

Trypanosomoses africaines, maladie du sommeil

M Wéry

Résumé. – Il s'agit d'une maladie systémique à protozoaires confinée à l'Afrique tropicale entre 15° Nord et 20° Sud de latitude, aire de distribution de la glossine. Les parasites responsables sont deux hémoflagellates, sous-espèces de « *Trypanosoma brucei* ». Les isolats virulents de malades à évolution rapide (3 jours à quelques semaines) sont considérés comme « *Trypanosoma brucei rhodesiense* » provenant d'Afrique de l'Est ; les isolats provenant de cas d'Afrique de l'Ouest ou centrale, plus chroniques, avec évolution de plusieurs mois à plusieurs années, sont considérés comme « *Trypanosoma brucei gambiense* ».

Fièvre, céphalées, insomnie, adénopathies, anémie, œdème facial et rash précèdent un dépérissement généralisé avec somnolence et signes neurologiques divers accompagnés d'inflammation du liquide céphalorachidien. Sans traitement, les deux formes de la maladie sont le plus souvent fatales.

Au laboratoire, la recherche des trypanosomes dans le sang, la lymphe et le liquide céphalorachidien ainsi que la titration des anticorps spécifiques précisent le diagnostic.

La transmission s'effectue principalement par piqûre de glossines ayant des parasites dans les glandes salivaires, accessoirement par transfusion sanguine et par voie transplacentaire.

Le contrôle de l'endémie s'adresse au réservoir de parasites ou à la lutte contre les glossines. Le traitement des malades fait appel aux arsenicaux, à la pentamidine et à la suramine.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : trypanosome, maladie du sommeil, Afrique, glossine, mouche tsé-tsé, clinique, laboratoire, diagnostic, traitement.

Introduction : présentation générale

La maladie du sommeil (trypanosomose humaine africaine, THA) est présente en Afrique au sud du Sahara. Elle est causée par une des deux sous-espèces de *Trypanosoma brucei* adaptées à l'homme : *Trypanosoma brucei gambiense*, (*T. b. gambiense*) et *Trypanosoma brucei rhodesiense*, (*T. b. rhodesiense*) et transmise par la piqûre d'une mouche hématophage appelée mouche tsé-tsé ou glossine.

Après inoculation par la piqûre de la glossine, les trypanosomes se multiplient dans le sang et la lymphe. Ils éludent la réponse immune du patient en changeant d'antigène de surface.

La maladie évolue en deux stades, hémolympatique et nerveux, selon la localisation des parasites. Le premier stade, hémolympatique, consiste en une série de vagues de parasitémie se terminant par une lyse immune massive des parasites et dissémination de complexes antigène-anticorps. Des fuites de plasma, de leucocytes et de trypanosomes à travers la paroi endommagée des capillaires et des vaisseaux sanguins permettent aux parasites d'envahir les autres compartiments de l'organisme, en particulier le système nerveux central et le liquide céphalorachidien (LCR), causant le deuxième stade, nerveux, de la maladie.

La reconnaissance du stade nerveux se base sur l'inflammation du LCR. Cependant, le moment où les trypanosomes quittent le compartiment hémolympatique est sans doute antérieur à l'apparition de signes d'inflammation du LCR.

Marc Wéry : Professeur émérite de parasitologie, Institut de médecine tropicale d'Anvers, professeur invité à l'Université catholique de Louvain, Valkenlaan 6, B 2900 Schoten, Belgique.

Le traitement au deuxième stade nécessite des médicaments capables d'atteindre tous les compartiments de l'organisme et en particulier de traverser la barrière hémato-méningée.

La prise en charge des malades est difficile pour deux raisons : le schéma thérapeutique est différent suivant le stade de la maladie et une surveillance post-thérapeutique de 2 années est requise pour s'assurer du succès du traitement.

Historique de la maladie du sommeil

La maladie du sommeil est africaine, liée au continent par l'activité d'une mouche exclusive, casanière, avare de mouvements et pauvre en progéniture mais boulimique et exigeante dans ses menus.

On savait que la piqûre de la « tsé-tsé » était toxique. Livingstone, en 1857, parlait de son venin et de ses effets léthargiques à long terme.

La découverte des trypanosomes chez plusieurs espèces animales est contemporaine de la découverte des agents infectieux, bactéries et levures par Pasteur en France et Koch en Allemagne. Evans décrit au Punjab (Inde) le surra, maladie des chevaux et des chameaux causée par *T. evansi*, et Bruce au Zululand cerne le problème de la nagana chez le bétail d'Afrique australe infecté par *T. brucei*. À Liverpool, *T. gambiense*, identique à *T. b. brucei*, est découvert par Dutton dans le sang d'un patient rapatrié de Gambie.

Le terme « trypanosoma » (corps – σωμα – en forme de vilbrequin – τρυπανον) fut forgé par Gruby en France pour décrire les protozoaires sanguicoles de la grenouille observés à Berne.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Wéry M. Trypanosomoses africaines, maladie du sommeil. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses, 8-504-A-20, 2000, 20 p.*

MALADIE

Les caboteurs aventureux du XVIII^e siècle avaient observé la maladie le long des côtes. Atkins parle de *sleeping distemper* en Guinée dès 1734. Winterbottom décrivant le « lethargus » en 1793, mentionne, au Bénin, l'hypertrophie ganglionnaire cervicale déjà connue des négriers qui triaient leurs victimes sur cette anomalie visible ou palpable.

Aux Antilles, dès l'arrivée des esclaves, les observations cliniques s'enrichissent : incubation de plusieurs années parfois, œdème de la face, incontinenances, maladresse des mouvements, accès narcoleptiques ... Puis les descriptions s'affinent, surtout à partir de 1840, sous l'influence de Clarke en Sierra Leone, de Corré au Sénégal et de Guérin à la Martinique : céphalées, prurit, changement de comportement, œdème des paupières et ptosis, appétit capricieux, disparition de la libido, démarche incertaine, convulsions, sommeil léthargique, apathie extrême, mouvements choréiformes, hypothermie terminale sont relatés comme signes pathognomoniques.

À partir de 1885, la liberté de commerce et de navigation à l'intérieur du continent africain ainsi que l'effort d'occupation des territoires avec l'établissement de comptoirs sur les voies fluviales navigables, les bateaux à vapeur, le va-et-vient des récolteurs, trafiquants, commerçants et leurs caravanes à travers les zones à glossines précipitent la dissémination et exaltent la virulence des trypanosomes, comme d'autres germes infectieux d'ailleurs. C'est l'origine de foyers nouveaux, parfois épidémiques, comme en Ouganda autour de 1900.

PARASITE

Entre 1901 et 1910, la connaissance en progresse rapidement : Castellani en Ouganda observe des parasites dans le LCR (1903) d'Africains malades et évoque le rôle de la glossine comme transmetteur ; la même année, Novy et McNeal réussissent la culture in vitro sur gélose au sang ; en 1904, Schaudinn observe les alternances de générations au cours des changements d'hôte entre l'homme et la glossine... Bref, Laveran et Mesnil en 1912^[28] peuvent consacrer aux trypanosomes et trypanosomoses un traité de plus de mille pages, pour faire le point.

TRAITEMENT ET LUTTE

Dès 1905, les arsenicaux trouvent ici une nouvelle indication sous forme de combinaisons d'arsenic et d'aniline (Atoxyl[®]) puis un détour par les colorants d'Erlich (rouge trypan et consorts) débouche sur la suramine (Bayer 205) en 1920. Enfin, les sulfamides hypoglycémiantes aident à découvrir les propriétés des diamidines apparues en 1940. Pendant ce temps-là, les arsenicaux restent à l'honneur en permanence car ils sont les seuls à atteindre le parasite où qu'il se trouve dans l'organisme : le trypanarsamide (Trypanarsyl[®]), arsenical pentavalent, détrône l'Atoxyl[®] vers 1920 et cède, vers 1950, la place à l'Arsobal[®], un trivalent encore utilisé actuellement, détoxiqué tant bien que mal par le dimercaprol (*british anti-lewisite* : BAL[®]).

La lutte contre l'endémie est organisée à grands renforts de règlements, passeports sanitaires, recensements médicaux. Comme actions spectaculaires autant qu'héroïques, il faut citer les équipes mobiles de dépistage actif (recherche des ganglions cervicaux) mises sur pied dans les années 1930 et la pentamidinisation généralisée (une injection préventive semestrielle de diamidine) dans les années 1950. C'est l'attaque du réservoir de parasites.

La lutte contre les glossines décourage les mieux intentionnés. Les insecticides sur les troncs d'arbres dans les forêts-galeries, le lâcher de mâles stériles et plus récemment le piégeage sur grande échelle donnent des résultats souvent sans lendemain. Le piégeage a cependant récemment fait merveille dans une situation épidémique survenue en Ouganda.

Hôtes**HÔTES VERTÉBRÉS NATURELS (RÉSERVOIR DE PARASITES)**

L'homme est le principal réservoir de *T. b. gambiense*, mais le chien et le porc sont aussi infectés. Pour *T. b. rhodesiense*, le réservoir principal est constitué par de nombreux animaux sauvages, du buffle à l'antilope en passant par le lion et le zèbre, ainsi que le bétail.

HÔTES INVERTÉBRÉS (VECTEURS)

L'insecte vecteur est un diptère, la glossine. C'est une mouche hématophage qui prend ses repas pendant les heures chaudes de la journée sur les animaux ou l'homme.

On les reconnaît à leur trompe piqueuse, leurs ailes en « ciseaux » au repos et leur abdomen à bandes sombres transversales (fig 1). Les femelles pondent une larve par semaine. Celle-ci s'enfonce en rampant dans le sol meuble et humide qui borde les rivières et se transforme en pupe après 8 jours environ. La pupe, stade précédant l'éclosion de l'insecte adulte, est un tonnelet cerclé transversalement, ovale et rigide, de couleur sombre (fig 2).

Plusieurs espèces, réparties en « groupes », sont impliquées dans la transmission de la maladie du sommeil (tableau I), d'après la sous-espèce de trypanosome.

Les mouches du groupe *palpalis*, hygrophiles, vivent dans les zones forestières et en savane le long des forêts-galeries de l'Afrique centrale et de l'Ouest. Elles sont tributaires de l'ombre et de la relative fraîcheur humide ; elles transmettent *T. b. gambiense*.

Les mouches du groupe *morsitans*, xérophiles, déploient leur activité dans la savane des plateaux d'Afrique de l'Est. Ce sont les mouches des grandes prairies herbeuses et des parcs nationaux africains ; elles transmettent *T. b. rhodesiense*.



1 Glossine ou mouche tsé-tsé pendant le repas de sang.



2 Pupa de glossine : environ 7 mm de long, maturation sur le sable humide.

Tableau I. – Espèces et sous-espèces de glossines qui transmettent les trypanosomoses humaines africaines.

Genre <i>Glossina</i>			
Groupes	<i>fusca</i>	<i>palpalis</i>	<i>morsitans</i>
Transmission de à	<i>T. b. brucei</i> Animaux	<i>T. b. gambiense</i> Homme et animaux	<i>T. b. rhodesiense</i> Animaux et homme
Espèces sous-espèces		<i>G. palpalis</i> <i>p. palpalis</i> <i>p. gambiensis</i>	<i>G. morsitans</i> <i>m. morsitans</i> <i>m. submorsitans</i> <i>m. centralis</i>
Espèces sous-espèces		<i>G. fuscipes</i> <i>f. fuscipes</i> <i>f. martinii</i> <i>f. quanzensis</i>	<i>G. swynnertoni</i>
Espèces		<i>G. tachinoides</i>	<i>G. pallidipes</i>

Parasite

Le trypanosome est un protozoaire très mobile, de forme allongée, aux deux extrémités pointues, avec un noyau central, un kinétoplaste contenant de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et associé à la mitochondrie, une membrane ondulante et un flagelle libre situé à l'avant du parasite, prenant son origine près du kinétoplaste.

Les représentants du genre *Trypanosoma* se présentent différemment selon qu'ils se trouvent chez l'hôte vertébré ou chez l'insecte vecteur [55]. La description morphologique des différents stades de développement du parasite est basée sur les caractères suivants : taille (longueur et épaisseur) ; position du noyau (central ou déplacé vers l'arrière) ; position du kinétoplaste par rapport à l'extrémité postérieure et au noyau (postérieur subterminal ou antéronucléaire) ; présence ou absence d'un flagelle libre (fig 3). Il y a les trypanomastigotes sanguicoles et métacycliques, les procycliques de l'intestin de la mouche, les épimastigotes du proventricule et des glandes salivaires.

CARACTÈRES CHEZ L'HÔTE VERTÉBRÉ

■ Morphologie

Le trypanomastigote polymorphe se présente, dans le sang du malade, sous deux aspects :

- la forme longue (*slender*), de 25-35 µm sur 2-3 µm, présente un petit kinétoplaste subterminal, une membrane ondulante bien développée, un flagelle libre, une extrémité postérieure pointue et un noyau central ;
- la forme courte de 14-22 µm sur 4-5 µm de large n'a pas de flagelle libre mais possède tous les autres caractères de la forme longue.

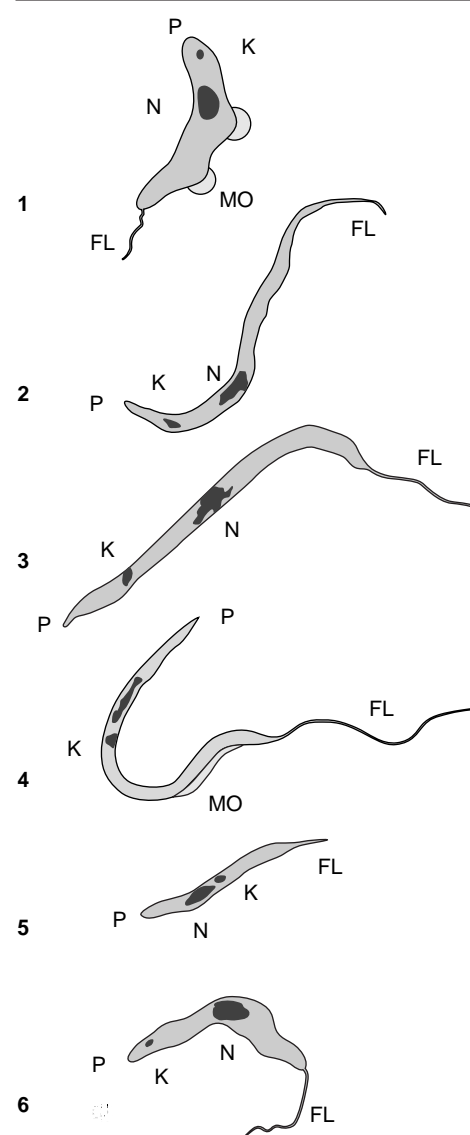
Ces éléments permettent au microscopiste de poser un diagnostic de certitude (fig 4).

■ Autres caractères

Dans le sang, les trypanomastigotes sont pourvus d'un épais manteau de glycoprotéines antigéniques qui changent au cours de l'infection [40, 51], c'est l'antigène variable de surface (*variable surface glycoproteins* : VSG).

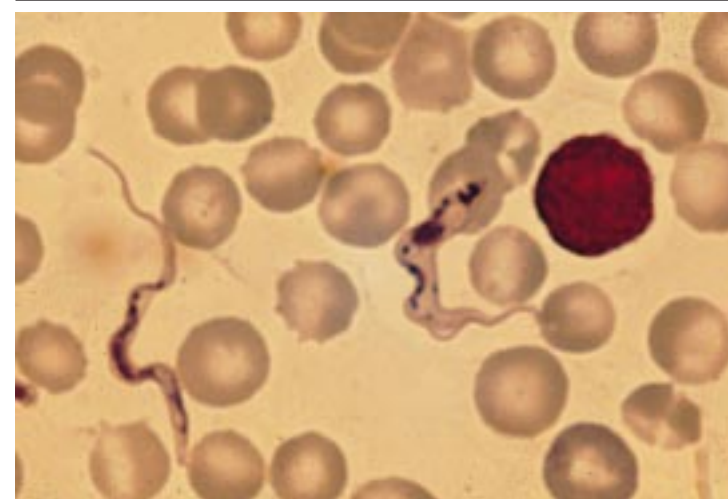
La morphologie ne permet pas de distinguer les trois sous-espèces de *T. brucei*. D'autres caractères sont requis (tableau II). Deux des trois espèces infectent l'homme.

