

L'ÉFLORNITHINE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DU SOMMEIL

F.J. LOUIS, J. KEISER, P.P. SIMARRO, C. SCHMID, J. JANNIN

- Travail de l'Organisation mondiale de la santé (F.J.L., P.P.S., J.J.), Genève, Suisse ; de l'Université de Princeton (J.K.), New Jersey, Etats-Unis d'Amérique ; de l'Institut Tropical Suisse (C.S.), Bâle, Suisse.
- Correspondance : Dr F.J. Louis, OMS CDS/CPE/ZFK, BP 155 Yaoundé, Cameroun • Fax : +237 221 02 59 •
- E-mail : louis@cm.afro.who.int •

Med Trop 2003 ; **63** : 559-563

L'éflornithine est un médicament cytostatique développé dans un premier temps en cancérologie, mais rapidement abandonné dans cette indication. En 1980, Bacchi *et Coll* montrent que l'éflornithine pourrait éliminer des trypanosomes *in vivo* (1). En 1981 à Ausha, Tanzanie, lors de la dix-septième réunion du Conseil scientifique international pour la recherche et la lutte contre les trypanosomes (CSIRLT), Van Nieuwenhove et Declercq rapportent un essai sur le terrain de l'éflornithine par voie orale sur des malades en phase tardive de maladie du sommeil résistante au méflarsoprol. Depuis, l'éflornithine est utilisée dans cette indication. Elle est considérée comme la seule avancée thérapeutique des cinquante dernières années en trypanosomiase humaine africaine.

nosomoses (CSIRLT), Van Nieuwenhove et Declercq rapportent un essai sur le terrain de l'éflornithine par voie orale sur des malades en phase tardive de maladie du sommeil résistante au méflarsoprol. Depuis, l'éflornithine est utilisée dans cette indication. Elle est considérée comme la seule avancée thérapeutique des cinquante dernières années en trypanosomiase humaine africaine.

COMPOSITION ET MODE D'ACTION

L'éflornithine, ou DL- α -difluorométhylornithine (Fig. 1), se présente sous forme de poudre cristalline blanche, inodore. Elle est facilement soluble dans l'eau, plus difficilement dans l'éthanol (2). Elle agit comme un inhibiteur catalytique irréversible de l'ornithine décarboxylase, la décarboxylation de l'ornithine étant une étape obligatoire de la biosynthèse des polyamines (putrescine, spemidine, spemine), considérées comme jouant un rôle majeur dans la division et la différenciation cellulaires. Son action sur des souches de trypanosomes animaux a été mise en évidence en 1986 (3). Chez l'Homme, les essais cliniques sur le terrain ont rapidement montré que l'éflornithine est active contre *Trypanosoma brucei gambiense*, mais très peu contre *Trypanosoma brucei rhodesiense*, vraisemblablement en raison d'un cycle de renouvellement de l'ornithine décarboxylase beaucoup plus rapide chez *T.b. rhodesiense* que chez *T.b. gambiense* (4). Son action sur *T.b. gambiense* est plus trypanostatique que trypanolytique (5). Incapables de se diviser et de modifier leurs VSG (*Variant Surface Glycoproteins*), les trypanosomes deviennent plus sensibles aux défenses immunitaires de l'hôte (6). L'éflornithine peut s'administrer par voie orale ou parentérale. Après administration par voie orale, le pic plasmatique d'éflornithine est atteint en quatre heures environ et la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3 heures (7). La biodisponibilité est de 54 à 56 % après administration de doses orales uniques de 10 mg/kg et de 20 mg/kg (3, 7) et de doses variant de 200 mg/m²/j à 6400 mg/m²/j (8). Cependant, une variabilité d'absorption importante selon les sujets a été notée chez des malades cancéreux (9) et après administration de doses

significative à une protéine plasmatique de transport. Le volume de distribution est de 0,34 l/kg chez les sujets sains (7). Après administration orale ou intraveineuse, plus de 80 % de l'éflornithine est excrétée non modifiée dans les urines. L'éflornithine traverse la barrière hémato-encéphalique, les taux trouvés dans le liquide céphalo-rachidien variant selon les auteurs de 13 à 51 %, voire 90 % des taux sériques (10, 11). Chez l'enfant, la pharmacocinétique de l'éflornithine semble différente : la demi-vie d'élimination est plus courte et les taux plasmatiques et céphalo-rachidiens inférieurs : par rapport aux taux observés chez l'adulte, les concentrations plasmatiques observées sont de 56 % chez l'enfant et de 36 % seulement pour les concentrations céphalo-rachidiennes (10).

