

Docteur REY Jean-Loup  
Centre Muraz B P 153  
BOBO-DIOULASSO

ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE

18, RUE SEQUIER-PARIS-VIe  
-----

LES TRYPANOSOMIASES HUMAINES AFRICAINES

par

R. LABUSQUIERE, J. DUTERTRE, C. GATEFF.  
-----

---

R. LABUSQUIERE, Médecin en Chef de 1ère Classe.

J. DUTERTRE, Médecin en Chef de 2ème Classe.

C. GATEFF, Médecin de 1ère Classe.

Secrétariat Général de l'Organisation pour la lutte contre les endémies  
en Afrique Centrale (O.C.E.A.C.).



## LES TRYPANOSOMIASES HUMAINES AFRICAINES

R. LABUSQUIERE, J. DUTERTRE, G. GATEFF

-----

### SYNONYMES :

- Français : Trypanosomiase Humaine Africaine (T.H.A.)  
Trypanosomiase, maladie du sommeil.
- Anglais : Trypanosomiasis, sleeping sickness.
- Portugais : Doença do sono.
- Espagnol : Enfermeda del sueno.
- Allemand : Schlafkrakheit.
- OMS (ICD 1965) : 087.8.

### DEFINITIONS

Maladie parasitaire provoquée chez l'homme par un protozoaire flagellé sanguicole du sous-genre Trypanozoon, inoculé par un insecte muscidé piqueur du genre Glossina.

Elle est caractérisée par une évolution spontanée vers la mort, après une phase parasitémique fébrile accompagnée d'une réaction inflammatoire mésentymateuse généralisée, et une phase réactionnelle d'auto-immunité intéressant tous les parenchymes, dans un tableau clinique dominé par l'atteinte du coeur ou de l'encéphale.

Ces deux phases connaissent diverses appellations :

La première :

"1ère période", phase de généralisation, phase lymphatico-sanguine  
phase inflammatoire mésentymateuse.

La deuxième :

"2ème période", phase de polarisation cérébrale, phase nerveuse,  
phase réactionnelle auto-immunitaire, phase réactionnelle parenchymateuse, de leuco-encéphalite,  
d'encéphalite auto-entretenu.

## EPIDEMIOLOGIE

La trypanosomiase est connue depuis longtemps en Afrique, et Ibn KHALDOUN raconte, en 1373, la mort de Mari DJATA II, sultan du Mali, des suites d'une affection contractée à la chasse, et qui l'emporte après un état de sommeil continu. Aleixo da ABRON l'appelle Mal de Loanda en 1623, John ATKINS la nomme Sleeping distemper en 1734. En 1803, WINTERBOTTOM décrit le lethargus et signale l'hypertrophie des ganglions du cou, notée depuis longtemps par les marchands d'esclaves. En 1806, le sommeil léthargique est signalé aux Antilles par MOREAU DE JONNES. Il faut lire l'anglais CLARKE, en 1840, pour trouver les premières observations détaillées. Après 1860, quelques auteurs français abordent le sujet et CORRE, en 1877, dégage la formule clinique définitive.

La découverte du parasite date de 1901, FORDE, en Gambie, ayant observé dans le sang d'un malade des "vermicules" que DUTTON examine à Liverpool et identifie comme des trypanosomes, qu'il appelle Trypanosoma gambiense. Toutefois, cette affection fébrile à trypanosomes n'est pas identifiée à la maladie du sommeil et, en 1903, CASTELLANI, voyant des trypanosomes dans le L.C.R. de sommeilleux, croit encore découvrir l'agent causal de la maladie. Patrick MANSON, en 1904, établit l'évolution continue de la trypanosomiase fébrile à la maladie du sommeil. LOW et MOTT pratiquent l'autopsie et notent la dilatation de la citerne de base et l'infiltration périvasculaire.

La description de la glossine comme agent vecteur d'une trypanosomiase animale est faite par BRUCE en 1895. En 1903, BRUCE et NABARRO confirment la découverte de CASTELLANI, et impliquent Glossina palpalis dans la transmission.

En 1910, STEPHENS et FANTHAM décrivent Trypanosoma rhodesiense.

En 1917, le médecin-Capitaine JAMOT (1879-1937) crée sur les rives de la Fafa, en République Centre-Africaine, la première "équipe de prospection et de traitement de la maladie du sommeil". 300 000 malades devront, par la suite, la guérison à cette initiative.



## EPIDEMIES CONTEMPORAINES.

La première épidémie contemporaine débute en 1885, au confluent de l'Oubangui et du Congo, et remonte par les affluents de l'Oubangui jusqu'au lac Albert, par les affluents du Chari jusqu'au lac Tchad (1890). Il y a 200 000 victimes en 1902 en Ouganda.

La seconde épidémie intéressée, en plus de l'Afrique centrale, l'Afrique de l'Ouest, dès 1920, avec un maximum d'activité entre 1930 et 1939. Le service général autonome de la maladie du sommeil, créé par MURAZ à Bobo-Dioulasso, doit faire face à 180 000 malades à traiter d'urgence. Vingt ans plus tard, 80 millions de personnes ont été examinées, 450 000 malades ont été traités. Au Congo belge, en 1960, après une même lutte, on observe un même succès. On ne rencontrait plus en 1960, dans toute l'Afrique, qu'une "trypanosomiase résiduelle". La troisième épidémie, quatre-vingts ans après la première, quarante ans après la seconde, paraît survenir actuellement. Du Sénégal au Congo Kinshasa, tous les anciens foyers se rallument. Au Congo Kinshasa, on dépiste à nouveau 5 000 malades par an, et on évalue à 40 000 le nombre de ceux qui existent actuellement. Moins tragique ailleurs, la situation se détériore cependant chaque année.

## FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES

L'évolution épidémiologique de la maladie du sommeil tient à de très nombreux facteurs, la fonction qui les relie n'étant pas connue : il n'y a pas d'épidémiométrie de la trypanosomiase. Du moins peut-on décrire un certain nombre de facteurs et de paramètres influents tenant au parasite, au vecteur, à l'hôte vertébré à sang chaud, aux points de contact deux à deux du vecteur, du parasite et du vertébré, au milieu extérieur, aux circonstances.

PARASITE : le parasite lui-même est un flagellé, du sous-genre Trypanozoon, qui réunit les anciens groupe brucei et groupe evensi, donc les six anciennes espèces T. brucei, T. rhodesiense, T. gambiense, T. evansi, T. equinum, T. equiperdum. Rien, en effet, ne permet de distinguer formellement ces six "espèces" les unes des autres. Caractères communs : grande taille (12-35 u), polymorphisme plus ou moins marqué, flagelle

libre, membrane ondulante, petit kinétoplaste subterminal, développement dans le proventricule et les glandes salivaires de la glossine, transmission mécanique possible sans phase cyclique.

Cette transmission mécanique paraît la règle pour les trois dernières espèces, pratiquement monomorphes. Elle est l'exception pour les trois premières, régulièrement polymorphes. On admet maintenant qu'il s'agit là de populations, ou demes, adaptés à un milieu, à un hôte, à un mode de transmission, différant les uns des autres par des caractères assez secondaires, et non pas d'espèces différentes.

PARASITE ET HOTE : Chez l'hôte vertébré, ce polymorphisme caractéristique évolue en trois phases. Après l'inoculation, confinées une ou deux semaines dans la lésion locale, puis au début de la phase sanguine, n'existent que des formes longues (30-35 u) monomorphes. Dans une seconde phase, secouée irrégulièrement de crises trypanolytiques fébriles, après lesquelles les parasites semblent disparaître de la circulation, apparaissent les formes courtes, trapues (12-15 u), qui introduisent le polymorphisme, et qui sont seules infestantes pour les glossines. Une troisième phase d'infestation ancienne, sans crises, ne connaît plus à nouveau que des formes longues, monomorphes, peu ou pas infestantes pour le vecteur. Les anciens malades ne représenteraient que peu de danger épidémiologique.

La notion de virulence semble en rapport avec la multiplicité des caractères antigéniques, multiplicité qui fait l'originalité des trypanosomes. Ce sont les anticorps développés par l'hôte en fonction du système antigénique de la souche hébergée qui provoquent la crise trypanolytique aboutissant à la disparition presque complète de cette souche dans le sang périphérique. Aussitôt après se développe une seconde population de trypanosomes, munie d'un système antigénique différent, suscitant à son tour de nouveaux anticorps, puis une nouvelle crise trypanolytique, et ainsi de suite. Les formes trapues sont une forme d'adaptation au milieu nouveau constitué par le contact des anticorps. Elles existent tant que se poursuit cette évolution.

Une souche serait d'autant plus virulente pour l'hôte qu'elle possède une plus grande multiplicité de caractères antigéniques, dont les assauts successifs peuvent déborder les réactions de défense immuno-



logique. Lorsque ces caractères antigéniques au contraire sont moins polyvalents, une sorte d'équilibre biologique s'établit entre hôte et parasite. C'est également le cas des infestations anciennes, la souche dépouillée de son éventail d'antigènes, et redevenue monomorphe, peu virulente, peut se maintenir longtemps sans danger pour l'hôte, sauf déficience, affection intercurrente, déséquilibre biologique de la part de ce dernier.

De ce point de vue, *T. rhodesiense* est nettement plus virulente que *T. gambiense*. Le premier provoque une affection aiguë, le second une maladie plus chronique. Le second est plus strictement adapté à l'homme, le premier infeste également les animaux à sang chaud, gibier sauvage en particulier.

VECTEUR ET PARASITE : la transmission, par la glossine, peut être mécanique, d'homme à homme directement, comme avec la seringue. Cette transmission mécanique, non cyclique, par insectes piqueurs, est d'ailleurs la règle pour *T. evansi*, et la transmission mécanique directe par les muqueuses génitales, sans intervention d'un vecteur, est le fait de *T. equiperdum*, mais en règle générale cette transmission est cyclique, c'est-à-dire que le trypanosome évolue au cours de son passage chez la glossine. Pendant dix jours, les formes trapues, ingérées, par la glossine, se développent dans l'intestin moyen. Puis des formes effilées paraissent et émigrent vers le proventricule, y deviennent les crithidies très courtes qui joignent les glandes salivaires ou elles deviennent les formes métacycliques allongées, seules infestantes pour l'hôte vertébré. Il est remarquable qu'au cours de cette évolution le trypanosome récupère son équipement antigénique multiple.

VECTEUR, PARASITE ET HOTE : une expérience d'ASHCROFT illustre ces faits. Il a conservé deux lignées de *T. rhodesiense* à partir d'une même souche pendant vingt ans. L'une était transmise par voie cyclique, de mouton à mouton par l'intermédiaire de la glossine. L'autre par voie mécanique, de mouton à mouton par la seringue. La première est restée polymorphe, virulente pour l'homme et les animaux. La seconde est devenue monomorphe, et n'est plus virulente pour l'homme, et surtout a perdu tout pouvoir d'infester la glossine.

On retrouve dans cette expérience, d'une part, la notion de virulence liée au polymorphisme et à la variété antigénique récupérée lors du passage cyclique chez la glossine ; d'autre part, la notion d'adaptation des "demes", adaptés au milieu, à l'hôte, au mode de transmission.

VECTEUR : (fig.1) des considérations du même ordre s'appliquent aux glossines qui, fusca, palpalis ou morsitans, transmettent également bien en laboratoire les trypanosomes, brucei, rhodesiense ou gambiense. Or, dans la nature, on observe des vecteurs électifs.

Glossina fusca vit en grande forêt, en montagne. Elle n'est pas anthropophile, elle ne pique pas l'homme, et ne transmet donc pas la maladie humaine.