T. b. brucei n'infecte pas l'homme. C'est l'agent étiologique de la nagana chez les animaux, en particulier le bétail.



3 1. Trypomastigote sanguicole et procyclique (intestin de la mouche) ; 2. trypomastigote procyclique long (intestin de la mouche) ; 3. trypomastigote procyclique long (migration proventricule) ; 4. épimastigote long (migration proboscis-glandes salivaires) ; 5. épimastigote court (multiplication glandes salivaires) ; 6. trypomastigote métacyclique (glandes salivaires).

P : extrémité postérieure ; K : kinétoplaste ; N : noyau ; FL : flagelle ; MO : membrane ondulante.



4 Frottis de sang : polymorphisme des trypanomastigotes.

T. b. rhodesiense est le plus virulent. Moins de 3 mois à 1 semaine après l'inoculation par la mouche infectée, une parasitémie élevée et la présence de trypanosomes dans le LCR peuvent être observées chez le malade. Le réservoir d'infection est représenté par les animaux domestiques, d'élevage et sauvages.

T. b. gambiense, moins virulent, donne des parasitémies plus basses avec des symptômes peu marqués pendant les premiers mois et

Tableau II. – Principaux caractères distinctifs des trois sous-espèces de « *Trypanosoma brucei* ».

Caractères	<i>T. b. brucei</i>	<i>T. b. rhodesiense</i>	<i>T. b. gambiense</i>
Infectant pour l'homme	Non	Oui	Oui
Animaux infectés dans la nature	Oui (+++)	Oui (+++)	Oui (+)
Réservoir de parasites	Animaux sauvages et d'élevages	Animaux sauvages et d'élevages	Homme (Porc, chien...)
Vecteurs	Groupes <i>G. morsitans</i> , <i>G. palpalis</i> , <i>G. fuscus</i>	Groupe <i>G. morsitans</i>	Groupe <i>G. palpalis</i>
Distribution en Afrique sub-saharienne	Occidentale, orientale et centrale	De l'Éthiopie au Mozambique, à l'Est des Grands Lacs	Triangle Sénégal - Sud-Soudan - Angola
Évolution de la maladie chez l'homme	Inexistante	Rapide	Lente
Résistance au sérum humain (cf texte)	Infectivité diminuée	Infectivité conservée	Infectivité conservée
Sensibilité à la pentamidine	Non	Non	Oui

l'évolution vers le stade nerveux est insidieuse. Le réservoir d'infection principal est la personne infectée pendant la très longue période d'incubation et les porteurs sains.

En outre, au laboratoire, des caractères immunologiques, biochimiques et moléculaires permettent actuellement de distinguer ces trois sous-espèces^[22] mais également de subdiviser les deux sous-espèces infectantes pour l'homme en au moins quatre groupes de parasites identifiés comme zymodèmes qui diffèrent par des séquences spécifiques d'ADN, les répertoires d'antigènes variables, la distribution géographique, l'adaptation à une espèce donnée de glossine, la diversité des hôtes vertébrés, la sensibilité aux médicaments et la virulence. Cependant, tous les représentants de l'espèce *T. brucei* partagent les mêmes comportements et activités métaboliques au cours de leur cycle chez leurs deux hôtes vertébré et invertébré.

■ Étude des souches de *T. brucei* sp.

L'étude des trypanosomes au laboratoire se fait sur animaux expérimentaux (rongeurs). Elle commence par l'isolement des souches et la détermination de l'infectivité pour l'homme.

L'isolement des souches à partir de malades, d'animaux infectés ou de glossines est possible par inoculation directe à des rongeurs de laboratoire (rats, souris) ou par mise en culture.

La détermination de l'infectivité pour l'homme^[47] est possible par mise en évidence du facteur trypanolytique du sérum humain, *human serum resistance test* (HSRT).

Le facteur lytique responsable est encore inconnu. Une suspension de trypanosomes est placée en présence de sérum humain normal à 37 °C pendant 1 heure avant d'être injectée à un animal sensible. Ce test permet de savoir s'il s'agit de *T. b. brucei* ou de *T. b. rhodesiense* d'après la sensibilité ou la résistance au sérum humain. Notons en passant que *T. b. gambiense* est toujours résistant.

Chez le trypanosome, le gène de résistance (et donc d'infectivité pour l'homme) a été identifié. Il serait donc possible, au laboratoire, de transformer génétiquement un *T. b. brucei* non infectant pour l'homme en *T. b. rhodesiense*, infectant.

Pour le diagnostic des sous-espèces de *T. brucei*, les sondes ADN actuellement disponibles ne suffisent pas ; le *finger printing* est nécessaire. Plusieurs techniques permettent d'y arriver^[22] :

- l'analyse de l'ADN, nucléaire ou mitochondrial (kinétoplastique) par les enzymes de restriction (*restriction fragments length polymorphism* : RFLP), nécessite une grande quantité de parasites ;

- le caryotypage moléculaire par une électrophorèse à champs pulsés de l'ADN permet de ranger les chromosomes par ordre de taille (exprimée en nombre de kilo- ou de mégabases) ;

- l'électrophorèse des isoenzymes cytoplasmiques intervenant dans le métabolisme du parasite (aminotransférases) ;

- l'amplification génomique suivie de l'analyse du produit obtenu par la méthode de *random amplification of polymorphic DNA* : RAPD, se contente de quantités minimales de matériel parasitaire ; c'est la méthode de choix pour l'identification d'isolats.

En outre, la comparaison des répertoires antigéniques de surface par tests de lyse permet de reconnaître les sous-espèces. Ces répertoires,

inventaire des variants apparaissant au cours de l'infection expérimentale avec un clone de trypanosome, sont très semblables entre *T. b. brucei* et *T. b. rhodesiense* et sont nettement distincts chez *T. b. gambiense*.

Ces techniques sont utiles en épidémiologie. Elles détectent, chez des animaux infectés, des populations sympatriques de *T. b. rhodesiense* et de *T. b. brucei*.

IMPLICATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

■ Identification de *T. b. gambiense* et de *T. b. rhodesiense*

- *T. b. gambiense* classique (groupe I) : caractérisation moléculaire homogène, donc pas de sexualité (échanges génétiques) ; allure chronique chez les patients ; virulence basse chez les animaux ; sensible à l'ornithine-décarboxylase ; transmissible par le groupe *G. palpalis*.

Géographie : du Sénégal à l'Angola plus le Sud-Soudan et le Nord-Ouganda.

- *T. b. gambiense* virulent (groupe II) : forme clinique aiguë ; virulent pour l'animal (rongeurs expérimentaux) ; transmission possible par le groupe *G. morsitans* au laboratoire ; caractérisation moléculaire différente. Il est possible que ce groupe représente une forme zoonotique de maladie du sommeil en Afrique de l'Ouest.

Géographie : foyers épars en Afrique de l'Ouest, en cours d'inventaire.

- *T. b. rhodesiense* et *T. b. brucei* : plusieurs groupes basés sur la concentration géographique ; possibilité de recombinaisons génétiques et création d'hybrides (ces sous-espèces peuvent s'accoupler).

Géographie : de l'Ouganda à la Zambie, par cas isolés ou poussées épidémiques.

■ Identification des réservoirs animaux

La technique RFLP permet l'identification des hôtes réservoirs de *T. b. gambiense* et *T. b. rhodesiense* (observation d'infections sporadiques chez les visiteurs des parcs nationaux : réservoir animal exclusif, zoonose).

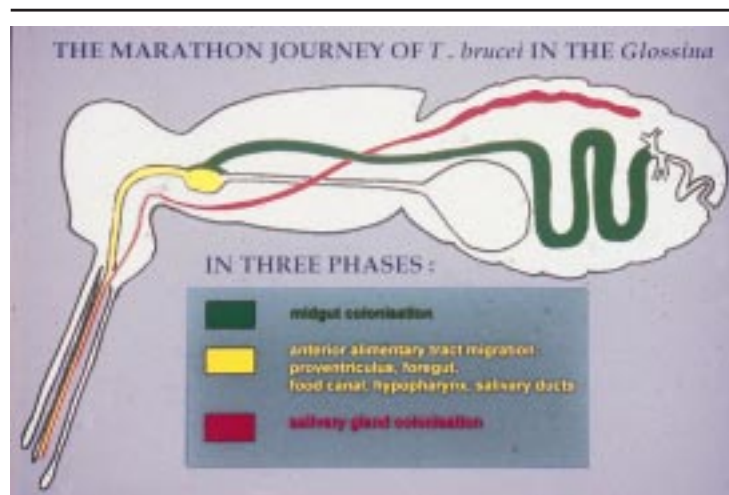
- *T. b. gambiense* a été repéré chez les porcs, chiens, moutons, chèvres, bovidés, antilopes. Cependant, l'importance de ces infections animales comme réservoir d'infection pour l'homme n'est pas démontrée.

- *T. b. rhodesiense* a un réservoir animal très important dont le rôle dans l'infection humaine est bien démontré. Certains animaux, comme le cochon sauvage et le chevreuil, sont porteurs de trypanosomes dans le sang à long terme.

- *T. b. gambiense* groupe II : mélangé à *T. b. brucei*, donc zoonotique.

■ Évolution des épidémies

De nombreux foyers de transmission ont été caractérisés par RFLP au cours de périodes prolongées^[22].



5 Anatomie de la glossine montrant la localisation des trois phases du cycle du trypanosome. En vert : multiplication dans l'intestin (« migut ») ; en jaune : migration à travers le proventricule (proventriculus), le proboscis (« food canal »), l'hypopharynx et les canaux salivaires (« salivary ducts ») ; en rouge : colonisation des glandes salivaires.

Source : Van den Abbeele, Le Ray, Coosemans, Institut de médecine tropicale, Anvers, Belgique.

– *T. gambiense* : homogène là où le groupe I est prédominant. Une microhétérogénéité est observée à certains endroits, comme au Cameroun où l'antigène variant (VSG) *LiTat* 1.3 manque et en Ouganda où l'antigène variant *AnTat* 11.17 manque. L'abréviation *Tat* signifie *Trypanosoma antigenic type*, *Li* veut dire « produit à Lille » (France) tandis que *An* veut dire « produit à Anvers ».

– *T. rhodesiense* : les épidémies observées dans la Lambwe Valley (Kenya) et à Busoga (frontière Kenya-Ouganda) sont manifestement d'origines différentes (chacune a ses souches). Les souches sont stables à un endroit donné au cours du temps, avec une adaptation à l'homme [19]. L'émergence de nouvelles souches est observée régulièrement, par échanges génétiques survenus au cours de l'évolution chez la glossine.

On observe un décalage entre la variété peu abondante des souches isolées chez l'hôte vertébré et la grande variété de souches isolées à partir des glossines. Cela pourrait être dû à la lenteur de l'adaptation des nouvelles souches aux hôtes vertébrés (beaucoup d'essais, peu de réussites), mais cette hypothèse est encore controversée.

Cycle et mode de transmission

La glossine s'infecte en prenant un repas sanguin contenant des parasites chez un hôte réservoir, animal ou homme. Le trypanosome après son ingestion par la mouche se retrouve, avec le sang ingéré, dans l'estomac. Par la suite, l'infection de la glossine aboutit à l'infection de la totalité de son tube digestif, y compris les glandes salivaires [56]. Le proventricule est la plaque tournante de l'infection (fig 5).

Le développement se déroule en trois étapes : l'établissement dans l'intestin, la migration et la multiplication dans les glandes salivaires.

Les formes courtes qui se trouvent dans le sang de l'animal ou de l'homme se transforment dans l'estomac de la mouche en procycliques, trypomastigotes allongés à kinétoplaste situé à mi-chemin entre l'extrémité postérieure et le noyau et dépourvus d'antigène de surface. Il faut noter à ce sujet que l'infection de la glossine est plus facile si le repas sanguin est pris au début de l'infection chez l'hôte vertébré.

ÉTABLISSEMENT DE LA COLONIE DANS L'INTESTIN DE LA MOUCHE

La facilité de l'établissement des trypanosomes dans l'intestin de la mouche détermine sa réceptivité (mouches réfractaires/réceptives).

Un des facteurs essentiels semble être la sécrétion de lectines par l'intestin moyen qui tuent les trypanosomes entrants. Un symbiote du tube digestif de la glossine (*Sodalis glossinidius*), micro-organisme proche des rickettsies, exerce une action inhibitrice sur les lectines et favorise donc l'établissement des trypanosomes. L'équilibre sécrétion de lectines-action des symbiotes déterminerait la réceptivité de la mouche. Les mouches jeunes sécrètent peu de lectines qui sont facilement inhibées par les symbiotes, tandis que chez les mouches plus âgées avec une forte activité lectinique, les symbiotes ne suffisent plus à inhiber les lectines, d'où leur réceptivité diminuée à l'établissement de la colonie de trypanosomes. L'hypothèse du rôle des lectines a pu être confirmée en nourrissant des mouches âgées de glucose, connu pour son pouvoir inhibiteur des lectines, ce qui leur rend leur réceptivité [57].

Autour du sang ingéré lors des premiers repas, l'intestin de la glossine sécrète un film muqueux qui, par polymérisation, se solidifie pour former la membrane péritrophique. L'espace ectopéritrophique est compris entre cette membrane et la paroi de l'estomac. C'est là que l'installation de la colonie de trypanosomes peut avoir lieu, en passant par l'extrémité postérieure, libre, du sac péritrophique. On a pu en effet démontrer que les trypsines (protéases) de l'intestin postérieur de la mouche sont sans effet sur la survie et l'établissement des trypanosomes.

On peut noter une compétition entre clones de parasites qui luttent, dans l'intestin de la mouche, pour l'accès aux ressources énergétiques. On a même évoqué chez les trypanosomes l'existence d'un phénomène d'apoptose, mort cellulaire programmée, sorte de suicide d'individus de la communauté, pour sauver l'ensemble de la colonie dans les conditions précaires existant chez l'hôte invertébré. Généralement, un seul clone réussit l'établissement d'une colonie dans l'intestin (espace ectopéritrophique) où a lieu la multiplication des formes procycliques. Les autres clones compétiteurs sont éliminés. Des formes diploïdes et tétraploïdes coexistent à ce stade, évoquant l'hypothèse d'une sexualité et donc de la possibilité de recombinaisons de matériel génétique [52].

MIGRATION DES TRYPANOSOMES ET MULTIPLICATION DANS LES GLANDES SALIVAIRES

Il semble que la seule voie possible pour atteindre les glandes salivaires soit, pour le trypanosome, de descendre jusqu'au bout de la trompe pour pénétrer dans l'hypopharynx (canal excréteur des glandes salivaires) par son extrémité et remonter ensuite jusqu'aux glandes [52].

Les trypanosomes procycliques de l'intestin se transforment, avant d'entreprendre le voyage, en épimastigotes à kinétoplaste antéronucléaire (fig 3), permettant de poursuivre leurs activités dans ce milieu pauvre des structures de la glossine. L'hypertrophie de la mitochondrie, rendue nécessaire, refoule vers l'avant le kinétoplaste qui migre au centre du parasite, près du noyau. Les enzymes du cycle de Krebs sont dès lors disponibles pour l'utilisation anaérobie des molécules de glucose. Les formes tétraploïdes seraient, à ce stade, majoritaires et des divisions asymétriques ont lieu, donnant naissance à deux populations d'épimastigotes, les longs et les courts. On pourrait évoquer, à ce stade, l'échange de matériel génétique et l'existence d'une sexualité (tableau III).

Les épimastigotes longs, très mobiles, font route à travers le proventricule, la trompe et l'hypopharynx vers leur destination finale, les glandes salivaires où leurs descendants, nettement plus courts, sédentaires, s'attachent à la paroi (à partir du huitième jour après le repas infectant).

Les trypomastigotes infectants pour l'hôte vertébré (trypanosomes métacycliques) sont issus des épimastigotes courts, diploïdes, attachés à l'épithélium des glandes [52].

Dans les glandes salivaires elles-mêmes, la multiplication des épimastigotes courts se poursuit. Ils se transforment en métacycliques, infectants pour l'hôte vertébré, qui sont produits par vagues, assurant la pérennité de l'infectivité des glossines.

En résumé, pour pouvoir transmettre le trypanosome, la glossine doit remplir plusieurs conditions :

Tableau III. – Évolution des trypanosomes chez la mouche [52].

