

30 JAN. 1996

O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire

N° : 43752

Cote : B ex 1.

## Trypanosomoses africaines

**J.P. DUTEURTRE**

Les trypanosomoses africaines, encore appelées maladie du sommeil, montrent une recrudescence alarmante dans la plupart des anciens foyers historiques, surtout en Afrique Centrale et de l'Est. Le relâchement de la surveillance épidémiologique et des contrôles en est certainement en grande partie responsable bien que l'hypothèse d'un éventuel « génie épidémique » du trypanosome responsable de recrudescences cycliques de la maladie mérite d'être considéré.

**F. NOIREAU**

De grands progrès ont été réalisés ces dernières années dans le domaine du diagnostic et du dépistage [19] qui ne posent plus maintenant de problèmes majeurs sur le terrain. Si quelques espoirs apparaissent dans l'avenir pour le traitement, celui-ci reste néanmoins difficile et repose encore sur des médicaments de toxicité élevée.

**J.L. FREZIL**

Avant d'aborder ce sujet, un bref rappel sera fait sur l'épidémiologie, la clinique et le diagnostic des trypanosomoses dont l'évolution sans traitement est imprévisible mais certainement fatale à long terme. Ensuite seront évoqués les divers outils et stratégies de lutte actuellement disponibles.

### Rappel épidémiologique

– Les trypanosomoses humaines africaines sont dues à deux sous-espèces de trypanosomes appartenant au sous-genre *Trypanozoon* : *Trypanosoma brucei gambiense* et *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Ce sont des protozoaires flagellés de 15 à 40 µm de long et possédant un kinétoplaste et une membrane ondulante. Les trypanosomes envahissent l'espace extracellulaire de l'organisme (sang et système lymphatique puis système nerveux central).

– A côté du réservoir humain, il existe un réservoir animal certain pour *T.b. rhodesiense* (en particulier les antilopes) et possible pour *T.b. gambiense* (animaux domestiques en Afrique de l'Ouest).

La transmission du parasite d'homme à homme ou d'animal à homme est assurée par des insectes diptères hématophages du genre *Glossina*. Le taux d'infection des glossines ou tsé-tsé est très faible (souvent moins de un pour mille) et le degré d'anthropophilie des mouches variable selon les espèces. A côté de la transmission cyclique par les glossines peut survenir une transmission par transfusion, par accident de laboratoire et exceptionnellement congénitale. Enfin, le groupement des malades par case observé en Afrique Centrale ne permet pas d'éliminer la possibilité d'une éventuelle transmission mécanique par d'autres insectes que les glossines [8].

**J.P. DUTEURTRE.** – Médecin Epidémiologiste, Programme de lutte contre la trypanosomose au Congo.

**F. NOIREAU.** – Médecin Epidémiologiste, Chargé de recherches de l'ORSTOM.

**J.L. FREZIL.** – Parasitologiste, Directeur de recherches de l'ORSTOM.

Toute référence à cet article doit porter la mention : DUTEURTRE J.P., NOIREAU F. et FREZIL J.L. – Trypanosomoses africaines. – Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Thérapeutique, 25070 A<sup>10</sup>, 3-1986, 6 p.

– La maladie du sommeil sévit le plus souvent par foyers dans la région intertropicale de l'Afrique [16] entre le 15° degré de latitude nord et le 15° degré de latitude sud. La population à risque est estimée à 50 millions de personnes. La forme due à *T.b. gambiense* se rencontre en Afrique de l'Ouest et Centrale.

La trypanosomose à *T.b. rhodesiense* sévit dans plusieurs pays d'Afrique de l'Est.

### Rappel clinique et diagnostic

Sur le plan anatomopathologique, les trypanosomoses humaines africaines se caractérisent par une infiltration cellulaire périvasculaire généralisée.

**Forme chronique à *T.b. gambiense*** [10, 12, 15]. La piqûre d'une glossine infectée peut parfois provoquer une réaction inflammatoire locale appelée trypanome ou chancre d'inoculation. Cette lésion disparaît spontanément en deux ou trois semaines. En fait, elle est rarement observée sur le terrain. La période d'incubation qui suit est très variable (de quelques jours à plusieurs années). L'évolution ultérieure de la maladie est classiquement différenciée en stades ou périodes. Cette classification est pratique pour la décision thérapeutique mais contestable sur le plan de l'histoire naturelle de la maladie.

