



Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Trypanosomiase humaine africaine ou maladie du sommeil

Actualités 2022

Professeur Pierre Aubry, Docteur Christophe Vanhecke, Mise à jour le 12/01/2023

www.medecineticale.com

1. Généralités

La Trypanosomiase Humaine Africaine (THA) ou Maladie du Sommeil est une maladie parasitaire à transmission vectorielle. Le parasite est un protozoaire du genre *Trypanosoma* transmis à l'homme par la piqûre d'une mouche du genre *Glossina* (mouche tsé-tsé), qui se trouve uniquement en Afrique subsaharienne. Il s'agit donc d'une maladie strictement africaine.

La première grande épidémie connue de THA a eu lieu entre 1898 et 1906, principalement en Ouganda et dans le bassin du Congo. Grâce aux équipes mobiles de lutte contre la maladie du sommeil, « inventées » par Jamot dès 1916, la THA avait pratiquement disparu entre 1960 et 1965. Elle était sous contrôle avec moins de 5 000 cas notifiés sur l'ensemble du continent. Puis la maladie a été oubliée et négligée. Une résurgence de la maladie a été notée dès 1970. Toutefois, il a fallu attendre 1994 pour qu'un signal d'alarme soit lancé dans l'indifférence générale par l'OMS sur la situation de la THA en Afrique centrale, la maladie étant de nouveau devenue préoccupante. Ainsi, en 1998, près de 40 000 cas ont été notifiés, mais 300 000 cas n'avaient pas été diagnostiqués et donc pas traités.

Il a fallu attendre l'an 2000 pour s'intéresser de nouveau à la THA avec :

- l'accord le 3/05/2001 entre Aventis et l'OMS, Aventis accordant une subvention de 25 millions de dollars pour restructurer les équipes de lutte, fournir gratuitement les médicaments et développer de nouvelles molécules,
- la Campagne panafricaine d'éradication de la mouche tsé-tsé et des Trypanosomoses (PATTEC) initiée par les Chefs d'Etat de l'OUA (volonté politique) en juin 2001,
- le programme OMS d'élimination de la Maladie du Sommeil en 2002.

Grâce aux efforts de lutte, 27 millions de personnes ont été dépistées depuis 2001, avec plus de 175 000 patients traités. En 2009, le nombre de cas notifiés est passé au-dessous de 10 000 (9 878 cas) pour la première fois en 50 ans. En 2015, 2 804 cas ont été recensés. Cependant, la THA est toujours d'actualité comme en témoigne la découverte d'un nouveau foyer au sud du Tchad en 2013. Sur 6 336 personnes examinées dans cette région, 17 cas de THA ont été dépistés, dont 12 au stade 2 (70,6 %). Une étude menée en RCA après une période de conflit (2012-2014) dans un des foyers connus de THA a permis d'identifier 15 patients confirmés parasitologiquement parmi 4 788 personnes investiguées, preuve de la circulation du parasite.

Cependant, le nombre des nouveaux cas de THA notifiés entre 2000 et 2018 a baissé de 95 %. En 2018, le nombre de cas recensés a été de 977, soit le nombre le plus faible jamais enregistré depuis que la collecte systématique des données à l'échelle mondiale a été mise en place il y a 80 ans. L'OMS, qui a classé la THA parmi les maladies tropicales négligées, prévoit de parvenir à éliminer la maladie du sommeil en tant que problème de santé publique en 2020 et une interruption de la transmission à l'Homme pour 2030.

Les pays qui ont été validés pour l'élimination de la THA à *Tr. gambiense* sont le Togo et la Côte d'Ivoire en 2020 et depuis, le Bénin en novembre 2021 et l'Ouganda en avril 2022. Le

pays qui a été validé pour l'élimination de la THA à *Tr. rhodesiense* est le Rwanda en avril 2022.

Le trypanosome est très virulent et la mortalité est de 100 % en l'absence de traitement.

La lutte efficace contre la THA est basée sur les « postulats » de Jamot :

- surveillance active des populations à risque par le dépistage actif par les équipes mobiles et le traitement systématique des malades,
- réduction des populations de glossines par la lutte antivectorielle.

2. Qu'est-ce que la THA ?

2.1. Il s'agit d'une maladie parasitaire due à un protozoaire flagellé appelé trypanosome, transmis par une mouche : la glossine ou mouche tsé-tsé. Il existe deux trypanosomes différents, tous deux agents de la THA :

- *Trypanosoma brucei gambiense* en Afrique de l'ouest et en Afrique centrale,
- *Trypanosoma brucei rhodesiense* en Afrique de l'est et en Afrique australe.

La ligne de démarcation entre les deux trypanosomes passe par la Vallée du Rift.

Tr. brucei gambiense regroupe plus de 97 % des cas notifiés et provoque une maladie chronique.

Tr. brucei rhodesiense regroupe moins de 3 % des cas notifiés et provoque une maladie aiguë.

La maladie n'est présente sous ses deux formes qu'en Ouganda.

