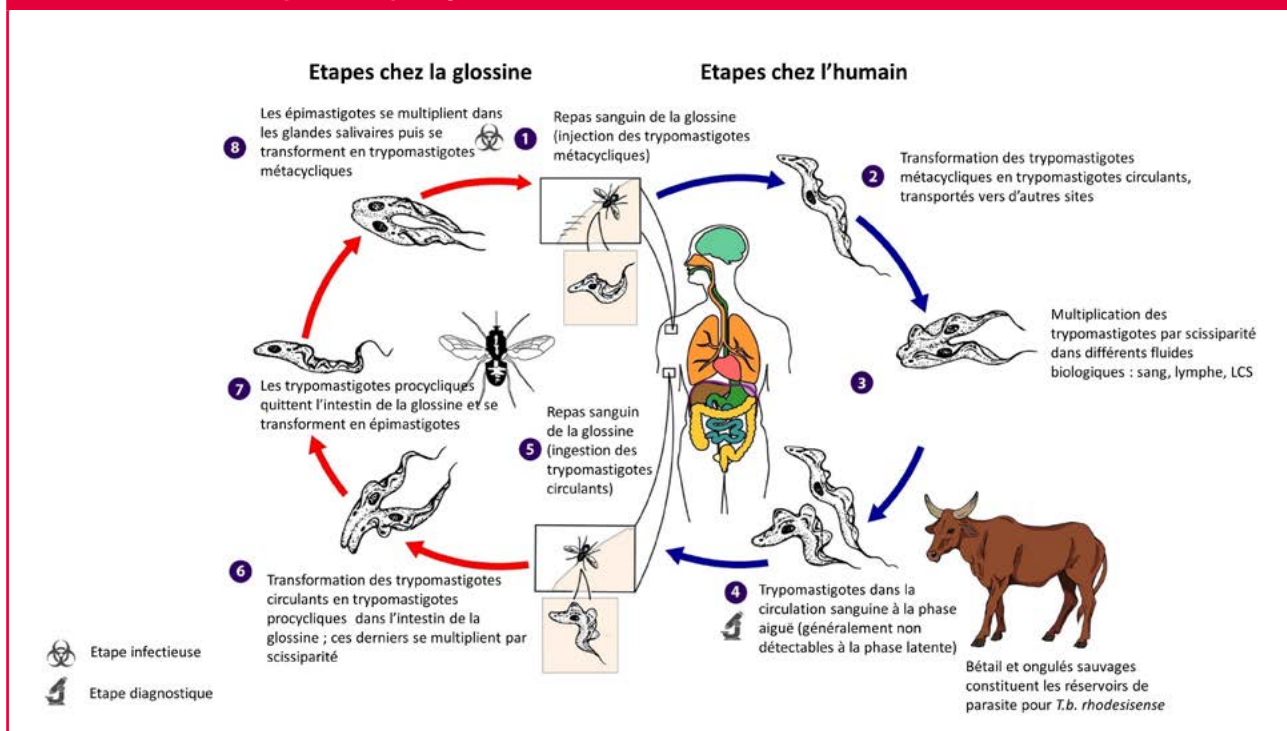


# Trypanosomose humaine africaine

La maladie du sommeil (trypanosomose humaine africaine, THA) rend compte de l'infection par les deux sous-espèces du protozoaire sanguicole *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma brucei gambiense* (*T.b. gambiense*) et *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*T.b. rhodesiense*), transmises par la piqûre de la mouche tsé-tsé ou glossine hématophage (figure 1 et photo 1). Elle fait partie des Maladies Tropicales Négligées (MTN) (voir le chapitre « Santé mondiale. Maladies tropicales négligées »).