Repas infecté	j0	Trypanosomes sanguicoles (formes courtes)
Intestin moyen Intestin moyen (espace ectopéritrophique)	j0	Trypomastigotes procyclique (2 N)
	j2	Établissement réussi : Trypomastigotes mésocycliques (2 N - 4 N)
Proventricule/proboscis	j4	Transformation trypomastigote en épimastigote long (4 N) Multiplication des épimastigotes (4 N)
Glandes salivaires	j8	Épimastigote court (2 N) Épimastigote attaché (2 N - 4 N)
	j20	Trypomastigote métacyclique (2 N) (infectant pour l'hôte vertébré)
Mouche infectante	après j15	

2 N : diploïde ; 4 N : tétraploïde.

– elle doit se nourrir régulièrement de sang (au moins toutes les 48 h) pendant le cycle de multiplication des épimastigotes (fourniture de protéines) ; l'apport de glucides inhibe les lectines et donc bloque la maturation ;

– le repas infectant doit avoir lieu quand la glossine est jeune, au moment où la sécrétion de lectines, peu abondantes, peut être neutralisée par les symbiontes ;

– elle doit survivre plus de 15 à 20 jours car ce n'est qu'à partir de ce moment qu'apparaissent les trypomastigotes métacycliques (infectants) dans les glandes salivaires.

TRANSMISSION DES TRYPANOSOMES ÉPIDÉMIOLOGIE

Le parasite peut être transmis par piqûre d'une glossine ayant des formes métacycliques infectantes dans ses glandes salivaires, par injection de sang parasité, par passage transplacentaire ou par piqûre d'un insecte hématophage autre que la glossine qui aurait piqué, dans les minutes qui précèdent, un sujet infecté (trompe de l'insecte souillée, transport mécanique).

Les pays endémiques sont tous africains [6]. On distingue divers niveaux d'endémie :

– situation épidémique : Angola, République démocratique du Congo (RDC), Ouganda, Soudan ;

– forte endémie : Cameroun, République populaire du Congo, Côte-d'Ivoire, Guinée, Mozambique, République centrafricaine, Tchad, Tanzanie ;

– faible endémie : Bénin, Burkina-Faso, Gabon, Ghana, Guinée équatoriale, Kenya, Mali, Nigeria, Togo, Zambie ;

– statut mal connu : Botswana, Burundi, Éthiopie, Liberia, Namibie, Rwanda, Sénégal, Sierra Leone.

Les quatre pays à forte prévalence regroupent à eux seuls 90 % des cas notifiés.

La maladie causée par *T. b. gambiense* est répartie en foyers de transmission, situés en forêt ou le long des rivières (forêts-galeries). La transmission se fait d'homme à homme ; le réservoir animal ne jouant pas un rôle appréciable sinon pour un maintien subliminal des populations de trypanosomes en cas de contrôle actif du réservoir humain.

T. b. rhodesiense est transmis à l'homme à partir d'un réservoir animal par des glossines des plateaux herbeux. Les cas sont sporadiques et sans relation l'un avec l'autre, sauf en cas d'épidémie, quand les animaux ont été refoulés et que les glossines transmettent d'homme à homme.

Relations hôte-parasite : maladie

PHYSIOPATHOLOGIE

On trouve une revue complète des dernières acquisitions à ce sujet dans l'excellent ouvrage *Progress in human african trypanosomiasis, sleeping sickness* [17].

■ Lésion primaire, trypanome

Inoculés par la glossine, les trypanosomes se multiplient d'abord dans le derme à l'endroit de la piqûre. Localement, on observe de l'œdème et une infiltration de lymphocytes et de macrophages accompagnés de trypanosomes en multiplication. Ceux-ci atteignent le sang par drainage lymphatique ou par accès direct à la circulation par effraction de la paroi des veinules. Plus tardivement, apparaissent les lymphocytes T CD8 et des lymphoblastes.

■ Stade hémolymphatique

Une adénopathie régionale survient, siège de la multiplication des parasites. À partir de la circulation lymphatique, des vagues de trypanosomes envahissent la circulation sanguine par le canal thoracique. Les populations de parasites présentes au même moment dans les deux circulations peuvent être antigéniquement différentes.

Au niveau du ganglion, une hypertrophie de la région centrale est observée, évoluant plus tard vers la sclérose. Passé le filtre ganglionnaire, avec engorgement, le parasite envahit le sang où il est grand consommateur de glucose qu'il utilise par la chaîne glycolytique aérobie. Les enzymes nécessaires sont confinées dans un organite particulier, le glycosome [39]. Le produit final, le pyruvate, est relargué dans la circulation. Les besoins en carbone et en énergie concernent la multiplication (une division toutes les 6 heures) et la motilité (mouvements vifs dans le sang et la lymphe). Le développement de la parasitémie s'accompagne de fièvre, fatigue et anémie.

Du point de vue immunologique, le trypanosome peut être considéré comme un assemblage de quelques milliers d'antigènes invariables entourés par environ 10 millions de copies d'un antigène variable (VSG). Le trypanosome est en effet enveloppé dans un épais manteau de glycoprotéines variables (jusqu'à 10 % du poids sec du trypanosome) dont le répertoire mobilise 5 à 10 % du génome [14, 41].

Ce qui frappe dans l'infection à trypanosomes, c'est le taux très élevé d'immunoglobulines M (IgM) plasmatiques. La production d'anticorps anti-VSG débute par une activation polyclonale de lymphocytes B et est considérablement amplifiée après un délai de 3 ou 4 jours par une activation passagère de lymphocytes T. Ces anticorps IgM spécifiques de l'épitope variant (VSG) parviennent à détruire environ 90 % de la population parasitaire du moment par lyse immune (avec l'aide du complément), phagocytose après opsonisation et cytotoxicité. Au début de l'infection, des IgG anti-VSG sont aussi fabriqués, mais trop tard, après que le variant en question a disparu. Les antigènes variables libérés à répétition dans le sang sont responsables d'un profond dérèglement de la réponse immune et de la production des cytokines aboutissant à une immunodépression.

Pour expliquer cet état de fait dû à l'exposition continue aux parasites, on évoque :

– l'activation polyclonale des lymphocytes B qui se retrouvent majoritaires dans la rate hypertrophiée, dans le LCR sous la forme de cellules de Mott, dans les infiltrats périvasculaires sous forme de plasmocytes et provoquent l'hypergammaglobulinémie ;

– l'épuisement du complément, surconsommé ;

– la production de cytokines immunosuppressives comme le *transforming growth factor* (TGF) β ;

– l'augmentation de la production, par les lymphocytes T CD8, des interleukines (IL) 4, 5 et 6 impliquées dans la prolifération des lymphocytes B ;

– la chute de production d'IL 2 par les cellules CD4.

La destruction des trypanosomes sanguicoles expose tous les antigènes. Les anticorps dirigés contre les antigènes somatiques sont sans effet car ils n'atteignent pas leur cible, tandis que les anticorps anti-VSG provoquent la trypanolyse.

Les niveaux élevés d'IgM et les complexes immuns résultants causent une hyperplasie du système réticuloendoplasmique, surtout dans la rate et les ganglions et sont responsables des symptômes.

Bien que les cellules T spécifiques n'agissent pas sur les trypanosomes de la même manière qu'elles ne le font, par cytotoxicité, dans les infections à germe intracellulaire comme les affections virales, elles modifient profondément les réponses immunes, en particulier par la production de cytokines. Elles modifient aussi fondamentalement les cellules B dans leur synthèse d'anticorps et changement d'isotype et les macrophages dans leur fonction de présentation d'antigènes et de mécanismes effecteurs.

L'activation massive, non spécifique, polyclonale, de cellules B entraîne en même temps la fabrication de divers anticorps hétérospécifiques dirigés contre les globules rouges (hémolyse), les muscles lisses (pancardite), les lipides cardiaques et hépatiques, les acides nucléiques (ADN, acide ribonucléique [ARN]), la myéline du système nerveux central ; de même que les facteurs rhumatoïdes (anticorps antigammaglobulines).

Les événements immunologiques au cours de l'infection chronique sont très complexes ; on retient :

- la suppression de toute réponse immune autre que l'activation initiale (suppression des réponses B et T). Elle inhibe les événements immuns secondaires. La production massive d'IgM n'est pas suivie par une production équivalente d'autres classes d'Ig et la prolifération des cellules T est supprimée ;
- l'action sur le trypanosome des différentes cytokines : l'interféron (IFN) γ stimule sa croissance tandis que le *tumor necrosis factor* (TNF) α et l'oxyde d'azote ont un effet trypanocide ;
- l'importance de l'oxyde d'azote dans la physiologie du système nerveux central. Il est produit au cours de l'infection au niveau des infiltrats périvasculaires, surtout autour du III^e ventricule, dans la région infundibulaire, où se trouvent les noyaux suprachiasmatiques [10].

■ **Stade nerveux**

Si, dans la phase hémolympatique, les trypanosomes véhiculés par le sang peuvent occuper tous les organes, y compris les méninges, le parenchyme cérébral en est dépourvu car il est séparé du compartiment circulatoire par la « barrière » hématoencéphalique, frontière encore mal définie et surtout mal localisée.

Dans un stade ultérieur, le trypanosome se réfugie dans le système nerveux central où il se trouve à l'abri des défenses [25], ce site ayant la réputation d'être inaccessible aux anticorps circulants (IgM) et aux médicaments usuels (pentamidine, suramine).

Les parasites, leurs endotoxines et les endotoxines microbiennes d'infections associées, de même que certaines sécrétions immunes (cytokines pro-inflammatoires TNF α , IL1) vont endommager la barrière hématoencéphalique, ce qui permet aux parasites de la franchir. Ils se retrouvent donc dans les espaces périvasculaires de Virchow-Robin, ce qui marque le passage de la méningite à l'encéphalite avec infiltration périvasculaire dans les substances blanches d'abord, puis grise. La description anatomopathologique date de la fin du XIX^e siècle avec une description parfaite des infiltrats à prédominance basilaire [34].

Il s'ensuit une infiltration et une prolifération périvasculaire composée dans le système nerveux central de tissu conjonctif bordant les vaisseaux, microglie et astrocytes, et de cellules inflammatoires, lymphocytes et plasmocytes. Le début du stade nerveux est marqué par la présence dans le LCR de cellules inflammatoires accompagnées ou non de trypanosomes.

Le TNF α augmente au cours de l'évolution de la maladie. Il est trypanostatique par effet direct sur la membrane et indirectement par la production de NO qui inhibe la croissance du trypanosome [31].

Les modifications de la barrière hématoencéphalique aboutissent à l'envahissement des plexus choroïdiens, du thalamus, du postrema, de l'éminence médiane, ce qui explique les symptômes : troubles du sommeil (noyaux suprachiasmatiques) ; troubles extrapyramidaux (corps strié) ; troubles sensoriels profonds (thalamus et structures associées).

Les régions pinéale, subthalamique et hypophysaire, extracérébrales, sont le siège de lésions semblables et participent à la pathologie par leur incidence sur la balance hormonale.

Ainsi, les troubles du sommeil consistent en une distribution modifiée de l'alternance éveil-sommeil au cours du cycle circadien. Ils s'expliquent par une modification du rythme des sécrétions hormonales liées au sommeil (cortisol, prolactine, rénine plasmatique et hormone de croissance). On a pu prouver que les phases de sommeil étaient synchrones aux pics de sécrétion de ces hormones [8, 45, 46]. Le dysfonctionnement du programme circadien des sécrétions hormonales provient sans doute d'une lésion du noyau suprachiasmatique [49].

Par la suite, l'envahissement continue, englobant les espaces de Virchow-Robin, les méninges et le cortex, la substance blanche sous-corticale, le cervelet et la moelle épinière.

L'image anatomopathologique montre une infiltration périvasculaire de lymphocytes et de plasmocytes (cellules de Mott gorgées d'IgM). D'épais manchons inflammatoires autour des petits vaisseaux sont disséminés dans tout l'encéphale. Plus tard, une démyélinisation de la substance blanche survenant par endroits est le résultat d'un processus inflammatoire avec réaction gliale prononcée et prolifération microgliale [44].

Mentionnons pour conclure cette synthèse évocatrice : « Ainsi, la trypanosomiase semble essentiellement perturber des mécanismes de veille et de sommeil et leurs concomitants physiologiques, température, faim, soif, instincts, synergies endocriniennes, etc. Les troubles moteurs observés portent également beaucoup plus sur les dispositifs de régulation que d'incitation ; les troubles sensitifs et sensoriels observés comportent un cachet thalamique certain, sinon exclusif. » [21].

SYMPTÔMES ET SIGNES

■ **Stade hémolympatique**

Le diagnostic précoce des trypanosomoses africaines reste très difficile à poser si on ne tient compte que des signes cliniques. Ceux-ci sont peu nombreux, peu spécifiques et manquent dans un nombre non négligeable de cas.

La distinction de deux périodes, hémolympatique et nerveuse, est artificielle. L'évolution est continue, la transition s'opérant insensiblement vers la méningoencéphalite. On passe donc d'un syndrome d'inflammation générale banale à un syndrome de polarisation nerveuse. Le stade I est une infection sans signe d'atteinte du système nerveux central. Le stade II est, par convention, défini par l'examen du LCR déterminant les signes de méningoencéphalite.

Les deux maladies, causées respectivement par *T. b. gambiense* et *T. b. rhodesiense*, diffèrent par la vitesse d'évolution. Le LCR d'un malade à *T. b. rhodesiense* peut être inflammatoire après 1 à 4 semaines tandis que pour *T. b. gambiense*, le sujet infecté garde un LCR normal pendant plusieurs mois ou même des années.

À part cela, les tableaux cliniques sont superposables.

- La lésion primaire, à l'endroit de l'inoculation, passe généralement inaperçue chez les patients africains à cause de la fréquence et de la banalité en région tropicale des piqures d'insectes avec inflammation légère. C'est une papule rouge qui peut parfois évoluer vers l'ulcération chez les infections à *T. b. rhodesiense*. Cette lésion locale, discrète chez *T. b. gambiense*, plus marquée chez *T. b. rhodesiense*, est due à l'inflammation vasculaire, la multiplication interstitielle des trypanosomes et l'infiltration mononucléaire interstitielle avec lésions tissulaires locales.

- Les adénopathies, de la taille d'un pois à une noix, qui peuvent être retrouvées dans tous les territoires habituels et particulièrement à la racine des membres, sont le plus souvent localisées dans le triangle cervical postérieur, le « signe de Winterbottom » (fig 6). C'est le symptôme le plus recherché dans les opérations de dépistage actif. La ponction de ces ganglions superficiels ramène la lymphocyte qui, à



6 A, B. Hypertrophie des ganglions cervicaux (signe de Winterbottom).



7 Malade : troubles du tonus.

ce stade, peut contenir des parasites que l'on retrouve au microscope. Les ganglions lymphatiques sont le siège secondaire de la multiplication des trypanosomes venus du site primaire, cutané, de multiplication. En revanche, la rate, principal organe lymphoïde, légèrement hypertrophiée, n'attire pas l'attention.

– Une fois le filtre ganglionnaire passé, les trypanosomes débarquent dans le sang, début de la phase de généralisation, mais ceux qui échappent à la lyse immune passent et repassent par le système lymphatique, déclenchant une vigoureuse réponse immune qui finit, à la longue, par s'éteindre.

– La fièvre est irrégulière, imprévisible, en cycles de 24 heures à plusieurs jours, mais constamment présente au cours de l'évolution. Elle est accompagnée de tachycardie, de céphalées, d'anorexie et de fatigue.

– Les céphalées sont un symptôme fréquent. En général fugaces, de localisations diverses, elles ne sont pas soulagées par l'aspirine.

– Les trypanides sont des éruptions érythémateuses semi-circulaires passagères localisées sur le tronc et la partie proximale des membres inférieurs, décrites comme des taches roses à violacées, arrondies, disposées sans ordre, sans surélévation. Elles donnent à la peau un aspect marbré et échappent souvent à l'observation d'une peau foncée. Elles sont causées par l'inflammation vasculaire, les infiltrats mononucléaires, le dépôt de complexes immuns et les lésions endothéliales.

– L'œdème, précoce et localisé à la face, le plus souvent sous-orbital, donne au faciès du patient une physionomie inexpressive et figée de parkinsonien (fig 7).

– Les œdèmes siégeant aux membres seraient associés à une anémie grave.

