

La trypanosomose humaine africaine : propos sur le traitement actuel et les perspectives.

M. Dumas & B. Bouteille

Institut d'épidémiologie neurologique et de neurologie tropicale, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges Cedex, France.
Tél. : 05 55 43 58 20. Fax : 05 55 43 58 21. E-mail : ient@unilim.fr

Journée en hommage au MG LAPEYSSONNIE, Le Pharo, Marseille, 20 mars 2002

Summary: Human african trypanosomiasis, present treatment and future prospects.

During his life General LAPEYSSONNIE coped with the hazards linked to the therapeutics of the human African trypanosomiasis (HAT), sometimes with passion and disappointment, sometimes with revolt and hope.

Because of a lack of political and financial concern during the past decades, a real global policy against the disease and a drug research against HAT didn't emerge.

Today, some changes seem to take place. They are the result of the frightening spread of the disease and of the moral obligation that forces pharmaceutical companies to intervene. Drug research needs to be increased. New drugs should present no toxicity and should be able to cross through the blood-brain barrier with efficient cerebrospinal fluid concentrations. Moreover, new drugs should be easy to synthesize, easy to use and at a low cost. Today, megalozol is the only one product in preclinical development, which seems to reach each of these goals.

Résumé :

Le Général LAPEYSSONNIE a vécu avec "passion-déception" et "révolte-espoir" les aléas de la thérapeutique de la trypanosomose humaine africaine.

Face à l'inertie, à l'immobilisme, à l'égoïsme des décideurs politiques et financiers de ces dernières décennies, qui n'ont pas permis de faire émerger une vraie politique globale de lutte contre l'affection ou de recherches thérapeutiques qui auraient pu permettre de proposer d'autres traitements, force est de constater un changement de mentalités. Ce changement est la conséquence de la progression alarmante de la maladie et de l'obligation morale de l'industrie pharmaceutique d'intervenir. Des axes de recherche thérapeutique existent; le nouveau médicament doit être atoxique, pouvoir franchir la barrière hémato-encéphalique et avoir une concentration élevée dans le liquide céphalo-rachidien; il doit être facile à synthétiser, d'utilisation aisée et d'un coût réduit. En 2002, un seul produit en phase pré-clinique de développement (le mégalozol) peut espérer répondre à l'ensemble de ces critères.

human African trypanosomiasis
LAPEYSSONNIE
megalozol
therapeutics

trypanosomose humaine africaine
LAPEYSSONNIE
mégazol
thérapeutique

Le passé et le présent

Comment ne pas évoquer la thérapeutique de la trypanosomose humaine africaine dans une journée destinée à rendre hommage au Médecin général LAPEYSSONNIE? Il a consacré une grande partie de son activité professionnelle à lutter contre cette affection à la fois en passionné et en révolté.

La passion et les déceptions

Passionné, oui, il l'a été jusqu'à son dernier souffle. Il était récemment sorti de sa retraite pour justement assouvir cette passion: la passion que fait naître cette affection et les patients qui en sont atteints.

Mais toute passion engendre des déceptions:

- celle de constater que, 50 ans après avoir lutté contre cette affection, les problèmes pragmatiques demeuraient encore les mêmes; peu de vraies découvertes pratiques sont venues émailler ces années; le diagnostic de phase de l'affection n'est toujours pas résolu d'une manière simple et efficace; de nouvelles thérapeutiques, qui allient efficacité et absence de toxicité, continuent à manquer cruellement,
- celle de constater que la situation s'est même aggravée; la maladie renaît partout; les systèmes de lutte, dont il a été lui-même un des artisans, se sont effondrés. Il est même prôné des critères très discutables de détermination du stade de la maladie par des organismes de renom comme l'OMS (18); on ne

recherche plus avec ardeur et ténacité le trypanosome dans le liquide céphalorachidien (LCR); on se contente trop souvent d'une approche biologique qui conduit très souvent à des erreurs coupables (9).