**Figure 1. Cycle parasitaire de la maladie du sommeil** (Source CDC)



**Photo 1. Glossine hématophage**

(Source/licence : International Atomic Energy Agency, CC BY-SA 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>,  
via Wikimedia Commons)





## 2. Physiopathologie

Après l'inoculation, les trypanosomes se multiplient dans le sang et la lymphe. L'histoire naturelle de la maladie évolue en deux phases, d'abord lymphatico-sanguine (LS) ou stade 1 puis méningo-encéphalique (ME) ou stade 2. Dans le premier stade, la lyse parasitaire entraîne la libération de métabolites antigéniques et de complexes immuns qui induisent des lésions inflammatoires disséminées (cutanées et viscérales) avec vascularite et une immunosuppression cellulaire. Au cours du second stade, le parasite (photo 2) franchit la barrière hémato-méningée, réalisant une méningo-encéphalite mésoenchymateuse péri-vasculaire, puis une leuco-[encéphalite](#) démyélinisante auto-immune terminale.

Photo 2. Trypanosome



## 3. Clinique

### 3.1. Phase lymphatico-sanguine

Les signes cliniques sont rares avec *T.b. gambiense* groupe I. Le tableau clinique est beaucoup plus brutal et bruyant avec *T.b. rhodesiense* et *T.b. gambiense* groupe II, qui réalisent un syndrome infectieux sévère. Dans ce cas, la transition entre la phase LS et la phase ME est souvent peu marquée. La différence d'expression clinique selon la sous-espèce semble moins marquée dans les cas d'importation chez lesquels la prédominance de formes bruyantes et sévères est rapportée.

Les symptômes sont non spécifiques :

- [fièvre](#) irrégulière (autour de 38 °C), altération modérée de l'état général ;
- lésion d'inoculation, le trypanome (photo 3), exprimé par une lésion papuleuse érythémateuse évoluant volontiers vers une ulcération (fréquemment retrouvé avec *T.b. rhodesiense*) et passant souvent inaperçu, œdème facial, trypanides (10 à 20 % des cas) qui réalisent des placards érythémateux polycycliques du tronc et de la racine des membres (photo 4), prurit diffus parfois féroce ;
- [adénopathies](#), le plus souvent cervicales postérieures, mobiles, indolores, de petite taille, de consistance élastique et n'évoluant pas vers la suppuration (photo 5) ;
- autres symptômes : hépatomégalie, [splénomégalie](#), rarement ictère, palpitations, inversion du cycle nyctéméral parfois déjà observée à ce stade, troubles du comportement ou de l'humeur (anxiété, agitation, dépression), céphalées rebelles, vertiges. L'examen recherche un tremblement ou un réflexe archaïque palmo-mentonnier et des signes de polarisation cérébrale débutante.

**Photo 3. Trypanome (chancre d'inoculation)**



**Photo 4. Trypanides**



**Photo 5. Adénopathie cervicale ponctionnée**



### **3.2. Phase méningo-encéphalique ou de polarisation cérébrale**

Elle associe de nombreux symptômes :

- troubles sensitifs bruyants : paresthésies, hypo- ou hyperesthésie cutanée et profonde (musculaire et osseuse), crampes, névralgies ;
- troubles moteurs, plus rares : tremblements, mouvements choréo-athétosiques, syndrome cérébelleux ;
- troubles réflexes : hyporéflexie ostéo-tendineuse, réflexes archaïques ;
- convulsions, syndrome pyramidal, rares formes hémiplegiques ;
- troubles psychiques : apathie, irritabilité, anorexie, impuissance ;
- troubles de la thermo-régulation, perturbation du cycle veille-sommeil.

Les troubles du sommeil se majorent progressivement, aboutissant à une hébétude permanente.

L'évolution se fait en quelques années vers une cachexie et le décès survient, parfois précipité par des infections intercurrentes. Elle est beaucoup plus rapide avec *T.b. rhodesiense* et *T.b. gambiense* groupe II, pour lesquels le décès survient souvent avant le stade sommeilleux.