C'est sous le nom d'Ornidyl® que les laboratoires Aventis ont commercialisé l'éflornithine en 1990 dans cette indication du « traitement du stade encéphalo-méningé de l'infection par *T. b. gambiense* ». L'Ornidyl® se présente sous forme de flacon de 100 mL de concentré contenant 200 mg d'éflornithine (Fig. 2).

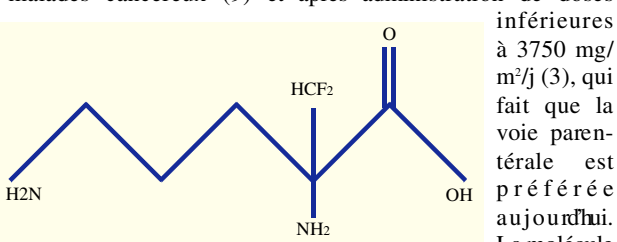


Figure 1 - Structure chimique de la DL- α -difluorométhylornithine.

inférieures à 3750 mg/m²/j (3), qui fait que la voie parentérale est préférée aujourd'hui. La molécule ne se lie pas de manière



Figure 2 - Présentation du flacon Ornidyl®.

Pharmatrop

POSOLOGIE ET EFFETS SECONDAIRES

Posologie

L'essai clinique conduit en 1981 par S. Van Nieuwenhove et J. Declercq a été rendu possible parce que les études préliminaires avaient été conduites pour la cancérologie (12). Ces études avaient permis de déterminer la voie d'administration, la tolérance, les effets secondaires et la toxicité de l'éflornithine.

De 1981 à 2003, 17 essais sur 2 086 malades avec des voies d'administration et des posologies différentes ont été publiés (Tableau I)(13-28). Aujourd'hui, un consensus s'est fait sur la posologie suivante (29) :

- chez l'adulte : 400 mg/kg/j répartis en quatre perfusions intraveineuses lentes, d'une durée d'environ deux heures, administrées toutes les six heures ;
- chez l'enfant : 600 mg/kg/j répartis en quatre perfusions intraveineuses lentes, d'une durée d'environ deux heures, administrées toutes les six heures.

La durée du traitement la plus utilisée est de sept jours en cas de traitement après un échec du mélarsozol, de quatorze jours en traitement de première intention.

Depuis la signature d'une convention en 2001 entre les laboratoires Aventis et l'Organisation mondiale de la santé, tous les médicaments trypanocides, y compris l'éflornithine, sont délivrés gratuitement aux programmes nationaux de lutte contre la trypanosomiase humaine africaine, ainsi qu'aux formations sanitaires du Nord qui en font la demande. Cette demande est à adresser à l'Organisation mondiale de la santé (29).

Effets secondaires

Ils sont nombreux et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive, d'autant que le traitement est appliqué à un malade fragilisé par une maladie à un stade avancé et qui a souvent subi un échec du traitement par le mélarsozol, arsenical particulièrement délétère (2, 30).

En outre, le schéma thérapeutique est lourd, 4 perfusions par jour pendant 7 ou 14 jours, soit 28 à 56 perfusions, schéma particulièrement mal adapté aux conditions du terrain en Afrique subsaharienne. Dans ces conditions, on ne s'étonnera pas qu'outre les effets secondaires propres au médicament, il faille redouter ceux liés à son administration dans des structures sanitaires le plus souvent inadaptées à une thérapie qui relève quasiment de la réanimation médicale (29, 30).

Les effets secondaires décrits, liés à l'éflornithine, sont le plus souvent en rapport avec l'action cytostatique du médicament (28, 31). L'anémie est notée dans plus de la moitié des cas : la perte d'hémoglobine est de l'ordre de 2 g/dl. Elle n'est pas retrouvée dans la série de Chappuis *et Coll* (27). La diarrhée est également notée dans près de la moitié des cas, surtout quand le traitement est donné *per os*. Dans ce cas, elle apparaît vers le quinzième jour et dure 3 à 7 jours. Une leucopénie est notée dans 32 % des cas, une thrombocytopénie dans 14 % des cas.

