

Trypanosomiase humaine africaine: historique de la thérapeutique et de ses échecs

Gaëlle Ollivier et Dominique Legros

Epicentre, Paris, France

Résumé

Au début du 20^{ème} siècle, les premiers protocoles de traitement de la trypanosomiase humaine africaine (THA) utilisaient un dérivé arsenical: l'atoxyl. De nos jours, la majorité des patients diagnostiqués en phase tardive sont toujours traités par un dérivé de l'arsenic: le mélarsoprol, un cousin de l'atoxyl. Entre les deux, l'apparition de résistances médicamenteuses ou la volonté de réduire la toxicité des molécules ont permis pendant longtemps de stimuler la recherche de nouveaux médicaments ou de nouveaux protocoles thérapeutiques et d'adapter les stratégies de lutte. La synthèse de la tryparsamide, au début des années 20, avait permis de rationaliser la lutte contre la THA, jusqu'alors fondé sur des protocoles le plus souvent empiriques. La multiplication des échecs thérapeutiques de la tryparsamide justifia le recours à diverses combinaisons thérapeutiques et favorisa le développement de nouveaux dérivés arsenicaux, dont le mélarsoprol, mal toléré mais efficace. A la même époque, les campagnes de prophylaxie de masse à la pentamidine, jointes à la thérapeutique arsenicale, pouvaient même faire envisager une éradication de la THA. En ce début de 21^{ème} siècle, les rêves d'éradication sont oubliés depuis longtemps. La THA a ré-émergé dans plusieurs pays, le mélarsoprol perd de son efficacité dans un contexte où la thérapeutique des maladies tropicales en général et de la THA en particulier, sans intérêt économique, a été abandonné. Comment traiterons-nous les patients atteints de maladie du sommeil dans les années à venir?

Mots clés Trypanosomiase humaine africaine, thérapeutique, historique, échec

Summary

This paper gives an overview of the treatment of Human African Trypanosomiasis from the early 20th century until today.

keywords Human African Trypanosomiasis, therapeutic, history, failure

correspondence D. Legros, Epicentre 8 rue Saint Sabin, 75011 Paris, France.
Tel.: +33 1 4021 2803, E-mail: dlegros@epicentre.msf.org

Introduction

Les premiers cas de maladie du sommeil ont été rapportés à partir du 18^{ème} siècle sur la côte africaine par des missionnaires, des marins et des médecins militaires qui en décrivent les symptômes (Janssens & Burke 1992).

A la fin du 19^{ème} siècle, l'ampleur de l'épidémie et la létalité élevée de la maladie n'étaient plus à démontrer. Les récits de voyage et les rapports de missions scientifiques décrivaient une affection meurtrière et difficile à combattre, qui se propageait rapidement et décimait les populations (Burke 1971). Par exemple, au début du 20^{ème} siècle dans le Busoga (Ouganda), Bell notifiait 200 000 morts sur une

population de 300 000 personnes, et dans la plaine de la Ruzizi (Burundi), Meyer évaluait à 200 000 le nombre de trypanosés (Burke 1971). Devant l'ampleur de l'épidémie et l'absence de ressources thérapeutiques, le roi Léopold II de Belgique alloua en 1905 un prix de 200 000 Francs belges à quiconque découvrirait le remède contre la trypanosomiase (Burke 1971).

Les programmes de lutte, mis en place dès le début du siècle, s'adapteront à l'évolution de la situation épidémiologique de la maladie et à l'efficacité de l'arsenal thérapeutique disponible tout au long du 20^{ème} siècle (De Raadt 1999). Jusqu'au début des années 20, les patients souffrant de trypanosomiase étaient isolés et traités par les

premiers dérivés arsenicaux pentavalents (atoxyl). Les vastes programmes de dépistage et de traitement de masse n'ont été effectifs qu'ultérieurement (1923 au Congo Belge, 1926 au Cameroun, 1935 à Nola en Centrafrique), grâce à la mise au point de nouvelles molécules arsenicales (tryparsamide) et non arsenicales (suramine). Les premiers cas d'arseno-résistance ont été rapportés au début des années 30. L'aggravation du phénomène au cours des années 40 accéléra la mise au point de nouveaux dérivés arsenicaux, dont le mélarsozol, encore utilisé de nos jours. L'apparition des diamidines en 1937, et notamment de la pentamidine, a permis le développement des campagnes de chimioprophylaxie de masse après la seconde guerre mondiale. Cette stratégie, combinée à l'utilisation du mélarsozol, permettait à l'époque d'envisager l'éradication de la maladie. Cinquante ans plus tard, nous en sommes loin.

Premiers traitements par l'atoxyl (jusqu'en 1925)

Les premiers programmes de lutte contre la trypanosomiase humaine africaine (THA) mis en place au début du 20^{ème} siècle avaient permis une première délimitation des foyers d'endémie. Ils comprenaient trois volets (Burke 1971):

- le recensement systématique de toute la population, la recherche active des cas et des suspects par examen clinique et recherche d'adénopathies cervicales
- le diagnostic par ponction ganglionnaire, élargi à la ponction lombaire à partir de 1908
- l'isolement des trypanosés, et la mise en quarantaine des suspects

Les ressources thérapeutiques étaient limitées. Le mode d'action de l'arsenic était inconnu, mais son effet sur les réactions provoquées par les piqûres de mouche tsé tsé chez le cheval avait été remarqué par Livingstone (Livingstone 1858). Son efficacité contre les trypanosomes avait été confirmée par Broden, Mesnil et Laveran au début du 20^{ème} siècle (Janssens & Burke 1992). La solution arsenicale de Loeffler, composée d'acide arsénieux en solution neutre, fut un des premiers composés à base d'arsenic testé dans le traitement de la THA. Une dose minimale de 10 cg d'acide arsénieux par jour faisait disparaître les trypanosomes de la circulation périphérique en 24 heures. Les injections (sous cutanées) étaient très douloureuses et assez mal tolérées par les malades. La voie orale fut testée mais limitait la dose journalière d'acide arsénieux à 3 cg (Broden & Rodhain 1908a).

