

La trypanosomiase humaine africaine

B. CARME
J. JANNIN
P. EOZENOU

Selon l'OMS, la trypanosomiase humaine africaine (THA) est, actuellement, endémique dans 36 pays d'Afrique sub-saharienne où l'on estime que 50 millions de personnes sont exposées; 10 % d'entre elles seulement bénéficieraient d'une surveillance régulière. Le nombre annuel de nouvelles victimes est difficile à évaluer. La surveillance des quelque 200 foyers et la notification des données laissent souvent à désirer, compte tenu de l'accès difficile de certaines régions touchées et des pénuries en moyens matériels et en personnels qualifiés. Il semble que l'on n'accorde plus l'attention qu'il faudrait aux programmes de lutte contre la maladie du sommeil. Ce fait risque de s'accroître encore, compte tenu de la présence concomitante d'autres grandes maladies transmissibles vedettes, tels le SIDA et le paludisme chimiorésistant.

Or la THA connaît une recrudescence inquiétante depuis une quinzaine d'années, surtout en Afrique centrale et de l'Est, en prenant parfois un caractère épidémique. Le relâchement des activités de surveillance et de lutte est, en premier lieu, à l'origine de ce phénomène. Il est, toutefois, possible que le trypanosome, du fait de son (mauvais) « génie épidémique », capricieux, soit directement responsable de recrudescences cycliques.

De plus, les difficultés d'ordre thérapeutique demeurent, le traitement reposant toujours sur des médicaments, fort anciens, d'administration délicate et de toxicité élevée.

Par contre, d'indéniables progrès ont été réalisés ces dernières années dans les domaines de l'épidémiologie, du diagnostic biologique, avec la mise au point de techniques simples de dépistage, adaptées au travail de terrain, et de la lutte antivectorielle par l'utilisation, possible à large échelle, des pièges à glossines.

Historique

La première mention de maladie du sommeil remonte à 1373 lorsque Khaldoum relate la mort du sultan du Mali Mari Djata II des suites d'une affection, contractée à l'occasion d'une partie de chasse, ayant provoqué un état de sommeil continu.

Les médecins de la marine connaissaient dès le XVII^e siècle cet état léthargique (« lethargus ») touchant les indigènes de certaines régions de la côte occidentale d'Afrique, appelé « mal de Loando » par Aleixo en 1623, « sleeping distemper » par Atkins en 1734. Parallèlement, l'hypertrophie des ganglions du cou était bien connue des négriers qui n'achetaient pas les esclaves qui en étaient atteints.

En 1803, Winterbottom décrit ces deux syndromes qui furent signalés par Moreau de Jonnes en 1806 aux Antilles et précisés par Clarke en 1840, puis par Corre en 1877, sans que soit établi un rapprochement entre ces deux stades évolutifs de l'affection.

B. CARME : Professeur des universités, praticien des hôpitaux, chef du service de parasitologie et mycologie médicale de la faculté de médecine et de l'hôpital universitaire de Brazzaville, BP 32, Brazzaville, République populaire du Congo.

J. JANNIN : Docteur en médecine, chef du programme national de lutte contre la trypanosomiase, BP 1066, Brazzaville.

P. EOZENOU : Docteur en médecine, chef du service de l'épidémiologie et des grandes endémies, BP 1066, Brazzaville.

Toute référence à cet article doit porter la mention : CARME B., JANNIN J. et EOZENOU P. - La trypanosomiase humaine africaine. - Editions Techniques - Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Maladies infectieuses, 8095 A¹⁰, 3-1990, 14 p.

La première épidémie contemporaine touche l'Afrique centrale à partir de 1885, débutant au confluent de l'Oubangui et du Congo. Elle remontera jusqu'au lac Tchad et fera, en une vingtaine d'années, plusieurs centaines de milliers de morts.

C'est en 1901 que le parasite est découvert par Forde en Gambie dans le sang d'un marin britannique sujet à de nombreux accès fébriles. Ces « vermicules » sont identifiés, la même année, à Liverpool par Dutton comme étant des trypanosomes, protozoaires connus comme parasites de nombreux animaux depuis le XVII^e siècle. Ils ont reçu le nom de *Trypanosoma gambiense*.

De nombreux travaux vont alors se succéder rapidement, précisant les aspects cliniques et les méthodes de diagnostic. En 1903, Castellani met en évidence le rôle causal de ce parasite dans la maladie du sommeil par la découverte du trypanosome dans le LCR de « sommeilleux ». En 1904, Manson établit le passage continu de la trypanosomiase fébrile à la maladie du sommeil. L'évolution en deux phases est toutefois bien soulignée dans le traité de Mesnil et Laveran (1912) ainsi que la possibilité d'une longue période de latence entre l'infection et l'expression de la maladie.

La recherche du trypanosome dans le sang par triple centrifugation, l'accent mis sur l'importance de sa recherche dans la lymphe ganglionnaire et de l'exploration cyto-albuminorachique du LCR comme critère de surveillance sont d'autres données fondamentales acquises dès cette époque.

En 1910, Stephens et Fantham décrivent un deuxième trypanosome humain en Rhodésie : *Trypanosoma rhodesiense*.

Le rôle de la glossine comme agent vecteur de la maladie chez l'animal avait été démontré par Bruce en 1895. C'est Castellani, puis Bruce et Navarro qui impliqueront *Glossina palpalis* dans la transmission de la trypanosomiase humaine africaine.

En 1917, Jamot crée, en Centrafrique, la première équipe mobile de prospection et de traitement de la maladie du sommeil. Son action se développe d'abord au Cameroun et servira de modèle pour l'ensemble de l'Afrique centrale puis de l'Afrique occidentale touchée à son tour, dès 1920, par la seconde vague épidémique qui se prolongera jusqu'en 1939.

Grâce à l'action des équipes mobiles, devenues Services des grandes endémies, associant à la fois le dépistage actif, le traitement curatif et, plus tardivement, les mesures prophylactiques de « iomidinisation », l'endémie sommeilleuse était devenue en 1960 une affection rare. Pourtant, jusqu'à cette époque, c'était toujours la triade palpation ganglionnaire - recherche du parasite - analyse du LCR, mise au point dès 1910, qui constituait la base du diagnostic et du dépistage de la maladie.

Des progrès dans le domaine du diagnostic vont être réalisés entre 1960 et 1965. La mise en évidence d'une augmentation importante du taux des IgM sériques sera utilisée comme moyen de dépistage et appliquée sur le terrain grâce à la mise au point de la technique des confettis (Cunningham). De même, la recherche des anticorps spécifiques deviendra opérationnelle à partir de 1963 avec l'utilisation de la réaction d'immunofluorescence indirecte. La mise au point de techniques séro-immunologiques applicables sur le terrain est un apport plus récent qui modifie le protocole de dépistage.

Quoi qu'il en soit, ces améliorations techniques dans le domaine du dépistage de terrain n'ont pas empêché la survenue d'une aggravation de la situation épidémiologique. Celle-ci est surtout due à un relâchement des mesures de surveillance et se fait toujours durement ressentir, à l'heure actuelle, dans plusieurs pays d'Afrique noire : Zaïre, Angola, Congo, Cameroun, Ouganda, Centrafrique, Côte-d'Ivoire...

En ce qui concerne la thérapeutique, si certains médicaments historiques sont définitivement abandonnés à cause de leur toxicité (acide arsénieux, atoxyl, trypanamide, antimonisés), le traitement de la THA reste fondé, en 1989, sur des médicaments dont le plus jeune a dépassé les 50 ans (méliarsoproil).

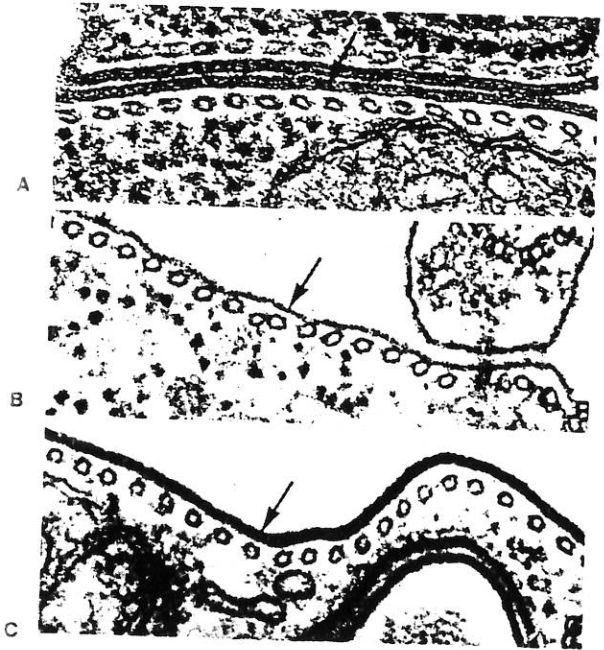
Epidémiologie

Agents pathogènes

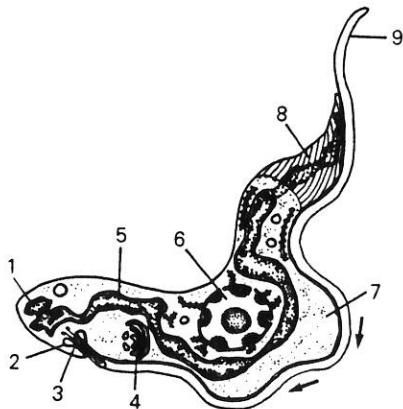
Les parasites responsables de la maladie du sommeil appartiennent à l'espèce *Trypanosoma brucei* (sous-genre *Trypanozoon*, genre *Trypanosoma*, famille trypanosomidés). Cette espèce comprend trois sous-espèces : *T.b. brucei* (Tbb), non infectieuse pour l'homme, *T.b. gambiense* (Dutton, 1902) (Tbg) et *T.b. rhodesiense* (Stephens et Fantham, 1910) (Tbr), à l'origine de la trypanosomiase dite ouest-africaine pour la première et est-africaine pour la seconde.

Rien ne permet de les distinguer morphologiquement. La différenciation se fait selon des caractères biologiques et nosologiques distincts et exige la mise en œuvre de techniques spécialisées de biologie moléculaire et de biochimie (caractérisation de l'ADN, analyse du profil iso-enzymatique, cartographie des protéines) ou d'épreuves de sérosensibilité (lyse rapide de Tbb en présence de sérum humain, résistance stable pour Tbg ou instable pour Tbr), de virulence ou d'infectiosité vis-à-vis des rongeurs de laboratoire.

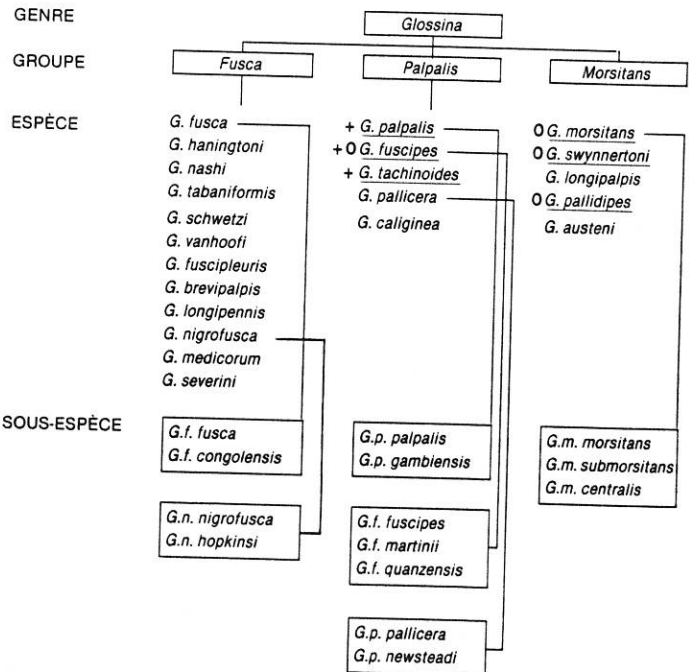
Morphologiquement, le trypanosome se présente comme un protozoaire flagellé, mobile, muni d'une membrane ondulante bien développée et d'un flagelle libre de longueur variable, fusiforme avec une extrémité antérieure arrondie et une extrémité postérieure plus pointue. Tbg et Tbr sont caractérisés par un polymorphisme



2 Sections de trypanosomes (*Trypanosoma congolense*) photographiées au microscope électronique.
 A. Section d'une forme sanguine cultivée chez une souris. La flèche montre l'épaisse couche d'antigène superficiel variable.
 B. Section d'une forme insecticide dérivée de formes sanguines et élevée en culture. Le manteau d'antigène superficiel est absent (flèche). Cette forme n'est pas infectieuse pour les mammifères.
 C. Section d'une forme métacyclique élevée en culture. Le manteau d'antigène superficiel variable a reparu, et le trypanosome est maintenant infectieux pour les mammifères.
 (Origine du document : ILRAD).

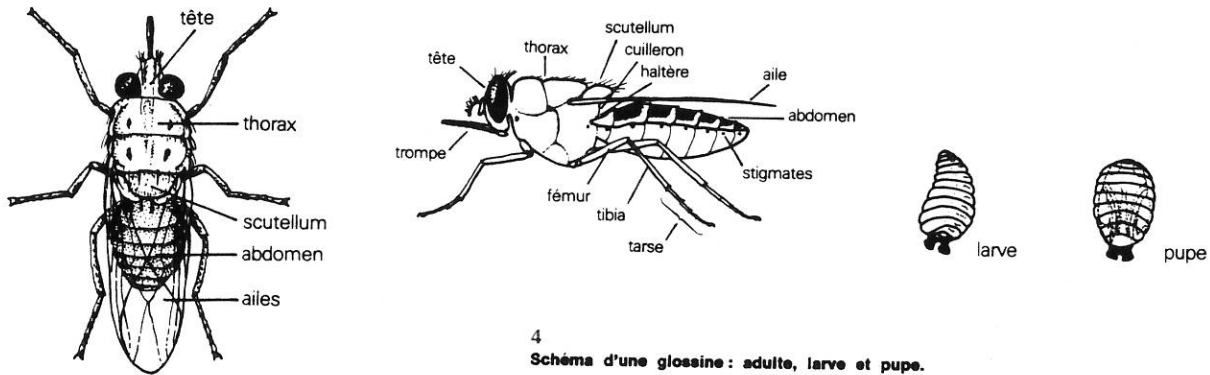


1 Structure (vue en microscopie électronique) d'un trypanosome, espèce *Trypanosoma brucei*.
 1. kinétoplaste, 2. poche flagellaire, 3. corps basaux, 4. Golgi, 5. mitochondrion, 6. noyau, 7. membrane ondulante, 8. microtubules, 9. flagelle libre.
 — : sens des ondulations du flagelle.
 (D'après H.W. Mulligan et K. Vickerman).



