

Trypanosomose Humaine Africaine (Maladie du sommeil)

**Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie
(ANOFEL)**

2014

Table des matières

Introduction.....	4
1. Les parasites.....	4
2. Les vecteurs et le cycle.....	5
3. Epidémiologie.....	6
4. Clinique.....	6
4.1. Forme d’Afrique de l’Ouest à T. b. gambiense.....	6
4.1.1. La phase lymphatico-sanguine.....	6
4.1.2. La phase méningo-encéphalique	7
4.2. Forme d’Afrique de l’Est à T. b. rhodesiense.....	8
5. Diagnostic biologique.....	8
5.1. Eléments d’orientation.....	8
5.2. Diagnostic indirect.....	8
5.3. Diagnostic direct.....	9
5.4. Diagnostic de phase.....	10
5.5. Suivi du traitement.....	10
6. Traitement.....	11
7. Prophylaxie.....	11

Objectifs ENC

- **Item 108. Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte :**
 - Diagnostiquer les troubles du sommeil du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte.
 - Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

- **Item 148. Méningites, méningoencéphalites chez l'adulte et l'enfant :**
 - Connaître l'épidémiologie des méningites et encéphalites chez l'adulte et l'enfant.
 - Diagnostiquer un purpura fulminans (voir item 328), une méningite, une méningoencéphalite.
 - Connaître les principaux agents infectieux responsables de méningites, de méningoencéphalites, d'abcès cérébraux.
 - Connaître la conduite à tenir dont le traitement en urgence face à un purpura fulminans, une suspicion de méningite ou de méningoencéphalite, au domicile, au cabinet médical et aux urgences hospitalières.
 - Hiérarchiser les examens complémentaires en cas de suspicion de méningite, de méningoencéphalite.
 - Interpréter le résultat d'un examen du liquide céphalorachidien.
 - Connaître le traitement de première intention d'une méningite communautaire présumée bactérienne.
 - Connaître les recommandations de la prophylaxie des infections à méningocoque dans l'entourage d'un cas de méningite à méningocoque.

- **Item 170. Pathologie infectieuse chez les migrants adultes et enfants :**
 - Diagnostiquer les pathologies infectieuses les plus fréquentes rencontrées chez les migrants.
 - Connaître les conseils d'hygiène et de prévention adaptés aux conditions de vie des migrants.

- **Item 171. Voyage en pays tropical de l'adulte et de l'enfant: conseils avant le départ, pathologies du retour: fièvre, diarrhée, manifestations cutanées :**
 - Connaître les conseils d'hygiène et de prévention adaptée, y compris la vaccination anti-amarile.
 - Connaître les principales causes de fièvre, diarrhée, de manifestations cutanées et de manifestations cutanées au retour d'un pays tropical.
 - Connaître les symptômes d'une dengue, d'une infection à chikungunya.

- **Item 173. Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant :**
 - Prescrire et surveiller un traitement anti-infectieux.

- **Item 216. Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant :**
 - Devant une ou des adénopathies superficielles, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

- **Item 338. État confusionnel et trouble de conscience chez l'adulte et chez l'enfant :**
 - Diagnostiquer un état confusionnel et un trouble de la conscience.
 - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge pré-hospitalière et hospitalière.

Introduction

La trypanosomose humaine africaine (THA) est une maladie parasitaire endémique touchant de nombreux pays de l'Afrique Subsaharienne.

Les parasites responsables sont des protozoaires sanguicoles, *Trypanosoma brucei gambiense* (*T. b. gambiense*) en Afrique de l'Ouest et Centrale et *T. b. rhodesiense* en Afrique de l'Est. Ils sont transmis à l'homme par un arthropode vecteur hématophage : la glossine ou mouche Tsé-Tsé.

A l'endroit de la piqûre se développe un chancre, réaction inflammatoire locale. Il précède une infection systémique d'abord lymphatico-sanguine (phase I), puis après passage du Trypanosome dans le système nerveux central, méningo-encéphalitique (phase II).

Un des signes neurologiques fréquent est la perturbation du cycle veille-sommeil, d'où le nom de maladie du sommeil autrefois donné à la THA. En zone d'endémie, tout signe neurologique doit faire penser à l'éventualité d'une THA.

