

L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE : UNE HISTOIRE MULIFACTORIELLE COMPLEXE

P. CATTAND

Med. Trop. 2001 ; **61** : 313-322

RESUME • Si la maladie du sommeil est connue depuis longtemps par les commerçants arabes et les marchands d'esclaves, ce n'est qu'en 1901 que l'agent causal a été identifié par Forbes et en 1903 que Bruce met en lumière le rôle de la mouche tsé tsé. En moins de 10 ans : est décrit un modèle épidémiologique de base, le cycle de transmission. Ce modèle reste valable dans ces grandes lignes mais la biologie moléculaire a permis d'identifier plusieurs parasites, responsables de formes cliniques d'acuité variable. La variation antigénique du parasite commence également à être mieux comprise. Les moeurs des glossines sont aujourd'hui bien connus, mais des progrès restent à faire dans la connaissance des relations homme/mouche et animal réservoir/mouche. Les systèmes d'information géographiques aident aujourd'hui à mieux comprendre l'épidémiologie de la maladie et à mieux cibler les actions de dépistage-traitement des malades et de lutte antivectorielle. Il faut alors développer de nouvelles stratégies de lutte pour prendre en compte ces connaissances nouvelles et ainsi arriver, comme dans les années soixante, à contrôler l'endémie.

MOTS-CLES • Trypanosomiase humaine africaine - Épidémiologie - Stratégies de lutte.

EPIDEMIOLOGY OF HUMAN AFRICAN TRYPANOSOMIASIS: A COMPLEX MULTIFACTORIAL FIELD

ABSTRACT • Sleeping sickness has long been known from descriptions by Arab merchants and slave traders. However it was not until 1901 that Forbes discovered the offending agent and 1903 that Bruce described the role of the tsetse fly. The basic epidemiological transmission cycle was described less than 10 years later. Although the main outline of the original model can still be considered as sound, subsequent research has greatly expanded our knowledge. Molecular biology has identified different parasites causing clinical forms of varying severity. Understanding of the antigenic variability to the parasite has also improved. While available data is still insufficient on the relationship between the vector and human being and the vector and the animal reservoir, the behavior of glossinae is well-documented. Current geographical information systems have promoted understanding of the distribution of the disease to enhance targeting of screening, treatment, and vector-control activities. To repeat the success achieved in controlling the disease in endemic countries in the 1960s, it will be necessary to develop new strategies based on this new knowledge.

KEY WORDS • Human African trypanosomiasis - Epidemiology - Control strategies.

Le manuel d'épidémiologie pour la gestion de la santé au niveau du district de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'épidémiologie comme l'étude de la répartition des problèmes relatifs à la santé et à la maladie ainsi que leurs déterminants dans les populations humaines. Alfred S. Evans de l'Université de Yale aux Etats-Unis ajoute à cette définition « ainsi que l'usage de ce savoir dans la prévention et dans la lutte ». Il est donc essentiel à l'épidémiologiste de recenser tous les facteurs incriminés dans l'apparition, le développement et le maintien de la maladie, mais aussi toutes les méthodes et outils pour la surveiller et lutter contre elle.

Il doit donc obtenir, interpréter et utiliser les informations sanitaires pour promouvoir la santé et réduire les maladies. Le Dr T. Habtemariam de l'Université de Tuskegee aux Etats-Unis pense que pour comprendre le fonctionnement des systèmes épidémiologiques complexes, il est utile de développer des modèles de simulation électronique en utilisant des expressions biomathématiques qui permettront d'évaluer les interactions observées.

L'épidémiologie moderne se décline en épidémiologie descriptive, qui pose la question de l'ampleur du problème et sa fréquence, en épidémiologie analytique, qui s'efforce d'analyser les causes ou déterminants et teste des hypothèses pour répondre aux questions concernant la cause première de la maladie et le maintien de l'infection, en épidémiologie expérimentale, qui utilise les essais cliniques, pour répondre à des questions concernant l'efficacité des méthodes de lutte ou l'amélioration des problèmes sanitaires sous-jacents, et

• Travail de l'Association contre la trypanosomiase en Afrique (P.C., Expert international, Président de l'Association), Saint-Lupicin, France.

• Correspondance : P. CATTAND, Château de brèves, 39170 Saint-Lupicin, France • e-mail : cattandp@wanadoo.fr •

• Article sollicité.

enfin en évaluation épidémiologique utilisée pour mesurer l'efficacité des différents services ou programmes de santé.

Alors que la maladie du sommeil fait rage, les recherches épidémiologiques concernant la trypanosomiase sont aussi rares que limitées. Nos prédécesseurs avaient fait de l'épidémiologie sans les outils disponibles aujourd'hui. Avec les connaissances acquises, ils ont mis en œuvre de vastes programmes de lutte, établissant une surveillance exhaustive des populations considérées à risque et ont réduit la maladie. Le maintien de la surveillance a permis de conserver les acquis de nombreuses années de lutte. Au cours de la première moitié du siècle dernier, des millions de personnes étaient vues, examinées, et au moindre cas identifié, traitées. De milliers de cas en 1930, on passait à quelques centaines à peine en 1965. Quarante cinq ans plus tard, en 1999, on rapporte 45 000 nouveaux cas, un chiffre proche de celui du début du siècle. Que s'est-il passé ?

HISTORIQUE

Alors que la maladie est connue depuis longtemps par la population indigène et qu'elle est mentionnée dans les anciens écrits des commerçants arabes et par les marchands d'esclaves des XVII^e et XIX^e siècles, l'étiologie de la maladie du sommeil n'est mise en évidence qu'au début du XX^e siècle. En effet, au cours de l'enquête épidémiologique initiale de la maladie du sommeil chez l'homme, Ford découvre en 1901 l'agent causal et Bruce, en 1903, met en évidence l'existence d'un vecteur. Les observations et les découvertes successives concernant la maladie, l'agent pathogène, le vecteur et finalement le constat d'un réservoir de parasites chez

l'animal sauvage et domestique permet de créer un premier modèle épidémiologique de base : le cycle de transmission.

Au cours des années qui suivirent ces premières découvertes, un nombre important de facteurs influençant la transmission sont mis en évidence. Certaines caractéristiques de l'environnement, la présence ou l'absence d'animaux, le comportement des populations humaines affectées ainsi que celui des glossines sont démontrés jouer un rôle essentiel dans l'apparition et le maintien des foyers de la maladie. L'occupation progressive du continent africain par les européens a été, dit-on, la cause de l'extension de la maladie. L'ouverture des routes commerciales, les mouvements des armées coloniales et les déplacements de populations permirent au parasite de s'établir un peu partout. Il est indéniable qu'un changement d'attitude des populations locales au cours de la colonisation a eu lieu. Il est probable que ce fut une des causes de l'extension du mal et de l'accroissement de la transmission.