Les autres effets secondaires sont moins fréquents. On peut citer :
- des épisodes de convulsions (9 %), d'autant plus fréquents que la concentration en éflornithine dans le LCR est plus élevée, mais qui n'empêchent pas la poursuite du traitement (21);

- des signes généraux de type asthénie, céphalées, vertiges, vomissements ;

- une perte d'audition (16) : notée de manière anecdotique, son étude n'a pas été entreprise à grande échelle ;

- des troubles cutanés ;

- des infections intercurrentes ;

- de la fièvre ;

- une alopecie, fréquente pour certains (16), rare pour d'autres (21) ;

- des troubles neurologiques : hémiplegie, tremblements.

Dans leur importante série, Priotto *et Coll* n'enregistrent que 9 % d'effets secondaires : 4 % sont considérés comme modérés, 5 % sont sévères (26). Chappuis *et Coll* notent des céphalées dans 52,5 % des cas, des douleurs abdominales (38,1 %), une phlébite au point d'injection (35,1 %), une diarrhée (20,9 %), une fièvre (14,4 %), des douleurs thoraciques (12,9 %), un prurit (10,1 %). Les autres effets secondaires sont beaucoup plus rares (27). Les accidents de phlébite ont quasiment disparu avec la mise en place d'un matériel adapté aux perfusions de longue durée.

Tous ces effets indésirables sont réversibles à l'arrêt du traitement, sans séquelle.

L'éflornithine a la réputation de ne pas causer de décès en cours de traitement. Cependant, un décès a été noté par Pépin *et Coll* en 1987 (15), un autre par Chappuis *et Coll* en 2003 (27). Les autres décès observés, 1,6 % dans la série de Priotto *et Coll*, sont survenus plusieurs jours, voire plusieurs semaines après l'arrêt du traitement et il est alors bien difficile de les relier à l'éflornithine. Il reste quand même troublant de voir des patients décéder de « pneumonie », de « fièvre » ou de « paludisme » quelque temps après l'administration d'un médicament cytostatique immunodépresseur.

Malgré tous ces incidents, l'éflornithine apparaît aujourd'hui comme le traitement de choix de la maladie du sommeil en phase méningo-encéphalitique de l'infection à *T.b. gambiense* quand les systèmes sanitaires peuvent faire face à la quantité et la qualité de travail que son administration nécessite. Les médecins de terrain, et leurs équipes de soignants, qui l'ont utilisée après des années d'emploi du mélarsozol, ne cachent pas leur intérêt pour l'éflornithine et ne désirent pas revenir au mélarsozol.

L'éflornithine est la seule alternative au mélarsozol. Une inquiétude persiste cependant : dans les foyers où la résistance au mélarsozol dépasse les 20 % et où la prévalence de l'infection VIH/Sida est très élevée, est-il licite d'utiliser un trypanostatique immunodépresseur ? La question a été posée à la XXVII^e Réunion du Conseil scientifique international pour la recherche et la lutte contre les Trypanosomoses à Pretoria en octobre 2003. Elle n'a pas encore trouvé de réponse.

LES PERSPECTIVES

Le schéma thérapeutique actuel, qui comprend 28 à 56 perfusions sur 7 à 14 jours, au rythme de 4 perfusions quotidiennes, n'est pas applicable dans la plupart des structures sanitaires en zone d'endémie sommeilleuse : personnels insuffisants en nombre et insuffisamment formés, manque de consommables (solutés, perfuseurs, etc.), impossibilité d'assurer une surveillance médicale adaptée, rendent illusoire l'application sur le terrain de cette thérapie lourde. Des études sont conduites pour essayer d'alléger la procédure thérapeutique. L'Organisation mondiale de la santé a mis en place dès 2001 un réseau (WHO Treatment and Drug Resistance Network)

qui convie les principaux instituts de recherches impliqués dans les trypanosomoses à réfléchir sur de nouvelles stratégies thérapeutiques, à coordonner et valider les essais cliniques. L'orientation se fait vers l'utilisation de l'éflornithine en association avec un autre trypanocide, ce qui permettrait de diminuer les doses d'éflornithine et la durée du traitement, tout en éloignant le risque d'apparition de résistances à un médicament utilisé en monothérapie. Les recherches n'en sont qu'à leur début : le choix du trypanocide à associer à l'éflornithine n'est pas aisé, les doses relatives de chaque trypanocide et la durée du traitement restent à déterminer.