## 4. Diagnostic

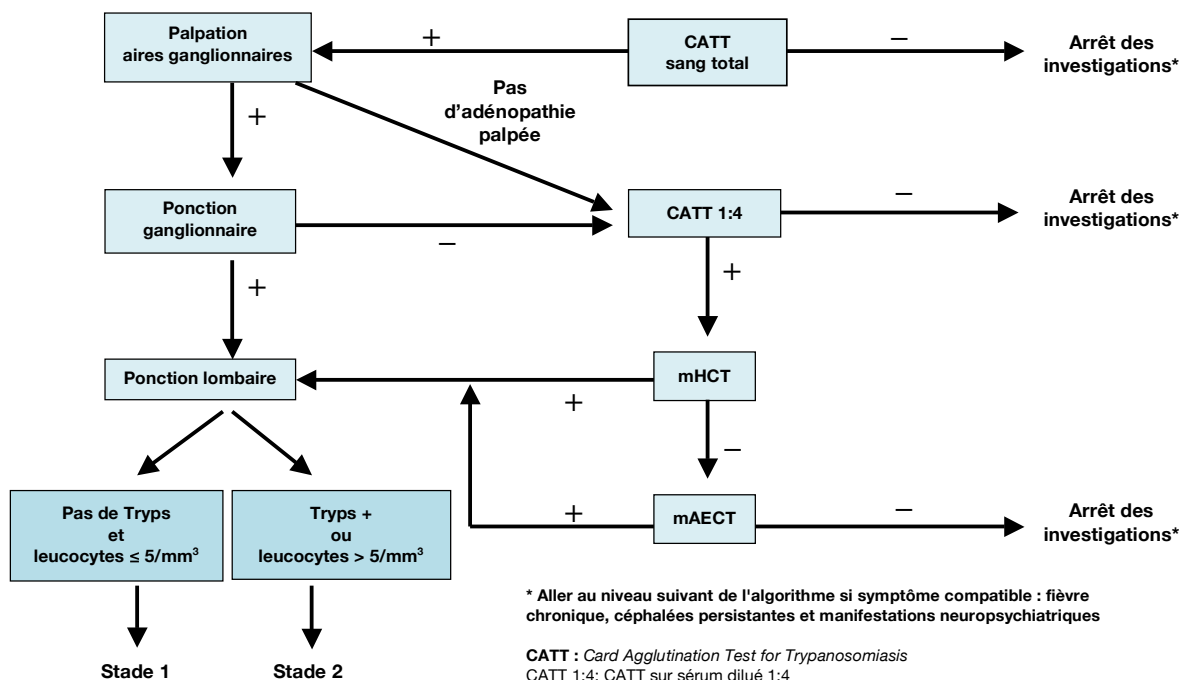
### 4.1. Présomption

Hémogramme : anémie inflammatoire, hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire, plasmocytose et cellules de Mott, thrombopénie. La vitesse de sédimentation est très élevée (> 100 mm à la première heure) et les autres marqueurs de l'inflammation sont perturbés. L'électrophorèse des protéides montre une hyperprotidémie avec une élévation polyclonale des immunoglobulines, plus particulièrement aux dépens des IgM. Une atteinte hépatique est parfois notée (cytolyse, cholestase).

### 4.2. Certitude

Le diagnostic direct repose sur la mise en évidence des trypanosomes sur un frottis (avec ou sans centrifugation) sanguin, ganglionnaire ou médullaire au cours des premières semaines de la maladie, puis dans le liquide cérébro-spinal (LCS). Des méthodes de concentration permettent de sensibiliser la recherche de trypanosomes circulants : micro *Haematocrit Centrifugation Technique* (mHCT) et *miniature Anion Exchange Centrifugation Technique* (mAECT). La sérologie fait appel à différentes techniques de performances inégales (faux-positifs et faux-négatifs possibles) : agglutination directe (*Card Agglutination Test for Trypanomiasis*, CATT), ELISA, immunofluorescence indirecte, hémagglutination, trypanolyse. Ces méthodes sont utilisées sur le terrain à différents niveaux d'algorithme de décision diagnostique (exemple figure 3). De nouveaux tests rapides immunochromatographiques sont désormais disponibles ; leurs performances diagnostiques en font une alternative crédible et de maniement plus aisé que le CATT pour le dépistage et le diagnostic de première ligne.

**Figure 3. Algorithme de diagnostic de la trypanosomose humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambiense*** (Médecins sans Frontières)





### 4.3. Extension

Le diagnostic d'atteinte cérébrale (stade 2) repose sur l'examen du LCS : présence de trypanosomes ou leucocytose  $> 5/\text{mm}^3$  (interprétation controversée du seuil de  $6-10/\text{mm}^3$ ). Ces anomalies peuvent être associées à une protéinorachie  $> 0,40 \text{ g/L}$  et à des IgM augmentées. L'électroencéphalogramme (aspects pseudo-périodiques) et l'imagerie cérébrale, si elle est disponible (tomodensitométrie et surtout imagerie par résonance magnétique (IRM)), confirment l'encéphalite.