Alors que la maladie s'était largement développée presque partout, les observations et les recherches scientifiques permirent en moins de 10 ans de comprendre, si ce n'est tout, du moins l'essentiel de l'épidémiologie de la maladie. Suite aux épidémies dramatiques causant des centaines de milliers de morts, en Afrique de l'Est et de l'Ouest (Ouganda et Cameroun) au début du vingtième siècle, et à la peur des autorités coloniales de perdre les ressources humaines nécessaires au développement de leurs colonies, l'aval fut donné pour l'établissement de programmes importants de lutte contre cette endémie meurtrière.

On ne parlera pas ici des travaux mis en œuvre par les docteurs Jamot, Muraz et bien d'autres. Mais leurs efforts sans faille et l'organisation et la motivation des équipes sur

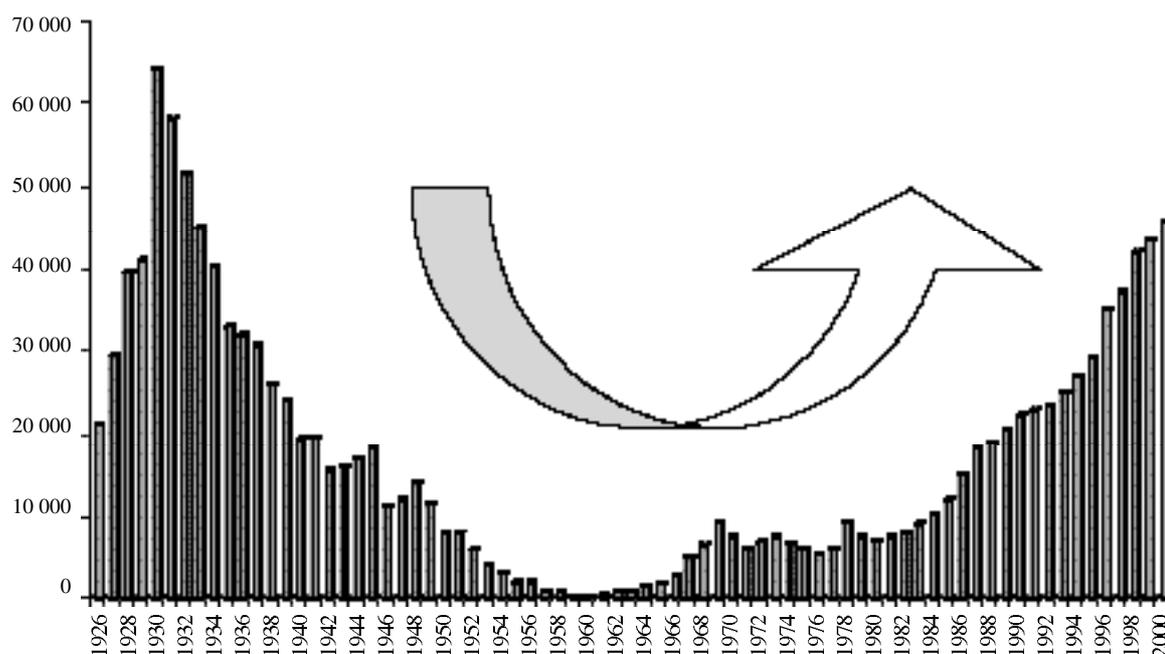


Figure 1 - Elimination puis résurgence de la maladie du sommeil en Afrique centrale de 1926 à 1999 (J. Jannin, communication personnelle).

le terrain, ont permis d'éliminer la maladie en 35 ans (1930-1965). Dans les années soixante, les rapports de la surveillance minutieuse de l'endémie sur tout le continent ne mentionnaient plus que quelques cas sporadiques. Labusquière disait en 1965 « il est devenu commun de constater que la maladie est pratiquement éradiquée du continent Africain...les quelques foyers persistants sont aussi rares qu'irritants».

Après un siècle de recherches et d'expérience concernant la surveillance et la lutte, on constate que les épidémies de trypanosomiase apparaissent toujours dans les mêmes aires géographiques. Les raisons n'en sont pas claires. Diverses hypothèses sont avancées, mais aucune n'apporte de réponse définitive à cet état de fait. Aujourd'hui encore, aucun événement particulier n'explique l'apparition d'une épidémie et par conséquent, aucun acte de prévention spécifique et ciblé ne peut être mis en œuvre.

LA SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE

Suite aux indépendances des Etats africains, et du fait des guerres intestines, des troubles sociaux, de l'instabilité politique et de la réduction des moyens financiers, mais surtout du fait du manque d'intérêt, de motivation et de la méconnaissance du risque épidémique de la trypanosomiase, les autorités locales nouvellement établies abandonnèrent les programmes mis en œuvre, les condamnant à une mort lente. Après tout, selon eux, était-il vraiment nécessaire de mobiliser une telle armada de médecins, d'infirmiers et de techniciens et de dépenser tant d'argent pour quelques rares malades ? Sans soutien politique, sans motivation et sans budget, les services de la lutte contre la trypanosomiase durent abandonner toutes les actions structurées et cohérentes contre cette maladie. Dans certains pays, ces services furent même démantelés au profit des soins de santé primaire préconisés par certains, une nouvelle approche qui, pensait-on, procurerait un meilleur accès à la santé. L'ironie voulut que malgré les changements et les restructurations des services de santé quelques 35 ans plus tard, à l'aube d'un nouveau millénaire, la trypanosomiase soit revenue à des niveaux comparables à ceux du début du siècle. En 1999, on rapporte 45 000 nouveaux cas, mais ce chiffre ne représente qu'une infime fraction des personnes infectées par le parasite, puisque seulement quelque 10 pour cent de la population à risque est sous surveillance active. Aujourd'hui, des épidémies majeures sont observées en République démocratique du Congo, en Angola, au Soudan et en Ouganda. Une augmentation sensible du nombre de cas est également observée dans d'autres pays : on citera à titre d'exemple la Centrafrique, le Congo, la Côte d'Ivoire et la Tanzanie.

LA MALADIE

La maladie du sommeil due à *Trypanosoma brucei gambiense* est caractérisée par un développement lent et progressif qui peut durer plusieurs mois voire plusieurs années

avant que le malade n'atteigne le stade final et ne meure. Dans la forme à *Trypanosoma brucei rhodesiense*, la maladie évolue rapidement, causant la mort du malade en quelques semaines ou éventuellement en quelques mois. Finalement, on connaît peu de choses sur l'évolution du stade de la maladie et le temps que met le parasite à envahir le système nerveux central. Il est généralement admis que le parasite pénètre le cerveau très rapidement après l'établissement de l'infection hémato-lymphatique. D'un point de vue clinique, au stade précoce, la maladie est difficile à reconnaître car rien ne la différencie d'autres affections tropicales. Avec ses fièvres récurrentes, ses douleurs articulaires ou sa fatigue inexplicable, le malade pourrait avoir une crise de paludisme ou simplement un rhume. Lorsque le malade montre quelques signes de l'atteinte du système nerveux central qui suggèrent la maladie, non seulement il sera difficile à soigner, mais il aura déjà largement contribué à la dissémination du parasite.