– L'hyperesthésie profonde, expliquée par l'implication du thalamus, est une plainte assez fréquente chez les patients. Elle consiste en une douleur vive provoquée par le contact d'une crête osseuse avec une surface dure. Elle est disproportionnée avec la violence du choc, un simple attouchement peut la provoquer. C'est le signe de Kérandel, médecin qui l'a observé sur lui-même en 1910. C'est un signe précoce.

– Les troubles endocriniens conduisent à l'impuissance, l'aménorrhée et la stérilité avec une diminution importante des niveaux de testostérone et d'œstradiol.

– L'anémie est presque constante, normocytaire. Elle est causée par plusieurs facteurs dont l'hémolyse induite par les complexes immuns, les autoanticorps et l'inflammation de la moelle osseuse due à la présence des trypanosomes sont les principaux.

– Les signes cardiovasculaires sont le résultat d'une infiltration d'abord périvasculaire puis interstitielle. La myocardite et la péricardite, d'abord discrètes, donnent des souffles cardiaques. La radiographie du thorax peut mettre en évidence une cardiomégalie et des signes de péricardite. Ces phénomènes peuvent aboutir à une insuffisance à laquelle on a parfois attribué les œdèmes pathognomoniques de la maladie. Le symptôme le plus évident est la tachycardie (120/min) qui n'est pas liée aux pics fébriles.

– Les données plasmatiques et sanguines n'apportent pas d'argument décisif : enzymes hépatiques, urée sanguine, créatinine, leucocytose, plaquettes varient en sens divers.

■ Stade nerveux

Les signes du stade hémolympatique persistent ou s'aggravent : fièvre, céphalées, œdèmes, hyperesthésie, troubles du rythme cardiaque avec tachy- ou bradycardie. L'évolution est progressive vers l'envahissement du système nerveux central qui domine le tableau clinique.

Signes neurologiques

On en distingue trois groupes majeurs :

- lésions extrapyramidales ;
- ataxie ;
- signes de radiculopolynévrite.



8 Malade : œdème facial, obnubilation.

Les troubles de la fonction vigile consistent en une désorganisation du cycle circadien des épisodes de veille et de sommeil et non en une hypersomnie. Les épisodes de sommeil sont courts et fréquents et s'étendent sur 24 heures.

Les troubles sensitifs se traduisent par le prurit, caractéristique de la période nerveuse, sans relation avec les trypanides, plutôt généralisé, parfois féroce et par une hyperesthésie profonde (signe de Kérandel) décrite plus haut.

Les troubles du tonus sont très variés (fig 8) :

- mouvements anormaux, tremblements divers (fins tremblements du bout de la langue, des paupières closes...), tableaux de gesticulation incessante, grimaces ;
- perte du sens de la posture, déséquilibre. Ataxie d'origine cérébelleuse et démarche hésitante ;
- faiblesse musculaire, perte de tonus mais pas de vraie paralysie ;
- hyperréflexie tendineuse ou cutanée (signe de Babinski) ;

- hypertonie d'origine extrapyramidale, résistance aux changements de posture des membres ;
- apparition (précoce) des réflexes archaïques, périoraux (moue) et cheiro-oraux (éminence hypothénar, houppe du menton).

Troubles mentaux

Souvent prédominants, ils peuvent être répertoriés comme suit :

- changement du caractère, émotivité, irritabilité ;
- apathie, nonchalance, paresse, indifférence aux circonstances extérieures ;
- confusion mentale, mélancolie, délires de persécution, hallucinations ;
- anxiété, épisodes maniacodépressifs.

Phase terminale

L'encéphalite démyélinisante avec démence, incohérence, incontinences, crises épileptiques, cachexie, conduit, associée à d'éventuelles infections intercurrentes, au décès du patient.

■ Synthèse

Sur la base de plus de 300 observations faites en Côte-d'Ivoire, Boa ^[5] a présenté une fréquence de certains signes recherchés (fig 9).

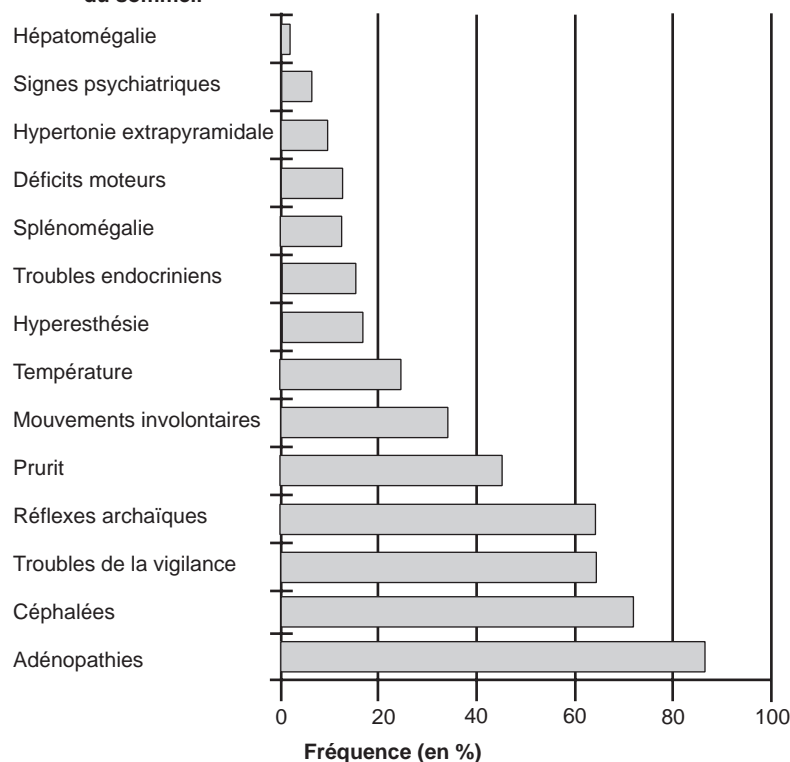
La liste des signes observables ^[38] dans chacun des deux stades de la maladie est reprise dans le tableau IV.

SYMPTÔMES ET SIGNES CHEZ LE JEUNE ENFANT

Les nourrissons et les jeunes enfants peuvent s'infecter par piqûre de glossine ou par voie congénitale. Ils présentent un tableau très semblable à celui de l'adulte. Les pédiatres insistent cependant sur certaines particularités ^[37].

Au premier stade, la fièvre et les adénopathies sont fréquentes, de même que les éruptions. Certains signes subjectifs comme les céphalées sont plus difficiles à mettre en évidence, le prurit laisse des traces de grattage. L'anémie est plus fréquente, mais chez l'enfant africain, elle est provoquée par plusieurs causes (paludisme, autres parasitoses, carences alimentaires).

Symptômes de la maladie du sommeil



9 Fréquence des principaux signes cliniques (compilé d'après ^[5]).

Tableau IV. – Liste des symptômes et signes [38].

Stade hémolympatique	Stade encéphalitique
Lésion primaire (trypanome)	Troubles du sommeil
Éruptions cutanées (trypanides)	Altération de l'état mental :
Prurit (traces de grattage)	- désorientation spatio-temporelle
Céphalées	- personnalité, comportement, humeur
Fièvre, instabilité thermique	Réflexes anormaux :
Adénopathies	- ostéotendineux
Hépatomégalie	- clonus
Splénomégalie	- cutanés
Douleurs musculaires et articulaires	Troubles du tonus (hyper- ou hypo-)
Anémie (pâleur conjonctivite)	Mouvements anormaux :
Cedème des membres, visage bouffi	- tremblements
Ascite	- choréoathétose
Troubles cardiovasculaires :	Troubles sensitifs :
- arythmies	- paresthésies
- souffles	- hyperesthésie profonde
- hypotension	Troubles de la coordination :
- dilatation cardiaque	- ataxie
Troubles endocriniens :	- démarche anormale
- faciès lunaire	Autres troubles neurologiques :
- aménorrhée	- crises d'épilepsie
- avortement	- hémiplégie
- impuissance sexuelle	- troubles neurovégétatifs
Atteinte rénale : albuminurie	- réflexes archaïques
Infections intercurrentes (pulmonaires)	- altération de la conscience, coma

Au stade II, nerveux, ce qui attire le plus l'attention, c'est la régression psychomotrice, observée dans les trois quarts des cas et les troubles psychiques, indifférence, irritabilité (pleurs, agitation). L'asthénie psychique, l'indolence inquiètent les parents (l'enfant ne joue plus et s'isole) et évoluent vers l'altération de la conscience et l'obnubilation. L'hyperréflexie, l'hypertonie, les mouvements involontaires allant jusqu'aux convulsions en dehors de tout pic thermique, sont observés dans plus de la moitié des cas. Le LCR est altéré dans 80 % des cas (cellules et protéines), on y trouve souvent des trypanosomes. Le stade II s'installerait plus précocement chez l'enfant, à moins qu'il ne faille attendre l'apparition de signes nerveux pour faire le diagnostic.

Diagnostic des infections à *T. b. gambiense*

La démarche diagnostique se base sur une suspicion clinique, suivie de la mise en évidence du parasite dans le sang, la lymphe ganglionnaire ou le LCR. Les parasites étant généralement rares dans les prélèvements, la recherche d'anticorps (Ig totales anti-antigène variable) dans le sérum ou d'IgM non spécifiques dans le LCR est utile en apportant une présomption supplémentaire. La biochimie (dosage de protéines) et la cytologie (numération de cellules inflammatoires) du LCR permettent de déterminer le stade d'évolution de la maladie [59].

MÉTHODES CONDUISANT À UNE PRÉSUMPTION

Ce sont d'abord l'interrogatoire (avec la composante géographique) et l'examen clinique (recherche de signes subjectifs ou des troubles du comportement, présence de ganglions ou de signes d'atteinte nerveuse).

Ce sont ensuite les examens de laboratoire : sérologie, biochimie et cytologie du LCR.

■ Interrogatoire du patient et de l'entourage

Les plaintes sont peu nombreuses : maux de tête, poussées de fièvre. L'entourage remarque des modifications du caractère : apathie (le sujet est soudain devenu « paresseux »), indifférence, hilarité ou colère injustifiées, insomnie nocturne...

■ Examen physique du patient

On recherche les signes cutanés (œdèmes de la face, trypanides difficiles à repérer sur une peau noire), les adénopathies cervicales ou sus-claviculaires ou signe de Winterbottom (fig 6), les troubles sensoriels ou moteurs, une hyperesthésie profonde (signe de Kérandel). Un examen neurologique complet décèle des signes très variés, comme la rigidité extrapyramidale.

■ Examens de laboratoire effectués sur le sang ou le plasma

Titration des Ig spécifiques dans le sérum

L'infection chronique par *T. b. gambiense* induit la production d'anticorps circulants dirigés contre plusieurs antigènes du parasite. Ces anticorps peuvent être détectés par des examens immunologiques pratiqués sur le sérum ou le LCR.

La sélection de l'antigène utilisé dans les réactions est très importante : le diagnostic le plus précoce est réalisé avec les antigènes de surface (glycoprotéines) puisque c'est par eux que le parasite entre en contact avec l'hôte dès le début de l'infection. Cependant, vu leur propriété de variation, il faut choisir un variant ou un choix de plusieurs variants précoces (dans l'évolution de la maladie), dominants (revenant plus souvent) et ubiquitaires (présentés par différents isolats de trypanosomes provenant de régions géographiques différentes).

La recherche d'anticorps antitrypanosomes dans le sérum des sujets se fait par agglutination directe (fig 10, 11) avec des trypanosomes fixés au formol et colorés au bleu de Comassie (*card agglutination trypanosomiasis test* : CATT) [33], par immunofluorescence indirecte (IFI) avec des trypanosomes fixés (fig 12) en gouttes séchées, par test immunoenzymatique avec une fraction purifiée de glycoprotéines de surface (*enzyme-linked immunosorbent assay* : Elisa), par agglutination de particules de latex sensibilisées avec une fraction purifiée de la glycoprotéine de surface (*latex agglutination test* : LAT) [12], par hémagglutination (*indirect hemagglutination test* : IHA), avec des globules rouges de mouton fixés et sensibilisés avec un lysat de trypanosomes (1).

Titration des IgM dans le sérum

La stimulation antigénique permanente, due à la succession des alternances multiplication/lyse, induit une production constante d'IgM aspécifiques. Leur concentration atteint au moins quatre fois le taux normal, ce qui a fait de ce dosage un moyen supplémentaire de dépistage.

Anémie

L'anémie peut être appréciée par la recherche de la valeur hématocrite (les tubes capillaires et la centrifugeuse sur batterie font partie de l'arsenal normal du laboratoire de terrain). Elle progresse avec l'évolution de la maladie.

Leucocytose

La leucocytose à tendance lymphocytaire et la perturbation des tests inflammatoires généraux n'ont rien de très caractéristique.

■ Examens de laboratoire effectués sur le liquide céphalorachidien

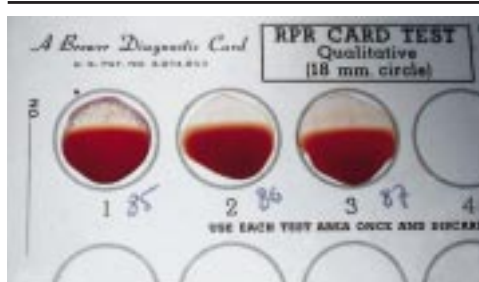
Dosage des protéines et des IgM dans le LCR

Le taux de protéines totales du LCR est significativement plus élevé que les 0,32 g/L considérés comme la teneur normale. Le dosage

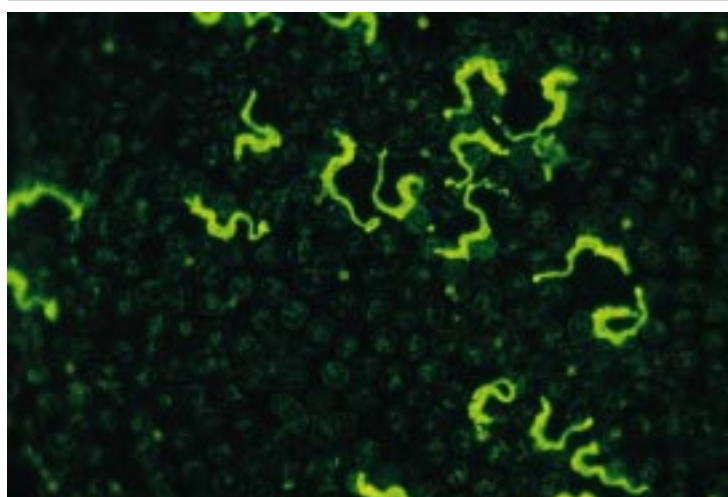
(1) Le CATT, l'antigène lyophilisé pour IFI et le LAT sont disponibles à l'Institut de médecine tropicale d'Anvers, département de parasitologie, Anvers, Belgique. Le test d'hémagglutination passive Cellognost® est de la firme Behringwerke.



10 « Card agglutination trypanosomiasis test » : procédure.



11 « Card agglutination trypanosomiasis test » : lecture.



12 Immunofluorescence indirecte : test positif.

des protéines se fait, soit par le couplage des protéines à un colorant^[7] suivi de la comparaison de la couleur obtenue à celle de tubes contenant des solutions connues de protéines (*dye-binding protein assay*), soit, sur le terrain, par floculation sous l'effet de l'acide trichloracétique et mesure de la hauteur du précipité floconneux (méthode de Sicard et Cantaloube).

De plus, il est reconnu que, dans la maladie du sommeil, le LCR des patients contient des IgM. Ce fait est dû à une excitation permanente des cellules sécrétrices d'anticorps locales suite à la multiplication des parasites dans le système nerveux central. La détection des IgM se fait par précipitation en gel ou par agglutination de particules de latex^[29].

Cytologie du LCR

L'examen doit se faire sur du liquide fraîchement prélevé et sans trace de sang (fig 13). La numération des cellules de type inflammatoire (lymphocytes et polynucléaires) par unité de volume



13 Ponction lombaire : tube de Sicard et Cantaloube pour dosage de protéines ; cellule de Fuchs-Rosenthal pour numération des cellules.

se fait sur le liquide non dilué dans une cellule à numération. Les cellules de Mott peuvent y être présentes. On peut tolérer dans un LCR normal jusqu'à 3 à 5 cellules/ μ L.

Dans la trypanosomiase, une altération du LCR indique le début du stade nerveux (méningoencéphalitique) de la maladie. Cet examen détermine la durée et les modalités du traitement à mettre en œuvre.