La révolte et l'espoir

Quand on est venu au monde pour se battre contre les injustices, comment ne pas réagir? Et malgré ses 85 ans (ou à cause justement de ces 85 ans, quand on sait que les jours deviennent réellement comptés), comment ne pas laisser aller sa révolte, comment la contenir? Le Général est alors sorti de sa Bretagne profonde et a laissé éclater cette révolte: - révolte contre l'égoïsme, - contre l'absence d'efficacité des organismes qui sont censés pouvoir agir, - contre l'industrie pharmaceutique qui, au nom de l'absence de rentabilité, ne consacre pas assez de moyens à la recherche médicamenteuse, - contre cette même industrie qui, au nom de cette même notion de profit, a prétendu un temps interrompre la fabrication de l'éflornithine (difluorométhylornithine; DFMO) (20) et même auparavant celle du mélarsozol, - contre la pénurie de moyens financiers, même minimes, mis à la disposition d'équipes de recherche pour essayer de faire progresser les recherches thérapeutiques.

Cette révolte a engendré la création d'une association, où "bras dessus dessous", avec son ami Jean DUTERTRE, le Général nous a fait l'honneur de venir à Limoges pour en jeter les fondements.

Derrière la révolte, il y a l'espoir. Sinon, à quoi sert la révolte, s'il n'y a pas l'espoir de transformer les mentalités, de faire bouger et de sensibiliser.

Dans le cas présent, quel peut être l'espoir? C'est bien entendu celui de l'avènement d'un médicament nouveau.

Ce cri de révolte du Général, face à cette progression alarmante de l'affection, aura eu le grand avantage d'alerter les médias (16), complétant ainsi des actions efficaces, même si elles sont plus discrètes, entreprises par des ONG auprès de l'industrie pharmaceutique.

La situation présente

Il est bien évident qu'aucun des traitements actuels n'est satisfaisant. La suramine et la pentamidine ne sont efficaces qu'au cours de la première phase de la maladie et ceci même si la barrière hémato-encéphalique (BHE) peut être franchie par 1 % de la pentamidine plasmatisée (5); ceci, loin d'être un avantage, représente plutôt un inconvénient, en raison du risque de favoriser une évolution, à bas bruit, de l'affection vers la phase nerveuse.

Le mélarsozol, utilisé depuis 1949, est efficace à tous les stades de l'affection mais sa toxicité, responsable de dermatites et d'encéphalopathies mortelles dans 5 à 10 % des cas, ne peut le faire accepter comme thérapeutique d'avenir. Les essais de réduction de doses, en dehors d'un avantage financier, n'ont pas fait réduire ce risque toxique (7). Des résistances du trypanosome à l'arsenic, déjà connues depuis très longtemps (17), réapparaissent régulièrement (12) et, en outre, le coût du traitement demeure élevé, revenant à environ 120 euros par patient, sans compter les frais d'hospitalisation ou médicaux ajoutés.

L'éflornithine a représenté un espoir car d'une toxicité immédiate faible mais, malheureusement, ce médicament est peu actif dans la trypanosomose de l'enfant infesté par *T. b. gambiense*; il est inactif dans la trypanosomose à *T. b. rhodesiense*

(13); en outre, il est d'un maniement difficile, sur le terrain, car il nécessite des perfusions pendant 15 jours, accroissant ainsi le coût du traitement à plus de 1 000 euros par patient.

Le regroupement et la fusion des grands de l'industrie pharmaceutique Marion-Merrel-Dow, Hoechst, Roussel, Rhône-Poulenc, a fait que les 3 principaux produits utilisés aujourd'hui contre le trypanosome (le mélarsozol, la pentamidine, l'éflornithine) se sont retrouvés dans la même corbeille de cette grande puissance pharmaceutique que représente Aventis, et ceci même si, dans les péripéties de ces regroupements pharmaceutiques, les droits d'exploitation et la licence de la DFMO avaient été généreusement cédés à l'OMS; certains cadeaux sont empoisonnés... Néanmoins, une des conséquences a été une levée des obstacles et l'acceptation de la prise en considération du problème humain qui s'est traduit par le déblocage de 25 millions de dollars devant permettre pour 50 % de financer la production de médicaments, pour 25 % de réorganiser la lutte sur le terrain et pour les 25 % restants de poursuivre une recherche médicamenteuse.