L'évolution est le plus souvent mortelle en l'absence de traitement. Celui-ci repose sur des médicaments toxiques : Pentamidine en phase I et Arsobal (un dérivé de l'arsenic en phase II). C'est dire l'intérêt d'un diagnostic précoce associé à la lutte contre les vecteurs (piégeage), réalisé par des équipes mobiles dans les foyers de THA en Afrique. L'abandon de ces programmes de lutte, les guerres, le désintérêt général, ont entraîné une recrudescence de la maladie, actuellement considérée comme une affection réémergente, posant un problème de santé publique dans quelques pays d'Afrique subsaharienne. Peu de cas importés et de voyageurs contaminés en zone d'endémie sont observés en Europe.

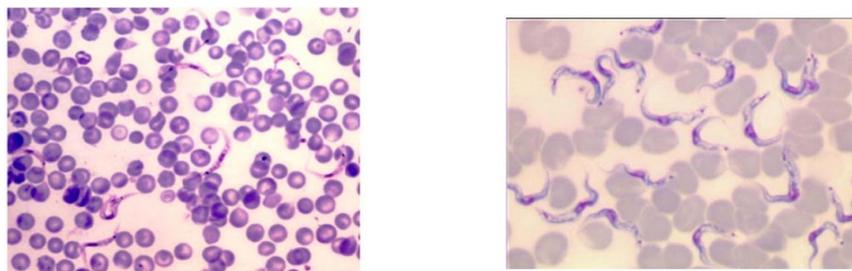
1. Les parasites

Les trypanosomes sont des protozoaires flagellés fusiformes, mis en évidence dans le sang, les ganglions, le liquide céphalo-rachidien. Ils sont très mobiles à l'état frais.

La coloration permet de visualiser un noyau central et un point postérieur à côté duquel part le flagelle (d'où son nom « kinétoplaste », alors qu'il s'agit d'ADN mitochondrial).

Le flagelle part vers l'avant, soulevant la membrane ondulante et constitue la partie antérieure du trypanosome. Leur taille varie de 12 à 42 µm de long sur 1,5 à 3,5 µm de large.

Figure 1 : Frottis de sang (MGG)

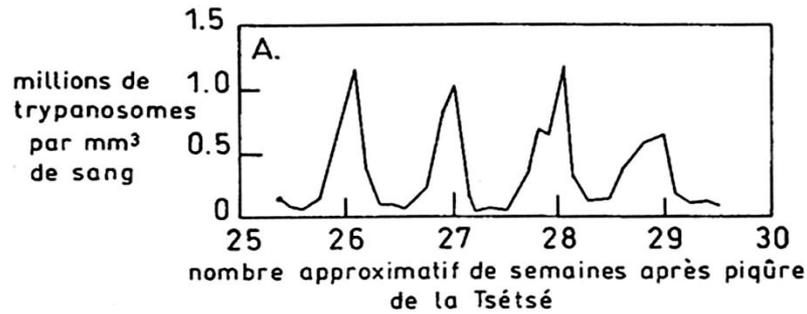


(P. Vincendeau)

T. b. gambiense, et *T. b. rhodesiense*, qui est retrouvé en Afrique de l'Est, sont indistinguables morphologiquement. Des techniques de biologie moléculaire permettent de les différencier.

Fait capital, les trypanosomes sont recouverts d'une glycoprotéine de surface variable. Le remplacement d'une glycoprotéine de surface par une autre antigéniquement différente, entraîne le phénomène de variation antigénique. Chez l'homme infecté, des vagues de parasitémies se succèdent, chacune correspondant à un variant antigénique.

Figure 2 : Vagues de parasitémies



(P. Vincendeau)

L'organisme élabore des réponses immunitaires spécifiques malheureusement inefficaces contre un parasite qui lui échappe. Cette variation antigénique handicape considérablement la réalisation d'un vaccin. De plus, cette glycoprotéine de surface induit la production excessive et prolongée de cytokines (TNF- α , IL-1) favorisant une inflammation chronique et persistante, et, probablement, l'apparition d'auto-anticorps.

2. Les vecteurs et le cycle

Les mouches tsé-tsé sont des diptères du genre *Glossina*.