2.2. Une maladie strictement africaine

La prévalence de la maladie varie d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre au sein d'un même pays.

Au cours des 10 dernières années, plus de 70 % des cas notifiés ont été observés en République Démocratique du Congo (RDC).

En 2018, l'Angola, le Congo, le Gabon, la Guinée, le Malawi, la RCA, le Soudan du Sud et le Tchad ont signalé entre 10 et 100 nouveaux cas.

Le Burkina-Faso, le Cameroun, la Côte d'Ivoire, le Ghana, la Guinée équatoriale, le Nigeria, l'Ouganda, la Tanzanie, la Zambie et le Zimbabwe ont signalé moins de 10 cas sporadiques par an.

Des pays comme le Bénin, le Botswana, le Burundi, l'Éthiopie, la Gambie, la Guinée Bissau, la Kenya, le Libéria, le Mali, le Mozambique, la Namibie, le Niger, le Rwanda, le Sénégal, la Sierra Leone, le Swaziland et le Togo n'ont plus notifié de nouveaux cas depuis plus de 10 ans. La transmission de la maladie semble avoir été interrompue, mais il subsiste quelques pays dans lesquels il est difficile d'évaluer la situation exacte du fait de l'instabilité sociale et/ou des difficultés d'accès qui font obstacle aux activités de surveillance et de diagnostic.

La THA sévit dans les zones rurales les plus pauvres, où la faiblesse des systèmes de santé et l'instabilité politique rendent la surveillance de la maladie et sa prise en charge difficiles. Ainsi, les activités de dépistage actif avaient été interrompues en RCA en 2011.

Quel que soit le trypanosome en cause, dans chaque pays, la distribution spatiale de la maladie est très hétérogène et se répartit par foyers et micro foyers.

2.3. La maladie évolue classiquement en deux phases

Après une période d'incubation, qui peut durer des années en cas de THA à *T. b. gambiense*, il existe

deux phases :

- la phase lymphatico-sanguine : les trypanosomes se multiplient dans les tissus sous-cutanés, dans le système sanguin et lymphatique,
- la phase de polarisation cérébrale : les trypanosomes franchissent la barrière hémato-encéphalique et envahissent le système nerveux central (SNC).

Ces deux phases peuvent s'intriquer et on distingue sur le plan thérapeutique, deux stades dépendant des résultats de l'examen du liquide céphalo-rachidien.

3. Rappel épidémiologique

3.1. Les parasites : les trypanosomes, protozoaires flagellés, extracellulaires :

- *Tr. brucei gambiense* est responsable de la THA dans sa forme chronique : un sujet peut être infecté pendant des mois, voire des années, sans présenter le moindre symptôme de la maladie qui est une fois déclarée constamment mortelle en l'absence de traitement. Il sévit en Afrique de l'ouest et en Afrique centrale avec comme RdV les hommes et les animaux domestiques : porcs, chiens, dont le rôle est encore assez mal connu.

- *Tr. brucei rhodesiense* est responsable de la forme aiguë d'évolution rapide, mortelle en l'absence de traitement, en quelques semaines ou mois. Il sévit en Afrique de l'est et australe avec comme RdV les animaux sauvages, en particulier les antilopes, et les hommes.

3.2. Les vecteurs : les glossines ou mouches tsé-tsé sont des diptères hématophages. Les mouches tsé-tsé vivent en Afrique et leur distribution est liée à leur habitat : la végétation au bord des cours d'eaux et des lacs, des forêts galeries et des vastes étendues de savane arbustive. On distingue : *Glossina palpalis*, *Glossina tachinoides* qui transmettent *T. brucei gambiense* et *Glossina morsitans* qui transmet *T. brucei rhodesiense*.

La glossine s'infeste chez l'homme et chez un animal porteur de parasites pathogènes pour l'homme. L'inoculation se fait par piqûre infestante.

La présence des glossines dépend de quatre facteurs : la chaleur (température entre 25 et 30 °C), l'humidité, l'ombrage, la présence de nourriture. La limite de distribution des glossines est entre deux lignes situées d'une part du 14^{ème} au 10^{ème} parallèle Nord (Sénégal / Somalie) et d'autre part sur le 20^{ème} parallèle Sud, au nord du désert du Kalahari.

3.3. Les populations infectées. La THA frappe les populations rurales vivant dans les régions où a lieu la transmission, donc les plus exposées aux piqûres de la mouche tsé-tsé. Pour la première fois en 1999, des foyers urbains et périurbains ont été identifiés à Kinshasa (RDC). La THA devient une maladie rurale à extension urbaine.

4. Rappel physiopathologique

4.1. Les trypanosomes secrètent un facteur activant les lymphocytes T. Ceux-ci libèrent de l'interféron gamma (IFN gamma) qui favorise la croissance du parasite, active les macrophages et participe à l'immunodépression. Chez la souris, les macrophages activés par l'INF gamma synthétisent du monoxyde d'azote (No) qui exerce un effet antiparasitaire et participe également à l'immunodépression.

