

1. Généralités

La Trypanosomiase humaine africaine (THA) ou Maladie du Sommeil est actuellement en recrudescence. Maladie oubliée, maladie négligée. Cinquante-cinq millions de sujets sont exposés dans 36 pays d'Afrique sub-saharienne. On admet qu'il y a actuellement 70 000 personnes infectées.

Le trypanosome est toujours aussi virulent : la mortalité est de 100% en l'absence de traitement. Le traitement est toujours aussi toxique : le mélarsoprol est un composé arsenical. La lutte contre la THA est efficace : les « postulats » de JAMOT

- surveillance active des populations à risque : dépistage par équipes mobiles et traitement systématique des malades,

- réduction des populations de glossines : lutte antivectorielle

La THA avait pratiquement disparu entre 1960 et 1965.

La résurgence :

- signal d'alarme lancé par l'OMS en 1994 sur la situation de la THA en Afrique centrale, dans l'indifférence,

- initiative majeure le 03/05/2001 : accord entre Aventis et l'OMS, subvention de 25 millions de dollars pour restructurer les équipes de lutte, fournir gratuitement les médicaments, développer de nouvelles molécules,

- en juin 2001 : Campagne panafricaine d'éradication de la Tsé-tsé et des Trypanosomoses (PATTEC) initiée par les Chefs d'Etat de l'OUA (volonté politique),

- en 2002 : programme OMS d'élimination de la Maladie du Sommeil.

2. Qu'est-ce que la THA ?

2.1. C'est une maladie parasitaire due à un protozoaire flagellé : le trypanosome, transmise par une mouche : la glossine ou mouche tsé-tsé.

2.3. C'est une maladie strictement africaine

2.3.1. Pays d'endémie à Trypanosoma brucei gambiense*

- plus de 1 500 nouveaux cas/an : Angola, RDC, Soudan

- de 50 à 1 500 nouveaux cas/an : RCA, Tchad, Congo, Côte d'Ivoire, Guinée, Ouganda

- moins de 50 cas/an : Burkina-Faso, Cameroun, Guinée Equatoriale, Gabon, Nigeria, Bénin, Ghana, Mali, Togo,

- aucun cas notifié mais aucune surveillance mise en place : Gambie, Guinée-Bissau, Libéria, Niger, Sénégal, Sierra Leone.

* l'interruption des troubles sociaux et civils au Congo, en Ouganda, en RCA, en RDC et au Soudan permet l'accès aux zones d'endémie.

2.3.2. Pays d'endémie à Trypanosoma brucei rhodesiense

- de 50 à 1 500 cas/an : Malawi, Ouganda, Tanzanie,

- moins de 50 nouveaux cas par an : Kenya, Mozambique, Rwanda, Zambie, Zimbabwe,

- aucun cas : Botswana, Burundi, Ethiopie, Namibie, Zwaziland.

Dans chaque pays, la distribution spatiale de la maladie est très hétérogène et se répartit par

La trypanosomiase humaine africaine ou maladie du sommeil

Écrit par Eric Ismaël ZOUNGRANA

Mardi, 12 Mai 2009 19:48 - Mis à jour Lundi, 16 Novembre 2009 01:12

foyers et micro foyers.

Quelques chiffres récents permettent de mieux cerner le problème : au Sud Soudan, sur 5550 personnes examinées en 2004, 134 cas ont été dépistés (86 au stade 1, 39 au stade 2) ; au Nigeria, en 2005, sur 2500 sujets examinés, 293 (11,72%) étaient positifs par CATT, 38 (1,52%) confirmés par parasitologie.

2.4. C'est une maladie évoluant classiquement en deux phases : après une période d'incubation, qui peut durer des années en cas de THA à *T. b. gambiense* :

- phase lymphatico-sanguine : envahissement du système lymphatico-sanguin par les trypanosomes,
- phase de polarisation cérébrale : présence du trypanosome dans le système nerveux central avec signes neurologiques et troubles du sommeil.

Ce diagnostic de phase est primordial, car il conditionne le choix du traitement, qui est très toxique. En fait, ces 2 phases peuvent s'intriquer et on distingue sur le plan thérapeutique 2 stades : stade 1 : LCR normal, stade 2 : LCR pathologique.

3. Rappel épidémiologique

Il y a deux trypanosomiasés.