Cette recherche est une nécessité car actuellement, en 2002, il n'existe aucun produit en phase clinique de développement. Ceci est la conséquence, à la fois:

- de la non prise en compte, à sa juste mesure, de la réalité de la flambée qui se prépare,
- d'un non dégageant, par les organismes responsables, de moyens financiers suffisants; ils ne le sont toujours pas; seule l'industrie pharmaceutique s'est, finalement, sentie moralement obligée de faire un geste, en apportant un concours financier à l'OMS, tout en en assurant le contrôle,
- d'attitudes dogmatiques de la part des décideurs concernant les éventuels effets mutagènes non prouvés contre des produits (comme les nitroimidazolés), alors même qu'aucune solution de rechange ne se présentait.

Le futur et ses espérances

Face à ces considérations, somme toute assez déprimantes, quels sont les espoirs et les difficultés à surmonter?

Le premier élément positif, nous venons de le souligner, est l'évolution et même le renversement des tendances et des mentalités, avec enfin un budget qui, même s'il peut globalement paraître important, demeure restreint devant l'ampleur de la tâche; ce financement:

- permet de continuer à produire des médicaments actifs, même s'ils présentent de grands inconvénients,
 - permet une réorganisation de la lutte sur le terrain, qui peut conduire à un arrêt de la progression de l'affection à condition qu'elle s'accompagne de la plus grande vigilance et que les études épidémiologiques laissent la place à la renaissance des équipes mobiles qui ont fait le succès de la méthode Jamot,
 - devrait enfin permettre une réelle recherche thérapeutique, mais constatons, tout de même, que la part réservée à cette action est pratiquement la plus faible, ce qui peut paraître surprenant pour une affection pour laquelle il n'existe toujours pas de thérapeutique à la fois efficace et atoxique.
- Le médicament issu de la recherche doit:
- pouvoir franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE),
 - être efficace à tous les stades de l'affection sur les modèles expérimentaux,
 - être d'une administration aisée, seul ou en association (si celle-ci se révèle utile),
 - n'avoir aucune toxicité,
 - être facile à conserver,
 - être aisément synthétisé et d'un coût réduit.

Cette recherche thérapeutique doit :

- concerner les deux ou trois produits arrivés au stade de développement pré-clinique,
- poursuivre les essais systématiques de produits naturels ou de synthèse à la seule condition, pour une réduction des dépenses, qu'ils aient la possibilité de traverser la BHE et qu'ils soient susceptibles d'atteindre une des cibles métaboliques du trypanosome,
- essayer des associations médicamenteuses pour accroître l'effet de ces médicaments,
- concerner aussi la recherche vaccinale.

Seuls quelques-uns des aspects thérapeutiques qui constituent un espoir sont développés ici.

Les nitroimidazolés

De nombreux dérivés nitroimidazolés sont doués d'une efficacité certaine sur les trypanosomes mais, en raison d'une action potentielle, non réellement démontrée chez l'homme, de mutagénicité et de carcinogénicité, leur développement a été stoppé. Actuellement, aucun ne satisfait encore aux normes nécessaires pour envisager un développement en phase clinique. Le retard est imputable aux considérations développées précédemment; ce retard est d'autant plus grave que le développement clinique d'un produit est environ de dix années. Ces normes sont strictes, elles concernent :

- l'efficacité du produit *in vitro* sur cultures et *in vivo* sur rongeurs et primates,
 - l'absence de toxicité sur modèles animaux,
 - l'absence de mutagénicité et de carcinogénicité qui doivent être évalués à l'aide de batteries de tests dont les choix sont à déterminer progressivement,
 - la pharmacocinétique du produit et, en particulier, l'étude de sa concentration dans le LCR ainsi que son élimination,
 - l'existence de voies de synthèse du produit dont il faut apprécier la facilité de production, le coût et la pureté du produit.
- Parmi ces médicaments, le mégazol paraît le plus prometteur car efficace, seul ou en association avec la suramine, chez l'animal, dont le primate (3). Ce médicament a une excellente diffusion dans le sang et le LCR des primates. Il est efficace et n'a pas paru toxique pendant les trois années d'observation des primates. Les méthodes de synthèse sont bien déterminées avec un coût raisonnable. Seules les études de génotoxicité ne sont pas achevées; s'il y a un risque possible, il faudra évaluer les indications d'un usage restreint qui pourraient alors être éventuellement proposées.