Glossina palpalis vit en forêt également, a besoin d'humidité et d'ombre. C'est la mouche la plus anthropophile (40 % de repas humains). Elle est le vecteur de toute la zone forestière de l'Ouest. Elle est le vecteur principal de T. gambiense qui sévit dans cette région. Mais l'abondance des glossines en forêt coïncide avec celle des proies non humaines. La transmission est continue, mais pas très active, on observe des foyers persistant indéfiniment, peu de flambées épidémiques.

Glossina tachinoïdes (du groupe palpalis) est encore hygrophile, mais moins que palpalis. Elle vit dans les galeries forestières, et dans la savane, au Nord de la répartition de palpalis. Elle est un important vecteur de T. gambiense. Dans ces zones limites, les mouches se tiennent autour des rares points d'eau d'où l'homme écarte le gibier, ce qui réalise un contact homme-mouche étroit, même si les glossines sont peu nombreuses. La transmission peut devenir catastrophique.

Glossina morsitans est xérophile, elle vit au sec, en savane sèche, elle suit en Afrique orientale les troupeaux sauvages dont elle partage l'existence, elle est le vecteur de T. rhodesiense.

VECTEUR ET HOTE : ces transmissions tiennent aux modalités du contact homme-mouche. En effet, la glossine est un mauvais vecteur. Lorsqu'elle prend un repas contenant des trypanosomes, le premier jour de son éclipse, elle n'a que 5 % de chances de s'infester. Le second jour de son



existence, cette probabilité tombe à 1 ou 2 %. Elle est nulle par la suite. Il y a donc, en tout état de cause, peu de glossines infestantes d'où la nécessité d'un contact homme-mouche étroit, tel que celui qui se réalise près des points d'eau, ou sur les sentiers de chasse.

De plus, pour que la glossine puisse rencontrer des hommes trypanosomés, il faut que ceux-ci puissent continuer à circuler, à se rendre aux champs, aux points d'eau, autrement dit, il faut que l'affection soit chronique. C'est ce qui se produit avec *T. gambiense*, d'une étroite adaptation à l'homme, médiocrement virulent. La transmission se fait d'homme à homme, et l'épidémie s'étend en tache d'huile, sans solution de continuité. C'est ce qui se produit dans l'Ouest-africain.

Au contraire, *T. rhodesiense* provoque une affection humaine aiguë. Le malade est rapidement prostré, invalide, confiné à sa case, et le contact homme-mouche est interrompu. Il s'agit d'un dème très virulent, mais moins étroitement adapté à un hôte vertébré, comme *T. gambiense* l'est à l'homme, ou *T. brucei* à l'animal. Le gibier sauvage, le Guib harnaché (*Tragelaphus scriptus*) en particulier, présente l'affection chronique indispensable à la transmission. Il joue le rôle d'hôte intermédiaire et de réservoir de virus, qui n'existe pas, et n'a pas besoin d'exister, pour la forme ouest-africaine de la maladie. *Glossina pallidipes*, zoophile, transmet la maladie parmi le gibier sauvage, et *G. morsitans* du gibier à l'homme. De là découle que, dans l'Est-africain, les foyers ne s'étendent pas en tache d'huile, mais restent éloignés les uns des autres. Ils sont très localisés, présentent des taux d'infestation très élevés et sont séparés par de larges zones indemnes.

NOTE ET MILIEU : l'homme africain, dans son habitat traditionnel, paraît condamné, par la nature des choses, au contact étroit avec l'insecte, mais il semble qu'entre hommes, mouches et trypanosomes ait pu s'établir longtemps un équilibre biologique. Là où la souche devenait très virulente, le village disparaissait, et la maladie aussi. Ailleurs, les habitants d'un village mieux pourvu, mieux nourri, pouvaient héberger sans trop de dommages une souche de trypanosomes moins virulents. Parfois le contact homme-mouche était moins étroit. Dans tous les cas, il n'y avait que peu de malades cliniques.

Toutefois, ce fragile équilibre ne pouvait se maintenir qu'au prix d'un immobilisme rigoureux. Toute tentative d'expansion, de migration, de commerce ou de conquête devait se traduire par un réveil de l'épidémie. Les souches étaient alors transportées dans un milieu humain non adapté à elles. Les fatigues, les privations faisant baisser la résistance biologique, les hécatombes se multipliaient.

CIRCONSTANCES : aujourd'hui, les foyers "résiduels" existent encore. Les glossines sont toujours sur place. Les hommes sont de plus en plus nombreux, remuants, entreprenants, aventureux. La surveillance inaugurée par JAMOT en 1917 s'est presque partout relâchée. Toutes les conditions sont réunies pour le développement de nouvelles épidémies, et celles-ci apparaissent en effet. De plus, en dehors de toutes circonstances tenant aux événements, il est tentant de penser à une périodicité que suggère l'intervalle de quarante années déjà remarqué entre les épidémies contemporaines, en y comprenant celle qui s'éveille sous nos yeux actuellement.

#### PATHOGENIE

La pathogénie de la maladie du sommeil a été dégagée par P. GALLAIS.

#### PHASE DE GENERATION

A l'invasion des trypanosomes répond d'abord une réaction massive de tout le système réticulo-endothélial. Il s'agit d'une hyperplasie des cellules immunocompétentes, et du tissu lymphoïde en particulier. Foie, rate, sont hypertrophiés. Le coeur est atteint. Il y a infiltration périvasculaire généralisée constituant une vaste inflammation du mésenchyme.

Le cerveau n'échappe pas, et ceci dès le début, à cette évolution, et sa trame mésenchymateuse est infiltrée comme celle des autres organes. Il s'agit d'une infiltration lympho-plasmocytaire, périvasculaire, intéressant les espaces de His, que la barrière hémato-encéphalique isole du L.C.R. et du parenchyme cérébral.

A ce stade, il y a encéphalite mésenchymateuse, intéressant surtout la région la plus vascularisée, le diencéphale. C'est pourquoi on



l'a appelée "encéphalite végétative", caractérisée par les troubles des grandes régulations qui font la formule originale de la maladie.

L'expression biologique est alors l'apparition des premiers lymphocytes dans le liquide céphalique, alors que le liquide rachidien n'a pas encore bougé. Il y a moins de 0,22 grammes d'albumine dans le L.C.R., jamais de macroglobulines.

Dans le sang, V.S. augmentée considérablement, mononuléose, plasmocytose, taux élevé des gamma-globulines, présence constante de macroglobulines IgM à un taux dépassant quatre fois le taux normal.

La thérapeutique aidant, tous ces troubles sont encore réversibles. Après cette phase de généralisation, survient la phase de polarisation cérébrale.

#### PHASE DE POLARISATION CEREBRALE.

La phase de polarisation cérébrale débute après une phase de latence souvent observée, qui correspond à l'adaptation réciproque de l'hôte et du parasite. Ce dernier paraît alors totalement absent du sang.

Cette phase de tolérance peut se prolonger longtemps, jusqu'à ce qu'une affection intercurrente vienne rompre le fragile équilibre biologique qui la maintenait. Apparaît alors un phénomène nouveau, progressivement irréversible, l'auto-immunisation.

Les immunoglobulines, abondantes dans le plasma, adsorbées à la surface des cellules parenchymateuses, réagissent avec les antigènes trypanosomiques du plasma et provoquent la lyse de ces cellules. Les métabolites libérés vont à leur tour induire des immunoglobulines susceptibles de s'attaquer aux cellules intactes. Cela s'observe au niveau du coeur, des muscles, du rein, de l'encéphale. Des trypanosomés correctement observés en phase terminale ont montré des anticorps contre presque tous leurs tissus. Ils ne doivent leur survie qu'aux immunodépresseurs. Mais cette réaction intéresse d'abord et surtout le cerveau : cette phase de polarisation cérébrale correspond maintenant à une encéphalite parenchymateuse.

Il s'agit d'une leuco-encéphalite démyélinisante, avec infiltration lympho-plasmocytaire et endothéliale, essentiellement périveineuse, sans atteinte des cellules nerveuses grises.

D'un mécanisme déclenché par le trypanosome, on est passé à un système auto-entretenu, évoquant l'encéphalite allergique expérimentale, où le parasite est rejeté à l'arrière plan.

## ANATOMOPATHOLOGIE

### SYSTEME NERVEUX CENTRAL (d'après GALLAIS)

**ASPECT MACROSCOPIQUE.** Les méninges sont rougeâtres et oedémateuses. Le liquide céphalo-rachidien est abondant. La duremère adhère par places au crâne ou à l'arachnoïde. La pie-mère est également épaisse ou adhérente. La surface cérébrale montre un léger degré de "lissencéphalie" due à la pression et non à l'atrophie. La matière blanche et grise de l'hypothalamus est congestionnée.

**ASPECT MICROSCOPIQUE.** Les lésions se ramènent à l'infiltration lympho-plasmocytaire périvasculaire généralisée dont il a été question. Ces lymphocytes sont normaux. Les plasmocytes, par contre, accumulent un matériel phosolipidique vraisemblablement constitué de métabolites. des cellules nerveuses lésées. Ce sont les "cellules morulées" décrites par MOTT.

Dans la substance grise, les lésions sont diffuses et prédominent sur le cortex frontal, puis pariétal et temporal et intéressent la corne d'Ammon. Réaction inflammatoire vasculo-gliale, altérations du type hyperchromatose, avec atrophie. La névroglie prolifère, la réaction est à la fois macro et microgliale. Les altérations corticales n'aboutissent jamais à des désordres architecturaux importants. En aucune région le cortex n'apparaît déshabité de façon massive comme dans la paralysie générale. Les lésions dépendent surtout des désordres sous-jacents (substance blanche) et sus-jacents (méninges), puisqu'elles atteignent leur maximum d'intensité dans les couches profondes et superficielles, sans que le cortex soit directement atteint.



La substance blanche est au contraire très atteinte, et cette atteinte domine le tableau. La réaction inflammatoire infiltrative est diffuse, lympho-plasmocytaire et gliale avec destructions myéliniques. Ces infiltrats intéressent les vaisseaux de fin et de moyen calibre, surtout les veines, plus rarement les capillaires. Ils forment des manchons presque uniquement lymphocytaires. La ceinture macrogliale est importante.

Ces infiltrats se voient également en plein parenchyme, et sont alors surtout histio-plasmocytaires. La macroglie est moins abondante, la microglie beaucoup plus. L'aspect de l'ensemble est nettement inflammatoire.

La démyélinisation est très importante, surtout en foyers péricervicaux, également en plein parenchyme, prenant l'aspect en "étoffe usée", sans plaques de myélonécrose. Le processus est diffus, mais épargne en général les fibres d'association hémisphériques et prédomine autour du III<sup>e</sup> ventricule au niveau des fibres blanches strio-thalamiques, putamino-caudées, pallido-nigriques, pallido-luysiennes, etc.

Les noyaux gris centraux voient leur architecture profondément perturbée par le processus infiltrat, d'une part, autour des vaisseaux, selon le schéma habituel, d'autre part, au niveau de la traversée des fibres de connexion interstriées, strio-thalamiques, etc., déjà considérées. La raréfaction cellulaire est importante.

Les plexus choroïdes sont en général intacts.

COEUR (d'après COLLOMB et BARTOLI).

MACROSCOPIQUEMENT, les anomalies sont rares. On note parfois un petit épanchement et une dilatation des cavités. Dans ce cas, la paroi est flasque et décolorée.

L'HISTOLOGIE montre une atteinte prédominant surtout au niveau du myocarde, qui présente des infiltrations lympho-mono-histiocytaires péricervicaux, périveineuses surtout, plus rarement des lésions à type d'endothéliite.

S'il peut exister un certain degré de fibrose interstitielle, par contre les lésions de la fibre elle-même sont discrètes. Ce sont des altérations nucléaires (anisochromie, anisocaryose) des aspects à type

de dégénérescence vacuolaire, parfois une disparition des stries transversales.