MÉTHODES CONDUISANT À UNE CERTITUDE

L'examen microscopique permettant de constater la présence du parasite se fait sur le sang, la lymphe ganglionnaire, le LCR ou la moelle osseuse. La répétition des examens augmente les chances de découvrir le parasite, la parasitémie étant fluctuante.

■ Examens du sang sans concentration

Ce sont les examens de base où les prélèvements ne subissent aucune préparation spéciale (sauf la coloration éventuelle) avant l'examen microscopique.

La morphologie des trypanosomes africains infectants pour l'homme est toujours la même : trypanosomes polymorphes, présentant dans le sang et les liquides biologiques des formes courtes et des formes longues. Les détails morphologiques sont mieux mis en évidence par la coloration mais l'examen à frais permet aussi de reconnaître le parasite grâce à sa forme et à ses mouvements vifs.

Examen du sang à frais

Il se fait extemporanément, entre lame et lamelle, à l'objectif $\times 40$. Une goutte de sang prise au doigt est placée sur une lame porte-objet, recouverte d'une lamelle pour obtenir un étalement régulier puis immédiatement examinée. Les trypanosomes sont repérés grâce à leur mobilité. Ils bousculent les globules rouges avoisinants.

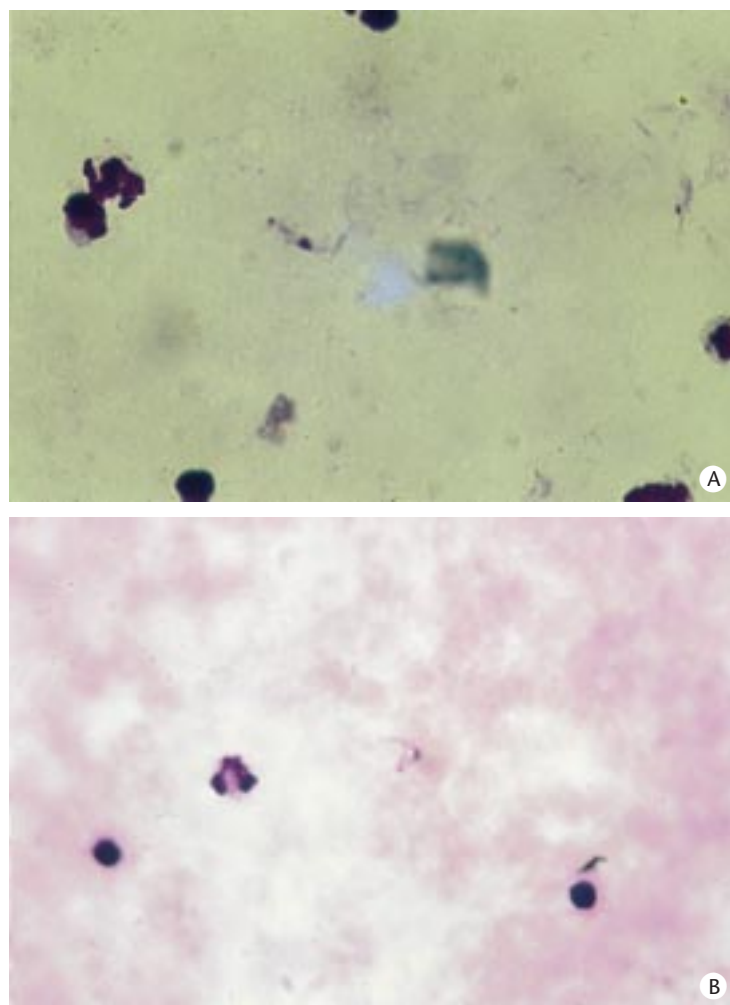
Les microfilaires *Loa loa* et *Dipetalonema perstans* (300 μ m de long) ainsi que les gamètes mâles de *Plasmodium* (0,5 μ m d'épaisseur) libérés in vitro à partir des gamétocytes sont mobiles dans le sang et constituent une source d'erreur possible pour un microscopiste non averti.

Examen à frais de sang clarifié

Une lyse partielle des érythrocytes est obtenue en mélangeant une goutte de sang hépariné avec une goutte de solution à 1 % de dodécylsulfate de sodium (SDS). Cela facilite la détection des trypanosomes restés mobiles.

Goutte épaisse

Non fixée mais défibrinée et colorée au Giemsa, elle est examinée à l'objectif $\times 100$ à immersion (fig 14, 15).



14 A, B. Aspect des trypanosomes en goutte épaisse (× 100).

■ Examens du sang après concentration

Vu sa rareté dans les prélèvements, les méthodes de concentration parasitaire ont une grande utilité pour la recherche de *T. b. gambiense*.

Dans le sang ou le LCR, les parasites peuvent être concentrés avant examen microscopique. La concentration peut se faire suivant deux principes : la centrifugation ou la filtration sur cellulose.

Centrifugation du sang

La densité (poids spécifique) des trypanosomes est proche de celle des leucocytes mais nettement différente de celle des érythrocytes.

Ceci permet de séparer trypanosomes et globules rouges par centrifugation. La classique triple centrifugation de 10 mL de sang prélevés à la veine a été abandonnée et remplacée par une microméthode (technique du *buffy-coat*) qui permet de centrifuger quelques gouttes de sang pris au doigt dans un tube capillaire du type hématocrite et d'obtenir ainsi une séparation des différentes cellules et la concentration des trypanosomes avec les leucocytes au niveau de l'interface érythrocytes-plasma^[60].

Filtration sélective du sang

Elle est basée sur la taille du parasite et sur la charge électrique de sa membrane, différente de celle des cellules sanguines (élution). On fait passer le sang mélangé à un tampon à travers une colonne de cellulose spéciale qui en retient les éléments figurés et laisse passer les trypanosomes. Le liquide recueilli au bas de la colonne est ensuite centrifugé pour concentrer les trypanosomes dans le culot. La méthode de Lanham et son adaptation en microméthode (*mini-anion exchange column*, mAEC) sont décrites par leurs auteurs^[26, 32].

■ Examen de la lymphe ganglionnaire

Il est toujours pratiqué à frais pour tirer parti de la mobilité des parasites. Les adénopathies sous-cutanées, souvent cervicales, sont le résultat de l'inflammation lymphatique généralisée provoquée par la présence in situ des trypanosomes pendant le premier stade de la maladie. Il est donc utile de ponctionner.

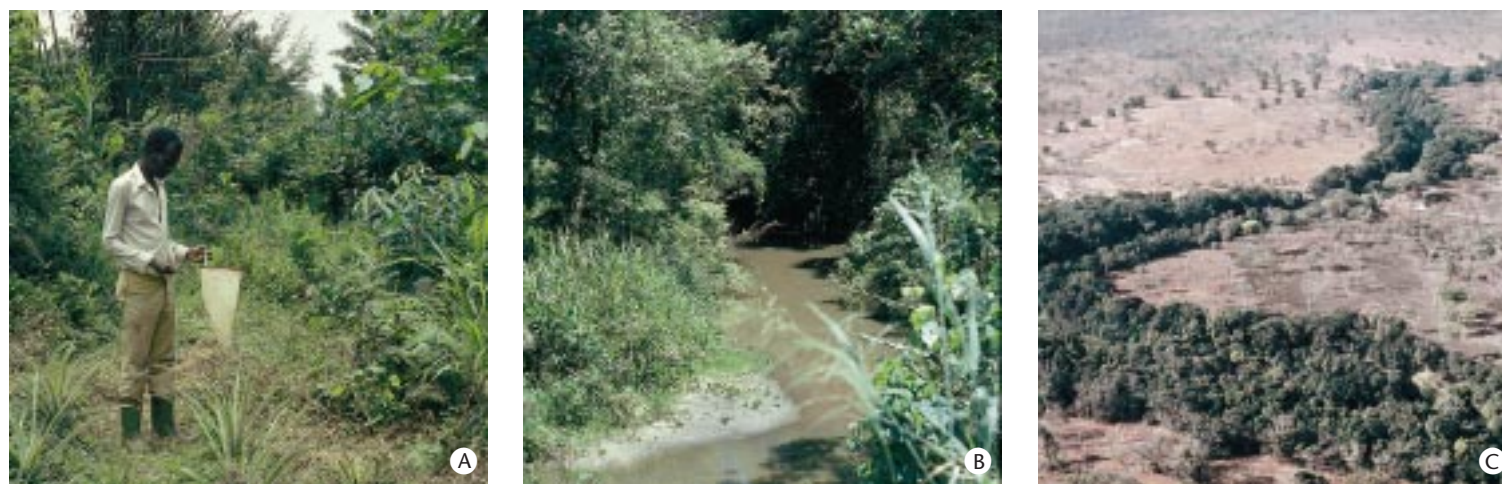
Une aiguille à biseau court et de calibre assez important est enfoncée perpendiculairement à la peau dans le ganglion hypertrophié, immobilisé entre deux doigts et malaxé pour faire monter dans l'aiguille un peu de suc (lymphe). Le contenu de l'aiguille est alors rejeté sur une lame porte-objet en y adaptant une seringue contenant un peu d'air. L'examen se fait obligatoirement à frais, à l'objectif × 10 ou × 40, en recouvrant la préparation d'une lamelle pour obtenir une couche fine, condition indispensable pour pouvoir observer les parasites mobiles dans cette purée de lymphocytes.

■ Examen de la moelle osseuse

Si tout est négatif, le frottis de moelle, recueilli par ponction sternale, ou de la crête iliaque et coloré au Giemsa permet parfois la découverte de parasites.

■ Recherche d'antigènes circulants de trypanosomes dans le plasma

Des anticorps monoclonaux dirigés contre un antigène invariable de *T. b. rhodesiense* ont été utilisés avec succès pour détecter, dans un test Elisa, des antigènes de parasites chez des patients atteints d'infection à *T. b. gambiense* ou à *T. b. rhodesiense*^[35]. Le test pourrait être utile tant pour le diagnostic que pour le contrôle de la guérison après traitement. Cependant, les résultats des études sur le terrain



15 A, B, C. Gîtes à glossines, dans la forêt et en savane (forêt-galerie).

sont irréguliers. Les antigènes circulants disparaissent environ 6 mois après un traitement réussi. Dans des études faites en République démocratique du Congo et en Côte-d'Ivoire, le test a dépisté 89 % des patients dans le plasma. La recherche conjointe dans les deux prélèvements a porté la sensibilité à 95 %. Cette méthode n'est pas pratiquée en routine.

■ Culture *in vitro* des trypanosomes

La mise en culture du sang ou du LCR est possible sur milieu glucose, lactalbumine, sérum, hémoglobine (GLSH) modifié. La trousse *kit for in vitro isolation* (KIVI) permet l'isolement de trypanosomes à partir d'un prélèvement^[2]. Les formes qui se multiplient en culture (en 1 à 2 semaines à température ambiante) sont des épimastigotes. L'hémoculture n'est cependant pas une méthode employée en diagnostic clinique.

■ Isolement sur animaux et xénodiagnostic

Ces méthodes, citées pour mémoire, sont utilisées en recherche. Le xénodiagnostic consiste à nourrir des glossines élevées au laboratoire sur un patient infecté pour examiner ensuite le contenu de l'intestin des mouches. La technique est utilisée en routine pour le diagnostic de la maladie de Chagas (trypanosomiase américaine) en utilisant le vecteur spécifique de *T. cruzi*, les réduves.

DÉTERMINATION DU STADE D'ÉVOLUTION

Au cours de la maladie, l'inflammation méningoencéphalitique est provoquée par la présence de trypanosomes dans le système nerveux central. Ceux-ci sont présents dans tous les compartiments cérébraux mais aussi dans les plexus choroïdes, formations chargées de sécréter le LCR. Une des priorités dans la prise en charge des malades du sommeil est de rechercher les meilleurs signes pathognomoniques des phénomènes pathologiques survenant dans le système nerveux central.

■ Signes inflammatoires dans le liquide céphalorachidien

– La présence de leucocytes est la règle dans un liquide inflammatoire. Les discussions portent sur la définition du liquide normal. Traditionnellement de 3 à 5/μL, on a récemment suggéré de porter à 20 cellules/μL le seuil pathologique^[4, 16].

– Le dosage des IgM est reconnu comme pathognomonique du stade nerveux. Sa recherche est pratiquée par plusieurs méthodes dont le test au latex, prisé pour sa simplicité et sa sensibilité^[29].

– Le dosage des protéines totales et des Ig, de même que la numération des éléments sont décrits (cf supra).

– D'autres arguments sont recherchés pour établir le diagnostic d'une encéphalite reposant sur l'astrogliose et la neurodégénérescence. Récemment, l'attention a été attirée sur les autoanticorps élaborés contre la protéine acide des fibres gliales (GAPF), un constituant majeur des astrocytes^[48] et les protéines des neurofilaments (NFL), un élément structural des neurones^{[3] [50]}, au cours du stade nerveux de la trypanosomiase. Dans d'autres affections dégénératives ou inflammatoires du système nerveux central, sclérose multiple, sclérose latérale amyotrophique, démence sénile, encéphalopathies virales, borréliose de Lyme, les mêmes altérations ont été retrouvées.

Des tests immunoenzymatiques ont été mis au point pour un dosage immunologique de ces deux protéines dans le LCR. Trente pour cent environ des malades au stade nerveux avaient un dosage d'une de ces deux protéines dépassant le seuil de normalité. Le seuil de GAPF dépend de l'âge du sujet, il passe de 500 ng/L avant 20 ans à 1 250 ng/L après 60 ans ; le seuil de NFL est de 200 ng/L à tout âge^[30].

■ Recherche des trypanosomes dans le liquide céphalorachidien

La dilution des parasites dans le LCR est cependant importante et leur présence n'est pas toujours mise en évidence dans le produit d'une ponction lombaire non concentré.

Après numération des éléments inflammatoires, le liquide peut être centrifugé et le culot, non coloré, examiné entre lame et lamelle. Les trypanosomes se reconnaissent à leur motilité (centrifugation simple). Le culot peut être repris dans un tube capillaire et centrifugé une deuxième fois (centrifugation double).

On peut, ici aussi, utiliser la capture immunologique des antigènes avec un monoclonal : dans l'étude de Côte-d'Ivoire (cf supra), l'antigène a été retrouvé dans 45 % des cas dans le LCR.

SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE ET DIAGNOSTIC D'UNE RECHUTE

C'est l'examen à intervalles réguliers du LCR qui est la méthode la plus efficace pour voir arriver une rechute. Le liquide doit rester normal pendant 2 ans pour déclarer le malade définitivement guéri.

ÉVALUATION DES DIFFÉRENTES TECHNIQUES

■ Techniques de mise en évidence du parasite

Globalement, l'examen de la lymphe ganglionnaire est moins sensible que les techniques d'examen du sang : il a détecté 52 % de 95 nouveaux cas en Côte-d'Ivoire alors que la technique de Woo (*buffy-coat*) en a détecté 86 % ; il a détecté 31 % de 84 nouveaux cas au Congo alors que la goutte épaisse en a détecté 90 % et l'examen du sang à frais 78 %.

D'après une étude au laboratoire^[59], chez des animaux infectés expérimentalement avec *T. b. gambiense*, le nombre minimal de parasites détectables par chaque méthode est de :

- 6 trypanosomes/mL pour la mAEC (prélèvement de 500 μL) ;
- 600 trypanosomes/mL pour le *buffy-coat* (prélèvement de 70 μL) ;
- 2 000 trypanosomes/mL pour la G.E. (prélèvement de 10 μL) ;
- 6 000 trypanosomes/mL pour le sang examiné à frais (prélèvement de 10 μL).

■ Techniques sérologiques

Le problème des réactions de dosage d'anticorps réside dans la mesure aussi exacte que possible de leur sensibilité et de leur spécificité.

En ce qui concerne les faux positifs, il faut s'entourer de précautions maximales avant de déclarer un individu infecté et donc passible de mise en traitement (toxicité !) : faire plusieurs tests sérologiques, soit espacés dans le temps, soit sur le même échantillon par des techniques différentes ou mieux, mettre les parasites en évidence chez le patient, ce qui est la démonstration irréfutable de son infection.

Quant aux faux négatifs, le maximum de 15 % observé indique néanmoins une sensibilité de loin supérieure à celle du dépistage par la palpation ganglionnaire.