L'atoxyl (acide aminophenolarsinique ou acide arsénique), composé arsenical organique pentavalent découvert en 1863 par Béchamp et commercialisé en 1905 par

les industries Bayer, a été le premier trypanocide utilisé à large échelle (Tableau 1). Il était également prescrit dans le traitement du paludisme (en adjuvant à la quinine), de la syphilis (Vassal 1908) et des maladies chroniques de la peau. Le traitement atoxylique avait une efficacité maximale chez les malades en première période dont 75 à 95% guérissaient par l'administration d'une série de 2 injections sous cutanées de 0,75 g le 1^{er} et le 5^{ème} jour, répétée une fois dix jours plus tard. Les malades en seconde période, considérés comme incurables, recevaient des doses de 0,5 g d'atoxyl tous les 5 jours pendant 6 mois à un an, ce qui leur permettait parfois d'améliorer leur état général au prix de létalités notifiées de 40% (Martin & Leboeuf 1908a). L'atoxyl exposait les malades, notamment ceux en deuxième période, à des accidents oculaires graves (rétinites, cécité dans 3 à 5% des cas) (Janssens 1992).

L'atoxyl fut assez vite utilisé dans un but prophylactique pour éliminer le portage de trypanosomes dans le système lymphatico-sanguin afin de réduire la transmission de la maladie. Une série de 4 à 5 injections était suffisante pour obtenir une durée moyenne de stérilisation de 8 à 10 mois. Aubert & Heckenroth (1913) montrèrent même qu'une seule injection d'atoxyl permettait de faire disparaître les trypanosomes du système lymphatico-sanguin pendant 6 mois chez 75% (sur 148) des malades traités (Aubert & Heckenroth 1913). La prophylaxie par «atoxylation» nécessita la mise en place des premières équipes mobiles de dépistage et de traitement, et le déplacement de microscopistes et de personnel soignant jusque dans les villages, comme en Oubangui-Chari de 1917 à 1920 (Jamot 1920). Dans cette région, les foyers épidémiques furent maîtrisés grâce à une réduction de la masse de «virus» en circulation comprise entre 54 et 90%, tandis que le nombre de décès dus à la trypanosomiase diminuait de 65% (Jamot 1920). Cependant, les 7 à 8 années «d'atoxylation énergétique», ne furent pas suffisantes pour faire disparaître la THA dans l'Oubangui-Chari (Jamot 1926). A Nola (Centrafrique), la prophylaxie par «atoxylation» de la population, débutée en 1908, entraîna une «nette régression de la maladie» dès 1911 (Lotte 1952). D'autres molécules ont été utilisées en chimioprophylaxie de masse, notamment l'arséno-phénylglycine (dérivé trivalent de l'atoxyl) au Congo Belge (Burke 1971), et le salvarsan (1910), un autre dérivé trivalent de l'atoxyl qui conférait une protection de 4 mois (Aubert *et al.* 1913).

Des associations thérapeutiques étaient utilisées afin de traiter les malades, notamment ceux en seconde période, qui ne répondaient pas à l'atoxyl seul (Martin & Leboeuf 1908a). Ceux ci recevaient en particulier des traitements combinant l'émétique (ou tartrate d'antimoine) à l'atoxyl avec de bons résultats (Martin & Leboeuf 1908b; Jamot

Tableau 1 Généralités sur les traitements utilisés contre la trypanosomiase humaine africaine

| Médicament | Indication | Année de première utilisation | Structure [Demi vie] | Commentaires |
|-------------------------|--|-------------------------------|--|--|
| Arsenicaux | | | | |
| Atoxyl | Stade 1 <i>T.b.g.</i> * | 1905 | Pentavalent [?] | Atrophie du nerf optique |
| Tryparsamide | Stade 1 & 2 <i>T.b.g.</i> | 1921 | Pentavalent [2 jours] | Atrophie du nerf optique |
| Orsanine | Stade 2 <i>T.b.g.</i> | 1925 | Isomère du Stovarsol | |
| Melarsen | Stade 1 & 2 <i>T.b.g.</i> | 1939 | Pentavalent [?] | |
| Melarsen-oxyde | Stade 1 & 2 <i>T.b.g.</i> & <i>T.b.r.</i> ** | 1941 | Trivalent [?] | |
| Melarsoprol (Mel B) | Stade 2 <i>T.b.g.</i> & <i>T.b.r.</i> | 1949 | Trivalent [35 heures] | Accroissement du taux de rechutes |
| Non-arsenicaux | | | | |
| Suramin sodium | Stade 1 (<i>T.b.g.</i>)/ <i>T.b.r.</i> | début années 20 | Naphtylamine polysulphonés [50 jours] (1 étude) | |
| Pentamidine isethionate | Stade 1 <i>T.b.g.</i> | 1940 | Diamidine aromatique [9.4 heures après IM] [6.4 heures après IV] | |
| Nifurtimox | Stade 2 <i>T.b.g.</i> (<i>T.b.r.</i>) | 1977 | 5'-nitrofurane [3.5 heures] | Pas d'indication officielle pour la THA Effets secondaires et action sur <i>T.b.r.</i> peu documentés |
| Eflornithine | Stade 2 <i>T.b.g.</i> | 1981 | DL- α -difluorométhylornithine [3 heures] | |

