LES RAISONS TECHNIQUES DE LA REEMERGENCE DE LA MALADIE DU SOMMEIL

F.J. LOUIS

Med. Trop. 2001 ; **61** : 425-431

RESUME • L'épidémie de trypanosomiase humaine africaine s'est révélée si meurtrière dans les années 20 que les gouvernements de l'époque ont décidé une action d'envergure. C'est en donnant à Jamot les moyens d'appliquer ses idées et en lui donnant une autonomie administrative et financière absolue que la maladie a pu commencer à être contrôlée. Après Jamot, la lutte a continué avec acharnement et on a pu croire la question de la maladie du sommeil résolue au petit matin des indépendances. Tout, ou presque tout, s'est alors progressivement arrêté et la maladie a sombré dans l'oubli et l'indifférence. Elle a naturellement repris de la vigueur et on a eu beau jeu d'évoquer, pour justifier cette reprise, le manque d'implication des autorités sanitaires, la disparition des équipes compétentes, le manque d'argent et d'hommes, etc. Tout cela est vrai, mais rien n'est aussi simple. Il faudrait ajouter l'impossibilité de confier la gestion de la maladie aux agents de santé primaire et, en corollaire, les difficultés du diagnostic clinique, les faiblesses du diagnostic sérologique, la misère du diagnostic parasitologique, l'incapacité à mener une lutte antivectorielle à grande échelle, l'indigence des moyens thérapeutiques, l'irrationnalité d'un vaccin. Quand tout va mal à ce point, la réémergence d'une maladie est inéluctable. C'est ce qui s'est passé et il ne sera pas aisé d'inverser la tendance.

MOTS-CLES • Trypanosomiase humaine africaine - Maladie réémergente- Afrique.

REASONS FOR THE RE-EMERGENCE OF SLEEPING SICKNESS

ABSTRACT • In the 1920s the epidemic outbreak of human African trypanosomiasis was so deadly that government authorities decided to take large-scale action. It was by giving Jamot absolute administrative and financial autonomy to apply his ideas that the disease was successfully controlled. After Jamot determined efforts against the disease continued so that, by the dawn of decolonization, many considered the problem of sleeping sickness as resolved. Control programs progressively slowed and virtually ceased. Neglected and all but forgotten, the disease has able to make a natural and forceful comeback. Obvious attempts have been made to explain this comeback in terms of poor commitment on the part of health authorities, disappearance of competent work groups, and lack of money and personnel. True as these issues may be, it is just not that simple. Many other problems prevent disease management from being delegated to primary healthcare workers including the difficulty of clinical, serological, and parasitological diagnosis, inability to implement effective widespread vector control, paucity of therapeutic modalities, and irrationality of vaccination. Under these conditions, re-emergence of the disease was unavoidable and future control efforts will be difficult.

KEYWORDS • Human African trypanosomiasis - Re-emerging disease - Africa.

Après avoir été bien contrôlée dans les années cinquante et soixante, la trypanosomiase humaine africaine, plus connue sous le nom de maladie du sommeil, est aujourd'hui en pleine recrudescence dans la majorité des pays d'Afrique noire intertropicale, devenant ainsi un prototype de réémergence d'une maladie que l'on avait fini par oublier. Pour étudier les raisons de cette résurgence, il faut d'abord distinguer deux maladies, identiques en principe, mais suffisamment différentes en pratique pour qu'on les traite séparément : la forme due à *Trypanosoma brucei gambiense,* qui sévit dans toute l'Afrique de l'Ouest et du Centre et qui constitue la maladie du sommeil dans son acceptation habituelle : maladie d'évolution lente, sur plusieurs années, constamment mortelle en l'absence de traitement, elle frappe plus de 400 000 personnes selon une estimation de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ; et la forme due à *Trypanosoma brucei rhodesiense,* à l'est des grands lacs africains, qui détermine chez l'homme une maladie d'évolution explosive.

Nous ne traiterons ici que de la trypanosomiase humaine ouest-africaine, à *Trypanosoma brucei gambiense,* la seule à poser un vrai problème de réémergence.

L'HISTOIRE RECENTE

En 1920, la trypanosomiase humaine ouest-africaine sévit sur un mode épidémique dramatique dans toute l'Afrique francophone coloniale. Jamot émet des règles de lutte, les «postulats de Jamot», et surtout se voit doté des moyens logistiques, financiers et humains de les appliquer. Une lutte acharnée commence, qui lui survivra et qui durera jusqu'aux indépendances : dans les années 60, on ne dépiste plus guère que quelques centaines de cas. Les programmes de lutte sont alors progressivement abandonnés et les techniciens affectés à d'autres priorités sanitaires.

• *Travail du Bureau OMS CDS/CSR d'appui à la lutte et à la surveillance de la trypanosomiase humaine africaine en Afrique Centrale (F.J.L., médecin biologiste), Yaoundé, Cameroun*
• *Correspondance : F.J. LOUIS, bureau OMS CDS/CSR d'appui et de lutte contre la maladie du sommeil en Afrique centrale, BP 155 Yaoundé, Cameroun. Fax : + 237 21 02 59. E-mail : biotech@iccnet.cm •*
• *Article sollicité.*

Depuis 1960, la trypanosomiase humaine ouest-africaine a progressivement resurgi dans la plupart des pays d'Afrique noire centrale, sans vraiment susciter pendant longtemps de réaction des pouvoirs publics des pays où elle sévit, ni même des organismes internationaux. S'il existait encore dans les pays concernés quelques structures de lutte, leurs moyens souvent dérisoires les rendaient en général obsolètes.

