TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE A TR*YPANOSOMA BRUCEI GAMBIENSE* AVEC CHANCRES D'INOCULATION CHEZ UN FRANÇAIS EXPATRIE

D. MALVY, F. DJOSSOU, F.X. WEILL, P. CHAPUIS, M. LONGY-BOURSIER, M. LE BRAS

Med. Trop. 2001 ; **61** : 323-327

RESUME • Les auteurs rapportent l'observation d'une trypanosomiase humaine africaine chez un homme de 53 ans français et expatrié à Conackry, Guinée. Le tableau clinique était celui d'un syndrome fébrile associé à deux lésions cutanées qui ont été identifiées comme des trypanomes d'inoculation, caractéristiques des premiers symptômes de la phase lymphatico-sanguine de la maladie. La recherche de trypanosomes dans le sang était positive. La séroimmunologie de la trypanosomiase était secondairement positive à un titre significatif pour les IgG et IgM. Le traitement a consisté en l'administration de 5 perfusions intraveineuses de Pentacarinat® à la posologie de 4 mg/Kg tous les deux jours. L'évolution clinique et parasitologique a été immédiatement favorable. L'originalité de cette observation réside dans la description de trypanomes à *Trypanosoma brucei gambiense,* rarement rapportée, qui permet la réalisation d'un traitement précoce, efficace et bien toléré. Elle attire l'attention sur la vulnérabilité à cette maladie ré-émergente que peuvent contracter également les voyageurs et les expatriés, même en l'absence de contexte épidémiologique évocateur.

MOTS-CLES • Trypanosomiase humaine africaine - *Trypanosoma brucei gambiense* - Chancre d'inoculation - Diagnostic - Guinée - Afrique sub-saharienne.

HUMAN WEST AFRICAN TRYPANOSOMIASIS WITH CHANCRE IN A FRENCH EXPATRIATE

ABSTRACT • This report describes a case of West African trypanosomiasis involving a Caucasian Frenchman living in Conackry, Guinea. The patient presented with fever and two skin chancres highly suggestive of very early lymphatic stage trypanosomiasis. Examination of peripheral blood smears confirmed diagnosis of west African trypanosomiasis. Further immunologic evaluation showed elevated serum levels of specific IgM and IgG. The patient was treated by intravenous perfusion Pentacarinat® at dose 5 x 4 mg/kg/day over a period of ten days. Clinical signs improved and parisitemia decreased within two days. The remarkable feature of this case was the presence of two chancres in association with the Gambian form. Since this finding allowed early diagnosis, treatment was well-tolerated and effective. This case also demonstrates the important role of travellers or expatriate workers as sentinels for emerging/re-emerging infectious diseases.

KEYWORDS • West African trypanosomiasis - *Trypanosoma brucei gambiense* - Trypanosomal chancre - Diagnosis - Guinea-Sub Saharan Africa.

De nombreuses infections contractées en contexte tropical par le voyageur ou l'expatrié sont associées à des signes cutanés dont l'identification apporte des arguments majeurs en vue du diagnostic et d'un traitement précoce (1). La trypanosomiase humaine africaine connaît un regain d'actualité et une très grave recrudescence (2). Cette parasitose est due à l'inoculation d'un protozoaire, *Trypanosoma brucei gambiense* ou *Trypanosoma brucei rhodesiense,* par la glossine ou mouche tsé-tsé. Les cas d'importation ou pris en charge en France sont rares (3). Mais cette affection dont l'incubation est variable peut concerner des personnes séjournant ou ayant séjourné en brousse alléguant des troubles neurologiques divers, ou présentant des manifestations cutanées, y compris en l'absence d'un contexte épidémiologique évocateur pouvant retarder le diagnostic. Le premier symptôme est le chancre d'inoculation ou trypanome, nodule érythémateux et douloureux, lieu d'intense multiplication du trypanosome. Rarement identifié, son diagnostic permet une prise en charge thérapeutique précoce efficace et tolérée. Nous rapportons le cas d'un sujet expatrié atteint de trypanosomiase africaine à *Trypanosoma brucei gambiense* illustrant cette situation.