• **Stade précoce.** C'est la phase de dissémination lymphatico-sanguine des trypanosomes. Les manifestations cliniques sont d'intensité très variable : fièvre rémittente, adénopathies, prurit, céphalées, oedèmes, trypanides et altération plus ou moins prononcée de l'état général. A ce stade, la certitude du diagnostic est fréquemment apportée par la mise en évidence du parasite dans le suc ganglionnaire (examen à l'état frais) ou dans le sang (examen après centrifugation en tube capillaire, filtration sur colonne échangeuse d'ions). Ces deux dernières techniques peuvent maintenant

être appliquées sur le terrain. Dans la plupart des cas, les trypanosomes ne sont pas retrouvés dans un liquide céphalorachidien sans perturbations cytochimiques. Le dépistage sérologique des malades utilise la réaction d'immunofluorescence indirecte (méthode de référence) et plusieurs tests préconisés par l'O.M.S.: le test d'agglutination sur carte (C.A.T.T.) et le Celloghost.

• **Stade tardif.** Le liquide céphalorachidien est perturbé: protéines totales supérieures à 25 mg% (méthode de Sicard-Cantaloube) et nombre de cellules supérieur à 5/mm<sup>3</sup>. Il réagit positivement à l'immunofluorescence indirecte et le trypanosome y est fréquemment mis en évidence. En plus des signes cliniques du stade précoce, le malade souffre de troubles moteurs, sensitifs et psychiques. En l'absence de traitement, il évolue à plus ou moins long terme vers la mort.

**Forme aiguë à *T.b. rhodesiense*.** Elle se caractérise par un syndrome infectieux sévère avec altération de l'état général prononcée. Non traitée, elle est rapidement fatale. La confirmation parasitologique est généralement facile.

**Forme dite trypanotolérante** [8]. Mise en évidence le plus souvent par la sérologie, la symptomatologie clinique est très discrète. Cette forme est assez fréquemment rencontrée en Afrique Centrale et ces porteurs sains constituent un « réservoir de virus » contre lequel il est difficile de lutter sans dépistage sérologique exhaustif.

### Médicaments à visée trypanocide

Depuis la découverte, en 1947, du mélarsoprol par FRIEDHEIM, la chimiothérapie de la maladie du sommeil a peu évolué et ce composé reste la thérapeutique de base. Cependant certaines molécules actuellement en expérimentation semblent prometteuses [13].

#### Suramine (Moranyl®)

La suramine est un dérivé de l'urée agissant sur le trypanosome par inhibition enzymatique.

**Présentation:** ampoule de 1 g de poudre à mettre extemporanément en solution à 10 % dans de l'eau distillée.

**Voie d'administration:** habituellement intraveineuse, car la voie intramusculaire est douloureuse.

**Posologie.** La première semaine, doses progressives de 5, 10 et 20 mg/kg/injection (tous les 2 ou 3 jours). Puis 1 injection hebdomadaire (20 mg/kg) pendant cinq semaines sans dépasser 1 g. Chez l'enfant, la posologie est identique.

**Toxicité.** Réaction d'hypersensibilité immédiate pouvant se traduire par une poussée fébrile, une éruption, des arthralgies et parfois des neuropathies périphériques. Un collapsus avec coma est exceptionnellement observé. Il est bon de tester la tolérance du malade par une injection initiale de 0,1 g de produit, surtout en cas d'une filariose associée. Néphrotoxicité avec protéinurie transitoire. Celle-ci est systématiquement recherchée avant toute injection et sa présence fait différer le traitement.

**Indications.** Efficace seulement dans les formes précoces de la maladie, c'est le traitement de choix pour la trypanosomose à *T.b. rhodesiense*. La suramine est également active sur *T.b. gambiense*.

#### Diamidines

Elles agissent par interaction avec les acides nucléiques du kinétoplaste des trypanosomes.

• **La pentamidine (Lomidine®)**

**Présentation:** ampoule de 3 ml contenant 40 mg/ml de produit actif (solution à 4 %).

**Voie d'administration:** intramusculaire profonde.

**Posologie:** 4 mg/kg soit 1 ml pour 10 kg de poids sans dépasser 300 mg par injection (7,5 ml). Cure de 7 injections espacées de 24 ou 48 heures.

**Toxicité.** L'injection est douloureuse et peut se compliquer d'une impotence fonctionnelle transitoire. Le risque de lipothymie et de collapsus fait pratiquer l'injection sur un

malade à jeun, couché et restant allongé une heure après l'injection. Une hypoglycémie immédiate peut parfois être observée. Ces troubles cèdent à l'administration d'antihistaminiques, de vasopresseurs et de sérum glucosé hypertonique qui doivent être immédiatement disponibles. Exceptionnellement ont été signalés des diabètes et des néphropathies transitoires.

