

# LES ECHECS DU TRAITEMENT DE LA TRYPANOSOMIASE A *T. GAMBIENSE* AU CONGO\*

par

P.Y. GINOUX (1), P. LANCIEN (2), J.L. FREZIL (2), N. BISSADIDI (1)

## SUMMARY

### TREATMENT OF *T. Gambiense* TRYPANOSOMIASIS: ITS SET-BACKS

The authors summarize the difficulties encountered in post-therapeutic follow-up of trypanosomiasis cases in the People's Republic of Congo.

Systematic controls provide evidence of recontamination and relapses.

The geographical distribution of cases indicates the existence of resistance in one village in the Niari district.

Among the hypotheses advanced, resistance induced by pentamidine seems to be discarded.

## I. - INTRODUCTION :

Tous les trypanosomés qui ont été traités en République populaire du Congo, font l'objet d'une surveillance post-thérapeutique de trois ans, reposant sur des contrôles cliniques et parasitologiques semestriels.

Des échecs au traitement arsenical sont apparus depuis quelques années : il nous a donc semblé intéressant d'étudier ces phénomènes en tentant de séparer les rechutes des recontaminations et en précisant leur répartition dans les différents foyers.

## II. - CONDITIONS DE L'ETUDE

### A) Population observée :

Notre travail porte sur 1.809 trypanosomés traités, pris en compte, et régulièrement suivis par le Service de l'épidémiologie et des grandes endémies (S.E.G.E.).

Le délai moyen d'observation est de deux années révolues après la fin du traitement.

A la suite d'une rechute, les malades sont repris en compte pour trois années d'observation, ce qui explique que les plus anciens malades de notre série, aient été dépistés et traités en 1976.

L'échantillon des malades étudiés est homogène dans le temps et dans l'espace : les foyers étant prospectés à tour de rôle et à intervalles réguliers.

### B) Modalités du traitement :

• Tous les malades ont été hospitalisés à Brazzaville et suivis par la même équipe soignante.

• Le traitement repose sur l'Arsobal® administré en séries de trois injections selon le protocole de NEUJEAN. Il est précédé d'une semaine consacrée aux examens complémentaires, au dopage et à la suralimentation. Un intervalle de deux semaines sépare impérativement chaque série d'injections.

Notre étude ne tient compte que des cas de rechute survenus postérieurement à un traitement à l'Arsobal correctement prescrit et administré.

### Remarque :

1) Depuis 1980, les malades en première période,

(1) Service de l'épidémiologie et des grandes endémies de la République populaire du Congo.

(2) Centre O.R.S.T.O.M. de Brazzaville (R.P.C.).

(\*) Ces recherches ont bénéficié de l'appui financier du Programme Spécial PNUD/Banque Mondiale/O.M.S. pour la recherche et la formation concernant les maladies tropicales.

ont été traités par huit injections de pentamidine. Ce traitement simple, paraît satisfaisant bien que quelques malades voient leur L.C.R. s'altérer par la suite. Ces quelques cas, pour lesquels la pentamidine s'est avérée insuffisante ne sont pas considérés comme des rechutes. Les patients sont simplement mis sous traitement arsenical, en fonction des résultats donnés par la ponction lombaire de contrôle. Le faible effectif de ces malades traités en première intention par la pentamidine et retraités ensuite à l'Arsobal ne permet pas d'étude statistique, mais il est à remarquer qu'aucun d'entre eux n'a rechuté à la suite du traitement à l'Arsobal administré en seconde intention.

*Cette constatation amène à deux hypothèses :*

— Soit nos malades ont particulièrement bien réagi lorsqu'ils ont été repris à l'arsenic,

— soit la théorie admise selon laquelle il serait difficile de reprendre à l'Arsobal, des malades primitivement traités à la pentamidine, ne se vérifie pas au Congo.

2) Quelques cas particuliers ont été traités au Moranyl, Tryparsamide ou au Trimelarsan antérieurement à 1980.