La recherche n'a guère montré plus d'intérêt, à l'exception notable pour la France de l'Orstom, aujourd'hui Institut de la Recherche pour le Développement, du Ministère des affaires étrangères à travers un Fonds d'Aide à la Coopération et de quelques laboratoires universitaires, à Bordeaux, Grenoble et Limoges notamment. L'industrie pharmaceutique ne s'est pas impliquée dans cette recherche, des impératifs de rentabilité en sont sans doute la cause.

Le 7 octobre 1994, l'OMS lance un signal d'alarme et en appelle à la solidarité internationale (1). Peu ont répondu dans l'immédiat : le Ministère français des affaires étrangères, la Coopération belge, quelques Organisations Non Gouvernementales, dont Médecins Sans Frontières (MSF), l'OCEAC (Organisation de lutte Contre les Endémies en Afrique Centrale) au Cameroun, l'Institut Pierre Richet en Côte d'Ivoire. La lutte sur le terrain est reprise en main pour pallier, souvent avec difficulté, la carence au moins partielle des structures sanitaires nationales et internationales. L'OMS de son côté développe un effort de restructuration et d'uniformisation dans le cadre d'une nouvelle stratégie globale (2).

En 2000, l'émergence du concept de « médicament orphelin », avec l'exemple emblématique de la maladie du sommeil, et surtout une grande campagne médiatique, sortent la trypanosomiase humaine africaine de la léthargie.

Le 3 mai 2001, la signature spectaculaire d'une convention entre l'OMS et Aventis se traduit par le don par Aventis de 25 millions de dollars sur 5 ans, soit le plus grand effort financier jamais réalisé dans le cadre de cette maladie depuis au moins cinquante ans. Le don d'Aventis peut se détailler ainsi : 5 millions de dollars par an répartis en une donation des 3 principaux médicaments (pentamidine, mélarsoprol et éflornithine) pour la somme de 2,5 millions de dollars, 750 000 dollars pour le développement de la recherche sur les médicaments et 1 750 000 dollars pour le soutien à la lutte sur le terrain. Cet effort sans précédent entraîne la réécriture des programmes nationaux de lutte désormais débarrassés du fardeau de l'achat des médicaments, la dynamisation des équipes de lutte déjà en place et la création et la formation de nouvelles équipes mobiles. Soixante dix ans après Jamot, un optimisme mesuré est à nouveau possible.

LA SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE

Elle est difficile à cerner avec exactitude. Selon les estimations de l'OMS, il y aurait de 300 000 à 500 000 malades, imprécision qui traduit bien la gravité de la situation et la carence des actions de dépistage et de lutte. Certains spécialistes pensent que ce chiffre alarmant est encore sous-estimé. Sur 60 millions d'Africains exposés aux glossines, moins de 5 millions bénéficient d'une surveillance clinique et sérologique et moins de 40 000 nouveaux cas sont dépistés chaque année.

En 2001, on considère que la situation est épidémique en Angola, en République Démocratique du Congo, en Ouganda et au Soudan. Elle est préoccupante au Cameroun, en République Centrafricaine, en Côte d'Ivoire, en Guinée et certainement au Nigeria, en Sierra Leone et au Liberia où l'instabilité politique empêche le recueil de données fiables. Dans 19 autres pays, la maladie n'a pas encore atteint un seuil alarmant, mais la surveillance s'y renforce.

Dans les quatre pays où la maladie est épidémique, la situation paraît identique à celle qui prévalait entre 1920 et 1930. Les pouvoirs publics sont confrontés à une situation devenue chaotique en République Démocratique du Congo : dans certains villages, on compte jusqu'à 50 % de la population qui est atteinte ; et même 70 % dans certaines zones de la province de l'Equateur où la maladie du sommeil devient la première cause de morbidité et de mortalité (3).

La résurgence paraît toujours se produire à partir de foyers primitifs bien identifiés, pratiquement jugulés, dans des zones à faible concentration humaine (4,5). La redécouverte du foyer de Bipindi au Cameroun, qui est en fait l'ancien foyer de Lolodorf, en est un exemple récent (6). Cela laisse supposer l'existence d'un réservoir animal pour *Trypanosoma brucei gambiense,* apte à héberger des souches pathogènes pour l'homme. Cette possibilité, longtemps non admise, est aujourd'hui acceptée (7). L'animal apparaît désormais comme une des composantes du cycle épidémiologique pour *Trypanosoma brucei gambiense,* comme cela est connu depuis longtemps pour *Trypanosoma brucei rhodesiense,* et cette notion nouvelle appelle à une modification en profondeur des stratégies de lutte. Les principaux animaux incriminés sont des espèces domestiques, porcs et chèvres, que l'on avait coutume d'élever aux portes des habitations pour faire écran aux glossines. Cette notion d'écran est aujourd'hui discutée, le paramètre important étant le nombre d'animaux : plus celui-ci est élevé, moins l'homme serait piqué. A l'inverse, si le nombre d'animaux est faible, l'homme est piqué préférentiellement, l'animal servant alors d'amplificateur du réservoir de parasites. Mais depuis peu émerge aussi la notion d'un réservoir animal sauvage, qui désormais rend illusoire tout espoir d'éradication de la maladie.

En l'absence aujourd'hui de réelles structures de lutte et sans la mise en place rapide de moyens appropriés, un retour à la situation du début du vingtième siècle se produira inexorablement.

LE DEPISTAGE

La lutte contre la maladie passe par son dépistage.