Pharmatrop

Tableau I – Essais cliniques de l'éflornithine dans la trypanosomiase humaine africaine

Auteur	Année	Pays	Effectif	Posologie	Résultats	Ref
Van Nieuwenhove	1985	Soudan	20 malades, dont 18 en phase tardive (16 résistants au méfarsoprol)	Phase tardive : 400 mg/kg/j pendant 32 à 44 jours <i>per os</i> Phase précoce : 200 mg/kg/j pendant 42 jours <i>per os</i>	13 patients suivis 3 à 23 mois : 2 échecs	13
Taelman	1987	Belgique	5 patients traités entre 1983 et 1985	Patient 1 : 400 mg/kg/j IV 11 jours, puis 600 mg/kg/j IV 2 jours, puis 300 mg/kg/j <i>per os</i> 60 jours Patient 2 : 230 mg/kg/j <i>per os</i> 46 jours Patient 3 : 230 mg/kg/j IV 8 jours, puis 175 mg/kg/j <i>per os</i> 33 jours, puis 350 mg/kg/j IV 7 jours Patient 4 : 400 mg/kg/j IV 10 jours, puis 200 mg/kg/j <i>per os</i> 23 jours, puis 180 mg/kg/j <i>per os</i> 9 jours. Patient 5 : 400 mg/kg/j IV 14 jours, puis 260 mg/kg/j <i>per os</i> 28 jours.	Les 5 patients guéris	14
Pépin	1987	D.R. Congo	26 patients en phase tardive, résistants au méfarsoprol	400 mg/kg/j IV (100 mg/kg/6 heures) 14 jours, suivis de 300 mg/kg/j <i>per os</i> 30 jours	21 patients traités 9 rechutes entre 6 et 30 mois 5 décès : 1 attribuable au traitement, 1 non attribuable, 3 non expliqués.	15
Doua	1987	Côte d'Ivoire	14 malades en phase tardive, dont 12 résistants au méfarsoprol	400 mg/kg/j IV 14 jours, 300 mg/kg/j <i>per os</i> 21 à 28 jours	13 patients guéris 1 décès par infection pulmonaire.	11
Kazyumba	1988	R.D. Congo	86 malades en phase tardive, dont 51 résistants au méfarsoprol	Non précisée	44 patients suivis 2 ans : tous guéris 4 décès, sans relation avec le traitement.	16
Taelman	1988	Belgique	7 malades : 4 en phase tardive 3 en phase précoce	Perfusion continue IV de 350 à 600 ml/kg/j 10 à 15 j puis relais <i>per os</i> à la dose de 175 à 300 mg/kg/j en 3 ou 4 prises. 28 à 69 jours	7 patients guéris	17
Eozénou	1989	Congo	14 patients en phase tardive résistante au méfarsoprol	400 mg/kg/j IV pendant 14 jours, puis 300 mg/kg/j <i>per os</i> 21 jours.	Tous les malades guéris	18
Pépin	1990	R.D. Congo	2 cas de trypanosomiase congénitale	Fille âgée de 3 mois : 300 mg/kg/j <i>per os</i> en 4 prises pendant 35 jours Garçon âgé d'un mois : 300 mg/kg/j <i>per os</i> en 4 prises	Fille suivie 2 ans : guérie Garçon : décès au 5 ^e jour	19
Van Nieuwenhove	1992	Soudan	65 patients en phase tardive résistante au méfarsoprol	400 mg/kg/j <i>per os</i> pendant 4 à 6 semaines	8 patients suivis 24 mois guéris Taux de rechutes élevé chez les enfants de moins de 14 ans	20
Milord	1992	R.D. Congo	207 patients, dont 100 résistants au méfarsoprol	Groupe 1 (37 patients, 31 résistants au méfarsoprol) : 100 mg/kg/6h IV 14 jours, puis 75 mg/kg/6h <i>per os</i> 21 jours Groupe 2 (150 patients, 60 résistants au méfarsoprol) : 200 mg/kg/12h IV 14 jours Groupe 3 (20 patients, 9 résistants au méfarsoprol) : 75 mg/kg/6h <i>per os</i> 35 jours	Groupe 1 : aucune rechute Groupe 2 : 10 rechutes Groupe 3 : 3 rechutes	21
De Groof	1992	R.D. Congo	32 patients, dont 26 résistants au méfarsoprol	300 mg/kg/j 4 semaines	4 décès, non directement imputables au traitement	22
Milord	1993	R.D. Congo	63 patients en phase tardive, dont 33 résistants au méfarsoprol	200 mg/kg/12h IV pendant 14 jours	3 échecs thérapeutiques	23
Pecený	1994	Toulouse	2 patientes en phase tardive	400 mg/kg/j pendant 15 jours	2 patientes guéries	24
Pépin	2000	Congo Ouganda Côte d'Ivoire R.D. Congo	321 patients en phase tardive, dont 47 résistants au traitement	100 mg/kg/6h IV pendant 7 jours 100 mg/kg/6h IV pendant 14 jours	47 sujets résistants au méfarsoprol : 94 % de succès avec le traitement sur 7 jours, 100 % sur 14 jours 274 sujets traités en première intention : schéma sur 7 jours non conseillé 4 décès	25
Priotto	2003	Soudan	1058 patients en phase tardive	400 mg/kg/j pendant 14 jours	4,2 % de rechutes à 12 mois 17 décès	26
Chappuis	2003	Soudan	139 patients en phase tardive	400 mg/kg/j pendant 14 jours	1 décès en cours de traitement	27
Doua	2003	Côte d'Ivoire	25 patients en phase tardive	Groupe A : 12 patients 400 mg/kg/j pendant 14 jours, <i>per os</i> Groupe B : 13 patients 500 mg/kg/j pendant 14 jours, <i>per os</i>	Arrêt du traitement chez 3 patients 1 décès (1,6 %) non imputable ? au traitement 8 rechutes (32 %) : 4 dans chaque groupe	28