**Contre-indications:** grossesse (risque d'avortement), enfants de moins d'un an, sujet cachectique.

**Indications.** Ne passant pas la barrière méningée, la pentamidine n'est utilisée que dans la trypanosomose à *T.b. gambiense* en phase lymphatico-sanguine. Toutefois, au stade tardif, une injection unique dite injection stérilisante peut précéder le traitement au mélarsoprol. L'utilisation de la pentamidine comme traitement curatif n'est pas recommandée dans les foyers qui seraient encore soumis à une chimioprophylaxie par ce produit. Cette chimioprophylaxie est d'ailleurs de plus en plus remise en question. Elle se pratique par une injection à 4 mg/kg en rythme semestriel.

• **L'acéturate de diminazène (Bérénil®).** Ce produit est d'usage vétérinaire. Il ne présente pas d'avantage particulier par rapport à la pentamidine. Sa toxicité (néphropathie, polynévrites) n'a jamais fait l'objet d'évaluation contrôlée chez l'homme, ce qui limite ses indications. Il s'administre par voie intramusculaire à raison de 2 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours consécutifs.

#### Arsenicaux

##### Arsenicaux pentavalents

Du fait de leur toxicité, ces dérivés arsenicaux sont actuellement abandonnés au profit des arsenicaux trivalents. La glyphénarsine (Tryparsamide®) n'est d'ailleurs plus commercialisée.

##### Arsenicaux trivalents

Différents mécanismes expliquent leur mode d'action: inactivations enzymatiques au niveau des groupes thiols libres avec retentissement sur le métabolisme glucidique et le système d'oxydoréduction du trypanosome.

• **Le mélarsoprol (Mel B, Arsobal®).** Ce composé découvert par FRIEDHEIM en 1947 [9] reste actuellement le médicament de référence de la trypanosomose africaine. Sa formule associe le mélarsenoxyde et le BAL. Il diffuse dans tout l'organisme, y compris le système nerveux central. Son activité est remarquable à tous les stades de la maladie mais le nombre de malades réfractaires à ce produit serait en augmentation, en particulier en Afrique Centrale.

**Présentation:** le mélarsoprol est disponible sous forme d'une solution à 3,6 % de propylène glycol (36 mg par ml).

**Voie d'administration:** injection directe lente par voie intraveineuse stricte, toute fuite dans le tissu sous-cutané entraînant une nécrose. On utilise des aiguilles et des seringues sèches stérilisées au Poupinel.

**Posologie:** 3,6 mg/kg/injection ou 1 ml/10 kg de poids sans dépasser 5 ml par jour. Il est fait une injection quotidienne pendant 3 jours consécutifs. Selon le stade, cette série peut être répétée jusqu'à 3 fois avec un intervalle obligatoire d'au moins une semaine. Pour la trypanosomose à *T.b. rhodesiense*, les doses doivent être progressives sur les 2 premières séries.

**Précautions:** le malade est hospitalisé pendant toute la durée du traitement avec une phase préparatoire qui permet d'améliorer son état général: traitement des infections intercurrentes, déparasitage systématique, correction de l'anémie, vitaminothérapie large, régime hyperprotidique et sans alcool. Une corticothérapie systématique est en règle instituée (prednisone 1 mg/kg/jour) bien que son efficacité dans la prévention des accidents du mélarsoprol ne soit pas prouvée [7]. Dans le même but, une prescription d'antihistaminiques peut être adjointe.

**Toxicité.** Si l'Arsobal® est actuellement le trypanocide le plus utilisé, il est aussi le plus toxique [20].

**Incidents à la première injection :** fièvre, malaise, nausées et vertiges. Ils disparaissent rapidement et ne nécessitent pas l'interruption du traitement. Accidents lors des injections suivantes (3<sup>e</sup> injection ou début de 2<sup>e</sup> série) : fièvre, frissons, vomissements, diarrhée, oligurie et syndrome hémorragique. Ils sont en général sans gravité mais imposent l'arrêt du traitement et son report.

**Accident grave :** l'encéphalopathie arsenicale. Elle s'observe dans au moins 2 % des traitements au mélarsoprol. Sa survenue est imprévisible avec cependant un maximum de fréquence entre le 6<sup>e</sup> et le 8<sup>e</sup> jour du traitement. De début habituellement brutal, elle se caractérise par des céphalées intenses avec vomissements et vertiges, suivies rapidement de convulsions et d'une obnubilation allant jusqu'au coma. L'évolution est le plus souvent fatale mais la prescription d'adrénaline [22] en plus des mesures habituelles de réanimation semble améliorer considérablement le pronostic de ces encéphalopathies. L'adrénaline est donnée à raison de 0,5 mg à 1 mg sous-cutané toutes les 2 ou 3 heures suivant l'évolution clinique. Le british anti lewisite (B.A.L.) est de plus en plus délaissé du fait de son peu d'efficacité. Il peut être prescrit à la dose de 1/3 de ml pour 10 kg de poids sans dépasser 2 ml par injection ; pour les deux premiers jours une injection toutes les 4 heures, le troisième jour une injection toutes les 6 heures et du quatrième au huitième jour une injection toutes les 12 heures. Une antibiothérapie à la pénicilline est fréquemment associée. Son intérêt est très discutable. L'O.M.S. étudie actuellement un protocole utilisant des doses réduites de mélarsoprol (1,8 mg/kg/j) qui garderaient leur efficacité avec cependant une diminution des effets toxiques.