Impact.

L'importance de la maladie du sommeil en termes de santé publique n'est pas dans son incidence annuelle, même si dans certains foyers cette incidence peut atteindre des chiffres extrêmement élevés, mais dans le potentiel de se développer en épidémies spectaculaires et dramatiques causant la mort de milliers d'individus. Si seule l'incidence est prise en considération, la maladie est reconnue comme un problème de santé publique mineur lorsqu'elle est comparée à d'autres infections parasitaires telles que le paludisme ou les infections helminthiques. La maladie étant débilitante et mortelle, l'existence d'un cas dans la famille affectera tous les membres affectivement et économiquement. Ils auront à prendre soin du malade pendant toute la période symptomatique de l'infection, souvent des années dans les formes dues à *Trypanosoma brucei gambiense*. Les épidémies au cours desquelles de nombreux cas se déclareront dans une région n'affecteront pas uniquement la famille, mais placeront une charge importante sur la communauté, réduisant significativement la main d'œuvre, causant généralement une interruption des activités agricoles, déréglant l'économie locale et mettant en péril la sécurité alimentaire.

Dans le passé, des milliers de personnes sont mortes pendant les grandes épidémies au cours desquelles des régions entières furent totalement dépeuplées, les survivants fuyant la maladie, abandonnant maisons, champs et animaux domestiques.

Aujourd'hui, si les chiffres des DALY, c'est-à-dire de la perte d'années en bonne santé par une invalidité et une mortalité prématurée (*loss of healthy life years by premature mortality and disability*), sont pris en considération, l'impact économique et social de la trypanosomiase serait classé troisième parmi toutes les maladies parasitaires en Afrique subsaharienne, immédiatement derrière le paludisme et la schistosomiase.

Le nombre annuel de décès dû à la maladie du sommeil est estimé à 100 000. Aujourd'hui encore, les survivants des populations décimées fuient les régions affectées par l'endémie, laissant derrière eux de vastes régions totalement inha-

bitées. La seule maladie responsable d'une exode comparable est l'onchocercose, parasitose due à *Onchocerca volvulus*.

Les résultats de la lutte obtenus au cours de la première moitié du siècle dernier montrent que le développement et l'extension de la maladie peuvent être effectivement interrompus par une surveillance active des populations à risque, incluant diagnostic et traitement et, dans certains cas, la réduction des populations de glossines par une lutte anti-vectorielle appropriée.

Distribution.

La maladie du sommeil est focale. Elle ne concerne qu'une fraction des populations vivant dans les 36 pays subsahariens endémiques. On estime que seuls 60 millions d'individus sont constamment exposés au risque d'infection. Aujourd'hui, une transmission active a lieu dans quelques 20 pays. L'intensité de la maladie est variable dans chacun des 259 foyers recensés, mais pas plus de 3 à 4 millions de personnes sont soumises à une surveillance satisfaisante. L'OMS estime aujourd'hui qu'au moins 400 000 personnes sont actuellement infectées, mais que seuls 10 à 15 pour cent de ces malades sont identifiés et traités.

En République Démocratique du Congo (RDC), quelques 10 000 cas étaient diagnostiqués chaque année à la fin des années 1980. En 1990, les activités de lutte ont été suspendues à cause de l'interruption de l'aide technique et financière extérieure pour des raisons politiques. Quatre ans plus tard seulement, à la reprise timide des activités, le nombre de nouveaux cas était de 30 000 et on estimait alors qu'au moins 150 000 personnes étaient atteintes. En Ouganda, une épidémie eut lieu en 1986 avec plus de 4 000 nouveaux cas. En Angola, le nombre de nouveaux cas fut multiplié par six à la suite de l'interruption du programme de lutte à cause de la guerre et des troubles sociaux. En 1999,

pour la première fois dans l'histoire de la maladie, des foyers urbains et péri-urbains étaient identifiés à Kinshasa en RDC et à Luanda en Angola. En 1998 et en 1999, quelques 45 000 nouveaux cas sont rapportés annuellement pour l'ensemble de l'Afrique.

LE PARASITE

Les protozoaires qui sont la cause de la maladie du sommeil appartiennent au genre *Trypanosoma*, sous-genre *Trypanozoon*. Ils font partie de l'ordre des *Kinetoplastida*, famille *Trypanosomatidae*. Quoique morphologiquement indifférenciables, seules deux sous-espèces, *Trypanosoma brucei gambiense* et *Trypanosoma brucei rhodesiense*, sont pathogènes pour l'être humain, chacun donnant une forme particulière de la maladie.

Caractérisation biochimique et moléculaire.

Des critères biologiques, biochimiques et moléculaires peuvent être utilisés pour faire la distinction entre les différentes sous-espèces. Le sous-genre *Trypanozoon* peut être identifié sur la base des caractéristiques iso-enzymatiques et de l'ADN.

Trypanosoma brucei gambiense forme un groupe distinct de parasites considéré comme une sous-espèce et peut assez facilement être différencié de *Trypanosoma brucei rhodesiense* et de *Trypanosoma brucei brucei*. Les isolats se divisent en deux groupes sous le nom de Type I et Type II. Le type I se caractérise par une faible virulence chez l'être humain, alors que le Type II donne une maladie aiguë ressemblant beaucoup à la forme rhodesiense. Il est actuellement impossible de faire la différence entre les populations de parasites *Trypanosoma brucei rhodesiense* et *Trypanosoma brucei brucei*.

Variation antigénique.

La surface du trypanosome est une couche de glycoprotéines de surface variables, VSG (Variable Surface Glycoproteins), le manteau antigénique. Une couche est successivement remplacée par une autre qui est antigéniquement distincte de la précédente et que les anticorps existant ne reconnaissent pas. La réponse immunitaire de l'hôte réagit contre cette nouvelle couche de VSG, et le cycle de la variation antigénique se reproduit. Le répertoire de VSG est extrêmement large. Alors que les cycles se succèdent, les anticorps s'accumulent. Cette accumulation d'anticorps variés se manifeste chez l'être humain par une hypergammaglobulinémie. Lorsque le trypanosome est absorbé par la mouche tsé-tsé, le manteau antigénique du parasite est remplacé par un manteau invariable de glycoprotéines, les procyclines, qui ne sont présentes que dans les formes procycliques et épimastigotes du parasite chez la glossine. L'expression d'une variabilité du manteau antigénique ne réapparaît qu'au stade métacyclique du parasite dans les glandes salivaires de la mouche, lorsqu'il devient infectant pour l'être humain. Les populations sanguines de parasites au stade métacyclique sont com-



Figure 2 - Distribution sur le continent africain des 259 foyers de maladie du sommeil d'hier et d'aujourd'hui.

posées d'un mélange de différents VSG. Le répertoire antigénique du parasite changeant constamment, il est peu probable qu'un vaccin, au sens classique du terme, puisse être un jour développé contre la trypanosomiase humaine africaine.