## 5. Traitement

Depuis le 15 juillet 2001, tous les patients bénéficient d'un traitement gratuit dans le cadre d'une dotation. Tous les médicaments sont disponibles à l'OMS (Department of Control of Neglected Tropical Diseases - World Health Organization ; Dr Jose Ramon Franco, Tél. : +41 22 791 3313, e-mail : francoj@who.int ; Dr Gerardo Priotto, Tél. : +41 22 791 1375 priottog@who.int).

### 5.1. Produits trypanocides

- Pentamidine, sous forme d'iséthionate de pentamidine en ampoules de 300 mg à diluer dans 3 mL d'eau pour injection ( $100 \text{ mg/mL}$ ) ou en ampoules de 200 mg. Il s'agit du trypanocide prescrit dans le cadre du stade 1 de l'infection par *T.b. gambiense*. Le traitement comporte une injection intramusculaire (ou si possible une perfusion intraveineuse sur 2 heures, pour améliorer la tolérance) quotidienne à la dose de  $4 \text{ mg/kg/jour}$  pendant 7 à 10 jours. Les effets secondaires sont fréquents : douleur, nécrose au point d'injection intramusculaire, hypotension, douleurs thoraciques ou abdominales, nausées, vertiges survenant après l'administration, toxicité rénale, hypoglycémie et pancréatite. La pentamidine tend à être remplacée dans cette indication par le fexinidazole chez les individus âgés d'au moins 6 ans et pesant au moins 20 kg.
- Suramine sodique, en ampoules de 1 g pour administration par voie intraveineuse, à la posologie de  $20 \text{ mg/kg}$  une fois par semaine pendant cinq semaines, sans dépasser 1 g par injection et une dose totale cumulée de  $200 \text{ mg/kg}$ . Il s'agit du trypanocide prescrit dans le cadre du stade 1 de l'infection par *T.b. rhodesiense*. Les effets indésirables sont fréquents : urticaire, nausées, vomissements, syncope, fièvre, photophobie ou larmolement. Une toxicité rénale, hématologique ou cutanée, est exceptionnelle.
- Mélarsoprol, en ampoules de 5 mL de solution à 3,6 % ( $5 \text{ mL} = 180 \text{ mg}$ ), par voie intraveineuse stricte, à la posologie de  $3,6 \text{ mg/kg/jour}$  (ou  $1 \text{ mL}/10 \text{ kg/jour}$ ) sans dépasser une ampoule par jour, en deux à quatre séries de trois ou quatre injections (chaque série étant séparée d'au moins une semaine de la suivante). Le protocole de référence (NeuJean) adaptant le nombre de séries à la cellulorachie n'est plus utilisé. Certains experts ont proposé des associations en faisant précéder le mélarsoprol par un produit actif sur le compartiment vasculaire (pentamidine ou suramine), d'autres préconisent le traitement par mélarsoprol d'emblée à dose constante de  $3,6 \text{ mg/kg}$ , sauf les deux premières injections ( $1,2 \text{ mg}$  et  $2,4 \text{ mg/kg}$ ). Des arguments pharmacocinétiques (demi-vie plasmatique moyenne de 35 heures) ont inféré la suppression des périodes de repos en vue du maintien de taux plasmatiques efficaces tout en diminuant les doses et la durée du traitement (par exemple,  $2,2 \text{ mg/kg/jour}$ , 10 jours). Cette attitude n'a pas été validée car la toxicité n'apparaît néanmoins pas modifiée. Une corticothérapie brève (prednisone  $1 \text{ mg/kg/jour}$ , 3 à 5 jours) est classiquement préconisée au début de chaque cure pour prévenir les manifestations d'intolérance [malaise général, fièvre, hypersensibilité cutanée, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)] bien que son intérêt ne soit pas démontré. La perfusion doit être surveillée (risque de phlébite). La survenue d'une toxicité (cytopénies, hépatite, névrite et surtout encéphalite) impose l'arrêt du traitement. L'encéphalopathie arsenicale est la complication la plus redoutée. Elle survient dans environ 10 % des cas, 6 à 14 jours après le début du traitement, et réalise un tableau brutal associant de façon variable des convulsions, un coma et des troubles psychiatriques. Sa pathogénie est discutée et son évolution est souvent mortelle en l'absence de prise en charge médicale appropriée. Dans le traitement du stade 2 de la THA à *T.b. gambiense*, le mélarsoprol a été progressivement remplacé par l'éflornithine, en monothérapie puis en association avec le nifurtimox. Le mélarsoprol demeure le seul trypanocide utilisé au cours du stade 2 de la THA à *T.b. rhodesiense*.
- Eflornithine ( $\alpha$ -difluorométhylornithine, DFMO), administré respectivement à la dose de  $400 \text{ mg/kg/jour}$  chez l'adulte ou  $600 \text{ mg/kg/jour}$  chez l'enfant, répartis en quatre injections quotidiennes pendant 14 jours en monothérapie ou en deux injections quotidiennes pendant 7 jours en association au nifurtimox. La tolérance est bonne mais une toxicité hématologique (cytopénies), digestive (diarrhée, vomissements), ainsi qu'une fièvre et