+ : espèce vectrice de la THA à Tbg
 O : espèce vectrice de la THA à Tbr

3 Classification des glossines et espèces vectrices de la THA.



4
Schéma d'une glossine : adulte, larve et pupe.

marqué chez l'homme ; on distingue des formes longues : 30 à 40 μm , des formes intermédiaires et des formes courtes et trapues : 15 à 20 μm . Après coloration au Giemsa, on reconnaît aisément le noyau central, le kinétoplaste, petit et subterminal.

La morphologie des structures internes (schématisée sur la fig. 1) peut être analysée en microscopie électronique. On peut visualiser, en particulier, le « manteau superficiel » qui est une épaisse couche d'antigènes (glycoprotéines) superficiels variables (fig. 2). En effet, un même trypanosome peut exprimer un grand nombre d'antigènes différents (plus de 1 000 variants, répertoire antigénique codé génétiquement), en succession, dans son manteau superficiel. Les variations de celui-ci, c'est-à-dire la capacité que le trypanosome a de modifier sa structure, représentent le principal dispositif permettant au parasite d'esquiver les réactions antisomatiques normales de l'hôte infesté.

La multiplication des trypanosomes se fait par division binaire de façon accélérée, toutes les 6 h, ce qui pourrait tuer rapidement l'hôte sans l'existence d'un système de régulation.

Il semblerait, d'après des travaux récents, qu'une reproduction sexuée soit possible, sorte de schizogonie, à l'origine d'échange génétique. Celle-ci aurait lieu à deux périodes différentes du cycle : chez l'hôte vertébré, au cours d'un stade extravasculaire, et chez la glossine.

Agents vecteurs

La transmission de la THA est assurée par les glossines, insectes diptères appartenant à une famille indépendante, celle des glossinidés. Le genre *Glossina* comprend 22 espèces et 15 sous-espèces réparties en trois groupes : fusca, palpalis et morsitans (fig. 3).

Exclusivement africaines, les glossines, aussi appelées mouches tsé-tsé, « mouches des pirogues » ou « mouches à éléphants », se répartissent dans une zone comprise entre le 15^e parallèle nord et le 20^e parallèle sud, atteignant sur la côte orientale le 30^e sud.

Morphologie (fig. 4)

De taille variant selon les espèces de 6 à 13 mm, les glossines sont munies :

- d'une trompe piqueuse, longue, en position horizontale, engainée entre deux palpes maxillaires lorsque la mouche est au repos ;
- d'antennes plumeuses ;
- de longues ailes, dépassant l'abdomen en arrière, croisées sur le dos comme deux lames d'une paire de ciseaux.

Leur couleur varie selon les espèces. Elle est à dominante brune, plus ou moins sombre, uniforme ou comportant des taches plus claires.

Pour l'identification des espèces, il existe une clé simplifiée d'utilisation pratique, tout à fait suffisante, basée uniquement sur des données morphologiques. Les méthodes modernes biologiques ont peu d'intérêt taxonomique.

Développement, biologie et habitat

Quatre facteurs sont déterminants pour la présence des glossines : la chaleur (température entre 25 et 30^e C), expliquant leur absence à une altitude supérieure à 1 600 m ; l'humidité et l'ombrage : 70 à 80 % et zones fortement ombragées pour les espèces du groupe palpalis, 33 à 60 % et zones plus ensoleillées pour celles du groupe morsitans, et la présence de nourriture : les glossines

peuvent se nourrir sur les animaux les plus divers avec une préférence, toutefois, pour les ongulidés (buffles, antilopes).

Attirées par certaines couleurs, plutôt sombres (kaki, noire, bleue), les objets en déplacement, certaines odeurs comme celles dégagées par le bétail ou le dioxyde de carbone, elles ont une activité surtout diurne. Les deux sexes sont hématophages et piquent de préférence aux endroits cachés. Leurs périodes d'activité sont, en fait, très brèves, entrecoupées de longues périodes de repos passées sur la végétation (branches, broussailles, lianes, feuilles).

L'endroit de ponte est choisi avec soin : il doit être ombragé, le sol meuble mais relativement sec. Le taux de reproduction est très bas. La femelle, vivipare, ne pond qu'une seule larve à la fois, tous les dix à quinze jours, après une gestation de huit à dix jours aboutissant à une larve ayant atteint son complet développement. Dans le milieu extérieur, elle s'enfonce immédiatement dans le sol à, environ, 4 à 6 cm de profondeur et se transforme très rapidement, en une demi-heure, en pupe. Larve et pupe présentent à leur partie postérieure deux volumineux lobes arrondis caractéristiques des tsé-tsé. La pupe, de couleur noirâtre, ne prend aucune nourriture durant tout son cycle de développement qui dure environ trente jours à la température de 25^e C qui est celle des gîtes habituels.

Devenu un « insecte parfait » ou « imago », la pupe va éclore. Dans les premiers jours la mouche demeure inactive. La glossine a une longévité relativement importante, en fait variable, jusqu'à 10 mois. Sa dispersion naturelle peut atteindre 20 km, mais son transport, possible sur de longues distances, est un phénomène bien connu.

Réservoir de parasite

Pour la THA à Tbg, le réservoir de parasite est essentiellement constitué par l'homme. Certains animaux, domestiques comme le chien, le porc, certains ovins et bovins, ou sauvages, antilopes kob et bubale, ont été retrouvés, surtout en Afrique de l'Ouest, porteurs de trypanosomes indifférenciables de Tbg, sans représenter, semble-t-il, une véritable source d'infestation pour l'homme.

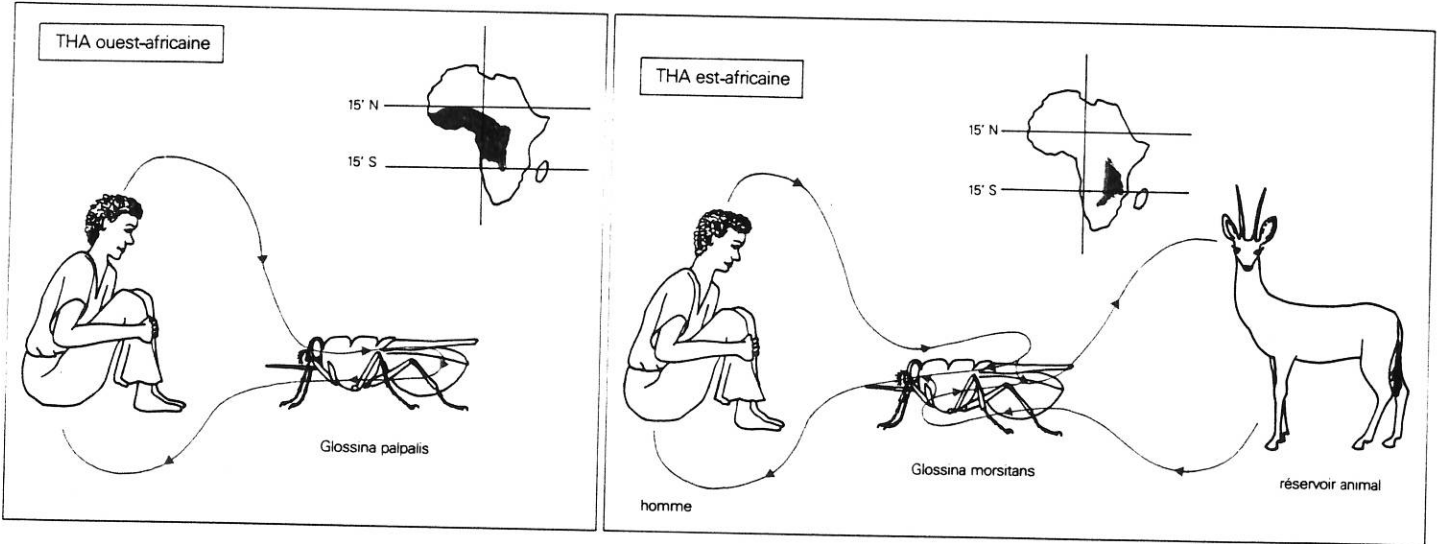
Le réservoir de parasite animal est, par contre, bien démontré pour Tbr. Les hôtes réservoirs connus ou potentiels sont nombreux : animaux domestiques et faune sauvage variée (antilope, girafe, hippopotame, phacochère, et même hyène et lion ; ces deux derniers contractent la parasitose en dévorant une proie infestée).

Cycle du parasite et modes de contamination (fig. 5 et 6)

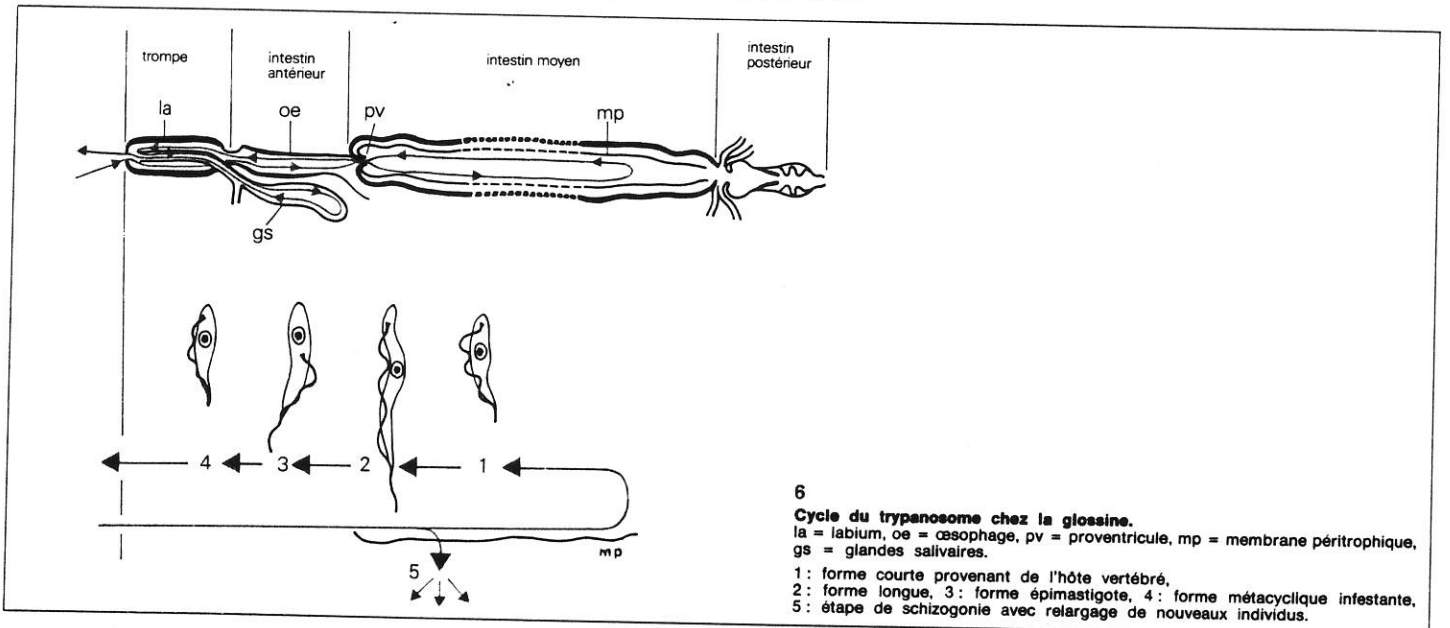
Cycle chez le vecteur

Les glossines se contaminent uniquement à l'occasion de leur premier repas de sang en piquant un sujet, ou un animal, infesté. Il existerait une sensibilité à l'infestation constituant un trait héréditaire transmis par la femelle. Une fois infestée, la glossine, mâle et femelle, le reste toute sa vie.

Seules les formes courtes de trypanosome pourront se développer chez le vecteur. Après avoir traversé le proventricule, les parasites vont arriver dans l'intestin moyen où ils perdent l'épais manteau superficiel d'antigènes variables. Cette forme n'est plus infectieuse pour l'homme, ou les mammifères en général. Les trypanosomes se multiplient activement pendant dix jours. Les formes trapues dominant pendant cette période. Du dixième au quinzième jour, les formes longues vont apparaître et migrer à contre-courant



5 Cycles schématisés de la THA.



6 Cycle du trypanosome chez la glossine.
 la = labium, oe = œsophage, pv = proventricule, mp = membrane péritrophique, gs = glandes salivaires.
 1: forme courte provenant de l'hôte vertébré, 2: forme longue, 3: forme épimastigote, 4: forme métacyclique infestante, 5: étape de schizogonie avec relargage de nouveaux individus.

vers le proventricule. Entre la membrane péritrophique et les cellules intestinales apparaissent des formes épimastigotes courtes qui gagnent alors l'hypopharynx et, enfin, les glandes salivaires où elles se transforment en trypanosomes métacycliques infestants. Cette forme est à nouveau vêtue de son manteau d'antigènes superficiels. La salive de la glossine peut en contenir des milliers. La glossine peut être infestante sans que l'on retrouve obligatoirement les trypanosomes dans ses glandes salivaires car ils peuvent se trouver au niveau de la trompe, de l'œsophage ou du cibarium, assurant, par là même, l'infectiosité de la salive. La durée du cycle est de 18 à 30 jours.

En zone d'endémie, on a pu observer, concernant la distribution de la THA, un phénomène de regroupement au niveau de certaines parties du village qui pourrait être en rapport :

- avec une éventuelle transmission mécanique assurée par des arthropodes hématophages, autres que la glossine, à faible pouvoir de contamination ;
- avec une série de repas interrompus pour une même glossine, occasionnant la contamination simultanée d'un groupe humain ;
- ou l'existence d'un facteur biologique familial de sensibilité à la THA.

A côté de la voie habituelle suivie par le trypanosome après ingestion, il y aurait une possibilité d'évolution différente après passage direct du parasite à travers la membrane péritrophique et pénétration dans les cellules adjacentes au tube digestif. A ce niveau, la présence de cellules géantes a été retrouvée chez la glossine après infection expérimentale, mais aussi après capture sur le terrain. Ces cellules géantes seraient le résultat de la fusion de deux trypanosomes et à l'origine d'un relargage de nouveaux individus, après une étape de schizogonie.