LE VECTEUR

On connaît 31 espèces de mouches tsé-tsé appartenant au genre *Glossina*. Le mâle et la femelle sont des insectes hématophages. La femelle, vivipare, n'est fécondée par le mâle qu'une fois dans son existence. Elle dépose une seule larve à la fois, environ tous les dix jours, sans autre contact avec le mâle. Les mouches tsé-tsé vivent en moyenne six mois et prennent un repas de sang environ tous les 2 à 3 jours. Les espèces et sous-espèces incriminées dans la transmission de la maladie appartiennent toutes à deux groupes, le groupe *Glossina morsitans* d'une part, que l'on trouve généralement en savane arborée et le groupe *Glossina palpalis* d'autre part, qui occupe les zones de forêts secondaires telles que les forêts galeries et la mangrove. Un troisième groupe, *Glossina fuscica*, limité dans sa distribution à la forêt primaire, n'a jamais été démontré à ce jour être impliqué dans la transmission de la trypanosomiase humaine.

Sept espèces sont reconnues être les vecteurs principaux de la maladie. Pour la forme gambiense ce sont *Glossina palpalis* et ses sous-espèces, *Glossina fuscipes* et ses sous-espèces, *Glossina tachinoides* et *Glossina calliginea*. Pour la forme rhodesiense, *Glossina morsitans* et ses sous-espèces, *Glossina pallidipes*, *Glossina swynnertoni* et *Glossina fuscipes* et ses sous-espèces.

De façon générale, la limite de la distribution de la mouche tsé-tsé se situe en Afrique entre deux lignes situées d'une part du 14° au 10° parallèle Nord (Sénégal / Somalie) et d'autre part sur le 20° parallèle Sud, au Nord du désert du Kalahari. Des cartes de distribution des différentes espèces de glossines ont été dressées par le Bureau Inter-Africain des Ressources Animales, IBAR (*Inter-African Bureau for Animal Resources*) de l'Organisation de l'Unité Africaine (OUA). Par ailleurs, des estimations de leur distribution par des techniques d'imagerie satellite ont été faites par ERGO de l'Université d'Oxford en Grande Bretagne. La distribution des mouches tsé-tsé fluctue considérablement au cours des saisons et d'une année sur l'autre, du fait des sécheresses, de la déforestation et d'autres facteurs environnementaux qui altèrent leur habitat.

Les attirances olfactives et visuelles des différentes espèces et sous-espèces de glossines ont permis de développer des cibles et des pièges acceptables pour la sauvegarde de l'environnement. Alors que l'éradication de la mouche tsé-tsé du continent africain n'est pas considérée comme un objectif réaliste, la lutte antivectorielle ciblée semble être utile dans certaines circonstances. Mise en œuvre parallèlement au dépistage et au traitement des malades, la lutte antivectorielle permet de réduire la densité des populations glossiennes et d'accélérer la réduction de la transmission de la maladie.

LA TRANSMISSION

Deux protozoaires sont pathogènes pour l'être humain : *Trypanosoma brucei rhodesiense* qui est la cause d'une forme aiguë de la maladie et que l'on trouve en Afrique de l'Est et Australe et *Trypanosoma brucei gambiense*, repandue en Afrique de l'Ouest et Centrale et responsable d'une forme chronique. Ces parasites sont transmis au cours d'une piqûre infectante de la glossine. Suite à la piqûre, le parasite introduit chez l'être humain se répand dans la lymphe et le sang et se multiplie. Lorsque la maladie progresse, le parasite traverse la barrière hémato-méningée pour envahir le système nerveux central. Malgré les similitudes biologiques des deux parasites et le fait que ces infections, si elles ne sont pas traitées, soient mortelles pour l'être humain, il existe d'importantes différences épidémiologiques et cliniques entre les deux formes de la maladie.

Contact être humain-mouche.

C'est sur la conviction que la transmission être humain-mouche-être humain était principalement responsable de la persistance de la maladie à *Trypanosoma brucei gambiense* que la stratégie de lutte, dépistage et traitement, a été basée. D'ailleurs, les succès de cette stratégie montrent effectivement que la transmission d'être humain à être humain était véritablement très importante.

En 1971, Yesufu montre que la maladie à *Trypanosoma brucei gambiense* était plus importante parmi les agriculteurs, les éleveurs, les chasseurs et les pêcheurs : leurs activités les mettaient en contact étroit avec les tsé-tsé. Noireau en 1986 observe qu'au Congo la prévalence d'animaux domestiques infectés est basse : il en conclut qu'il existe probablement deux cycles de transmission de la maladie humaine dans ce pays, l'un d'être humain à être humain prédominant et l'autre mineur, d'animal à être humain, permettant à la maladie de ne jamais tout à fait disparaître.

Comportement du vecteur.

Baker en 1974, sur la base du comportement et de l'écologie des vecteurs, fait la distinction entre la maladie à *Trypanosoma brucei gambiense* transmise de façon péri-domestique par le groupe de mouches *palpalis* et la maladie à *Trypanosoma brucei rhodesiense* transmise par le groupe de mouches *morsitans* dans les régions de haute densité d'animaux sauvages. Dans les foyers de la savane humide d'Afrique de l'Ouest, où les principaux vecteurs de la maladie sont *Glossina palpalis* et *Glossina tachinoides*, les mouches entretiennent une relation étroite avec les élevages de porcs dans les villages. Ces animaux domestiques servent de réservoir du parasite *Trypanosoma brucei gambiense*. L'écologie des mouches tsé-tsé en situation péri-domestique est décrite par Baldry en 1980. Selon lui, le comportement du vecteur, et par conséquent la modalité de la transmission, change avec la densité des porcs dans les villages et il démontre que moins ils sont nombreux, plus l'être humain est exposé au risque de piqûres de la glossine et plus le risque d'épidémie est grand. Au Congo où *Glossina fuscipes* quan-

zensis est le vecteur de la maladie, son comportement casanier limite ses déplacements au village et à ses environs immédiats, causant des foyers bien circonscrits et limités aux populations villageoises, d'où des épidémies restreintes, mais avec des prévalences élevées pouvant atteindre 40 ou 50 %.