### C) Surveillance après traitement :

#### 1) Examen du L.C.R. :

Une ponction lombaire est pratiquée semestrielle-ment, le plus souvent sur le terrain. Dans certains cas le L.C.R. se normalise très rapidement, cependant l'orage liquidien qui peut être observé jusqu'au 8<sup>e</sup> mois suivant le traitement arsenical gêne parfois l'interprétation du premier contrôle. Lorsqu'il existe des altérations albuminocytologiques du L.C.R., les résultats de la ponction lombaire ne seront significatifs qu'après 9 mois d'observation et généralement lors du second contrôle semestriel. Dans la majorité des cas de rechute, les altérations du L.C.R. précèdent la résurgence du parasite.

#### 2) Examen parasitologique :

Lors de la même séance, le sang est centrifugé pour la recherche du trypanosome.

#### 3) Examens immunologiques :

C'est l'IFI qui est utilisée (FREZIL, COULM, 1977). Les anticorps fluorescents décroissent lentement pour aboutir à la négativation dans un délai de 18 mois au maximum. La persistance ultérieure des anticorps signe une rechute. En cas de doute, il est possible de doser les anticorps du L.C.R. qui disparaissent plus précocement (moins de 12 mois). Leur perma-

nence impose le diagnostic de rechute. (FREZIL *et al.*, 1978).

#### 4) Examen clinique :

La séance de contrôle est terminée par un examen clinique soigneux qui évalue l'amélioration de l'état général et recherche les éventuelles séquelles.

La persistance du prurit est pathognomonique de la rechute et ne doit pas être considérée comme une séquelle neurologique. Il s'agit d'un prurit *sine-materia*, féroce, localisé à une zone décrite très précisément par le malade. Aucune lésion dermatologique ne lui est associée (GINOUX *et al.*, 1982).

### D) Notation des résultats :

Quand la guérison n'est pas obtenue, il est très souvent difficile de différencier les rechutes des recontaminations.

— Pour la commodité du raisonnement, nous considérons que lors de la rechute, l'évolution se fait d'un seul tenant, sans jamais obtenir de normalisation albumino-cytologique du L.C.R. même si les signes cliniques s'amendent quelque temps. Le trypanosome peut être ou non mis en évidence, mais les anticorps « fluorescents » ne décroissent pas.

— A l'opposé, lorsque le L.C.R. ne s'altère qu'après un ou plusieurs contrôles normaux, nous admettons que le malade a été recontaminé.

*Remarque :*

Il est bien sûr possible que des formes cryptiques du parasite puissent subsister dans l'organisme et déterminer des résurgences après des délais assez longs. Mais, dans l'incertitude, nous séparerons, peut-être arbitrairement, les rechutes des recontaminations.

## III. - RESULTATS

### 1) Sur l'ensemble des foyers.

Pour l'ensemble des foyers (FREZIL, 1983), nous avons pu dénombrer trente-trois cas de rechute et quinze cas de recontamination sur 1.809 malades traités.

Les résultats figurent au Tableau I.

#### 1) Les rechutes :

Le pourcentage des rechutes varie de 0 à 15,58 p. cent des malades traités avec une moyenne nationale

TABLEAU I

Rechutes et recontaminations pour l'ensemble des foyers.

	Malades suivis	Rechutes	%	Recontaminations
<b>Axe du fleuve</b>				
Zone du Couloir .....	905	2	0,22	3
Zone de Mpouya .....	148	6	4,05	2
Zone de la Cuvette .....	60	2	3,33	0
<b>Axe Congo/Océan</b>				
Yamba .....	183	2	1,09	0
Makondo-Mabengué .....	77	12	15,58	8
N'Kayi .....	81	2	2,46	0
Loudima .....	175	5	2,85	1
<b>Foyers divers</b>				
Zone de Brazzaville .....	82	1	1,21	1
Région du Pool .....	51	1	1,96	0
Région des Plateaux .....	47	0	0	0
<b>Total .....</b>	<b>1.809</b>	<b>33</b>	<b>1,82</b>	<b>15 (0,82 %)</b>