**T.b.g.* = *Trypanosoma brucei gambiense* ** *T.b.r.* = *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

1926). Cependant le mode d'administration de l'émétique (voie intraveineuse) a limité la généralisation de son usage. Quelques malades ont été traités par l'association atoxyl – orpiment (arsenic trisulphide). Chaque patient recevait 8 injections de 50 cg d'atoxyl à 5 jours d'intervalle suivies 48 heures plus tard de l'administration d'orpiment per os à doses croissantes (3 cg à 5 cg). Dans une série de 14 patients traités selon ce protocole, 12 avaient amélioré leur état général et réduit leur cellulorachie (Brodén & Rodhain 1908b). En 1916, l'efficacité de l'association atoxyl – novarsenobenzol (néosalvarsan, dérivé de l'atoxyl) a été démontrée chez les patients en première période (Jamot 1926). Pour les malades en seconde période des associations d'atoxyl et de strychnine ont été employées, s'appuyant sur l'effet stimulant de la strychnine, connu depuis plusieurs années (Merck's Manual 1899).

D'autres molécules adjuvantes ont été synthétisées à partir des dérivés de l'acide aminophénolarsinique, divisés en deux grandes classes: les acides arséniques, composés à noyau d'arsenic pentavalent tels que la tryparsamide et le mélarsen principalement, et les arséno, composés à noyau d'arsenic trivalent produits de l'oxydation des acides arséniques tels que l'arséno-phenylglycine, le mélarsen-oxyde et le mélarsoprol (Fourneau 1921).

Dépistage et traitement de masse (années 1920 à 1940)

Les années 20 ont constitué une période phare dans l'histoire de la THA, trois nouveaux trypanocides (Tableau 1), apparus au cours de la décennie, ayant permis l'élaboration de vastes programmes de dépistage et de traitement de masse.

La tryparsamide, découverte en 1919 et expérimentée à partir de 1921, devint le premier médicament actif sur les phases nerveuses de THA. Il s'agissait d'un arsenical pentavalent, dérivé de l'atoxyl, qui fut commercialisé à partir de 1930 sous le nom de Tryponarsil, et administré à dose progressive par voie intra-veineuse ou sous cutanée. La toxicité oculaire de la tryparsamide, dose dépendante et réduite par une posologie progressive, s'exprimait le plus souvent sous la forme d'une amblyopie passagère. Les cas d'accidents oculaires graves et irréversibles (cécité) concernaient 2% des malades traités dans une série du Congo Brazzaville (Laignet in Abbatucci 1926), et 4,4% des malades au Cameroun (Jamot in Abbatucci 1926). Enfin, Abbatucci relève 6,6% de létalité iatrogène, notamment chez des patients traités à un stade très avancé de la maladie (Abbatucci 1926).

Le coût d'un traitement par tryparsamide était élevé (30FF de l'époque), et chaque puissance coloniale chercha à fabriquer des produits équivalents moins coûteux (Bado 1996). Par ailleurs, des cas d'arseno-résistance apparurent dans le Mayumbe (Congo Belge) au début des années 30, et, à partir de 1934, la tryparsamide fut utilisée en association avec d'autres molécules, notamment la suramine et l'orsanine sodique (Burke 1971).

La suramine (Bayer 205, Fourneau 309), synthétisée à partir du trypan rouge par Dressel et Khote en 1917, fut utilisée à partir du début des années 20 chez des patients en phase lymphatico-sanguine ou en cas d'arseno-résistance. Une utilisation en chimioprophylaxie, testée au Kasai (Burke 1971), fut limitée par le mode d'administration (intra veineuse) et les doses nécessaires trop élevées (Jonchère 1951). La suramine est toujours utilisée de nos jours chez les patients en stade précoce, malgré une toxicité importante notamment cutanée, neurologique et rénale. L'orsanine sodique (Fourneau 270), fut utilisée à partir de 1925 et pendant une quinzaine d'années soit seule chez les patients en «période douteuse», soit en association avec la tryparsamide chez les malades en seconde période (Dutertre & Labusquière 1966).

La mise en place des programmes intensifs de dépistage et de traitement s'accompagna du développement d'une stratégie d'inspection plus méthodique de toute la population, village par village et subdivision par subdivision, qui se différençait de la simple tournée médicale avec «atoxylation» des années précédentes. L'utilisation de protocoles standardisés pour chaque stade de la maladie permit d'améliorer l'efficacité thérapeutique. L'atoxyl et la tryparsamide, quelquesfois associés au novarsénobenzol ont permis la guérison de plus des 2/3 des malades dépistés par Jamot (Richet 1979). L'Institut Pasteur de Brazzaville rapportait un taux de rechute de 3,7% avec l'orsanine, 15,9% avec l'atoxyl et 19,6% avec la tryparsamide parmi les patients en stade précoce. Parmi les stades tardifs, les taux de rechute étaient de 3,5% avec l'orsanine et de 4,6% avec la tryparsamide (Jamot 1932). A côté de succès considérables (Richet 1979), des accidents, liés à la toxicité importante des médicaments utilisés, ont entaché les programmes intensifs de dépistage et de traitement de masse, comme à Bafia au Cameroun à la fin des années 20 où plus de 700 aveugles ont été répertoriés, suite à l'administration de doses de tryparsamide 2 à 3 fois supérieures à celles recommandées à l'époque (Bebey 1951).