Dès 1916, Jamot a émis et mis en pratique les grands principes de la mobilité des équipes de dépistage (8), qui sont toujours en vigueur près d'un siècle plus tard et le resteront longtemps encore. Le principe du dépistage est simple : aller au devant des populations à risque, effectuer un dépistage cli-

nique, même rapide, pratiquer un examen sérologique et apporter la confirmation parasitologique. La réalisation pratique est des plus complexes.

La définition des populations à risque.

La maladie du sommeil sévit en foyers, sur une superficie bien inférieure à celle couverte par les glossines, pour une raison non élucidée. Deux cent cinquante neuf foyers, actifs ou non, ont été recensés à ce jour (9), mais cette définition des foyers reste approximative sur le plan géographique en raison d'une très grande fluctuation en plus ou en moins d'une année sur l'autre. Un effort de délimitation des foyers est entrepris à partir des registres des cas sur les 5 dernières années. La localisation des villages et des campements où ont été recensés des cas se fait de manière très précise par géoréférencement par GPS *(Global Positioning System).* Cette délimitation en est encore à ses débuts : elle s'inscrit dans un programme plus vaste de l'OMS appelé *health mapper* et sera de toutes façons évolutive en permanence pour répondre à la fluctuation naturelle des foyers.

Le dépistage clinique.

L'expression clinique de la maladie n'est ni simple ni univoque. Disons d'emblée qu'elle échappe aux algorithmes simples qui ont permis aux chantres de la médecine intégrée de proposer aux agents de santé les plus périphériques, et les moins bien formés à ce travail, de faire face avec un succès patent à la fièvre, à la diarrhée ou à la toux. La trypanosomiase humaine ouest-africaine est une maladie constamment mortelle sans traitement, d'évolution très lente, sur plusieurs mois, voire plusieurs annés. Elle peut être résumée à 3 phases, en précisant qu'aucun des symptômes décrits n'est ni constant ni pathognomonique :

- les suites immédiates de la piqûre par la glossine : la piqûre de la mouche est douloureuse, mais en zone d'infestation glossinienne, elle est banale. Au point de piqûre se développe un chancre d'inoculation qui, le plus souvent, n'attire pas l'attention. Les seules exceptions sont les descriptions chez des européens, victimes accidentelles de la maladie (10). La première thèse de médecine sur la trypanosomiase humaine africaine a été écrite par Guérin en 1869 aux Antilles, où la maladie n'existe pas faute de glossines, sur des esclaves africains (11). Ces conditions quasi expérimentales ont permis de constater que le temps séparant la piqûre infestante, en Afrique, de la déclaration objective de la maladie, aux Antilles, pouvait atteindre 5 ans ;

- la phase de diffusion lymphatico-sanguine du parasite : la multiplication du parasite et sa diffusion à l'ensemble de l'organisme se traduit par quelques signes de valeur inégale. Le plus fréquent et le plus caractéristique est le développement d'adénopathies dans la région cervicale postérieure. L'adénopathie est de taille modérée, ferme, indolore, mobile sur les plans profonds. Un autre symptôme, de faible valeur dans des régions où les parasitoses tissulaires sont fréquentes, est le prurit, souvent intense. De faible valeur également, à cause des interférences fréquentes d'affections fébricitantes comme le paludisme ou les entéropathies infectieuses, est la fièvre, inconstante, mal systématisée. Plus intéressante est la bouffissure du visage, et notamment des paupières, donnant au sujet un classique aspect mongoloïde ;

- la phase de polarisation neurologique : sans que l'on en connaisse bien le déterminisme, certainement pour fuir les défenses immunitaires de l'hôte ou pour échapper aux médicaments trypanocides, les trypanosomes franchissent la barrière hémato-encéphalique. On commence à mieux cerner les phénomènes liés à ce franchissement (12-15) : sécrétion par le trypanosome de *trypanosome released lymphocyte triggering factor,* diminution de la synthèse du NO dans le sang, mais augmentation dans l'encéphale, etc. Le franchissement de la barrière hémato-encéphalique par le trypanosome est avéré lorsque les signes cliniques et biologiques d'une méningoencéphalite sont présents et que le trypanosome a été isolé du liquide céphalo-rachidien (LCR). Le tableau clinique est très variable, selon la région cérébrale la plus touchée. On décrira ainsi des syndromes psychiatriques, des crises convulsives, des syndromes cérébelleux, pyramidaux, extra-pyramidaux, etc. Leur analyse précise est du ressort du spécialiste et ne peut évidemment en aucun cas être confiée à un agent de santé en poste périphérique. A ce stade de la maladie, les troubles du sommeil sont les plus caractéristiques : il n'y a pas d'hypersomnie, mais une alternance veille-sommeil en cycles d'autant plus courts que les malades sont plus gravement atteints (16, 17). L'organisation du sommeil est profondément perturbée : il peut anormalement débuter par un sommeil paradoxal ; toutes les combinaisons dans l'organisation des stades du sommeil peuvent s'observer. Il s'agit donc d'une véritable maladie du sommeil, d'apparition très précoce, probablement même antérieure au franchissement de la barrière hémato-encéphalique par le trypanosome (18), de nature certainement plus fonctionnelle que lésionnelle, car elle se normalise rapidement sous l'effet du traitement (19). Sans traitement, l'évolution est constante vers la cachexie et la mort.

Dans ce contexte, que signifie «un dépistage clinique, même rapide» ? En dehors du contexte hospitalier, sur le terrain, «au bout de la piste», on se limitera en dépistage de masse à la recherche d'une adénopathie cervicale, d'une bouffissure du visage et à quelques questions sur un éventuel changement récent dans le comportement du sujet (agressivité, exhibitionnisme, démarche ébrieuse, etc.). On conçoit aisément que ce dépistage soit d'un rendement médiocre, surtout si se rajoute à cela la nécessité d'un interprète, avec toutes les imprécisions que l'on peut deviner dans la traduction des symptômes éventuellement allégués par le patient. S'impose alors la nécessité d'un diagnostic biologique, sérologique et parasitologique.