de 1,82 p. cent. Nous devons donc admettre qu'un traitement à l'Arsobal bien conduit laisse subsister environ 2 p. cent d'échecs. Ce taux devra être pris en compte pour la surveillance des foyers. La répartition géographique des rechutes est très hétérogène. Le foyer du Couloir du fleuve Congo qui compte la moitié des malades présente un taux de rechute de 0,22 p. cent. En remontant le fleuve vers le nord, le taux s'élève jusqu'à 4 p. cent dans une zone actuellement peu active mais où de nombreux villages ont été décimés par l'affection. L'axe Congo-océan (Foyers du Niari), comporte un taux de rechute supérieur à la moyenne nationale, allant de 1,09 p. cent à 15,58 p. cent. On y trouve les foyers où l'évolution de la maladie est la plus rapide avec des latences cliniques très courtes et des I.L.T.\* bas (GINOUX et FREZIL, 1980). Le village de Makondo-Mabengué, dernier point en activité de l'ancien foyer de Loutete-Madingou présente un taux de rechutes tout à fait exceptionnel par rapport à la moyenne nationale, ce qui justifie une analyse particulière.

2) Les recontaminations :

Quinze cas de recontamination ont été relevés, soit 0,8 p. cent de l'ensemble des malades traités. Curieusement, huit cas sont observés à Makondo-Mabengué où le contact homme/mouche est étroit, la transmission active et la population faible. Le parasite semble donc tourner en circuit fermé dans ce foyer particulièrement confiné. Dans le reste du pays, sept cas seulement ont été mis en évidence parmi 1.732 personnes traitées (0,4 p. cent). Cet échantillon d'an-

ciens malades suivis montre que 0,4 p. cent d'entre eux recontractent l'affection dans un délai moyen de deux ans. Ce taux de transmission est compatible avec la vitesse de propagation de l'endémie dans une population standard (FREZIL *et al.*, 1983), bien que dans ce cas particulier, une certaine immunité persistante puisse diminuer les possibilités de réinfection.

2) Sur le foyer de Makondo-Mabengué.

Le foyer de Makondo-Mabengué a une population de 500 habitants dont 77 sont trypanosomés en compte au S.E.G.E. (FREZIL *et al.*, 1980). Sur ces 77 malades traités, on compte 12 rechutes et 8 recontaminations. Les 8 malades recontaminés ont ensuite donné 6 cas de rechute après le second traitement, tandis que deux ont guéri normalement. Le total des 12 rechutes englobe donc 6 rechutes primitives et 6 rechutes suivant une recontamination. Ces différents groupes de malades sont étudiés séparément :

1) Recontaminations suivies de guérison (2 cas) :

- Malade n° 1 : féminin née en 1935 :

- Traitement : mai 1976 - Arsobal : 2 séries.
- Contrôles normaux jusqu'en juin 1981.
- Reprise : Arsobal 4 séries.
- Bons contrôles actuels.

- Malade n° 2 : masculin né en 1975 :

- Traitement : novembre 1976 - 3 injections de Trimelarsan.

\* Indice de latence clinique et de trypanotolérance,

TABLEAU II

Rechute suivant une recontamination.

Malade	Homme	Homme	Homme	Homme	Femme	Homme
Date du traitement .....	né 1943 05/1976	né 1965 06/1976	né 1960 03/1977	né 1965 03/1978	née 1956 04/1978	né 1946 12/1978
Normalisation du L.C.R. ....	Oui après 1 rechute en oct. 77	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Date du diagnostic de recontamination .....	10/1978	08/1979	05/1979	02/1979	04/1979	05/1980
Nombre de rechutes après recontamination .....	2	2	2	1	1	1
Guérison actuelle .....	non	non	non	oui	oui	non

- Contrôles normaux jusqu'en juin 1978.
- Reprise : Arsobal 1 série + 12 injections de Moranyl - Tryparsamide.
- Guérison actuelle.

### 2) Rechute suivant une recontamination (6 cas) : (Tableau II).

— Les 6 malades ont été dépistés pour la première fois entre 1976 et 78. Ils ont été régulièrement contrôlés et ont évolué favorablement, à l'exception d'un seul qui a rechuté en octobre 1977 (rechute traitée et suivie de contrôles normaux). Dans un laps de temps de 11 à 37 mois suivant la fin du traitement, ces malades ont eu un ou plusieurs contrôles avec un L.C.R. parfaitement normal, jusqu'à ce qu'un de ces examens mette en évidence une réinfestation.

— C'est à la suite de ces réinfestations, postérieures à 1978, que l'efficacité du traitement semble décroître.

Deux malades rechutent une seule fois et sont guéris.

