrapage si les caractéristiques cliniques suggèrent une rechute.
  - leucorachie  $\geq$ 50/ $\mu$ l : rechute ; traitement de rattrapage nécessaire.
- 12 mois ou plus après le traitement (fenêtre de 10 à 24 mois) :
  - leucorachie 20/ $\mu$ l : rechute ; traitement de rattrapage nécessaire.

# 12. Traitement des rechutes

---

Le **Tableau 1** (section 4.5) présente un résumé des traitements de rattrapage après une rechute.

Si un patient traité par le fexinidazole rechute, le NECT doit être administré.

Si un patient traité par la pentamidine rechute, le fexinidazole ou le NECT doivent être administrés en fonction de l'âge/du poids du patient et de la leucorachie.

Si le patient rechute après le NECT, le premier traitement de rattrapage doit être le NECT prolongé, qui comprend des perfusions d'éflornithine (400 mg/kg par jour en deux perfusions) pendant 14 jours au total. Le nifurtimox est administré pendant 10 jours, exactement comme le schéma utilisé pour le NECT. Les alternatives thérapeutiques sont l'éflornithine en monothérapie à raison de 100 mg/kg toutes les 6 heures (400 mg/kg par jour) pendant 14 jours, ou le fexinidazole si l'âge/le poids est approprié et si la leucorachie <100/ $\mu$ l (usage compassionnel).

En cas de rechute du patient après les traitements de rattrapage susmentionnés, le mélsarsoprol doit être considéré comme une dernière option de traitement en raison de sa toxicité.

# Annexes

---

## Annexe 1 : Symptômes et signes évocateurs d'une THA sévère

Après le diagnostic d'une THA à *T. b. gambiense* chez un patient, une évaluation clinique détaillée doit être réalisée par le personnel de santé pour établir la présence ou l'absence de symptômes et de signes pouvant faire suspecter une THA sévère (à savoir, leucorachie  $\geq 100/\mu\text{l}$ ). L'examen clinique n'a pas pour objectif de « diagnostiquer » une THA sévère, mais plutôt d'orienter le patient vers des analyses de laboratoire (c-à-d. la ponction lombaire) afin de déterminer plus précisément la sévérité de la maladie et guider les décisions thérapeutiques. Chez les patients ne présentant pas ces signes cliniques, on peut éviter la ponction lombaire et instaurer le traitement par fexinidazole.

Les symptômes et les signes évocateurs d'une THA sévère sont les suivants :

**Confusion mentale** : désorientation temporelle et/ou spatiale, inattention, ralentissement du processus mental, troubles de la mémoire.

**Troubles du comportement** : comportement manifestement anormal, inapproprié et/ou inhabituel pour le patient, tel que désinhibition, excitation, euphorie, agressivité ou indifférence.

**Logorrhée** : discours excessif, incontrôlable ou incohérent.

**Anxiété** : anxiété constante, nervosité et inquiétude du patient face à tout ce qui l'entoure..

**Ataxie** : perte de contrôle musculaire dans les bras et les jambes pouvant entraîner un manque d'équilibre et de coordination et éventuellement une démarche anormale. L'ataxie peut affecter les doigts, les mains, les bras, les jambes, le corps, la parole et même les mouvements des yeux.

**Tremblements** : mouvements anormaux rythmiques involontaires d'une ou de plusieurs parties du corps.

**Faiblesse motrice** : faiblesse d'un ou de plusieurs groupes de muscles, généralement au niveau des membres et/ou du tronc.

**Troubles de la parole** : incapacité à parler et à articuler des mots normalement.

**Démarche anormale** : patient incapable de marcher normalement.

**Mouvements anormaux** : mouvements incontrôlables et anormaux pouvant affecter les membres, le tronc, le visage ou le cou, tels que grimaces faciales, tremblements, chorée et/ou athétose des membres, qui peuvent également être observés lors de la marche ou de l'examen clinique.

**Convulsions** : mouvements incontrôlés touchant une grande partie du corps avec perte de conscience (crise tonico-clonique), ou mouvements tremblants ne touchant qu'une partie du corps avec divers niveaux de conscience (crise focale).

Remarque : les troubles du sommeil sont un signe clinique fréquent dans la THA sévère, mais également présent dans la THA non sévère. Leur présence ne peut donc pas déterminer à elle seule la nécessité d'une ponction lombaire..