4.2. Les trypanosomes possèdent une glycoprotéine de surface variable (VSG) qui induit l'apparition d'auto-anticorps anti-tryptophane *like* par réaction croisée et de *tumor necrosis factor alpha* (TNFalpha). Celui-ci favorise la différenciation des lymphocytes B et le passage des anticorps dans le SNC. Les anticorps anti-galactocérébroside (Galc) et anti-neurofilaments (NF) sont dirigés contre les constituants du SNC, respectivement la myéline et le neurone. Ils causeraient spécifiquement l'atteinte neurologique.

Il en résulte la méningo-encéphalite ou pan-encéphalite trypanosomienne ou leucoencéphalite démyélinisante par rupture de la barrière hémato-encéphalique.

5. Étude clinique de la THA à *T. brucei gambiense* d'Afrique de l'ouest et d'Afrique centrale

5.1. L'inoculation des trypanosomes : le chancre ou trypanome (furoncle sans tête) apparaît 8 à 10 jours après la piqûre.

5.2. La phase lymphatico-sanguine ou phase de généralisation : le délai d'apparition va de quelques semaines à plusieurs années (jusqu'à 5 à 8 ans).

Dans un certain nombre de cas, les sujets infectés par *T. b. gambiense* restent porteurs de trypanosomes qui se multiplient à bas bruit sans entraîner l'apparition de signes cliniques. Ils déclarent ou non la maladie dans les années ou les dizaines d'années qui suivent l'infection. Ce portage cutané de découverte récente chez l'homme implique de revoir les méthodes de diagnostic et de contrôle des THA.

Quatre signes sont essentiels

- une fièvre irrégulière, avec céphalées et arthralgies,
- un prurit intense,
- des trypanides : éruptions érythémateuses, maculeuses ou papuleuses de 5 à 10 cm, disparaissant spontanément sans laisser de traces,
- des adénopathies cervicales postérieures et supra claviculaires (triangle de Winterbottom) qui peuvent se généraliser.

À ces quatre signes s'associent :

- une hépatomégalie, une splénomégalie,
- des troubles cardiovasculaires cliniques et/ou électrocardiographiques : troubles de la conduction et de la repolarisation,
- des œdèmes des bras et des jambes souvent associés à une anémie,
- une bouffissure du visage et des paupières,
- des lésions oculaires : uvéite, iridocyclite, choroïdite, rétinite, névrite optique, myosite oculaire.
- des manifestations neurologiques latentes, mais à rechercher de manière systématique :
 - par l'interrogatoire : paresthésies, crampes, céphalées fronto-occipitales nocturnes, insomnie nocturne,
 - par l'examen clinique : réflexes anormaux, palmo-mentonnier, cheiro-oral (réflexes archaïques du tronc cérébral).

5.3. La phase de polarisation cérébrale

Aux signes de généralisation : fièvre, prurit, ganglions s'ajoutent les signes de méningo-encéphalite :

- des troubles de la vigilance, en particulier des troubles du sommeil : classiquement hypersomnie diurne, d'où le nom de « Maladie du Sommeil », en fait, alternance veille sommeil en cycles d'autant plus courts que les malades sont plus gravement atteints ;
- des troubles moteurs, du tonus, des réflexes : tremblements, mouvements anormaux, troubles de la coordination (démarche ébrieuse, incoordination totale), hyper réflexivité,
- des troubles sensitifs : hyperesthésie cutanée et profonde (signe de la clé de Kérandel),
- des troubles psychiatriques : hallucinations, comportement imprévisible, asocial, troubles de l'humeur (indifférence, excitation), perturbation des instincts.

Elle aboutit au coma et à la cachexie sommeilleuse terminale.

En l'absence de traitement, la maladie du sommeil est mortelle.

6. Formes cliniques

6.1. La THA à *T. b. rhodesiense*

La description classique de la THA à *T. b. rhodesiense* est celle d'une affection aiguë progressant en quelques semaines jusqu'à la deuxième phase, laquelle aboutit à mort dans les 6 mois. Le tableau clinique est analogue à celui de la THA à *T. b. gambiense*, mais le chancre d'inoculation apparaît plus fréquemment à l'endroit de la piqûre infectante et se manifeste sous la forme d'une tuméfaction érythémateuse et douloureuse, suivie d'une induration qui peut finir par s'ulcérer et s'accompagne souvent d'une adénopathie satellite. Les ganglions hypertrophiés se localisent dans les régions sous-mandibulaire, axillaire et inguinale, plutôt que dans la région cervicale postérieure et l'œdème est plus fréquent que dans la forme à *T. b. gambiense*. La fièvre et les céphalées sont les principaux symptômes de la première phase dans certains foyers, les tremblements et la somnolence prédominent dans d'autres foyers. Le prurit, les troubles du sommeil, une baisse de la conscience ou des signes neurologiques accompagnés de symptômes tels que tremblements, mouvements anormaux ou difficultés à marcher prédominent dans certains foyers. L'atteinte cardiaque (myocardite) est plus sévère et souvent mortelle.