Cycle chez l'homme

Après leur pénétration dans la peau, les trypanosomes se multiplient localement pendant 1 à 2 semaines. Cela peut se traduire, cliniquement, par l'apparition du chancre d'inoculation : le trypanosome. A ce stade, les parasites se présentent sous formes longues, monomorphes.

Puis, ils vont migrer dans le sang et dans les voies lymphatiques où ils peuvent persister longtemps, avec des périodes de disparition, apparente, de la circulation périphérique.

Lorsque le système immunitaire détecte les premières vagues de parasitémie, il y a production d'anticorps qui reconnaissent les différents antigènes glycoprotéiques situés à la surface du trypanosome, ce qui aboutit, avec l'aide des autres composants du système immunitaire, à la mort des envahisseurs. Mais quelques

Mode de contamination

La contamination est essentiellement liée à la piqûre de la glossine. On peut observer de rares formes congénitales et d'exceptionnelles contaminations transfusionnelles, dues à l'allaitement, ou conséquences d'un accident de laboratoire après manipulation de sang contaminé, en particulier à l'occasion de l'isolement et du maintien des souches sur animaux.

parasites produisent des antigènes de surface différents et, de ce fait, ne seront pas reconnus. Ils sont alors capables de se reproduire rapidement avant que la réponse immunitaire ne soit à nouveau efficace. Ce fait explique la succession de vagues de parasitémie.

Quoi qu'il en soit, après un certain temps d'évolution, on retrouve les formes courtes, trapues, infestantes pour les glossines. Ce polymorphisme, témoin visible de la capacité du trypanosome de se modifier, est le garant de sa virulence.

Puis, après une durée d'évolution très variable, les trypanosomes vont envahir le système nerveux central et pourront être retrouvés dans le LCR.

Des formes cryptiques, mises en évidence chez la souris expérimentalement infestée par Tbr, pourraient se développer dans les cellules épithéliales des plexus choroïdiens de l'homme, assurant ainsi la persistance du trypanosome au niveau du cerveau, et être à l'origine de rechutes. Il y aurait à ce niveau, comme au cours du cycle chez le vecteur, une étape de schizogonie.

Répartition géographique et modalités de transmission

La distribution de la THA intéresse principalement des foyers d'endémie résiduelle, bien connus et délimités, pour la plupart d'entre eux fort anciens, existant dans toute l'étendue des zones à glossines.

La répartition géographique de la maladie est présentée sur la figure 7.

Il existe différents types de transmission selon les zones phytogéographiques : savane guinéenne ou savane soudanaise, secteur forestier, préforestier, mangrove. D'une façon générale, la transmission de la maladie dépend de la fréquence des contacts mouche-homme et non des densités de population de glossines.

THA à Tbg

Le cycle classique de transmission mouche-homme-mouche est le principal. Mais il est désormais clair, grâce à l'utilisation de techniques modernes, que des trypanosomes, tout au moins en Afrique de l'Ouest, identiques du point de vue biochimique à ceux déterminant la maladie chez l'homme, sont également présents chez des animaux domestiques, surtout le porc, ainsi que chez certains animaux sauvages. Il n'est, toutefois, pas possible de préciser l'incidence exacte de ce phénomène sur l'infestation humaine.

Les lieux de transmission en savane sèche, où sévissent les vecteurs du groupe palpalis aux caractéristiques ombro- et hygrophiles marquées, se concentrent à proximité de l'eau, c'est-à-dire là où

les populations se réunissent pour les activités domestiques ou le travail. En savane d'Afrique centrale ou en savane anthropique d'Afrique de l'Ouest, les conditions bioclimatiques favorables permettent l'implantation de populations de glossines péridomestiques, surtout en cas d'élevage de porcs, même à distance des points d'eau.

Dans les secteurs forestiers ou préforestiers, les tsé-tsé ont de nombreux biotopes, avec, comme conséquence, un contact homme-mouche moins intime. Aux abords des villages, en l'absence de gibier et d'animaux domestiques, l'homme est alors la cible privilégiée. La transmission aura donc lieu essentiellement aux alentours de ceux-ci : dans les plantations, le long des chemins ou dans les sites riverains traditionnels, voire dans le village lui-même.

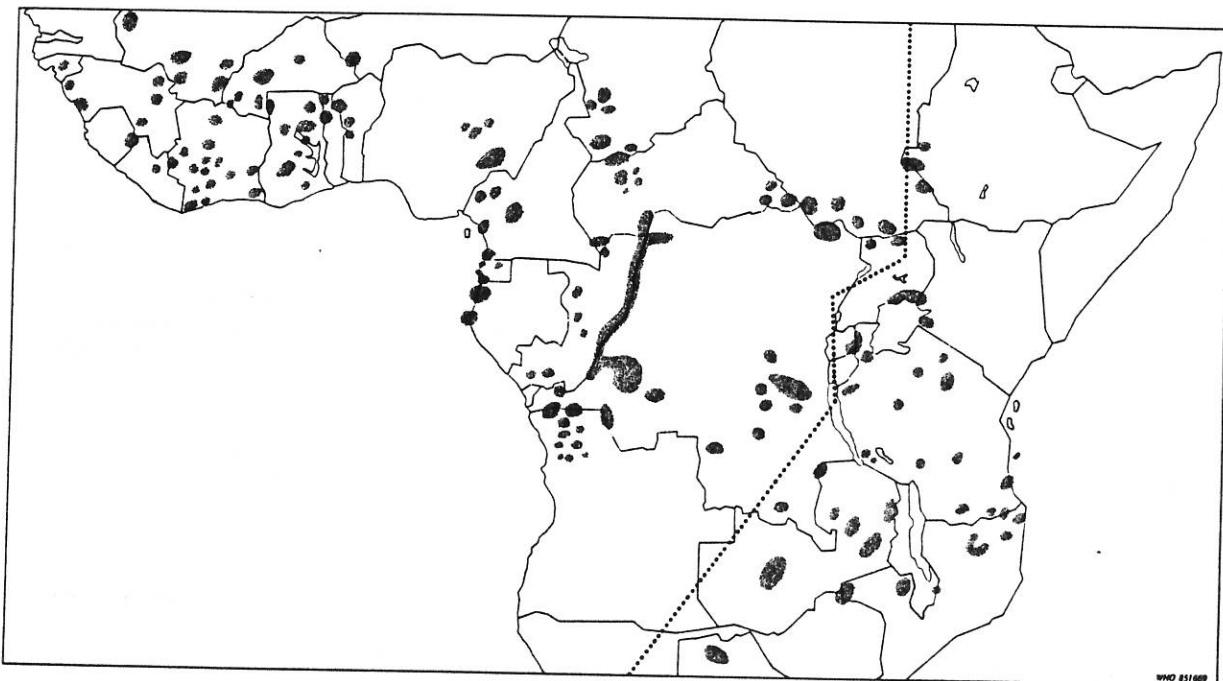
THA à Tbr

Pour cette trypanosomiase, on distingue un cycle endémique dont la nature zoonotique est bien connue. L'infestation humaine est accidentelle, contractée, avant tout, à partir d'espèces de glossines de savane (*G. morsitans*) se nourrissant essentiellement sur des hôtes sauvages, antilopes en premier lieu (guib harnaché). Elle se fait au moment où le sujet pénètre dans une zone de broussailles, de fourrés ou de forêt infestée par les glossines. Ceci explique le caractère sporadique de cette trypanosomiase, sa distribution discontinue, et sa tendance à frapper surtout les hommes adultes chasseurs ou se livrant à la cueillette, voire les touristes. En fait, il n'existe pas véritablement de lieux de transmission bien définis mais des groupes à risque selon les activités menées.

À côté de ce premier cycle de transmission, il existe une forme épidémique répondant surtout au schéma homme-glossine-homme ou animal domestique-glossine-homme et faisant intervenir, comme vecteur, *G.f. fuscipes*. Dans ce cas, on retrouve une distribution uniforme de l'infestation qui sévit aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, la femme que l'homme. Dans les foyers méridionaux, la transmission interhumaine va de pair avec une modification de la distribution de *G. morsitans*, plus souvent au contact avec l'homme, phénomène qui serait associé à une redistribution de la faune sauvage. Dans ces régions, il semble bien, actuellement, que les trypanosomes soient différents de ceux isolés 15 ans plus tôt (transformation génétique ou introduction de nouveaux parasites ?).

Les indices

La détermination d'indices devrait permettre de préciser l'importance de l'affection, de dépister son éventuelle extension ou,



7

Répartition géographique de la THA.

Les zones ombrées correspondent aux foyers de trypanosomiase à *T.b. gambiense* et *T.b. rhodesiense*, respectivement à gauche et à droite de la ligne en pointillé. D'après OMS, 1985.

au contraire, d'apprécier sa régression, résultat des actions de lutte menées. Ces indices n'ont de valeur que dans le cadre d'un dépistage actif et exhaustif. Les deux principaux sont :

- l'indice de contamination nouvelle ou ICN qui correspond au nombre de nouveaux malades, rapporté à la population totale examinée ;
- l'indice de « virus » en circulation ou IVC qui correspond à la somme des anciens et nouveaux malades, rapportée à la population totale examinée.

Classiquement ces indices ne prennent en compte que les cas confirmés (« trypanosome + »). La tendance actuelle est de leur substituer, dans les foyers de THA à Tbg, les cas diagnostiqués par la sérologie pour des raisons d'efficacité.

Histopathologie et pathogénie

Histopathologie

L'invasion de l'organisme par les trypanosomes déclenche une réaction du système réticulo-endothélial à l'origine d'une hyperplasie du tissu lymphoïde. La prolifération massive des cellules T et B, l'activation des macrophages, s'accompagnent d'une destruction progressive de la structure normale des organes lymphoïdes. La perturbation de la sécrétion des anticorps se traduit par la formation de sacs irréguliers de réticulum endoplasmique et une distension cellulaire de certains plasmocytes (cellules de Mott).

Des signes d'inflammation sont visibles dans la plupart des organes, particulièrement au niveau de l'encéphale et du cœur. La lésion caractéristique est une vascularite avec infiltration périvasculaire de cellules mononucléées, surtout lymphocytes et plasmocytes.

L'encéphalite méningéale, souvent relativement précoce, intéresse préférentiellement les formations mésodiencephaliques de la base, aboutissant à une atteinte diffuse des systèmes non spécifiques qui jouent un rôle majeur dans la régulation de la vigilance, du sommeil, du tonus et des mouvements, ainsi que des noyaux hypothalamiques intervenant dans le contrôle des sécrétions endocriniennes et des fonctions instinctuelles.

Au niveau des vaisseaux sanguins et des tissus des plexus choroïdes, les phénomènes inflammatoires provoquent l'altération de la barrière hémato-encéphalique et hémoliquidienne et facilitent, ainsi, la

pénétration des trypanosomes dans le système nerveux central, expliquant les perturbations du liquide céphalo-rachidien (LCR).

A un stade avancé, de façon inconstante, on retrouve une atteinte parenchymateuse diffuse, alors irréversible, même après un traitement spécifique bien conduit, signant le stade de leuco-encéphalite auto-immune démyélinisante. A ce stade, il existe une atrophie à prédominance sous-corticale, avec dilatation des ventricules et des citernes, élargissement des vallées sylviennes sans accentuation des sillons corticaux. Une gliose et une démyélinisation des centres ovales lui sont habituellement associées.

Au niveau du cœur, on relève une pancardite d'intensité variable, plus marquée au cours de la trypanosomiase à Tbr, avec inflammation chronique des fibres musculaires et nerveuses et, dans les cas avancés, œdème et fibrose. Parfois, il existe des granulomes endocardiques autour de fibres musculaires dégénérées.

Le foie et les reins peuvent présenter des foyers nécrotiques et une infiltration cellulaire. Une myocytolyse est possible au niveau des muscles squelettiques.

Pathogénie (fig. 8)

Après une période de multiplication des trypanosomes dans le sang et dans la lymphe, l'action des anticorps circulants produits par le système immunitaire va aboutir, souvent par phases successives, à la lyse des parasites.

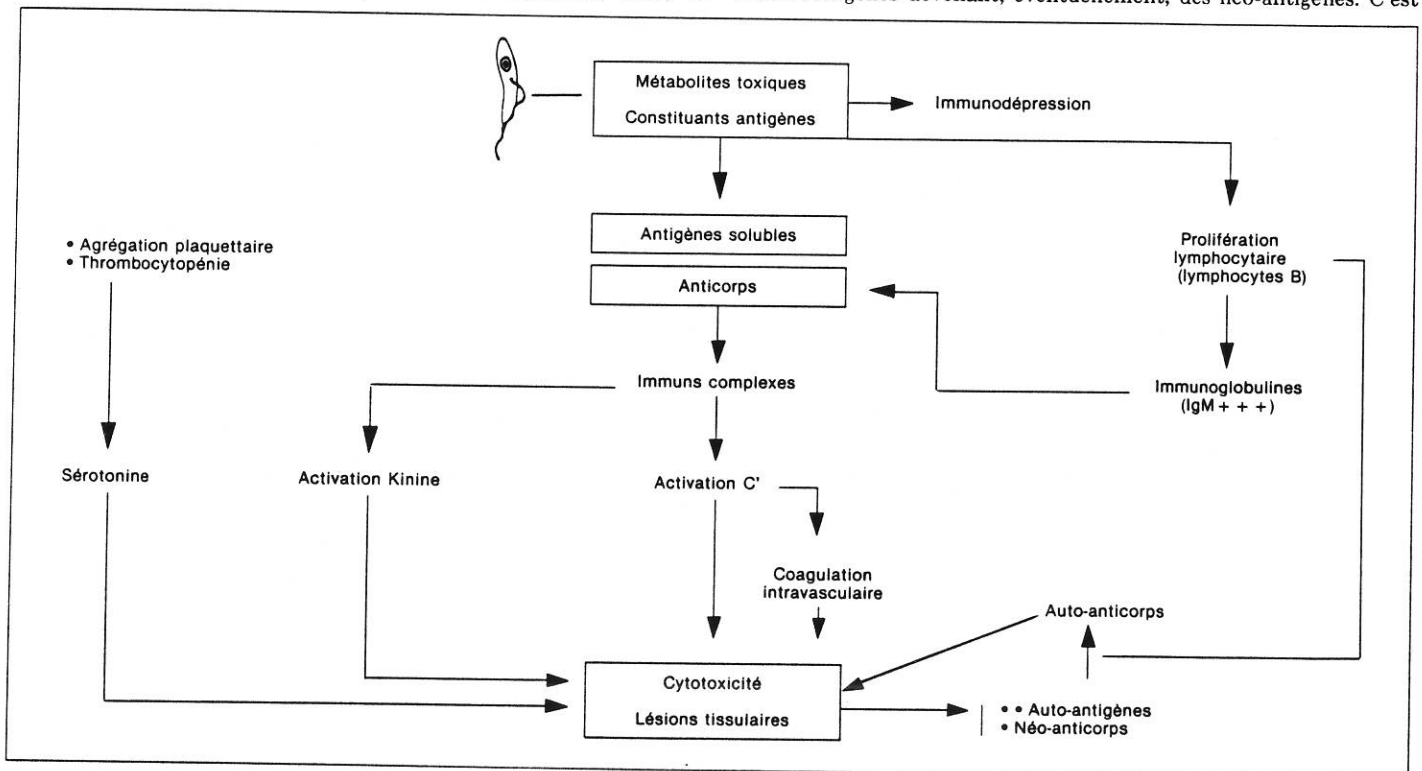
L'hôte va être, ainsi, exposé :

- à de fortes concentrations de métabolites toxiques ;
- à des constituants immunosuppresseurs provenant de la membrane du trypanosome ;
- et à divers autres constituants à l'origine, de façon directe ou plus vraisemblablement indirecte, d'une prolifération lymphocytaire et de réactions inflammatoires destructrices.