Trois malades rechutent deux fois et sont traités deux fois sans succès.

Un malade rechute une fois ; retraité sans succès, il attend encore une thérapeutique efficace.

Actuellement, les doses d'Arsobal déjà administrées à ces malades font différer la reprise d'un traitement dont les dangers sont réels et l'efficacité devenue aléatoire.

### 3) Rechutes primitives : (6 cas).

— Malade n° 1 - masculin, né en 1943 :

- mai 1976 - Arsobal : 3 séries.
- juin 1977 - Arsobal : 4 séries.

- décembre 1978 - Moranyl - Tryparsamide : 12 injections.
- novembre 1979 - rechute (sans nouvelles).

— Malade n° 2 - féminin, née en 1959 :

- août 1978 - Arsobal : 4 séries.
- octobre 1980 - Arsobal : 4 séries.
- octobre 1981 - rechute (en fuite).

— Malade n° 3 - féminin, née en 1958 :

- janvier 1980 - Arsobal : 3 séries.
- janvier 1981 - Arsobal : 4 séries.
- E.O.S.T. actuellement (en observation sans traitement).

— Malade n° 4 - masculin, né en 1961 :

- février 1981 - Arsobal : 3 séries.
- janvier 1982 - Arsobal : 4 séries.

— Malade n° 5 - masculin, né en 1908 :

- mai 1976 - Arsobal : 3 séries.
- août 1978 - Arsobal : 4 séries.
- Rechute, refuse le traitement.

— Malade n° 6 - masculin, né en 1930 :

- janvier 1978 - Arsobal : 4 séries.
- juillet 1978 - Moranyl - Tryparsamide : 12 injections.
- juillet 1979 - Moranyl - Tryparsamide : 12 injections.
- mars 1980 - Arsobal : 4 séries.

Un seul malade, le n° 3, peut espérer la guérison. Les cinq autres sont en rechute désespérée. Le

nombre des traitements successifs dépend de l'assiduité des malades qui va en diminuant au fur et à mesure des rechutes.

Rechutes et recontaminations seraient alors confondues. Mais dans ce cas, les traitements répétés auraient dû venir à bout de la parasitose.

\*  
\*\*

#### IV. - DISCUSSION

A Makondo-Mabengué, les premiers cas de cette série d'échecs apparaissent en 1976 mais c'est surtout après 1978 que le phénomène s'amplifie et que les malades ne guérissent pas malgré un traitement bien conduit.

On note que la moitié des malades qui rechutent, le font après une recontamination postérieure à 1978.

Dans l'hypothèse de recontaminations authentiques, il faut considérer que dans ce foyer, le contact homme/mouche est étroit, la survie des mouches assez longue avec des taux de recapture importants. Ce système pourrait engendrer une transmission en circuit fermé avec recontamination au fur et à mesure des guérisons : il semblerait que le foyer ne s'étende pas vers l'extérieur mais vers l'intérieur dans une spirale.

La stratégie d'extraction simple des malades trouve ici sa limite ; le vecteur n'ayant pas été éliminé, la transmission demeure !

\*  
\*\*

Dans l'hypothèse de rechutes après des latences de longue durée, la question d'une résistance est posée.

##### 1) *Le parasite est-il devenu résistant aux alentours de 1978 ?*

La réponse ne peut être donnée car nous n'avons pas pris le risque d'isoler la souche pour tester sa sensibilité au laboratoire.

##### 2) *Peut-on trouver une origine à cette résistance ?*

Le seul fait certain est que la pentamidine ne peut être incriminée dans la genèse du phénomène car elle n'a jamais été utilisée dans ce foyer tant à titre chimio-prophylactique que curatif.

##### 3) *La résistance n'est-elle qu'apparente ?*

Le trypanosome, après de nombreux passages dans un foyer confiné, pourrait acquérir la possibilité de donner des formes cryptiques, inaccessibles au traitement. Ces formes laisseraient croire à une guérison jusqu'à une résurgence périphérique du parasite.