des convulsions sont possibles. L'éflornithine est active à tous les stades de l'infection par *T.b. gambiense* mais inefficace sur *T.b. rhodesiense*.

- Nifurtimox, présenté en comprimés à 120 mg. La posologie est de 15 mg/kg/jour pour l'adulte (21 mg/kg/jour pour l'enfant) répartis en trois prises quotidiennes pendant 14 à 21 jours. Ce produit est indiqué hors AMM dans les stades de polarisation cérébrale des infections à *T.b. gambiense* résistantes au méflorsoprol. Son utilisation en association avec l'éflornithine a permis la construction de schémas courts et simplifiés. Cette combinaison est, depuis 2009, recommandée comme le traitement de première ligne du stade 2 de la THA à *T.b. gambiense*. Elle n'est pas évaluée pour *T.b. rhodesiense*.
- Le fexinidazole est un nouveau nitro-imidazolé dont l'administration quotidienne par voie orale est susceptible de faciliter l'accès au traitement dans les zones d'endémie. La prise doit être obligatoirement accompagnée d'un bol alimentaire tandis que la consommation concomitante d'alcool est à proscrire (effet antabuse). Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées et vomissements, asthénie, anorexie, céphalées, insomnie, tremblements, sensations vertigineuses. De façon plus exceptionnelle, des manifestations neuropsychiatriques, un allongement de l'intervalle QTc ou une neutropénie peuvent survenir et justifient des précautions d'emploi ou le choix d'un schéma thérapeutique alternatif chez les patients présentant des prédispositions. Lorsque les conditions de sa prescription sont respectées (dosage, durée du traitement, prise alimentaire concomitante, observance), son efficacité pour le traitement de l'infection à *T.b. gambiense* est équivalente à celle de la pentamidine au stade 1 et à celle de la combinaison thérapeutique nifurtimox + eflornithine (CTNE) au stade 2 non sévère. Son efficacité sur l'infection à *T.b. rhodesiense* est en cours d'évaluation. Le schéma thérapeutique comporte une dose de charge de 1 800 mg en une prise par jour pendant 4 jours suivis de 1 200 mg en une prise par jour pendant 6 jours chez l'individu pesant au moins 35 kg ; ou 1 200 mg par jour pendant 4 jours suivis de 600 mg par jour pendant 6 jours chez l'individu pesant de 20 à 34 kg. Chez les sujets d'âge inférieur à 6 ans, de poids corporel inférieur à 20 kg ou encore lorsque les conditions d'emploi du fexinidazole ne sont pas réunies (prise alimentaire obligatoire, traitement supervisé), la pentamidine (stade 1) ou la CTNE (stade 2 non sévère) restent indiquées.
- Perspectives thérapeutiques : l'acoziborole (SCYX-7158), premier représentant de la classe des benzoxaboles, a fait l'objet d'un essai de phase 2/3 en République Démocratique du Congo (RDC) et en Centrafrique (résultats non encore publiés). Il s'agit d'un candidat prometteur pour le traitement oral en dose unique des deux stades de la maladie.