6.2. La forme de l'enfant se caractérise par un début brutal à type de syndrome neurologique fébrile (convulsions, coma) et des séquelles neuropsychiatriques si le traitement est tardif. La fièvre, l'hépatomégalie, la splénomégalie et l'œdème de la face sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

6.3. Les formes selon la contamination

L'infection survient suite à la piqûre de la mouche tsé-tsé. D'autres modes de contamination existent : contamination de la mère à l'enfant (le trypanosome peut franchir la barrière placentaire et infecter le fœtus), transmission mécanique par d'autres insectes hématophages, transmission du parasite par contact sexuel, et la contamination par contact accidentel (manipulation de sang contaminé en laboratoire).

7. Démarche diagnostique pour le diagnostic de la THA à *T. b. gambiense*

Le diagnostic est basé sur la biologie. Il peut être porté en brousse lors d'une tournée de dépistage actif ou dans un laboratoire spécialisé.

Voici les quatre étapes d'une campagne de dépistage :

- Première étape : chaque sujet fait l'objet d'une palpation au niveau du cou à la recherche d'une adénopathie pour recueil de suc ganglionnaire afin de rechercher le parasite au microscope. En cas de présence de trypanosomes, le diagnostic de THA est porté.
- Deuxième étape : en l'absence d'adénopathie ou de trypanosomes à la ppg, une ponction de sang au bout du doigt est effectuée pour la réalisation d'un test dépistage, le CATT (*Card Agglutination Test for Trypanosomiasis*).
- Troisième étape : si le CATT est négatif, le sujet est sorti de la chaîne de dépistage. Si le CATT est positif, une titration du CATT par dilution est effectuée, ainsi qu'une recherche de trypanosomes dans le sang capillaire par centrifugation en tube capillaire (CTC ou technique de Woo) qui est d'une sensibilité de 500 trypanosomes par ml.
- Quatrième étape : en cas de CTC négative et de forte suspicion de THA en raison d'un titre élevé au CATT, la méthode de la mini-colonne échangeuse d'anions ou mAECT (*mini Anion Exchange Centrifugation Technique*) plus sensible (sensibilité de 10 à 50 parasites par ml), mais plus difficile à mettre en œuvre, est la technique de référence pour la recherche des trypanosomes. Si la nAECT est négative, le sujet est sorti de la chaîne de dépistage. Si elle est positive, le sujet est trypanosomé.

En cas de trypanosomes dans les ganglions ou dans le sang, une ponction lombaire est pratiquée. L'étude du LCR permet la classification en 2 stades :

- stade 1 : cytorachie ≤ 5 GB/ μ l,
 - stade 2 : cytorachie > 5 GB/ μ l ou présence de trypanosome dans le LCR.
- Cette classification conduit à l'élaboration d'arbres décisionnels facilitant la prescription thérapeutique.

Le CATT peut être remplacé par un test de diagnostic rapide (TDR) immunochromatographique en cours d'évaluation et de perfectionnement, certains étant déjà disponibles sur le terrain.

Les techniques de biologie moléculaire, PCR et LAMP (*loop-mediated isothermal amplification*) demandent un équipement plus important que la micro-colonne pour une sensibilité voisine. La RT-PCR a une meilleure sensibilité.

Dans le THA à *T. b. rhodesiensae*, les trypanosomes sont souvent en grand nombre dans le sang et des techniques simples comme la goutte épaisse colorée au May-Grünwald-Giemsa peuvent conduire au diagnostic parasitologique.

8. Traitement

8.1. Médicaments : l'arsenal thérapeutique est toujours très réduit avec cinq médicaments, dont trois sont anciens.

8.1.1. La pentamidine (1929).

Elle se présente sous deux formes :

- pentamidine iséthionate : flacon de 300 mg (Pentacarinat[®])
- pentamidine iséthionate : flacon de 200 mg fabriqué spécialement pour l'OMS et fourni gratuitement.

La posologie est de 4 mg/kg/j en IM, 7 à 10 injections.

Les effets indésirables sont rares et réversibles : hypotension artérielle, hypoglycémie.

C'est un médicament actif à la phase lymphatico-sanguine de *T. brucei gambiense*.

8.1.2. Le mélarsoprol (1949) est une association de mélarsen-oxyd, composé arsenical et de dimercaprol (Arsobal[®])

- présentation : ampoule de 5 mL contenant 180 mg de produit actif ;
- posologie : soit 3 à 4 séries d'injections réalisées avec une période de repos de 8 à 10 jours entre chaque série, une série est constituée d'une injection de 3,6 mg/kg/j pendant 3 à 4 jours consécutifs, en IV lente; soit 10 injections consécutives.
- effets indésirables : médicament très toxique avec comme complication majeure l'encéphalopathie réactive (5 à 10 % des patients traités) entre la fin de la 1^{ère} série et la fin de la 2^{ème} série. En cas de convulsions, coma ou troubles neurologiques, il faut arrêter immédiat le médicament.
- autres réactions adverses : polyneuropathies (10 %), dermatites exfoliatrices (syndrome de Lyell) (1 %).
- taux de létalité global de 3 à 5 %.
- contre indication absolue : la grossesse.
- résistance à l'Arsobal[®] : taux d'échec jusqu'à 30 % des malades traités en Ouganda (mécanisme mal connu)

C'est un médicament de la phase encéphalo-méningée de la THA.