Quant au péricarde, épaissi par le processus inflammatoire, ses lésions siègent surtout au niveau du feuillet pariétal dans le tissu conjonctivo-adipeux. L'endocarde, lui, présente des infiltrations lympho-plasmocytaires discrètes de la couche sous-endothéliale ; on ne retrouve jamais le parasite au niveau du coeur. Les lésions sont celles d'une pancardite infiltrative mésenchymateuse, avec généralement une atteinte peu marquée du parenchyme. Elles sont la conséquence de la réaction immunologique.

### - C L I N I Q U E -

Nous envisageons d'abord la forme à *T. gambiense* puis la forme à *T. rhodesiense*.

#### TRYPANOSOMIASE A T. GAMBIENSE

##### FORME CLASSIQUE.

##### Phase d'invasion.

Elle sépare la piqûre infestante de la glossine des premières manifestations cliniques. En zone d'endémie, où les mouches sont souvent très agressives, il n'est pratiquement pas possible de repérer la piqûre d'inoculation. Toute piqûre de glossine laisse une zone papuleuse érythémateuse et prurigineuse de taille variable avec les individus et qui persiste parfois une semaine à dix jours. Les piqûres de mouches infestées n'ont pas de manifestations spéciales. C'est dire les difficultés qu'il y a à apprécier le délai de cette phase d'invasion. En pathologie expérimentale, on a pu l'évaluer entre dix et vingt et un jours. Ceci constitue un minimum et les exemples de délais beaucoup plus longs sont connus. A l'extrême, parfois l'affection restera latente, asymptomatique et seuls des examens paracliniques systématiques révéleront l'existence d'une trypanosomiase qui évolue à bas bruit.



## Phase initiale

Elle est décrite dans tous les ouvrages, mais reconnaissons qu'à l'heure actuelle, même dans un foyer, en étant prévenu et attentif, on ne la voit pratiquement plus. Cette réaction locale, appelée également chancre d'inoculation, trypanome, furoncle sans tête, était vraisemblablement le fait d'inoculations massives de parasites comme on pouvait en rencontrer il y a quarante ans. Aujourd'hui, la faible densité de virus en circulation, même dans les foyers, exclut cette possibilité. Il s'agit généralement maintenant d'inoculations pauciparasitaires, que le patient distingue mal d'une quelconque piqûre surinfectée d'autres insectes. Néanmoins, le nodule enchâssé dans le placard lymphatique est de description classique.

## Phase de généralisation.

Début : il est la plupart du temps insidieux. Les débuts fulminants se voyaient lors des premières épidémies contemporaines. Actuellement, il s'agit le plus souvent d'une céphalée, en casque, irrégulière, à prédominance vespérale, pulsatile pour certains malades, atténuée transitoirement par le décubitus. Elle est accompagnée de façon constante par la fièvre, anarchique, désarticulée, avec des pics survenant le soir. Un tableau d'asthénie plus ou moins intense accompagne ces "céphalées frissonnantes du soir". Parfois se dessinent déjà quelques perturbations de l'attention ou des activités vigiles.

Phase d'état ; la transmission s'effectuera progressivement et selon la précocité de l'examen, les signes seront plus ou moins nets, et le tableau plus ou moins complet.

LES SIGNES FONCTIONNELS ET GÉNÉRAUX de début s'accusent. Céphalées pratiquement constantes et surtout courbe thermique qui accentue ses fantaisies, tant dans la zone d'hyperthermie que d'hypothermie, et cette fièvre n'est absolument pas influencée par la médication courante (antipyrétique, antibiotique, antipaludique).

## LES SIGNES PHYSIQUES :

Le système réticulo-endothélial est le premier à réagir au niveau des ganglions, du foie, de la rate.

- Les ganglions : les plus fréquemment hypertrophiés siègent dans la région sus-claviculaire : dans le triangle clavicule, sternocléido-mastoïdien, trapèze décrit par WINTERBOTTOM, Adénopathie uni ou bilatérale constituée d'un ou plusieurs ganglions, de taille variable. Cela va de la micropolyadénopathie très difficile à ponctionner, au volumineux œuf de poule. Mobile, sans périadénite, on a beaucoup insisté sur le caractère mou, souple, "en prune mûre" du ganglion trypanique. En fait, la rénitence ferme, élastique, pseudo-hémopathique n'est pas exceptionnelle. L'absence de douleur est constante et il n'y a aucune tendance à la fistulisation, aucune modification du tissu cellulaire sous-cutané sus-jacent.

Mais ce territoire ganglionnaire n'est pas le seul intéressé. Des diagnostics ont pu être portés par ponction de ganglions épitrochléens et parfois le diagnostic différentiel avec une hémopathie peut se poser.

- La splénomégalie : elle est précoce, fréquente, mais jamais importante. Une très volumineuse splénomégalie doit laisser supposer une association avec un autre processus. L'hypertrophie classique ne dépasse pas de 3 à 4 travers de doigt le rebord costal. De consistance normale, elle est sensible à la palpation et surtout elle est rapidement résolutive à la thérapeutique.

- L'hépatomégalie : est généralement discrète, mais très souvent présente. Il s'agit d'un foie le plus souvent mou, indolore, qui a beaucoup moins tendance que la rate à reprendre ses dimensions normales.

- Les perturbations diencéphalo-endocriniennes : déjà dès cette phase, commencent à apparaître des symptômes évocateurs d'un début d'atteinte inflammatoire qui envahira en particulier le tronc cérébral et le diencéphale, centre régulateur des grandes fonctions végétatives.

- Troubles du sommeil : insomnie nocturne, somnolence diurne (au cours des repas).

- Troubles de la régulation thermique : avec tendance à la frilosité, hypothermie.

- Troubles de l'appétit : anorexie ou plus rarement boulimie.

- Troubles du comportement : modification caractérielle, tendance à la familiarité, états dépressifs avec parfois des phases d'excitation inattendues et inexplicables.



- Troubles des sensibilités : syndromes acroparesthésiques, tendance à l'hyperpathie du fait d'une hyperesthésie profonde qui paraît beaucoup plus accusée à la mobilisation articulaire qu'à la pression des masses musculaires, comme le soulignait le signe classique de la clef de Kerandel. La mobilisation segmentaire passive d'un trypanosomé paraît le mettre au supplice. Mais si ces troubles de la sensibilité profonde ne sont heureusement que provoqués et très vraisemblablement à l'origine de la bradycinésie de ces malades, tout à fait différents sont les troubles de la sensibilité superficielle. Le prurit est spontané, d'apparition capricieuse, mais toujours féroce, toujours déploré par le malade, qui offre à l'examen de nombreuses lésions de grattage éparses sur tout le corps.

A cette phase, l'examen neurologique est pratiquement négatif. Toutefois, dans près d'un cas sur quatre, on a pu relever une nette positivité des réflexes chéiro-oraux, palmo et pollicio-mentonnier, soit de façon unilatérale, soit de façon bilatérale et ce, en l'absence de toute modification du liquide céphalo-rachidien. Signalons, pour mémoire, l'existence inconstante de légers tremblements des extrémités, transitoires, discrets, de faible amplitude, d'apparition capricieuse. Parfois ces mouvements se situent au niveau des orbiculaires des lèvres et en imposent pour des moues dubitatives, ou des tentatives infructueuses pour éliminer un corps étranger du sillon gingivo-jugal (mussification).

A ce stade, classiquement, les perturbations du L.C.R. n'existent pas. En réalité, elles existent déjà dans le liquide céphalique (ponction sous-occipitale ou drainage rachidien (40 ml) pratiqué à l'occasion d'une pneumo-encéphalographie). L'électro-encéphalogramme, d'ailleurs, offre quelques anomalies à type de dysrythmie thêta que l'on retrouve en pathologie expérimentale dès le 10<sup>e</sup> jour après l'inoculation.

- Les signes cutanés : on a beaucoup insisté sur "les trypanides" ; ces placards érythémateux évoquant l'érythème noueux signent également la dissémination de l'infection. Le caractère fugace de ces lésions, et leur précocité font qu'aujourd'hui ces signes ne se voient plus. Par contre, beaucoup plus fréquent, rappelons-le, est le prurit à l'origine de lésions de grattage et également les perturbations de l'imprégnation hydrique du tissu cellulaire sous-cutané. A tel point qu'une forme clinique oedémateuse du début de la maladie a pu être décrite : le faciès



bouffi, pseudo-asiatique, les oedèmes des membres inférieurs, mous, gardant facilement le godet, évoquent l'aspect d'un néphrotique. En fait il s'agit également de perturbations de l'équilibre hydro-électrolytique d'origine neuro-diencéphalique et l'association céphalées-prurit-oedème doit faire évoquer le diagnostic de trypanosomiase.

Les signes cardio-vasculaires : ils sont également précoces et signalent l'infiltration lympho-plasmocytaire rapide de l'interstitium myo- et péricardique.

Les signes cliniques sont discrets, assourdissement des bruits du coeur, pouls dépressifs, tension artérielle basse et légèrement pincée ; mais ils sont très importants à noter, car leur constatation a une influence directe sur la thérapeutique? Très souvent, les constatations électrocardiographiques isolées sont les seules à pouvoir témoigner de cette composante cardio-vasculaire, qui existe, selon les auteurs, dans 50 à 70 % des cas.

- Les troubles du rythme sont variables, extrasystoles, parfois tachycardie, parfois bradycardie relative.
- La conduction auriculo-ventriculaire est le plus souvent modifiée et l'on note des blocs auriculo-ventriculaires du premier et deuxième degré de fréquence variable.
- Le complexe QRS est souvent altéré dans son voltage soit de façon généralisée, soit dans les dérivations périphériques, soit dans les dérivations précordiales.
- La phase de repolarisation est celle qui fait le plus l'unanimité : il s'agit d'aplatissement de l'onde T qui peut même se négativer, mais qui conserve son asymétrie. Cet aplatissement peut être soit généralisé, soit n'exister que dans les dérivations périphériques ou les dérivations précordiales gauches. Il arrive de trouver parfois une onde T négative sur tout le précordium. Enfin, parfois ces altérations de la phase terminale coïncident avec un bas voltage de QRS.

Face à ces signes électrocardiographiques, la symptomatologie radiologique est discrète : la radioscopie, sur une silhouette parfois augmentée de volume mais le plus souvent normale, révèle des angles cardio-phréniques émoussés et une cinétique réduite.



Autres signes viscéraux : certains tests hépatiques sont perturbés. Mais ils ne signent que le déséquilibre de la sphère globulinique du milieu intérieur. Par contre, au niveau du rein, une albuminurie de moyenne importance peut être observée. Elle peut régresser spontanément par le simple repos de la phase de préparation à la thérapeutique, ou bien elle peut persister et, dans ce cas, elle hypothèque considérablement les possibilités de traitement par les dérivés arséniés. Ceci est loin d'être sans importance, car à cette phase, l'utilisation de ces produits donne toutes les chances au malade d'un retour à l'intégrité.

Ignorée ou négligée, cette phase de généralisation s'acheminera insensiblement vers la "phase nerveuse", ou prédominant en effet les signes d'encéphalite végétative, dont le support anatomique devient parenchymateux.

#### LA PHASE DE POLARISATION CEREBRALE.

La symptomatologie neurologique occupe le premier plan et peut même parfois être exclusive. Elle survient avec des délais variables : très courts parfois et l'on a l'impression d'une "deuxième période d'emblée". Mais le plus souvent l'insidiosité est la règle. Les malades se présentent avec des signes de début, troubles du sommeil céphalée, prurit, oedème, mais ont déjà un liquide céphalo-rachidien altéré (0,30 à 0,50 g d'albuminorachie et 20, 40, 100 cellules).

Cette forme de polarisation cérébrale de début est la plus connue dans les foyers. Ce n'est qu'ultérieurement que les signes nerveux vont se préciser, si une thérapeutique appropriée n'intervient pas.