## 5.2. Indications thérapeutiques (tableau 1)

Le choix du schéma thérapeutique est le résultat d'un processus d'évaluation clinico-biologique comprenant deux étapes. La première, obligatoire quelle que soit la sous-espèce en cause, consiste en un examen clinique approfondi qui s'attache notamment à rechercher des signes évocateurs d'une atteinte du système nerveux central. La seconde étape consiste en la réalisation d'une ponction lombaire afin d'affiner l'évaluation de la sévérité de la maladie et de distinguer le stade 1 (phase lymphatico-sanguine) du stade 2 (phase méningo-encéphalitique). Dans le cas de la THA à *T.b. gambiense*, la réalisation d'une ponction lombaire n'est plus recommandée de manière systématique, sous réserve de l'absence de signes et symptômes évocateurs d'un stade 2 sévère (confusion, troubles du comportement, logorrhée, anxiété, ataxie, tremblements, déficit moteur, troubles de l'élocution, troubles de la marche, mouvements anormaux, convulsions). Dans ce dernier cas, elle permet la distinction entre un stade 2 non sévère (leucorachie < 100 / $\mu$ L) et un stade 2 sévère (leucorachie  $\geq$  100 / $\mu$ L). Ce nouvel algorithme de prise en charge a été introduit par la version 2019 des lignes directrices de l'OMS pour la prise en charge de la THA, faisant suite aux résultats des essais cliniques évaluant les stratégies thérapeutiques à base de fexinidazole. Cette évolution s'inscrit dans une démarche globale visant à faciliter l'accès au traitement des populations vivant en zone d'endémie de THA. La réalisation systématique d'une ponction lombaire reste toutefois indispensable en cas d'infection à *T.b. rhodesiense*.

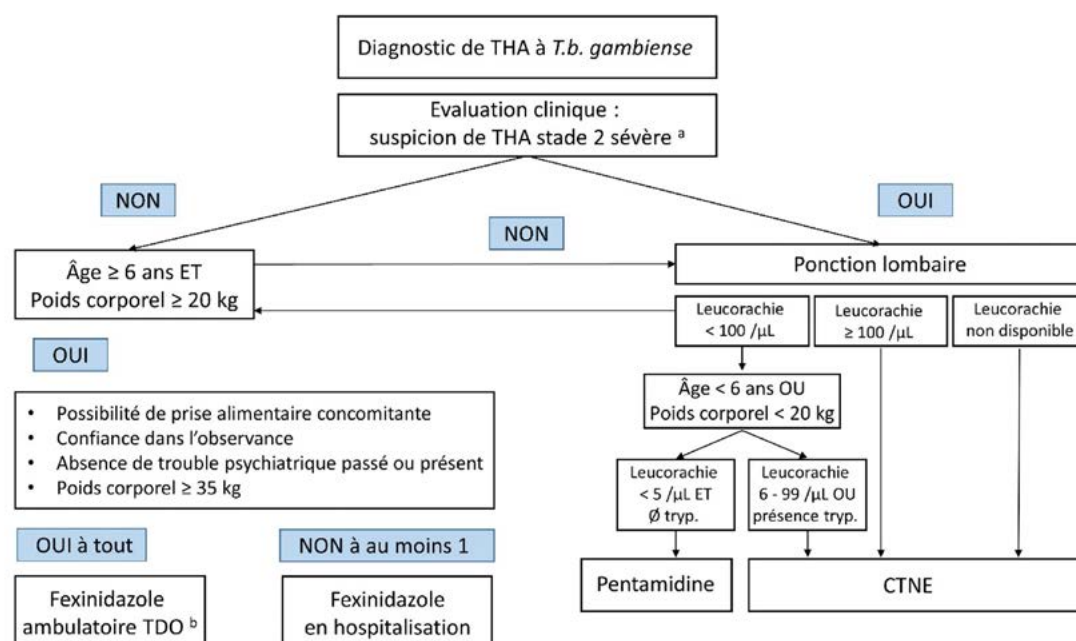
En fonction des résultats de l'évaluation clinico-biologique initiale, le choix du traitement de première intention est réalisé conformément à l'algorithme ci-dessous (figure 4).