• *Travail du Service de Médecine Interne, des Maladies Tropicales du Professeur M. LE BRAS, (D.M., Maître de conférence des universités3, Praticien hospitalier ; F.D., Praticien hospitalier contractuel ; M.L-B., Professeur des universités, Praticien hospitalier ; M.L.B. , Professeur des universités, Praticien hospitalier, Chef de service), du Département de Parasitologie (F.X.W., Docteur en médecine), Hôpital St André, Bordeaux, France et du Bureau médical (P.C., Docteur en médecine), Ambassade de France à Conackry, Guinée.*

• *Correspondance : D. MALVY, Service de Médecine Interne et des Maladies Tropicales, Hôpital Saint André, 1, rue Jean Burguet, F-33071 Bordeaux cedex • Fax : +33 (0)5 56 79 58 15 • e-mail : Denis.Malvy@crl.u-bordeaux2.fr •*

• *Article reçu le 2/11/2000, définitivement accepté le 8/10/2001.*

OBSERVATION

Mr C. est un Français caucasien âgé de 53 ans que l'exercice de sa profession de paysagiste a amené à séjourner en Guinée, Afrique de l'Ouest, où il participe à la création d'un terrain de golf aménagé à près de quarante kilomètres de la capitale Conakry, dans un environnement composé de galeries broussailleuses et de l'invariant éco-morphologique caractéristique de la mangrove guinéenne.

Interrompant son séjour au terme de huit semaines, il est amené à revenir en France dans le cadre d'un rapatriement sanitaire en mai 1997 pour la prise en charge d'un syndrome fébrile avec température désarticulée et absence de frissons. L'installation de ces signes généraux était rapide, en trois jours, et accompagnée de la constitution d'une lésion furonculoïde sus-malléolaire externe droite et d'une adénopathie inflammatoire du creux inguinal droit, puis complétée le lendemain par un deuxième élément du même type sur le dos du pied gauche (Fig. 1 et 2). Ces lésions étaient indolores, à peine prurigineuses. Le patient n'alléguait pas la notion de piqûres d'insectes au cours des précédentes semaines.

Ses antécédents personnels associent une hypertension artérielle modérée non traitée, une exogénose avec un syndrome métabolique (hyperlipidémie mixte et hyperuricémie) et un tabagisme estimé à 30 années-tabac.

A l'examen clinique, l'état général du patient semblait conservé, avec un poids corporel considéré stable de 72 Kg. La température était de 38,5°C. les deux lésions cutanées étaient retrouvées au niveau de la cheville droite et du pied gauche. Elles mesuraient respectivement 12 cm et 9 cm de diamètre. Elles apparaissaient indurées, érythémateuses et purpuriques. Il existait une adénopathie satellite inguinale droite supra centimétrique, sensible à la palpation, une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 15 cm et une splénomégalie de stade I de la classification de Hackett, un tremblement fin des extrémités et de nombreux angiomes stellaires. Le reste de l'examen clinique était non contributif.

L'hémogramme a mis en évidence une thrombopénie modérée et une leucopénie marquée. Il n'existait pas de syndrome inflammatoire ; la vitesse de sédimentation était à 13 mm à la première heure, l'électrophorèse des protides sériques, normale. L'échographie abdominale ne retrouvait que l'hépatomégalie et la splénomégalie homogènes.

Figure 2 - Plaque érythémateuse sur le pied gauche chez un homme de 53 ans avec trypanosomiase ouest-africaine.

L'examen sanguin à la recherche de parasites sanguicoles (état frais, après triple centrifugation ; puis goutte épaisse et frottis sanguin sans concentration) a contribué au diagnostic. Il a mis en évidence des formes trypomastigotes de *Trypanosoma brucei gambiense* (Fig. 3). L'examen du suc dermique était non contributif. La ponction lombaire, réalisée en vue du classement thérapeutique de la maladie, était discrètement traumatique, et la protéinorachie était à 0,93 g/l avec une numération cellulaire normale (moins de 1 élément par mm^3). L' examen du liquide céphalorachidien après centrifugation n'a pas retrouvé de trypanosomes. L'électroencéphalogramme de veille et de sommeil s'était avéré normal, de même que le scanner cérébral.

L'ensemble de ces arguments était en faveur du diagnostic de trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambiense* au stade extrêmement précoce d'invasion, avec deux trypanomes d'inoculation. Le tremblement des extrémités, l'hépatomégalie et la splénomégalie modérées ont été rapportés aux habitudes de consommation œnolique et à un sevrage récent.