8.1.3. La DL-difluoromethylornithine ou DFHO ou éflornithine (1985) : Ornidyl[®]

- présentation : poudre blanche, soluble dans l'eau, à diluer dans 250 mL de solution saline, flacon de 100 mL contenant 200 mg/mL d'éflornithine, soit 20 g de produit actif isotonique (produit coûteux de maniement difficile),
- posologie et durée du traitement : 400 mg/kg/j, 4 perfusions intraveineuses lentes (durée 2 heures), toutes les 6 heures pendant 14 jours, soit au total 56 perfusions sur une période de 14 jours, ce qui nécessite l'hospitalisation en continu des malades et la présence d'agents de santé qualifiés,

- peu toxique, mais effets indésirables fréquents : anémie, leucopénie, thrombopénie, diarrhée, convulsions, vomissements,
- médicament de la phase encéphalo-méningée de l'infection par *Tr. b. gambiense*,

8.1.4. Suramine (Germanine®) (1921)

- présentation : flacon de 1 g de produit actif en poudre. Une solution à 10 % dans de l'eau distillée est préparée immédiatement avant l'injection.
- posologie : 20 mg/kg/j (maximum : 1 g par injection) en IV, une par semaine, total : 5 injections (5 semaines de traitement).
- effets indésirables : réactions anaphylactiques sévères (commencer par une injection-test de 0,2 ml en IV).
- médicament de la phase lymphatico-sanguine de la THA à *Tr. br. rhodesiense*.

8.1.5. Le Nifurtimox (Lampit®)

C'est un médicament de la Maladie de Chagas au cours de laquelle il est prescrit par voie orale en phase aiguë à la dose de 10 à 12 mg/kg/j en 3 prises si le malade pèse moins de 40 kg, de 8 mg/kg/j s'il pèse plus de 40 kg, pendant 30 à 60 jours. Son efficacité est insuffisante en monothérapie dans la THA, d'où son emploi en association.

L'équipe de MSF/Epicentre a testé dans les conditions locales une association nifurtimox oral et éflornithine IV (NECT pour *Nifurtimox Eflornithine Combination Therapy*) dans la phase encéphalo-méningée de la THA à *Tr. brucei gambiense* en RDC. L'éflornithine est prescrite à la dose de 400 mg/kg toutes les 12 heures et pendant une durée de 7 jours et le nifurtimox à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours. Cette association permet la réduction des doses d'éflornithine et une durée plus courte du traitement. L'association nifurtimox - éflornithine figure sur la liste OMS des médicaments essentiels. Elle doit permettre d'attendre la découverte de nouvelles molécules.

8.1.6. Le fexinidazole

Le fexinidazole est un médicament découvert en 2005 par DNDi (Initiative Médicaments contre les maladies négligées), organisation de recherche et de développement indépendante à but non lucratif bénéficiant du soutien de plusieurs États européens et de donateurs privés, comme la Fondation Bill et Melinda Gates et Médecins Sans Frontières. Un accord de collaboration avait été conclu en 2009 entre DNDi et Sanofi qui a procédé au développement industriel et à l'enregistrement réglementaire, de la production. Le fexinidazole se présente sous la forme d'un simple comprimé, à prendre une fois par jour pendant 10 jours.

Il n'y a pas de différence notable d'efficacité entre le traitement par fexinidazole oral et l'association nifurtimox oral et éflornithine IV en ce qui concerne l'efficacité et les effets secondaires.

Le 28/11/2018, Sanofi et DnDi ont fait part de l'avis favorable du comité d'experts de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour sa distribution en Afrique dès 2019. Une AMM est autorisée en RDC depuis janvier 2019, pour la *T.b gambiense*. Sanofi et DNDi font don de ce médicament à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui est mis gratuitement à disposition des populations concernées.

Un bilan clinico-biologique impliquant éventuellement une ponction lombaire doit être réalisé. C'est le traitement de première intention pour les patients âgés de 6 ans ou plus. Il y a un risque accru de rechutes chez les patients à un stade avancé.

8.1.7. L'acoziborole

L'acoziborole est un nouveau traitement de la THA à *Tr. brucei gambiense*, toujours en expérimentation, unique en ce sens qu'il peut être administré par voie orale en une seule dose quel que soit le stade de la maladie. Il supprime le besoin d'un diagnostic complexe ou invasif. Il est en phase III/III en RDC et en Guinée. Il est administré à jeun en une dose unique de 960 mg (3 comprimés de 320 mg). Il a donné 95 à 100 % de guérison à 18 mois. L'acoziborole doit être étudié dans le traitement des sujets « séro-suspects », dont la sérologie est positive mais sans confirmation parasitologique. L'OMS recommande un essai en double aveugle contre placebo.