Premiers cas d'arseno-résistance (années 1930–1935)

L'arseno-résistance, définie par Van Hoof par la présence de trypanosomes dans le sang des patients 24 et 48 heures

après qu'ils avaient reçu une forte dose de tryparsamide, est apparue à partir du début des années 30, avant de s'étendre rapidement (Burke 1971). Aucune nouvelle molécule n'étant disponible sur le marché, des protocoles thérapeutiques associant plusieurs trypanocides existants furent mis en place.

Les premières résistances se sont manifestées en Afrique Centrale. Entre 1935 et 1940 au Congo belge, la proportion de trypanosés guéris après traitement est devenue inférieure à 50% (Burke 1971). Dans le district de Kawango (Congo Belge), Eraerts déclarait l'apparition puis la multiplication rapide des cas d'arseno-résistance à partir de 1939 (0% de 1937–39; 21% en 1940; 63% en 1942) (in Pelissier 1958). Les patients ne répondant pas à la tryparsamide étaient traités par une combinaison de suramine et d'émétique suivie d'une dose de tryparsamide. Dans le district de Nola (Centrafrique) en 1937, les traitements arsenicaux s'accompagnaient de 15% de rechutes, pour lesquelles les combinaisons thérapeutiques n'étaient pas entièrement efficaces. En 1941, 13,8% des malades traités par une association de suramine et d'orsanine étaient encore porteurs de parasites après 12 injections, et 17,9% étaient encore positifs après un traitement combiné d'émétique et d'orsanine (Lotte 1952).

La situation en Afrique de l'Ouest était moins dramatique puisque entre 1940 et 1947, seuls 150 cas d'arseno-résistances avaient été dépistés sur 118 956 anciens malades traités (Le Rouzic et Lapeyssonnie in Anonyme 1950). En Haute Volta (Burkina Faso), l'activité synergique de la suramine et de la tryparsamide avait même permis d'employer des doses plus faibles de médicaments (Dutertre & Labusquière 1966).

Certaines spécificités de l'arseno-résistance avaient été identifiées (Dukes 1984), notamment sa distribution spatiale hétérogène. Par exemple, dans le foyer de Kordié en Côte d'Ivoire en 1943, tous les patients déclarés arseno-résistants, étaient regroupés dans un diamètre de 8 km. Les auteurs émirent l'hypothèse d'une souche animale en cours d'adaptation à l'homme (Pelissier 1958). A la même époque, sur l'ensemble du Togo, la majorité des cas de chimiorésistance se concentraient sur 3 cantons seulement (Bidjenga, Nagberi, Nakiterdi-laré) (Le Rouzic & Lapeyssonnie in Anonyme 1950). La mobilité de l'arseno-résistance et sa rapidité à s'installer dans de nouveaux foyers avaient également été notées.

Il semble que l'arseno-résistance ait régressé spontanément au cours des années suivantes, notamment au Congo belge (Burke 1971). Pour Burke, «le pouvoir de transmissibilité de ce caractère est faible et s'atténue progressivement» alors que son «acquisition diminue la vitalité du trypanosome» (Burke 1971).

Mise au point de nouveaux dérivés arsenicaux (années 1940)

Face au développement de l'arseno-résistance, de nouveaux dérivés arsenicaux ont été développés par Friedheim et sont apparus entre 1939 et 1949. Il s'agissait toujours de dérivés de l'atoxyl dont la toxicité sur le nerf optique avait été réduite par la modification d'un des groupements aminés, au prix de l'apparition d'une toxicité neurologique majeure (encéphalopathies). En l'absence d'alternative, le mélarsoprol allait malgré tout devenir la nouvelle référence thérapeutique pour le traitement des patients en phase tardive de la maladie (Tableau 1).

Le mélarsen (arsenical 4289 ou pentavalent incolore), a été introduit en 1939 avec une indication dans les deux stades de la maladie, et très vite abandonné en raison de taux d'échecs importants et d'une toxicité élevée (Nodenot in Jonchère *et al.* 1953).

Le mélarsen oxyde (arsenical 2065), était un arsenical trivalent, synthétisé en 1941 par oxydation du mélarsen. Il a été administré à de petites séries de malades aux deux stades de la maladie et sur des cas de THA résistants à la tryparsamide (Van Hoof, in Jonchère *et al.* 1953). L'insuffisance des résultats thérapeutiques et l'importance des effets secondaires ont également entraîné l'abandon rapide de cette molécule (Jonchère *et al.* 1953).

Le mélarsoprol ou Mel B était le produit de l'association de mélarsen-oxyde avec un inhibiteur théorique des effets toxiques des arsenicaux, le B.A.L. (British Anti Lewisite ou dimercaprol). Insoluble dans l'eau, mais soluble dans le propylène glycol, il doit impérativement être administré par voie intraveineuse. Dès ses premières utilisations, le mélarsoprol fut considéré comme «une acquisition intéressante pour le traitement de la trypanosomiase humaine» (Jonchère *et al.* 1953). Il s'agissait du premier médicament actif dans les phases tardives de THA à *T.b. rhodesiense*. Il fut initialement utilisé dans les 2 stades de la maladie. Parmi les patients en phase lymphatico-sanguine, une dose unique de 3,6 mg/kg permettait de guérir définitivement les malades. La létalité variait de 3,4% pour des doses supérieures à 12 mg/kg à 0,75% pour des doses inférieures à 4 mg/kg (Jonchère *et al.* 1953). Le taux d'échec thérapeutique observé parmi les premiers malades traités en seconde période était de 10,5% et la létalité iatrogène de 2,5% (Jonchère *et al.* 1953). Les échecs étaient d'autant plus fréquents que la dose totale injectée était faible ou que l'affection était ancienne et avait résisté antérieurement aux thérapies classiques (Jonchère *et al.* 1953). Les posologies initiales de mélarsoprol pour les malades en seconde période étaient de une ou deux séries de 3 injections de 3,6 mg/kg. Alors que les souches ne répondant pas au mélarsoprol étaient également réfractaires au

tryparsamide, Friedheim a montré que 87% (sur 394) des patients tryparsamide résistants répondaient favorablement au traitement par le mélarsoprol (Friedheim 1951). Ceccaldi parle quant à lui de 40% d'efficacité parmi 105 malades ayant résisté aux autres trypanocides (in Jonchère 1953). Le mélarsoprol permettait donc de faire face, au moins partiellement, au problème de l'arseno-résistance, au prix toutefois d'une toxicité importante.