Comportement de l'être humain

Les situations écologiques où une grande intimité entre l'être humain et la mouche existe ont été largement décrites. Cette intimité est particulièrement importante dans la transmission de la maladie à *Trypanosoma brucei gambiense* : elle représente probablement le facteur principal de la prévalence et de la distribution de la maladie. Au Nigeria par exemple, il a été montré que la maladie dans certaines zones n'a aucune relation avec la densité des mouches vectrices. Là où il y a peu de mouches, la maladie fait rage ; là où les mouches sont nombreuses, les malades sont rares. Une étude de Page et McDonald en 1959 montre en fait que le contact homme-mouche est le facteur déterminant dans l'apparition des épidémies au Nigeria. En effet, comme Nash l'a montré en 1944, un grand nombre d'êtres humains et de mouches se retrouvent, en saison sèche, autour des rares points d'eau. Mais l'intimité du contact n'explique pas tout : en effet, en Gambie où les piroguiers sont constamment exposés à la piqûre de la mouche, le risque semble moins important, probablement parce que la chance pour une mouche de s'infecter sur un malade puis de piquer un homme sain est plus aléatoire.

Un contact intime entre l'être humain et la mouche peut avoir lieu avec *Glossina palpalis* lorsque l'habitat de l'homme est dispersé dans des plantations. C'est la raison pour laquelle Gouteux suggère en 1985 le regroupement de ces populations dans des villages comme mesure de prévention de la maladie. Alors que Nash et Morris montrent que l'intensité du contact être humain-mouche au Nigeria est inversement proportionnel à la densité des glossines, Gouteux en 1993 démontre une corrélation entre la densité glossinienne et l'intensité de la transmission dans un foyer de République Centrafricaine. Nash pensait que la réduction de la densité des animaux sauvages due à la chasse augmentait sensiblement le risque de piqûre pour l'être humain. Dans certaines régions d'Afrique de l'Ouest, le défrichage et le maintien de forêts sacrées semblent avoir été la cause d'une intimité accrue entre l'être humain et la mouche, en particulier lorsqu'il s'agit du groupe *palpalis*.

En Côte d'Ivoire, la transmission de la maladie du sommeil a lieu à l'orée des forêts résiduelles et des plantations. C'est le temps du contact être humain-mouche qui semble être la cause du risque accru de l'acquisition de la maladie. Le temps passé dans les plantations est ici un facteur critique. Hervouët et Laveissière en 1987 montrent l'importance du comportement humain dans la transmission de la maladie et décrivent les coutumes sociales des différentes ethnies présentes, les unes ouvertes et les autres fermées, comme étant la cause de la différence observée dans la distribution de la maladie.

Au Soudan, le lieu de transmission se trouve au point d'eau où les êtres humains, les animaux et les mouches se

retrouvent. Les taux d'infection chez les personnes qui fréquentent ces points sont trois fois plus élevés que chez les autres.

Finalement, toutes les études épidémiologiques montrent que le comportement humain joue un rôle majeur dans l'intensité de la transmission et par conséquent dans la prévalence de la maladie.

SURVEILLANCE ET LUTTE

La lutte.

Au cours des dernières années, des flambées de maladie du sommeil ont eu lieu en Afrique occidentale, en particulier en Angola, en République Centrafricaine, au Tchad, en République Démocratique du Congo, en Guinée, au Soudan, en Tanzanie et en Ouganda. En réponse à cette situation, une coordination inter-pays pour la surveillance et la lutte a été développée et de nouvelles approches ont été élaborées pour améliorer la surveillance, le dépistage, le traitement et la lutte antivectorielle. En novembre 1995, un comité d'experts de l'OMS pour le contrôle et la surveillance de la trypanosomiase africaine a publié un condensé des options disponibles et des outils pour réduire le développement de la maladie et a souligné le besoin d'actions urgentes sur le terrain. Considérant la situation technique et économique des pays endémiques, il semblait évident qu'une assistance était nécessaire pour développer les programmes nationaux, établir des plans d'action et mobiliser les ressources nécessaires pour la mise en œuvre de la lutte et de la surveillance.

La surveillance.

La surveillance épidémiologique est la collecte, l'analyse, l'interprétation et la diffusion continue de l'information sur la santé publique. L'objectif initial de la surveillance de la maladie du sommeil est d'évaluer la situation épidémiologique et d'obtenir les informations nécessaires à la mise en œuvre des actions appropriées pour prévenir et contrôler la maladie. C'est aussi un outil qui permet de suivre les programmes. La surveillance de la maladie du sommeil peut être passive ou active. Selon les méthodes mises en œuvre et les outils utilisés, la sensibilité de la surveillance peut être réduite ou élevée.

La surveillance passive est fondamentalement qualitative. Les signes cliniques étant aspécifiques, ils ne peuvent pas être utilisés pour une surveillance efficace. Néanmoins, l'utilisation de la sérologie par les structures sanitaires existantes permet d'identifier l'existence de la maladie dans une zone donnée. Les résultats de la surveillance passive peuvent donner des indications sur l'évolution du risque de la transmission. La cartographie de l'origine des séropositifs et l'analyse de leur nombre dans le temps permet d'évaluer l'importance et l'étendue du problème.

La sérologie mise en œuvre au cours de sessions de dépistage, portant sur un pourcentage donné de la population dans chaque village, donnera de meilleurs résultats concer-

nant l'estimation sur la présence et l'intensité de l'endémie. Couplée à une recherche parasitologique chez les séropositifs, elle donnera une bonne idée de la prévalence de la maladie. Considérant la nature focale de la trypanosomiase, de larges zones doivent être couvertes pour identifier les foyers et leur étendue.

La détermination de la densité du vecteur n'est pas un indicateur très utile. Alors que la présence de la glossine est essentielle à la transmission, la prévalence de la maladie ne peut pas être associée à la densité glossinienne. Il est intéressant de constater que les épidémies dues à *Trypanosoma brucei gambiense* en Afrique de l'Est ont été associées au changement de comportement des mouches, qui deviennent péri-domestiques et non à l'augmentation de leur nombre.

Recherche des cas et traitement.

Les options pour la lutte incluent le dépistage, le traitement et la lutte antivectorielle. Le dépistage systématique et le traitement des malades non seulement soulagent la souffrance humaine, réduisent la charge économique pour les familles et pour les communautés, mais ils diminuent aussi le réservoir humain, permettant d'interrompre la transmission et ainsi de contrôler la maladie.

La mise en œuvre et le maintien approprié de la lutte antivectorielle, en utilisant des pièges et des écrans qui sont acceptables pour l'environnement, peuvent réduire la densité des glossines de façon substantielle en quelques mois, contribuant ainsi à la réduction de la transmission. Malheureusement, toute interruption de la lutte contre le vecteur, causera le retour rapide de la mouche. La combinaison des deux approches, dépistage-traitement et lutte antivectorielle, permet de maîtriser rapidement une épidémie naissante.

