

Trypanosomose humaine africaine en Côte d'Ivoire : caractéristiques biologiques après traitement.

A propos de 812 cas traités dans le foyer de Daloa (Côte d'Ivoire).

T. W. Miezán (1), N. N. Dje (1), F. Doua (1) & F. Boa (2)

(1) Projet de recherches cliniques sur la trypanosomiase, BP 1425 Daloa, Côte d'Ivoire.

(2) Service de neurologie du centre hospitalier universitaire (CHU) de Cocody, Abidjan 01, Côte d'Ivoire.

Manuscrit n°2347. "Santé publique". Reçu le 6 août 2001. Accepté le 16 juillet 2002.

Summary: Human trypanosomiasis in Côte d'Ivoire (Ivory Coast): biological characteristics after treatment. A study of 812 cases treated in the Daloa focus (Côte d'Ivoire).

The treatment and post therapeutic follow up of patients diagnosed with HAT are important for HAT control.

A longitudinal survey was implemented in the focus of Daloa (Côte d'Ivoire). A total of 812 patients infected with *Trypanosoma brucei gambiense* in meningoencephalitic stage and treated with melarsoprol were included, this study pointed out the biological characteristics of patients after treatment.

The relapse occurs between 1 and 24 months after treatment. It is essentially neurological, and characterised by the presence in the CSF of antibodies, by the increase of cell count compared with value immediately after treatment, or by the presence of trypanosomes.

The cure can be confirmed from 18 months after treatment, and is characterised by the absence of antibodies and trypanosomes in the CSF, by a normal cell count and a normal proteinorachy.

Biological scars were recorded on some of the patients after 18 months of follow up, but no relapse occurred among them.

Résumé :

Le traitement des trypanosomés et leur suivi post thérapeutique constituent des étapes importantes de la lutte contre la maladie du sommeil.

Une étude longitudinale menée dans le foyer de Daloa (Côte D'Ivoire) sur 812 patients atteints de la trypanosomose humaine africaine (T.H.A.) due à *T. b. gambiense* en phase méningo-encéphalitique et traités au Melarsoprol, a montré l'évolution des caractéristiques biologiques des patients après la fin du traitement.

La rechute intervient entre 1 et 24 mois après la fin du traitement. Elle est essentiellement neurologique et se caractérise par la présence dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), des anticorps spécifiques, un accroissement important de la cytorachie par rapport à son taux à la fin du traitement et la présence ou non de trypanosome.

La guérison peut être prononcée à partir de 18 mois et se caractérise par l'absence dans le LCR d'anticorps et de trypanosome, par une cytorachie normale et par une protéinorachie normale.

Par contre, on note des cicatrices biologiques chez certains patients après le délai de 18 mois sans qu'aucune rechute ne soit survenue jusqu'à la fin du suivi.

human african trypanosomiasis
melarsoprol
relapse
post therapeutic follow up
Côte d'Ivoire
(Ivory Coast)
Sub-Saharan Africa

trypanosomose humaine africaine
mélarsoprol
rechute
suivi post thérapeutique
Côte d'Ivoire
Afrique intertropicale

Introduction

Le mélsarsoprol reste encore le médicament essentiel de la trypanosomose humaine africaine quand le système nerveux est atteint.

Mais combien de temps peut-on suivre biologiquement un trypanosomé après traitement? Il est classique de recommander 2, voire 3 ans de suivi pour déclarer une guérison. Cette longue période de suivi est nécessaire en raison de l'absence d'un critère fiable de guérison, en particulier biologique. Des cas de rechute sont observés après le traitement. En Côte d'Ivoire, la rechute atteint 3,7 % des malades traités au mélsarsoprol (3).

Dans cet article, nous rapportons les caractéristiques biologiques des rechutes et guérisons après un suivi post-thérapeutique portant sur 812 patients traités par le mélsarsoprol.