Figure 3 : *Glossina* sp. Adulte



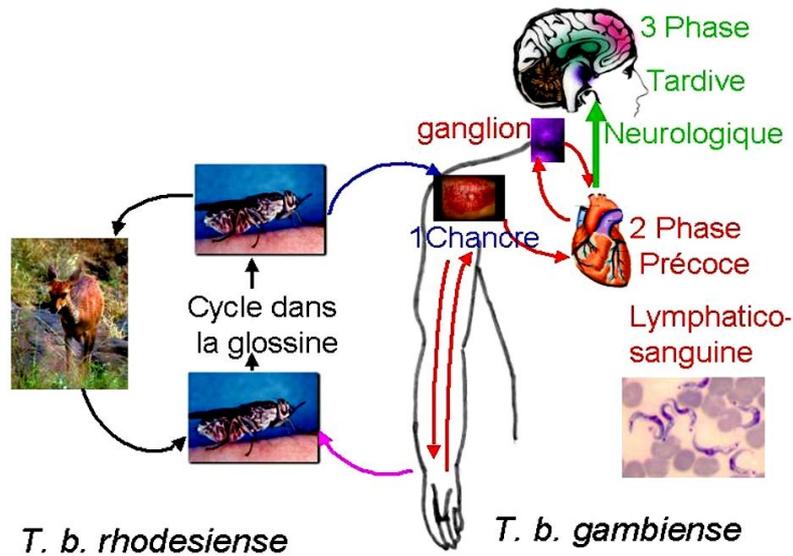
Il existe un grand nombre d'espèces et de sous espèces. Les espèces hygrophiles (*Glossina palpalis*), vectrices de *T. b. gambiense*, vivent dans les forêts et près de l'eau, alors que les espèces xérophiles (*G. morsitans*), vectrices de *T. b. rhodesiense*, vivent dans les savanes.

Après piqûre d'un homme infecté les trypanosomes se retrouvent dans le tube digestif de la glossine. Après un cycle d'environ 20 jours, ils vont se localiser dans les glandes salivaires, ce qui va rendre la prochaine piqûre infectante.

Figure 4 : *Glossina* en position de piqûre



Figure 5 : Cycle des trypanosomes



3. Epidémiologie

T. b. gambiense serait spécifique à l'homme, tandis que *T. b. rhodesiense* est également parasite d'animaux sauvages. Le dépistage des sujets porteurs et leur traitement en Afrique de l'Ouest et Centrale diminuent de façon efficace le réservoir de parasites.

Il existe des souches de *T. b. gambiense* qui diffèrent pour leur pouvoir pathogène.

La trypanosomose humaine africaine existe en foyers limités, en Afrique de l'Ouest et centrale (République démocratique du Congo, Angola, République Centrafricaine, Tchad, Côte d'Ivoire, Sierra Léone...) pour *T. b. gambiense* et en Afrique de l'Est pour *T. b. rhodesiense*, liés à des facteurs propres aux glossines (température, humidité, végétation) et à leur répartition. La modification de leur biotope comme la déforestation, peut avoir des répercussions sur l'épidémiologie de la THA.

4. Clinique

4.1. Forme d'Afrique de l'Ouest à *T. b. gambiense*

Après piqûre infectante, une réaction inflammatoire locale se développe, le **chancre d'inoculation**, parfois accompagné d'une adénopathie satellite.

Figure 6 : Trypanosomose humaine africaine - trypanome ou chancre d'inoculation



4.1.1. La phase lymphatico-sanguine

Après une incubation pouvant durer de quelques jours à quelques années, la maladie diffuse à tout l'organisme par voie lymphatico-sanguine. La fièvre d'évolution « anarchique » est le symptôme le plus

constant.

Des céphalées et une asthénie sont souvent associées.

Des adénopathies précoces, indolores, mobiles, souvent peu volumineuses touchent les ganglions cervicaux et sus-claviculaires.

Figure 7 : Trypanosomose humaine africaine - adénopathies cervicales



L'hépatosplénomégalie est modérée.

Le prurit est le signe cutané le plus fréquent. Les oedèmes de la face donnent un aspect lunaire très évocateur.

Les éruptions cutanées, appelées trypanides, sont peu visibles sur peau foncée. Il s'agit d'éruptions polycycliques, érythémateuses, sur le tronc et les racines des membres, inconstantes et fugaces.