**Tableau 1. Schéma posologique applicable aux différents molécules trypanocides utilisées dans le traitement de la THA**

Molécule	Posologie	Schéma alternatif
Fexinidazole	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poids <math>\geq 35</math> kg : 1 800 mg PO en une prise par jour x 4 jours, puis 1 200 mg en une prise par jour x 6 jours</li> <li><math>20 \text{ kg} \leq \text{Poids} &lt; 35 \text{ kg}</math> : 1 200 mg PO en une prise par jour x 4 jours, puis 600 mg en une prise par jour x 6 jours</li> </ul>	
Iséthionate de pentamidine	4 mg/kg/j IM ou IV (dilué en sérum salé isotonique et administré en perfusion de 2h x 7 jours)	
CTNE : combinaison thérapeutique nifurtimox + éflornithine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eflornithine : 400 mg/kg/j IV en 2 perfusions de 1h x 7 jours</li> <li>Nifurtimox : 15 mg/kg/j PO en 3 prises x 10 jours</li> </ul>	Eflornithine (monothérapie) : 400 mg/kg/j IV en 4 perfusions de 1h x 14 jours
Suramine	Dose de test de 4-5 mg/kg IV (jour 1) puis 20 mg/kg IV 1 fois par semaine x 5 semaines (maximum 1 g par injection)	
Mélarsochol	2,2 mg/kg IV 1 fois par jour x 10 jours	3 séries de 3,6 mg/kg IV 1 fois par jour x 3 jours, intervalles libres de 7 jours

IM : voie intramusculaire ; IV : voie intraveineuse ; PO : *per os*

**Figure 4. Algorithme de traitement de la THA à *T.b. gambiense*, d'après la version 2019 des lignes directrices de l'Organisation Mondiale de la Santé**



CTNE : combinaison thérapeutique nifurtimox + éflornithine ; TDO : traitement directement observé ; THA : trypanosomose humaine africaine ; tryp. : trypanosomes ;

<sup>a</sup> Présence de signes et symptômes évocateurs d'une THA stade 2 sévère (cf. supra)

<sup>b</sup> Si localement envisageable



### 5.3. Résultats

La guérison est obtenue dans 80 à 90 % des cas traités. Près de la moitié des décès étaient auparavant iatrogènes (encéphalopathie arsenicale) mais l'abandon progressif du mélarsoprol au profit de la combinaison thérapeutique nifurtimox + eflornithine (CTNE) pour le traitement du stade 2 de l'infection à *T.b. gambiense* a considérablement modifié ce pronostic.

## 6. Prévention

Dans les foyers endémiques, généralement bien connus de la population autochtone, les mesures de protection personnelle antivectorielle comprenant le port de vêtements clairs, couvrants et imprégnés d'insecticide ainsi que l'usage de répulsifs (30 % N,N-diéthyl-3-méthyl benzamide, DEET) peuvent être proposés au voyageur et à l'expatrié.

Le contrôle de la THA repose sur la lutte antivectorielle mécanique à l'échelon péri-domiciliaire et communautaire par l'application d'écrans et de pièges spécifiques imprégnés d'insecticides placés dans des lieux dégagés et ensoleillés, ainsi que sur la prospection systématique de tous les foyers pour dépister (et traiter) les malades (voir le chapitre « [Vecteurs et lutte antivectorielle](#) »).

### Recommandations aux voyageurs

- Le voyageur se rendant en zone d'endémie de THA en Afrique de l'Est, notamment lors de safaris, doivent appliquer des mesures de prévention pour éviter les piqûres de glossine.
- La THA doit être évoquée au retour en cas de fièvre non palustre, sévère, associée à une lésion cutanée sur un site de piqûre ou en cas de troubles neurologiques centraux.

### Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

THA OMS :

[https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness))

THA IRD :

<https://www.ird.fr/trypa-no-une-contribution-decisive-lelimination-de-la-maladie-du-sommeil>