Le diagnostic sérologique.

La mise en évidence de signes indirects d'infection par un trypanosome (réponse inflammatoire, mise en évidence d'anticorps ou d'antigènes spécifiques) est utile, mais n'emporte pas la décision. L'élévation du taux des IgM de 8 à 16 fois dans le sang et surtout dans le LCR est quasi pathognomonique. Cette recherche n'était guère aisée sur le terrain, mais un test d'agglutination de particules de latex sen-

sibilisées est en cours d'évaluation, qui devrait bientôt constituer une vérible révolution sur le terrain (20).

La recherche d'anticorps dans le sang est fortement dépendante du choix de l'antigène utilisé. Pour les infections à *Trypanosoma brucei gambiense,* les antigènes utilisés sont des glycoprotéines variables de surface (VSG, *variant surface glycoprotein*): chaque trypanosome a le potentiel génétique d'exprimer plusieurs centaines de VSG correspondant à un répertoire très important d'antigènes variables (VAT, *variable antigen type*). A titre d'exemple, le test d'agglutination sur carte CATT/*T.b.gambiense*® est préparé à partir de trypanosomes exprimant le VAT LiTat 1.3, qui n'est cependant pas exprimé par tous les trypanosomes d'Afrique occidentale. Sur le terrain, ce test développé en 1978 (21) a cependant été un apport capital dans le dépistage car, simple, rapide, peu onéreux, il a permis un tri rapide entre «suspects» et «non suspects» sérologiques. Un nouveau test, le LATEX/*T.b.gambiense*®, qui associe 3 VATs, est en cours d'évaluation (22). Il devrait augmenter la sensibilité d'un test qui est devenu irremplaçable sur le terrain.

La confirmation parasitologique.

Le diagnostic parasitologique reste en définitive la clé du diagnostic. Les seuils de détection des trypanosomes sont très variables selon la technique utilisée : on les estime à 10 000 trypanosomes par millilitre (T/ml) pour un frottis de sang examiné à l'état frais, 5 000 T/ml pour une goutte épaisse colorée au Giemsa, 500 T/ml pour la centrifugation en tube capillaire (CTC), moins de 500 T/ml pour le QBC® test et 100 T/ml pour la minicolonne échangeuse d'ions (m-AECT)(23). Mais le QBC® test n'est plus fabriqué, le laboratoire se contentant d'assurer la maintenance du matériel existant jusqu'en 2010. La minicolonne échangeuse d'ions n'est plus fabriquée de manière régulière. L'OCEAC à Yaoundé se propose d'en reprendre la production, mais ce n'est encore qu'un projet. L'IPR à Bouaké assure en ce moment la production, mais pour combien de temps ?

Le diagnostic de phase.

Poser le diagnostic de trypanosomiase humaine africaine implique que l'on fasse ensuite celui de phase de la maladie, lymphatico-sanguine ou méningo-encéphalitique, car le traitement et le pronostic diffèrent considérablement. Pour ce diagnostic, il faut du LCR et donc pratiquer une ponction lombaire (PL), geste technique réservé à un personnel expérimenté en structure hospitalière en Europe, mais qu'un infirmier pratique ici à la chaîne, à l'ombre d'un manguier, sous l'auvent d'une case ou à l'arrière du camion pick-up qui a servi à amener l'équipe de prospection sur le terrain.

Les critères habituels de stade méningo-encéphalitique de la maladie sont la présence de trypanosomes dans le LCR, une cellulorachie supérieure à 5 lymphocytes par millilitre, un taux de protéines supérieur à 0,40 g/l, une synthèse active d'immunoglobulines (objectivée par la présence, incongrue à ce niveau, de cellules de Mott et bientôt par le test d'agglutination de particules de latex sensibilisées). Ces critères sont controversés, certains jugeant que l'OMS a placé la barre trop haut, d'autres pensant l'inverse.

Quand le LCR est normal et en l'absence de signes cliniques neurologiques, le patient est considéré comme étant encore en phase lymphatico-sanguine.

Le dépistage en pratique.

Alors finalement, comment se fait le dépistage ?

Ce chapitre volontairement long a voulu montrer que la notion de foyer est imprécise, la symptomatologie bien peu évocatrice au début, la sérologie trop peu sensible et trop peu spécifique, la parasitologie orpheline de ses tests les plus sensibles et, une fois le diagnostic posé (quand même !), que le diagnostic de phase ne fait pas l'unanimité ...

Depuis quarante ans, les équipes sur le terrain ont appris à gérer la pénurie, ce qui a conduit à la mise au point de stratégies diagnostiques qui confrontent un certain nombre de variables : le parasite, le nombre de patients à examiner, le nombre de malades attendus dans la population à examiner, la disponibilité des techniques de laboratoire, le savoir-faire du personnel, la détection active ou passive des cas, etc. Les stratégies auront de ce fait un rendement variable. Ainsi, dans un foyer de 10 000 habitants avec un taux de prévalence de 1 p.100, l'examen de 494 sujets avec une adénopathie cervicale (ponction ganglionnaire, CATT, m-AECT et PL) a permis de dépister 98 trypanosomés, soit 19,9 % des sujets examinés. Dans un foyer similaire, l'examen de 293 sujets avec une adénopathie cervicale (ponction ganglionnaire, CTC, m-AECT et ponction lombaire) a dépisté 95 trypanosomés, soit 32,4 % des sujets (24).