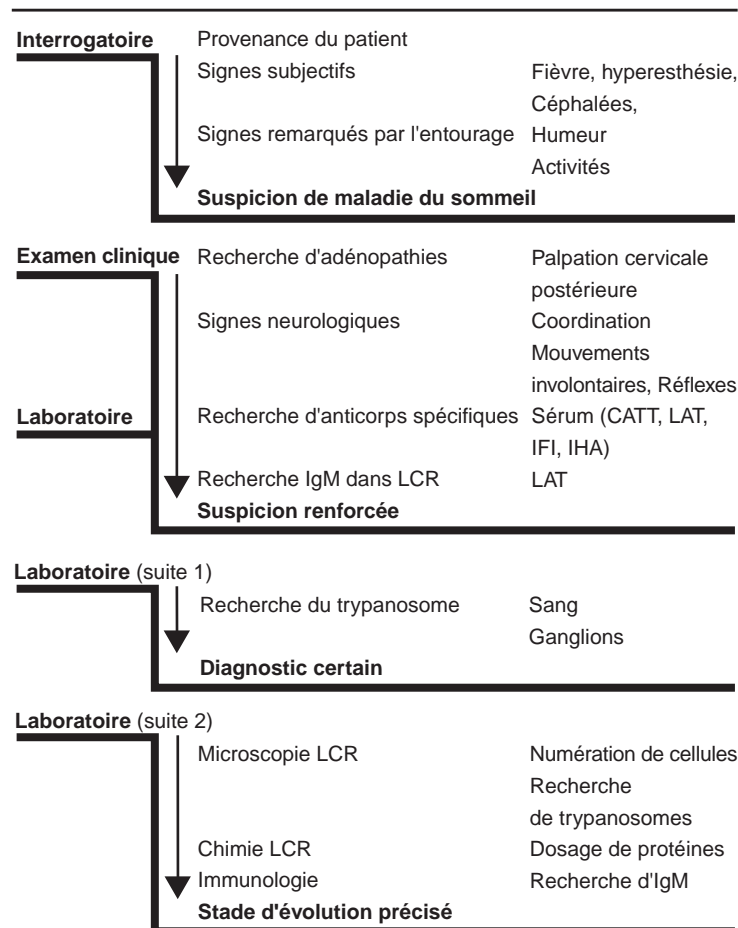
SYNTHÈSE : DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE POUR T. B. GAMBIENSE

La synthèse schématise la séquence interrogatoire, examen clinique, examens de laboratoire (fig 16).

Diagnostic des infections à *T. b. rhodesiense*

DIFFÉRENCES AVEC LES INFECTIONS À T. B. GAMBIENSE

Les symptômes du début sont plus marqués (lésion primaire cutanée au lieu d'inoculation, trypanides, fièvre, céphalées) et l'évolution plus rapide que pour *T. b. gambiense*. La détérioration mentale n'a



16 Démarche diagnostique pour « *Trypanosoma brucei gambiense* ». Ig : immunoglobulines ; LCR : liquide céphalorachidien ; CATT : « Card agglutination trypanosomiasis test » ; LAT : « latex agglutination test » ; IFI : immunofluorescence indirecte ; IHA : « indirect hemagglutination test ».

pas le temps de s'installer. Les hautes parasitemies provoquent un état toxémique avec des paroxysmes fébriles plus fréquents pouvant atteindre 41 °C et une hémolyse marquée.

Les méthodes de diagnostic sont les mêmes que pour *T. b. gambiense*, mais les stratégies sont adaptées :

- les parasitemies, plus élevées, sont plus facilement détectées, les méthodes de concentration sont souvent inutiles, la goutte épaisse ou l'examen à frais entre lame et lamelle suffisent ;
- la sérologie est moins fiable à cause de l'évolution plus rapide ;
- l'examen du LCR est primordial, pour détecter le stade nerveux survenant précocement.

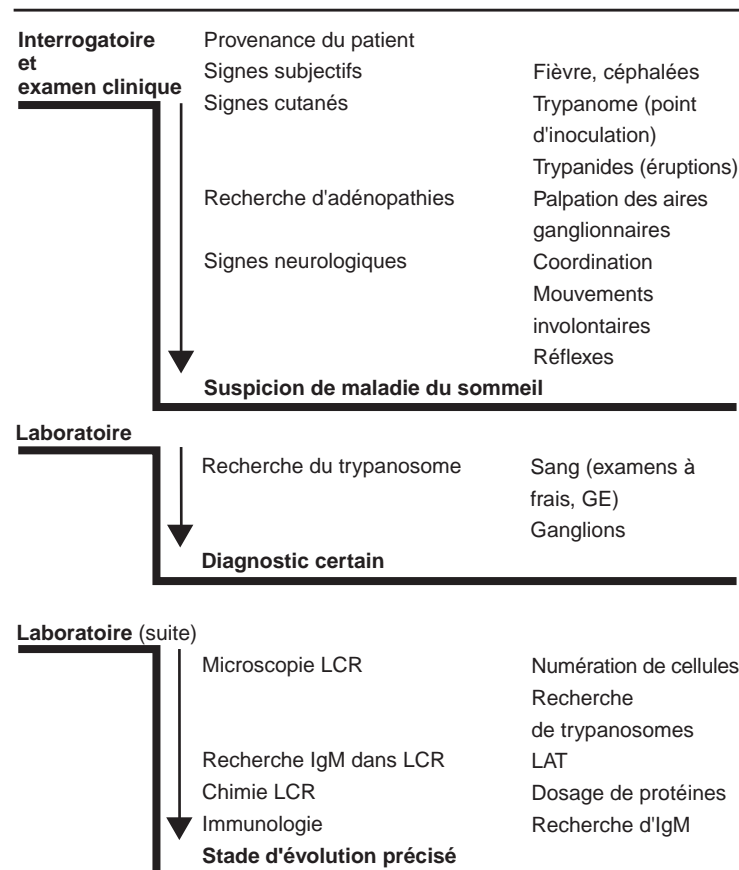
SYNTHÈSE : DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE POUR T. B. RHODESIENSE

On y retrouve, à peu de chose près, les mêmes éléments que pour *T. b. gambiense* (fig 17).

Traitement

INVENTAIRE DES PRODUITS ACTIFS

Les médicaments actuellement utilisés pour le traitement de la maladie du sommeil ont été découverts de manière empirique^[58]. Il s'agit de produits inhibant, chez le parasite, la glycolyse (suramine sodique, mélarsoprol), la biosynthèse des polyamines (éflornithine) ou le métabolisme du trypanothion, analogue chez le trypanosome du glutathion (mélarsoprol).



17 Démarche diagnostique pour « *Trypanosoma brucei rhodesiense* ». GE : goutte épaisse ; Ig : immunoglobulines ; LCR : liquide céphalorachidien ; LAT : « latex agglutination test ».

Les cibles les plus prometteuses restent, encore actuellement, la glycolyse, le métabolisme des polyamines, du trypanothion et des purines, mais aussi la biosynthèse des glycoprotéines variables de surface. Une action sur les protéinases pourrait être intéressante dans le traitement des infections à *T. brucei*, à l'instar des observations faites chez *T. cruzi* et certaines espèces de *Leishmania*.

Plusieurs faits compliquent le traitement de la maladie du sommeil : la différence de schéma thérapeutique adapté aux stades hémolympatique et nerveux couplée à la difficulté de diagnostic du stade d'évolution, la toxicité des traitements à la période nerveuse et les exigences du suivi post-thérapeutique.

■ Pentamidine

Cette diamidine a été introduite en 1937 pour le traitement du stade précoce de la trypanosomiase africaine à *T. b. gambiense*.

Forme et voie d'administration

La pentamidine est administrée par voie parentérale, la résorption intestinale est faible. Un sel, l'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) est disponible sous forme d'une poudre blanche, fournie en ampoules de 300 mg, à diluer dans 3 mL d'eau pour l'injection (100 mg/mL). L'injection intramusculaire (ou la perfusion intraveineuse, mieux tolérée) quotidienne ou à jour passé de 4 mg/kg d'iséthionate de pentamidine est le seul schéma recommandé. La durée du traitement est variable en fonction de l'association ou non à d'autres produits. En général, on recommande de faire sept à dix injections.

Mode d'action

Les hypothèses concernant le mécanisme d'action portent sur la concentration intraparasitaire qui est quatre fois plus importante que celle du plasma. La pentamidine se lierait à l'ADN et s'accumulerait dans les lysosomes.

Pharmacocinétique

Maintenant que les méthodes de dosage sont disponibles [15], les auteurs sont d'accord pour un pic plasmatique dans l'heure qui suit une injection intramusculaire. Cependant, les valeurs maximales observées sont très variables, 200 à 4 420 µg/L, après une injection intramusculaire de 4 mg/kg de pentamidine base. Les concentrations plasmatiques résiduelles augmentent avec chaque dose quotidienne, signe de l'accumulation du médicament. Quant à l'élimination, très lente à cause de l'importante proportion du produit (70-80 %) liée aux protéines plasmatiques, elle a été à la base de la recommandation de l'utilisation en prophylaxie. La demi-vie plasmatique varie entre 24 heures et 48 jours avec une moyenne de 12 jours. La pentamidine ne traverse que très peu la barrière hématoencéphalique : les concentrations, peu utiles, observées dans le LCR ne dépassent pas 0,8 % de la concentration plasmatique [9].

Réactions indésirables

Les réactions locales au point d'injection intramusculaire (douleur, abcès stérile et nécrose) sont fréquentes.

Les réactions générales couramment observées sont l'hypotension, les douleurs abdominales, l'hypersalivation, les vertiges, les nausées et les douleurs thoraciques.

La toxicité rénale (albuminurie) fait l'objet d'une surveillance et les troubles du métabolisme glucidique (hypo- ou hyperglycémie) surviennent plus fréquemment aux doses élevées et chez des patients avec métabolisme glucidique altéré. Ces réactions peuvent être liées à une forte concentration plasmatique.

Efficacité

Les premières études cliniques réalisées dans les années 1940 et 1950 avec diverses doses et durées d'administration ont montré un taux de guérison de 95 à 100 % chez les malades ne présentant pas d'atteinte neurologique. En Côte-d'Ivoire, le taux de guérison reste actuellement proche de 100 % au premier stade [38].

Il est souhaitable d'optimiser la posologie actuelle de la pentamidine pour le traitement des infections à *T. b. gambiense*. Les schémas proposés donnent une concentration plasmatique beaucoup plus élevée que la concentration de 1 µg/L, réputée trypanocide in vitro avec une durée d'exposition de 8 jours. On pourrait donc réduire la dose journalière ou la durée du traitement.

La pentamidine n'est pas active contre *T. b. rhodesiense*.

■ Acéturate de diminazène (Berenyl® Hoechst, Trypazen®)

L'activité du Berenyl® a été démontrée au cours d'essais cliniques sur des stades précoces d'infections à *T. gambiense* et *T. rhodesiense*. La molécule n'atteint pas le système nerveux central. Les effets toxiques, bénins, sont semblables à ceux de la pentamidine, d'ordre nerveux (polyneuropathies périphériques) et digestif. Il n'existe pas de schéma thérapeutique pour l'homme car le médicament n'a jamais été enregistré. Il est commercialisé seulement pour la médecine vétérinaire avec les conditionnements appropriés (sachets de 1,05 g à dissoudre dans l'eau distillée).

L'injection intramusculaire d'une dose totale de 15 à 20 mg/kg en trois injections à jours passés fait disparaître la parasitémie. Il ne faut pas dépasser la dose de 7 mg/kg par injection [1]. C'est un produit bon marché, efficace, facile à administrer et peu toxique. Son introduction dans la pharmacopée humaine n'est, hélas, pas programmée.

■ Suramine sodique

La suramine sodique (Bayer 205, Germanin®, Moranyl®) a été introduite en 1922 pour le traitement de la maladie du sommeil.

Forme et voie d'administration

Elle est disponible, pour préparations injectables, en ampoules de 0,5 à 5 g sous forme d'une poudre blanche facilement soluble dans l'eau. Une solution à 10 % pour injection intraveineuse (100 mg/mL)

est préparée extemporanément. La dose individuelle (habituellement hebdomadaire) est de 20 mg/kg de poids et la dose totale au cours d'un traitement est de 200 mg/kg (six à neuf injections de 1 à 1,5 g pour un patient adulte).

Mode d'action

La suramine sodique agit en interférant avec les enzymes de la chaîne glycolytique des trypanosomes.

Pharmacocinétique

La suramine sodique est très peu absorbée par l'intestin et provoque une forte irritation locale en injection intramusculaire. Elle est donc toujours administrée par injection intraveineuse lente. Dans l'organisme, le produit se lie aux protéines plasmatiques et ne traverse pas la barrière hématoencéphalique à cause de la grande taille de la molécule. Les concentrations plasmatiques baissent de façon exponentielle (vite au début puis plus lentement), avec une demi-vie d'environ 60 jours. L'élimination est rénale pour environ 80 % de la dose administrée. Le dosage plasmatique précis est possible depuis peu [18, 24].

Réactions secondaires

Après l'injection, il peut y avoir de l'urticaire, des nausées, vomissements et syncope. Une poussée de fièvre n'est pas rare, de même qu'un épisode de photophobie et larmoiement.

Des lésions rénales peuvent survenir quelques jours après le traitement, avec albuminurie. La dermatite exfoliative, l'ulcère de l'estomac, l'agranulocytose et l'hémolyse sont exceptionnels.

Efficacité

Le schéma habituel d'administration donne des concentrations plasmatiques de 150-200 mg/L, dose nettement supérieure à la concentration active in vitro sur le trypanosome. On ne connaît pas de cas de résistance à la suramine sodique dans le traitement de la maladie du sommeil. Le traitement est aussi efficace contre *T. rhodesiense* que contre *T. gambiense* et amène une disparition rapide de la parasitémie, ce qui est utile avant un traitement aux arsenicaux. La suramine ne guérit pas le stade nerveux [53].

■ Mélarsoprol

C'est un composé arsenical introduit en 1949 par Friedheim [20]. C'est une combinaison de mélarsenoxyde et d'un agent chélateur, le dimercaptopropanol, BAL®. L'Arsobal® (Spécia) est présenté en solution de 3,6 % du produit actif dans le polypropylène glycol en ampoules de 5 mL (36 mg/mL).

Mode d'action

Le mélarsoprol forme, avec le trypanothion, un complexe stable qui inhibe la trypanothion-réductase et expose le trypanosome aux radicaux libres. Ce produit inhiberait également la glycolyse, privant ainsi le parasite de sa source d'énergie [38].

Pharmacocinétique

Les taux de mélarsoprol dans les liquides biologiques peuvent être mesurés par la *high performance liquid chromatography* : HPLC, et par titrage biologique. La méthode HPLC détecte spécifiquement le mélarsoprol lui-même, et le titrage biologique mesure l'activité du composé et de ses métabolites actifs [11].

Les pics mesurés par titrage biologique après administration intraveineuse de 3,6 mg/kg de mélarsoprol se situent dans les 6-10 µg/mL au bout de 30 minutes, 2-4 µg/mL au bout de 24 heures et 0,2 µg/mL au bout de 5 jours. Le mélarsoprol n'est détecté dans le plasma par HPLC que pendant la première heure suivant l'administration. La demi-vie plasmatique moyenne mesurée par titrage biologique est de 35 heures [38].

D'après ces données, de nouveaux schémas posologiques pourraient être établis de façon à maintenir des concentrations plasmatiques

utiles pendant une plus longue période et assurer des taux plus élevés dans le LCR, tout en réduisant les doses et la durée de traitement^[38]. C'est la suppression des périodes de repos entre les séries d'injections qui permettrait d'y arriver.

Réactions indésirables

La toxicité du mélarsozol reste un point noir. Dans les premières heures ou jours, des signes d'alarme intestinaux, rénaux, cutanés, rhumatoïdes, cardiaques ou généraux peuvent imposer l'interruption du traitement. La fin de la première semaine est la période la plus critique, où le déclenchement d'une encéphalopathie réactionnelle peut survenir, caractérisée par des symptômes nerveux, digestifs, psychiatriques et vasculaires (fièvre, céphalées, tremblements, troubles de la parole, convulsions) conduisant au coma hyperthermique et à la mort dans les 48 heures. Les convulsions tonico-cloniques, qui peuvent être déclenchées par le plus léger stimulus, sont le principal signe clinique de l'encéphalopathie réactionnelle.

Les agents chélateurs sont sans action et les corticoïdes ne modifient pas significativement l'évolution ni le pronostic.