Patients et méthodes

Patients

Huit cent douze patients trypanosomés au deuxième stade, avec une cytorachie supérieure à 5 cellules/mm³ et/ou une protéinorachie supérieure à 40 mg/l et/ou la présence de trypanosome dans le LCR, ont été traités par le mélsarsoprol dans le centre du Projet de recherches cliniques sur la trypanosomiase

(PRCT) à Daloa entre 1986 et 1992. La définition de la phase nerveuse est identique chez tous les patients. Les patients traités proviennent principalement des micro-foyers de Sinfra, Bonon, Zoukougbeu; et secondairement des micro-foyers de Daloa, Issia, Oumé, Gagnoa et Vavoua.

Traitement

Le méfarsoprol est administré à la dose de 3,6 mg/kg/jour selon le schéma pratiqué au PRCT (3).

Les techniques biologiques utilisées

Chez chacun des 812 patients, les techniques suivantes ont été utilisées à l'entrée, à la sortie et au cours du suivi (1, 3, 6, 12, 18 et 24 mois) après la fin du traitement.

En parasitologie

- * mAECT: minicolonne échangeuse d'anions couplée à la centrifugation (sang) (5)
- * DC: double centrifugation (LCR) (1)
- * SG: l'examen du suc ganglionnaire (lymph) utilisé uniquement à l'entrée du patient si présence d'adénopathie

En immunologie

- * Testryp-Catt sur le sérum (6)
- * IFI: immunofluorescence indirecte sur le LCR

Autres techniques utilisées au niveau du LCR

- * La cytorachie est évaluée par comptage des lymphocytes du LCR à l'aide de la cellule Malassez (7)
- * La protéinorachie est dosée par la technique BIO-RAD (7).
- * Le trypanosome du LCR est recherché par la technique de la simple centrifugation, de 1986 à 1987 et par la technique de la double centrifugation (1), de 1988 à 1992.

Résultats

L'assiduité des malades et les fréquences des rechutes aux différents contrôles sont présentées au tableau I.

Nous avons observé des perdus de vue, des présences régulières et irrégulières aux différents contrôles.

Sur les 812 patients suivis, 32 (3,9 %) ont rechuté.

Tableau I.

Nombre et pourcentage de patients vus et de patients ayant rechuté aux différents contrôles.
Number and percentage of observed patients and patients relapsing to the different controls.

contrôles	nb patients vus sur les 812	%	nb patients ayant rechuté	%
vus à 1 mois	727	89,6 %	4	0,6 %
vus à 3 mois	579	71,3 %	6	1 %
vus à 6 mois	428	52,7 %	6	1,4 %
vus à 12 mois	349	43 %	8	2,3 %
vus à 18 mois	274	33,7 %	7	2,5 %
vus à 24 mois	277	34,1 %	1	0,4 %
vus à 30 mois	102	12,6 %	0	0 %
vus à 36 mois	96	11,8 %	0	0 %
vus à 42 mois	62	7,6 %	0	0 %
vus à 48 mois	27	3,3 %	0	0 %
vus à 60 mois	12	1,5 %	0	0 %

Évolution des paramètres biologiques chez les patients n'ayant pas rechuté

Pour déterminer les caractéristiques de la guérison, nous avons axé l'analyse des résultats sur 780 patients n'ayant pas rechuté, réguliers ou irréguliers aux différents contrôles après le traitement.

Au niveau du sang

La sérologie

Les anticorps sériques sont absents avant le traitement chez 0,3 % (2/780) des patients n'ayant pas rechuté. Chez les patients séropositifs, les anticorps décroissent lentement après le traitement. Le tableau II présente la moyenne des titres d'anticorps avant le traitement et au cours des différents contrôles après le traitement. Le pourcentage de patients négatifs aux différents contrôles est présenté dans le tableau II. Ce pourcentage de patients négatifs à 12, 18, 24 mois est respectivement de 40 % (134/335), 46,3 % (124/268), 53,3 % (145/272).

Par ailleurs, 46,7 % des malades, qui n'ont pas rechuté, restent positifs 24 mois après le traitement. Certains d'entre eux, qui ont été suivis au-delà de 24 mois, sont restés positifs jusqu'à 5 ans après la fin du traitement.