## Annexe 2: Méthodes d'élaboration des lignes directrices

Ces lignes directrices de l'OMS ont été élaborées conformément aux recommandations du manuel de l'OMS spécifique, le *WHO handbook for guideline development*<sup>1</sup> en suivant la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Un groupe d'élaboration des lignes directrices (Guideline Development Group, GDG) a été créé, réunissant des experts reconnus de différentes institutions dans le domaine du traitement de la THA et d'autres pathologies similaires et/ou associées ainsi que de la santé publique. Le groupe incluait des experts des pays d'endémie d'Afrique subsaharienne qui participent aux programmes nationaux de lutte contre la maladie du sommeil, et qui bénéficient d'une vaste expérience de la prise en charge des cas de THA. La représentation géographique et l'équilibre entre les sexes ont également été pris en compte lors de la sélection des membres. Un processus initial de cadrage et de planification a été utilisé pour formuler les questions clés sur le traitement de la THA et déterminer les résultats importants pour les patients. Ces questions ont été structurées selon le format PICO (Population, Intervention, Comparator, and Outcome).

Les questions PICO étaient les suivantes :

1	Pour la THA en première phase, faut-il de préférence utiliser le fexinidazole ou la pentamidine ?
2a	Chez les personnes atteintes de THA dont la leucorachie est $\leq 100/\mu\text{l}$ , faut-il utiliser le fexinidazole (voie orale) ou le NECT (voie orale/intraveineuse) ?
2b	Chez les personnes atteintes de THA dont la leucorachie est $> 100/\mu\text{l}$ , faut-il utiliser le fexinidazole (voie orale) ou le NECT (voie orale/intraveineuse) ?
3	Chez les personnes atteintes de THA, faut-il appliquer une stratification clinique ou non ?
4	Chez les patients atteints de THA traités avec le fexinidazole, faut-il effectuer le traitement en externe avec supervision ou dans le cadre d'une hospitalisation ?

Leucorachie : nombre de leucocytes dans le liquide céphalo-rachidien ; NECT : traitement combiné nifurtimox-éflornithine

Des revues systématiques externes ont été commanditées pour examiner les données factuelles et répondre à ces questions. Les critères d'inclusion et d'exclusion dans la littérature étudiée (conception de l'étude, taille de l'échantillon et durée du suivi, par exemple) étaient fondés sur les données nécessaires pour répondre aux questions PICO. Les stratégies de recherche et les résumés des données sont présentés dans l'annexe Web 1. La méthodologie GRADE a été utilisée pour évaluer la certitude des données, qui a été classée comme élevée, moyenne, faible ou très faible par résultat et par question PICO, en tenant compte des facteurs suivants : risque de biais, caractère indirect, imprécision, incohérence et biais de publication.

<sup>1</sup> WHO handbook for guideline development, 2nd edition. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2014 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22083en/s22083en.pdf>, consulté en 2019).

La méthodologie GRADE a été observée pour élaborer les recommandations. Pour chaque question PICO, le GDG a examiné les données factuelles disponibles et s'est prononcé sur chacun des aspects suivants : effets souhaitables, effets indésirables, certitude des données, valeurs, équilibre des effets, ressources requises, impact sur l'équité, acceptabilité et faisabilité. Le GDG s'est appuyé sur ses prononciations pour décider de la direction (pour ou contre) et de la force (forte ou conditionnelle) de la recommandation. La discussion a été guidée par les tableaux des données factuelles à la décision de GRADE.<sup>1</sup> Le GDG a également utilisé ces tableaux pour fournir des informations supplémentaires, le cas échéant, sur la justification, les considérations relatives aux sous-groupes, le suivi et l'évaluation, ainsi que les priorités de recherche.

### **Mécanisme décisionnel**

Les discussions ont été animées par le président et le coprésident (méthodologiste des lignes directrices), en encourageant une voix égale pour tous les membres du panel. Les recommandations finales ont été rédigées par consensus (accord total de tous les membres). Lorsque le consensus n'a pas été atteint, le GDG a eu recours à un processus de vote anonyme et toute divergence pertinente a été consignée dans les tableaux des données factuelles à la décision.

### **Prise en compte des préjudices potentiels et des conséquences imprévues**

Lors de l'élaboration des questions PICO, le comité de pilotage a envisagé les préjudices potentiels et les conséquences imprévues dans le cadre des résultats d'intérêt. Par la suite, les examinateurs systématiques ont recherché, synthétisé et classé la certitude des données factuelles quant aux conséquences potentielles, qui a été incluse dans les profils de données et les tableaux GRADE. Le GDG a examiné ces données et s'est prononcé sur les « effets indésirables » et, ultérieurement, sur « l'équilibre entre les effets souhaitables et indésirables ». Le groupe a également abordé la manière d'atténuer les risques et les conséquences imprévues. Ces avis ont contribué à la décision du GDG sur la direction et la force des recommandations.