3.1. Les parasites : les trypanosomes, protozoaires flagellés, extracellulaires :

- *Trypanosoma brucei gambiense* est responsable de la THA dans sa forme chronique : un sujet peut être infecté pendant des mois, voire des années, sans présenter le moindre symptôme de la maladie qui est une fois déclarée constamment mortelle. Il sévit en Afrique de l'Ouest et centrale avec comme RdV : hommes, animaux (porcs) ;
- *Trypanosoma brucei rhodesiense* est responsable de la forme aiguë d'évolution rapide qui peut rapidement devenir mortelle en quelques semaines ou quelques mois seulement. Il sévit en Afrique de l'Est et australe avec comme RdV : animaux (antilopes), hommes.

3.2. Les vecteurs : les glossines ou mouches tsé-tsé, diptères hématophages. Les mouches tsé-tsé vivent en Afrique et leur distribution est liée à leur habitat : la végétation au bord des cours d'eaux et des lacs, des forêts-galeries et des vastes étendues de savane arbustive. On distingue : *Glossina palpalis*, *Glossina tachinoides* qui transmet *T. brucei gambiense* et *Glossina morsitans* qui transmet *T. brucei rhodesiense*

L'inoculation se fait par piqûre infectante.

La présence des glossines dépend de quatre facteurs : la chaleur (température entre 25 et 30° C), l'humidité, l'ombrage, la présence de nourriture. La limite de distribution des glossines est entre deux lignes situées d'une part du 14e au 10e parallèle Nord (Sénégal / Somalie) et d'autre part sur le 20e parallèle Sud, au nord du désert du Kalahari.

La THA frappe les populations rurales, les plus exposées aux piqûres de la mouche tsé-tsé.

Pour la première fois en 1999, des foyers urbains et périurbains ont été identifiés à Kinshasa (RDC) . La THA devient une maladie rurale à extension urbaine.

4. Immunologie et neurophysiologie de la THA

Elles sont encore mal connues.

4.1. On sait actuellement que les trypanosomes secrètent un facteur activant les lymphocytes T. Ceux-ci libèrent alors de l'interféron gamma (IFN gamma) qui favorise la croissance du parasite, active les macrophages et participe à l'immunodépression. Chez les souris, les macrophages activés par l'INF gamma synthétisent du monoxyde d'azote (No) qui exerce un effet antiparasitaire et participe également à l'immunodépression.

4.2. Les trypanosomes possèdent une glycoprotéine de surface variable (VSG) qui induit l'apparition d'auto anticorps anti-tryptophane like par réaction croisée et de tumor necrosis factor alpha (TNFa). Celui-ci favorise la différenciation des lymphocytes B et le passage des anticorps dans le SNC. Les anticorps anti-galactocérébroside (Galc) et antineurofilaments (NF) sont dirigés contre les constituants du SNC, respectivement la myéline et le neurone. Ils seraient spécifiques de l'atteinte neurologique.

L'aboutissant est la méningo-encéphalite ou pan encéphalite trypanosomienne ou leucoencéphalite démyélinisante par rupture de la barrière hématoencéphalique.

5. Etude clinique de la THA à T.b.gambiense (Afrique de l'ouest et Afrique centrale)

5.1. L'inoculation des trypanosomes : Le chancre ou trypanome (furoncle sans tête) apparaît 8 à 10 jours après la piqûre.

5.2. La phase lymphaticosanguine ou phase de généralisation : Délai d'apparition de quelques semaines à plusieurs années (jusqu'à 5 à 8 ans...).

Quatre signes essentiels

- fièvre irrégulière, avec céphalées et arthralgies,
- prurit (intense),
- trypanides : éruptions érythémateuses, maculeuses ou papuleuses, de 5 à 10 cm, disparaissant spontanément sans laisser de traces,
- adénopathies cervicales postérieures et supra-claviculaires (triangle de Winterbotton), peuvent être généralisées.

A ces 4 signes s'associent :

hépatomégalie, splénomégalie,

troubles cardio-vasculaires : clinique et/ou ECG : troubles de la conduction et de la repolarisation,

œdèmes des bras et des jambes, souvent associés à une anémie,

bouffissure du visage et des paupières,

manifestations neurologiques : latentes, mais à rechercher de manière systématique :

- par l'interrogatoire : paresthésies, crampes, céphalées fronto-occipitales nocturnes, insomnie nocturne,
- par l'examen clinique : réflexes anormaux, palmo mentonnier, cheiro oral (réflexes archaïques

du tronc cérébral).