Tableau II.

Résultats de l'évolution des anticorps sériques et du LCR, de la cytorachie et de la protéinorachie chez les 812 patients à l'entrée, à la sortie et aux différents contrôles.
Results of serum antibodies' and CSF's evolution; Results of cell count and proteinorachy on the 812 patients before and after treatment and to different controls.

tests malades	suivi	nb testé	% patients n'ayant pas rechuté	moyenne patients n'ayant pas rechuté	moyenne patients ayant rechuté
sang	suivi	nb testé	% de nég	moy. titre anticorps	moy. titre anticorps
sérologie (CATT)	entrée	2/780	0,3	1/16	1/14
	sortie	10/767	1,3	1/14	1/13
	1 M	78/699	11,2	1/10	1/8
	3 M	103/554	18,6	1/8	1/5
	6 M	110/411	26,8	1/5	1/2
	12 M	134/335	40,0	1/3	1
18 M	124/268	46,3	1/2	nf*	
24 M	145/272	53,3	1/2	nf*	
LCR	suivi	nb testé	% anticorps négatif	moy. titre anticorps	moy. titre anticorps
anticorps (IFI)	entrée	285/780	36,5	1/3	1/4
	sortie	338/780	43,3	1/3	1/4
	1 M	304/499	60,9	1/2	1/4
	3 M	218/308	70,8	1	1/3
	6 M	266/320	83,1	1	1/4
	12 M	210/231	90,9	0	1/3
	18 M	186/186	100	0	1/2
	24 M	174/174	100	0	1/2
	suivi	nb testé	% cyto normale	moy. cyto	moy. cyto
cytorachie	entrée	81/780	10,4	303	299
	sortie	82/767	10,7	41	33
	1 M	136/699	19,5	28	158
	3 M	194/554	35,0	14	173
	6 M	218/411	53,0	7	251
	12 M	238/335	71,0	4	134
	18 M	215/268	80,2	4	185
	24 M	213/272	78,3	3	72
	suivi	nb testé	% prot. normale	moy. prot	moy. prot
protéino-rachie	entrée	330/780	42,3	50	57
	sortie	493/767	64,3	43	41
	1 M	459/699	65,7	28	58
	3 M	421/554	76,0	32	64
	6 M	341/411	83,0	29	46
	12 M	306/335	91,3	27	50
	18 M	252/268	94,0	25	55
	24 M	257/272	94,5	26	36

*nf = non fait

La parasitologie

Le parasite est évidemment absent au niveau du sang au cours des différents contrôles après la fin du traitement.

Au niveau du LCR

Les anticorps

Ils sont absents chez 36,5 % (285/780) des malades avant traitement. Ces anticorps présents chez 63,5 % (495/780) des

malades décroissent plus rapidement que ceux trouvés dans le sérum après la fin du traitement. Le pourcentage de patients négatifs en IFI aux différents contrôles est présenté dans le tableau II. À 12, 18, 24 mois, le pourcentage de patients négatifs aux différents contrôles est respectivement de 90,9 % (210/231), 100 % (186/186), 100 % (174/174).

La cytorachie

Avant le traitement, la cytorachie est normale chez 10,4 % (81/780) des patients n'ayant pas rechuté et perturbée chez 89,6 % (699/780). Elle se normalise dans le temps après le traitement. Le tableau II présente la moyenne des cytorachies avant le traitement et au cours des différents contrôles après la fin du traitement. Le pourcentage de patients présentant une cytorachie devenue normale au cours des différents contrôles est présenté dans le tableau II. Ce pourcentage à 12, 18, 24 mois est respectivement de 71 % (238/335), 80,2 % (215/268), 78,3 % (213/272). Donc 21,7 % (59/272) des malades n'ayant pas rechuté présentent une cytorachie anormale 24 mois après le traitement. Mais cette cytorachie anormale est nettement en décroissance par rapport à celle obtenue à la sortie du patient après le traitement. Elle varie entre 6 et 16 cellules/mm³. Ce nombre, modérément élevé, peut être observé sur plusieurs autres années sans qu'aucune rechute n'intervienne.

