

Échec de traitement à la Pentamidine : erreur de diagnostic de phase chez un adolescent de 16 ans atteint de Trypanosomiase au Congo Brazzaville

Pentamidine treatment failure: misdiagnosis of 16-year-old adolescent with trypanosomiasis in Congo Brazzaville

Ossibi Ibara BR^{1,3}, Sekangué-Obili G^{2,3}, Atipo-Ibara Olandzobo L⁵, Moyen Engoba⁵ Priotto Gerardo,⁴ Aloumba A.G.³ Miguel Joseramonn⁴, Adoua Doukaga T¹, Dossou-YOVO LR¹, Bafouansoni B¹, Ngakosso M¹, Louya F¹, Okouké R.¹ Nkouka E¹, Kouzounga C.¹ Obami D¹, Effengue S¹, Kitembo L¹, Mabilia-Babela JR⁵

1. Programme national de lutte contre la trypanosomiase, Ministère de la santé et de la population, République du Congo

2. Service de Parasitologie-Mycologie, CHU de Brazzaville-Congo

3. Université Marien Ngouabi, Faculté des sciences de la santé. Congo Brazzaville

4. Organisation mondiale de la santé, Genève

5. Service de Pédiatrie, CHU de Brazzaville, Congo

Correspondant : Dr Bienvenu Rolland OSSIBI IBARA Médecin-Chef de Programme National de lutte contre la Trypanosomiase Mail : bienvenu_07@yahoo.fr / ossibiibara@gmail.com Tel : 00242 069793694/ 069303537.

RESUME

La trypanosomiase humaine africaine (THA) à *T.b gambiense* encore appelée maladie du sommeil, est une protozoose négligée transmise par un vecteur, la glossine. Les auteurs rapportent une série d'un cas de trypanosomiase humaine africaine chez un adolescent de 16 ans habitant Brazzaville, ayant séjourné dans une zone endémique de la maladie du sommeil. Il a présenté en 2016 un tableau clinique fait de céphalées permanentes associées à une fièvre intermittente diagnostiqué comme maladie du sommeil en première phase. Le malade a été traité par Pentamidine. L'évolution a été marquée par la persistance des céphalées devenues atroces dans un contexte de trouble du sommeil avec présence de trypanosomes dans le LCR. Le malade a alors reçu un traitement de deuxième phase par l'association Eflornithine-Niflurtimox puis l'évolution s'est soldée par la disparition de la symptomatologie et la sortie du malade de l'hôpital.

Conclusion : le diagnostic de la THA s'avère complexe et le traitement efficace est fonction du stade évolutif de la maladie. Une collaboration entre clinicien et biologiste est nécessaire et gage de succès.

Mots clés : Trypanosomiase, Pentamidine, Diagnostic, Traitement, Brazzaville.

SUMMARY

Human trypanosomiasis (THA), a *T.b gambiense*, also known as sleeping sickness, is a neglected protozoan transmitted by a vector, the tsetse fly. The authors report a series of a case of human African trypanosomiasis in a 16-year-old boy from Brazzaville who had been living in an endemic area of sleeping sickness. In 2016, he presented a clinical picture of permanent headache associated with intermittent fever diagnosed as a first-phase sleep disorder. The patient was treated with pentamidine. The evolution was marked by the persistence of headaches that became atrocious in a context of sleep disorder and the control examinations found a year later a CATT positive whole blood dilution 1/32, absence of trypanosome CTC and presence of 120 cells and trypanosomes for cerebrospinal fluid analysis. The patient was treated in the second phase by the combination Eflornithine-Niflurtimox then the evolution resulted in the disappearance of the symptomatology and the exit of the patient of the hospital.

Conclusion: the diagnosis of HAT is complex and the effective treatment is a function of the stage of the disease. Collaboration between clinician and biologist is necessary and a guarantee of success.