5.3. Phase de polarisation cérébrale

Aux signes de généralisation : fièvre, prurit, ganglions s'ajoutent les signes de méningo-encéphalite :

- troubles de la vigilance, en particulier troubles du sommeil : classiquement hypersomnie diurne, d'où le nom de « Maladie du Sommeil », en fait, alternance veille sommeil en cycles d'autant plus courts que les malades sont plus gravement atteints ;
 - troubles moteurs, du tonus, des réflexes : tremblements, mouvements anormaux, troubles de la coordination (démarche ébrieuse, incoordination totale), hyper réflectivité,
 - troubles sensitifs : hyperesthésie cutanée et profonde (signe de la clé de Kérandel),
 - troubles psychiatriques : hallucinations, comportement imprévisible, asocial, troubles de l'humeur (indifférence, excitation), perturbation des instincts.
- Elle aboutit au coma et à la cachexie sommeilleuse terminale.

6. Formes cliniques

6.1. Alors que la THA à *T. brucei gambiense* est une maladie chronique, mais constamment mortelle si non traitée, la THA à *T. brucei rhodesiense* d'Afrique de l'est et d'Afrique australe est une maladie aiguë de début brutal, avec atteinte cardiaque (myocardite) et rénale (protéinurie), d'évolution rapidement fatale.

6.2. La forme de l'enfant se caractérise par un début brutal à type de syndrome neurologique fébrile (convulsions, coma) et des séquelles neuropsychiatriques si le traitement est tardif.

6.3. Les formes selon la contamination

L'infection survient suite à la piqûre de la mouche tsé-tsé. D'autres modes de contamination sont possibles : la contamination de la mère à l'enfant et la contamination par contact accidentel : manipulation de sang contaminé en laboratoire.

7. Diagnostic de la THA : mise au point d'un arbre décisionnel

Le diagnostic de la THA est basé sur un dépistage actif en quatre étapes :

7.1. Première étape : diagnostic indirect par tri de la population par agglutination sur carte ou CATT (Card Agglutination Test for Trypanosomiasis) sur sang total, à lecture immédiate (sensibilité : 90,4%, spécificité : 95%).

7.2. Deuxième étape chez les sujets CATT + : palpation-ponction ganglionnaire (ppg).

Résultats : si présence de trypanosomes (T + à la ppg), le diagnostic de THA est confirmé.

7.3. Troisième étape : titration du CATT (dilution du CATT sur des dilutions successives) si absence de trypanosomes à la ppg (T - à la ppg). Si titration > 1/8 (spécificité : 99,5%),

poursuivre le bilan par la recherche des trypanosomes, si **7.4.** Quatrième étape : recherche parasitologique sur sang veineux si CATT > 1/8 par centrifugation sur tube capillaire héparine (CTC). Si CTC négative: minicolonne échangeuse d'anions (mini Anion Exchange Centrifugation Technique ou mAECT).

A l'issue de ces quatre étapes, quatre catégories de sujets sont définies :

- sujets indemnes : CATT négatif, ou CATT positif mais T - et titration du CATT 1/8
- sujets sérologiques : CATT = 1/8, T -, sujets classés « à suivre ».

La trypanosomiase humaine africaine ou maladie du sommeil

Écrit par Eric Ismaël ZOUNGRANA

Mardi, 12 Mai 2009 19:48 - Mis à jour Lundi, 16 Novembre 2009 01:12

Le deuxième enjeu du diagnostic de laboratoire est le diagnostic de l'atteinte neurologique. Le diagnostic de THA posé, le diagnostic de stade détermine alors le traitement à prescrire : PL et examen du LCR. Trois paramètres conventionnels sont utilisés sur le terrain : la cytorachie > 5 à 20 cellules/ μ L selon les équipes, protéinorachie > 37 mg/100 mL, recherche directe du parasite. Pour simplifier, on retient : stade 1 : 10 cellules/ μ L.

Cet arbre décisionnel est bien adapté actuellement aux conditions de terrain.

Deux techniques ont été développées récemment :

- la recherche d'une synthèse intra-thécale d'IgM par les techniques d'agglutination de particules de latex (positif si > 1/8),
- la recherche d'anticorps spécifiques de la phase nerveuse : le dot-ELISA détecte les anti-Galc et les anti-NF spécifiques de l'atteinte neurologique.

Ces techniques sérologiques ont montré une sensibilité de 83,2% et une spécificité de 100% et seraient applicables sur le terrain.