**Accidents tardifs.** Ils peuvent survenir 20 à 30 jours après le traitement. Eczéma, érythrodermie, diarrhée et neuropathies périphériques ont été décrits.

**Indications :** le mélarsoprol est actuellement le trypanocide le plus actif, tant en phase précoce qu'en phase évoluée des 2 trypanosomoses africaines.

- En phase précoce : une seule série de 3 injections est en règle suffisante. Certains auteurs, le préférant à la pentamidine, le prescrivent systématiquement dès cette phase.

- En phase tardive : c'est, encore actuellement, le traitement obligatoire. On prescrit 1 à 3 séries de 3 injections selon le degré d'altération du liquide céphalo-rachidien (protocole de NEUJEAN). La cure de 4 séries est réservée aux malades déjà traités et rechutés. Certains auteurs, du fait des problèmes de résistance ou de malades réfractaires au mélarsoprol, prescrivent d'emblée 3 séries à la moindre altération du L.C.R. Une telle attitude est aussi recommandée avec la trypanosomose à *T.b. rhodesiense*.

• **Autres arsenicaux trivalents**

Trois composés (mélarsen-oxyde, mélarsonyl potassique et Mel D), bien qu'actifs sur le trypanosome, sont abandonnés du fait de leur haute toxicité.

**Antimoniés (MSb, MSbE)**

Ils ne sont plus du tout utilisés en raison de leur faible activité trypanocide et de leur toxicité.

**Nitrofuranes**

L'utilisation de ces dérivés, malgré leur toxicité, est une alternative possible dans les cas d'échec au traitement par le mélarsoprol.

• **Le nitrofurazone ou furaltadone (Furacine®).** Présenté en comprimé de 500 mg, il s'administre per os à raison de 30 mg/kg/j en 3 prises. Trois cures de 7 jours sont faites à une semaine d'intervalle. Les incidents observés sont à type de céphalées, nausées, vomissements mais la complication majeure reste l'accès hémolytique aigu chez les sujets déficitaires

en glucose 6 phosphatase déshydrogénase (G6PD), déficit souvent rencontré en Afrique Noire. La survenue fréquente de polynévrites fait systématiquement prescrire une vitaminothérapie de type B1.

• **La lévofuraltadone (Altafur®).** Ce dérivé voisin serait sensiblement moins toxique. D'administration soit orale (comprimé à 200 mg), soit intraveineuse (ampoule à 500 mg), la cure dure 1 à 2 semaines avec une posologie de 20 à 30 mg/kg en 3 prises quotidiennes. La toxicité se rapproche de celle de la furaltadone à laquelle s'ajoute un effet antabuse.

• **Le nifurtimox (Lampit®).** Utilisé avec succès dans le traitement du stade aigu de la trypanosomose américaine ou maladie de Chagas, le nifurtimox a maintenant montré une efficacité certaine dans le traitement de la trypanosomose africaine à *T.b. gambiense* en phase neuroméningée et résistante au mélarsoprol [11, 14]. Toutefois, des études sur un plus grand nombre de patients ainsi que sur son action par rapport à *T.b. rhodesiense* doivent être poursuivies. La posologie utilisée jusqu'à présent est de 12,5 à 15 mg/kg en 3 prises orales quotidiennes pendant 60 à 90 jours. Le nifurtimox semble bien toléré. Les convulsions et les troubles psychiques qui ont été rapportés ne semblent pas liés directement au traitement.