Le choix d'actions des programmes pour la lutte et la surveillance dépend des facteurs épidémiologiques et des conditions environnementales prévalentes, de la structure et de l'organisation même du programme, des moyens pour coordonner les activités de dépistage et de lutte antivectorielle, mais aussi des ressources financières, matérielles et humaines. Du fait de la grande diversité des conditions dans chaque foyer de trypanosomiase, il n'existe pas de stratégie unique à recommander. Des plans d'action utilisant différentes stratégies doivent être développés et adaptés à chaque condition et le personnel formé aux méthodes appropriées aux besoins spécifiques de la lutte et de la surveillance.

La lutte antivectorielle.

Le but de la lutte antivectorielle dans les foyers épidémiques est de réduire le plus rapidement possible la population de vecteurs et d'atteindre des niveaux suffisants pour avoir un impact sur la transmission, réduisant ainsi de façon significative la transmission ou même l'interrompant.

Puisque la lutte antivectorielle coûte cher, les zones d'application doivent être bien définies. Cette délimitation peut être faite grâce à la surveillance. Malheureusement, la lutte antivectorielle ne peut être limitée strictement aux zones où la maladie existe. Les opérations doivent s'étendre au delà des limites du foyer pour limiter la possibilité de réinvasion de la zone par les mouches.

Les techniques de lutte sont choisies en fonction des connaissances des conditions épidémiologiques et environnementales et de la disponibilité des ressources matérielles et humaines. Si la population glossinienne et la maladie ne sont pas mises sous contrôle rapidement, il serait difficile de trouver les ressources nécessaires à faire perdurer le programme et les populations locales sollicitées pour sa mise en œuvre pourraient vite perdre leur motivation.

Au cours des ans, une large panoplie de techniques a été développée sur la base des connaissances de l'écologie de la mouche tsé-tsé. Les techniques néfastes à l'environnement, telles que l'élimination de la faune sauvage ou le défrichage, ont été abandonnées ainsi que l'épandage d'insecticides au sol et l'épandage aérien. De telles techniques sont éventuellement justifiées à des fins d'élevage, lorsque des régions entières sont affectées par la trypanosomiase animale, représentant un obstacle majeur au développement agricole et économique. Quoiqu'efficaces, ces méthodes sont aujourd'hui de plus en plus mises à l'index à cause de leur impact négatif sur l'environnement. De nos jours, le choix des techniques de lutte antivectorielle mises en œuvre doit prendre en compte les dommages qu'elles causeront sur l'environnement. Le piègeage a été introduit dans les années 70 en remplacement de l'épandage d'insecticide. Un grand nombre de pièges et d'écrans a été développé pour lutter contre les différentes espèces de glossines et sous différentes conditions dans lesquelles ils sont utilisés.

LE DIAGNOSTIC

Diagnostic clinique.

Bien que le prurit et les adénopathies soient communes, et que la fièvre, les maux de tête et les douleurs musculaires soient les plaintes habituelles des patients au stade précoce de la maladie, que les symptômes neurologiques tels que les altérations mentales, les mouvements anormaux et les dérèglements du sommeil soient notés chez les malades au stade avancé, il n'existe aucun signe ou symptôme pathognomonique de la maladie. Ainsi, pour qu'un diagnostic de certitude puisse avoir lieu, il est essentiel de faire la démonstration de la présence du parasite chez le malade.

Diagnostic indirect.

Des tests ont été développés pour la détection des anticorps ou des antigènes circulants et de l'ADN trypanosomal. Mais tous ces tests, du fait de leur manque de sensibilité et de spécificité, sont uniquement suggestifs d'une infection. Aucun d'entre eux ne peut être utilisé pour établir un diagnostic de certitude. Pour les infections à *Trypanosoma brucei gambiense*, le test d'agglutination sur carte (*Card Agglutination Trypanosomiasis Test*, CATT) s'est montré suffisamment sensible, facile à réaliser et bon marché pour être utilisé au cours de dépistages exhaustifs des populations à risque. Tout CATT positif doit être confirmé ultérieurement par des tests parasitologiques permettant la mise en évidence du parasite.

Détection des parasites.

Les parasites sont d'abord présents dans les tissus cutanés au point de la piqûre de la mouche tsé-tsé. Ils envahissent rapidement le système lymphatique et sanguin. Des adénopathies se développent en quelques jours : on peut alors observer la présence typique d'un ganglion postérieur cervical enflé (signe de Winterbottom). Le ganglion est ferme, mobile et indolore. L'examen microscopique du suc ganglionnaire extrait par ponction peut montrer des trypanosomes.

Dans le même temps, les parasites se multiplient dans le système sanguin. Les techniques de concentration pour la recherche du parasite donnent de meilleurs résultats que l'examen direct du sang frais ou les étalements de sang coloré ou même que la goutte épaisse. Il existe plusieurs techniques de concentration. Les plus sensibles sont sans doute la minicolonne échangeuse d'anion (*miniature anion exchange centrifugation technique*, m-AECT) et le QBC (*quantitative buffy coat technique*) développé à l'origine pour le paludisme. Vient ensuite la technique de la centrifugation en tube capillaire (CTC) largement utilisée sur le terrain à cause de la simplicité et de la rapidité de mise en œuvre et de son faible coût. Les inoculations *in vivo* chez la souris ou le mastomys et la culture *in vitro* (KIVI) sont possibles, mais ces techniques sont élaborées, difficiles et coûteuses.

Détermination du stade de la maladie.

Les traitements des stades précoces et avancés de la maladie requièrent des médicaments différents. Au stade avancé, alors que le parasite a envahi le système nerveux central, il faut un médicament qui passe la barrière hémato-méningée. C'est l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) qui permet de déterminer à quel stade se trouve le patient. On considère qu'un LCR est normal si la numération leucocytaire est égale ou inférieure à 5 cellules/mm³, que le taux de protéines totales est égal ou inférieur à 37 mg/100ml (mesuré par une méthode colorimétrique) et que le trypanosome est absent (recherche par la double centrifugation). Si les trypanosomes sont présents ou que le taux de protéines ou que le nombre de leucocytes sont supérieurs aux limites indiquées, le patient est considéré comme étant au stade avancé de la maladie.

LE TRAITEMENT

Sans traitement, la trypanosomiase africaine est mortelle. Un nombre très limité de médicaments est disponible pour le traitement. Il n'y a aucun vaccin. Le stade précoce de la maladie à *Trypanosoma brucei gambiense* se traite à la pentamidine. On utilise la suramine pour la forme à *Trypanosoma brucei rhodesiense*. La molécule organo-arsénicale mélarsoprol (Arsobal®) est le médicament utilisé au stade avancé dans les deux formes de la maladie.