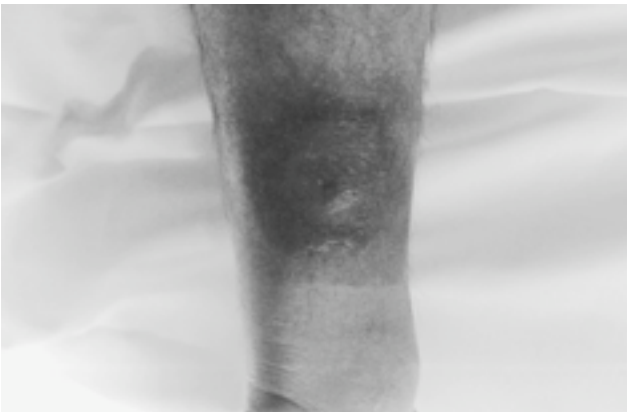

Figure 1 - Plaque érythémateuse de la cheville droite chez un homme de 53 ans avec trypanosomiase ouest-africaine.

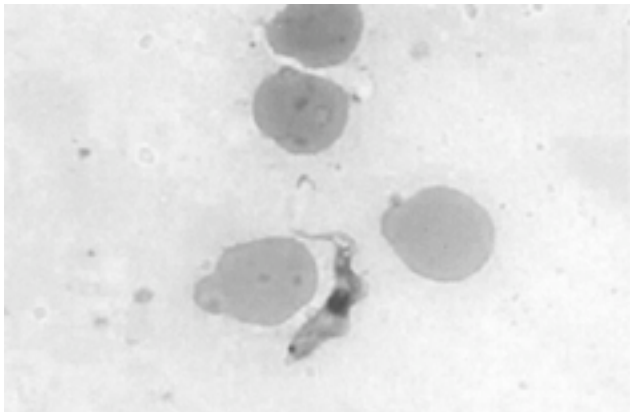

Figure 3 - Frottis sanguin réalisé chez un homme de 53 ans avec trypanosomiase ouest-africaine montrant un trypanosome.

Figure 4 - Lésion de la cheville droite, 7 jours après le début du traitement chez un homme de 53 ans avec trypanosomiase ouest-africaine.

L'examen neurologique réalisé avant la ponction lombaire n'avait pas trouvé les signes souvent discrets d'atteinte mésodiencéphalique fréquents dans la trypanosomiase même à la première phase lymphatico-sanguine de la maladie. Le traitement a été immédiatement initié avec l'administration de cinq perfusions intraveineuses de Pentacarinat® (iséthionate de pentamidine), à la posologie de 4 mg/Kg de poids corporel tous les 2 jours, soit une durée totale de traitement de 10 jours.

L'initiation du traitement a été suivie d'un pic fébrile et de plusieurs épisodes d'hypersudation. La clairance parasitaire a été courte, inférieure à 24 heures, puisque les recherches d'identification du parasite dans le sang et le suc dermique, par différentes techniques de concentration, de même que par le test d'inoculation de la souris ont été négatives dès le deuxième jour. Dans un deuxième temps au dixième jour, soit à la fin du traitement, la vitesse de sédimentation s'est élevée à 100 mm à la première heure, avec des valeurs circulantes augmentées pour l'IL6 et le récepteur soluble de l'IL2, respectivement à 52 ng/l et 3651 U/ml. De même, la séro-immunologie spécifique de la trypanosomiase par immunofluorescence s'est positivée avec un titre d'anticorps de classe IgG à 1/2500 et IgM à 1/50.

L'évolution clinique (Fig. 4) et parasitologique a été rapidement favorable, la diminution puis la disparition du taux des anticorps spécifiques circulants, plus progressive.

DISCUSSION

Cette observation autorise plusieurs éléments de discussion.

Une originalité sémiologique.

La trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambiense* recouvre aujourd'hui une réalité complexe. L'identification de chancre d'inoculation en rapport avec *Trypanosoma brucei gambiense* est rare avec une fréquence moyenne de 30 % dans les séries de petit effectif concernant des patients d'origine européenne (3, 4). Ces lésions sont décrites comme des nodules uniques indurés, érythémateux ou violacés, mesurant 5 à 15 cm de diamètre, de type furonculoïde, volontiers ulcérés et nécrotiques, avec ou sans adénopathie satellite. A la différence, les trypanomes sont plus fréquents au cours de l'infection par *Trypanosoma brucei rhodesiense* et ont été rapportés à une plus grande virulence du parasite (5). Ils apparaissent comme des nodules inflammatoires indurés mesurant 2 à 5 cm de diamètre, inaugurant l'apparition de la fièvre et de la parasitémie, et s'estompant en 2 à 3 semaines (6). La présentation séméiologique du cas, marquée par une forme de début brutal et bruyant, émaillée par l'identification de deux trypanomes, évoque un phénotype original de l'expression de la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambiense,* voisin de celui de la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma brucei rhodesiense.* L'aspect évolutif et la présence quasi-inaugurale de trypanomes pourrait témoigner de la variabilité de *Trypanosoma brucei gambiense* et d'une atteinte par un variant beaucoup plus pathogène que la variété classique du parasite, comme le suggèrent des données antérieures taxonomiques et de génétique concernant cet agent infectieux (7). Dans cette observation, à la multiplicité des lésions s'ajoute leur localisation au niveau des membres inférieurs. *Trypanosoma brucei gambiense,* répandu en Afrique de l'Ouest, est transmis par la mouche *Glossina palpalis,* dont le gîte localisé en savane ou près des points d'eau est marqué par son affinité pour les ambiances ombragées. De même, la morsure concerne habituellement des parties du corps non directement exposées à la lumière, telles que l'intérieur des cols de chemises ou l'échancrure des pantalons et autres vêtements.

Un constat épidémiologique.

La trypanosomiase humaine africaine a une distribution géographique non seulement exclusivement africaine, mais aussi limitée à la ceinture tropicale (14°N au 29°S), soit le tiers du continent. Historiquement, après avoir lourdement grevé le développement de l'Afrique centrale et de l'Est, cette parasitose a été contrôlée dans la plupart des pays concernés dans les années soixante avec l'usage de médicaments, d'insecticides et de méthodes de contrôle, ponctuant le résultat spectaculaire obtenu par le système mis en place dès 1926 par Eugène Jamot. Elle connaît une très grave recrudescence

Figure 5- Paysage de mangrove et aire de défrichage pour construction d'un terrain de golf, Conakry, Guinée.

et est désormais une maladie ré-émergente, jusqu'alors électivement localisée ou reconnue dans des foyers dits historiques.

La région où ce patient a contracté cette parasitose est connue comme l'archétype du foyer de mangrove et cet événement est révélateur de la réunion de l'ensemble des conditions suffisantes à l'infection. La trypanosomiase humaine africaine est malheureusement en recrudescence depuis quelques années dans le contexte géographique où ce patient a été infecté. De 100 à 200 cas sont régulièrement notifiés chaque année, dépistés passivement, en provenance de l'ensemble du pays, mais essentiellement de la mangrove littorale. Ce contexte est malheureusement marqué par un grand dénuement en vue du contrôle du phénomène, comme peuvent le refléter la pauvreté des moyens attribués au programme national de lutte contre la trypanosomiase humaine africaine, la rareté des campagnes de dépistage/traitement, ou encore l'état des locaux attribués au dit programme, situés à Dubréka, en zone de mangrove. L'absence de données facilement disponibles sur le sujet aurait sans doute à tort pu faire considérer l'événement rapporté ici comme révélateur d'un néo-foyer.

Les conditions extrêmement restrictives déterminant cette recrudescence dont le cas présenté ici est le témoin semblent avoir été rassemblées. Les données du complexe pathogène de *Trypanosoma brucei gambiense* sont les suivantes :

- le réservoir principal de *Trypanosoma brucei gambiense* reste l'homme. La glossine qui transmet par morsure à l'homme la parasitose n'est pas un bon vecteur ; c'est à défaut de cible animale que la glossine se reporte volontiers sur l'homme (5, 8). Les deux sexes sont hématophages, mais 3 à 10 % seulement s'avèrent transmetteurs du trypanosome. Le gîte du vecteur est un biotope végétal ombragé regroupant les contreforts des forêts tropicales denses, la broussaille de la savane arborée ou ici les phytocénoses de mangrove liée à un écosystème habituellement littoral de racines-échasses en milieu peu affermi, lieu de multiplication et de vie des glossines ;