Les glycoprotéines variables de surface (GVS ou VSG en anglais) du trypanosome sanguicole, fortement immunogènes, sont à l'origine d'une production importante d'anticorps de nature IgM.

On insiste actuellement sur le rôle joué par les complexes immuns à l'origine d'une activation du complément, des kinines, de la kallikréine, régulateur de la pression osmotique, ainsi que des mécanismes de coagulation sanguine, dans le phénomène de vascularite généralisée et dans les lésions rencontrées, plus spécifiquement, au niveau du cœur, du cerveau, voire du rein.

Les phénomènes de cytotoxicité entraînent, par ailleurs, la libération d'auto-antigènes devenant, éventuellement, des néo-antigènes. C'est



8
Pathogénie de la THA.

ainsi que l'on décrit, au cours d'infestations par Tbg et Tbr, la présence de divers auto-anticorps. La formation de ceux-ci est amplifiée par un phénomène de stimulation polyclonale, non spécifique, des lymphocytes B. Ces réactions auto-immunes contribueraient, en particulier, à la pathogenèse de la cardite et de la panencéphalite. Toutefois, le rôle pathogène des auto-anticorps est encore discuté. S'agit-il de simples témoins, ou d'un reflet, sans conséquence propre, d'un phénomène de cytotoxicité, ou de véritables acteurs participant aux mécanismes pathogéniques ?

Le trypanosome est à l'origine d'un phénomène d'immunodépression qui peut perturber, d'une part, la production d'anticorps trypanocides spécifiques du répertoire des antigènes variables, et qui, d'autre part, hypothèque les capacités du sujet à développer une réponse immunitaire efficace contre d'autres antigènes.

Le rôle des complexes immuns qui, se fixant à la surface des globules rouges, entraînent une auto-agglutination et la formation de rouleaux d'hématies, est, également, discuté dans la genèse de l'anémie qui est souvent précoce. Un facteur érythrotoxique peut être directement responsable.

Le trypanosome est également à l'origine, soit directement par la libération de produits ou de composants propres, soit indirectement, en rapport avec les complexes immuns et les anticorps, d'une agrégation plaquettaire, elle-même à l'origine d'une thrombocytopenie sévère, cause de troubles hémorragiques graves. De plus, ces phénomènes seraient responsables de la libération de sérotonine, facteur de vasoconstriction, et, ainsi, de lésions tissulaires.

Symptomatologie

La division longitudinale de la symptomatologie de la THA en deux périodes distinctes, phase primaire ou lymphatico-sanguine et phase secondaire ou méningo-encéphalitique, a toujours été, et reste, critiquée.

L'unité de la maladie semble, en effet, bien réelle, comme en témoignent l'existence de signes neurologiques précoces, la survenue rapide possible d'anomalies au niveau du LCR et la présence concomitante du trypanosome dans le sang ou les ganglions et le LCR.

Quoi qu'il en soit, il est toujours possible de conserver le plan de description classique, compte tenu de son aspect didactique, avec en premier lieu, le trypanome, puis les signes de la phase de généralisation (première période) et ceux de la phase méningo-encéphalitique (deuxième période), tout en sachant leur possible intrication.

Trypanome

Cette manifestation, rarement objectivée chez l'Africain, se voit plus fréquemment en cas de THA à Tbr.

Le trypanome apparaît 8 à 10 jours après la contamination, c'est-à-dire après la piqûre de la glossine infestée. Conséquence de la multiplication locale du parasite, il est caractérisé par une lésion de 4 à 10 cm de diamètre, prenant l'aspect d'un nodule surélevé, rouge, avec un centre violacé, entouré d'une zone circulaire desquamée, de consistance caoutchouteuse, nettement palpable sous la peau. Le trypanome siège, surtout, mais non obligatoirement, au niveau d'une zone découverte. Il n'est pas vraiment douloureux mais s'accompagne d'une hyperesthésie modérée. Après détumescence, on note une plaque hyperpigmentée qui peut persister plusieurs années.

Signes rencontrés au cours de la phase de généralisation

Habituellement, ils apparaissent de façon insidieuse, après un délai variant de quelques semaines à plusieurs années.

Fièvre

La fièvre est typiquement irrégulière, d'intensité modérée, survenant par poussées de 1 à 3 jours, plus marquée pour la THA à Tbr. Relativement précoce, elle est, classiquement, synchronisée avec les vagues de parasitémie. La température, au cours de l'évolution, a tendance à se normaliser, avec, toutefois, la possibilité de survenue, à un stade tardif, d'accès hyperthermiques ou hypothermiques marqués.

Adénopathies

Fréquentes dans les deux formes de THA, elles intéressent préférentiellement les chaînes cervicales, surtout dans leur partie

postéro-inférieure (signe de Winterbottom), et sus-claviculaires, plus rarement axillaires, épitrochléennes ou inguinales. Elles sont plus souvent généralisées en cas d'infestation par Tbr.

Classiquement les ganglions sont fermes, de consistance « prune mûre », indolores, mobiles, de taille variable, pouvant atteindre celle d'un œuf de pigeon, uni- ou bilatéraux. Ils ne suppurent jamais. En réalité, ils peuvent revêtir tous les types descriptifs.

Splénomégalie et hépatomégalie

Signes classiques, ils sont, en fait, discrets, inconstants et, de plus, peu spécifiques. La splénomégalie est précoce, l'hépatomégalie plus tardive. L'ictère est exceptionnel.

Manifestations cutanées

• Les trypanides. Difficilement visibles sur peau noire, ces éruptions érythémateuses, maculeuses ou papuleuses en périphérie ou, plus rarement, en totalité, parfois prurigineuses, sont de dimensions variables (5 à 10 cm habituellement). De formes polycycliques, elles siègent, surtout, au niveau du tronc et de la partie proximale des membres.

Elles apparaissent assez précocement mais peuvent se voir quel que soit le stade évolutif. Elles disparaissent spontanément sans laisser de traces.

• Le prurit. Souvent généralisé, il prédomine au niveau des membres supérieurs et du thorax. Il peut être intense, à l'origine de lésions de grattage, voire d'une agitation incessante.

Il se rencontre quel que soit le stade évolutif mais est plus marqué et fréquent au stade de polarisation cérébrale.

• Les œdèmes. Manifestations courantes au cours de la phase primaire, mais possibles également à un stade plus évolué, les œdèmes ont une localisation périphérique : face, surtout au niveau des paupières, donnant une physiognomie « lunaire » à ces malades, et membres inférieurs, régions malléolaires en particulier. Ils sont fugaces, mous et prennent le godet.

• Les autres manifestations cutanées sont exceptionnelles. Il peut s'agir d'érythème noueux, d'ichtyose, de phénomènes acropares-thésiques.

Troubles cardio-vasculaires

Plus marqués en cas de trypanosomiase est-africaine, ils consistent en des palpitations, des précordialgies. Des syncopes sont possibles.

L'auscultation peut révéler un assourdissement des bruits du cœur. La tension artérielle est pincée. L'ECG objectiverait des troubles de la conduction et de la repolarisation.

Il existe des formes évoluant vers l'insuffisance cardiaque, avec œdème pulmonaire et épanchement pleural.

Atteinte rénale

Elle serait courante, se traduisant par une protéinurie, mais les lésions graves sont rares.

Signes généraux

A un stade précoce, on retrouve fréquemment des manifestations générales sans spécificité, fugaces, réversibles, ou atypiques telles que : vertiges, asthénie, polyarthralgies, myalgies, amaigrissement. L'anémie est habituelle mais peut passer inaperçue à l'examen clinique.

Manifestations d'ordre neurologique

Parmi les signes attribués à l'atteinte méningo-encéphalitique, certains sont retrouvés relativement précocement :

- paresthésies, voire, déjà, hyperesthésie profonde ;
- crampes, tremblements ;
- céphalées, typiquement fronto-occipitales, à prédominance nocturne, atténuées, transitoirement, par le décubitus ;
- manifestations psychiques à type de troubles du sommeil (insomnie nocturne) ou de troubles du comportement ;
- certains troubles endocriniens : impuissance, frigidité, aménorrhée, avortement précoce, perturbation de la soif et/ou de la faim.

L'examen neurologique peut déjà objectiver des réflexes anormaux : réflexe palmo-mentonnier, chéiro-oral ou « pout » des Anglo-Saxons, réflexe de menace entraînant une réponse disproportionnée.

Tous ces signes auront tendance à s'accroître au cours de l'évolution, lorsque la phase de polarisation cérébrale deviendra évidente.

Signes rencontrés au cours de la phase méningo-encéphalitique

Les manifestations neurologiques, neuropsychiatriques et neuro-endocriniennes, souvent déjà visibles en phase primaire, vont s'accroître et dominer la scène.

Pour les autres signes cliniques vus précédemment, certains peuvent s'atténuer, ou même disparaître, comme les adénopathies, la splénomégalie, d'autres persister comme le prurit, les œdèmes.

Troubles sensitifs

Il peut s'agir de phénomènes d'anesthésie ou d'hyperesthésie cutanée en zone mais aussi, et surtout, d'une hyperesthésie profonde, osseuse, réalisant le classique signe de la clé de Kérandel (vive douleur éprouvée par le malade lorsqu'il tourne une clé dans une serrure).

On retrouve des paresthésies, des crampes musculaires, des névralgies à topographie radiculaire ou tronculaire.

Troubles moteurs, du tonus et des réflexes

Ils se manifestent le plus souvent sous forme de tremblements, de mouvements anormaux : dyskinésie, mouvements choréïques et athétosiques, succion des lèvres, convulsions ; de troubles de la coordination allant de la démarche maladroite, ébrieuse, à une incoordination totale.

A l'examen, on peut objectiver une hyperréflexivité ostéo-tendineuse, des réflexes cutanés anormaux (ceux déjà signalés précédemment auxquels s'ajoutent le signe de Hoffmann, celui de Babinski), une rigidité extrapyramidale avec phénomène de roue dentée.

Les troubles moteurs déficitaires sont possibles mais peu habituels.

Troubles psychiques

Ils sont variés :

- troubles de l'humeur : apathie, indifférence affective, irritabilité, période d'excitation alternant avec des épisodes de dépression ; mais également survenue d'épisodes psychiatriques aigus, éventuellement à l'origine d'actes délictueux pouvant conduire le malade en prison ou à l'asile ;
- perturbations des instincts, anorexie et boulimie, polydipsie.

Troubles du sommeil

Classiquement, l'insomnie nocturne s'accompagne à cette période d'une somnolence diurne, avec, au maximum, à la phase terminale de cachexie sommeilleuse, un sujet dormant debout, avec ptosis des paupières. En fait, il s'agit d'une véritable maladie du sommeil avec désorganisation complète.

Troubles sexuels

Ils sont, eux aussi, accentués : impuissance et frigidity sont habituelles.

Troubles de la régulation thermique

Ils se manifestent par la survenue d'épisodes hyperthermiques, pouvant être très élevés au stade terminal, et d'hypothermie avec frilosité.

Examens paracliniques des formes nerveuses

- L'EEG est toujours anormal, souvent gravement altéré avec d'importantes anomalies diffuses sans caractères spécifiques (activité delta bilatérale et perturbation des phases du sommeil). Parfois, on retrouve un aspect pseudo-périodique très évocateur. Il existerait un parallélisme entre la sévérité du tableau clinique et l'importance des anomalies électriques.
- Les explorations neurologiques complémentaires, plus modernes, ont rarement été mises en jeu. On retrouverait une atrophie cortico-sous-corticale à l'encéphalographie gazeuse, ainsi qu'au scanner. Cet examen pourrait identifier, en outre, des hypodensités inhomogènes et asymétriques du centre ovale.

Evolution et formes cliniques

Période de la maladie et formes évolutives

La différenciation en phases primaire et secondaire s'est longtemps appuyée sur le caractère des manifestations cliniques. En fait, c'est l'examen biologique du LCR qui permet, en pratique, la classification.

Tant que le LCR est normal, il s'agit de la première période ; dès que l'on constate la présence de plus de quatre lymphocytes/mm³, le patient sera classé en seconde période.

L'évolution de la THA peut être lente avec des phases de latence ou de rémission prolongée, surtout dans la forme ouest-africaine de l'adulte.

Le pronostic, en l'absence de traitement, est cependant très sombre à long terme. Progressivement l'aspect physique et le comportement du malade changent. On observe des œdèmes diffus, particulièrement visibles, au niveau du visage, une perte de poids et un état de faiblesse prononcée. Le sujet néglige son travail, perd tout sens des responsabilités. Il devient, dans certains cas, agressif et dangereux, ou apathique et endormi la plus grande partie de la journée. Des troubles de la continence viennent se surajouter et, jour après jour, le malade représente une charge plus lourde pour son entourage.