**Médicament en expérimentation : le D.F.M.O.**

Ce produit anticancéreux, le difluorométhyl-ornithine, a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la trypanosomose à *T.b. gambiense* en 2<sup>e</sup> période [5, 23]. Son évaluation sur des séries importantes de malades est en cours selon un protocole strict fixé par le fabricant. Son mécanisme d'action se situe au niveau de la synthèse des acides aminés par inhibition de l'ornithine-décarboxylase entraînant une chute du taux de polyamine des trypanosomes. La présentation est en ampoule de 20 ml à 2 g (100 mg/ml) pour l'administration intraveineuse et sous forme de sachet contenant 1 g de poudre pour la voie orale. Le protocole d'administration est assez lourd et réservé aux services hospitaliers bien équipés. Pendant les 14 premiers jours : perfusion toutes les 6 heures à raison de 100 mg/kg (400 mg/kg/jour). Pendant les 21 jours suivants : 75 mg/kg per os toutes les 6 heures (300 mg/kg/jour). Une surveillance clinique et biologique doit être assurée, non seulement pour la trypanosomose mais aussi pour les effets toxiques secondaires. Ceux-ci peuvent se traduire par des douleurs abdominales avec diarrhée, une anémie, une thrombocytopenie et une baisse de l'acuité auditive. Tous ces signes sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution des doses de D.F.M.O. L'indication majeure du D.F.M.O. est le traitement des malades ayant subi plusieurs cures de mélarsoprol sans succès. Cette indication pourrait maintenant être élargie à tout malade en 2<sup>e</sup> période avérée. Les données sont à ce jour insuffisantes pour préconiser son emploi dans la trypanosomose à *T.b. rhodesiense*. Le suivi des malades qui doit porter sur 2 à 3 ans ne nous donne pas encore un recul suffisant pour un jugement à long terme mais le DFMO apparaît par rapport au mélarsoprol comme une alternative très prometteuse par son efficacité et sa faible toxicité. La difficulté d'administration devrait pouvoir être résolue par la mise au point de composés proches.

En pratique, nous retiendrons deux trypanocides actifs seulement au stade précoce : la suramine (Moranyl®) pour *T.b. rhodesiense*, la pentamidine (Lomidine®) pour *T.b. gambiense* et un trypanocide majeur actif sur tous les stades : le mélarsoprol (Arsobal®).  
Malgré les progrès de ces dernières années, les autres trypanocides restent réservés aux échecs des traitements précédents (tableau I).

**Conduite du traitement**

Les schémas thérapeutiques diffèrent selon la sous-espèce de trypanosome en cause et le stade de l'affection [2, 3, 6].

**Trypanosomose à *T.b. gambiense***

• **Stade précoce.** La pentamidine est le traitement de choix.

Médicament	Voie d'administration	Posologie mg/kg/j	Indications					
			Trypanosomose à <i>T.b. gambiense</i>			Trypanosomose à <i>T.b. rhodesiense</i>		
			1 <sup>re</sup> période	2 <sup>e</sup> période	Rechute	1 <sup>re</sup> période	2 <sup>e</sup> période	Rechute
suramine	IV	20				7 inject.	2 inject. stérilisantes	
pentamidine	IM	4	7 inject.	1 inject. stérilisante		ou		
mélarsoprol	IV	3,6	ou 1 série de 3 inject.	1 à 3 séries de 3 injections	4 séries de 3 injections	1 série de 3 inject.	3 séries de 3 inject.	4 séries de 3 inject.
nitrofurazone	per os	30			+			+
lévo-furaltadone	per os	20 à 30			+			+
nifurtimox	per os	12,5 à 15			++			?
DFMO	IV	400		en expérimentation	++			?
	puis per os	300						

Tableau I. - Indications des principaux trypanocides actuels.

Elle est prescrite en cure de 7 injections. Les contrôles après traitement sont indispensables afin de s'assurer de la guérison et de ne pas laisser évoluer à bas bruit une trypanosomose décapitée. Certains thérapeutes prescrivent dès ce stade une cure de 3 injections de mélarsoprol espacées de 24 heures. Cette attitude doit être nuancée par la survenue toujours possible d'une encéphalopathie arsenicale. A ce stade de la maladie, la corticothérapie n'est pas nécessaire, excepté en cas d'utilisation de l'Arsobal®.

• *Stade tardif.* Le mélarsoprol (Arsobal®) doit obligatoirement être utilisé en première intention. Une à trois séries de 3 injections sont nécessaires, chacune à au moins 8 jours d'intervalle. Cette cure peut être précédée d'une injection dite stérilisante de pentamidine. Le protocole de NEUJEAN [17] adapte le nombre de séries au nombre de cellules dans le liquide céphalo-rachidien :

- moins de 20 cellules par mm<sup>3</sup> : 1 seule série ;
- de 20 à 100 cellules par mm<sup>3</sup> : 2 séries ;
- plus de 100 cellules par mm<sup>3</sup> : 3 séries.

Un autre protocole préconise l'administration systématique de 3 séries. La corticothérapie est associée à l'Arsobal®. Elle débute 8 jours avant la cure arsenicale et se poursuit durant toute la durée du traitement (prednisone : 1 mg/kg/j la première semaine, 0,75 mg/kg/j la 2<sup>e</sup> semaine et 0,5 mg/kg/j les semaines suivantes). Un antihistaminique peut aussi être adjoint simultanément à l'Arsobal®.