Le mélarsoprol.

Il a été introduit en 1949. Il est vendu sous la forme d'une solution de 3,6 % dans du propylène glycol. Le mélarsoprol est métabolisé en un ou plusieurs produits actifs incon-

nus, mais dont la demi-vie est de 35 heures. Le mode d'action reste inconnu. A une époque, on pensait que l'affinité du mélarsoprol pour les groupes sulfhydryl était responsable de son action sur le trypanosome. Il a été démontré que le pyruvate kinase, une enzyme clef du trypanosome dans la production d'ATP, était inhibé de façon importante. Des recherches récentes ont montré que le trypanothion, qui remplace le glutathion chez les trypanosomes africains, formait un produit stable avec le mélarsen oxyde. Ce complexe est en effet un inhibiteur efficace de la trypanothion réductase, créant ainsi un déséquilibre de l'équilibre redox du parasite. Plus récemment, cette théorie a été remise en question et il a été suggéré que la phospho-fructose-kinase, une autre enzyme du cycle glycolytique, pourrait être la principale cible du médicament.

Il n'existe pas de protocole standard de traitement au mélarsoprol. Les doses et le nombre d'injections diffèrent considérablement d'un pays à un autre (Tableau I). Les protocoles utilisés aujourd'hui ont tous été développés de façon empirique. En général, le traitement consiste en plusieurs séries de trois ou quatre injections administrées toutes les 24 heures, chacune étant séparée d'une période de repos de 7 à 10 jours. Dans la majorité des protocoles, les doses augmentent progressivement avec chaque injection au cours d'une série ou au cours du traitement. La période de repos entre les séries a été introduite sur la base d'une suspicion que l'arsenic s'accumulait dans les tissus. Mais aucune accumulation n'a pu être mise en évidence au cours d'études d'élimination chez des rats et lors de recherches cinétiques chez le singe et l'être humain. Pour cette raison, un protocole abrégé d'administration du mélarsoprol pendant 10 jours consécutifs avec une dose réduite de 30 % a été développé et testé avec succès dans une importante étude clinique. Ce nouveau protocole a été introduit au sein d'opérations de lutte dans différents pays endémiques.

Les problèmes majeurs associés à l'utilisation du mélarsoprol restent les effets secondaires, fréquents et souvent graves, les rechutes et le temps d'hospitalisation nécessaire au traitement.

Les effets secondaires les plus dramatiques sont l'apparition d'un syndrome encéphalopathique, caractérisé par une dégradation rapide de la conscience, d'attaques cérébrales ou de réactions psychotiques.

En général, ces complications s'observent chez 5 à 10 % des malades traités au mélarsoprol. En Tanzanie, ces réactions atteignaient 17,9 % et 23 % dans la région du Bandundu en RDC. Cette réaction est fatale dans 10 à 70 % des cas. On pense qu'une réaction auto-immune est à l'origine de cette réaction, mais le mécanisme exact en reste inconnu. La prévention des encéphalopathies par la prednisolone a été débattue pendant plus de vingt ans. Dernièrement, une importante étude clinique semble confirmer la valeur positive de ce médicament.

Les autres réactions adverses observées sont les polyneuropathies et les dermatites exfoliatives (syndrome de Lyell) dont la fréquence a été estimée à 0,8 % par un auteur.

La fréquence des neuropathies peut être de 10 % : elles se manifestent par une paresthésie ou un affaiblissement

Tableau I - Comparaison des différents protocoles de traitement par mélasoprol du stade avancé de la maladie due à *Trypanosoma brucei gambiense*.

Jour d'administration du médicament																																			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Protocole utilisé par le Programme National de Lutte contre la Trypanosomiase en Côte d'Ivoire																																			
P	P		M	M	M	M											M	M	M	M											M	M	M	M	
		1	2	3	3												1	2	3	3											1	2	3	3	
Protocole utilisé par le Programme National de Lutte contre la Trypanosomiase en Angola																																			
M	M	M	M								M	M	M	M									M	M	M	M									
1	2	3	3							1	2	3	3										1	2	3	3									
Protocole utilisé par le Bureau Central pour la Trypanosomiase en RDC																																			
M	M	M								M	M	M										M	M	M											
3	3	3								3	3	3											3	3	3										
Protocole utilisé par le Programme de Lutte contre la Maladie du Sommeil en Ouganda																																			
M	M	M								M	M	M										M	M	M											
x	x	x								x	x	x											x	x	x										
Alternative : protocole court de 10 jours actuellement évalué dans plusieurs centres de traitement.																																			
M	M	M	M	M	M	M	M	M	M																										
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4																										

P = pré-traitement à la pentamidine 4 mg/kg poids corporel; M1 = mélasoprol 1.2 mg/kg; M2 = 2.4 mg/kg; M3 = 3,6 mg/kg (max. 5 ml); M4 = 2,16 mg/kg (max. 5 ml); Mx = première série de 1,8/2,16/2,52 mg/kg; deuxième série de 2,52/2,88/3,25 mg/kg; troisième série de 3,6/3,6/3,6 mg/kg (max. 5 ml)

moteur. Les dermatites exfoliatives (éruptions bulleuses) sont peu fréquentes (1 %) et peuvent être contrôlées par l'administration de stéroïdes.

Les fièvres, les maux de tête, la diarrhée, les éruptions maculopapulaires, le prurit et les douleurs abdominales ou de la poitrine ont été également observées.

Les rechutes sont aussi un problème majeur dans le traitement de la maladie du sommeil par le mélasoprol. Au cours des dernières décennies, les taux rapportés ont varié de 1 à 10 %. Plus récemment, les divers rapports indiquent des taux beaucoup plus élevés : 19 % au Sud Soudan, 26 % en Ouganda du Nord, 20 % dans la province du Zaïre en Angola. Les rechutes sont aujourd'hui un phénomène clinique d'origine inconnue. Le développement de parasites résistants ou l'insuffisance des taux de médicament dans des compartiments biologiques sont des sujets de discussion. Les réinfections sont possibles mais leur fréquence est probablement beaucoup plus faible.

L'éflornithine.

L'éflornithine (Omidyl®), ou alfa-difluorométhylornithine (DFMO) a été enregistrée par la *Federal Drug Administration* des Etats-Unis en 1990 pour son utilisation dans la maladie du sommeil à *Trypanosoma brucei gambiense*. Elle été décrite comme le médicament miracle. Ce médicament n'est pas efficace contre la forme *Trypanosoma brucei rhodesiense*. La production d'éflornithine, interrompue pendant plusieurs années, a récemment été reprise dans le cadre d'un accord entre la firme pharmaceutique Aventis et l'OMS. La gratuité de ce médicament est garantie jusqu'en 2006.