CONCLUSION

L En 2003, on considère que 300 000 à 500 000 personnes sont atteintes de la maladie du sommeil et que 50 000 en meurent chaque année. On peut compter sur les doigts d'une main les choix thérapeutiques actuels : dans la trypanosomiase à *T.b. rhodesiense*, suraminine en phase lymphatico-sanguine et mélarsoprol en phase méningo-encéphalitique ; dans la forme à *T.b. gambiense*, pentamidine en phase précoce, mélarsoprol et éflornithine

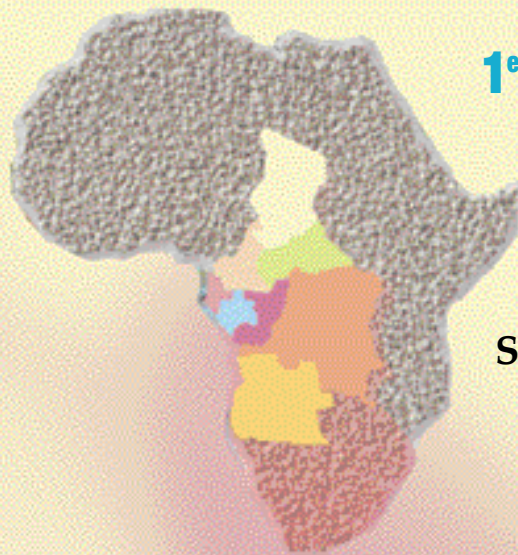
en phase tardive. Il n'y a actuellement pas d'autre traitement de la phase méningo-encéphalitique et pas d'espoir d'en trouver un autre à court ou moyen terme (32). L'éflornithine n'est pas la panacée. Elle est tout simplement le seul médicament efficace à la disposition des médecins et des infirmiers quand le dernier arsenical sur le marché, le mélarsoprol, ne permet plus la guérison de tous les malades (20) ■