• *En cas de rechute* biologiquement et parasitologiquement confirmée, le mélarsoprol peut être prescrit de nouveau à raison de 4 séries. Cependant ce second traitement est le plus souvent voué à l'échec. Récemment, des cas réfractaires à l'Arsobal® ont été traités par le difluorométhyl-ornithine (DFMO) et le nifurtimox avec succès. Les résultats préliminaires semblent indiquer que ces produits constituent une alternative très prometteuse au mélarsoprol.

• *Phase terminale d'encéphalopathie démyélinisante.* A ce stade de l'affection le traitement antiparasitaire n'a plus aucune action sur les lésions auto-immunes de la trypanosomose. On ne peut qu'espérer retarder l'issue fatale par un traitement symptomatique : corticothérapie à des doses élevées et immunosuppresseurs, maintien des grandes fonctions de l'organisme, rééquilibre hydroélectrolytique et nutritionnel, traitement sédatif et anticonvulsivant.

• *Cas des suspects immunologiques.* Toute réaction positive à la sérologie doit être suivie de recherches parasitologiques poussées. Cependant, il s'avère que chez un certain nombre de ces suspects le parasite n'est pas mis en évidence. Dans

ce cas, l'attitude thérapeutique dépend de l'état du liquide céphalo-rachidien. Si celui-ci est perturbé cytochimiquement et présente une réaction positive à l'immunofluorescence indirecte, on considère le patient comme réellement trypanosomé et au second stade. L'Arsobal® est alors indiqué. Lorsque le liquide céphalo-rachidien est normal et que les tests sérologiques restent positifs, les suspects sont traités par la Lomidine® et soumis à une surveillance prolongée.

*Trypanosomose à T.b. rhodesiense* [1, 4]

• *Stade précoce.* La suramine est indiquée à doses croissantes, la dose efficace (20 mg/kg/j) étant atteinte à la troisième injection. La série comporte 7 injections réparties sur une durée d'un mois. Un autre protocole recommande dès ce stade une cure de 3 injections de mélarsoprol. La corticothérapie et les antihistaminiques sont associés pour prévenir les accidents du MelB.

• *Stade tardif.* L'Arsobal® s'impose à doses très progressives (première injection à 1,8 mg/kg) [21]. Trois séries de trois injections sont nécessaires. Le traitement arsenical gagne à être précédé par 2 injections de suramine (5 puis 10 mg/kg). Les corticoïdes et les antihistaminiques sont prescrits selon un protocole identique à la trypanosomose à *T.b. gambiense*.

• *Les rechutes* sont fréquemment observées [18]. Un second traitement à l'Arsobal® peut être tenté mais les fréquents échecs lui font préférer l'utilisation des nitrofuranes. Dans cette indication, le DFMO n'en est qu'au stade expérimental.

*Surveillance des malades traités*

Les contrôles doivent être effectués durant une période de 3 ans après la cure, avant de considérer le malade comme guéri. La surveillance est clinique, parasitologique, biologique et immunologique. Elle est effectuée à 1 mois, 3 mois, 6 mois puis tous les 6 mois pour s'assurer de la disparition des trypanosomes et de la régression des anticorps spécifiques. Avant de considérer un échec du traitement ou une rechute, une recontamination doit d'abord être écartée (tableau II).

*Stratégie de lutte*

La stratégie de lutte contre la maladie du sommeil se doit dorénavant d'être intégrée. La lutte doit porter simultanément

Stade précoce		
Jour de Traitement	T.b. gambiense	T.b. rhodesiense
1	pentamidine 4 mg/kg	suramine 5 mg/kg
2	id	
3	id	suramine 10 mg/kg
4	id	
5	id	suramine 20 mg/kg
6	id	
7	id	
11		suramine 20 mg/kg
17		suramine 20 mg/kg
23		suramine 20 mg/kg
30		suramine 20 mg/kg

Stade tardif			
Jour de trail.	T.b. gambiense	T.b. rhodesiense	Dans les 2 cas
1	pentamidine 4 mg/kg	suramine 5 mg/kg	prednisone 1 mg/kg/j. 1 <sup>re</sup> semaine
3		suramine 10 mg/kg	
5	mélarsoprol 3,6 mg/kg (5 ml)*	mélarsoprol 1,8 mg/kg (2,5 ml)*	
6	id	" 2,16 mg/kg (3 ml)	
7	id	" 2,52 mg/kg (3,5 ml)	prednisone 0,75 mg/kg/j. 2 <sup>e</sup> semaine
14	id	" 2,52 mg/kg (3,5 ml)	
15	id	" 2,88 mg/kg (4 ml)	
16	id	" 3,24 mg/kg (4,5 ml)	prednisone 0,5 mg/kg/j. 3 <sup>e</sup> semaine
23	id	" 3,6 mg/kg (5 ml)	
24	id	" 3,6 mg/kg (5 ml)	
25	id	" 3,6 mg/kg (5 ml)	

\* Doses en ml pour un patient de 50 kg

Tableau II : calendrier thérapeutique.

sur le réservoir : homme (*T.b. gambiense*), homme et animaux (*T.b. rhodesiense*) et sur le vecteur : la glossine ou mouche tsé-tsé.