LES TROUBLES DIENCEPHALO-ENDOCRINIENS précédemment cités deviennent évidents et si certains d'entre eux n'existaient pas voici qu'ils apparaissent, et il se constitue peu à peu un tableau clinique dont la variabilité des signes n'a d'égale que la richesse des possibilités.

Tout peut se voir :

TROUBLES MOTEURS : parfois déficitaires, mais souvent à type de mouvements anormaux, pseudo-parkinsoniens avec perte des mouvements associés, choréo-adhétosiques, troubles cérébelleux cinétiques avec troubles de la coordination motrice volontaire qui s'opposent parfois à des pertur-



bations du tonus. Ce tonus est souvent augmenté, allant dans certains cas jusqu'à la tétanie. On a pu également noter parfois des fasciculations musculaires en imposant pour une symptomatologie extrapyramidale fruste ou de début.

TROUBLES DE L'EQUILIBRE, attribués à des perturbations statokinétiques rapportables à l'état de sommeil, mais également par atteinte des connexions du tronc cérébral. La démarche est maladroite, jambes écartées, semblable à celle des enfants.

TROUBLES DE LA SENSIBILITE PROFONDE : évoquant une réponse thalamique exagérée, un écho anormal des sensibilités qui rend difficile l'exploration des réflexes ostéo-tendineux ou cutanés. Pour le trypanosomé, chaque sollicitation est un tourment, une souffrance. Ce qui explique une exagération apparente des réflexes myotatiques, souvent polycinétiques mais sans clonus. Les réflexes cutanés du tronc cérébral, palmo-mentonnier, pollico-mentonnier, naso-palpébral sont vifs, intenses, diffusant parfois aux peauciers des joues, aux orbiculaires des paupières.

En règle générale, le tableau du trypanosomé avec atteinte nerveuse confirmée reste ce qu'il était à l'époque des grandes flambées des années 30. C'est celui d'un sujet en mauvais état général, maladroite, ébrié, incoordonné dans ses mouvements volontaires, animé de quelques mouvements anormaux passagers. Ses habitudes de propreté sont perturbées, ses instincts fondamentaux bouleversés, ses réactions psychiques inattendues. C'est le lent cheminement vers le gâtisme intégral de la phase terminale que, dans certains instants de lucidité, le patient ressent comme un pénible et douloureux calvaire.

Seule différence aujourd'hui, cette forme est devenue rare et la deuxième période fruste avec quelques signes nerveux discrets et atteinte du liquide céphalo-rachidien est devenue la règle. Mais néanmoins il arrive toujours de rencontrer de ces épaves à la limite de cette phase terminale qui, jusqu'à présent, laisse le praticien désarmé.



## PHASE TERMINALE.

Peu à peu la symptomatologie s'aggrave, mais souvent de façon tardive. L'état général s'altère. Si le malade était bouffi, les œdèmes disparaissent et le sujet prend un aspect cachectique. Simultanément, la vigilance diminue, la léthargie s'installe, définitive, profonde, irréversible. Le grabataire paraît comateux. Il reste toutefois toujours possible de le réveiller pour de brefs instants. Les tremblements anormaux tendent à disparaître ou se sont très nettement atténués. Ils ressemblent davantage à des trémulations irrégulières dans leur apparition et leur localisation, à des crises épileptoïdes le plus souvent localisées à la face, à un segment de membre. L'examen neurologique ne montre aucun déficit moteur, mais une nette diminution de tous les réflexes ostéo-tendineux. Les troubles sphinctériens sont très fréquents pour ne pas dire constants.

Cette phase va évoluer ainsi selon une durée variable. Si les signes d'encéphalite demeurent isolés, l'évolution peut s'étaler sur quinze à vingt jours avant qu'une infection intercurrente n'emporte le malade.

Mais parfois se surajoutent les signes d'insuffisance rénale progressive. Il apparaît une dyspnée sine materia. L'urée sanguine croît. Il y a intrication encéphalite-coma urémique.

Beaucoup plus fréquentes sont, à ce stade, les complications cardio-vasculaires. Elles peuvent apparaître brutalement sous forme d'un bruit de galop auquel fait suite très vite un œdème pulmonaire aigu, qui plonge le sujet dans une profonde détresse respiratoire. Le collapsus s'installe. L'électrocardiogramme révèle des troubles constants de la conduction auriculo-ventriculaire (bloc du 2<sup>e</sup> degré, ou même complet).

Si le malade échappe aux infections intercurrentes, aux complications rénales ou cardiaques, il s'achemine vers la mort en pleine hypothermie, dans un coma agité de crises épileptoïdes subintrantes. Bien avant ce stade, l'électro-encéphalogramme eût pu révéler une alternance et une intrication de bouffées d'ondes rapides du type du sommeil, avec des bouffées fusiformes d'ondes lentes bilatérales synchrones (dépression de la substance réticulaire) ou une désynchronisation rapide généralisée (irritation de la substance réticulaire).

Sur le plan clinique, les rythmes du sommeil correspondent bien aux phases d'hypersomnies ; la désynchronisation accompagne les crises d'agitation.

#### EVOLUTION APRES TRAITEMENT

Elle est variable selon le degré initial de l'atteinte.

1/- A LA PHASE DE GENERALISATION PRISE AU DEBUT, sans signes inflammatoires, l'évolution favorable est la règle, sans séquelles.

2/- A LA PHASE DE GENERALISATION AVEC SIGNES INFLAMMATOIRES, l'attention du clinicien est centrée sur les signes cardiaques. Le traitement spécifique seul ne les modifie que très peu ou très lentement : après plusieurs mois il persiste encore des troubles de la conduction dans un tiers des cas.

Lorsque ces signes électriques s'accompagnent d'un assourdissement des bruits du coeur et d'un pincement de la T.A., le pronostic est plus défavorable ; mais on ne devrait pas, actuellement, avoir l'occasion d'observer cette évolution, le traitement anti-inflammatoire devant obligatoirement être institué. Et à ce stade un traitement anti-inflammatoire associé amène le plus souvent la régression rapide de tous ces troubles : quinze jours pour les signes cliniques, un mois pour les signes électriques.

3/- A LA PHASE DE POLARISATION CEREBRALE, l'évolution favorable d'emblée, après un traitement bien conduit, est la règle. Néanmoins on peut assister à des rechutes qui assombrissent considérablement le pronostic.

CES RECHUTES SONT :

- soit parasitologiques : c'est un cas exceptionnel mais particulièrement défavorable ;

- soit cliniques, et alors la rechute peut être réversible, plus ou moins rapidement et sans séquelles, ou bien irréversible, et c'est l'acheminement, plus ou moins rapide ou plus ou moins retardé par la thérapeutique, vers la phase terminale.



## FORMES CLINIQUES.

A côté de cette forme clinique quelque peu artificielle, que l'on n'a jamais le loisir d'ailleurs de suivre d'un bout à l'autre, existent une multitude de formes cliniques variables selon la prédominance d'un signe, ou la rapidité de l'évolution. Mais de façon générale, la toile de fond reste la forme pauci-symptomatique peu inquiétante, point de départ de la pérennité des foyers résiduels.

Un chapitre particulier doit cependant être réservé aux formes de l'enfant.

## FORMES DE L'ENFANT (d'après C. BALLEREAU)

A la phase de généralisation, la maladie du sommeil n'a pas été observée chez l'enfant. D'emblée, il s'agit de formes de polarisation cérébrale, et de 1 à 4 ans la maladie du sommeil se présente sous deux aspects :

## LE DEBUT BRUTAL

L'enfant est amené par les parents pour un accident d'apparition rapide et récente. Dans un tiers des cas observés, le coma a motivé l'hospitalisation. Presque constamment profond, fébrile, sans signe de localisation, il ne suit que de quelques jours l'apparition de la fièvre ou des troubles du sommeil. Très souvent, ce coma s'accompagne d'ypertonie (membres supérieurs en flexion, membres inférieurs en extension) et dans ce cas le pronostic est très réservé.

La ponction lombaire montre une lymphocytose et une hyperalbuminorachie. Sucres et chlorures sont normaux. Dans le L.C.R., la présence des IgM est constante. La présence des parasites y est très fréquente, alors qu'ils ne sont que rarement trouvés dans le sang, et très rarement dans les ganglions.

Un autre début brutal se signale par des convulsions, généralisées ou localisées, mais le plus souvent fébriles. Souvent, ces manifestations ne font que précéder le coma.

## LE RETARD DU DEVELOPPEMENT PSYCHO-MOTEUR.

Il pourra s'agir d'enfants amenés à la consultation pour une affection intercurrente, car rarement les troubles psycho-moteurs auront inquiété véritablement les parents. Les enfants, à 18 mois, parfois plus

âgés encore, ne marchent pas. Ils ne se déplacent pas volontiers ; s'ils marchent, ils titubent et tombent si l'on ne les soutient pas.

Les troubles du langage ont une évolution parallèle - l'enfant ne parle pas ou s'en tient à quelques expressions simples et stéréotypées, n'acquiert pas de mots nouveaux, voit même son vocabulaire régresser.

A ce tableau principal viennent s'ajouter quelques autres signes. L'hypertonie a été déjà notée à propos des formes comateuses d'emblée ; ici, l'hypertonie sera plus discrète et mise en évidence à la mobilisation passive en flexion-extension du poignet ; il y a un ressaut. Les mouvements involontaires sont accompagnés de mouvements anormaux des extrémités, amples, sans but, d'allure choréiforme, surtout nets au niveau des membres supérieurs.

L'hyperréflexivité diffuse est peu fréquente. Les réflexes chéiro-oraux sont rarement trouvés.

Les troubles du sommeil s'installent progressivement. Toutefois, chez le nourrisson, le sommeil diurne n'attire pas l'attention. Les enfants plus âgés sont trouvés "paresseux". On a retrouvé ces troubles du sommeil dans la moitié des observations. Les troubles du comportement sont présents dans la même proportion. Tendance à l'isolement, refus de jouer, hébétude. Le caractère est perturbé également : excitation hypomaniaque, agressivité envers la mère, rires et pleurs sans objet.

A ces signes s'ajoutent une fièvre de caractères très variables, mais jamais caractéristiques ; des adénopathies banales et apparasitaires, parfois une splénomégalie difficile à rapporter à la maladie du sommeil, enfin des manifestations digestives banales, qui jamais ne motivent la consultation.

Là encore, l'état du L.C.R. doit attirer immédiatement l'attention sur le diagnostic : lymphocytose, albuminorachie, macroglobulinorachie sont presque constantes, le parasite est souvent retrouvé, surtout après institution d'un traitement corticoïde.

#### LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il se fait, chez l'enfant très jeune (1-4 ans), avec la méningite tuberculeuse, dans laquelle sucre et chlorures rachidiens sont abaissés,



alors qu'ils sont, en règle générale, normaux dans la trypanosomiase. Les signes cliniques par contre se ressemblent beaucoup. Pratiquer un test tuberculinique, et des recherches de BK dans le L.C.R. et le liquide de tubage gastrique.

Le paludisme neurologique est à considérer. L'examen du frottis ou de la goutte épaisse est de règle. Il faut encore penser aux encéphalites ou méningo-encéphalites virales.