L'hypothèse d'une destruction massive des parasites dans le système nerveux central, avancée pour expliquer le phénomène, se base sur la corrélation existant entre la fréquence et la gravité de la réaction avec le stade d'avancement de la maladie au moment du traitement et donc de la quantité de parasites dans les tissus nerveux. L'encéphalite ne survient pas après un traitement à la suramine qui détruit rapidement tous les parasites, sauf ceux du système nerveux central.

Dans diverses séries d'observations, l'encéphalopathie est observée dans 5 à 10 % des patients traités à l'Arsobal®. Elle a été de 7,8 % dans la série de Pépin en République démocratique du Congo^[42].

Efficacité

Malgré sa toxicité, le mélarsozol est la seule solution pratique pour le traitement des infections au stade nerveux. Les méthodes de mesure de l'activité et des concentrations dans les liquides biologiques récemment mises au point permettent d'ajuster les schémas thérapeutiques : doses efficaces minimales et rythme d'administration. Les associations avec d'autres molécules sont aussi à l'ordre du jour dans le but de diminuer les doses et d'augmenter la tolérance.

■ Éflornithine

L'éflornithine est homologuée aux États-Unis d'Amérique depuis 1990. La dose recommandée est de 400 mg/kg/j (en quatre doses) pendant 14 jours, par voie intraveineuse, soit 24 g/j pour un patient de 60 kg. La cure totale nécessite pour un adulte au minimum 336 g de médicament.

Mode d'action

L'éflornithine agit en inhibant l'ornithine décarboxylase, une enzyme impliquée dans la synthèse des polyamines chez le trypanosome.

Pharmacocinétique

Après administration orale, on estime à environ 54 % la proportion de la dose qui est biodisponible. Après administration intraveineuse, l'élimination est rapide avec une demi-vie moyenne d'environ 3 heures. L'éflornithine traverse la barrière hématoencéphalique. Le rapport des concentrations moyennes LCR/plasma est de 0,91 chez l'adulte à la fin du traitement. Chez l'enfant, les concentrations plasmatiques et dans le LCR sont inférieures à la moitié de celles de l'adulte pour une même dose par kilogramme de poids administrée^[38].

Effets indésirables

Les traitements prolongés (4 à 6 semaines) par voie orale donnaient lieu à des épisodes de diarrhée qui obligeaient souvent à interrompre le traitement.

Les traitements « courts » par perfusions intraveineuses sont mieux tolérés, mais on observe malgré tout une sidération de la moelle osseuse avec anémie, leucopénie et thrombopénie. D'autres phénomènes, épisodes diarrhéiques, convulsions (surtout au début du traitement), vomissements et fièvre complètent le tableau mais régressent spontanément dès la fin de l'administration.

Efficacité

L'éflornithine par voie orale donne un fort taux d'échec, surtout chez l'enfant. L'administration intraveineuse est par conséquent recommandée. Le médicament n'est pas actif contre *T. b. rhodesiense*.

Une revue des résultats de l'ensemble des études réalisées en Afrique entre 1981 et 1991 a porté sur 711 personnes atteintes de maladie du sommeil à *T. b. gambiense*. Chez 378 malades suivis pendant au moins 12 mois, on a observé un taux de rechute plus élevé (35,7 %) chez les enfants de moins de 12 ans que chez les adultes (6,7 %)^[38].

■ Nifurtimox

Le nifurtimox (Bayer 2505, Lampit®) est un nitrofuranne de synthèse développé pour le traitement de la trypanosomiase américaine (maladie de Chagas), due à *T. cruzi*. Il est présenté sous forme de comprimés de 30 ou 120 mg. La dose recommandée est de 10 à 20 mg/kg/j en trois prises. La durée du traitement varie de 30 à plus de 60 jours.

Mode d'action

Le nifurtimox aurait un effet toxique sur les protéines et/ou l'ADN des trypanosomes. Le mécanisme est inconnu à ce jour.

Pharmacocinétique

Les taux sériques de nifurtimox, après administration orale, atteignent leur maximum en 1 à 3 heures. Le médicament ou ses métabolites actifs traversent la barrière hématoencéphalique : les altérations du LCR régressent sous l'effet du traitement.

Réactions indésirables

Les effets secondaires toxiques touchant le système nerveux central et périphérique sont fréquents, et les malades peuvent être tentés d'interrompre le traitement s'ils ne sont pas sous surveillance médicale. Ces effets consistent en convulsions, réactions psychotiques, nystagmus, vertiges, troubles de l'équilibre, polynévrite, gêne gastro-intestinale et *rash*.

Efficacité

Le nifurtimox a été utilisé en République démocratique du Congo et au Soudan^[43]^[54]. La plupart des malades avaient des infections réfractaires au mélarsozol. Dans les infections à *T. b. gambiense*, les taux de guérison rapportés vont de 50 à 80 %. Le composé n'a pas encore été suffisamment testé dans les infections à *T. b. rhodesiense*.

■ Associations médicamenteuses et nouveaux produits

L'utilisation séquentielle de deux produits est courante dans le traitement des infections en deuxième période. Avant le traitement par le mélarsozol, on administre une dose initiale de pentamidine ou de suramine sodique afin d'éliminer les trypanosomes de la circulation sanguine.

Lors d'études sur des animaux de laboratoire, il a été démontré que plusieurs associations médicamenteuses avaient un effet synergique. On a associé avec succès l'éflornithine avec la pentamidine, la suramine sodique avec le mélarsozol, et ce dernier avec le nifurtimox. Toutefois, on manque encore d'études appropriées sur les effets de telles associations sur la maladie humaine. À cet égard, il faudrait donner la priorité à des essais de traitement de courte durée par des associations deux à deux de l'éflornithine, du nifurtimox et du mélarsozol, médicaments tous trois efficaces à eux seuls. Ces associations, de même que des schémas modifiés à base

Tableau V. – Infections à « Trypanosoma brucei gambiense » au stade I. Monothérapie à la pentamidine.

Jours	Dose (mg/kg)	Quantité injectée		Effets indésirables
		Méthane-sulfonate (40 mg/mL)	Iséthionate (100 mg/mL)	
1 à 7	4	5 mL	2 mL	Locaux : douleur, induration, abcès stérile Généraux : avortement, vomissements, hypotension, douleurs abdominales, névrite, confusion, hypoglycémie

de mélarsoprol seul, font actuellement l'objet d'essais cliniques en République démocratique du Congo et en Côte-d'Ivoire. Les résultats prometteurs sont obtenus par le couple mélarsoprol-nifurtimox.

Comme nouvelles molécules actives contre les trypanosomes, on peut mentionner un nitro-imidazole, le mégazol dont l'avenir est compromis à cause d'une mutagenicité [6].

PHARMACORÉSISTANCE

Des rechutes après traitement médicamenteux surviennent régulièrement chez 5 à 20 % de la population traitée. Leur cause n'est toutefois pas claire. L'échec du traitement peut être dû à une réinfection, à une classification erronée des malades au premier stade et non au deuxième, à la persistance de parasites dans des sites inaccessibles au médicament, à l'absence d'observance du traitement, voire à des différences individuelles dans la pharmacocinétique du médicament.

PROPHYLAXIE

La prophylaxie n'est plus recommandée car elle peut masquer une infection de stade tardif. Elle peut en outre conduire à l'apparition d'une pharmacorésistance. Le seul produit qui a été utilisé pour cet usage est la pentamidine (pentamidinisation).

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES USUELS

■ Infections à *T. b. gambiense* au stade I

Conduite du traitement

Monothérapie à la pentamidine. Les injections sont intramusculaires. Les perfusions intraveineuses sont préférables mais rarement utilisées vu le coût de l'opération dans les zones rurales (tableau V).

Indications, avantages et inconvénients

Infections causées par *T. b. gambiense* au stade hémolympatique (LCR non pathologique). Il existe de rares souches résistantes. Rechute inévitable en cas de stade nerveux non dépisté.

■ Infections à *T. b. gambiense* ou *T. b. rhodesiense* au stade I

Conduite du traitement

Monothérapie à la suramine. Les injections sont obligatoirement intraveineuses (tableau VI).

Certains auteurs [38] ne font que six injections (5, 20, 20, 20, 20, 20 mg/kg).

Indications, avantages et inconvénients

Infections à *T. b. gambiense* et à *T. b. rhodesiense* au stade hémolympatique (LCR non pathologique). Rechute inévitable en cas de stade nerveux non dépisté.

Tableau VI. – Infections à « Trypanosoma brucei gambiense » ou « T. b. rhodesiense » au stade I. Monothérapie à la suramine.

Jours	Dose (mg/kg)	Volume injecté 100 mg/mL	Effets indésirables
1	5	2,5 mL	Hypersensibilité, fièvre, douleurs articulaires, douleurs aux plantes des pieds, éruption, desquamation Reins : dépôt tubulaire Si la protéinurie augmente, arrêter le traitement
3	10	5 mL	
5	20	10 mL	
11, 17, 23, 30	20	10 mL	

Tableau VII. – Infections à « Trypanosoma brucei gambiense » au stade II. Association pentamidine-mélarsoprol.

Jours	Médicament	Dose (mg/kg)	Volume injecté	Effets indésirables
1	pentamidine	4	5 mL*	Cf tableau V
2	pentamidine	4	5 mL*	
4	mélarsoprol	1,2	1,7 mL**	Encéphalopathie réactive : fièvre, céphalées, frissons, convulsions, coma
5	mélarsoprol	2,4	3,3 mL**	
6	mélarsoprol	3,6	5 mL**	
17	mélarsoprol	1,2	1,7 mL**	
18	mélarsoprol	2,4	3,3 mL**	
19 et 20	mélarsoprol	3,6	5 mL**	
30	mélarsoprol	1,2	1,7 mL**	
31	mélarsoprol	2,4	3,3 mL**	
32 et 33	mélarsoprol	3,6	5 mL**	

* : injection intramusculaire ; ** : injection intraveineuse.

■ Infections à *T. b. gambiense* au stade II (pentamidine + mélarsoprol)

Conduite du traitement

Chaque série d'Arsobal® reprend une progression de 1,2 à 3,6 mg/kg. La pentamidine nettoie préalablement le compartiment vasculaire (tableau VII).

Indications, avantages et inconvénients

Ce schéma est utilisé en Côte-d'Ivoire pour les infections à *T. b. gambiense*.

Certains auteurs ont préconisé dans ces cas [38] le traitement d'emblée de dix injections d'Arsobal® en trois séries (quatre, trois et trois injections) de doses constantes de 3,6 mg/kg sauf les deux premières (1 mg et 2,5 mg/kg).

Schéma long. Administrations intraveineuses strictes. Risque toxique grave.

Concentration de mélarsoprol tombant à zéro entre les séries d'injections.

■ Infections à *T. b. gambiense* au stade II (suramine + mélarsoprol)

Conduite du traitement

C'est un schéma élaboré pour le traitement de *T. b. gambiense* [36]. La durée du traitement à l'Arsobal® est adaptée au stade d'évolution de la maladie défini par l'état du LCR (tableau VIII).

Indications, avantages et inconvénients

Schéma adapté au stade d'évolution de la maladie : quatre, huit ou 12 injections de mélarsoprol suivant l'état du LCR. Injections intraveineuses strictes. Risque toxique grave. Concentration de mélarsoprol tombant à zéro entre les séries d'injections.

Tableau VIII. – Infections à « Trypanosoma brucei gambiense » au stade II. Association suramine-mélarsozol.

Jour	Médicament	Dose (mg/kg)	Volume injecté	Effets indésirables
1 3 5	suramine suramine suramine	5 10 20	2,5 mL 5 mL 10 mL	Cf tableau VI
7 à 10	LCR < 20 leucocytes/ μ L mélarsozol	continuer 3,6	jusqu'au jour 10 5 mL	Cf tableau VII
21 à 24	20 < LCR < 100 leucocytes/ μ L mélarsozol	continuer 3,6	jusqu'au jour 24 5 mL	
35 à 38	LCR > 100 leucocytes/ μ L mélarsozol	continuer 3,6	jusqu'au jour 38 5 mL	

LCR : liquide céphalorachidien.

Tableau IX. – Infections à « Trypanosoma brucei rhodesiense » au stade II. Association suramine-mélarsozol.

Jour	Médicament	Dose (mg/kg)	Volume injecté	Effets indésirables
1 3 5	suramine suramine suramine	5 10 20	2,5 mL 5 mL 10 mL	Cf tableau VI
7 8 9	mélarsozol mélarsozol mélarsozol	0,36 0,72 1,1	0,5 mL 1 mL 1,5 mL	Encéphalopathie réactive : fièvre, céphalées, frissons, convulsions, coma
16 17 18	mélarsozol mélarsozol mélarsozol	1,4 1,8 2,16	2 mL 2,5 mL 3,0 mL	
25 26 27	mélarsozol mélarsozol mélarsozol	2,5 2,9 3,25	3,5 mL 4 mL 4,5 mL	
34, 35, 36	mélarsozol	3,6	5 mL	

■ Infections à *T. b. rhodesiense* au stade II

Conduite du traitement

Doses croissantes de mélarsozol en quatre séries de trois injections avec prétraitement à la suramine (tableau IX). Toutes les injections sont intraveineuses. Certains auteurs^[38] ne donnent que deux injections de suramine (5 et 10 mg/kg) avant d'entamer l'Arsoabal®.

Indications, avantages et inconvénients

Ce schéma est utilisé au Kenya et en Zambie pour les infections à *T. b. rhodesiense*.

En Ouganda^[38], le mélarsozol est administré d'emblée en trois séries de trois injections. Les doses sont croissantes en progressant de 0,5 mL par injection, de 1,80 mg/kg pour la première (2,5 mL) à 3,60 mg/kg pour la sixième (5,0 mL) puis constantes de la septième à la neuvième.

Schéma long. Administrations intraveineuses strictes. Risque toxique grave. Concentration de mélarsozol tombant à zéro entre les séries d'injections.

■ Schéma à l'éflornithine

Conduite du traitement

Il comporte 14 jours de perfusion intraveineuse (tableau X).

Indications, avantages et inconvénients

Remplace le mélarsozol sans le spectre de l'encéphalite arsenicale.

Tableau X. – Monothérapie à l'éflornithine.

Jour	Fois par jour	Dose (mg/kg)	Volume injecté	Effets indésirables
1 à 14	4	100 *	250 mL (perfusion IV)	Sang : anémie, leucopénie, thrombocytopenie Tractus digestif : diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, anorexie Système nerveux : convulsions, fièvre, vertiges

IV : intraveineux.

* dose journalière : 400 mg/kg

Tableau XI. – Monothérapie au nifurtimox.

Jour	Prises	Dose (mg/kg)	Quantité	Effets indésirables
Adultes 1 à 14	3	5	comprimés	Système nerveux : vertiges, convulsions, réaction psychotique, céphalées, polyneuropathie périphérique, arthralgie
Enfants 1 à 21	3	6,5	comprimés	Tractus digestif : inconfort intestinal Autres : éruption cutanée

Actif sur *T. b. gambiense* uniquement. Perfusion obligatoire pendant 14 jours. Rechutes trop fréquentes dans l'expérience de certains groupes sur le terrain. Résultats inconstants. Médicament à disponibilité hypothétique.

■ Schéma au nifurtimox

Conduite du traitement

C'est une monothérapie administrée per os (tableau XI).

Indications, avantages et inconvénients

La voie orale permet le traitement en dehors des structures hospitalières.

Patient à surveiller à cause de l'inconfort des effets secondaires bénins qui peut faire abandonner les prises quotidiennes. La durée du traitement est de 2 ou 3 semaines.

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES À L'ESSAI

Les informations en provenance des sites d'essais cliniques (République démocratique du Congo et Angola) concernant le mélarsozol à dose quotidienne constante et l'association mélarsozol-nifurtimox ne sont malheureusement pas disponibles à cause de conflits armés.

Contrôle de la maladie du sommeil

RÉDUCTION DU RÉSERVOIR DE PARASITES

Dans le cas de *T. b. gambiense*, le contrôle du réservoir, essentiellement humain, est réalisable en pratiquant le dépistage actif des malades et un traitement aussi précoce que possible. Les équipes mobiles ont été créées à cette intention. La gestion d'un tel programme implique un recensement fiable de la population, une méthode d'examen de masse sensible, rapide, bon marché et facile d'application, le traitement efficace des sujets infectés (stérilisation

du sang périphérique par la pentamidine ou la suramine), une adhésion (docilité) de la population et une logistique efficace jusque dans les endroits les plus reculés des zones endémiques.