REFERENCES

- 1 - BACCHI CJ, NATHAN HC, HUMER SH *et Coll* - Polyamine metabolism: a potential therapeutic target in trypanosomes. *Science* 1980 ; **210** : 332-334.
- 2 - BURRI C, BRUN R - Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol Res* 2003 ; **90** : S49-S52.
- 3 - GIFFIN BF, McCANN PP, BITONTI AJ, BACCHI CJ - Polyamine depletion following exposure to DL-alpha-difluoromethylornithine both *in vivo* and *in vitro* initiates morphological alterations and mitochondrial activation in a monomorphic strain of *Trypanosoma brucei brucei*. *J Protozool* 1986 ; **33** : 238-243.
- 4 - ITEN M, METT H, EVANS A *et Coll* - Innate lack of susceptibility of Ugandan *Trypanosoma brucei rhodesiense* to DL-alpha-difluoromethylornithine (DFMO). *Trop Med Parasitol* 1995 ; **46** : 190-194.
- 5 - PEPIN J, MILORD F - The treatment of human African trypanosomiasis. *Adv Parasitol* 1994 ; **33** : 1-47.
- 6 - WANG CC - Molecular mechanisms and therapeutic approaches to the treatment of African trypanosomiasis. *Annu Rev Pharmacol Ther* 1995 ; **35** : 93-127.
- 7 - HAEGELE KD - Kinetics of alpha-difluoromethylornithine: an irreversible inhibitor of ornithine decarboxylase. *Clin Pharmacol Ther* 1981 ; **30** : 210-217.
- 8 - CRAEVEN PJ, PENDYALA L, PETRELLI NJ - Evaluation of alpha-difluoromethylornithine as a potential chemopreventive agent: tolerance to daily oral administration in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993 ; **2** : 243-247.
- 9 - ABELOFF MD, SLAVIK M, GORDON LD *et Coll* - Phase I trial and pharmacokinetic studies of alpha-difluoromethylornithine, an inhibitor of polyamine biosynthesis. *J Clin Oncol* 1984 ; **2** : 124-130.
- 10 - MILORD F, LOKO L, THIER L *et Coll* - Eflornithine concentrations in serum and cerebrospinal fluid of 63 patients treated for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; **87** : 473-477.
- 11 - DOUA F, BOA FY, SCHECHTER PJ *et Coll* - Treatment of human late stage *gambiense* trypanosomiasis with alpha-difluoromethylornithine (eflornithine). Efficacy and tolerance in 14 cases in Côte d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg* 1987 ; **37** : 525-533.
- 12 - VAN NIEUWENHOVE S - Present strategies in the treatment of human African trypanosomiasis. In «DUMAS M, BOUTEILLE B, BUGUET A - Progress in human African trypanosomiasis, sleeping sickness». Springer-Verlag ed., France 1999, 344 p.
- 13 - VAN NIEUWENHOVE S, SCHECHTER PJ, DECLERCQ J *et Coll* - Treatment of *gambiense* sleeping sickness in the Sudan with oral DFMO, an inhibitor of ornithine decarboxylase; first field trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985 ; **79** : 692-698.
- 14 - TAE LMAN H, SCHECHTER PJ, MARCELIS L *et Coll* - Difluoromethylornithine, an effective new treatment for Gambian trypanosomiasis. *Am J Med* 1987 ; **82** : 607-614.
- 15 - PEPIN J, MILORD F, GUERN C, SCHECHTER PJ - Difluoromethylornithine for arseno-resistant *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Lancet* 1987 ; **ii** : 1431-1433.
- 16 - KAZYUMBA GL, RUPPOL JF, TSHEFU AK, NKANGA N - Arsénorésistance et difluorométhylornithine dans le traitement de la trypanosomiase humaine africaine. *Bull Soc Pathol Exot* 1988 ; **81** : 591-594.
- 17 - TAE LMAN H, MARCELIS L, SONNET J *et Coll* - Traitement de la trypanosomiase humaine à *Trypanosoma brucei gambiense* par l'alpha-difluorométhylornithine. Résultats chez 7 patients. *Bull Soc Pathol Exot* 1988 ; **81** : 578-588.
- 18 - EOZENOU P, JANNIN J, NGAMPO S *et Coll* - Essai de traitement de la trypanosomiase à *Trypanosoma brucei gambiense* par l'éflornithine en République Populaire du Congo. *Med Trop* 1989 ; **49** : 149-154.
- 19 - PEPIN J, GUERN C, MILORD F *et Coll* - Utilisation de la difluorométhylornithine dans la trypanosomiase congénitale à *Trypanosoma brucei gambiense*. *Med Trop* 1989 ; **49** : 83-85.
- 20 - VAN NIEUWENHOVE S - Advances in sleeping sickness therapy. *Ann Soc Belg Med Trop* 1992 ; **72** : 39-51.
- 21 - MILORD F, PEPIN J, LOKO L *et Coll* - Efficacy and toxicity of eflornithine for treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Lancet* 1992 ; **340** : 652-655.
- 22 - DE GROOF D, BRUNEEL H, MUSUMARI TS, RUPPOL JF - Traitement de la maladie du sommeil à *Trypanosoma brucei gambiense* avec le DL-alpha-difluorométhylornithine (DFMO) dans un hôpital rural au Zaïre. *Med Trop* 1992 ; **52** : 369-375.
- 23 - MILORD F, LOKO L, ETHIER L *et Coll* - Eflornithine concentrations in serum and cerebrospinal fluid of 63 patients treated for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; **87** : 473-477.
- 24 - PECENY J, CUZIN-FERRAND L, MARCHOU B, AUVERGNAT JC - Méningo-encéphalite à *Trypanosoma b. gambiense* traitée par l'éflornithine. *Med Mal Infect* 1995 ; **25** : 542-544.