Des troubles cardiovasculaires, palpitations, précordialgies existent également.

A ce stade, des signes neurologiques peuvent déjà être présents : troubles de l'humeur, de l'appétit, du comportement, paresthésies, hyperesthésie profonde, troubles de la libido.

4.1.2. La phase méningo-encéphalique

Elle survient après un délai très variable. Les signes neurologiques passent au premier plan.

Troubles sensitifs, syndrome acroparesthésique avec douleurs musculaires et osseuses profondes, objectivé par le "signe de la clef de Kérandel" (vive douleur en tournant une clef dans la serrure), troubles de la sensibilité superficielle (dysesthésies, fourmillement).

Troubles du sommeil, disparition du rythme circadien, alternance d'insomnies et de somnolences paroxystiques.

Figure 8 : Trouble du sommeil



Troubles psychiques, troubles du comportement, de l'humeur, onirisme exagéré, hallucinations, exubérance, réalisation d'actes répréhensibles.

Troubles métaboliques et diencéphaliques ; boulimie, polydipsie, frilosité, impuissance, aménorrhée.

Troubles moteurs d'apparition plus tardive, impotence fonctionnelle, mouvements anormaux : tremblements, mouvements choréoathétosiques, mouvements de succion. Troubles cérébelleux avec phénomènes d'incoordination motrice, réflexes anormaux péri-oraux.

Evolution

Elle aboutit à un état grabataire cachectique.

Figure 9 : Etat grabataire cachectique



Le malade décharné, léthargique sombre dans le coma d'évolution fatale. Des infections, des complications rénales et cardiovasculaires peuvent hâter la fin.

4.2. Forme d'Afrique de l'Est à *T. b. rhodesiense*

La THA à *T. b. rhodesiense* possède un caractère **plus aigu et plus sévère**. Fièvre, trypanides, troubles cardiaques et hépatiques sont précoces, l'évolution rapide vers la mort, en trois à six mois, ne permet pas l'apparition d'une phase méningo-encéphalique.

5. Diagnostic biologique

Le diagnostic de la THA est avant tout biologique.

Il faut mettre en évidence le parasite (diagnostic de certitude), établir la phase de la maladie (phase lymphatico-sanguine ou méningo-encéphalique), ce qui oriente le traitement, et permet d'apprécier son efficacité.

Les difficultés du diagnostic sont nombreuses :

- Faible nombre de parasites au niveau du prélèvement
- Manque de sensibilité des techniques réalisables sur le terrain
- Utilisation pour les techniques sérologiques de dépistage de trypanosomes présentant des antigènes peu ou mal reconnus par les sérums de certains malades.

5.1. Eléments d'orientation

Hémogramme : anémie, hyperleucocytose avec monocytose et plasmocytose (cellules de Mott)

Protidogramme : hyperprotidémie avec hypoalbuminémie et hypergammaglobulinémie liée à une élévation considérable des IgM sériques (4 à 20 pour la normale). En zone d'endémie, cette augmentation des IgM est un signe de forte présomption et incite à la répétition des examens parasitologiques.

Le contexte inflammatoire de la maladie peut également être objectivé par l'augmentation de la VS, de la CRP, des cytokines proinflammatoires.

5.2. Diagnostic indirect

- Le test d'agglutination des trypanosomes (CATT) utilise des trypanosomes fixés et colorés. Facile à réaliser et fiable, c'est le premier examen réalisé lors des prospections sur le terrain, entraînant la recherche de trypanosomes dans le sang et les ganglions.

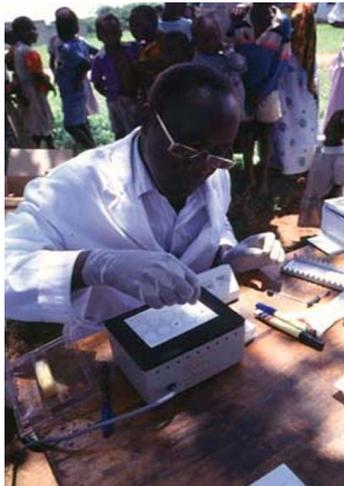
Figure 10 : Enregistrement des habitants



Figure 11 : Prélèvement de sang au doigt



Figure 12 : Sérologie sur sang total (test d'agglutination des trypanosomes sur une carte)



- L'immunofluorescence indirecte (IFI) est également très pratiquée. Elle exige un titre élevé pour exclure la réaction croisée avec les autres agents pathogènes.
- Des techniques d'hémagglutination ou immunoenzymatiques sont également réalisées.