En effet, l'apparition d'effets secondaires neurologiques graves à type d'encéphalopathies fut rapidement décelée parmi les patients traités par le mélarsoprol (3,8% des cas dans la série de 105 malades de Ceccaldi en 1953) (Jonchère, 1953). Ainsi, dès le début de son utilisation, la toxicité du mélarsoprol a dû être mise en balance avec les avantages liés à son usage (raccourcissement de la durée de traitement, prévention des rechutes, traitement des échecs à d'autres trypanocides). Dès 1953, lors de la quatrième réunion du CSIRTT (Comité Scientifique International de Recherches sur les Trypanosomiasés et les Tsés-Tsés), les scientifiques de l'époque signalaient que «la toxicité du Mel B exige que ce produit ne soit employé que moyennant hospitalisation et sous contrôle médical direct» (Jonchère 1953). Plusieurs études montrèrent que les schémas thérapeutiques constitués d'injections de mélarsoprol en séries courtes et espacées permettaient de réduire le risque d'apparition d'effets toxiques graves, tout en maintenant des doses actives, sans favoriser l'arseno-résistance (Jonchère *et al.* 1953).

La toxicité du mélarsoprol et son mode d'administration (IV) limitaient son utilisation en pratique courante, notamment en thérapeutique itinérante. Friedheim poursuivit donc le développement de nouvelles molécules arsenicales dans le but de diminuer leur toxicité et de permettre l'administration du traitement par voie intramusculaire. A partir d'une première série de cas, Friedheim & Jongh (1959) avaient montré que le Mel W (Trimelarsan), dérivé soluble dans l'eau, était aussi efficace que le Mel B, moins toxique et plus facile d'emploi (voie sous cutanée ou intra musculaire). Une dose de 1 à 5 mg/kg administrée en une injection quotidienne pendant 4 jours permettait de traiter les stades précoces; deux séries à une semaine d'intervalle étaient nécessaires pour les stades tardifs. Le Trimelarsan fut testé sur de multiples séries de cas jusqu'en 1965. Globalement, au cours de cette période, sur 2546 patients traités en phase précoce et tardive, le taux de guérison n'était que de 17,9%, pour une fréquence de survenue d'encéphalopathies de 1,7% et une létalité iatrogène de 3,1% (Richard 1999). L'utilisation du Mel W a donc été plus ou moins abandonnée par la suite. L'efficacité du Mel D, un composé analogue diéthylamine du Mel W, a été testée sur quelques séries de cas seulement, et ce produit n'a jamais été commercialisé (Richard 1999).

Enfin, le Mel Cy (Cymerlarsan) a été découvert en 1985 et commercialisé pour un usage vétérinaire en 1992. Chez l'animal, il semble avoir une efficacité supérieure aux thérapeutiques couramment employées contre *T. evansi* et *T. equiderdum*. Aucune encéphalopathie toxique n'a été décrite (Richard 1999). Le Mel Cy n'a jamais été testé chez l'homme.

Chimioprophylaxie de masse: 1945–1960

Les programmes de dépistage et de traitement de masse des années 20 à 40 avaient fait reculer l'épidémie de maladie du sommeil dans des proportions considérables. L'apparition des diamidines, bien mieux tolérées que les dérivés arsenicaux et dont l'efficacité avait été prouvée par Lourie et Yorke en 1937 (King *et al.* 1937), a permis de remettre au goût du jour le concept de prophylaxie de masse (campagnes de pentamidisation). Cette stratégie, combinée à la prise en charge thérapeutique des patients par le mélarsoprol, permettait d'envisager l'éradication de la maladie.

Les diamidines étaient des dérivés de la synthaline (découverte en 1936 par Jansco). La première fut la stilbamidine, suivie de la propamidine et enfin de la pentamidine (Tableau 1), encore utilisée aujourd'hui pour les patients en phase précoce. La pentamidine a été prescrite sous forme de deux sels: le di-iséthionate et le diméthane sulphonate dont l'activité et la toxicité sont similaires. En 1951, en Haute Volta (Burkina Faso), le taux de guérison des malades en première période était de 93% après un traitement comportant 5 injections intramusculaires de 4 mg-base/kg de pentamidine (Jonchère 1953). En chimioprophylaxie, la dose était de 4 mg-base/kg par semestre ou par quadrimestre selon le niveau d'endémicité. Enfin, la combinaison pentamidine (base forte) + suramine (acide) a été rapidement utilisée en raison de l'action synergique de cette association. Quelques incidents ont été observés dès le début des traitements par les diamidines, à type de nausées, d'hypoglycémies et d'hypotension (Jonchère 1951). La pentamidine présente notamment une toxicité rénale, pancréatique et hématologique.