Cette évolution vers la « cachexie sommeilleuse », très bien décrite dans les anciens traités, reste, malheureusement, encore possible en zone d'endémie. Le patient sera emporté à l'occasion d'une affection intercurrente.

Dans d'autres cas, la vie du malade peut être menacée plus rapidement, soit dans un tableau de méningo-encéphalite, celle-ci pouvant être précoce et vite évolutive ; soit, essentiellement pour la THA est-africaine, dans un tableau infectieux sévère avec défaillance cardiaque.

Traitée précocement, la THA a un bon pronostic, en dehors des complications iatrogènes, avec une guérison sans séquelles. Par contre, à la phase méningo-encéphalitique, les résultats sont moins bons : séquelles neuropsychiques, rechutes dues à une résistance aux traitements qui pourraient être en rapport avec la persistance de formes cryptiques de trypanosomes, au niveau des plexus choroïdiens, peu sensibles aux médicaments.

Formes frustes et/ou dissociées

Elles sont relativement fréquentes chez l'autochtone résidant en zone d'endémie à Tbg. Il existe même des formes pouvant rester sans traduction clinique apparente pendant plusieurs années. Dépistées par les examens biologiques, il importe de les traiter car elles peuvent se décompenser brutalement et constituent, par ailleurs, une source d'infection pour les vecteurs.

Les formes dissociées, pauci- ou monosymptomatiques, peuvent être trompeuses :

- forme neurologique pseudo-tumorale avec signe de localisation et tableau d'hypertension intracrânienne ou forme hémiparalytique évocatrice d'un accident vasculaire cérébral ;
- forme ganglionnaire avec adénopathies multiples ;
- forme cardiaque, parfois rapidement décompensée ;
- forme hémorragique en rapport avec une thrombocytopénie sévère.

Formes aiguës

Ces formes ne sont pas exceptionnelles, surtout en cas de THA à Tbr, chez les non-résidents et chez les enfants.

Elles peuvent se présenter comme une infection sévère avec fièvre élevée, altération rapide de l'état général et atteinte myocardique patente. L'évolution peut être vite défavorable, avant même l'apparition des signes de souffrance cérébrale. Il peut aussi s'agir d'une forme avec retentissement neurologique rapide, surtout pour Tbg.

Formes de l'enfant

Chez l'enfant, la THA peut prendre un aspect aigu, souvent à type de syndrome neurologique fébrile :

Deux signes relativement précoces sont à relever car évocateurs :

- l'asthénie physique marquée, au maximum état apathique avec retard du développement psychique relationnel ;
- et l'hypersomnie.

On retiendra aussi une anorexie prononcée et des troubles du caractère se traduisant par des pleurs ou des plaintes anormales.

Par contre, les adénopathies sont moins fréquentes que chez l'adulte.

Certaines formes peuvent simuler une banale méningite lymphocytaire, d'autres évoluer rapidement vers le coma, souvent irréversible dans ce contexte.

La trypanosomiase congénitale est une réalité qui reste, cependant, fort rare.

Diagnostic

Diagnostic clinique

Il s'agit, avant tout, d'un diagnostic de présomption, le polymorphisme étant de règle. La notion d'origine géographique ou d'un séjour, même bref, en zone d'endémie, est, bien entendu, primordiale.

Certains signes classiques sont inconstants et peu spécifiques, comme la splénomégalie et l'hépatomégalie.

Une fièvre, irrégulière, rebelle aux traitements antipyrétiques, antimalariques et antibiotiques habituels, un prurit sévère, en l'absence d'onchocercose, des œdèmes, différents des œdèmes de Calabar (loase), et, surtout, des adénopathies cervicales ont une plus grande valeur diagnostique, tout comme la présence de lésions cutanées évocatrices de trypanome ou de trypanides, de constatation exceptionnelle chez l'Africain.

La survenue de troubles neurologiques, neuropsychiques et/ou neuro-endocriniens, fera, en général, évoquer le diagnostic.

Les formes pauci- ou monosymptomatiques peuvent simuler une affection hématologique, dermatologique, cardiaque et, bien sûr, neurologique ou psychiatrique.

Arguments biologiques indirects

En phase de généralisation

Les perturbations biologiques, conséquences de l'envahissement de l'organisme par les trypanosomes, sont retrouvées au niveau du sang; l'altération du LCR traduit le passage en phase secondaire.

A l'hémogramme, on retrouve habituellement une anémie normochrome, avec, souvent, auto-agglutination des globules rouges.

L'hyperleucocytose, classique, est très inconstante. On note une tendance à la monocytose, typiquement plasmocytose. La présence de cellules de Mott est un argument diagnostique indirect de grande valeur. Elles peuvent également être retrouvées au niveau de la moelle osseuse. Le nombre de lymphocytes contenant des granulations PAS-positif est élevé: ils peuvent représenter jusqu'à 15 % des lymphocytes contre 6 % maximum chez le sujet normal (coloration par l'acide periodique et le Schiff).

La thrombocytopénie est habituelle; elle peut être sévère.

La vitesse de sédimentation est accélérée, souvent supérieure à 100 à la première heure.

Le protidogramme objective une hypoalbuminémie et une hyperprotidémie avec augmentation des gammaglobulines, à l'origine d'une perturbation des réactions de floculation et de la formol-leucogélification.

Plus spécifique sera la constatation d'une augmentation importante des IgM: dans la THA, le taux sérique est habituellement 4 fois supérieur au taux normal. L'évaluation semi-quantitative des IgM a été très utilisée en tant que moyen de dépistage de masse; elle est actuellement abandonnée, compte tenu des progrès réalisés dans le domaine du diagnostic immunologique de terrain.

Des perturbations hépatiques sont possibles mais peu fréquentes.

Depuis quelques années, on insiste sur la présence de complexes immuns circulants, de cryoglobulinémie mixte et d'auto-anticorps. Ces derniers sont très variés: anti-érythrocytes, anti-fraction C3 du complément, anti-fibrine/fibrinogène, anti-tissus (foie, rein, muscle lisse, cœur et cerveau, en phase secondaire), anti-cardiolipide, anti-ADN et anti-ARN...

En phase méningo-encéphalitique

La plupart des signes biologiques précédents persistent. Le taux des IgM reste élevé même si la plasmocytose s'atténue.

L'électrophorèse des gammaglobulines permet d'opposer un aspect polyclonal, homogène, qui correspondrait à la phase d'encéphalite méningeuse, et un aspect monoclonal qui serait le témoin de la phase de leuco-encéphalite, stade évolué, de mauvais pronostic.

En phase méningo-encéphalitique, le LCR est, par définition, perturbé. Il est clair, hypertendu; on relève la présence de lymphocytes et, parfois, de cellules de Mott. Il existe un parallélisme entre l'importance de la lymphocytose et la gravité de la THA; celle-ci a donc une valeur pronostique. Le nombre de cures d'Arsobal® en dépend habituellement.

La protéinorachie est augmentée mais dépasse rarement 1 g/l. Une fraction appréciable (supérieure à 10 %) de celle-ci est faite d'IgM. Le taux des anticorps antistrypanosomes serait en corrélation avec le degré d'altération cytologique.

Diagnostic parasitologique

Le diagnostic parasitologique, c'est-à-dire la mise en évidence du trypanosome, reste la méthode de diagnostic irremplaçable.

Le trypanosome pourra être retrouvé au niveau du sang, de la lymphe, du LCR et, plus occasionnellement, de la moelle osseuse, du trypanome ou de la pulpe splénique.

Au niveau du sang

Examens directs sans concentration

• Le frottis mince n'est plus guère utilisé, compte tenu du faible volume de sang examiné.

• L'examen à frais d'une goutte de sang entre lame et lamelle reste une méthode habituelle de diagnostic. Les mouvements incessants du trypanosome, qui secoue les globules au passage de son flagelle, permettent un repérage relativement aisé. Il se différencie sans peine des microfilaires sanguicoles, mais il convient de se méfier de l'exflagellation des Plasmodium qui peuvent donner une image évocatrice de trypanosome.

Il convient de diluer le sang, une goutte de sang plus une goutte de sérum physiologique, avant de recouvrir la lame avec la lamelle, et d'examiner en premier lieu les bords de la préparation où les trypanosomes ont tendance à se réfugier.

• La goutte épaisse colorée au Giemsa remplace l'examen à frais lorsque la recherche du trypanosome doit être différée. Les parasites sont bien colorés: leur morphologie et leurs structures internes (gros noyau central rouge-violet, kinétoplaste en arrière ayant l'aspect d'un grain compact rouge, membrane ondulante et flagelle) sont caractéristiques et ne posent pas de problèmes de diagnostic différentiel.

La lecture peut, toutefois, être longue et pénible du fait de la présence de nombreux artefacts. De plus, la perte de trypanosomes est possible lors des opérations de fixation, de séchage et de coloration.

En cas de faible parasitémie, phénomène fréquent, ces techniques s'avèrent insuffisantes.

Méthodes de concentration

Ces techniques permettent de traiter un volume de sang plus important, ce qui augmente les chances de trouver le parasite lorsqu'il est rare.

On peut différencier des méthodes gravifiques (centrifugation) et des méthodes chromatographiques (filtration sur milieux spéciaux).

Méthodes de centrifugation

• Connue depuis plus de 70 ans, la triple centrifugation reste encore utilisée: elle consiste en la réalisation de 3 centrifugations successives de 3, 5 et 10 minutes, chaque fois à une vitesse plus grande: 1 000, 1 500 et 3 000 t/min, en reprenant après chaque centrifugation le surnageant et la partie superficielle du culot globulaire. Le 2^e et, surtout, le 3^e culot sont examinés au microscope. Cette technique, longue, n'est guère utilisable pour les enquêtes de terrain.

• La centrifugation en tube capillaire (CTC), mise au point en 1970, a détrôné la triple centrifugation. Elle nécessite une centrifugeuse à micro-hématocrite pouvant fonctionner à grande vitesse (15 000 g) mais est aisément applicable aux enquêtes de masse. On peut rechercher le trypanosome à l'examen direct de l'interface globules-plasma à travers les parois du tube capillaire. Il semble plus rentable de prélever cette interface ou «buffy coat» et de l'examiner, à l'état frais, entre lame et lamelle. L'utilisation du fond noir améliorerait encore les performances de cette technique qui a l'avantage de ne nécessiter que de peu de sang (75 µl) prélevé au bout du doigt.

• La centrifugation à faible vitesse (150 g) du sang sur du silicone fluide, de masse spécifique 1,075, est plus récente et serait aussi performante que la CTC.

• Enfin, la méthode de concentration par hémolyse est la dernière technique simple de concentration proposée: après avoir mélangé

et laissé reposer 0,7 ml de sang et 6,3 ml de solution hémolytique pendant 15 min, puis centrifugé à 2 000 t/min pendant 10 min, le culot est examiné entre lame et lamelle.

Méthodes chromatographiques

Il s'agit d'une méthode de filtration sur une colonne échangeuse d'ions (DE52). Cette technique, utilisée depuis 1970, semble être actuellement la plus sensible. Les hématies sont retenues lors de la filtration, contrairement aux trypanosomes qui, ne présentant pas de charges électriques différentes de celle du milieu, se retrouvent dans le liquide d'élution. Le culot de centrifugation de celui-ci sera examiné au microscope.

Une microméthode, dérivée de la technique originale, utilisable sur le terrain, a été mise au point.

Autres méthodes de concentration

Guère utilisées en pratique, car trop astreignantes et donc réservées à des centres spécialisés, ces méthodes impliquent la culture du trypanosome *in vitro* ou son développement après inoculation à l'animal de laboratoire du produit biologique suspect d'être infesté. Il peut s'agir de prélèvements autres que sanguins (LCR, suc ganglionnaire, moelle osseuse).

Il est bien évident que, dans un but diagnostique, ces méthodes ne seraient utilisées qu'en cas de négativité répétée des examens courants :

- la culture se fait sur des milieux spéciaux contenant du glucose, des peptides dérivés de la lactalbumine, du sérum de veau et de l'hémoglobine additionnée d'un système tampon. Le sang devra être rendu incoagulable avant l'ensemencement ;
- l'inoculation à l'animal de laboratoire : divers rongeurs peuvent être utilisés : souris, rats, cobayes, hamsters, lapins. Elle s'effectue par voie intrapéritonéale, intraveineuse ou intratesticulaire. Pour faciliter le développement du parasite, on peut choisir des animaux nouveau-nés ou pratiquer une splénectomie, une irradiation ou des injections de produits immunosuppresseurs (Endoxan®) ;
- le xénodiagnostic, utilisé fréquemment dans la trypanosomiase américaine, n'a jamais donné de résultats encourageants dans la THA. Les difficultés d'élevage des glossines et leur faible infectivité dans ces circonstances expliquent, pour une part, ces échecs.

Au niveau du suc ganglionnaire

La mise en évidence des trypanosomes dans le suc ganglionnaire n'est réalisable, en pratique, qu'en cas d'adénopathies ponctionnables. Lorsque c'est le cas, la recherche est souvent positive, dans la mesure où la ponction a comporté un malaxage du ganglion une fois l'aiguille en place et avant son retrait. La recherche s'effectue habituellement à l'état frais en commençant, comme pour le sang, par examiner les pourtours de la préparation. Le trypanosome, réfringent, serpente en zigzagant entre les globules blancs. En cas de recherche négative, le suc ganglionnaire peut, comme le sang, être ensemencé *in vitro* ou inoculé à l'animal.

Au niveau du LCR

La recherche s'effectue après centrifugation. Il est préférable de procéder à une double centrifugation, le premier culot étant repris en tube capillaire, ce qui implique l'utilisation d'une centrifugeuse à microhématocrite. La présence du trypanosome dans le LCR est obligatoirement le témoin d'une trypanosomiase évoluée, en phase de polarisation cérébrale.

Immunodiagnostic

L'immunodiagnostic est d'un grand intérêt dans la THA.