- le défrichage de ce gîte-réservoir (Fig. 5) en vue de l'aménagement du terrain de golf a pu fournir l'aire d'attaque autorisant l'envol diurne et le champ de 150 à 200 m de vision nécessaires à la piqûre de la glossine (9). A cet effet, la prévention des piqûres par la disposition de pièges à glossines, parmi lesquels figurent les pièges de Challier et Laveissière, de forme biconique en tissus sombres bleus et noirs imprégnés d'insecticides et placés dans les lieux ainsi dégagés et ensoleillés aurait été une aide des plus efficaces (10) ;

- l'émergence de la transmission de *Trypanosoma brucei gambiense* implique une densité humaine ou un mouvement de population provenant de foyers ruraux de trypanosomiase, constituant un réservoir efficace (11). Cette condition semble ici avoir été remplie ou peut-être renforcée par l'embauche de travailleurs immigrés ruraux préposés au chantier. Une surveillance active, à l'image de celles qui pourraient à une autre échelle remettre sur pied des programmes de luttes spécifiques cohérents, aurait ici pu concerner la recherche active et le traitement des cas chez les autochtones ou les migrants. La mise au point de la technique du CATT (Card Agglutination Trypanosomiasis Test) permet un diagnostic sérologique de la trypanosomiase à *Trypanosoma brucei gambiense* et rend possible un tri rapide des personnes sur le terrain, en vue de l'examen clinique approfondi des sujets CATT positifs et rechercher les parasites dans le suc ganglionnaire et le sang selon les méthodes éprouvées (12).

Un troisième facteur nécessaire à la piqûre est la régularité de la fréquentation par l'homme des aires d'attaque de la glossine, condition expérimentée par ce patient.

Dans le contexte de la ré-émergence ou de la recrudescence des foyers de la maladie du sommeil, le tropicaliste se doit de constater la relative limite de la présentation classique en deux stades distincts de cette dernière, sur le terrain et en particulier en pathologie d'importation. Cette approche didactique a pu fournir un repère en terme de classification des malades en stades qui au delà de l'appréhension de l'histoire naturelle de cette parasitose, d'évolution fatale en l'absence de traitement, ont surtout servi de critères de décision thérapeutique. A l'énoncé ambigu de stades sous-entendant une description du processus évolutif de la maladie, a été juxtaposé le critère biologique, bien peu spécifique, de définition de la deuxième phase du point de vue thérapeutique. Le diagnostic de cette phase est lié à la sanction de l'administration du produit de référence, le mélarsoprol (Arsobal®) à la toxicité élevée et peu acceptable, conduisant à 5 à 10 % d'encéphalopathies en règle mortelles et à des taux d'échec alarmants (13). Ce critère (leucocytorachie supérieure à 5 éléments par microlitre ou protéinorachie supérieure à 0,37 g/l chez le sujet porteur de trypanosome dans le sang et/ou une adénopathie) a été clairement remis en question, si l'on en juge par exemple d'après l'efficacité du traitement par la pentamidine chez des patients classables dans le deuxième stade thérapeutique (8, 14).

A l'heure de la mise au point et à disposition de trypanocides actifs et peu toxiques, s'impose plutôt un abord séméiologique vigilant visant à évoquer et rechercher cette étiologie chez le patient séjournant en zone d'endémie (autochtone, expatrié ou voyageur) et ayant un point d'appel ou une présentation quelquefois pauvre ou déroutante (15). C'est le cas d'une organomégalie fébrile, d'une

altération de l'état général, d'un signe d'atteinte neurologique centrale ou périphérique, ou encore de manifestations dermatologiques. En plus du trypanome, d'autres lésions cutanées peuvent dans 10 à 20 % des cas être observées. Ainsi, les trypanides sont des placards érythémateux et polycycliques siégeant sur le tronc et la racine des membres. Ils complètent un tableau associant fièvre, altération de l'état général, adénopathies mobiles et indolores, hépatomégalie et splénomégalie (8).