#### L'EVOLUTION APRES TRAITEMENT

En règle générale, le coma, surtout accompagné d'hypertonie, persiste malgré le traitement et dure jusqu'à la mort. Les convulsions, par contre, sont passagères et répondent rapidement à un traitement spécifique. Le pronostic reste celui du coma que ces convulsions accompagnent souvent. Les mouvements anormaux, parfois exacerbés en début de traitement, disparaissent normalement en quelques jours. Les formes avec retard psycho-moteur répondent mieux à la thérapeutique : l'hypertonie musculaire disparaît en trois mois. La marche, s'il s'agit d'un enfant en âge de marcher, redevient normale en trois mois. L'hyperreflectivité n'est pas fréquente, mais si elle existe elle persiste très longtemps. Le traitement a pu faire apparaître des paralysies localisées, qui ont disparu en un mois. Les troubles psychiques, malheureusement, répondent moins bien à la thérapeutique. Troubles du langage, du comportement, troubles psycho-moteurs régressent d'abord rapidement, puis restent longtemps stationnaires ; les séquelles psychiques restent d'autant plus graves que les troubles étaient plus anciens lors du traitement. Ces circonstances sont fréquentes, car ce retard psycho-moteur est souvent le seul signe de la maladie chez le petit enfant, et il inquiète peu sa famille. A l'âge où s'éveille l'intelligence, un retard à l'acquisition peut laisser un déficit définitif.

#### DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic paraclinique de la trypanosomiase se révèle extrêmement riche. Il fait appel à des recherches parasitologiques et à des examens biologiques spécifiques ou non.

Parmi ceux-ci, certains ont longtemps été pris en considération, mais ne sont plus pratiqués de nos jours. Nous voulons citer :

- la gélification du sérum, spontanée ou provoquée type Sia ;
- le formol leuco-gélification de Gate et Papacostas ;
- les réactions de floculations diverses.

Par ailleurs, certains examens complémentaires de routine ne sont que de peu d'apport, car toujours modifiés et sans signification :

- Vitesse de sédimentation toujours très augmentée.
- Numération avec anémie.
- Formule leucocytaire avec leucocytose et lympho-monocytose inconstante, éosinophilie du fait d'une parasitose associée, plasmocytose parfois, qui serait plus significative.

Beaucoup plus importantes sont les conclusions pouvant être tirées d'examens parasitologiques ou de recherches biologiques au niveau du sang, du L.C.R., du suc ganglionnaire.

#### RECHERCHES PARASITOLOGIQUES

On les pratique au niveau des ganglions, du sang et du L.C.R.

1/- DANS LES GANGLIONS : après ponction, on examine le suc ganglionnaire, au fort grossissement à sec (objectif 40 x). Les trypanosomes très mobiles, se repèrent par les mouvements qu'ils impriment aux lymphocytes. La cytologie de la préparation permet de noter la présence de quelques plasmocytes et de cellules de grande taille, d'aspect muriforme, bourrées de vacuoles : les cellules de MOTT.

2/- DANS LE SANG : on pratique de la même manière l'examen à l'état frais d'une goutte de sang placée entre lame et lamelle. On peut ainsi apercevoir des parasites très mobiles se déplaçant entre les globules rouges. Il faut savoir qu'après vingt à vingt-cinq minutes d'examens, les mouvements sont très ralentis et les parasites deviennent très difficiles à repérer.

La recherche peut également se faire sur frottis mince coloré observé à l'immersion.

La goutte épaisse qui avait la prétention de concentrer les parasites n'est maintenant plus recommandée, car il a été prouvé que ce procédé



détruisait un grand nombre de parasites. Sur un frottis mince au contraire, bien coloré par la méthode de May-Grünwald-Giemsa, les trypanosomes sont bien visibles : de dimensions 2 à 4 fois celle d'un globule rouge, fusiformes, contournés sur leur axe longitudinal ; on distingue bien leur membrane ondulante caractéristique. Le flagelle, le noyau et le kinétoplaste subterminal complètent un ensemble qui ne permet aucune erreur (fig. 2).

#### PROCEDES DE CONCENTRATION OU DE SEPARATION DES TRYPANOSOMES DES ELEMENTS FIGURES SANGUINS

1°- Le plus simple, couramment pratiqué, est la triple centrifugation du sang. On prélève 20 ml de sang sur 2 ml de citrate de soude. La première centrifugation dure dix minutes à 1000 t/minute. On prélève le surnageant qui est centrifugé à nouveau dix minutes à 1000 t/minute. Le deuxième surnageant recueilli est ensuite centrifugé quinze minutes à 3000 t/minute. Les trypanosomes sont recherchés dans le culot. Cette méthode est longue, mais efficace dans les faibles densités parasitaires. Des diagnostics ont pu être portés dans des formes latentes ou frustes après 4 et même 5 triple centrifugations consécutives pratiquées toutes les vingt-quatre heures.

2°- Recherche dans le L.C.R. : le L.C.R. recueilli par ponction lombaire, ou sous-occipitale (3 à 5 ml), est centrifugé dix minutes à 3000 tours/minute ; le culot est examiné à l'état frais ou après coloration simple au bleu de méthylène ou au Giemsa.

3°- Séparation par flottaison ou par filtration sur cellulose DEAE : ces procédés nouveaux sont en cours d'expérimentation. Ils donneraient d'excellents résultats.

4°- Autres procédés de recherche spécifique moins courants :  
Coloration fluorescente des trypanosomes : cette méthode, proposée par MBROISE-THOMAS, consiste à colorer les lames (de sang, de lymphé ou de L.C.R.) avec une solution d'acridine orange au 1/10 000e, dans du tampon phosphate à pH6 après fixation dans le méthanol. L'observation se fait avec un éclairage par lampe à vapeur de mercure (HB200), filtre UV, filtres anticaloriques et filtres d'arrêt sur les oculaires. Les trypanosomes

apparaissent en rouge avec un noyau jaune brillant. L'examen se pratique avec lamelle sur préparation encore mouillée, et objectif 40 X, d'où l'avantage d'un grand champ.

- Inoculation à l'animal : l'animal de laboratoire est *Cricetomys gambianus* ou rat de Gambie ; le trypanosome se développe dans le sang et peut ensuite être inoculé à la souris, alors que cette inoculation est impossible directement.

#### EXAMENS BIOLOGIQUES

En dehors des recherches du parasite, on pratique désormais un certain nombre d'examens biologiques qui permettent de cerner de plus près le diagnostic. Certains sont spécifiques, d'autres non, certains sont pratiqués de longue date et restent d'actualité, d'autres sont d'acquisition récente et méritent tout à fait l'importance qui leur est attribuée.

Ces examens sont pratiqués soit sur le sang, soit sur le L.C.R.

#### EXAMENS NON SPECIFIQUES

- Examen du L.C.R. : c'est, après l'examen parasitologique de la lymphe et du sang, l'examen le plus fréquemment pratiqué soit en vue du diagnostic, soit pour suivre l'évolution après traitement. Le liquide est clair, hypertendu, présente une lymphocytose qui atteint 10, 20, 100 cellules et souvent plus. L'hyperalbuminorachie est la règle et suit étroitement la lymphocytose. Parmi les cellules, on relève fréquemment des plasmocytes et des cellules de Mott. Elles sont spécifiques de la maladie. On a pu également mettre en évidence des IgM dans le L.C.R. Leur présence est anormale et est pratiquement spécifique de la trypanomiase. Leur taux dépasse toujours 10 % de la protéinorachie totale. L'examen cytochimique du L.C.R. est particulièrement important pour le diagnostic et pour la surveillance de l'évolution. Même dans les formations sanitaires élémentaires, même en cas pratique de masse, il continue à être un des plus fidèles procédés de contrôle et finalement un des plus simples à réaliser.

- Examen du sang : l'anomalie couramment recherchée maintenant est une augmentation des IgM du sérum. Les techniques sont variées, qualitatives, ou semi-quantitatives.



Elles font appel à la diffusion dans un gel d'agarose, d'une part, d'un sérum antigammaglobuline, d'autre part, du sérum à tester, selon la méthode classique d'Ouchterlony.

Mais on peut également incorporer l'antisérum au gel d'agarose et provoquer une diffusion radiaire simple du sérum à analyser. Une méthode encore plus simplifiée consiste à appliquer sur le gel imprégné d'anti-sérum un "confetti" de papier filtre imprégné du sang complet à examiner. La précipitation est alors représentée par un cercle dont le diamètre est proportionnel au taux d'IgM. En méthode semi-quantitative, on retiendra comme taux significatif un taux égal ou supérieur à quatre fois le taux normal.

Ces examens, basés sur une augmentation de la fraction IgM du sérum, ne sont pas spécifiques, mais augmentent considérablement la présomption du diagnostic dans un foyer de trypanosomiase. A ce titre, ils sont entrés de plein droit dans les examens systématiquement pratiqués dans la lutte contre les foyers résiduels, à l'encontre des réactions sérologiques suivantes qui restent du domaine du "grand laboratoire".

Enfin, dernier examen non spécifique dont il reste à confirmer la valeur : la numération dans le sang circulant des lymphocytes renfermant des granulations cytoplasmiques colorables par le Periodic Acid-Schiff (PAS).

#### REACTIONS SEROLOGIQUES SPECIFIQUES:

- Réactions de précipitation ou de fixation du complément : Leur mise au point se heurte actuellement à la trop grande spécificité des antigènes qui sont spécifiques de souches ou même de clones. Des recherches sont en cours pour préparer un antigène qui contienne tous les composants antigéniques des différentes souches de trypanosomes, dont on constitue des collections.

- Immunofluorescence indirecte ; l'antigène est un frottis prélevé sur un rat blanc parasité par *Trypanosoma gambiense* ou *rhodesiense*. On fait agir sur cet antigène des dilutions croissantes du sérum ou du L.C.R. du malade, puis une antigammaglobuline <sup>+</sup> fait en lumière ultraviolette et exige une chambre noire. La fluorescence des trypanosomes, obtenue par des dilutions supérieures ou égales à 1/400e, est seule significative. En phase de généralisation, la réaction se négative en six mois après le

\* humaine marquée à l'isothiocyanate de fluoresceine. La lecture se



traitement. En phase nerveuse, le délai est plus long et exige parfois neuf à douze mois. La négativation se produit d'abord dans le sérum, puis dans le L.C.R. Par contre, les malades résistants à la thérapeutique conservent des examens positifs.

En conclusion, l'éventail des examens complémentaires à pratiquer en cas de suspicion de trypanosomiase reste varié. Il ne convient pas de faire intervenir ici les examens complémentaires nécessaires pour effectuer un bilan des dégâts lorsque le diagnostic est porté, mais seulement ceux qui cherchent à affirmer le diagnostic. Si parfois la mise en évidence du parasite suffit à emporter la conviction, souvent il faudra des recherches multiples. Il arrive que toutes les recherches parasitologiques s'avèrent infructueuses chez un malade dont le tableau clinique est cependant très évocateur de la trypanosomiase ; dans ce cas, les perturbations du sérum offrant un taux élevé d'IgM, celles du L.C.R. très modifiées, feront classer le malade dans la catégorie des suspects cliniques. Il recevra donc un protocole thérapeutique exactement semblable à celui des malades confirmés parasitologiquement. En cas de suspicion immunologique pure (IgM augmentée dans le sérum) la conduite thérapeutique est plus nuancée. Par contre, la présence d'IgM dans le L.C.R. est pratiquement pathognomonique et entraîne un traitement classique.

#### DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Il intervient en dehors des zones d'endémicité et se pose surtout dans les formes paucisymptomatiques.

LA FIEVRE devra faire éliminer paludisme, arboviroses, rickettsioses, tuberculose, infections à pyogènes, méliococcie, borreliose.

LES ADENOPATHIES en imposent parfois pour une hémopathie. Les biopsies ganglionnaires ne mettent pas la trypanosome en évidence : il faut donc songer à ponctionner les ganglions.

LES TROUBLES NERVEUX et psychiques en particulier égarent parfois le diagnostic. Devant tout sujet présentant une symptomatologie neurologique ou psychiatrique, ayant dans ses antécédents un séjour en zone tropicale, il faut vérifier l'éventuel passage en zone d'endémie trypanique et suspecter la trypanosomiase.