Si les premiers essais de diagnostic indirect par la mise en évidence d'anticorps sériques spécifiques remontent au début du siècle, ce n'est qu'à partir de 1963 que l'on relève des résultats satisfaisants du fait de la mise au point de méthodes performantes de précipitation en gel et d'immunofluorescence indirecte (IFI). De plus, elles ont pu être adaptées aux exigences des enquêtes de terrain avec l'utilisation de sang prélevé au bout du doigt, sur papier-filtre ou en tube capillaire. La conservation de tels échantillons nécessite, cependant, certaines précautions : nécessité d'être gardés au frais et à l'abri de l'humidité.

Des améliorations ont été possibles grâce à la caractérisation des antigènes variables, fortement immunogènes, en particulier ceux de surface. Mais les structures antigéniques varient selon la provenance géographique des souches, ce qui peut poser des problèmes délicats.

L'apport de l'immunodiagnostic a toujours été supérieur dans la trypanosomiase à Tbg où l'immunodiagnostic est fort utile aussi bien en phase primaire qu'en phase secondaire, en milieu hospitalier à titre individuel que sur le terrain en dépistage de masse. Rappelons, toutefois, qu'il ne s'agit que d'un diagnostic indirect, donc non formel. La relative facilité de sa mise en œuvre et sa rapidité pour les enquêtes de grande série ne doivent pas être à l'origine d'une désaffection des méthodes de diagnostic parasitologique ; celles-ci demeurent prioritaires.

Les techniques actuellement les plus utilisées sont au nombre de quatre : l'agglutination sur carte ou CATT, l'hémagglutination passive ou HAP, la technique d'IFI et l'ELISA (« enzyme linked immunosorbent assay »). Ces techniques peuvent également être réalisées avec le LCR.

Agglutination sur carte ou CATT (« card agglutination trypano-test »)

Cette méthode, relativement récente, a le grand intérêt de pouvoir être utilisée facilement sur le terrain et de permettre une lecture quasi immédiate. Elle constitue ainsi une méthode de dépistage précieuse au cours des tournées. Cette agglutination directe utilise une suspension lyophilisée de trypanosomes sanguicoles sélectionnés en vue d'obtenir une réactivité optimale dans les différents foyers de trypanosomiase (sérotypage ubiquiste). Elle peut être réalisée à partir de sang complet, prélevé sur tube capillaire. La manipulation implique l'étalement du mélange sang, ou sérum, et réactif sur une carte et son agitation circulaire, pendant 5 min ; la lecture ayant lieu 20 min après le début de la réaction. La sensibilité et la spécificité sont bonnes, cette dernière étant améliorée si l'on utilise un sérum, ou un plasma, dilué au quart.

Le CATT devra, toutefois, être complété par un autre test tel l'HAP, l'IFI ou l'ELISA.

Hémagglutination passive (HAP)

L'HAP repose sur l'agglutination d'érythrocytes de mouton sensibilisés avec un antigène de Tbg. Ce test existe sous forme de kits et se réalise dans des plaques à microtitration. Il peut être appliqué au LCR. Sa spécificité et sa sensibilité dépendent, comme pour les autres techniques immunologiques, de la qualité des antigènes utilisés.

Technique d'immunofluorescence indirecte (IFI)

L'IFI reste la méthode de référence. Afin d'améliorer sa reproductibilité, un réactif antigénique standard, trypanosomes exprimant un sérotypage bien défini, fixés et lyophilisés, a été mis au point.

Le test peut être effectué à partir de sang total recueilli sur papier filtre. Dans ce cas, on réalise une élution avec un confetti de 6 mm de diamètre, ainsi qu'avec le LCR.

Comme l'HAP, cette technique est sensible. Elle devient positive 3 à 4 semaines après l'infestation. Après traitement, la négativation est lente, demandant plusieurs mois. Les fausses positivité, forts rares, pourraient être dues aux leishmanioses viscérales, aux toxoplasmoses évolutives, ainsi qu'au paludisme.

Technique ELISA

Son utilisation dans le cadre de la THA est plus récente. Dès le début, elle s'est montrée d'une grande sensibilité, bien corrélée aux méthodes classiques.

Le principe, la réalisation, et les contraintes matérielles qui en découlent, la rapprochent beaucoup de l'IFI. La valeur des résultats dépend avant tout de la qualité des antigènes et du soin apporté aux manipulations. Les deux enzymes les plus utilisées sont la phosphatase alcaline et la peroxydase. La lecture se fait en spectrophotométrie ou, le cas échéant, par appréciation visuelle.

L'ELISA possède deux avantages sur l'IFI : une lecture tout à fait objective (densité optique fournie par un spectrophotomètre) et, point important pour les enquêtes séro-épidémiologiques de grande série, une possibilité d'automatisation intégrale [9].

Traitement

Médicaments

L'arsenal thérapeutique demeure toujours aussi réduit. Aucun progrès spectaculaire n'a été enregistré depuis une quarantaine d'années.

On dispose principalement de trois médicaments de première intention : deux ne franchissent pas la barrière hémato-méningée et ne peuvent être utilisés qu'en phase lymphatico-sanguine : la pentamidine ou Lomidine® surtout contre Tbg, et la suramine (Moranyl®) surtout contre Tbr.

Le seul produit traversant la barrière hémato-méningée couramment utilisé est toujours le mélarsoprol (Arsobal®). Classiquement destiné aux malades en seconde période, ses indications sont souvent élargies à la phase primaire. Il constitue, par conséquent, aujourd'hui comme en 1950, la seule véritable arme contre la THA.

Deux traitements de remplacement, relativement récents, peuvent être retenus : le nifurtimox (Lampit®) et l'alpha-difluorométhylornithine ou éflornithine.

Suramine (Moranyl®)

La suramine est un uréide complexe agissant par inhibition enzymatique. Ses indications se limitent aux formes précoces de la trypanosomiase est-africaine.

• Présentation : ampoule de 0,5 g, 1 g et 2 g de poudre, à dissoudre extemporanément dans de l'eau distillée pour obtenir une solution à 10 %.

• Voie d'administration : intraveineuse.

• Posologie : progressive : 0,10 g pour la première injection, puis 0,20 g, 0,50 g et enfin 1 g, posologie maintenue pour les quatre injections suivantes ; chacune d'entre elles, depuis la première, étant espacée d'une semaine. Chez l'enfant la dose est de 20 mg/kg.

• Toxicité. Les réactions d'intolérance ne sont pas rares, surtout après la première injection et en cas de filariose associée. On peut noter des réactions fébriles, des éruptions cutanées avec desquamation possible des paumes des mains et des plantes de pieds, des arthralgies. La suramine a, par ailleurs, une certaine néphrotoxicité (tubulopathie) ; une protéinurie doit être systématiquement recherchée avant chaque injection.

• Contre-indications : le diabète, la grossesse, et les atteintes rénales.

Pentamidine (Lomidine®)

La pentamidine est encore utilisée pour le traitement de la phase primaire de la THA à Tbg. Elle agit par interaction avec les acides nucléiques du kinétoplasme du trypanosome.

• Présentation : solution à 4 % en ampoule de 3 ml prête à l'emploi.

• Voie d'administration : strictement intramusculaire, injection profonde.

• Posologie : 4 mg/kg, sans dépasser 400 mg, pour chaque injection. Une cure complète, en traitement curatif, comprend 5 à 10 injections espacées de 24 à 48 h. A titre prophylactique, on prescrivait une injection tous les 4 à 6 mois.

• Toxicité : non négligeable. L'injection est douloureuse et peut être à l'origine d'une impotence fonctionnelle pendant quelques jours. Le malade, au repos depuis plusieurs heures avant l'injection, doit rester couché 30 min après car des accidents lipothymiques peuvent survenir avec malaise, sueurs, nausées, sialorrhée, douleurs abdominales, hypotension, voire, au maximum, collapsus, hypoglycémie. Ils cèdent à l'administration de vasopresseurs, d'antihistaminiques associés à la prise de sucre ou de sérum glucosé hypertonique. Des neuropathies périphériques, des crises d'asthme, des avortements, la décompensation d'un diabète ainsi que des hyperazotémies, transitoires, ont également été attribués à ce produit.

• Contre-indications : principalement le diabète, la grossesse, un état général très altéré.

Mélarsoprol (Arsobal®)

Le mélarsoprol, découvert en 1947, est le trypanocide le plus efficace à tous les stades de la maladie. Il se compose de l'association du mélarsenoxyde et du BAL (« british anti-lewisite »), produit destiné à limiter les effets secondaires néfastes de l'arsenic. Il reste le grand médicament de la THA malgré son importante toxicité. Des cas de résistance sont, toutefois, rapportés de plus en plus souvent, notamment en Afrique centrale. Il s'agit d'un arsenical trivalent qui agit par inactivation enzymatique au niveau des groupes thiols libres. Le métabolisme glucidique et le système d'oxydoréduction du trypanosome s'en trouvent perturbés.

• Présentation : ampoule de 5 ml de solution à 3,6 % dans le propylène glycol contenant 36 mg/ml, à conserver à l'abri de la lumière et à moins de 25°C.

• Voie d'administration : strictement intraveineuse.

• Posologie : une cure comprendra l'administration de 3,6 mg/kg/j ou 1 ml/10 kg/j (sans dépasser 5,5 ml) pendant 3 jours consécutifs. Le nombre de cures, ou de séries, varie de un à quatre, voire plus selon les résultats obtenus.

• Précautions d'emploi et préparation du malade. Les injections doivent être strictement intraveineuses, les aiguilles et les seringues parfaitement sèches.

Les patients doivent être hospitalisés durant toute la cure qui sera commencée après une à deux semaines de préparation afin de leur rendre le meilleur état général possible : traitement de toute affection concomitante, rééquilibration nutritionnelle et vitaminothérapie, sevrage alcoolique total, repos au lit continu. Le patient sera à jeun depuis 12 h au moment de l'injection. On associera à la corticothérapie (1 mg/kg/j) la prise d'une phénothiazine. L'utilité des anticomitatiaux ou d'une antibiothérapie de couverture n'est pas démontrée.

• Toxicité : incidents et accidents du traitement. Les accidents locaux sont fréquents, conséquences d'une injection non strictement intraveineuse et de l'action irritante du propylène glycol pour les tissus : douleur locale vive, suivie d'une nécrose cutanée, à l'origine de thrombophlébites en cas de survenues répétées.

Les accidents d'intolérance sont souvent bénins : fièvre, vertiges, malaise général, nausées, réactions allergiques, éruptions cutanées (érythèmes, purpura). Ils disparaissent habituellement rapidement. L'arrêt du traitement ne s'impose qu'en cas de récurrences.

Par contre, les troubles digestifs peuvent prendre un caractère de gravité avec une diarrhée aiguë pouvant aboutir rapidement à un état de déshydratation marqué. Cette diarrhée arsenicale impose l'arrêt immédiat du mélarsoprol et un traitement symptomatique adapté. Son pronostic est sombre en l'absence d'une réanimation intensive.

D'autres manifestations peuvent traduire la toxicité rénale, hépatique, myocardique, hématologique, surtout chez les sujets déficitaires en G6PD, ou, encore, au niveau des nerfs périphériques.

L'encéphalopathie représente la complication majeure de la thérapeutique arsenicale. Sa fréquence varie de 1 à 13 % selon les séries publiées. En dehors de la consommation d'alcool, aucun élément connu ne paraît en favoriser la survenue. Elle s'observe quel que soit le degré d'évolution de la maladie, semble indépendante de la dose et du protocole suivi. Sa survenue, typiquement au début de la deuxième série, est en fait très variable. Son début est souvent brutal, avec fièvre, céphalées violentes, vertiges, vomissements, puis convulsions et évolution vers le coma, rapidement profond, flasque, entrecoupé de crises convulsives subintrantes.

Le pronostic, autrefois très sombre, semble amélioré depuis l'utilisation de l'adrénaline, associée aux mesures habituelles de réanimation. Elle se donne toutes les 2 ou 3 h, selon l'évolution, à raison de 1 mg en sous-cutanée. L'usage du BAL est abandonné car inefficace.

• Contre-indications : la grossesse représente la contre-indication majeure mais, en fait, aucune n'est absolue, compte tenu de la gravité de la THA et de l'importance de ce traitement.

Produits de remplacement

Nitrofuranes

Parmi ces dérivés, eux aussi toxiques, citons le nitrofurazone (Furacine®), le lévofuraldone (Altafur®) et, surtout, le nifurtimox (Lampit®). Ce dernier, le seul de cette classe encore utilisé, représente une alternative possible en cas d'échec avec l'Arsobal®. Il est plus largement employé pour le traitement de la maladie

de Chagas. Il s'administre par voie buccale à la posologie de 15 mg/kg/j de façon prolongée (2 à 4 mois). Les symptômes neurotoxiques, convulsions, troubles psychiques, de survenue assez tardive, cessent rapidement après l'arrêt du traitement.

Alpha-difluorométhylornithine (α -DFMO) = Ornidyl®

Produit anticancéreux, l' α -DFMO agit au niveau de la synthèse des acides aminés par inhibition de l'ornithine-décarboxylase entraînant une chute du taux des polyamines du trypanosome.

Encore en phase d'essais cliniques, l' α -DFMO devrait s'administrer pendant 14 jours à la dose de 400 mg/kg/j par voie intraveineuse. Ce protocole, lourd, est, actuellement, celui utilisé pour les THA, en phase méningo-encéphalique, réfractaire au mélarsoprol. La tolérance paraît assez satisfaisante : les effets secondaires à type de troubles digestifs avec diarrhée, d'anémie, de thrombocytopenie, de baisse de l'acuité auditive sont réversibles à l'arrêt du traitement.

N'est plus d'actualité.
Indications thérapeutiques

Elles varient selon l'espèce de trypanosome et, surtout, selon le stade évolutif de l'affection.

Phase précoce

C'est l'indication classique de la pentamidine pour la THA à Tbg et de la suramine pour celle à Tbr.

Cette attitude, critiquée par certains auteurs, tout au moins en zone tropicale, implique un LCR strictement normal, aux plans cytochimique, immunologique et, bien sûr, parasitologique. De plus, elle implique qu'un contrôle post-thérapeutique régulier puisse avoir lieu afin de s'assurer de la guérison et, ainsi, de ne pas laisser évoluer, à bas bruit, une trypanosomiase décapitée. L'alternative proposée est de prescrire, dès ce stade, une série de trois injections de mélarsoprol, malgré sa toxicité, vu les difficultés fréquentes de contrôle à distance et l'atteinte, parfois rapide, du système nerveux.