Pharmatrop

- 25 - PEPIN J, KHONDE N, MAISO F - Short-course eflornithine in Gambian trypanosomiasis : a multicentre randomised controlled trial. *Bull World Health Organ* 2000; **78** : 1284-1295.
- 26 - PRIOTTO G, FURSA IB, BURKE B, LEGROS D - Effectiveness and tolerability of eflornithine among 1058 trypanosomiasis patients in Ibba, South Sudan. In : 27ème Réunion du Conseil Scientifique International pour la Recherche et la Lutte contre les Trypanosomoses (CSILRT), Pretoria, Afrique du Sud, 29/09-03/10/2003.
- 27 - CHAPPUIS F, UDAYRAJ N, STIETENROTH K *et Coll* - Feasibility and safety of 14 days intravenous eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis (*T.b.gambiense*) in South-Sudan and comparison with an historical cohort of 990 patients treated with melarsoprol. In «27^e Réunion du Conseil Scientifique International pour la Recherche et la Lutte contre les Trypanosomoses (CSILRT)». Pretoria, Afrique du Sud, 29/09-03/10/2003.
- 28 - DOUA F, DJE N'GORAN N, MIEZAN WAMIAN T, BOA YAPO F - L'eflornithine orale dans le traitement de la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambiense* en phase nerveuse (résultats observés chez 25 patients à Daloa, Côte d'Ivoire). In : 27ème Réunion du Conseil Scientifique International pour la Recherche et la Lutte contre les Trypanosomoses (CSILRT), Pretoria, Afrique du Sud, 29/09-03/10/2003
- 29 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - Trypanosomiase humaine africaine. Un guide pour l'approvisionnement en médicaments. WHO/CDS/CSR/EPH/2001.3. OMS ed., Genève 2001.
- 30 - HARDENBERG J, CLAVERIE N, TELL GP - Eflornithine (Omidyl) treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: report of 711 patients treated up to March 1991. In «21^e Réunion du Conseil Scientifique International pour la Recherche et la Lutte contre les Trypanosomoses (CSILRT)», Yamoussoukro, Côte d'Ivoire, 1991.
- 31 - RICHARD E - Thérapeutique de la trypanosomiase humaine africaine : revue des traitements anciens, présents et en cours d'expérimentation. Thèse de doctorat en médecine, Académie de Paris 1999, 302 p.
- 32 - KEISER J, STICHA A, BURRI C - New drugs for the treatment of human African trypanosomiasis : research and development. *Trends Parasitol* 2001; **17** : 42-49.



1^{er} Congrès International de Brazzaville sur la mouche tsé-tsé et les trypanosomoses



Sous le haut patronage du Chef de l'Etat
Son Excellence Denis SASSOU NGUESSO



23-25 mars 2004
PALAIS DU PARLEMENT



Présidé par le Professeur Marc GENTILINI
Président de la Croix-Rouge Française

Secrétariat

Dr Nicolas MBONGO
Site internet : www.conftrypanobrazza.org
E-mail : mail@conftrypanobrazza.org
cdjb@voila.fr