Dans l'incertitude et devant le danger épidémiologique que représente ce foyer, un piégeage intensif a été mis en place pour arrêter la transmission. Fort heureusement, ce procédé s'est avéré efficace : le foyer ne s'étend pas et aucun nouveau cas n'a pu être dépisté au cours des deux prospections menées en 1982. Les anciens malades qui ne guérissent pas semblent condamnés mais constituent toujours un réservoir menaçant. La surveillance des zones environnantes est actuellement intensifiée afin de déterminer si des voyageurs auraient pu contracter cette forme résistante de trypanosomiase lors d'un séjour dans le village.

#### CONCLUSION

L'étude des échecs du traitement de la trypanosomiase au Congo, nous a amenés à distinguer des rechutes et des recontaminations.

L'étude des recontaminations semble assez bien refléter la cinétique de la transmission puisque environ 0,4 p. cent des malades traités recontracteraient la parasitose dans un délai de deux ans.

Dans les foyers de la République populaire du Congo, les rechutes après un traitement arsenical bien conduit, sont de l'ordre de 2 p. cent, avec des chiffres un peu supérieurs dans la vallée du Niari.

Dans ce tableau homogène, le village de Makondo-Mabengué apparaît comme un cas exceptionnel puisque 15,58 p. cent des malades traités rechutent et que 10,38 p. cent sont recontaminés.

Les recontaminations s'expliquent par la physiologie particulièrement confinée du foyer. Par contre, les rechutes apparues aux alentours de 1978 nous conduisent à admettre l'existence d'une résistance.

Après des passages répétés, le parasite peut-il se soustraire à la thérapeutique ou devient-il authentiquement résistant à l'Arsobal ? Dans le cas d'une résistance vraie, celle-ci n'a pu être induite par la pentamidine.

Ces malades qui ne guérissent pas constituent un réservoir inquiétant qui amène à réviser la stratégie de lutte à employer. La protection des populations exposées passe obligatoirement par l'éradication du vecteur dont le piège est l'instrument le mieux adapté.

Si la diffusion de l'endémie peut être arrêtée, l'avenir des malades en rechute permanente reste sombre en l'absence de toute innovation thérapeutique.

#### RESUME

Les auteurs font le bilan des difficultés rencontrées lors du suivi post-thérapeutique des trypanosomés en République populaire du Congo.

Les contrôles systématiques font apparaître des cas de recontamination et des cas de rechute.

La répartition géographique de ces cas met en évidence une résistance dans un village du Niari où les rechutes sont anormalement fréquentes.

Parmi les hypothèses évoquées, l'induction d'une résistance imputable à la pentamidine semble totalement écartée.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 — FREZIL J.L. et COULM J. — Conception actuelle de la stratégie anti-sommeilleuse en République Populaire du Congo. — *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1977, 57, 4-5, 315-322.
- 2 — FREZIL J.L., COULM J. et ALARY J.C. — L'immuno-fluorescence indirecte dans la surveillance thérapeutique des trypanosomés. — *Cab. ORSTOM. Ser. Ent. Med. Parasitol.*, 1978, 16, 3, 191-207.
- 3 — FREZIL J.L., COULM J. et ALARY J.C. — Evolution après traitement des suspects immunologiques de trypanosomiase (IFI) non confirmés parasitologiquement. — *Med. Trop.*, 1979, 39, 1, 53-56.
- 4 — FREZIL J.L., EOUZAN J.P., ALARY J.C., MALONGA J.R. et GINOUX (P.Y.). — Epidémiologie de la trypanosomiase humaine en République Populaire du Congo. — II. - Le foyer du Niari. — *Cab. ORSTOM Ser. Ent. Med. Parasitol.*, 1980, 18, 4, 329-346.
- 5 — FREZIL J.L. — La trypanosomiase humaine en République Populaire du Congo. — *Thèse. Travaux et documents de l'ORSTOM*, 1983.
- 6 — GINOUX P.Y. et FREZIL J.L. — Recherche sur la latence clinique et la trypanotolérance humaine dans le foyer du Couloir du fleuve Congo. — *Cab. ORSTOM, Ser. Ent. Med. Parasitol.*, 1981, 19, 1, 33-40.
- 7 — GINOUX P.Y., FREZIL J.L. et ALARY J.C. — La trypanosomiase humaine au moment du dépistage en République Populaire du Congo. — II. Distribution des signes cliniques. — *Med. Trop.* 1982, 42, 3, 281-287.