La protéinorachie

Normale chez 42,3 % (330/780) des malades avant traitement et augmentée chez 57,7 % (450/780), la protéinorachie décroît dans le temps.

Le tableau II présente la moyenne des protéines avant le traitement et au cours des différents contrôles après la fin du traitement. Le pourcentage de patients présentant une protéinorachie normale au cours des différents contrôles est présenté dans le tableau II. À 12, 18, 24 mois, ce pourcentage est respectivement de 91,3 % (306/335), 94 % (252/268), 94,5 % (257/272).

Parmi les malades qui ne font pas de rechute, 5,5 % présentent une protéinorachie anormale 24 mois après le traitement. Cette protéinorachie peut demeurer anormale plusieurs autres années sans que la rechute intervienne.

La parasitologie

Le parasite est évidemment absent au niveau du LCR au cours des différents contrôles après la fin du traitement.

Évolution des paramètres biologiques chez les patients ayant rechuté

Pour déterminer les caractéristiques de la rechute, l'analyse des résultats a porté sur les 32 patients ayant rechuté :

Au niveau du sang

La sérologie

Présents chez tous les patients ayant rechuté avant le traitement (100 %), les anticorps sériques sont, à la période de la rechute, présents chez 30 patients sur les 32 (94 %) et absents chez 2 patients (6%). Les anticorps, lorsqu'ils sont présents, sont en décroissance. Le tableau II présente l'évolution de la moyenne des titres d'anticorps chez les patients ayant rechuté.

La parasitologie

Le trypanosome était présent chez 26 patients ayant rechuté sur 32 (81 %) et absents chez les 6 autres (19 %) avant le premier traitement. A la période de la rechute, seuls deux sur ces 26 hébergeaient le trypanosome (8 %).

Au niveau du LCR

Immunologie

Les anticorps sont absents chez 2 patients ayant rechuté (6 %) et présents chez 30 patients (94 %) avant le traitement. Les anti-

corps sont présents dans le LCR chez tous les patients ayant rechuté (100%) au moment de la découverte. Par rapport au titre d'anticorps à l'entrée du patient, le titre à la période de rechute est soit constant (chez 53 % des patients ayant rechuté), soit en croissance (chez 47 %).

La cytorachie

Elle est élevée avant le traitement chez tous les patients ayant rechuté (100 %) et est également élevée à la période de rechute chez les 32 patients ayant rechuté (100%). Mais, à la période de rechute, on observe un important accroissement de la cytorachie par rapport à celle obtenue à la sortie du patient à la fin du traitement.

Le tableau II présente l'évolution de la moyenne des cytorachies chez les patients ayant rechuté au cours des contrôles après le traitement.

La protéinorachie

Elle est normale chez 6 des 32 patients ayant rechuté (19 %) et augmentée chez les 26 autres (81 %) avant le traitement. La protéinorachie est devenue normale chez 7 patients ayant rechuté (22 %) et elle est augmentée chez 25 patients ayant rechuté (78 %) au moment de la découverte. Le tableau II présente l'évolution de la moyenne des protéinorachies chez les patients ayant rechuté au cours des différents contrôles après le traitement.

La parasitologie

Le parasite est présent chez 27 (84 %) patients avant le traitement. À la période de la rechute tous les patients ayant rechuté hébergeaient le trypanosome (100 %).

Discussion

Le suivi des patients traités permet d'établir les caractéristiques des paramètres biologiques de la guérison et de la rechute :

Caractéristiques biologiques de la guérison

Dans le sang

- Anticorps indétectable ou titre en décroissance (CATT)
- Absence de trypanosome (mAECT).

Dans le LCR

- Absence d'anticorps spécifiques (IFI)
- Cytorachie normale ou subnormale
- Protéinorachie normale
- Absence de trypanosomes.

Caractéristiques de la rechute

Dans le sang

- Anticorps indétectable ou titre en décroissance (CATT)
- Absence de trypanosomes (mAECT).