Les seules indications qui restent indiscutables pour les produits ne franchissant pas la barrière hémato-méningée sont :

- les cas diagnostiqués peu de temps après la contamination comme cela peut être le cas chez un non-résident, voyageur professionnel ou de tourisme, présentant un trypanome ou un syndrome fébrile au retour d'un court séjour en zone d'endémie ;
- les sujets chez lesquels le diagnostic n'est qu'immunologique, c'est-à-dire où la preuve parasitologique manque malgré les recherches répétées, et à condition que le LCR ne soit pas perturbé.

Phase évoluée

Le mélarsoprol s'impose dans tous les cas. Pour la trypanosomiase est-africaine, le traitement arsenical gagnerait à être précédé de deux injections de suramine (5 puis 10 mg/kg).

Le nombre de séries varie, classiquement, selon l'importance des perturbations cytologiques du LCR, chaque série étant espacée de 10 à 15 jours. Un nombre important de protocoles ont été décrits sans qu'aucun d'eux ne démontre clairement sa supériorité ; la majorité dérive de celui de Neujean : moins de 20 cellules/mm³ = une série ; de 20 à 100 = deux séries, et plus de 100 = trois séries.

On s'oriente, actuellement, vers une prescription systématique de trois séries, en cas de lymphocytose supérieure à quatre cellules, ce qui définit le passage en phase secondaire.

Surveillance post-thérapeutique

La guérison ne devra être affirmée qu'après une surveillance prolongée. Les contrôles auront lieu à un mois, trois mois, six mois, douze mois, puis tous les six mois l'année suivante. Ils comportent un examen clinique et un bilan biologique du sang et du LCR afin de s'assurer de la disparition durable des trypanosomes, des anomalies biologiques et de la régression, lente et progressive, des anticorps spécifiques.

Il peut être difficile, en zone d'endémie, surtout si la surveillance a été irrégulière, de différencier une rechute d'une recontamination.

Rechute

Un nouveau traitement par le mélarsoprol, avec quatre séries, peut être proposé, malheureusement le plus souvent sans effet durable. On parlera, alors, de sujet réfractaire, ou résistant, à l'Arsobal®.

C'est à ce niveau que les produits de remplacement ont leur place :

- soit le nifurtimox de façon prolongée, deux à quatre mois ;
- soit, avec efficacité semble-t-il, l' α -DFMO selon le protocole décrit précédemment.

Phase tardive et phase terminale

A ce stade, le traitement spécifique n'aurait plus d'action sur les lésions, de nature auto-immune, touchant le système nerveux.

La corticothérapie à dose élevée, voire la prescription d'immunosuppresseurs, associés à un traitement symptomatique (anticonvulsivants, réhydratation, rééquilibration nutritionnelle) et à celui des infections intercurrentes, tentera de retarder l'issue fatale.

Stratégie de lutte et prophylaxie

La lutte contre la THA vise à interrompre le cycle de transmission. Cela implique la mise en œuvre d'actions concernant l'homme, la glossine et, le cas échéant, le réservoir de parasite animal.

Si le choix des méthodes à mettre en place dépend de la situation épidémiologique locale et des moyens disponibles, les grands principes sont les mêmes partout : surveillance médicale des populations exposées par dépistage actif et traitement des malades, protection des personnes, essentiellement par la destruction, ou l'éloignement, des glossines vectrices, auxquelles peuvent s'ajouter des actions au niveau du réservoir de parasite animal lorsque celui-ci joue un rôle réel dans le cycle de la TH.

Surveillance médicale et traitement des sujets dépistés

Surveillance médicale régulière

Pour la population exposée, elle constitue la base de toute méthode de lutte. Si le dépistage passif des cas au niveau des centres de santé dans le cadre de leurs tâches quotidiennes peut servir d'alarme, il doit s'agir, avant tout, d'une détection active menée par des équipes mobiles spécialisées. Ce principe est toujours valable, aujourd'hui comme à l'époque de Jamot qui en fut le promoteur il y a plus de 60 ans.

Les malades dépistés en campagne de masse seront ensuite traités, de préférence, dans des formations sanitaires fixes régionales.

Les enquêtes de terrain, jadis purement cliniques et parasitologiques, sont actuellement facilitées par l'utilisation des nouvelles techniques de dépistage immunologique. En effet, malgré les améliorations apportées par les techniques de concentration, la recherche du parasite reste longue, fastidieuse, encore d'application difficile sur le terrain. Elle ne peut être entreprise, de façon systématique, pour l'ensemble de la population. Elle sera réservée aux suspects : suspects cliniques, en pratique essentiellement les porteurs d'adénopathies cervicales, et suspects immunologiques : ceux qui présenteront une réaction positive, ou douteuse, par une méthode de dépistage de terrain. L'IFI qui impliquait des délais souvent importants entre les prélèvements et l'examen des suspects, après dépistage immunologique, avec la nécessité de revenir sur le terrain et les difficultés pour retrouver les patients, est désormais remplacée par des techniques d'agglutination à lecture quasi immédiate. L'agglutination directe sur carte (CATT) est préférée à l'hémagglutination passive en tube capillaire du fait de sa simplicité d'utilisation.

Tous les cas prouvés, présence de trypanosomes dans le sang et/ou le suc ganglionnaire, ou les simples « suspects immunologiques », doivent avoir une ponction lombaire qui peut permettre, dans le deuxième cas, une confirmation parasitologique, et qui précisera, dans tous les cas, le stade évolutif et, par conséquent, le protocole thérapeutique. Une tendance à l'uniformisation des cures, pour ce qui est du traitement antiparasitaire, est, toutefois, d'actualité.

Traitement

Il sera institué, soit chez tous les sujets dépistés par les tests immunologiques, le CATT demandant un contrôle réalisé avec une autre technique (hémagglutination, IFI ou ELISA), soit seulement chez ceux où la preuve parasitologique aura été apportée.

Considérant les risques thérapeutiques et les progrès des méthodes de diagnostic direct, cette deuxième attitude semble devoir être préférée, surtout s'il est possible de contrôler périodiquement les suspects immunologiques non confirmés parasitologiquement.

Suivi des cas

Le contrôle régulier des malades traités est primordial, à la fois à titre individuel et au plan collectif. Après traitement, chaque patient doit être revu à trois mois, six mois puis tous les six mois (deux ans de surveillance au total) pour subir un examen clinique et parasitologique complet, en accordant une vigilance toute particulière aux résultats de l'examen du LCR.

Chimioprophylaxie

La méthode avait été introduite en 1948 dans l'espoir d'éliminer le réservoir de parasite humain, applicable théoriquement à la seule trypanosomiase humaine à Tbg. Il était admis, empiriquement, qu'une injection IM de pentamidine, à raison de 4 mg/kg, protégeait de l'infection pendant plusieurs mois. Malgré des résultats indiscutables, la «lomidinisation» de la population n'est plus préconisée car ce produit n'est pas dénué de toxicité et s'avère, souvent, insuffisant, aux doses utilisées en chimioprophylaxie, pour guérir une infection réelle qui risque, alors, d'évoluer à bas bruit. Par ailleurs, l'utilisation de ce produit, à dose préventive, semble avoir suscité, dans certaines régions, l'apparition d'une pharmacorésistance.

La chimioprophylaxie par Lomidine® n'est pas non plus recommandée à titre individuel. Le sujet amené à séjourner quelque temps dans un foyer aura tout intérêt à se renseigner sur les endroits colonisés par les glossines afin, dans la mesure du possible, de les éviter. L'usage d'un produit repellent est à conseiller.

Lutte contre le vecteur

Avant l'introduction des insecticides, la lutte antivectorielle reposait principalement sur l'élimination de la végétation arborée constituant le biotope des glossines vectrices : faucardage des berges des cours d'eau infestés, défrichage. Cette dernière mesure n'est plus à favoriser du fait des conséquences néfastes sur l'environnement.

Le regroupement des populations en zone indemne de glossines, préconisé à une époque, est une mesure qui paraît illusoire.

De nos jours l'action au niveau du vecteur repose sur l'utilisation des insecticides par épandage et, surtout, l'utilisation de pièges et d'écrans, eux-mêmes, habituellement, imprégnés d'insecticides. Certains pièges, munis d'un dispositif de capture type nasse, se montrent efficaces sans l'utilisation d'insecticides.

Épandages d'insecticides

Ils utilisent divers produits qui sont choisis en fonction de leur efficacité, de leur coût et de leur plus ou moins grande toxicité sur l'environnement ; citons le DDT, la dieldrine, l'endosulfan et les pyréthrénoïdes.

• Par voie terrestre. Cette méthode s'applique surtout en Afrique de l'Ouest où les glossines ne s'écartent guère des galeries forestières. La technique repose sur l'épandage d'un insecticide à effet rémanent sur les lieux de repos des adultes. Il s'effectue sur la végétation, depuis le niveau du sol jusqu'à des hauteurs

variant entre 0,75 m et 4 m selon les espèces en cause, pendant la saison sèche pour que le produit ne soit pas entraîné rapidement par les pluies.

• Par voie aérienne. Cette voie est utilisée pour les glossines xérophiles d'Afrique de l'Est et australe dispersées sur de grandes étendues de savane, à la fois dans le cadre de la lutte contre la THA et dans celui de la trypanosomiase animale. Ces méthodes, coûteuses, sont à réserver à des situations d'urgence pour interrompre rapidement la transmission.

Il faut signaler que le phénomène de résistance aux insecticides n'a pas encore été signalé chez la glossine. Il est à craindre cependant car *G. morsitans* a été trouvée porteuse d'une enzyme permettant la transformation du DDT en DDE.

Pièges et écrans imprégnés (fig. 9)

Les pièges mis au point initialement pour la récolte et l'inventaire des populations de glossines sont désormais utilisés en tant que méthode de contrôle. Le stimulus visuel, combiné parfois à un stimulus olfactif, permet d'attirer les tsé-tsé vers un piège ou une simple cible imbibée d'insecticides (deltaméthrine).

Ces moyens de lutte élégants et peu coûteux constituent un progrès appréciable en permettant une forte réduction des populations de glossines dans les zones où ils sont implantés, faisant même envisager, dans certains biotopes, la possibilité d'une interruption de la transmission de la trypanosomiase humaine.

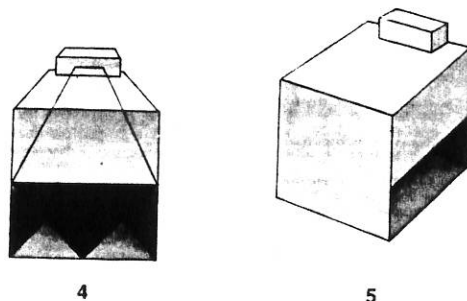
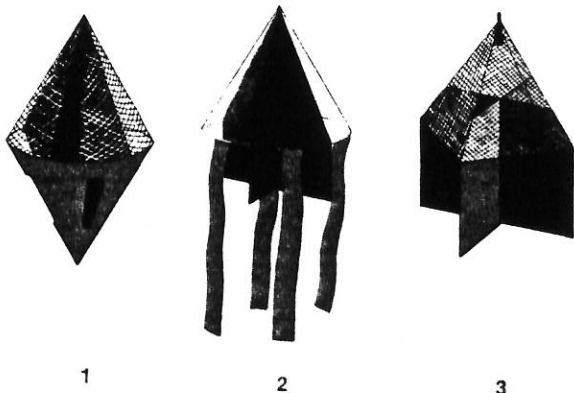
Pour les glossines du groupe palpalis, les pièges sont surtout basés sur le pouvoir attractif des couleurs (bleu «électrique» et noir). A partir du modèle biconique de Challier et Laveissière, des pièges simplifiés, monoconiques et pyramidaux, ont été récemment mis au point. On utilise également des écrans en tissu bleu roi, imprégnés, que l'on suspend dans la végétation.

Dans les zones d'endémie à Tbg, leur utilisation a suscité un intérêt considérable. Ces pièges, simples, efficaces, non polluants, bon marché sont d'une utilisation adaptée aux agents évoluant au niveau communautaire. Ils peuvent être fabriqués localement, mis en place et entretenus par les villageois eux-mêmes qui comprennent habituellement rapidement leur utilité en notant la diminution importante de la population de glossines. Ils seront implantés aux points de rencontre habituels homme-mouche.

Contre les glossines morsitans et pallidipes, compte tenu d'une différence de comportement et d'écologie, les pièges sont différents : piège Bêta de forme prismatique, piège F2 de forme cubique. Ils sont réalisés avec du tissu noir et blanc et comportent un attractif olfactif type dioxyde de carbone, acétone ou même urine de bœuf. Des écrans orientables sont également utilisés contre ces glossines en Afrique orientale.

Autres méthodes de lutte antivectorielle

Leur mise en application sur le terrain est considérée actuellement comme très difficile, voire impossible.



9
Différents types de pièges à glossines.

1. Le piège biconique comporte deux cônes accolés par leur base, un cône supérieur en tulle moustiquaire et un cône inférieur en tissu bleu électrique doublé d'un écran intérieur de couleur noire. Pour être efficace comme écran, il doit être imprégné d'un insecticide à effet rémanent. On peut fixer un dispositif de piégeage à la partie apicale du cône supérieur.

2. Le piège monoconique comporte un seul cône en matière plastique sur lequel sont fixés des banderoles en tissu bleu électrique ainsi que des écrans intérieurs en tissu de couleur noire. Utilisé comme écran, il doit être imprégné d'un insecticide à effet rémanent. On peut fixer un dispositif de collecte à la partie apicale du cône.

3. Le piège pyramidal comporte deux écrans de couleur bleu électrique et deux larges écrans noirs en tissu à la base. La pyramide est confectionnée en tulle moustiquaire. Imprégné d'un insecticide à effet rémanent, il est utilisable comme écran mais, en principe, il est équipé d'un dispositif de piégeage permanent, installé à la partie apicale de la pyramide et constitué d'une bouteille en matière plastique contenant du pétrole.

4. Le piège Bêta, de forme prismatique, est constitué de tissu noir et blanc tendu sur un cadre. Le tulle moustiquaire intérieur dirige les glossines vers un dispositif de piégeage.

5. Le piège F2, de forme cubique, est confectionné d'un tissu noir et blanc tendu sur un cadre. Un tulle moustiquaire intérieur dirige les glossines vers un dispositif de piégeage.

NB : 1, 2 et 3 : contre le groupe palpalis ;

4 et 5 : contre le groupe morsitans.