Le mode d'administration intramusculaire de la pentamidine facilitait son application en chimioprophylaxie de masse, dont la première campagne eut lieu au Congo Belge en 1945. Partout, les résultats furent spectaculaires. Au Congo Belge où, en 1950, plus de 2 millions de personnes recevaient tous les six mois une injection de pentamidine, le taux d'infection diminua régulièrement pour atteindre 0,20 pour mille (1300 cas notifiés) en 1958 (Burke 1971). Le foyer de Nola, en Centrafrique, fut considéré comme maîtrisé 5 ans après le début de la pentamidisation en 1946 (Lotte 1952). En Afrique Occidentale Française (A.O.F.),

des études montrèrent que le risque de développer la maladie était divisé par 16 chez les sujets protégés et simultanément de moitié chez les témoins non protégés, grâce à la réduction du nombre de parasites en circulation (Jonchère 1951). En 1966, Labusquière et Dutertre constataient la quasi éradication de la THA dans les états des ex-Fédérations d'A.O.F. et d'A.E.F. (Afrique Equatoriale Française) (Labusquière & Dutertre 1966).

Cependant, on commença rapidement à diagnostiquer des malades parmi les individus sous chimioprophylaxie. Ce phénomène pouvait s'expliquer par l'effet de «camouflage» de la pentamidisation qui aurait retardé le diagnostic de seconde phase. On suspecta également l'apparition de souches résistantes à la pentamidine (Burke 1971). Le médecin Capitaine Prévot fut cependant le seul à annoncer des résistances à la pentamidine: parmi 1011 malades traités en A.O.F. en 1948, 62 avaient évolué vers la phase nerveuse et 2 souches avaient été définies comme chimiorésistantes à la pentamidine (in Anonyme 1950). D'une manière générale, alors que l'efficacité de la pentamidine en cure thérapeutique n'a jamais été mise en doute, l'efficacité d'une dose unique prescrite à titre prophylactique était beaucoup moins constante. En réalité, il a été montré ultérieurement sur un modèle animal que la protection offerte par la pentamidine disparaissait 1 semaine à 2 mois après son administration, tandis que seul 58% des animaux étaient protégés par une injection de pentamidine 48 heures avant l'infestation (Kayembe & Wery 1972).

Recrudescence de la THA et carence thérapeutique

Même résiduelle, la maladie du sommeil représentait toujours un danger en raison de la «la coexistence du vecteur et du protozoaire (...) dont les conséquences peuvent aller de la simple inoculation accidentelle au réveil de l'endémie et même, si on y prend garde, à l'explosion épidémique» (Neujean aux Journées Médicales de Léopoldville en 1954 in: Burke 1971).

Le premier foyer de recrudescence fut notifié au Zaïre (République Démocratique du Congo) en 1964 lors de l'arrivée massive de réfugiés angolais dans une région frontalière. On observa alors des prévalences supérieures à 10% dans certains villages (Burke 1971). D'une manière générale, les foyers de THA ont ré-émergé à partir des années 70 dans de nombreux pays endémiques. Ce phénomène a été favorisé par l'instabilité politique et les mouvements de population qu'elle a occasionnés, et par le manque de moyens et la désorganisation des systèmes de santé (Mbulamberi 1989; Bouteille & Dumas 1999). Actuellement, on estime à 300 000 le nombre de personnes infectées, et la THA est redevenue un problème de santé

publique majeur en Angola, au Sud Soudan et en République Démocratique du Congo (OMS 1998).

Dans le même temps, l'arsenal thérapeutique contre la THA a peu évolué (Pépin & Milord 1994). Deux nouvelles molécules seulement sont apparues depuis 50 ans: l'eflornithine et le nifurtimox (Tableau 1).

L'eflornithine (DFMO ou Ornidyl[®]) a été synthétisée en 1979 et utilisée en cancérologie, en raison de son action sur les cellules à division cellulaire rapide. Bacchi *et al.* montrèrent par ailleurs une activité sur *T. brucei* (Bacchi *et al.* 1980). Plusieurs essais cliniques entrepris au cours des années 1980 confirmèrent son efficacité dans le traitement des phases tardives de THA à *T.b. gambiense* et une toxicité inférieure à celle du mélarsozol (insomnie, diarrhées, convulsions, hallucinations). Après un arrêt de production temporaire, l'eflornithine devrait être de nouveau disponible sur le marché pour les années à venir. Même si sa relative innocuité et son efficacité chez les patients ne répondant pas au mélarsozol en font une molécule indispensable pour la prise en charge des cas de THA, l'emploi de l'eflornithine est limité par son mode d'utilisation difficile sur le terrain (une perfusion de 100 mg/kg toutes les 6 heures pendant 7 ou 14 jours consécutifs).

Le nifurtimox est utilisé dans le traitement de la maladie de Chagas. Bien que n'ayant jamais reçu d'indication officielle pour le traitement de la THA, il a été utilisé à partir des années 80 dans des séries de cas au Zaïre (Pépin *et al.* 1992) et au Sud Soudan (Van Nieuwenhove 1992) avec des résultats contradictoires. Les effets secondaires semblent fréquents (anorexie, perte de poids, effets neurologiques à type de convulsions, coma, insomnie, hallucinations et déficits moteurs, et effets digestifs), mais cette molécule semble mieux tolérée que le mélarsozol. Le nifurtimox est un médicament bon marché et facile

d'emploi (per os), dont le développement clinique en THA devrait être poursuivi par des essais cliniques de phase 2 et 3.