En zone d'endémie, les examens paracliniques seront pratiqués non seulement à la moindre suspicion, mais parfois de façon systématique chez tous les sujets. C'est ainsi que dans les foyers localisés, toute la population bénéficie d'un examen clinique systématique, avec recherche parasitologique chez les suspects. Tous les sujets font également l'objet d'un prélèvement de sang sur papier. La recherche d'une augmentation des IgM est pratiquée par la méthode des confettis. Les suspects présentant un taux d'IgM anormalement élevé font l'objet d'examens complémentaires. De nouveaux malades sont dépistés à cette occasion. Il s'agit toujours de formes latentes ou frustes.

#### TRYPANOSOMIASE A T. RHODESIENSE

Tout comme sur le plan épidémiologique, la clinique de la trypanosomiase à T. rhodesiense présente quelques différences avec la trypanosomiase à T. gambiense.

La phase initiale se déroule de façon strictement identique, mais rapidement le trypanosome de l'Afrique orientale va imprimer à l'affection un rythme évolutif plus rapide et plus aigu. Si avec T. gambiense la latence et les formes frustes sont courantes, avec T. rhodesiense, l'aspect infectieux grave paraît être la règle. Les signes d'envahissement du système réticulo-endothélial passent à l'arrière-plan, les adénopathies en particulier sont moins fréquentes et intéresseraient, quand elles existent, surtout les territoires axillaires et épitrochléens, leur ponction est moins souvent positive.

Par contre, la fièvre est élevée, toujours anarchique, et en impose pour un tableau septico-pyochémique ; l'altération de l'état général est rapide et apparaissent les signes de premier plan : atteinte cardiaque et complications pulmonaires. L'atteinte cardiaque évolue très vite vers l'insuffisance cardiaque avec oedème périphérique, bruit de galop à l'auscultation et oedème aigu pulmonaire. Les lésions anatomiques sont à type de cardiomégalie, avec souvent épanchement péricardique. L'histologie montre un oedème interstitiel avec petites suffusions hémorragiques, dégénérescence fibreuse de la fibre myocardique et infiltrat lympho-plasmocytaire. Les troubles pulmonaires prennent l'aspect de pneumonie uni-ou bilatérale, de bronchopneumonie généralisée.



Classiquement, cette évolution ne laisse guère le temps à la phase de polarisation cérébrale de s'installer. Toutefois, parfois peuvent apparaître des anomalies de la vigilance, simple état stuporeux, qui évoluent assez rapidement vers la léthargie et le coma. Dans ce cas, le pronostic est sévère, car souvent s'ajoutent à la suite du traitement, des signes d'encéphalopathie déclarée, avec crises épileptoïdes spontanées ou déclenchées par une excitation exogène, et troubles respiratoires. On n'observe pas les formes psychiques pures rencontrées en Afrique de l'Ouest.

Ce tableau ressemble d'ailleurs beaucoup à la phase terminale de l'affection à *T. gambiense*. Seuls les délais d'installation de cette phase séparent les deux formes.

Toutefois, dans certains modes évolutifs, seul le contexte géographique permet de trancher, car des formes évolutives aiguës à *T. gambiense* ont beaucoup de points communs comme on doit s'y attendre avec les formes subchroniques à *T. rhodesiense*. Dans toutes ces formes, la parasitémie est précoce et riche et l'invasion du liquide céphalo-rachidien est possible très rapidement.

Dans l'ensemble, la trypanosomiase à *T. rhodesiense* est beaucoup plus délicate à traiter et les résultats sont moins satisfaisants.

#### THÉRAPEUTIQUE

Depuis que la maladie du sommeil a été décrite, bien des drogues ont été utilisées, avec plus ou moins de bonheur. Mais jusqu'à plus ample informé, il convient de s'en tenir aux quelques rares médicaments bien connus dont l'utilisation a pu être codifiée par des années d'expérience : la Lomidine, l'Arsobal, le Moranyl et la Trypanamide en association (pour la trypanosomiase à *T. gambiense*), le Moranyl seul, les dérivés du Nitrofurane, l'Arsobal (pour la trypanosomiase à *T. rhodesiense*).

Mais ceci ne concerne que l'action antiparasitaire stricte. Or les études des dernières années ont mis l'accent, d'une part, sur l'importance du processus inflammatoire généralisée précoce qui accompagne la diffusion du parasite, d'autre part, sur les phénomènes dont l'inflammation constitue le début : les troubles auto-immunitaires.

De ce fait, la conduite thérapeutique s'appuie avec beaucoup d'opportunité sur la corticothérapie anti-inflammatoire et la phase ultime de la maladie, qui a des points communs avec l'encéphalite auto-immune expérimentale, ne doit plus laisser le praticien désarmé. Certes, le déclenchement du processus auto-immunitaire demande encore beaucoup d'éclair-



cissements. Mais il existe des possibilités de freiner ces dégâts et la trypanosomiase doit en bénéficier. Dans cette optique, les trypanologues doivent rester attentifs à toutes les acquisitions nouvelles sur la pathogénie des phénomènes auto-immunitaires et les sanctions thérapeutiques qui en découlent.

#### ARSENAL THERAPEUTIQUE

Il comprend quatre groupes de médicaments : trois sont classiques, le quatrième est d'introduction récente :

- Ceux qui agissent sur le parasite, les trypanocides au sens strict, mais qui n'ont pas forcément d'activité sur les troubles nerveux. Tels sont le Moranyl, la Lomidine.
- Ceux qui agissent sur les lésions nerveuses, mais qui n'ont pas forcément d'activité trypanocide. Le type de ces "modificateurs du L.C.R." reste la Tryparsamide.
- Il existe des drogues à la fois trypanocides et actives sur les lésions nerveuses, et par conséquent véritablement spécifiques de la maladie du sommeil, comme l'Arsobal.
- Enfin, à la phase auto-immunitaire de l'affection, devront intervenir les corticoïdes et les immunodépresseurs.

#### LES MEDICAMENTS CLASSIQUES

L'Arsobal étant actuellement le médicament de choix, tant pour la trypanosomiase à *T. gambiense* que celle à *T. rhodesiense*, c'est donc lui qui est décrit en premier :

Arsobal (ou Mel B Friedheim, ou Melarsoprol)

#### PROCEDE DE TRAITEMENT

- L'Arsobal est présenté sous forme d'ampoules de solution dosées à 36 mg par ml. L'injection se fait par voie intraveineuse à la dose de 1 ml par 10 kilos de poids du malade, avec un plafond de 5,5 ml. Il doit être injecté rigoureusement dans la veine, toute goutte passant dans le tissu sous-cutané provoquant une douleur vive et une escarre.
- Le nombre d'injections dépend de l'état du L.C.R. (protocoles dérivés de ceux de Neujean).

- 1°- Moins de 20 cellules : pratiquer une injection par jour trois jours de suite.
- 2°- De 20 à 100 cellules : pratiquer la même série de trois injections, et renouveler une série identique après une semaine de repos.
- 3°- Plus de 100 cellules : pratiquer trois séries identiques à la première, séparées par une semaine de repos.
- 4°- Anciens malades déjà traités (quel que soit ce traitement) : pratiquer quatre séries identiques à la précédente, séparées par une semaine de repos.

#### PRECAUTIONS A PRENDRE

On s'efforcera d'instituer le traitement arsenical trivalent, agressif pour l'encéphale, en s'entourant du maximum de précautions. Pour cela, prévoir de traiter d'abord toute parasitose associée et instituer, en cas de mauvais état général du sujet, un traitement de réanimation. Sur des bases expérimentales, les phénothiazines diminuant la toxicité de l'Arsobal pour la souris, il sera prudent d'associer à chaque injection spécifique une couverture anti-histaminique par voie parentérale.

#### INCIDENTS OU ACCIDENTS THERAPEUTIQUES (d'après SCHNEIDER).

Si l'Arsobal est actuellement le meilleur trypanocide connu, il est aussi le plus toxique, et la marge étroite séparant la dose thérapeutique de la dose toxique ne permet de l'utiliser qu'avec beaucoup de précautions et dans les conditions déjà citées.

- 1°- INCIDENTS IMMEDIATS A LA PREMIER INJECTION : fièvre brusque, malaise général, nausées, vertiges, congestion de la face : incidents brutaux, mais de très courte durée, disparaissant au cours des injections suivantes.
- 2°- ACCIDENTS TOXIQUES DES PREMIERES HEURES ET DES PREMIERS JOURS : commencent immédiatement après la troisième ou la quatrième injection et ont des manifestations multiples :
  - fièvre à 38, 39° avec frissons et tremblements ;
  - malaise général, courbatures, céphalées constantes ;
  - nausées, vomissements parfois incoercibles ;
  - oligurie, albuminurie ;
  - accidents nevrétiques, hoquet ;
  - érythème maculeux variable ;
  - purpura cutané, hémorragies viscérales, hématurie.



Ces accidents sont toujours bénins, ne dépassant pas trois ou quatre jours ; mais leur diagnostic est important, car ils paraissent être les signes annonciateurs de saturation arsenicale.

### 3°- ACCIDENTS REACTIONNELS GRAVES DES PREMIERS JOURS :

- Encéphalopathie. Ces accidents apparaissent du troisième au quinzième jour après la première injection, en moyenne au sixième jour s'il n'y a qu'une série, au quatorzième jour s'il y en a deux, séparées seulement par une semaine de repos. Le malade qui, les jours précédents, s'était réjoui du mieux-être dû à la thérapeutique, se plaint brusquement de violentes céphalées, de nausées, de vomissements, de vertiges. De plus en plus agité et obnubilé, il entre, au bout de quelques heures, dans un profond coma, soit directement, soit dans la moitié des cas, après une période de convulsions.

- Signes encéphaliques : coma profond, flasque, soit annoncé, soit coupé par des crises convulsives fréquemment répétées, épileptiformes, avec phases cloniques et toniques souvent rebelles à toute thérapeutique. On note souvent un syndrome de localisation nerveuse, le plus souvent méningée (hémiplégie ou paraplégie avec troubles sphinctériens). Respiration variable, irrégulière, superficielle.

- Signes vaso-moteurs :

- faciès congestionné, conjonctives injectées, lèvres cyanosées ;
- oedème de la face des muqueuses labiales ou linguale, de la glotte ;
- muqueuse saignant au moindre contact ;
- sialorrhée abondante, sueurs profuses, hypertrophie des ganglions et des amygdales ;
- phénomènes cutanés : érythèmes dits du neuvième jour, peu prurigineux, variables, souvent généralisés, évoluant en trois ou quatre jours et disparaissant complètement après une fine desquamation ;
- phénomènes rénaux : albuminurie constante ;
- diarrhée profuse, aparasitaire.

Ces accidents sont mortels dans plus de 90 % des cas ; leur évolution se fait en une seule poussée, ils disparaissent sans séquelle en cas de guérison.

- Forme psychique. Confusion mentale avec désorientation dans le temps et l'espace, agitation physique et verbale, désordonnée.

Leur apparition se fait au même moment que l'encéphalopathie, mais peut être plus tardive et leur guérison plus lente.

#### 4°- ACCIDENTS TARDIFS

- Eczéma toxique et érythrodermie, pouvant être mortels vingt et trente jours après le début du traitement.

- Diarrhée : vingt jours en moyenne après le début du traitement.

#### CONDUITE A TENIR EN CAS D'INCIDENTS OU D'ACCIDENTS.

En cas d'incidents immédiats, poursuivre le traitement en surveillant le malade.

Les accidents toxiques des premières heures et des premiers jours n'entraîneront pas l'arrêt du traitement, sauf en cas de diarrhée profuse, mais exigeront une vigilance redoublée. En cas de diarrhée, stopper provisoirement le traitement, remettre le malade en état, et reprendre l'Arsobal après disparition des troubles, avec précaution.