RÉDUCTION DE LA DENSITÉ DES VECTEURS

Le choix de cette approche de lutte implique la prolongation indéfinie de son application.

Les insecticides ont été abandonnés. Leur application relevait en forêt de la performance sportive et en savane, où les applications par avion sont possibles, de la prouesse financière.

L'utilisation des mâles stériles qui a donné lieu à des essais bien contrôlés ne se plie à aucune recette standard et reste un défi, car la production commerciale relève de la science-fiction et le lâcher dans un biotope exige des études entomologiques longitudinales et augmente transitoirement la population vectrice.

Le piégeage pourrait être confié aux habitants eux-mêmes à condition qu'ils sachent à quoi il sert. Les principes en sont simples : les glossines sont éliminées en les emprisonnant dans un piège ou en interposant sur leur passage un écran de tissu imprégné d'insecticide.

Le piège biconique blanc-bleu^[13] et le pyramidal bleu-noir^[23], ont été reconnus les plus efficaces et les plus faciles à fabriquer, avec leur armature simple habillée de tissu. Leur prix et la difficulté de leur entretien sont deux obstacles à leur généralisation.

Les écrans, simples morceaux de tissu, imprégnés de produits capables de tuer les mouches constituent peut-être l'ultime simplification. Des études récentes très fouillées font appel à la chimie des fibres textiles, des colorants et des insecticides pour réunir les quatre qualités recherchées : attractivité, résistance aux intempéries, bonne imprégnation et rémanence.

Les mélanges polyester-coton ont la préférence, pour leur résistance à l'usure, la stabilité de leur coloration et leur capacité de retenir une quantité efficace d'insecticide.

Pour la couleur, on hésite encore : le bleu électrique attire le mieux les mouches mais elles préfèrent se poser sur du noir^[27]. On hésite aussi sur la nécessité de combiner deux couleurs plus ou moins contrastées et sur la manière de les juxtaposer.

Les insecticides en concentrés émulsifiables sont les meilleurs. Plutôt que les organochlorés trop vite inactivés et trop lents à tuer les mouches, on préfère les pyréthrinoides, l'alphaméthrine (200 mg de concentré émulsifiable par mètre carré) étant jugée supérieure à la deltaméthrine. Les mouches qui viennent se poser sur les écrans doivent être intoxiquées en moins de 10 secondes.

Un écran imprégné résiste pendant 3 à 4 mois, mais en saison des pluies, la rémanence tombe à 45 jours au maximum. Les réimprégnations constituent une manipulation coûteuse et encombrante.

En conclusion, le piégeage qui a pu réduire de plus de 95 % la population initiale de mouches dans certaines plantations entretenues, reste une méthode coûteuse vu son extension prohibitive dans le temps et l'espace. Quant à la motivation des villageois, elle est généralement de courte durée si elle a pu être suscitée à un moment. Les écrans ou les pièges sont alors abandonnés à l'agressivité du milieu écologique qui les détruit : soleil, pluie, poussière. C'est pourtant une méthode qui pourrait résoudre le problème des zones éternellement endémiques.

Remerciements. – L'auteur exprime sa sincère reconnaissance au professeur Armand Lowenthal, émérite de l'université d'Anvers, pour la lecture critique des paragraphes traitant de neurologie, et au professeur Peter G Jaussens, directeur honoraire de l'Institut de médecine tropicale pour ses remarques et suggestions à propos de la rédaction de ce document.

Références ➤

Références

- [1] Abaru DE, Liwo DA, Isakina D, Okori EE. Retrospective long-term study of effects of berenil by follow-up of patients treated since 1965. *Tropenmed Parasitol* 1984 ; 35 : 148-150
- [2] Aerts D, Truc P, Penchenier L, Claes Y, Le Ray D. A kit for in vitro isolation of trypanosomes in the field: first field trial with sleeping sickness patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992 ; 86 : 394-395
- [3] Ayed Z, Brindel I, Bouteille B, Van Meirvenne N, Doua F, Houinato D et al. Detection and characterization of autoantibodies directed against neurofilament proteins in human african trypanosomiasis. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 57 : 1-6
- [4] Bisser S, Bouteille B, Sarda J, Stangellini A, Ricard D, Jauberteau MO et al. Apport des examens biochimiques dans le diagnostic de la phase nerveuse de la trypanosomiase africaine. *Bull Soc Pathol Exot* 1997 ; 90 : 321-326
- [5] Boa YF, Traore MA, Doua F, Kouassi-Traore MT, Kouassi BE, Giordano C. Les différents tableaux cliniques actuels de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense*. Analyse de 300 dossiers du foyer de Daloa, Côte-d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* 1988 ; 81 : 427-444
- [6] Bouteille B, Dumas M. La trypanosomiase humaine africaine: les défis à relever pour une maladie réémergente. *Méd Trop* 1999 ; 59 (suppl 2) : 20-24
- [7] Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of dye-binding. *Ann Biochem* 1976 ; 72 : 248-254
- [8] Brandenberger G, Buguet A, Spiegel K, Stangellini A, Muanga G, Bogui P et al. Maintien des relations entre la sécrétion pulsatile des hormones et la structure interne du sommeil dans la trypanosomiase humaine africaine. *Bull Soc Pathol Exot* 1994 ; 87 : 383-398
- [9] Bronner U, Doua F, Ericsson O, Gustafsson LL, Miézan TW, Laïs M, Rombo L. Pentamidine concentrations in plasma, whole blood and cerebrospinal fluid during treatment of *Trypanosoma gambiense* infection in Côte-d'Ivoire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; 85 : 608-611
- [10] Buguet A, Burtel S, Auzelle F, Montmayeur A, Juvet M, Cespuglio R. Dualité d'action du monoxyde d'azote (NO) dans la trypanosomiase africaine expérimentale. *CR Acad Sci Paris* 1996 ; 319 : 201-207
- [11] Burri C, Baltz T, Giroud C, Doua F, Welker HA, Brun R. Pharmacokinetic properties of the trypanocidal drug melarsoprol. *Chemotherapy* 1993 ; 39 : 225-234
- [12] Buscher P, Lejon V, Magnus E, Van Meirvenne N. Improved latex agglutination test for detection of antibodies in serum and cerebrospinal fluid of *Trypanosoma brucei* gambiense infected patients. *Acta Trop* 1999 ; 73 : 11-20
- [13] Challier A, Eyraud M, Lafaye A, Laveissière C. Amélioration du rendement du piège biconique pour glossines (Diptera, Glossinidae) par l'emploi d'un cône inférieur bleu. *Entomol Méd Parasitol* 1977 ; 15 : 283-386
- [14] Cross GA. Identification, purification and properties of clone-specific glycoprotein antigen constituting the surface coat of *Trypanosoma brucei*. *Parasitology* 1975 ; 71 : 393-417
- [15] Dickinson CM, Navin TR, Churchill FC. High-performance liquid chromatographic method for quantitation of pentamidine in blood serum. *J Chromatogr* 1985 ; 345 : 91-97
- [16] Doua F, Boa YF. Actualités thérapeutiques de la trypanosomiase. *Bull Soc Pathol Exot* 1994 ; 87 : 337-340
- [17] Dumas M, Bouteille B, Buguet A. Progress in human african trypanosomiasis, sleeping sickness. Berlin : Springer-Verlag, 1999
- [18] Edwards RW, Rodick CL, Waed SA, Avadzo K, Orme ML, Breckenridge AM. Determination of suramin in plasma by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1985 ; 343 : 224-228
- [19] Enyaru JC, Matovu E, Odiit M, Okedi LA, Rwendeire AJJ, Stevens JR. Genetic diversity of *Trypanosoma brucei* isolates from mainland and Lake Victoria island populations in south-east Uganda: epidemiological and control implications. *Ann Trop Med Parasitol* 1997 ; 91 : 107-113
- [20] Friedheim EA. Mel B in the treatment of human trypanosomiasis. *Am J Trop Med Hyg* 1949 ; 29 : 173-180
- [21] Gallais P, Badier M. Recherches sur l'encéphalite de la trypanosomiase humaine africaine. Corrélations cliniques, anatomiques, électroencéphaliques, biologiques. *Méd Trop* 1951 ; n° 6 : 633-675
- [22] Gibson W, Stevens J, Truc P. Identification of trypanosomes: from morphology to molecular biology. In : Dumas M, Bouteille B, Buguet A eds. Progress in human african trypanosomiasis, sleeping sickness. Berlin : Springer-Verlag, 1999 : 8-29
- [23] Gouteux JP, Lancien J. Le piège pyramidal à tsé-tsé (Diptera: Glossinidae) pour la capture et la lutte. Essais comparatifs et description de nouveaux systèmes de capture. *Trop Méd Parasitol* 1986 ; 37 : 61-66
- [24] Klecker RW, Collins JM. Quantification of suramin by reverse-phase ion pairing high performance liquid chromatography. *J Liquid Chromatogr* 1985 ; 8 : 1685-1696
- [25] Lambert PH, Berney M, Kazumba G. Immune complexes in serum and in cerebrospinal fluid in african trypanosomiasis. Correlation with polyclonal B cell activation and with intracerebral immunoglobulin synthesis. *J Clin Invest* 1981 ; 67 : 77-85
- [26] Lanham S, Godfrey DG. Isolation of salivarian trypanosomes from man and other mammals using DEAE-cellulose. *Exp Parasitol* 1970 ; 28 : 521-534
- [27] Laveissière C, Couret D, Grébaud P. Recherche sur les écrans pour la lutte contre les glossines en région forestière de Côte-d'Ivoire. Mise au point d'un nouvel écran. *Entomol Méd Parasitol* 1987 ; 25 : 145-164
- [28] Laveran A, Mesnil F. Trypanosomes et trypanosomiasis. Paris : Masson, 1912
- [29] Lejon V, Büscher P, Sema NH, Magnus E, Van Meirvenne N. Human african trypanosomiasis: a latex agglutination field test for quantifying IgM in cerebrospinal fluid. *Bull WHO* 1998 ; 76 : 553-558
- [30] Lejon V, Rosengren LE, Buscher P, Karlsson JE, Sema HN. Detection of light subunit neurofilament and glial fibrillary acid protein in cerebrospinal fluid of *Trypanosoma brucei* gambiense infected patients. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 60 : 94-98
- [31] Lucas R, Magez S, Songa B, Darji A, Hamers R, De Baetselier P. A role for TNF during african trypanosomiasis: involvement in parasite control, immunosuppression and pathology. *Res Immunol* 1993 ; 144 : 370
- [32] Lumsden WH, Kimber DD, Dukes P, Haller L, Stangellini A, Duvallet G. Field diagnosis of sleeping sickness in the Ivory Coast. I. Comparison of the miniature anion exchanger/centrifugation technique with other protozoological methods. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981 ; 75 : 242-249
- [33] Magnus E, Vervoort T, Van Meirvenne N. A card-agglutination test with stained trypanosomes (CATT) for the serological diagnosis of *T. gambiense* trypanosomiasis. *Ann Soc Belg Méd Trop* 1978 ; 58 : 169-176
- [34] Mott FW. The changes in the central nervous system of two cases of negro lethargy: sequel to Dr Manson's clinical report. *Br Med J* 1899 ; 1 : 1666-1669
- [35] Nantulya VM, Doua F, Molisho D. Diagnosis of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness using an antigen detection enzyme-linked immunosorbent assay. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992 ; 86 : 42-45
- [36] Neujean G. Chimiothérapie et chimioprophylaxie de la maladie du sommeil à *T. gambiense*. *Rev Méd Liège* 1959 ; 14 : 5-13
- [37] NganduKabeya G. Étude de la symptomatologie de la trypanosomiase africaine chez l'enfant (à propos de 24 observations). *Ann Soc Belg Méd Trop* 1976 ; 56 : 85-93
- [38] OMS, Comité d'experts. La trypanosomiase africaine: lutte et surveillance. Genève : OMS, Série rapport technique, 1998 : n° 881
- [39] Opperdoes FR, Borst P. Localization of nine glycolytic enzymes in a microbody-like organelle in *Trypanosoma brucei*: the glycosome. *FEBS Lett* 1977 ; 80 : 360-364
- [40] Pays E. Antigenic variation in african trypanosomes. In : Dumas M, Bouteille B, Buguet A eds. Progress in human african trypanosomiasis, sleeping sickness. Berlin : Springer-Verlag, 1999 : 32-52
- [41] Pays E, Vanhamme L, Berberof M. Genetic control for the expression of surface proteins in surface trypanosomes. *Annu Rev Microbiol* 1994 ; 48 : 25-52
- [42] Pépin J, Milord F. African trypanosomiasis and drug-induced encephalopathy: risk factors and pathogenesis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; 85 : 222-224
- [43] Pépin J, Milord F, Meurice F, Ethier L, Loko L, Mpia B. High doses nifurtimox for arseno-resistant *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: an open trial in Zaire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992 ; 86 : 254-256
- [44] Poltera AA. Pathology of human african trypanosomiasis with reference to experimental african trypanosomiasis and infections of the central nervous system. *Br Med Bull* 1985 ; 41 : 169-174
- [45] Radomski MW, Buguet A, Bogui P, Doua F, Lonsdorfer A, Tapie P et al. Disruptions in the secretion of cortisol, prolactin, and certain cytokines in human african trypanosomiasis patients. *Bull Soc Pathol Exot* 1994 ; 87 : 376-379
- [46] Radomski MW, Buguet A, Montmayeur A, Bogui P, Bourdon L, Doua F et al. Twenty-four hour plasma cortisol and prolactin in human african trypanosomiasis patients and healthy african controls. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; 52 : 281-286
- [47] Rickman LR, Robson J. The testing of proven *Trypanosoma brucei* and *T. rhodesiense* strains by the blood incubation infectivity test. *Bull WHO* 1970 ; 42 : 911-916
- [48] Rosengren LE, Lycke J, Andersen O. Glial fibrillary acidic protein in CSF of multiple sclerosis patients: relation to neurological deficit. *J Neurol Sci* 1995 ; 133 : 61-65
- [49] Rusak B, Bina KG. Neurotransmitters in the mammalian circadian system. *Annu Rev Neurosci* 1990 ; 13 : 387-401
- [50] Tullberg M, Rosengren L, Blomsterwall E, Karlsson JE, Wikelsö C. CSF neurofilament and glial fibrillary acidic protein in normal pressure hydrocephalus. *Neurology* 1998 ; 50 : 1122-1127
- [51] Turner MJ. Antigenic variation in the trypanosome. *Nature* 1982 ; 298 : 606-607
- [52] Van Den Abbeele J, Claes Y, Van Bockstaele D, Le Ray D, Coosemans M. *Trypanosoma brucei* spp. Development in the tse-tse fly: characterization of the post-mesocyclic stage in the foregut and the proboscis. *Parasitology* 1999 ; 118 : 469-478
- [53] Van Den Brande F, Van Hoof L. Le Bayer 205 dans le traitement de la trypanosomiase humaine. *Ann Soc Belg Méd Trop* 1924 ; 4 : 205-230
- [54] Van Nieuwenhove S. Advances in sleeping sickness therapy. *Ann Soc Belg Méd Trop* 1992 ; 72 (suppl 1) : 39-51
- [55] Vickerman K. Developmental cycle and biology of pathogenic trypanosomes. *Br Med Bull* 1985 ; 41 : 105-114
- [56] Vickerman K, Tetley L, Hendry KA, Turner CM. Biology of african trypanosomes in the tse-tse fly. *Biol Cell* 1988 ; 64 : 109-119
- [57] Welburn SC, Maudlin I. Tse-tse trypanosome interactions: rites of passage. *Parasitol Today* 1999 ; 15 : 399-403
- [58] Wéry M. Drugs used in the treatment of sleeping sickness (human african trypanosomiasis: HAT). *Int J Antimicrob Agents* 1994 ; 4 : 227-238
- [59] Wéry M, Mulumba MP. Detection of *Trypanosoma brucei gambiense* in the host and alternative sleeping sickness diagnostic approaches. *Ann Soc Belg Méd Trop* 1989 ; 69 (suppl 1) : 181-187
- [60] Woo PT. The haematocrit centrifuge technique for the diagnosis of african trypanosomiasis. *Acta Trop* 1970 ; 27 : 384-386