En définitive, le diagnostic de la THA par des analyses sérologiques suivies d'un examen microscopique est basé sur une méthode laborieuse, coûteuse, manquant de sensibilité. La FNID (Fondation pour l'Initiative en matière de Nouveaux Diagnostics) et l'OMS concentrent leur action sur la mise au point d'outils simples d'emploi et efficaces dans les conditions de terrain, là où la maladie a la plus forte prévalence.

□ 8. Traitement

8.1. Médicaments : l'arsenal thérapeutique est très réduit.

Diamidines (1929) : la pentamidine. Présentation sous deux formes :

- pentamidine iséthionate : flacon de 300 mg (Pentacarinatâ)
- pentamidine iséthionate : flacon de 200 mg spécialement pour l'OMS et fourni gratuitement pour la THA,

- posologie : 4 mg/kg/j en IM pendant 14 jours, effets indésirables rares et réversibles. Risque d'hypotension artérielle, active à la phase lymphatico-sanguine de T. b. gambiense.

-Mélarsoprol (1949). Association de mélarsen-oxyd, composé arsenical et de dimercaprol : Arsobalâ

- présentation : ampoule de 5 ml contenant 180 mg de produit actif, posologie : 3 séries d'injections réalisées avec une période de repos de 8 à 10 jours entre chaque série, une série est constituée d'une injection de 3,6 mg/kg/j pendant 3 jours consécutifs, en IV lente ;

- effets indésirables : médicament très toxique

- complication majeure : l'encéphalopathie réactive (5 à 10% des cas) entre la fin de la 1ère série et la fin de la 2e série ; décès : 60% (tue 2 à 10% des malades traités). Si convulsions, coma ou troubles neurologiques : arrêt immédiat,

- autres réactions adverses : polyneuropathies (10%), dermatites exfoliatrices (syndrome de Lyell) (1%) ;

- contre indication absolue : la grossesse ;

- résistance à l' Arsobalâ : jusqu'à 30% des malades (mécanisme mal connu).

- actif à tous les stades

DL-a-difluoromethylornithine ou DFHO ou éflornithine (1990): Ornidylâ

La trypanosomiase humaine africaine ou maladie du sommeil

Écrit par Eric Ismaël ZOUNGRANA

Mardi, 12 Mai 2009 19:48 - Mis à jour Lundi, 16 Novembre 2009 01:12

- présentation : poudre blanche, soluble dans l'eau, flacon de 100 ml contenant 200 mg/ml d'éflornithine, soit 20 g de produit actif ; produit de maniement difficile et coûteux.
- posologie : 400 mg/kg/j en 4 perfusions IV (durée 2 heures) administrées toutes les 6 heures, soit 100 mg/kg/perfusion chez l'adulte ; 150 mg/kg/j chez l'enfant, dose à diluer dans 250 cc de solution saline isotonique,
- durée du traitement : si prescrit après échec au mélarsoprol 7 jours, si prescrit en première intention : 14 jours,
- peu toxique, mais effets indésirables fréquents : anémie, leucopénie, thrombopénie, diarrhées, convulsions, vomissements,
- actif au stade encéphalo-méningé de l'infection par T. b. gambiense, peu actif chez l'enfant.

8.2. Autres médicaments

Suramine (Germanineâ) (1921)

- présentation : flacon de 1g de produit actif en poudre. Une solution à 10% dans de l'eau distillée est préparée immédiatement avant l'injection. Posologie : 20 mg/kg/j (maximum : 1 g/injection) en IV, une par semaine, total : 5 injections (5 semaines de traitement). Effets indésirables : réactions anaphylactiques sévères (commencer par une injection-test de 0,2 ml en IV).

Nifurtimox (Lampitâ). médicament de la Maladie de Chagas, actuellement utilisé dans la THA par certains programmes de traitement.

La mise au point de nouvelles molécules est impérative : nitroimidazolé (Megazol®) qui a une excellente diffusion dans le sang et le LCR des primates, est efficace, et dont la génotoxicité est à l'étude ; substances analogues à la pentamidine: DB 289 actif par voie orale sur la phase lymphatico-sanguine, DB 844 actif sur la phase neurologique. MSF/Epicentre a étudié des associations entre nifurtimox, eflornithine et mélarsoprol : l'association nifurtimox eflornithine a la meilleure tolérance et permet la réduction du nombre de perfusions d'éflornithine (7 jours au lieu de 14).

8.3. Conduite pratique du traitement

La pentamidine est utilisée dans le traitement de la THA à T.b. gambiense au stade 1, le mélarsoprol est le médicament de choix pour traiter la THA à T.b. gambiense au stade 2, l'éflornithine après échec du mélarsoprol.