L'acoziborole pourrait ouvrir la possibilité d'une approche simple « dépister et traiter » : toute personne avec un test sérologique positif pourrait être traitée. : la maladie du sommeil serait alors en voie d'extinction.

8.2. Conduite pratique du traitement

8.2 3.1. Traitement de la THA à *Tr. brucei gambiense*

Une période préparatoire commune à tous les stades est nécessaire: il faut traiter notamment les infections parasitaires (paludisme, parasitoses intestinales...), les troubles nutritionnels et l'anémie sévère, les infections bactériennes et virales aiguës. Sont recommandées les mises sous antipaludéens, mébendazole, vitamine B, diclofénac (anti-inflammatoire non stéroïdien) et amoxicilline s'il existe une infection bactérienne.

Avant 2019, la pentamidine était le traitement de référence pour les stades 1 de la *T.b. gambiense* et l'association nifurtimox - éflornithine (NECT) le traitement de référence pour les stades 2.

En août 2019, l'OMS a publié des recommandations pour le traitement de la *T.b. gambiense* qui prennent désormais en compte l'âge et le poids des patients, ainsi que les signes cliniques de sévérité. Depuis, le fexinidazole est utilisé dans le traitement de la THA à *T.b. gambiense* au stade 1 ainsi qu'au stade 2 cliniquement non grave ou avec moins de 100 leucocytes/microL retrouvés à la ponction lombaire chez les sujets de plus de 6 ans et plus de 20 kg.

- l'association nifurtimox - éflornithine (NECT) est sûre, aussi efficace et mieux tolérée que l'éflornithine seule au stade 2 avec hospitalisation plus courte et nombre de perfusions limité. Le taux de mortalité hospitalière est inférieur à 0,5 %. Actuellement, le fexinidazole permet le traitement complet de la THA à *T. b. gambiense*.

Indications du fexinidazole (OMS, août 2019)

Un patient de plus de 6 ans et un poids ≥ 20 kg, sans signe clinique de sévérité, ni signe psychiatrique, peut recevoir un traitement par le fexinidazole, soit en hospitalisation, soit en ambulatoire selon l'adhérence au traitement et l'observance.

Les patients présentant une suspicion de signes cliniques de gravité ou un âge inférieur à 6 ans bénéficient d'une ponction lombaire.

- Si la PL retrouve moins de 100 leucocytes/microL et si le patient est âgé de plus de 6 ans, traitement par fexinidazole.
- Si la PL n'est pas réalisable ou si ≥ 100 leucocytes/microL, un traitement par NECT est préconisé.
- Chez l'enfant de moins de 6 ans, si la PL retrouve moins de 5 leucocytes/microL sans présence de trypanosome, un traitement par pentamidine est débuté. Si la PL retrouve entre 6 et 99 leucocytes/microL, traitement par NECT.