On comprend aisément que toutes ces insuffisances, mises à la suite les unes des autres, aboutissent à un diagnostic imparfait et que les mailles de ce filet soient trop grandes pour retenir tous les malades : ceux qui échappent au diagnostic posent deux problèmes, individuel et collectif. Sur le plan individuel, ils ne sont pas dépistés et le fait que la campagne de prospection ne se renouvellera pas avant un an, voire deux, les condamne à mort avec une quasi certitude. Sur le plan collectif, la persistance de ces malades non dépistés, et non traités, constitue un réservoir de parasites qui permet à la glossine d'entretenir le foyer et même souvent de l'amplifier. Pour les équipes de dépistage, il est particulièrement démoralisant de dépister chaque année autant de malades que l'année précédente, ce qui crée rapidement l'impression d'un travail inutile.

LE TRAITEMENT DES MALADES

A quoi sert de dépister un malade si on ne peut le traiter ? A quoi sert d'en dépister 100 ou 1 000 s'il n'y a pas une structure de soins apte à recevoir cet afflux inhabituel de malades ?

Deux questions auxquelles il est difficile d'apporter une réponse éthiquement satisfaisante.

Le traitement du malade.

La maladie du sommeil est considérée comme une maladie oubliée et c'est peu dire qu'elle ait suscité peu d'intérêt pour la recherche pharmaceutique.

En phase lymphatico-sanguine, la pentamidine est le seul médicament disponible. Synthétisée en 1929 (!), elle est encore régulièrement efficace (25). Son action reconnue dans le traitement de certaines parasitoses opportunistes du sida lui a valu d'être encore commercialisée. La donation gratuite à tous les malades pendant 5 ans, dans le cadre de la convention OMS-Aventis, est aujourd'hui une véritable bouffée d'oxygène pour des malades et des familles aux ressources financières quasi inexistantes.

En phase méningo-encéphalitique, il existe deux médicaments efficaces.

Le mélarsoprol, synthétisé en 1949 (26) est particulièrement difficile à manier, puisque responsable de 5 % à 10 % d'encéphalopathies, très souvent mortelles. Son coût était très élevé, de l'ordre de 90 euros par patient, mais la convention OMS-Aventis a aujourd'hui levé cet écueil important à l'accès au traitement. Mais surtout, on décrit aujourd'hui jusqu'à 30 % de résistances au mélarsoprol (27), dont le mécanisme est encore mal connu (28). Plusieurs études sont en cours sur le terrain pour essayer d'optimiser le traitement, en diminuant la posologie pour diminuer la toxicité sans altérer l'efficacité, mais les résultats, encourageants, ne sont pas encore probants (29).

L'éflomithine, primitivement synthétisée comme anticancéreux, s'est paradoxalement révélée cancérigène et a été abandonnée dans cette indication, pour ne plus être indiquée que dans le traitement des cas de maladie du sommeil en phase méningoencéphalitique résistants au mélarsoprol. Outre son potentiel cancérigène, ses inconvénients sont nombreux : efficace chez l'adulte, elle l'est beaucoup moins chez l'enfant (30) ; la cure nécessite 15 jours d'hospitalisation et 60 perfusions, ce qui est rarement possible sur le terrain ; son coût est prohibitif, de l'ordre de 450 euros ; enfin, sa fabrication a été arrêtée. Il a fallu la rocambolesque histoire de la connaissance de la fabrication d'éflornithine pour une crème dépilatoire aux Etats-Unis et du scandale médiatique qui s'en est suivi (sur le thème « on fabrique de l'éflornithine pour enlever les poils disgracieux des riches Américaines, mais il n'y en a pas pour sauver d'une mort certaine les pauvres Africains ») pour que ce médicament soit à nouveau sur le marché. Aujourd'hui, il est disponible gratuitement, jusqu'en 2006, dans le cadre de la convention OMS-Aventis.

Dans le traitement de la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambiense,* il n'y a pas d'autre médicament actuellement. Pour autant, cela ne signifie pas que la recherche, au moins universitaire, reste inactive. Plusieurs molécules sont, ou ont été développées, en ayant à l'esprit que le médicament de l'avenir, véritable quadrature du cercle, devra être atoxique, actif à toutes les phases de la maladie, bon marché, administrable aisément et pendant une courte durée.

La première est le nifurtimox, médicament utilisé de longue date dans le traitement de la maladie de Chagas, trypanosomiase américaine. Dans la trypanosomiase africaine, il ne bénéficie pas de l'A.M.M. (autorisation de mise sur le marché) nécessaire, mais il peut déjà être utilisé dans un cadre compassionnel.

Certaines quinolones, notamment les dérivés tétracycliques, ont fait la preuve de leur efficacité sur des modèles murins (31), mais les études sont encore loin d'être terminées.

Un inhibiteur de la S-adénosylméthionine décarboxylase, le composé CGP 40215 s'est révélé très efficace sur des modèles murins et sur des primates, infectés par *Trypanosoma brucei gambiense* ou *Trypanosoma brucei rhodesiense,* mais la mise en évidence de son incapacité à franchir la barrière hémato-encéphalique a conduit à son abandon (32).

Les dérivés nitro-imidazolés se révèlent les plus intéressants à développer. Les études portent actuellement sur un dérivé 5 nitro-imidazolé, le mégazol, qui bloque la chaîne respiratoire mitochondriale du parasite. L'étude de son efficacité sur *Trypanosoma brucei gambiense* a été faite sur milieux de culture acellulaires semi-synthétiques, sur modèle murin et sur primate. Les résultats sont prometteurs, mais les études doivent être encore poursuivies, notamment au niveau de la tolérance, car les nitro-imidazolés sont réputés mutagènes et carcinogènes (ce qui n'empêche d'ailleurs pas l'utilisation du métronidazole depuis de nombreuses années dans le traitement d'affections à bactéries anaérobies ou à protozoaires, avec efficacité et une parfaite innocuité) (12).