Key words: Trypanosomiasis, pentamidine, diagnosis, treatment, Brazzaville

INTRODUCTION

La trypanosomiase humaine africaine est une affection parasitaire dû par deux sous-espèce

d'un protozoaire sanguicole flagellé *Trypanosoma brucei*, transmise à l'homme par la piqûre diurne et douloureuse d'une mouche

hématophage appelée mouche tsé-tsé [1]. En Afrique subsaharienne, la maladie sévit sur un mode focal et endémo-épidémique touchant souvent les personnes exerçant les activités agricole et champêtres en zone rurale [2]. La

maladie évolue en deux phases et le traitement est bien codifié. Pour définir la phase de la maladie, on s'appuie sur le nombre de leucocytes présents et sur la présence de trypanosomes dans le LCR (**tableau 1**).

Tableau 1 : Critères pour le diagnostic de phase de la trypanosomiase humaine africaine après examen du liquide céphalo-rachidien [10].

	Numération leucocytaire	
	0-5/ul	>=6/ul
Absence trypanosomes	Phase lymphatico-sanguin 1ere phase	Phase méningo-encéphalitique 2e phase
Présence trypanosomes	Phase méningo-encéphalitique 2e phase	Phase méningo-encéphalitique 2e phase

La guérison définitive ne peut être affirmée qu'au bout d'une période de suivi post-thérapeutique d'au moins deux années et initialement, on prévoyait de procéder à des examens de suivi, y compris le contrôle du LCR, tous les six mois et jusqu'à 24 mois après le traitement [3]. Dans les foyers endémiques, le port de vêtements clairs et couvrants, l'usage de topiques ou lotions répulsives et surtout la lutte anti-vectorielle mécanique, par l'application d'écrans et de piège spécifiques imprégnés d'insecticides constituent les mesures de prévention [1]. Le taux de rechute après traitement de la première phase d'une THA à *T.b.gambiense* par la pentamidine est inférieur à 5%([4, 5]. Les cas de rechutes et d'échecs thérapeutiques sont rares et sont souvent liés à des erreurs de diagnostic de phase de la maladie comme ce fut probablement le cas que nous rapportons chez un adolescent de 16 ans résidant à Brazzaville.

OBSERVATION

Adolescent âgé de 16 ans de sexe masculin, résidant à Brazzaville, ayant séjourné à PO-KOLA dans le département de la Likouala en 2015-2016, élève en classe de 4^e. Il n'a jamais été transfusé. Il n'y a pas de notion de maladie du sommeil chez les parents biologiques. Il a été diagnostiqué le 25 novembre 2016 au programme national de lutte contre la THA au décours des céphalées évoluant de façon chronique dans un contexte de fièvre intermittente. Les résultats biologiques selon l'algorithme en vigueur utilisé par le programme national de lutte contre la THA

(**Figure 1**) étaient les suivants : CATT au sang total positif, CATT au sérum après dilution titré à 1/32^e positif, présence de trypanosome à la CTC avec trois cellules dans le LCR.

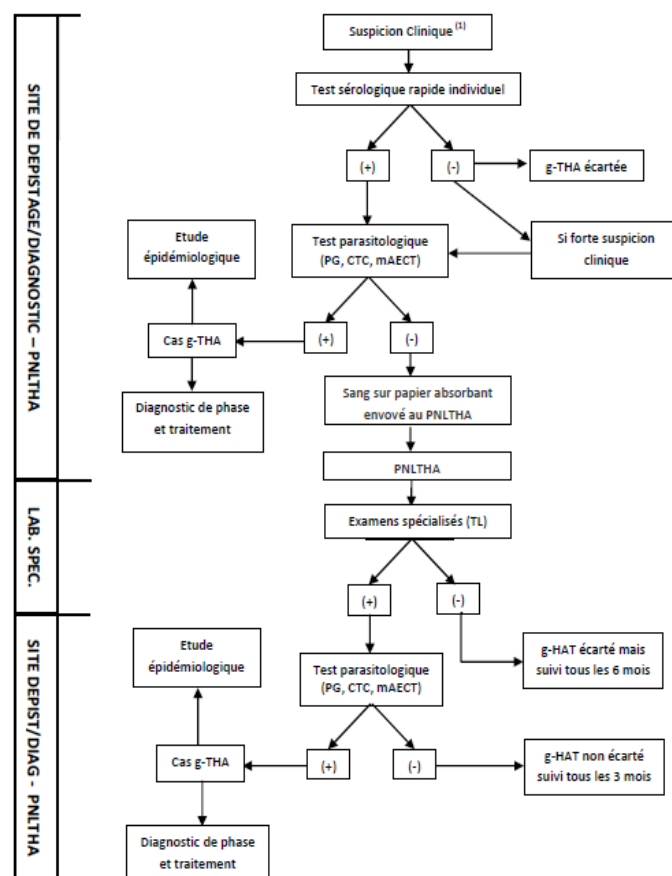


Figure 1 : Algorithme décisionnel du diagnostic de la THA [10].