Un autre, le Ro 15-0216 s'était révélé très efficace chez le mouton (4); en raison d'éventuels effets mutagènes, le développement de ce produit a été stoppé, mais il pourrait faire l'objet d'une poursuite d'études si le mégazol ou un de ses analogues, en cours de synthèse, se révélaient trop décevants.

Les inhibiteurs de la S adénylméthionine décarboxylase

Cette enzyme, indispensable à la survie du trypanosome, représente une cible thérapeutique privilégiée. Plusieurs inhibiteurs de cette enzyme sont en cours d'étude, mais tous se heurtent au problème de leur franchissement de la BHE, étape indispensable pour atteindre le trypanosome réfugié dans les sites cachés que représentent l'encéphale et ses enveloppes. Deux de ces produits sont actuellement en développement. Le SIPI 1029 s'est révélé actif contre *T. evansi*, agent d'une trypanosomose animale, avec une très faible toxicité, mais la

concentration dans le LCR demeure faible. Des analogues sont en cours d'étude (11).

Le CGP 40215 s'est révélé actif à la phase aiguë de l'affection chez plusieurs modèles animaux dont le primate mais, malheureusement, il est inactif chez le primate en phase chronique, le produit ne franchissant pas la BHE. Des essais d'association de ce produit avec la DFMO font l'objet d'études (6).

Les acides myristiques

L'ancrage des glycoprotéines variables de surface (GVS) à la membrane du trypanosome s'effectue grâce à un glycosylphosphatidylinositol dont les deux acides gras sont des acides myristiques (10, 15). Leur remplacement par des analogues oxygénés empêche la synthèse des GVS, aboutissant à la destruction sélective du trypanosome (8). Malheureusement, cette activité, très efficace *in vitro*, ne se révèle pas *in vivo*.

Ces acides myristiques constituent peut-être un véritable tendon d'Achille du trypanosome. Il vient d'être prouvé que le trypanosome est capable de les synthétiser, contrairement à ce qui était admis (14). Etant sensible à la théolactomycine, antibiotique qui inhibe la synthèse de cet acide gras, cette voie de recherche pourrait se révéler très prometteuse.

Autres cibles

Les recherches concernant les inhibiteurs de la glycolyse du trypanosome (acide salicyl-hydroxamique), bien qu'efficaces, ne se sont pas révélées d'usage aisé; ces recherches continuent néanmoins. L'utilisation de molécules visant à favoriser la formation de radicaux libres oxygénés, ne s'est pas révélée fructueuse car ces molécules, actives *in vitro*, ont rarement dépassé le stade du laboratoire; ces recherches se poursuivent néanmoins et se justifient car le trypanosome est dépourvu d'enzymes protectrices telles que la superoxyde dismutase, les catalases, la glutathion peroxydase. En revanche, le trypanosome possède une molécule particulière dénommée trypanothion dont la présence est indispensable à sa survie et qui a l'avantage d'être absente chez l'homme; elle devient ainsi une cible thérapeutique privilégiée pour atteindre le parasite. Les associations médicamenteuses sont de même un espoir. C'est ainsi que l'association de la pentamidine ou de la suramine avec des dérivés nitroimidazolés a procuré des résultats intéressants; il en est de même de la suramine avec le mélarsoprol.

La vaccination

Elle se heurte à la variation antigénique qui consiste à remplacer des GVS, composant le manteau antigénique du trypanosome, par d'autres antigéniquement différentes. Cette propriété empêche la plupart des hôtes en contact avec le trypanosomose d'acquiescer une véritable immunité protectrice. La mise en évidence dans le trypanosome de constituants stables, tels que des glycoprotéines non variables de surface ou des épitopes stables du flagelle du trypanosome, est un facteur d'espoir dans cette recherche vaccinale (2, 19). Une autre voie actuelle de recherche concerne la manipulation génétique en cherchant à constituer de nouvelles souches antigéniquement stables et non pathogènes qui pourraient ainsi avoir un éventuel pouvoir vaccinal. Cette manipulation génétique s'effectue soit par la substitution d'un des gènes du parasite par une copie mutante homologue non fonctionnelle, soit par insertion d'un gène hétérologue (1), soit en essayant de modifier la commande génétique des GVS par action sur les acides myristiques.