CONCLUSION

L'observation rapportée ici rappelle que le sujet européen, voyageur ou expatrié en Afrique intertropicale peut être atteint de trypanosomiase, que ce diagnostic doit être évoqué devant les signes des différentes présentations de la maladie, même s'il n'a pas séjourné dans un foyer épidémiologique repéré. Il peut ainsi servir de sentinelle involontaire de la présence ou l'arrivée d'un agent infectieux dans une communauté ou dans un contexte où des facteurs de modifications environnementales et de mouvements migratoires de groupes humains créent les conditions suffisantes à l'émergence, la ré-émergence ou la recrudescence de pathologies infectieuses tropicales (15-17) ■

REFERENCES

1 - LUCCHINA L.C., WILSON M.E., DRAKE L.A. - Dermatology and the recently returned traveler : infectious diseases with dermatologic manifestations. *Int. J. Dermatol.* 1997 ; **36** : 167-181.

2 - BARRET M.P. - The fall and rise of sleeping sickness. *Lancet* 1999 ; **353** : 1113-1114.

3 - DUGGAN A.J., HUTCHINSON M.P. - Sleeping sickness in Europeans : a review of 109 cases. *J. Trop. Med. Hyg.* 1966 ; **69** : 124-131.

4 - IBORRA C., DANIS M., BRICAIRE F., CAUMES E. - A traveler returning from Central Africa with fever and skin lesion. *Clin. Inf. Dis.* 1999 ; **28** : 679-680.

5 - DUMAS M., BISSER J. - Clinical aspects of human African trypanosomiasis (Chapter 13). In « DUMAS M., BOUTEILLE B., BUQUET A. - Progress in human African Trypanosomiasis, sleeping sickness ». Springler-Verlag ed., Paris, 1999, pp 215-233.

6 - GEAR J.H., MILLER G.B. - The clinical manifestations of Rhodesian trypanosomiasis : an account of cases contracted in the Okavango swamps of Botswana. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1986 ; **35** : 1146-1152.

7 - TRUC P., TIBAYRENC M. - Population genetics of *Trypanosoma brucei* in central Africa: taxonomic and epidemiological significance. *Parasitology* 1993 ; **106** : 137-149.

8 - LE BRAS M., MALVY D., RECEVEUR M.C. - Trypanosomiase humaine africaine. *Encycl. Med. Chir. - AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine* (4-1320). Elsevier ed., Paris, 1999, 3p.

9 - STANGHELLINI P.A., CAMPO S., SICARD J.M. - Rôle des facteurs environnementaux dans la recrudescence actuelle de la trypanosomiase humaine africaine. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1994 ; **87** : 303-306.

10 - CHALLIER A., LAVEISSIERE C. - La lutte contre les vecteurs de la maladie du sommeil à *Trypanosomia gambiense Dutton. Med. Trop.* 1978 ; **38** : 697-703.

11 - BOUTEILLE B., DUMAS M. - La trypanosomose humaine africaine : les défis à relever pour une maladie réemergente. *Med. Trop.* 1999 ; **59 Suppl.** : 20 S-24 S.

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

13 - 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.

14 - VAN NIEUWENHAVE S. - Present strategies in the treatment of human African trypanosomiasis (Chapter 15). In « DUMAS M., BOUTEILLE B., BUGUET A. - Progress in human African trypanosomiasis, sleeping sickness ». Springer-Verlag ed., Paris, 1999, pp 253-280.

15 - JELINEK T., BISOFFI Z., BONNAZZI L. et Coll. - TropnetEurop : outbreak of African trypanosomiasis among travellers to the Seregenti National Park in Tanzania. 7th Conference of the International Society of Travel Medicine (CISTM7). May 27-31, 2001, Innsbruck, Austria. Book of abstracts. Abstract FC 05.06, p 89.

16 - CETRON N., KEYSTONE J., SHLIM D., STEFFEN R. - Travelers' health. *Emerg. Infect. Dis.* 1998 ; **4** : 405-407.

17 - GUBLER D.J. - Resurgent vector-borne diseases as a global health problem. *Emerg. Infect. Dis.* 1998 ; **4** : 442-450.

Université de la Méditerranée – Faculté de Médecine de Marseille

Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées

DIPLOME UNIVERSITAIRE

« MEDECINE ET SANTE PUBLIQUE TROPICALE»
2002

Pour tous renseignements , s'adresser à :

IMTSSA, Bureau des Etudes, BP 46
13998 MARSEILLE ARMEES
Tél : 04 91 15 01 05/09 • Fax: 04 91 59 44 77 • E-mail : imtssa@wanadoo.fr