L'espoir demeure donc d'élargir à terme l'arsenal thérapeutique disponible. Ce terme est à calculer en années, une dizaine au maximum.

La prise en charge thérapeutique de plusieurs dizaines de malades.

Traiter un malade est une chose, souvent difficile ; en traiter plusieurs dizaines en est une autre, bien plus complexe.

Le travail de délimitation des foyers s'appuie sur une localisation précise par géoréférencement des villages et des campements. Sont également géoréférencés les routes, les pistes, les cours d'eau et les structures sanitaires de toutes natures : poste de santé, infirmerie avec infirmier, dispensaire avec médecin, etc.

La mise en place d'une campagne de prospection d'un foyer suppose la prise en compte d'un certain nombre de paramètres, tels que la saison, l'état des routes, la distance des dispensaires les plus proches, l'équipement des dispensaires. Il revient alors au programme national de lutte contre la trypanosomiase humaine africaine (PNLTHA) de prévoir la dotation du dispensaire en médicaments trypanocides en quantités suffisantes, mais aussi en médicaments symptomatiques de la trypanosomiase humaine africaine (anti-parasitaires, anti-inflammatoires, etc.) et en consommables.

Il lui revient également de prévoir une équipe soignante qui viendra aider pour une durée suffisante, environ un mois, celle qui est en place et qui n'est pas forcément compétente pour assurer les traitements et gérer les complications éventuelles, et qui de toutes les façons n'est pas en nombre suffisant. Il arrive que cette fonction de prise en charge des malades et de leur traitement soit assurée par diverses organisations non gouvernementales (ONG), Médecins sans frontières, Caritas, etc., mais cette heureuse exception ne peut être la règle.

Il s'agit donc d'une charge très lourde, qu'il importe d'intégrer dans les prévisions budgétaires d'un PNLTHA, faute de quoi les actions de dépistage, non suivies du traitement adapté, seraient, au mieux, inutiles.

LA LUTTE CONTRE LES GLOSSINES

Il peut sembler cohérent d'associer au dépistage/traitement des malades une action de réduction des populations de glossines. C'est ce qui se pratiquait dans les années 20 et 30 du temps de Jamot. En juillet 2000, les chefs d'Etats présents à la Trente-sixième Assemblée de l'Organisation de l'Unité Africaine ont signé une déclaration pressant les Etats-membres « d'agir de manière concertée pour atteindre le plus rapidement possible le défi d'éliminer le problème (des trypanosomoses) à travers la mobilisation des ressources humaines, financières et matérielles nécessaires pour libérer l'Afrique des mouches tsé tsé ». Le 5 octobre 2001 à Ouagadougou, lors de la vingt-sixième conférence scientifique internationale sur la recherche et la lutte contre les trypanosomoses, a été officiellement lancé le PATTEC, *Pan African Tsetse and Trypanosomiasis Eradication Campaign.* Même si cette campagne ressort du vœu pieux, elle a au moins le mérite d'amener la maladie du sommeil sur le devant de la scène internationale et marque un début de prise de conscience du problème par les politiques.

Cette lutte est possible en théorie : les glossines se reproduisent lentement, chaque femelle produisant une seule larve tous les 10 jours à 25 °C, ce qui suffit juste au maintien de la population glossinienne de génération en génération ; seules en pratique les mouches ténérales, qui n'ont pas encore pris de repas sanguin, peuvent s'infecter et devenir contaminantes. Les autres deviennent réfractaires à la contamination ; les glossines sont toujours sensibles aux insecticides connus (33) ; la recherche en entomologie, essentiellement par les entomologistes de l'Orstom, a permis le développement de pièges (Challier-Laveissière, Vavoua, Lancien et Gouteux, etc.) et d'écrans très performants.

Dans ces conditions, une lutte antivectorielle « coup de poing » devrait résoudre rapidement la question. Malheureusement, il n'en est rien. La première raison à cela est la mobilité de la mouche et la grande dispersion de son territoire, qui lui fait rapidement éviter les zones où est entreprise une action de lutte : seule une action de lutte sur l'ensemble de son territoire peut amener à l'éradication. Cela a été réalisé sur des territoires limités comme l'île de Principe ou celles de Zanzibar. A l'échelle de l'Afrique intertropicale, elle n'est pas concevable. La deuxième raison est la préférence de la glossine pour les zones non anthropisées où il n'est pas aisé de l'atteindre et où elle trouve facilement à se nourrir sur les animaux sauvages.

Mais la principale raison à l'absence de la lutte antivectorielle dans les PNLTHA est que « dans la plupart des situations, la glossine n'est considérée que comme une nuisance et non comme un vecteur de maladie ... l'introduction au village d'une technique de lutte contre l'insecte, des pièges par exemple, va rencontrer le scepticisme voire le rejet » (34). Des expériences de lutte à grande échelle ont éte conduites par Lancien en Ouganda ou Laveissière en Côte d'Ivoire (35). Outre que la lutte est faisable, ces essais ont montré aussi qu'elle est rentable : dans un système de soins de santé primaire, le prix de revient de l'habitant protégé est du même ordre que le coût de la protection par une prospection médicale. A. Shaw estime le coût d'une prospection à 3 US$ par habitant protégé, Ruiz Postigo et Coll. à 4 dollars, soit moins de 5 euros. L'ensemble prospection plus lutte reviendrait donc à environ 10 euros par an et par habitant protégé, soit 600 millions d'euros par an pour protéger les 60 millions d'Africains exposés.