5.3. Diagnostic direct

Le trypanosome se recherche dans le sang, les ganglions, le LCR.

L'examen de sang se fait à l'état frais entre lame et lamelle, et après différentes techniques d'enrichissement :

- centrifugation en tube capillaire hépariné (très utilisé sur le terrain),
- centrifugation après lyse des hématies ou leucoconcentration,
- Filtration sur colonne échangeuse d'ions (DEAE cellulose). Les trypanosomes seuls éléments du sang à passer à travers la colonne, sont recueillis dans un tube. Sur le terrain, des mini-colonnes sont utilisées.

Figure 13 : Technique de concentration des trypanosomes (minicolonne de DEAE cellulose dans une seringue)



Figure 14 : Observation des trypanosomes au microscope



D'autres techniques sont plus rarement employées : mise en culture sur milieux spéciaux, inoculation à l'animal.

5.4. Diagnostic de phase

Il est capital pour permettre le choix du traitement et nécessite la réalisation d'une ponction lombaire.

Figure 15 : Réalisation d'une ponction lombaire



Dans le LCR, la présence de trypanosomes (après éventuel enrichissement par centrifugation), le nombre de cellules, les anticorps, le taux d'IgM sont recherchés. La présence de trypanosomes dans le liquide cébrospinal signe le passage en seconde phase.

Un taux élevé d'IgM, une numération des leucocytes supérieure à $5/\text{mm}^3$, sont également considérés comme marqueurs de la phase neurologique.

5.5. Suivi du traitement

L'efficacité du traitement sera évaluée dans le sang et le LCR, sur la disparition des trypanosomes, la décroissance régulière du taux des anticorps, la normalisation des paramètres biochimiques. Le suivi doit être assuré sur une période de 2 ans.

6. Traitement

Il est long, très toxique, difficile à mettre en œuvre, et réservé à des équipes spécialisées. De plus, des résistances au traitement existent.

En phase lymphatico-sanguine, l'iséthionate de Pentamidine (PENTACARINAT®) est utilisée dans le cas d'une atteinte par *T. b. gambiense* et la suramine sodique (GERMANINE®) avec *T. b. rhodesiense*.

En phase neurologique, un dérivé de l'arsenic le Mélsarsopol (ARSOBAL®), qui passe la barrière méningo-encéphalique, est très efficace. Sa toxicité est considérable (environ 5% d'encéphalopathie arsenicale, le plus souvent mortelle).

Le difluorométhyl-ornithine (DFMO) (EFLORNITHINE®), pour les échecs au traitement par l'Arsobal, est d'utilisation délicate sur le terrain. Il est inactif sur *T. b. rhodesiense*.

La combinaison de l'éflornithine et du nifurtimox (LAMPIT®) connue sous le nom de NECT (Nifurtimox-Eflornithine Combination Therapy), constitue aujourd'hui le traitement de première ligne recommandé par l'OMS pour l'infection à *T. b. gambiense*.

Figure 16 : Traitement



(P. Vincendeau)

7. Prophylaxie

La lutte contre les vecteurs utilise des pièges et des écrans de couleur bien choisie (bleue, noire), imprégnés de d'insecticides photostables (pyréthrinoïdes).

Figure 17 : Piège à glossines



Le dépistage et le traitement des sujets atteints limitent le réservoir à *T. b. gambiense*.

Des approches vaccinales, utilisant des antigènes constants de trypanosomes, sont en cours d'étude.

Points essentiels

- Une fièvre rebelle, une lésion cutanée, une adénopathie cervicale, chez un sujet ayant séjourné en zone d'endémie, doivent faire suspecter une trypanosomiase humaine africaine.
- Tout signe neurologique clinique ou biologique chez un sujet ayant séjourné en zone d'endémie doit faire suspecter une trypanosomiase humaine africaine au stade méningo-encéphalitique
- Le diagnostic rapide de phase est indispensable pour le choix du traitement.