Source : Rapport technique n° 739, OMS (1986).

La modification du biotope des glossines par élimination d'essences végétales est coûteuse, peu pratique et choquante au point de vue écologique.

La lutte biologique au moyen de prédateurs, parasites ou agents biologiques, reste confinée habituellement aux laboratoires qui les expérimentent.

De même, la lutte génétique n'a que peu d'application pratique bien qu'elle se soit montrée efficace lors d'opérations pilotes. Des études sont en cours afin d'améliorer le rendement des pièges en leur adaptant un disque enduit d'un produit stérilisant (le bisazir) et un système de relargage. En effet, des considérations théoriques font penser que la stérilisation serait plus efficace que

l'élimination, c'est-à-dire la mort, d'un nombre équivalent de mouches.

Lutte contre le réservoir animal

Cette action a été proposée surtout en Afrique de l'Est où les antilopes constituent un important réservoir de parasites. La destruction systématique de ce gibier est unanimement condamnée à l'heure actuelle. Elle aurait, de toute façon, des conséquences écologiques certainement néfastes. Dans les régions d'endémie à Tbg, la nature et l'importance épidémiologique du réservoir de parasites animal n'ont pas encore été totalement élucidées.

Index bibliographique

- [1] ABOLARIN M., EVANS D., TOVEY D., ORMEROD W. - Cryptic stage of sleeping sickness trypanosome developing in choroid plexus epithelial cells. - *Br. Med. J.*, 1982, 285, 1380-1382.
- [2] ANONYME. - La trypanosomiase africaine: épidémiologie et lutte. Série de rapports techniques n° 739. - Organisation Mondiale de la Santé, éd., Genève, 1986.
- [3] BERTRAND E. - Les atteintes cardiaques au cours de la THA. - *Méd. Trop.*, 1987, 47, 91-94.
- [4] BONE G.J., CHARLIER J. - L'hémagglutination indirecte en capillaire: une méthode diagnostique de la trypanosomiase applicable sur le terrain. - *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1975, 55, 558-569.
- [5] CARRIE J., CHALLIER A., DURAND B., DUVALLET G., LAVEISSIERE C. - La trypanosomiase humaine à Trypanosoma gambiense Dutton et ses vecteurs en Afrique occidentale et centrale. - *Etudes Médicales*, 1983, 1, 1-59.
- [6] CATTAND P., DE RAADT P., LE BERRE R., KUZOE P.A.S. - Distribution géographique et prévalence de la trypanosomiase africaine humaine et de ses vecteurs. TRY/EC/WP/N° 15. - Organisation Mondiale de la Santé, éd., 1985.
- [7] CAVALLO A., JOSSERAN R. - Trypanosomiase: thérapeutique. - *Bull. OCEAC*, 1983, 60, 75-83.
- [8] CAVALLO A., DELOLME H. - La chimiorésistance de T. gambiense au méfarsoprol. Les critères de résistance, hypothèses et réflexions sur les étiologies. - *Bull. OCEAC*, 1983, 60, 85-94.
- [9] CHALLIER A., LAVEISSIERE C. - A new trap for capturing glossina (Diptera, Muscidae): description and field trials. - *Cah. ORSTOM, Sér. Entomol. Méd. et Parasitol.*, 1973, 11, 251-262.
- [10] DAVIS C.E. - Thrombocytopenia: a uniform complication of african trypanosomiasis. - *Acta Trop.*, 1962, 39, 123-133.
- [11] DE RAADT P. - Principes de lutte et choix de stratégie de lutte. TRY/EC/WP/N° 17. - Organisation Mondiale de la Santé, éd., Genève, 1986.
- [12] DUMAS M., BRETON J.C., PESTRE ALEXANDRE M., GIRARD P.L., GORDANO C. - Etat actuel de la thérapeutique de la THA. - *Presse Méd.*, 1985, 14, 263-266.
- [13] ELLIS D.S. - Sex and the single trypanosome. - *Parasitol. Today*, 1988, 2, 184-185.
- [14] FOULKES J.R. - Human trypanosomiasis in Africa. - *Br. Med. J.*, 1961, 283, 1172-1174.
- [15] FREZIL J.L., CARNEVALE P. - Le problème du réservoir de virus et du maintien des foyers de TH en Afrique centrale. - *Cah. ORSTOM, Sér. Entomol. Méd. et Parasitol.*, 1976, 14, 307-313.
- [16] FRIEDHEIM E. - Mal B in treatment of human trypanosomiasis. - *Am. J. Trop. Med.*, 1949, 29, 173-180.
- [17] GIBSON W., MEHLITZ D., LANHAM S.M., GODFREY D.G. - The identification of Trypanosoma brucei gambiense in liberian pigs and dogs by isoenzymes and by resistance to human plasma. - *Trop. Med. Parasitol.*, 1978, 29, 335-345.
- [18] GORDANO C., CLERC M., DOUTRIAUX C. et coll. - La diagnostic neurologique au cours des différentes phases de la THA. - *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1977, 57, 213-226.
- [19] GODFREY D.G., KILGOUR V. - Enzyme electrophoresis in characterizing the causative organisms of Gambian trypanosomiasis. - *Trans. Rep. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1976, 70, 219-224.
- [20] GREENWOOD B.M., WHITTLE H.C. - The pathogenesis of sleeping sickness. - *Trans. Res. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1960, 74, 716-723.
- [21] HALLER L., ADAMS H., MEROUZE F., DAGO A. - Clinical and pathological aspects of human african trypanosomiasis (T.b. gambiense) with particular reference to reactive arsenical encephalopathy. - *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1966, 35, 94-99.
- [22] HENRY M.C. - Importance de la contamination familiale dans la trypanosomiase à Trypanosoma brucei gambiense. - *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales*, 1980, 74, 65-71.
- [23] JENNINGS F.W., WHITELAW D.D., HOLMES P.H., CHIZUYKA H.G., URQUHART G.M. - The brain as a source of relapsing Trypanosoma brucei infection in mice after chemotherapy. - *Int. J. Parasitol.*, 1979, 9, 381-384.
- [24] JOSSERAN R., HENGY C., CALVEZ T., KOUKA BEMBA D., STANGHELLINI A. - A propos de données épidémiologiques de la THA dans les pays membres de l'OCEAC. - *Bull. OCEAC*, 1987, 80, 59-68.
- [25] KERHARO J. - Aperçu historique et ethnopharmacologique sur les croyances traditionnelles de traitements relatifs à la maladie du sommeil en Afrique de l'Ouest. - *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Langue Franc.*, 1974, 19, 400-410.
- [26] KERNBAUM S. - Méfarsoprol. Service maladies infectieuses et tropicales. - *Pr Coulaud. - Hôpital Claude Bernard*, éd., Paris, 32 p.
- [27] KIMBER C.D. - Further improvements in the miniature anion/exchange centrifugation technique (mAECT) for field work. - *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1984, 78, 702-703.
- [28] LANCIEN J. - Description du piège monoconique utilisé pour l'élimination des glossines en République populaire du Congo. - *Cah. ORSTOM, Sér. Entomol. Méd. et Parasitol.*, 1981, 19, 235-238.
- [29] LANGLEY P.A., HALL M.J.R. - Teated control by autosterilization. - *Parasitol. Today*, 1986, 2, 125-126.
- [30] LANHAM S.M., GODFREY D.G. - Isolation of salivarian trypanosomes from man and other mammals using DEAE cellulose. - *Exp. Parasitol.*, 1970, 28, 521-534.
- [31] LANHAM S.M., WILLIAMS J.E., GODFREY D.G. - Detection of low concentration of trypanosomes in blood by column separation and membrane filtration. - *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1972, 66, 624-627.
- [32] LAPEYSSONIE L. - Deuxième note concernant un cas exceptionnel de trypanosomiase. Parasitémie observée depuis 21 ans sans signes cliniques appréciables chez une malade traitée inefficacement pendant les dix premières années. - *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales*, 1960, 53, 28-32.
- [33] LAVEISSIERE C., HERVOUET J.P., CATTAND P. et coll. - La campagne de lutte pilote dans le foyer de maladie du sommeil de Yavoué (République de Côte d'Ivoire). - *OCCE Inf.*, 1984, 93, 85-112.
- [34] LUMSDEN W.H.R., KIMBER C.D., STRANGE M. - Trypanosomes brucei: detection of low parasitaemias in mice by miniature exchanger centrifugation technique. - *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1977, 71, 421-422.
- [35] MAGNUS E., VERVOORT T., VAN MEIRVENNE N.A. - Card-agglutination test with stained trypanosomes (CATT) for the serological diagnosis of T.b. gambiense trypanosomiasis. - *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1978, 58, 169-176.
- [36] MAGNUS E., LE RAY D., VAN MEIRVENNE N. - Variable antigen repertoires of trypanosomes (T) brucei. Symposium on the diagnosis of African sleeping sickness due to T. gambiense. - *Anvers, nov. 1983*, pp. 39-44.
- [37] MANGENOT M., CHAZÉ J., DESFONTAINES M. - Intérêt de la technique ELISA pour le dépistage dans les foyers de THA. Comparaison avec l'immunofluorescence. - *Méd. Trop.*, 1979, 39, 527-530.
- [38] MARTIN G., LEBEUF E., ROUHAUD. - La maladie du sommeil au Congo français, 1906-1908. - *Masson et Cie*, éd., Paris, 1909.
- [39] MASSAMBA N.N., WILLIAMS R.O. - Distinction of african trypanosome species using nucleic acid hybridization. - *Parasitology*, 1984, 88, 55-65.
- [40] MOENS F., DEWILD M., KOLANGATO. - Essai de traitement au nifurtimox de la trypanosomiase humaine africaine. - *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1984, 64, 37-43.
- [41] MOLYNEUX D.H., ASHFORD R.W. - The biology of trypanosomes and leishmaniasis. Parasites of man and domestic animals. - *Taylor & Francis Ltd*, éd., Londres, 1963.
- [42] MURRAY M., TRAIL J.C.M., DAVIS C.E., BLACK S.J. - Genetics resistance to african trypanosomiasis. - *J. Infect. Dis.*, 1984, 149, 311-319.
- [43] NOIREAU F., GOUTEUX J.P., FREZIL J.L. - Les nouvelles perspectives de l'épidémiologie de la trypanosomiase à Tbg. - *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales*, 1986, 79, 372-379.
- [44] PEPIN J., TETREAU L., GERVAIS C. - Utilisation des corticostéroïdes oraux dans le traitement de la THA. Une enquête rétrospective à Nioki (Zaire). - *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1985, 65, 17-29.
- [45] POISSON M., BLEIBEL M., REGNIER A. et coll. - Formes pseudo-tumorales de la THA à Tg. Etude clinique et tomodynamométrique. - *Sem. Hôp. Paris*, 1980, 56, 1979-1982.
- [46] ROGERS D.J. - Trypanosomiasis « risk » or « challenge »: a review. - *Acta Trop.*, 1985, 42, 5-23.
- [47] SANDS M., KRON M.A., BROWN R.B. - Pentamidine: a review. - *Rev. Infect. Dis.*, 1985, 7, 625-634.
- [48] SINA G., TRIOLO N., CRAMET B., SUH BANDU M. - L'adrénaline dans la prévention et le traitement des accidents de l'arsobithérapie. A propos de 778 cas de trypanosomiase humaine africaine à T.b. gambiense traitée dans les formations sanitaires de Fontem (Rép. du Cameroun). - *Méd. Trop.*, 1982, 42, 531-535.
- [49] STANGHELLINI A., ROUX J.F. - Techniques de dépistage et de diagnostic de la THA. - *Méd. Trop.*, 1984, 44, 361-367.
- [50] TAEI MAN H., SCHECHTER P.J., MARCELIS L. - Difluoromethylornithine, an effective new treatment of Gambian trypanosomiasis. Results in five patients. - *Am. J. Med.*, 1987, 82, 607-613.
- [51] SCOTT C.M., FREZIL J.L., TOUDIC A., GODFREY D.G. - The sheep as a potential reservoir of human trypanosomiasis in the Republic of the Congo. - *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1983, 77, 397-401.
- [52] SJOERDAMA A., SCHECHTER P.J. - Chemotherapeutic implications of polyamine biosynthesis inhibition. - *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1984, 35, 287-300.
- [53] TATIBOUET M.H., GENTILINI M., BRUCKER G. - Lésions cutanées au cours de la THA. - *Sem. Hôp. Paris*, 1982, 58, 2318-2324.
- [54] TAYLOR A.E.R. - Trypanosomiasis - 1. Salivaria. A review of recent abstracts from Tropical Diseases Bulletin. - *Trop. Dis. Bull.*, 1986, 83.
- [55] TRIOLO N., TROVA P., FUSCO C., LEBRAS J. - Bilan de 17 années d'études de la THA à T. gambiense chez les enfants de 0 à 6 ans. A propos de 227 cas. - *Méd. Trop.*, 1985, 45, 261-267.
- [56] VACHON F., KATLAMA C., CATINAUD C. - THA, sémiologie et thérapeutique à la phase précoce. A propos de 8 cas européens contractés en Afrique francophone. - *Méd. Mal. Infect.*, 1986, 4, 206-211.
- [57] VOLLER A., BIDWELL D.E., BARLETT A. - A serological study of human trypanosome rhodesiense infections using micro-scale enzyme-linked immunosorbent assay. - *Trop. Med. Parasitol.*, 1975, 26, 247-251.
- [58] WERY M. - Revue des méthodes de diagnostic et de traitement. Symposium sur le dépistage de la maladie du sommeil à T. gambiense. Anvers nov. 1983, pp. 25-29.
- [59] WERY M., WERY-PASSKOF S., VAN WETTERE P. - The diagnosis of human african trypanosomiasis (T. gambiense) by use of fluorescent antibody test. 1. Standardisation of an assay technique to be used in mass surveys. - *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1970, 50, 613-634.
- [60] WOLGA J.J., DANIEL RIBEIRO C., GAILLAT J., STAHL J.P., NICCOUD M., GENTILINI M. - Auto-antioirpe dans la THA (antioirpe anti-muscle lisse au cours d'une maladie à Tg). - *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales*, 1981, 74, 676-684.
- [61] WOO P.T.K. - The haematocrit centrifuge technique for the diagnosis of African trypanosomiasis. - *Acta. Trop.*, 1970, 27, 384-388.