La nécessité d'une sensibilisation des habitants au problème des glossines, d'une formation des agents de santé communautaire aux techniques de lutte, d'une mise en place d'échelons de supervision, ont fait que la lutte antivectorielle n'est aujourd'hui pratiquement plus appliquée nulle part.

LES PERSPECTIVES VACCINALES

Protéger le sujet sain serait naturellement la solution idéale.

En fait, la vaccination demeure malheureusement encore un leurre en raison de la capacité que possède le trypanosome de renouveler son manteau de glycoprotéines variables de surface lorsque ces antigènes sont reconnus par les anticorps de l'hôte.

La mise en évidence de glycoprotéines de surface stables, non variables, enfouies sous les VSG, a suscité un espoir, rapidement déçu, lors d'un essai d'immunisation de souris (36). La recherche s'oriente aujourd'hui vers la manipulation génétique des souches pour obtenir de nouvelles souches de trypanosomes antigéniquement stables et non pathogènes, ou avec une diminution significative de la pathogénicité (37). Cette manipulation génétique s'effectue par la substitution d'un des gènes du parasite par une copie homologue non fonctionnelle ou par l'insertion d'un gène hétérologue (38). Tout ceci n'est encore que du domaine de la recherche et il est encore illusoire de fixer une date même approximative pour un premier essai sur le terrain.

CONCLUSION

Le manque d'équipes spécialisées, des capacités diagnostiques trop faibles, une lutte anti-vectorielle quasi abandonnée, des moyens thérapeutiques trop limités, le manque d'implication des autorités sanitaires et politiques, l'absence de prise de conscience de la gravité de la situation, les désordres socio-politiques et, pour tout dire, l'indifférence générale, ont laissé la maladie revenir en quelques décennies à la situation dramatique des années vingt à trente. Un effort extraordinaire de mobilisation, en hommes et en argent, avait permis à l'époque de contrôler la situation en moins de trente ans. Tout le mérite en revient à Jamot et à ses successeurs.

En 2001, la situation est aussi grave qu'en 1920 ; l'OMS a pu récolter des fonds substantiels pour soutenir la lutte. Mais où sont les hommes ? Et où en est la prise de conscience des hommes politiques ? Saurons-nous, comme nos anciens, contrôler la maladie en moins de trente ans ? Rien

n'est moins sûr. Il faut imaginer des stratégies nouvelles, économes en personnels, en matériels et en argent : le temps des grandes équipes mobiles, du « tout vertical », est passé. Passé aussi celui des soins de santé primaire, du « tout horizontal ». Comme toujours, la vérité est certainement à mi-chemin. Aux équipes actuelles de trouver cette voie du milieu. La maladie est aujourd'hui réémergente, elle doit devenir une priorité sanitaire pour toutes les instances sanitaires. « Vaste programme » aurait dit un de nos anciens présidents de la République. Oui, vaste programme. Autant commencer tout de suite ■

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - Alarming increase in sleeping sickness : appeal for international solidarity. Press Release WHO/73, 7 October 1994, 2 p.

2 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil). *REH* 1999 ; **74** : 245-246.

3 - SMITH D.H., PEPIN J., STICH A.H.R. - Human African Trypanosomiasis : an emerging public health crisis. *Br. Med. Bull.* 1998 ; **54** : 341-355.

4 - PENCHENIER L., WANG SONNE, LOUIS F.J. - Foyers historiques de trypanosomiase humaine africaine en Afrique centrale et flambées épidémiques : des cycles de quarante ans. *Med. Trop.* 1997 ; **57** : 81.

5 - FOURNET F., KONE A., MEDA A.H. et Coll. - Intégration des facteurs démographiques à la caractérisation d'un espace à risque de maladie du sommeil en Côte d'Ivoire. *Med. Trop.* 2001 ; **61 :** 372-375.

6 - GREBAUT P., BODO J-M., ASSONA A. et Coll. - Recherche des facteurs de risque de la trypanosomiase humaine africaine dans le foyer de Bipindi au Cameroun. *Med. Trop.* 2001 ; **61** : 377-383.

7 - TRUC P., MATHIEU-DAUDE F., TIBAYRENC M. - Multilocus isozyme identification of *Trypanosoma brucei* stocks isolated in central Africa ; evidence for an animal reservoir of sleeping sickness in Congo. *Acta Trop.* 1991 ; **49** : 127-135.

8 - JANNIN J., LOUIS F.J. ,LUCAS P., SIMARRO P.P. - Lutte contre la trypanosomiase humaine africaine : la boucle bouclée ? *Med. Trop.* 2001 ; **61** : 437-440 .

9 - CATTAND P. - Données nouvelles sur l'épidémiologie de la trypanosomiase humaine africaine. *Med. Trop.* 2001 ; **61** : 313-322.

10 - MALVY D., DJOSSOU F., WEILL F.X. et Coll. - Trypanosomiase humaine ouest-africaine avec chancres d'inoculation chez un français expatrié. *Med. Trop.* 2001 ; **61** : 323-327.

11 - GUERIN - De la maladie du sommeil. Thèse de Doctorat en médecine, Paris 1869.

12 - DUMAS M. - La maladie du sommeil, maladie réémergente. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2000 ; **184** : 1867-1885.

13 - BUGUET A., BURLET S., AUZELLE F. et Coll. - Dualité d'action du monoxyde d'azote (NO) dans la trypanosomose africaine expérimentale. *C. R. Acad. Sci. III* 1996 ; **319** : 201-207.