**Action au niveau de l'homme**

Il s'agit essentiellement de dépister et de traiter les trypanosomés. Ce rôle est toujours assuré par des équipes mobiles mais les formations périphériques fixes, du moins en ce qui concerne le dépistage, devraient pouvoir prendre le relais. En effet le dépistage a fait récemment de grands progrès, tant du côté immunologique : IFI (facilité de prélèvement

sur confetti) et CATT (test d'agglutination sur carte donnant des résultats immédiats sur le terrain), que du côté parasitologique : si la recherche du parasite dans le suc ganglionnaire reste de règle, la recherche dans le sang s'est considérablement affinée par les techniques de centrifugation sur capillaire et de filtration - centrifugation sur mini-colonne échangeuse d'ions. La prospection des populations exposées doit être la plus exhaustive possible et tous les suspects traités afin de réduire au maximum le « réservoir de virus ». Une telle action, répétée à un rythme semestriel ou annuel et associée à une lutte antivectorielle efficace, doit ainsi permettre le contrôle de la plupart des foyers. La chimioprophylaxie par la Lomidine® (4 mg/kg tous les six mois) a pu rendre de grands services à une certaine époque. Elle tend maintenant à être abandonnée. En effet, du point de vue individuel, la protection n'excède pas 6 semaines et risque de masquer une trypanosomose débutante. Du point de vue collectif, il devient difficile de rassembler en une fois plus de 70 % de la population d'un foyer et de se rendre sur le terrain à intervalles réguliers, les populations étant souvent mobiles et parfois indifférentes. Enfin le coût de telles campagnes est très élevé. Une lutte antivectorielle par piégeage remplace avantageusement par son action à long terme une chimioprophylaxie hasardeuse et parfois dangereuse.

**Lutte antivectorielle**

Elle doit accompagner systématiquement le dépistage et le traitement des malades afin d'interrompre la chaîne de transmission. Les glossines sont des insectes à reproduction lente (une larve tous les 10 jours), ce qui permet d'envisager l'utilisation du piège comme moyen privilégié de lutte.

- *Le piégeage* constitue la méthode de choix en Afrique Centrale et en Afrique de l'Ouest contre les espèces vectrices de *T.b. gambiense*. L'attraction des glossines par le piège est due au contraste de couleurs (bleu-noir). Les mouches sont alors soit emprisonnées dans le piège par effet nasse (piège LANCIEN - GOUTEUX) soit tuées par « posé » sur le tissu imprégné d'insecticide (écran, piège CHALLIER-LAVEISSIERE). Outre son efficacité remarquable, le piège à glossines est peu onéreux, non polluant et rapidement opérationnel.

- *La lutte par insecticide*, encore largement utilisée en particulier en Afrique de l'Est, les épandages aériens d'organochlorés (DDT, cyclodiènes) voient leurs indications se réduire car ils nécessitent de gros moyens logistiques.

- *Les autres moyens de lutte* : le débroussaillage (« clearing ») des gîtes à glossines est maintenant abandonné car irréaliste. Les lâchers de mâles stériles associent une technologie sophistiquée à un prix de revient prohibitif. Ils ne semblent pas être une méthode d'avenir. Les recherches sur les prédateurs et les parasites des glossines sont intéressantes mais restent du domaine expérimental.

**Lutte contre le réservoir animal**

Dans les zones d'endémie à *T.b. gambiense*, l'importance épidémiologique de ce réservoir n'a pas encore été totalement élucidée. En Afrique de l'Est, la destruction du gibier, hôte de *T.b. rhodesiense* est difficilement envisageable par son caractère anti-écologique.

Ainsi, devant les difficultés d'« éradication » et dans l'attente d'une thérapeutique facilement maniable, une nouvelle stratégie s'oriente vers une lutte antivectorielle par piégeage associée ou non aux épandages d'insecticides selon l'écodistribution du vecteur.