Dans le LCR

- Présence d'anticorps (IFI)
- Cytorachie élevée par rapport à la sortie
- Protéinorachie normale ou élevée
- Présence de trypanosomes.

La rechute est la réapparition de la maladie suite à la première infection traitée ; elle peut être à brève ou longue échéance.

Nos données portant sur l'ensemble des 32 patients ayant rechuté montrent que la rechute intervient entre 1 et 24 mois (13 % des rechutes à 1 mois ; 19 % à 3 mois ; 19 % à 6 mois ; 25 % à 12 mois ; 21 % à 18 mois ; 3 % à 24 mois). Les 32 patients ayant rechuté ne sont qu'une approximation du nombre réel qui devrait rechuter en raison du grand nombre de perdus de vue (47 % à 6 mois, 57 % à 12 mois et environ

66 % à 18 et 24 mois). Le nombre de patients ayant rechuté pourrait être plus important.

La rechute est essentiellement neurologique. Elle se caractérise par la présence dans le LCR du trypanosome, des anticorps spécifiques et un accroissement important de la cytorachie comparativement à la cytorachie de la sortie après la fin du traitement. Par contre, dans le sang, la parasitologie est négative et les anticorps sont absents ou présents, mais en décroissance par rapport à leur valeur à la sortie. FRÉZIL (4) indique que la divergence entre les données du sang et celles du LCR est sans doute liée au fait que les traitements successifs parviennent à éliminer les trypanosomes du sang, tandis que les parasites du LCR persistent toujours dans les centres nerveux.

Chez certains malades, nous avons trouvé des trypanosomes dans le sang. S'agit-il de patients ayant rechuté ou qui se sont réinfestés? Chez ces malades, des augmentations de la cytorachie et de la protéinorachie, associées à la présence d'anticorps spécifiques, ont été observées lors de plusieurs contrôles avant l'apparition des trypanosomes dans le sang et le LCR. Par ailleurs, l'apparition des trypanosomes dans le sang a entraîné la remontée des anticorps sériques. Ces données semblent indiquer que c'est à partir du LCR que les trypanosomes sont passés dans le sang et ont provoqué une parasitémie. Il s'agirait plus de patients ayant rechuté que de patients réinfestés.

Chez les patients ayant rechuté, en général, le faible nombre de parasites au niveau du LCR retarde le diagnostic. Pour ces malades, on est obligé d'attendre plusieurs mois, voire un an, avant de déceler le parasite, alors que les autres paramètres du LCR sont davantage perturbés. C'est le cas du patient ayant rechuté à 24 mois, dont la rechute sans parasite se manifestait déjà au 12^e mois après la fin du traitement.

Le faible nombre de parasites pourrait s'expliquer par le fait que quelques trypanosomes du système nerveux, atteints partiellement par le médicament lors du traitement, survivent et retrouvent progressivement la plénitude de leurs moyens pour se reproduire normalement après le traitement. Les éventuels degrés d'atteinte des trypanosomes survivants après le traitement pourraient expliquer les différentes fréquences des rechutes.

En dehors de la présence du parasite qui confirme la rechute, nous avons remarqué un "syndrome biologique" de la rechute sans le parasite, qui se manifeste par un important accroissement de la cytorachie par rapport à celle qui est obtenue à la sortie du patient après la fin du traitement. Cet accroissement est accompagné d'une forte positivité des anticorps du LCR. Si ce "syndrome" est répété lors d'un autre contrôle, le malade doit être considéré comme ayant rechuté en l'absence du parasite. Chez ces malades qui ont ce "syndrome", on finit par trouver tardivement le trypanosome dans le LCR. Nous faisons remarquer que les perturbations biologiques observées pendant la "rechute biologique" n'ont rien à voir avec les orages liquidiens qui sont exceptionnels dans notre étude avec le traitement institué (une injection de pentamidine + les séries de mélarsoprol). L'orage liquidien est fréquent dans le traitement par le mélarsoprol seul; il se manifeste par une importante augmentation de cellules du LCR à la sortie du patient par rapport au nombre de cellules avant le traitement. Ce nombre diminue progressivement lors des autres contrôles après le traitement; là aussi, s'il y a une rechute "biologique" elle s'observe facilement. Face à un patient ayant rechuté biologiquement sans parasite, doit-on attendre 3 voire 12 mois pour déceler le parasite avant de le traiter? ou doit-on traiter aussitôt le patient pour lui éviter des

séquelles graves qui sont quelquefois irréversibles? La question mériterait d'être examinée.