### **Nouvelle procédure recommandée pour choisir le traitement**

Pour les patients avec un diagnostic de THA, le panel de l'OMS a suggéré de déterminer le stade de la maladie par ponction lombaire (LP) plutôt que de ne pas le faire, conformément à l'avis scientifique de l'Agence européenne des médicaments. Le groupe a cependant recommandé une détermination du stade en deux étapes (la première étant clinique et la seconde par PL), où la PL est réservée aux patients présentant des signes cliniques évocateurs d'une THA sévère en deuxième phase, qui nécessitent cet examen afin de recevoir le traitement le mieux adapté. La PL n'est pas requise pour les sous-groupes de patients ne présentant pas ces signes cliniques qui peuvent être traités par le fexinidazole. Cette décision réduit le risque associé à la PL chez un nombre important de patients pour lesquels on considère que le fexinidazole a une efficacité similaire à celle du traitement actuel. Le seul préjudice potentiel ou conséquence imprévue identifiée est la possibilité d'une erreur de jugement clinique dans le contexte de cette maladie qui présente une grande variabilité de manifestations cliniques, ce qui conduirait à la prescription de fexinidazole à des patients chez qui le NECT serait mieux adapté. Ce risque a été réduit au minimum en recommandant la PL dès la présence d'une anomalie neurologique quelle qu'elle soit, et en préparant une liste de vérification des principales manifestations neuropathiques à évaluer sur le terrain. En outre, il a également été recommandé que l'ensemble du personnel médical responsable de patients atteints de THA reçoive une formation spécifique. En dernier

---

<sup>1</sup> Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. BMJ. 2016;28:353.

lieu, il a été recommandé que les patients sous traitement par fexinidazole fassent l'objet d'un suivi tous les 6 mois pendant 24 mois après la fin du traitement dans le but de détecter rapidement les rechutes.

### **Gestion des conflits d'intérêts**

Conformément à la politique de l'OMS, tous les membres du GDG et les examinateurs collégiaux ont rempli un formulaire de déclaration d'intérêts, qui doit consigner toute participation à des groupes de consultation et de conseil ainsi que tout soutien à la recherche et investissement financier. Le Secrétariat de l'OMS a évalué les déclarations soumises et, n'ayant constaté aucun conflit d'intérêts d'ordre financier, commercial ou intellectuel, a conclu qu'aucun membre ne devait être exclu de la participation active à la formulation des recommandations. S'agissant du groupe d'examen collégial, le Secrétariat de l'OMS était satisfait de la transparence de la déclaration d'intérêts, et du fait qu'aucun cas n'avait dû être exclu du processus d'examen. Lors de la réunion du GDG en décembre 2018, tous les participants ont révélé verbalement tout intérêt déclaré au reste du groupe. Par conséquent, le GDG était au courant des intérêts existants parmi ses membres. L'équipe responsable de la revue des données factuelles a été recrutée dans le cadre de la Collaboration Cochrane avec un mandat spécifique. Les chercheurs participant à la revue étaient également tenus de remplir des formulaires de déclaration d'intérêts de l'OMS, qui ont été évalués pour tout conflit d'intérêt financier, commercial ou intellectuel et approuvés par le Secrétariat de l'OMS.

### **Plan de diffusion**

Un plan de publication a été approuvé dans le système de publication électronique de l'OMS, comprenant des copies papier et une disponibilité en ligne. Les lignes directrices seront accessibles sur le site Web de l'OMS avec des liens vers d'autres sites Web connexes, et seront traduites dans les langues officielles de l'ONU en rapport avec le domaine de la THA. Des copies papier seront distribuées au personnel de santé affecté à la prise en charge des cas par le biais des programmes nationaux de lutte contre la THA. Le Secrétariat travaillera avec les bureaux régionaux de l'OMS pour assurer la diffusion auprès des bureaux de l'OMS dans les pays et des ministères de la santé ainsi que des principaux centres collaborateurs nationaux et internationaux. Des outils supplémentaires seront développés pour soutenir la mise en œuvre dans les pays.

L'incorporation de ces lignes directrices dans les protocoles thérapeutiques nationaux et leur mise en œuvre sur le terrain seront surveillées dans le cadre des activités de soutien en cours actuellement et par le biais de la réunion de coordination annuelle des pays d'endémie de la THA, organisée par l'OMS.

Comme cela est indiqué dans l'introduction, les présentes lignes directrices sont considérées comme provisoires car on attend de nouvelles informations de pharmacovigilance et données d'études dans un proche avenir, portant en particulier sur les médicaments oraux. Une mise à jour de ces lignes directrices est donc prévue dans quelques années.









**Maladies Tropicales Négligées**

20 Avenue Appia  
1211 Genève 27  
Suisse

[neglected.diseases@who.int](mailto:neglected.diseases@who.int)

[who.int/neglected\\_diseases](http://who.int/neglected_diseases)

978-92-4-255056-6



9 789242 550566