Index bibliographique

- [1] APTED F.I. — Present status of chemotherapy and chemoprophylaxis of human trypanosomiasis in the Eastern hemisphere. — *Pharmacol. Ther.*, 1980, 11, n° 2, 391-413.
- [2] BARABE P. et RICOSSE J.H. — Thérapeutique de la trypanosomiase humaine africaine. In: *Thérapeutique en médecine tropicale*. — DGD, édit., 1980, 39-48.
- [3] CAVALLO A. et JOSSERAN R. — *Trypanosomiase*: thérapeutique. — *Bull. Liaison Doc. O.C.E.A.C.*, 1983, n° 60, 75-84.
- [4] BUYST H. — The treatment of *T. rhodesiense* sleeping sickness, with special reference to its physio-pathological and epidemiological basis. — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1976, 65, n° 2, 95-104.
- [5] CLARKSON A.B. Jr., BIENEN E.J., BACCHI C.J., Mc CANN P.P., NATHAN H.C., HUTNER S.H., SJOERDSMA A. — New drug combination for experimental late-stage African trypanosomiasis: D.L. alpha difluoromethyl-ornithine (DFMO) with suramin. — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1984, 33, n° 6, 1073-1077.
- [6] COMITE D'EXPERTS DE L' OMS. — Les trypanosomoses africaines. Rapports techniques. — O.M.S., édit. Genève, 1979, n° 636.
- [7] FOULKES J.R. — An evaluation of prednisolone as a routine adjunct to the treatment of *T. rhodesiense*. — *J. Trop. Med. Hyg.*, 1976, 78, n° 4, 72-74.
- [8] FREZIL J.L. — La trypanosomiase humaine en République Populaire du Congo. — Edition ORSTOM, édit., Paris, 1983.
- [9] FRIEDHEIM E.A.H. Mel B in the treatment of human trypanosomiasis. — *Am. J. Trop. Med.*, 1949, 29, 173-180.
- [10] GENTILINI M. et DUFLO B. — *Médecine tropicale*. — Flammarion, édit., Paris, 1977, 51-62.
- [11] JANSSENS P.G. et DE MUYNCK A. — Clinical trials with « Nifurtimox » in African trypanosomiasis. — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1977, 67, n° 4-5, 476-479.
- [12] LABUSQUIERE R., DUTERTRE J. et GATEFF C. — Les trypanosomoses humaines africaines. — *Encycl. Méd. Chir.*, (Paris-France) *Maladies infectieuses* 8095 A 10, 9-1971, 14 p.
- [13] MESHNICK S.R. — The chemotherapy of African trypanosomiasis in parasitic diseases, vol. 2. — J.M. Mansfield, édit., New York et Basel, 1982, 166-199.
- [14] MOENS F., DE WILDE M. et KOLA NGATO. — Essai de traitement au « nifurtimox » de la trypanosomiase humaine africaine. — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1984, 64, n° 1, 37-43.
- [15] MOLYNEUX D., DE RAADT P. et SEED J. — African human trypanosomiasis. In: *Recent advances in tropical medicine*—Giles H. ed. — Churchill-Livingstone, édit., Edinburgh 1984, 39-62.
- [16] MULLIGHAN H.W. — The African Trypanosomiasis. — George Allen Unwin, édit., Londres, 1970.
- [17] NEUJEAN G. et EVENS F. — Diagnostic et traitement de la maladie du sommeil à *T. gambiense*. *Acad. R. des Sci. coloniales. Classes des Sci. naturelles et Méd. Mémoires in 8 (n.s.)* 7, 1968, 180 p.
- [18] OGADA T. — Clinical Mel B resistance in Rhodesian sleeping sickness. — *East. Afr. Med. J.*, 1974, 51, n° 1, 66-69.
- [19] DE RAADT P. — African trypanosomiasis. *Medicine international*. — *Med. Educ.*, 1984, 146-150.
- [20] ROBERTSON D. — *The treatment of sleeping sickness* (mainly due to trypanosome rhodesiense) with melarsoprol. I. Reactions observed during treatment. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1963, 67, 122-133.
- [21] ROBERTSON D. — The treatment of sleeping sickness (mainly due to trypanosome rhodesiense) with melarsoprol. II — An assessment of its curative value. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1963, 67, 176-183.
- [22] SINA G.C., TRIOLO N., CRAMET B. et SUH BANDU M. — L'adrénaline dans la prévention et le traitement des accidents de l'arsobathérapie. A propos de 776 cas de trypanosomiase humaine africaine à *T. gambiense* traités dans les formations sanitaires de Fontem (R.U. de Cameroun). — *Méd. Trop.*, 1982, 42, n° 5, 531-536.
- [23] SJOERDSMA A. et SCHECHTER P.T. — Chemotherapeutic implications of polyamine biosynthesis inhibition. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1984, 36, n° 3, 287-300.

MOIREAU

ENCYCOPÉDE  
MÉDICO -  
CHIRURGICALE

18, RUE SEGUIER - PARIS - VI<sup>e</sup>

42752