Les programmes de lutte continuent donc d'utiliser le mélarsozol, dont l'efficacité thérapeutique s'est effondrée dans certains foyers (Tableau 2). Comme autrefois, les associations thérapeutiques paraissent une solution adaptée face aux échecs croissants du mélarsozol et à la rareté des molécules disponibles. Quelques associations ont déjà été testées sur des séries de cas (Simarro & Asumu 1996; P. Busher, communication personnelle 2000). Cependant, des essais cliniques randomisés devraient être conduits rapidement pour déterminer le schéma thérapeutique le plus efficace et le mieux toléré.

Conclusion

A chaque détour de l'histoire de la THA (augmentation des résistances, toxicité des molécules), la découverte de nouveaux médicaments ou de nouveaux protocoles thérapeutiques a permis d'adapter les stratégies de lutte. La synthèse de la tryparsamide, au début des années 20, avait permis de rationaliser la lutte contre la maladie du sommeil, jusqu'alors fondée sur des protocoles le plus souvent empiriques. L'utilisation à large échelle de cette molécule en monothérapie, dans le cadre de vastes programmes de dépistage et de traitement de masse, avait fait reculer l'endémie dans des proportions considérables, au prix de l'apparition d'arseno-résistances à partir des années 30–35. La multiplication des échecs thérapeutiques de la tryparsamide justifia le recours à diverses combinaisons thérapeutiques et favorisa le développement de nouveaux dérivés arsenicaux, dont le mélarsozol, mal toléré mais efficace. A la même époque (fin de la seconde guerre mondiale), les campagnes de prophylaxie de masse à

Tableau 2 Evolution des taux de rechutes au mélarsozol depuis les années 1950

| Pays | Année | Nombre de patients traités | Taux de rechutes (%) | Références |
|-------------------------|-------|----------------------------|----------------------|-------------------------------|
| <i>T.b. gambiense</i> | | | | |
| Cameroon | 1951 | 394 | 3,0 | Friedheim (1951) |
| Zaïre | 1984 | 1809 | 3,0 | Pépin & Milord (1994) |
| Côte d'Ivoire | 1992 | 350 | 3,7 | Doua & Yapo (1993) |
| Zaïre | 1994 | 1021 | 6,2 | Pépin <i>et al.</i> (1994) |
| Uganda | 1999 | 428 | 30,4 | Legros <i>et al.</i> (1999) |
| South Sudan | 2000 | 548 | 18,4* | MSF Hollande, non-publié |
| <i>T.b. rhodesiense</i> | | | | |
| Tanzanie | 1957 | 176 | 10,0 | Pépin & Milord (1994) |
| Ouganda | 1963 | 110 | 5,0 | Pépin & Milord (1994) |
| Zambie | 1975 | 231 | 5,0 | Pépin & Milord (1994) |
| Kenya | 1997 | 24 | 4,1 | Harrison <i>et al.</i> (1997) |

*: après 6 mois de suivi.

la pentamidine, jointes à la thérapeutique arsenicale, pouvaient même faire envisager une éradication de la THA.

En ce début de 21^{ème} siècle, les rêves d'éradication sont oubliés depuis longtemps. Pire, la situation épidémiologique de la THA pourrait se rapprocher de celle des années 30. Les programmes de lutte ont toujours recours au mélarsoprol, qui, utilisé en monothérapie depuis 50 ans, perd de son efficacité. Pour tenter de soigner tout de même les malades, les médecins sur le terrain utilisent donc des combinaisons thérapeutiques empiriques. L'histoire semble se répéter.

A une différence près cependant: le domaine de la thérapeutique des maladies tropicales en général et de la maladie du sommeil en particulier, sans intérêt économique, a été abandonné. Comment traiterons-nous les patients atteints de maladie du sommeil dans les années à venir?