En cas d'encéphalopathie, d'eczéma ou d'érythrodermie, stopper immédiatement l'Arsobal et commencer immédiatement le B.A.L. Le B.A.L. se présente en ampoules de 2 ml de solution huileuse à 10 % à forte odeur alliagée, à faire en injections intramusculaires à la dose de 1/3 de ml par 10 kilos de poids du malade, avec dose maximale de 2 ml (1 seule ampoule).

Pendant 2 jours : B.A.L. une injection toutes les 4 heures. Le troisième jour : B.A.L. une injection toutes les 6 heures. Du 4ème ou 7ème jour : B.A.L. une injection toutes les 12 heures. Ajouter une couverture antibiotique.

Mais ne pas oublier que le B.A.L. est toxique par lui-même. Premiers signes d'intoxication : clignotement des paupières, larmoiement, oedème de la conjonctive. A un degré plus élevé : diminution de la sécrétion urinaire, ataxie. Odeur de B.A.L. dans l'air expiré. Quand les choses en sont là, diminuer ou arrêter les injections de B.A.L.

#### LOMIDINE (ou Pentamidine)

PROTOCOLE. Présentée sous forme de solution à 4 %, elle est injectée par voie strictement intramusculaire à la dose de 4 mg/kg de poids (soit 1 ml pour 10 kilos) avec plafond de 300 mg, soit 7,5 ml. On effectue cinq injections, à raison d'une injection un jour sur deux.



PRECAUTIONS A PRENDRE. L'injection est douloureuse. Le malade doit rester au repos allongé une demi-heure sous surveillance, car il y a risque de lipothymie, à traiter par quelques gouttes d'adrénaline au 1/1000e. En cas de syncope, faire une injection intraveineuse immédiate de 20 ml de sérum glucosé hypertonique et une injection sous-cutanée de 1/4 de mg d'adrénaline.

MORANYL (ou Suramine, ou Bayer 205, ou Belganyl, ou Germanin, ou Antrypol, ou Fourneau 309)..

PROTOCOLE. Le Moranyl est présenté en ampoules de 0,50 g, 1 g ou 2 g de poudre.

Utilisé seul (c'est le médicament de choix de la trypanosomiase à T. rhodesiense à la phase précoce), la posologie est de 1 g par jour en intraveineuse, en solution au 1/10e, dans l'eau distillée par série de cinq injections les premiers, troisième, huitième, quinzième et vingt-deuxième jours.

Dans la trypanosomiase à T. gambiense, il est <sup>a</sup> peu près exclusivement utilisé mélangé à la Tryparsamide (cf. infra) à la dose de 0,50 g, dilué dans 2,5 ml d'eau distillée (pour le protocole de traitement par l'association voir le chapitre Tryparsamide).

PRECAUTIONS A PRENDRE. Le Moranyl peut donner de la fièvre et des réactions cutanéomuqueuses, rarement sérieuses. Par contre, il est irritant pour le rein et peut provoquer une albuminurie momentanée parfois impressionnante, qui disparaît en général. Tant qu'elle persiste, différer la poursuite des injections.

#### DERIVES DU NITROFURANE

Utilisés par voie orale, ils sont réservés à la trypanosomiase à T. rhodesiense, après échec de l'Arsobal. Ce sont des trypanocides avec, par ailleurs, comme l'Arsobal, une action en phase nerveuse de la maladie.

Ces dérivés de la Nitrofurazine ou Furaltadone se présentent sous différentes formes :

La Furacine présentée en comprimés de 100, 200 et 300 mg.

L'Altafur présenté en comprimés à 200 mg.

PROTOCOLE. La dose journalière est de 20 à 40 mg/kg de poids corporel administrés en trois fois et ce, à raison de trois séries de sept jours séparées chacune par un intervalle de sept jours.

Ces produits peuvent être associés à l'Arsobal ou donnés en alternance avec lui.

PRECAUTIONS A PRENDRE. Les effets toxiques les plus fréquents sont nausées, vomissements, céphalées et prurit. Plus graves sont les troubles polynévritiques. On peut réduire leur incidence en administrant de la vitamine B1. Enfin, ont pu être notés des phénomènes hémoptiques chez des malades atteints d'une carence enzymatique héréditaire en glucose-6-phosphate déhydrogénase.

TRYPARSAMIDE (ou Glyphenarsine ou Tryponarsyl).

Elle n'est utilisée qu'en cas d'échec à l'Arsobal, quand il n'ya plus d'espoir d'utiliser autre chose, et toujours maintenant en association avec le Moranyl.

PROTOCOLE. La Tryparsamide est présentée en flacons de 50 g de poudre en fonction de son utilisation ancienne en médecine de masse ; on dilue 1,50 g dans 7,5 ml d'eau distillée. Le mélange avec le Moranyl se fait extemporanément (2,5 ml de Moranyl + 7,5 ml de Tryparsamide) et on injecte 1 ml du mélange par voie intraveineuse pour 5 kg de poids, avec plafond à 10 ml. Les séries sont de douze injections à raison d'une par semaine et peuvent être renouvelées après des intervalles d'un à deux mois. Lorsque le Moranyl est contre-indiqué (albuminurie persistante) on a recours à la Tryparsamide seule en série de douze injections également. Tout à fait exceptionnellement il arrive que l'Arsobal soit contre-indiqué lors du traitement d'attaque (toujours pour albuminurie). On aura recours au traitement autrefois classique : Lomidine deux injections, suivies de Tryparsamide dix injections. Mais des séries de douze injections de consolidation sont de rigueur, et même ainsi le risque de rechute est plus grand qu'avec l'emploi de l'Arsobal, et par conséquent l'avenir du malade nettement compromis.

PRECAUTIONS A PRENDRE. La Tryparsamide, en général bien tolérée, doit être utilisée selon les doses indiquées, car la marge est étroite entre la dose thérapeutique et la dose toxique (1/2). On a signalé des troubles



gastro-intestinaux précoces, des exanthèmes allant jusqu'au syndrome de Lyell, la crise "nitritoïde", et surtout, en cas de surdosage, l'atteinte du nerf optique entraînant la cécité. Cette atteinte se manifeste au début par des scintillations et une pâleur de la papille. Elle impose d'interrompre immédiatement le traitement, de faire une ponction lombaire de "drainage" de 15 ml et de prescrire de la Nicotamide.

Mais, utilisée selon les doses correctes et en surveillant bien le malade, elle permet des cures multipliées sans danger pendant plusieurs années et permet ainsi la survie inespérée de certains malades.

### LES MEDICAMENTS ANTIREACTIONNELS

#### LES CORTICOIDES.

On les appliquera de façon précoce, à haute dose, et prolongée.

#### PROTOCOLE.

Prednisone : 1 mg/kg pendant dix jours ; 0,75 mg/kg pendant vingt jours ; 0,50 mg/kg pendant dix jours ; puis diminuer progressivement en vingt jours.

#### PRECAUTIONS A PRENDRE.

- couverture antibiotique obligatoire ;
- hygiène diététique si possible : alimentation pauvre en sel, et carnée ;
- surveillance des urines et de la tension.

#### LES IMMUNODEPRESSEURS.

PROTOCOLE. Ils n'ont été utilisés que rarement dans la trypanosomiase, mais les acquisitions immunologiques récentes, et les résultats des travaux sur l'encéphalite allergique expérimentale, engagent fortement à avoir recours à ces médicaments qui sont :

- le Chlorambucil (Chloraminophène) à la dose de 0,1 mg/kg/jour per os pendant des mois (18 à 24 mois) ;
- le Cyclophosphamide (Endoxan) par voie buccale ou surtout par voie parentérale à raison de 2 à 5 mg/kg/jour par cures répétées d'un mois ;
- la Triéthylène mélamine (T.E.M.) par voie buccale à la dose de 2,5 mg/jour en cures courtes répétées de cinq à dix jours ;
- l'Azathioprine (Imuran) à raison de 3 mg/kg/jour pendant trois à six mois.

PRECAUTIONS A PRENDRE.

- le Chloraminophène est très bien toléré, mais il faut pratiquer des contrôles de l'hémogramme et une numération plaquettaire deux fois par mois. Il est long à agir (2 à 3 mois).
  - l'Endoxan est plus myélotoxique et exige des contrôles hebdomadaires de la formule sanguine, mais il agit plus vite ;
  - la Triéthylène mélamine doit être prise le matin à jeun et accompagnée de bicarbonate, car l'hyperchlorhydrie gastrique gêne son absorption. La surveillance hebdomadaire de l'hémogramme reste la règle ;
  - l'Imuran : bien toléré, mais contrôles sanguins hebdomadaires.
- Dans tous les cas, la couverture antibiotique à très large spectre est obligatoire.

LES MEDICAMENTS DIVERS OU EN COURS D'ESSAI.TRIMELARSAN

Chimiquement voisin de l'Arsobal, le Trimelarsan (ou MelW) injectable par voie musculaire, a semblé d'utilisation plus aisée. Toutefois le nombre élevé des rechutes parasitologiques observées après traitement ne permet pas d'en recommander l'emploi.

LEVOFURALTADONE

Une place particulière doit être faite à ce produit dont les essais sont actuellement très avancés en Afrique de l'Est. La levofuraltadone (NF 602) ou son chlorhydrate (NF 902) est l'isomère levogyre de la Furaltadone. C'est lui qui serait responsable de l'efficacité thérapeutique alors que l'énantiomorphe dextrogyre serait responsable des phénomènes toxiques.

Présenté en comprimés à 250 mg, il est administré à la dose de 30 mg/Kg et par jour en trois prises et pendant quinze jours. Il n'exige pas de précautions particulières. Il est en général bien supporté. Eviter l'absorption d'alcool pendant la cure.

BERENIL

Pour éviter des réactions du type Herxheimer, lors des traitements d'attaque en pic de parasithémie, il a été proposé de préparer le sujet par une injection de diamidine (Lomidine ou Bérénil).



## CONDUITE A TENIR

Elle variera selon qu'il s'agira de T? gambiense ou de T. rhodesiense, et suivant qu'il s'agira d'un traitement précoce ou tardif, d'un malade neuf ou d'un cas de rechute, ou suivant enfin qu'on pourra ou non pratiquer un examen cardiaque approfondi.

## TRYPANOSOMIASE A T. GAMBIENSE

## TRAITEMENT PRECOCE

- Pour des malades en phase de généralisation au stade préinflammatoire, c'est-à-dire sans altération du L.C.R. et ne présentant par ailleurs ni signes cardiaques ni signes rénaux :

Le médicament de choix est l'Arsobal, dans les conditions déjà signalées. En cas d'impossibilités, utiliser la Lomidine.

- Pour les malades en phase de généralisation, sans altération du L.C.R., sans signes rénaux, mais avec impossibilité d'investiguer les signes cardiaques par E.C.G. :

Arsobal + corticothérapie.

## TRAITEMENT TARDIF.

S'adressant aux malades en phase de généralisation mais avec signes inflammatoires, ou en phase de polarisation cérébrale au début.

Plusieurs cas sont à envisager :

- Malades jamais traités. Arsobal (de 1 à 3 séries selon l'état du L.C.R.) + corticothérapie.

- Première rechute. Chez un malade ayant été traité par un médicament autre que l'Arsobal, le reprendre par quatre séries de trois injections d'Arsobal, quel que soit l'état de son L.C.R. avec corticothérapie associée.

Si le malade a déjà reçu une cure complète et correctement conduite d'Arsobal, il est classique de dire qu'une nouvelle cure ne lui apportera aucun bénéfice. Dans ce cas, il sera justifiable de séries répétées de Moranyl-Tryparsamide (ou de Tryparsamide seule s'il y a albuminurie persistante) associée à la corticothérapie.

- Rechute confirmée. Moranyl-Tryparsamide + immunodépresseur.