De nouveaux protocoles sont à l'étude :

- pentamidine : schéma thérapeutique sur 7 jours (au lieu de 14), application du traitement en ambulatoire,
- mélarsoprol : protocole court pendant 10 jours recommandé par les pays d'endémie sur demande de l'OMS comme traitement standard (2003),
- éflornithine : le protocole (une perfusion toutes les 6 heures pendant 14 jours) est toujours difficile à appliquer.

Des traitements adjuvants sont recommandés : il est nécessaire de traiter notamment les infections parasitaires (paludisme), les troubles nutritionnels et l'anémie sévère, les infections bactériennes et virales aiguës.

La suramine est utilisée pour traiter le THA à T. b. rhodesiense au stade 1, le nifurtimox est actif sur les 2 stades de la THA à T. b. gambiense, mais n'est pas encore «enregistré» pour le traitement de la THA.

La trypanosomiase humaine africaine ou maladie du sommeil

Écrit par Eric Ismaël ZOUNGRANA

Mardi, 12 Mai 2009 19:48 - Mis à jour Lundi, 16 Novembre 2009 01:12

Ces médicaments : pentamidine, mélarsoprol, éflornithine sont fournis à l'usage exclusif de la THA sous forme de donation à l'OMS par Sanofi-Aventis, suramine par Bayer.

9. Prophylaxie : quatre objectifs

- Mise en place d'équipes mobiles pour un dépistage actif
- Traitement systématique des malades
- Lutte contre les glossines : pièges à glossines, moyen rudimentaire, très actif. Mais la lutte antivectorielle ne semble pas être une stratégie préventive actuelle.
- Protection individuelle contre les piqûres de glossines.

Le réveil de la trypanosomiase humaine africaine : un nouveau défi pour une maladie oubliée.
Le renouveau 2001 : l'Afrique vaincra-t-elle une deuxième fois la maladie du sommeil ?

Note : La Trypanosomiase humaine à *Trypanosoma evansi* a été identifiée en 1880 chez le cheval et le chameau au Punjab en Inde. Le premier cas humain a été diagnostiqué en Inde en 1994. La transmission se fait par des insectes hématophages ou par l'intermédiaire de plaies des mains lors de la délivrance d'un animal infecté (cas récent en Inde). La maladie se caractérise par des poussées fébriles. Il n'y a pas d'atteinte du LCR. Le diagnostic est parasitologique et biomoléculaire. Le traitement fait appel à la suramine (Germanine®) à la dose de 1 g IV par semaine x 5 semaines (20 mg/kg).

Source: medecinetropicale.free.fr

Références

Ensemble d'auteurs. Maladie du sommeil : le renouveau. Med. Trop., 2001, 61, 309-448

Wery M. Trypanosomiasis africaines, maladie du sommeil. Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses, 8504 A-20, 2000, 20 p.

Louis F.J., Simarro P.P., Lucas P. Maladie du sommeil : cent ans d'évolution des stratégies de lutte. Bull. Soc. Path. Exot. 2002, 95, 331-336.

Dumas M., Bouteille B. La trypanosomiase humaine africaine : propos sur le traitement actuel et les perspectives. Bull. Soc. Path. Exot., 2002, 95, 341-344.

Simarro P.P., Louis F.J., Jannin J. Maladie du sommeil, maladie oubliée. Quelles conséquences sur le terrain. Med. Trop., 2003, 63, 231-235.

Louis F.J., Keiser J., Simarro P.P., Jannin J. L'éflornithine dans le traitement de la maladie du sommeil. Med. Trop., 2003, 63, 559-563.

Ensemble d'auteurs. Premier Congrès International de Brazzaville sur la mouche tsé-tsé et les trypanosomoses (23-25 mars 2004). Med. Trop., 2004, 64, 115-126

OMS. La trypanosomiase africaine ou la maladie du sommeil -aide-mémoire. REH, 2004, 79, 297-300.

OMS. Nouvelle forme de trypanosomiase humaine en Inde. REH, 2005, 80, 62-63.

La trypanosomiase humaine africaine ou maladie du sommeil

Écrit par Eric Ismaël ZOUNGRANA

Mardi, 12 Mai 2009 19:48 - Mis à jour Lundi, 16 Novembre 2009 01:12

OMS. Mise au point et évaluation de nouveaux tests de diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine. REH, 2006, 81, 59-60.

OMS. Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil). Mise à jour épidémiologique. REH, 2006, 81, 71-80.