References

- Abbatucci S (1926) A propos du traitement de la maladie du sommeil par la tryparsamide. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **19**, 271–279.
- Anonyme (1950) *Conférence africaine sur la tsé-tsé et la trypanosomiase*, Brazzaville 2–8 février 1948. Documentation française.
- Aubert P & Heckenroth F (1913) L'Atoxyl dans la «prophylaxie chimique» de la trypanosomiase humaine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **4**, 184–189.
- Aubert P, Monfort F, Heckenroth F & Blanchard M (1913) Le Salvarsan dans la prophylaxie et le traitement de la trypanosomiase humaine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **4**, 632–634.
- Bacchi CJ, Nathan S, Hutner SH, McCann PP & Sjoerdsma A (1980) Polyamine metabolism: a potential therapeutic target in trypanosomes. *Science* **210**, 332–334.
- Bado JP (1996) *Médecine coloniale et grandes endémies en Afrique*. Edition. Karthala, Paris, pp. 1–432.
- Bebey EM (1951) *Le Vainqueur de la Maladie Du Sommeil, le Dr Eugène Jamot (1879–1937)*. Thesis, Paris, pp. 1–122.
- Bouteille B & Dumas M (1999) La trypanosomose humaine africaine: les défis à relever pour une maladie réémergente. *Médecine Tropicale* **59**, 20–24.
- Brodin A & Rodhain J (1908a) Traitement de la Trypanosomiase humaine par la solution arsenicale de Loeffler. Communication préliminaire. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **1**, 504–507.
- Brodin A & Rodhain J (1908b) Traitement de la Trypanosomiase humaine par l'Atoxyl et l'orpiment (système Laveran). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **1**, 500–504.
- Burke J (1971) Historique de la lutte contre la maladie du sommeil au Congo. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* **51**, 465–477.
- De Raadt P (1999) The history of sleeping sickness. In: *Protozoal Diseases* (ed. HM Gilles). Arnold, London, pp. 249–260.
- Doua F & Yapo FB (1993) Human trypanosomiasis in the Ivory Coast: therapy and problems. *Acta Tropica* **54**, 163–168.
- Dukes P (1984) Arsenic and old taxa: subspeciation and drug sensitivity in *Trypanosoma brucei*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **78**, 711–725.
- Dutertre J & Labusquière R (1966) La thérapeutique de la trypanosomiase. *Médecin Tropicale* **26**, 342–356.
- Fourneau E (1921) Sur l'emploi de l'acide oxyaminophénylarsinique et des acides arylarsiniques en général dans le traitement des spirillose et des trypanosomiasis. *Annales de l'Institut Pasteur* **35**, 571–574.
- Friedheim EAH (1951) Mel B in the treatment of Tryparsamide resistant *T. gambiense* sleeping sickness: observations on drug resistance in the trypanosomes of the French Cameroun. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **34**, 218–235.
- Friedheim EAH & Jongh RT (1959) Mel W, a new trypanosomicidal agent derived from Mel B. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **53**, 262–269.
- Harrison SM, Harris RW & Bales JD (1997) Attempt to correlate urine arsenic excretion with clinical course during mélarsoprol therapy of patients with rhodesian trypanosomiasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **56**, 632–636.
- Jamot E (1920) Essai de prophylaxie médicale de la maladie du sommeil dans l'Oubangui-Chari. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **13**, 343–376.
- Jamot E (1926) Au sujet du traitement prophylactique de la maladie du sommeil. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **19**, 463–472.
- Jamot E (1932) La lutte contre la maladie du sommeil au Cameroun. *Annales de l'Institut Pasteur* **48**, 481–539.
- Janssens PG & Burke J (1992) Les trypanosomiasis africaines. In: *Médecine et Hygiène En Afrique Centrale de 1885 à nos jours*, Vol. 2 (eds PG Janssens, M Kivits & J Vuylsteke). Fondation Baudouin, Bruxelles, pp. 1399–1535.
- Jonchère H (1951) Chimio-prophylaxie de la trypanosomiase humaine en A.O.F. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **44**, 83–93.
- Jonchère H (1953) Quatrième réunion du comité scientifique international de recherches sur les trypanosomiasis et les tsé-tsés (C.S.I.R.T.T.). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **46**, 359–373.
- Jonchère H, Gomer J & Reynaud R (1953) Contribution à l'étude de produits à radical mélaminyl dans le traitement de la trypanosomiase humaine à *T. gambiense*. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **46**, 386–396.
- Kayembe D & Wery M (1972) Observations sur la sensibilité aux diamidines de souches de *Trypanosoma gambiense* récemment isolées en République du Za. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* **52**, 1–8.
- King H, Lourie EM & Yorke W (1937) New trypanocidal substances. *Lancet* **233**, 1360.
- Labusquière R & Dutertre J (1966) La lutte contre les derniers foyers de trypanosomiase humaine africaine à *T. gambiense*. *Médecine Tropicale* **26**, 357–362.

- Legros D, Evans S, Maiso F, Enyaru JC & Mbulamberi D (1999) Risk factors for treatment failure after melarsoprol for *Trypanosoma brucei* gambiense trypanosomiasis in Uganda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **93**, 439–442.
- Livingstone S (1858) Arsenic as a remedy for the tse tse bite. *British Medical Journal* **1**, 360–361.
- Lotte AJ (1952) Historique du foyer de trypanosomiase de Nola. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **45**, 374–385.
- Martin G & Leboeuf ? (1908a) Sur l'emploi de l'Atoxyl seul dans le traitement de la trypanosomiase humaine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **1**, 624–630.
- Martin G & Leboeuf ? (1908b) Sur le traitement de la Trypanosomiase humaine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **1**, 508–510.
- Mbulamberi DB (1989) Possible causes leading to an epidemic outbreak of sleeping sickness: facts and hypotheses. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* **69** (Suppl. 1), S173–S179.
- Merck's Manual of the Materia Medica (1899), 1st edn. Merck, place?.
- OMS (1998) *La trypanosomiase africaine: lutte et surveillance*. Rapport d'un comité d'experts de l'OMS. *Rapports techniques* **881**.
- Pelissier P (1958) Les inconnues dans la trypanosomiase humaine africaine et le problème de chimiorésistance. «A propos d'une observation de chimiorésistance prolongée». Thèse de Médecine, Faculté de Médecine de Paris, Paris.
- Pépin J & Milord F (1994) The treatment of human African trypanosomiasis. *Advances in Parasitology* **33**, 1–47.
- Pépin J, Milord F, Khonde A, Niyonsenga T, Loko L & Mpia B (1994) Gambiense trypanosomiasis: frequency of, and risk factors for failure of melarsoprol therapy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **88**, 447–452.
- Pépin J, Milord F, Meurice F, Ethier L, Loko L & Mpia B (1992) High-dose nifurtimox for arseno-resistant *Trypanosoma brucei* gambiense sleeping sickness: an open trial in central Zaire. *Research in Veterinary Science* **52**, 292–298.
- Richard E (1999) Thérapeutique de la trypanosomiase africaine: revue des médicaments anciens, présents et en cours d'expérimentation. Université René Descartes, Paris.
- Richet P (1979) Eugène Jamot: son œuvre. *Médecine Tropicale* **39**, 487–498.
- Simarro PP & Asumu PN (1996) Gambian trypanosomiasis and synergism between melarsoprol and eflornithine: first case report. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **90**, 315.
- Van Nieuwenhove S (1992) Advances in sleeping sickness therapy. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* **72** (Suppl. 1), S7–S12.
- Vassal JJ (1908) L'Atoxyl dans le traitement de la fièvre paludéenne. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **1**, 539–544.