Le patient avait été traité comme malade en première phase à base de Pentamidine pendant sept jours à la dose de 30mg/kg soit 7,6 ml/j pour un poids de 57 kg. Le premier contrôle réalisé sept mois après le traitement soit le 13 juin 2017 a permis de retrouver dix-huit cellules dans le LCR avec absence de parasite à la CTC et dans le LCR. Le 1^{er} octobre 2017, le patient a présenté une symptomatologie faite de céphalées atroces en casque, fronto-temporales associées à une fièvre, le tout dans un contexte de troubles de sommeil. Ce tableau a justifié une consultation au Programme National de Lutte contre la THA(PNLTHA) où un deuxième contrôle fut réalisé et les résultats ont été les suivants : CATT au sang total positif, CATT au sérum après dilution à 1/32^e positif, CTC zéro trypanosome. La ponction lombaire a ramené un liquide clair eau de roche avec à la cytorachie la présence de 120 cellules et des trypanosomes. Le patient fut orienté au CHU de Brazzaville, dans le service des maladies infectieuses pour une meilleure prise en charge par les agents du programme. Il reçut un traitement de deuxième phase par l'association Eflornithine et Nifurtimox pendant dix jours. L'évolution sous ce traitement a été marquée par la disparition des signes cliniques avec une reprise progressive de l'appétit dans un contexte d'apyrexie. Le patient fut libéré au 15^e jour d'hospitalisation.

DISCUSSION

La trypanosomiase humaine africaine à *T.b. gambiense* affecte plus les personnes adultes résidant dans les foyers endémiques de la maladie du sommeil et exerçant les activités agricoles et la pêche comme décrit dans plusieurs séries africaines [6, 7]. Cependant, la notion de séjour ou de résidence en zone d'endémie est un facteur de risque de contracter la THA quel que soit l'âge. En ce qui concerne l'être humain, les facteurs de risque d'infection sont le lieu de résidence, les caractéristiques environnementales, l'activité agricole et d'autres types d'activités [7], comme ce fut le cas chez notre patient jeune d'âge ayant vécu dans le district de POKOLA qui est un foyer actif de THA. Par ailleurs, la transmission du parasite lors d'un contact personnel

ou sexuel intime a été attestée chez une femme qui ne s'était jamais rendue dans une zone d'endémie et qui ne présentait aucun autre facteur de risque qu'une exposition à son partenaire, un homme chez qui la forme à *T.b.gambiense* de la THA avait été confirmée. On retrouve aussi des cas de transmission accidentelle au laboratoire occasionnellement [8, 9].

Les signes cliniques retrouvés chez le patient sont classiques de la phase méningo-encéphalitique associant céphalées atroces avec perturbation du cycle veille-sommeil [10, 11]. Le diagnostic de la THA est facilité par la sérologie mais la preuve parasitologique doit toujours être portée comme ce fut le cas chez ce patient. Le polymorphisme clinique de la maladie du sommeil dans un milieu tropical exige la mise en évidence du parasite dans les fluides corporels et le comptage des cellules dans le LCR pour le diagnostic de phase [12]. Le diagnostic de phase, c'est à dire la détermination du stade de la maladie est nécessaire pour compléter le diagnostic d'une THA et y adapter le traitement. Avec trois cellules à la première consultation, il était évident que le patient soit traité en première phase par la pentamidine à dose appropriée comme recommandé par l'OMS et retenu dans tous les programmes nationaux de lutte contre cette endémie sommeilleuse [10].