Références bibliographiques

1. ASBROEK AL, OUELLETTE M & BORST P – Targeted insertion of the neomycin phosphotransferase gene into the tubulin gene cluster of *Trypanosoma brucei*. *Nature*, 1990, **318**, 174-175.
2. AYED Z – *Trypanosomose humaine africaine : détection d'autoanticorps anti-neurofilaments et anti-tubulines. Essais d'immunisation contre la trypanosomose expérimentale*. Thèse de doctorat de l'Université de Limoges, 1999, 179 p.
3. BOUTEILLE B & CHAUVIERE G – Implication du mégazol dans la chimiothérapie des trypanosomoses. *Méd Trop*, 1999, **59**, 321-330.
4. BOUTEILLE B, DARDE ML, PESTRE-ALEXANDRE M, DUMAS M, BRETON JC *et al.* – Traitement de la trypanosomiase expérimentale du mouton à *Trypanosoma brucei brucei* : efficacité du Ro 15-0216. *Bull Soc Pathol Exot*, 1988, **81**, 616-622.
5. BRONNER U, DOUA F, ERICSSON O, GUSTAFSSON LL, MIEZAN TW *et al.* – Pentamidine concentrations in plasma, whole blood and cerebrospinal fluid during treatment of *Trypanosoma gambiense* infection in Ivory Coast. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1991, **85**, 608-611.
6. BRUN R, BURRI C & GICHUKI CW – The story of CGP 40 215: studies on its efficacy and pharmacokinetics in African green monkey infected with *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Trop Med Intern Health*, 2001, **6**, 362-368.
7. BURRI C, NKUNKU S, MEROLLE A, SMITH T, BLUM J & BRUN R – Efficacy of new, concise schedule for melarsoprol in treatment of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: a randomised trial. *Lancet*, 2000, **355**, 1419-1425.
8. DOERING TL, RAPER J, BUXBAUM LU, ADAMS SP, GORDON JI *et al.* – An analog of myristic acid with selective toxicity for African trypanosomes. *Science*, 1991, **252**, 1851-1854.
9. DUMAS M – La maladie du sommeil, maladie réémergente. *Bull Acad Nat Méd*, 2000, **184**, 1867-1885.
10. FERGUSON MAJ – Glycosylphosphatidylinositol biosynthesis validated as a drug target for African sleeping sickness. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, **97**, 10673-10675.
11. KEISER J, STICH A & BURRI C – New drugs for the treatment of human African trypanosomiasis: research and development. *Trends in Parasitol*, 2001, **17**, 42-49.
12. LEGROS D, FOURNIER C, GASTELLU-ETCHEGORRY M, MAISO F & SZUMILIN E – Echecs thérapeutiques du mélasoprol parmi des patients traités au stade tardif de trypanosomose humaine africaine à *T. b. gambiense* en Ouganda. *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, **92**, 171-172.
13. MILORD F, PEPIN J, LOKO L, ETHIER L & MPIA B – Efficacy and toxicity of eflornithine for treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Lancet*, 1992, **340**, 652-655.
14. MORITA YS, PAUL KS & ENGLUND PT – Specialized fatty acid synthesis in African trypanosomes: myristate for GPI anchors. *Science*, 2000, **288**, 140-143.
15. NAGAMUNE K, NOZAKI T, MAEDA Y, OHISHI K, FUKUMA T *et al.* – Critical roles of glycosylphosphatidylinositol for *Trypanosoma brucei*. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, **97**, 10336-10341.
16. NAU JY & TREAN C – LAPEYSSONNIE, l'éveilleur d'Afrique. *Le Monde*, 15 Janvier 2000, 56^{ème} année, n° 17098, 14.
17. OLLIVIER G & LEGROS D – Trypanosomiase humaine africaine : historique de la thérapeutique et de ses échecs. *Trop Med Intern Health*, 2001, **6**, 855-863.
18. OMS Comité d'Experts – La trypanosomiase africaine : lutte et surveillance. *OMS, série de rapports techniques*, Genève, 1998, **881**, 123 p.
19. OVERATH P, CHAUDHRI M, STERVERDING D & ZIEGEL-BAUER K – Invariant surface proteins in bloodstream forms of *Trypanosoma brucei*. *Parasitology Today*, 1994, **10**, 53-58.
20. PAYET M – Chut, on meurt. *Marie-Claire*, 1999, **567**, 328-330.