## TRAITEMENT DE LA PHASE FINALE

BASES DE LA THERAPEUTIQUE. Elles sont immunologiques et cliniques :

- Immunologiques : elles constituent surtout les bases de la prévention

de la phase terminale : il faut à tout prix retarder et prévenir le stade d'auto-immunisation qui découle de la confrontation de la cellule lymphocytaire, immunocompétente, avec les antigènes situés dans les tissus nobles ou libérés par eux.

Les anti-inflammatoires constituent bien sûr les premiers médicaments agissant sur cet envahissement lymphocytaire ; ultérieurement, on pourra être amené à utiliser les immunodépresseurs, agissant électivement sur la lignée lymphoïde.

- Cliniques : un inventaire des symptômes que présente en phase terminale le trypanosomé en détresse relève :

- des troubles nerveux (épileptoïdes) ;
- des troubles cardio-vasculaires : coll<sup>3</sup>pus et troubles de la conduction
- des troubles respiratoires et de la ventilation pulmonaire du fait d'un important encombrement pulmonaire.

PROTOCOLE DE TRAITEMENT. La conduite à tenir est celle d'une situation désespérée, et il ne faut pas y attacher un grand espoir. Le parasite est à l'arrière-plan, et c'est le traitement général qui vient en tête.

- Cocktail thérapeutique qui a pu, parfois, d'une façon provisoire il est vrai, améliorer l'évolution et reculer l'échéance d'une issue fatale

Perfusion, toutes les six heures, de 500 ml de solution antichoc contenant	
- hémisuccinate d'hydrocortisone	100 mg
- chlorpromazine (Largactil)	25 mg
- prométhazine (Phénergan)	50 mg
- halopéridol	5 mg
- acétate de désoxycorticostérone (Syncortyl)	20 mg
- atropine	1/4 mg
- néosynéphrine (dans une perfusion sur deux)	5 mg.

MEDICATION D'ACCOMPAGNEMENT :

- Antibiothérapie massive
- Oxygénothérapie et aspiration bronchique si possible

Traitement spécifique : il n'intervient que si le sujet, jamais traité avant, est trouvé porteur de trypanosomes, auquel cas l'Arsobal est administré immédiatement, dans la perfusion, selon les doses déjà décrites.



## TRYPANOSOMIASE A T. RHODESIENSE

### TRAITEMENT PRECOCE.

Il est classique de conseiller le Moranyl, comme il était conseillé la Lomidine pour la trypanosomiase à T. gambiense à la phase précoce. Mais il est probable que l'Arsobal, utilisé dès la première phase et pour la même raison qu'il a été préféré à la Lomidine dans la trypanosomiase à T. gambiense, serait préférable, avec, en cas d'impossibilité d'investir les atteintes cardiaques, adjonction de corticothérapie.

### TRAITEMENT TARDIF.

Malade jamais traité. L'Arsobal est le traitement de choix, comme dans la trypanosomiase à T. gambiense, et il convient de l'utiliser dans les mêmes conditions, avec corticothérapie systématique.

Rechute. C'est à la Nitrofurazone que les praticiens de l'Afrique de l'Est ont recours en cas d'échec à l'Arsobal. Il paraîtrait logique, à notre avis, d'y associer la corticothérapie et, en phase finale, beaucoup plus vite atteinte que dans la trypanosomiase à T. gambiense, d'y ajouter le cocktail indiqué précédemment, sans oublier le traitement symptomatique des troubles pulmonaires.

### CONTROLES ET CRITERES DE GUERISON

En dehors de la surveillance des signes cliniques et de leur évolution, et tout particulièrement atteinte cardiaque et réflexes du tronc cérébral, les contrôles sont principalement biologiques et leurs résultats permettent seuls de considérer si un malade est guéri ou non. Ils comprennent la recherche du trypanosome dans le sang ou le suc ganglionnaire et l'examen du L.C.R. (cytologie, albuminurachie, protéine anormale, recherche du parasite). Ces contrôles doivent être régulièrement répétés et sont les mêmes quelle que soit la thérapeutique utilisée, la seule différence résidant dans le délai à observer avant la première ponction lombaire. L'Arsobal, en effet, provoque un "orage liquidien" qui ne permet pas un contrôle du L.C.R. avant six mois.

Cette réserve étant faite, les contrôles sont effectués un mois, trois mois, six mois après le traitement et régulièrement poursuivis semestriellement jusqu'à trois ans après la fin du traitement. Il est prudent de ne pas déclarer la guérison avant ce délai.

## PROPHYLAXIE

De la connaissance de la chaîne de transmission se déduisent les points d'impact des mesures prophylactiques :

Il faut agir :

- sur l'homme qui est à la fois de virus et hôte réceptif ;
- sur l'insecte vecteur qui est également réservoir de virus ;
- éventuellement, sur le réservoir de virus animal (gibier de l'Afrique de l'Est).

## LA DESTRUCTION DES GLOSSINES.

Elle exige une connaissance très approfondie de l'écologie de l'insecte et ceci déjà pose de nombreuses difficultés, car les espèces sont variées et leur dispersion importante. Elle implique, pour ne parler que de la méthode de lutte la plus communément employée, la sélection de drogues à rémanence suffisante (durée au moins égale au délai ponte-pupaison) à épandage facile (en particulier en zone forestière), à des prix abordables (car les étendues à traiter sont immenses). Malheureusement ces trois exigences ne sont pas toujours compatibles. Aussi a-t-on pu s'orienter vers des méthodes autres que la lutte par insecticides (chimiostérilisants par exemple) qui n'ont pas encore fait leurs preuves. Il est à noter également que la mise en valeur des terrains par une agriculture bien conduite amène en général la disparition des glossines. Quoi qu'il en soit, la lutte contre le vecteur garde toute son actualité et doit être retenue comme un des plus importants facteurs de l'interruption de la transmission.

## ACTION SUR LE RESERVOIR DE VIRUS.

Toutefois, non moins capitale est l'action qui vise à stériliser le réservoir de virus humain ou à protéger les sujets exposés au risque de contamination. Dès 1917, JAMOT avait saisi toute l'importance du dépistage exhaustif des malades et de leur traitement. Le but était d'obtenir une chute de l'indice de virus en circulation. Cette politique devrait continuer à être scrupuleusement appliquée d'autant plus que les progrès de l'immunologie facilitent maintenant les opérations de surveillance.



Ils ne doivent cependant pas faire perdre de vue la nécessité de protéger les sujets sains. Jusqu'à présent, tous les essais d'immunisation se sont soldés par des échecs, et il est fort peu probable que l'on puisse mettre au point un vaccin polyvalent efficace contre la multitude de souches de trypanosomes connues.

#### CHIMIOPROPHYLAXIE.

C'est pourquoi, à l'heure actuelle, on est toujours réduit à utiliser la classique chimioprophylaxie, objet de tant de discussions depuis plus de vingt-cinq ans.

Elle fait appel à la Lomidine, à qui l'on attribue un pouvoir protecteur contre la trypanosomiase d'une durée de six mois, ce qui, en fait, n'a jamais été démontré de façon patente.

Elle s'administre à la dose de 4 mg par kg de poids avec un plafond de 200 mg (soit 5 ml) à renouveler selon une périodicité de six mois. Incontestablement, en méthode de masse, on peut attribuer à ce produit la suppression de foyers connus, mais ce n'est vraisemblablement pas par le mécanisme que l'on invoque. Certes, la Lomidine a un effet retard, mais il est beaucoup moins long qu'on ne l'affirme, de l'ordre de trois semaines. En fait, la Lomidine agit par la suppression momentanée des trypanosomes présents dans le sang périphérique. Ce faisant, elle effondre la probabilité d'infestation des mouches vectrices, donc le risque de transmission. Il s'agit, par conséquent, non d'une protection individuelle, mais d'une diminution du risque de transmission dans le milieu où vivent les sujets sains. C'est pourquoi il est illusoire de vouloir protéger, par une injection de Lomidine, un sujet se rendant provisoirement dans un foyer actif de trypanosomiase. Le risque de voir évoluer à bas bruit une infestation décapitée, devrait même, à lui seul, contre-indiquer cette pratique.

En pratique de masse, à l'heure actuelle, que convient-il de faire au juste ? Il semble qu'il faille malgré tout poursuivre cette chimioprophylaxie, mais d'une façon plus sélective, seulement dans les villages où un cas est apparu, dans les foyers résiduels, ou aux points de contamination connus. Mais cette prophylaxie ne doit être mise en oeuvre qu'après un dépistage soigneux de la population, pour éviter de laisser

passer des sujets déjà atteints et qui ne feraient que pâtir d'un traitement manifestement insuffisant. Elle devra être mise en oeuvre seulement là où les rassemblements permettront d'atteindre le maximum de la population, et en tout cas plus de 80 % de cette population. Toutefois, la périodicité traditionnelle de six mois devrait en réalité être adaptée à l'importance du risque de transmission et être diminuée lorsque le risque augmente (haute densité de vecteur, contact très étroit entre l'homme et la mouche, fort indice de virus en circulation).

En Afrique de l'Est, où le gibier constitue un important réservoir de virus, la chimioprophylaxie par la Lomidine s'est révélée inopérante. Ceci confirme qu'elle ne met pas les individus à l'abri de la transmission, puisque le réservoir animal persistant, la transmission persiste. La destruction totale du gibier a donc été proposée. Elle reste difficile à envisager. La destruction du vecteur passe alors au premier plan et c'est effectivement en Afrique orientale que cette méthode a été l'objet des recherches les plus poussées.

La prophylaxie de la Trypanosomiase Humaine Africaine pose encore bien des problèmes, que la recrudescence de l'endémie observée ces dernières années pourrait faire passer au premier plan de l'actualité. Néanmoins, la sécurité tient encore à une surveillance assidue des foyers. Elle s'est longtemps relâchée, mais il est remarquable de constater qu'elle a été reprise avec le même soin qu'il y a quarante ans, dans le pays actuellement le plus frappé.



## INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Les ouvrages et les publications suivants fournissent soit une abondante bibliographie, soit de plus amples détails sur des points particuliers :

BALLEREAU C.

- La trypanosomiase africaine du jeune enfant.  
Thèse - Dakar, 1966.

BERTRAND Ed., RIVES J., BAUDIN L., BARRADE P., et AYE H.

- Le rôle des corticoïdes dans le traitement de la trypanosomiase humaine africaine.  
Bull. Soc. Path. Exo., 1968, 61, 617-624.

COLLOMB H. et BARTOLI D.

- Le coeur dans la trypanosomiase humaine africaine à T. gambiense.  
Bull. Soc. Path. Exo., 1967, 60, 142-155.

Comptes-rendus des réunions du Comité Scientifique International de Recherche sur les trypanosomiasés (1958, 1960, 1962, 1964, 1966, 1968).

ISCT -CSIRT, Bureau des publications, PMB 2359, Lagos, Nigeria.

GALLAIS P. et BADIER M.

- Recherches sur l'encéphalite de la Trypanosomiase humaine africaine. Corrélations cliniques, anatomiques, électro-encéphalographiques, biologiques.  
Méd. Trop. 1952, 6, 633-675.

MATTERN P., MASSEYEFF R., MICHEL R. et PERETTI P.

- Etude immuno-chimique de la macroglobuline des sérums de malades atteints de trypanosomiase africaine à T. gambiense.  
Ann. Inst. Pasteur, sept. 1961, 101, 382-388.

SCHNEIDER J. -

- Traitement de la trypanosomiase humaine africaine.  
Bull. O/M.S., 1963, 28, 763-786.

Service Mixte F.A.O.-O.M.S. d'information sur la trypanosomiase africaine. Service des publications techniques O.M.S. 1211, Genève-27, Suisse.

VAUCEL M.

- Les trypanosomiases humaines africaines, in "Médecine Tropicale" Flammarion, édit., Paris, 1968, (121 références).
-