Le nifurtimox (Lampit®)

C'est un médicament développé et utilisé pour la maladie de Chagas (trypanosomiase américaine). Il n'est pas enregistré pour la maladie du sommeil. Néanmoins, il est efficace dans le traitement de la trypanosomiase africaine à

Trypanosoma brucei gambiense. Il est utilisé à titre humanitaire chez les patients qui ne répondent pas au traitement par le mélasoprol et lorsque l'éflornithine n'est pas disponible. Plusieurs projets de recherche clinique en cours testent des combinaisons de mélasoprol, d'éflornithine et de nifurtimox.

CONCLUSION

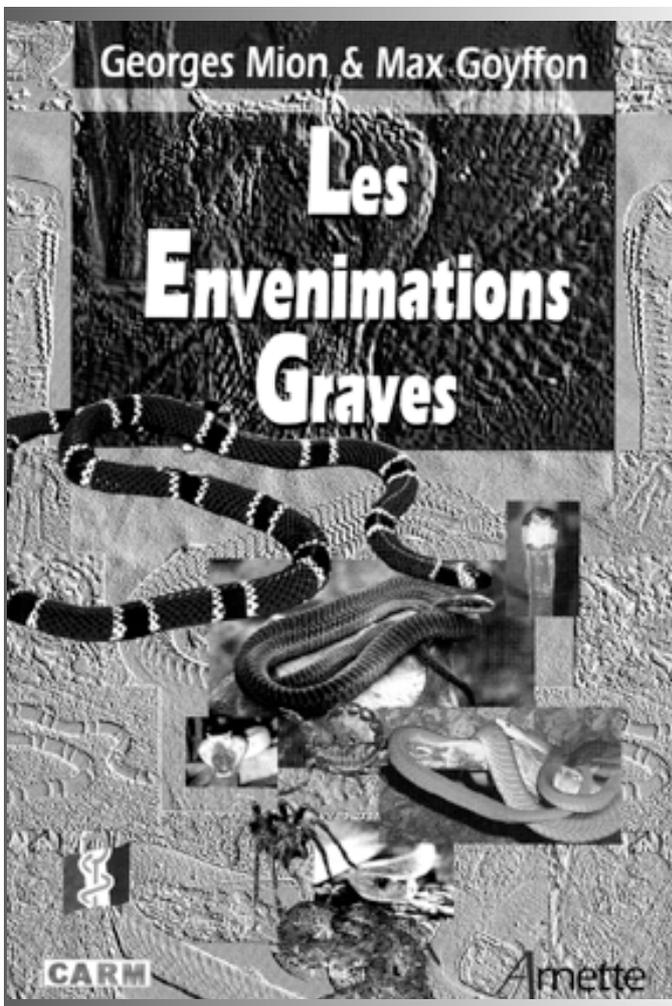
La trypanosomiase africaine reste une maladie des populations rurales de l'Afrique en dépit des épidémies récemment rapportées dans des zones urbaines et périurbaines. Elle affecte le groupe de population le plus productif. Les touristes et les visiteurs des zones endémiques sont occasionnellement affectés. C'est une menace importante pour les agriculteurs, les éleveurs, les chasseurs et les pêcheurs qui vivent en Afrique sub-saharienne et qui sont journellement exposés à la piqûre de la mouche tsé-tsé. En association avec la trypanosomiase animale (nagana), la maladie du sommeil reste l'obstacle le plus important au développement rural du continent africain.

Malgré la démonstration, dans les années 60, que cette maladie était contrôlable, et en dépit du développement de nouveaux outils toujours plus efficaces au cours des dernières années, la trypanosomiase a fait un retour spectaculaire. Contrairement à d'autres maladies, les épidémies de trypanosomiase ne plafonnent pas et l'attentisme des services de santé créera des zones vidées de leur population.

Des centaines de milliers de personnes sont aujourd'hui infectées et les pays endémiques font face à l'énorme tâche d'identifier et de traiter tous ces malades. La réduction de la densité des mouches vectrices permettrait aussi d'accélérer l'interruption de la transmission. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la maladie et l'identifications des facteurs de son développement semblent essentiels pour la mise en place de programmes efficaces pour contrôler ce mal qui évolue de jour en jour ■

QUELQUES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Trypanosomiasis control Manual, 1983, pp 1-142.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Control and surveillance of African trypanosomiasis. Report of a WHO Expert Committee, WHO Technical Report Series 881, Geneva, 1998, pp 1-113.
- BURRI C. - Pharmacological aspects of the trypanocidal drug melarso-prol. A dissertation performed at the Swiss Tropical Institute for the degree of Doctor of Philosophy, University of Basel, pp 1-177
- GILLES H. - African Trypanosomiasis in Protozoal Diseases, Arnold, London, 1999, pp 248-305.
- DUMAS M., BOUTELLE B., BUGUET A. - Progress in Human African Trypanosomiasis, Sleeping Sickness, Springer ed., Paris, 1999, pp 1-344.
- BUDD L.T. - DIFID-Funded Tsetse and Trypanosome Research and Development since 1980. Chapter 9 : Human Sleeping Sickness in Volume 2 - Economic Analysis. Eds. NR International, University of Edinburgh, NRSP, Department for International Development, 1999, pp 62-65.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - Manuel d'épidémiologie pour la gestion de la santé au niveau du district. Publié sous la direction de J.P. Vaughan et R.H. Morrow, 1991.



Un trop faible nombre d'études épidémiologiques explique la difficulté d'appréhender l'ampleur de la gravité des envenimations dans le monde. Dans la zone intertropicale, l'infrastructure sanitaire, la disponibilité en médicaments et la formation du personnel sont insuffisantes pour répondre à une demande sanitaire actuellement mal précisée. Il semble donc essentiel d'améliorer notre connaissance de l'épidémiologie et de la physiopathologie des envenimations, afin d'espérer réduire une mortalité qui reste inacceptable, compte tenu de l'efficacité des immunoglobulines antivenimeuses actuelles.

Ce livre rassemble les résultats des travaux de chercheurs qui se consacrent à l'étude fondamentale des mécanismes venimeux, ou des possibilités thérapeutiques qui en découlent, et les connaissances pratiques de médecins militaires, appelés à servir outremer, donc régulièrement confrontés à la prise en charge d'envenimations graves.

Nous espérons que cet ouvrage qui offre un panorama des principales envenimations, assouvi d'une part votre désir de connaissances fondamentales dans un domaine plutôt habituellement réservé aux chercheurs, et d'autre part vous permettra de trouver des solutions thérapeutiques à des situations cliniques auxquelles vous êtes rarement confrontés.