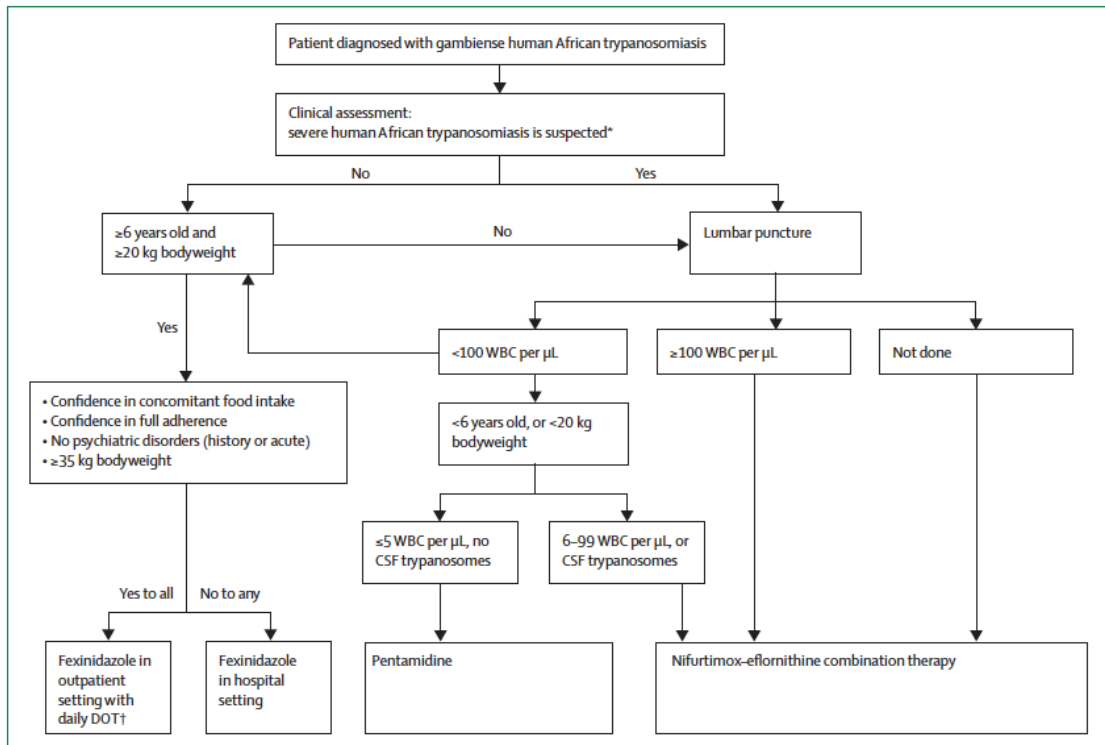


Figure: Algorithm of WHO guidelines for the management of patients with gambiense human African trypanosomiasis
WBC=white blood cell. CSF=cerebrospinal fluid. DOT=directly observed therapy. *Presence of any symptom or sign consistent with severe second-stage gambiense human African trypanosomiasis, described in the panel. †If the health facility has capacity for supervised administration in the outpatient setting.

Algorithme de prise en charge de la *T. b. gambiense* recommandé par l’OMS depuis 2019.

8.2 3.2. Traitement de la THA à *Tr. brucei rhodesiense*

La suramine est utilisée au stade 1.

Le traitement au stade 2 est le mélarsoprol.

L'éflornithine et le nifurtimox ne sont pas actifs contre *Tr. brucei rhodesiense*.

Tous ces médicaments (pentamidine, mélarsoprol, éflornithine, nifurtimox, suramine) sont fournis à l'usage exclusif de la THA sous forme de donation à l'OMS par les laboratoires Aventis et Bayer.

Après traitement, le suivi post-thérapeutique doit être assuré pendant deux ans, avec des visites tous les six mois, car des rechutes à long terme peuvent survenir.

9. Prophylaxie

Elle repose sur quatre objectifs

- la mise en place d'équipes mobiles pour un dépistage actif,
- le traitement systématique des malades,
- la lutte contre les glossines par les pièges à glossines, moyen rudimentaire, mais très actif,
- la protection individuelle contre les piqûres de glossines.

L'OMS apporte un soutien et une assistance technique aux programmes de lutte nationaux.

L'OMS a pour objectif d'éliminer le THA à *T. b. gambiense* à l'horizon 2030.

10 - Les trypanosomiase humaines atypiques

10.1 : La trypanosomiase à *Trypanosoma evansi* a été identifiée en 1880 chez le cheval et le chameau au Punjab en Inde. Elle est connue chez l'animal en Afrique, en Asie, en Amérique du sud sous le nom de *surra*. Le premier cas humain a été diagnostiqué en Inde

en 2004. La transmission se fait par des insectes hématophages ou par l'intermédiaire de plaies des mains lors de la délivrance d'un animal infecté (cas en Inde). La maladie se caractérise par des poussées fébriles. Il n'y a pas d'atteinte du LCR. Le diagnostic est parasitologique et biomoléculaire. Le traitement fait appel à la suramine (Germanine®) à la dose de 1 g IV par semaine x 5 semaines (20 mg/kg). Un foyer a été recensé en octobre 2000 chez des dromadaires d'élevage en France dans l'Aveyron.

10.1. La trypanosomiase à *Tr. lewisi*, est due à un parasite naturel du rat transmis par la puce. L'homme est un hôte accidentel avec une infection qui ne dure qu'un temps très court et ne nécessite pas de traitement. Cependant, chez des sujets immunodéprimés, ou fortement dénutris, ce parasite pourrait devenir opportuniste. Un déficit spécifique du facteur sérique trypanolytique, l'apolipoprotéine L1, a été évoqué. La prévalence des infections humaines semble largement sous-estimée en Afrique (corridor Abidjan-Lagos).