Les paramètres biologiques du LCR chez les patients guéris se normalisent presque à 18 mois; nous pensons que la période de 18 mois devrait être le recul de temps suffisant pour pronostiquer la guérison d'un patient trypanosomé traité au deuxième stade de la maladie par le mélarsoprol. Certains malades guéris présentent, plusieurs mois après, une protéinorachie ou une cytorachie modérément anormale; ce que DJË (2) appelle les cicatrices biologiques.

Cependant, nous avons observé que des patients qui présentaient les caractéristiques de guérison à 12 mois ne rechutaient plus. À l'opposé, 4 patients en début de deuxième période, présentant les caractéristiques de guérison entre 1 et 3 mois après la fin du traitement, ont rechuté entre 6 et 12 mois. Nous pensons donc que les caractéristiques de guérison ne sont valables qu'à partir de 12 mois après le traitement pour tous les patients (en début de 2^e phase comme au stade avancé).

Conclusion

Un aspect important de la lutte contre la maladie du sommeil consiste dans le suivi systématique des patients traités de façon à pouvoir confirmer leur guérison. Mais combien de temps peut-on suivre biologiquement un trypanosomé après le traitement? Notre étude longitudinale préconise 18 mois. C'est le recul de temps où tous les paramètres de la rechute se normalisent dans notre foyer de Daloa. Mais à 12 mois, tous les malades qui présenteront les caractéristiques de la guérison devraient être déclarés guéris.

Quant à la rechute après le traitement, elle se caractérise par la présence dans le LCR du trypanosome et des anticorps spécifiques, par un accroissement important de la cytorachie par rapport à celle qui est observée à la sortie du patient après le traitement, par l'absence du parasite dans le sang et par une décroissance des anticorps sériques.

Remerciements

Nous remercions MM. KONAN Alexandre, DION Labaidé, KONÉ Nanourou, KOUADIO Etienne, KOUAMÉ Antoine pour leur assistance technique et Dr Philippe SOLANO de l'IPR de Bouaké pour la rédaction en anglais.

Références bibliographiques

1. CATTAND P, MIÉZAN BT & DE RAADT P - Human african trypanosomiasis: use of double centrifugation of cerebrospinal fluid to detect trypanosomes. *Bull OMS*, 1988, **66**, 83-86.
2. DJËNN - *La qualité de la vie après traitement de la T.H.A. Etude prospective sur 424 patients traités et suivis au P.R.C.T. de Daloa*. Thèse de Médecine, Abidjan, 1997, 108 p, N°1987.
3. DOUA F & BOA YAPO F - Human trypanosomiasis in the Ivory Coast: Therapy and problems. *Acta tropica*, 1993, **54**, 163-168.
4. FRÉZIL JL, COULM J & ALARVY JC - L'immunofluorescence indirecte dans la surveillance thérapeutique des trypanosomés (note préliminaire). *Bull Soc Pathol Exot*, 1978, **71**, 440-445.
5. LUMSDEN WHR, KIMBER CD, EVANS DA & DOIG J - *Trypano-soma brucei*: miniature anion exchange centrifugation technique for detection of low parasitemias; adaptation for field use. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1979, **73**, 312-317.
6. MAGNUS E, VERVOORT T & VAN MERVENNE N - A card agglutination test with stained trypanosomes (CATT) for serological diagnosis of *T.b. gambiense* trypanosomiasis. *Ann Soc Belg Méd Trop*, 1978, **58**, 169-176.
7. OMS - *Manuel pour la lutte contre la trypanosomiase*. OMS, Genève, 1983, 117-119.