Les cas d'échec à la pentamidine chez les patients traités en première phase sont moins fréquents mais décrits dans la littérature [4, 5]. Le diagnostic de phase dépend aussi de plusieurs facteurs comme la qualification et l'expérience du technicien, de la qualité de l'examen réalisé tout en respectant les différentes étapes d'analyse du liquide céphalo-rachidien ([5, 6] ; ce qui laisserait entrevoir les possibilités d'erreur lors du comptage des cellules dans le LCR. Cette difficulté est souvent rapportée [13, 14]. Cependant, l'augmentation progressive du nombre de cellules à l'analyse du LCR de contrôle et la présence de trypanosome dans le LCR après traitement suggère une possibilité d'échec du traitement de première phase. Toutefois, au vu de tout ce qui précède et tenant compte

des cas peu fréquents d'échec à la pentamidine chez les malades en première phase, la possibilité d'erreur diagnostique est plus probable, erreur qui aurait pu être rattrapée lors du premier contrôle.

CONCLUSION

Le diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine est complexe et la prise en charge de cette endémie sommeilleuse dépend du stade évolutif de la maladie. D'où la nécessité d'une approche pluridisciplinaire associant cliniciens et biologistes qualifiés et expérimentés pour assurer un meilleur traitement chez les patients atteints de la maladie du sommeil.

REFERENCES

1. Grebaut P, Bena JM, Manzambi EZ, Man-sisa P, KhandeV, Olivier G, Cuny G, Simo G. Characterization of sleeping sickness transmission sites in rural and periurban areas of Kinshasa (République Démocratique du Congo). *Vect Bor Zoo Dis* 2009 ;9(6) :631-6.
2. Anker M, Shaaf D. Report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases 2000. Geneva, World Health Organization, 2000.
3. World Health Organization: Control and surveillance of African trypanosomiasis. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, 1998 (WHO Technical Report Series, No.881).
4. Balasegaram M, Harris S, Checchi F, Hamel C, Kurunakara U. Treatment outcomes and risk factors for relapse in patients with early-stage human African trypanosomiasis (HAT) in the Republic of the Congo. *Bulletin of the World Health Organization*, 2006; 84:777-782.
5. Mumba Ngoyi D, Menten J, Pyana PP, Buscher P, Lejon V. Stage determination in sleeping sickness. Comparison of two cell counting and two parasite detection techniques. *Tropical Medicine and International Health*, 2013; 18(6):778-782.
6. Hotez PJ, Kamath A. Neglected tropical diseases in sub-Saharan Africa: review of their prevalence, distribution, and disease burden. *PLoS Negl Trop Dis*, 2009; 3(8): e412
7. Lutumba P, Makieya E, Shaw A, Meheus F, Boelaert M. Human African trypanosomiasis in a rural community, Democratic Republic of Congo. *Emerg Infect Dis*, 2007; 13(2) : 248-254.
8. Rocha G, Martins A, Gama G, Brandao F, Atouguia J. Possible cases of sexual and congenital transmission of sleeping sickness. *Lancet*, 2004; 363(9404) : 247.
9. Herwaldt BL. Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. *Clinical Microbiology Reviews*, 2001 Oct; 14(4): 659-88
10. World Health Organization. Control and surveillance of human African trypanosomiasis: report of a WHO Expert committee. Geneva, 2013, WHO technical report series; no.984.
11. Franco JR, Simarro PP, Diarra A, Jannin JG. Epidemiology of human African trypanosomiasis. *Clinical Epidemiology*, 2014 Aug 6;6:257-75
12. Chappuis F, Loutan L, Simarro P, Lejon V, and Büscher P. Options for field diagnosis of Human African Trypanosomiasis. *Clinical Microbiology Reviews*, 2005;18(1):133-46
13. Lejon V, Büscher P. Cerebrospinal fluid in human African trypanosomiasis: a key to diagnosis, therapeutic decision and post-treatment follow-up. *Tropical Medicine and International Health*, 2005;10(5) :395-403.
14. Jose R. Franco, Pere P. Simarro, Abdoulaye Diarra, Jose A. Ruiz-Postigo, Jean G. Jannin. The Human African Trypanosomiasis Specimen Biobank : A Necessary Tool to Support Research of New Diagnostics. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012;6(6): e 1571