Références

- Ensemble d'auteurs. Maladie du sommeil : le renouveau. *Med. Trop.*, 2001, 61, 309-448
- Wery M. Trypanosomiasés africaines, maladie du sommeil. *Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses*, 8504 A-20, 2000, 20 p.
- Louis F.J., Simarro P.P., Lucas P. Maladie du sommeil : cent ans d'évolution des stratégies de lutte. *Bull. Soc. Path. Exot.* 2002, 95, 331-336.
- Dumas M., Bouteille B. La trypanosomiase humaine africaine : propos sur le traitement actuel et les perspectives. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2002, 95, 341-344.
- Simarro P.P., Louis F.J., Jannin J. Maladie du sommeil, maladie oubliée. Quelles conséquences sur le terrain. *Med. Trop.*, 2003, 63, 231-235.
- Louis F.J., Keiser J., Simarro P.P., Jannin J. L'éflornithine dans le traitement de la maladie du sommeil. *Med. Trop.*, 2003, 63, 559-563.
- Ensemble d'auteurs. Premier Congrès International de Brazzaville sur la mouche tsé-tsé et les trypanosomoses (23-25 mars 2004). *Med. Trop.*, 2004, 64, 115-126
- OMS. La trypanosomiase africaine ou la maladie du sommeil -aide-mémoire. *REH*, 2004, 79, 297-300.
- OMS. Nouvelle forme de trypanosomiase humaine en Inde. *REH*, 2005, 80, 62-63.
- OMS. Mise au point et évaluation de nouveaux tests de diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine. *REH*, 2006, 81, 59-60.
- OMS. Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil). Mise à jour épidémiologique. *REH*, 2006, 81, 71-80.
- Shekogar V.R. Short report: human trypanosomiasis caused by *Trypanosoma evansi* in a village in India: preliminary serologies survey of the local population. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2006, 75, 869-870.
- Louis F.J., Kohagne Tongue L., Eboo Eyenza V. Simarro P.P. Organisation d'une campagne de dépistage de la Trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambensae*. *Med. Trop.*, 2008, 68, 11-16.
- Courtioux B., Pervieux L., Bisser S., Bouteille B. Marqueurs du stade neurologique de la trypanosomiase humaine africaine : actualités et perspectives. *Med. Trop.*, 2008, 68, 17-23.
- D'Alessandro E. Médecins sans frontières (MSF) et la lutte contre la Maladie du Sommeil. De la brousse à l'espace sanitaire international. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2009, 102, 41-48...
- Vanhecke C., Guevart E., Ezzedine K. et coll. La trypanosomiase humaine africaine dans en facies épidémiologique de mangrove. Présentation, déterminants et prise en charge dans le contexte de la Guinée (2005 à 2007). *Pathologie Biologie*, 2010, 58, 110-116.
- OMS. La trypanosomiase africaine (maladie du sommeil). Aide-mémoire n° 259, octobre 2010.
- Kennedy P.G. Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *Lancet Neurol.*, 2013, 12, 186-194.
- Truc P., Nzoumbou-Boko R., Desquesnes M., Semballa S., Vincendeau P. Les trypanosomoses humaines atypiques. *Méd Santé Trop* 2014, 24,1-4.

- Nsiangani LN, Kaimbo, WA, Kaimbo D, Kazumba ML. Uvéite antérieure revenant une trypanosomiase humaine africaine : à propos d'un cas. *Med Santé Trop* 2016 ; 26 : 334-336.
- Watier-Grillot S, Herder S, Marie J-L et coll. Enquête sur l'infection du chien par *Trypanosoma* spp. au Gabon et implications épidémiologiques concernant la maladie du sommeil. *Med Santé Trop* 2016 ; 26 : 221-223.
- OMS. Centre des médias. Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil). Aide-mémoire n° 259. janvier 2017.
- Büscher P, Cecchi G, Jamonneau V, Priotto G. Human african trypanosomiasis. *Lancet* 2017; 390 : 2397-2409.
- Andjingbopou Y, Lenga A, Nzombou-Boko R et al. Situation épidémiologique de la trypanosomiase humaine africaine dans la commune de Blolo en République centrafricaine. *Bull Soc Pathol Exot* 2018 ; 111 : 12-16.
- Mesu VKBK, Kalonji WM, Bardonneau C et al. Oral flexinidazole for late-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a pivotal multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2018 ; 391 : 144-154.
- OMS. Rapport d'un comité d'experts de l'OMS. Trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance. N°984, 2013
- Bouteille B, Louis F-J, Buguet A. Trypanosomes africaines, maladie du sommeil. EMC – Maladies infectieuses 2014 ; 11(1) : 1-12 [Article 8-504-A-20).
- OMS. Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil). Principaux faits – 11 octobre 2019.
- M Kone et al. The complex health seeking pathway of a human African trypanosomiasis patient in Côte d'Ivoire underlines the need of setting up passive surveillance systems. *PLOS Neglected Tropical Diseases* <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008588> September 14, 2020.
- WHO interim guidelines for the treatment of gambiense human African trypanosomiasis. August 2019. WHO.
- A K Lindner et al. New WHO guidelines for treatment of gambiense human African trypanosomiasis including fexinidazole: substantial changes for clinical practice. www.thelancet.com/infection Vol 20 February 2020, e38-e46.
- Mesu VKBK, Kalonji WM, Bardonneau C et al. Oral flexinidazole for late-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis : a pivotal multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2018 ; 391 : 144-154.
- Bouteille B, Louis F-J, Buguet A. Trypanosomes africaines, maladie du sommeil. EMC – Maladies infectieuses 2021 ; 38(1) : 1-12 [Article 8-504-A-20).
- OMS. Élimination de la trypanosomiase humaine africaine comme problème de santé publique. *REH* 2022 ; 97 : 247-248.
- Kumeso VKB, Kalonji WM, Rembry S et al .Efficacy and safety of acoziborole in patients with human african trypanosomiasis caused by *Trypanosoma brucei gambiense* : a multicenter , open-label, single-arm, phase 2/3 trial. *Lancet inf dis* 2022.[doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00660-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00660-0)