14 - GIRARD M., AYED Z., PREUX P.M. et Coll. - *In vitro* induction of nitric oxide synthase in astrocytes and microglia by *Trypanosoma brucei brucei. Parasite Immunol.* 2000 ; **22** : 7-12.

15 - RHIND S.G., SHEK P.N. - Cytokines in the pathogenesis of human African trypanosomiasis : antagonistic roles of TNF-α and IL-10. In « Dumas M., Bouteille B., Buguet A. - Progress in human African trypanosomiasis, sleeping sickness ». Springer-Verlag ed., France, 1999, pp 119-135.

16 - BUGUET A. - Circadian disorders in sleeping sickness. *Neurol. Infect. Epidemiol.* 1997 ; **2** : 39-47.

17 - BUGUET A., BERT J., TAPIE P. et Coll. - Sleep-wake cycle in human African trypanosomiasis. *J. Clin. Neurophysiol.* 1993 ; **10** : 190-196.

18 - KEITA M., BOUTEILLE B., ENANGA B. et Coll. - *Trypanosoma brucei brucei* : a long-term model of human African trypanosomiasis in mice, meningo-encephalitis, astrocytosis and neurological disorders. *Exp. Parasitol.* 1997 ; **85** : 183-192.

19 - BUGUET A., TAPIE P., BERT J. - Reversal of the sleep/wake cycle disorder of sleeping sickness after trypanosomicide treatment. *J. Sleep Res.* 1999 ; **8** : 225-235.

20 - LEJON V., BÜSCHER P., SEMA N.H. et Coll. - Human African trypanosomiasis : a latex agglutination field test for quantifying IgM in cerebrospinal fluid. *Bull. World Health Organ.* 1998 ; **76** : 553-558.

21 - MAGNUS E., VERVOORT T., VAN MEIRVENNE N. - A card-agglutination test with stained trypanosomes (C.A.T.T.) for the serological diagnosis of T.b.gambiense trypanosomiasis. *Ann. Soc. Belg. Med.* Trop. 1978 ; **58** : 169-176.

22 - BÜSCHER P., LEJON V., MAGNUS E., VAN MEIRVENNE N. - Improved latex agglutination test for detection of antibodies in serum and cerebro-spinal fluid of *Trypanosoma brucei gambiense* infected patients. *Acta Trop.* 1999 ; **73** : 11-20.

23 - LOUIS F.J., BÜSCHER P., LEJON V. - Le diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine en 2001. *Med. Trop.* 2001 ; **61** : 340-346.

24 - ANONYME - La trypanosomiase africaine : lutte et surveillance. Série de rapports techniques n° 881. OMS ed., Genève, 1998, 123 p.

25 - DOUA F., MIEZAN T.W., SANON SINGARO J.R. et Coll. - The efficacy of pentamidine in the treatment of early-late stage *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996 ; **55** : 586-588.

26 - FRIEDHEIM E.A.H. - Mel B in the treatment of human trypanosomiasis. *Am. J. Trop. Med.* 1949 ; **29** : 173-180.

27 - LEGROS D., FOURNIER C., GASTELLU-ETCHEGORRY M.et Coll. - Echecs thérapeutiques du mélarsoprol parmi des patients traités au stade tardif de trypanosomiase humaine africaine à T. b. gambiense en Ouganda. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1999 ; **92** : 171-172.

28 - MASER P., SUTTERLIN C., KRALLI A., KAMINSKY R. - A nucleoside transporter from *Trypanosoma brucei* involved in drug resistance. *Science* 1999 ; **285** : 242-244.

29 - BURRI C., NKUNKU S., MEROLLE A. et Coll. - 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.

30 - 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.

31 - KEISER J., BURRI C. - Evaluation of quinolones derivatives for antitrypanosomal activity. *Trop. Med. Int. Health* 2001 ; **6** : 369-389.

32 - BRUN R., BURRI C., GICHUKI C.W. - The story of CGP 40215 : studies on its efficacy and pharmacokinetics in African green monkey infected with *Trypanosoma brucei rhodesiense. Trop. Med. Int. Health* 2001 ; **6** : 362-368.

33 - SCHOFIELD C.J., MAUDLIN I. - Trypanosomiasis control. *Int. J. Parasitol.* 2001 ; **31** : 614-619.

34 - LAVEISSIERE C., PENCHENIER L. - Manuel de lutte contre la maladie du sommeil en Afrique centrale et occidentale. Volume 5 : lutte antivectorielle. OCEAC ed., Yaoundé, 2000, 104 p.

35 - LAVEISSIERE C., GREBAUT P., LEMASSON J-J. et Coll. - Les communautés rurales et la lutte contre la maladie du sommeil en forêt de Côte d'Ivoire. OMS ed., Genève, 1994, 166 p.

36 - OVERATH P., CHAUDHRI M., STERVERDING D., ZIEGELBAUER K. - Invariant surface proteins in bloodstream forms of *Trypanosoma brucei. Parasitol. Today* 1994 ; **10** : 53-58.

37 - ALLAOUI A., FRANÇOIS C., ZEMZOUMI K. et Coll. - Intracellular growth and metacyclogenesis defects in *Trypanosoma cruzi* carrying a targeted deletion of a Tc52 protein encoding allele. *Mol. Microbiol.* 1999 ; **32** : 1273-1286.

38 - TEN ASBROEK A.L., OUELLETTE M., BORST P. - Targeted insertion of the neomycin phosphotransferase gene into the tubulin gene clusteral *Trypanosoma brucei. Nature* 1990 ; **348** : 174-175.