

Au cours des années 1960, il s'était avéré que la trypanosomiase humaine africaine (THA) pouvait être combattue efficacement mais, au début du vingt-et-unième siècle, on faisait état d'un nombre alarmant de nouveaux cas, avec, selon les estimations, quelque 300 000 personnes infectées, conséquence de plusieurs décennies de négligence. L'OMS a réagi en prenant un certain nombre d'initiatives en vue d'endiguer à nouveau cette affection. Depuis 2001, les firmes pharmaceutiques qui produisent des médicaments contre la THA se sont engagées à les fournir gratuitement à l'OMS qui en assure la distribution pour le traitement des malades. Par ailleurs, des fonds ont été alloués à l'OMS afin qu'elle aide les programmes nationaux de lutte contre la maladie du sommeil à combattre et à surveiller plus énergiquement la maladie. Tout cela, s'ajoutant à la coopération bilatérale et à l'action des organisations non gouvernementales, a contribué à inverser la tendance haussière de la prévalence de la THA. En 2012, le nombre de cas notifiés était inférieur à 8000. Ce succès remporté dans la lutte contre la THA a conduit à l'inclure dans la feuille de route de l'OMS pour l'éradication, l'élimination et la maîtrise des maladies tropicales négligées, avec pour objectif de l'éliminer en tant que problème de santé publique en 2020. Les pays où la THA est endémique se sont fixé un objectif supplémentaire, à savoir en éliminer la forme à *T.b.gambiense* en réduisant son incidence à zéro dans une zone géographique déterminée.

Le présent rapport donne des informations sur les nouvelles méthodes de diagnostic et les nouvelles thérapeutiques et il montre comment une cartographie de grande qualité permet de se faire une meilleure idée de la répartition de cette maladie. Il fait également ressortir le rôle du réservoir humain et animal ainsi que celui joué par la glossine en tant que vecteur qui transmet le parasite. C'est sur la base de ces nouvelles données qu'a été élaborée une stratégie dont on espère qu'elle aboutira à l'élimination de la THA à *T.b.gambiense*. Ce rapport contient également des recommandations sur les méthodologies qui conduiront à cette élimination.

Trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance

Rapport d'un comité d'experts de l'OMS

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), créée en 1948, est une institution spécialisée des Nations Unies qui agit en tant qu'autorité directrice et coordinatrice pour toutes les questions internationales de santé et de santé publique. Elle est tenue par sa Constitution de fournir des informations et des avis objectifs et fiables dans le domaine de la santé humaine, fonction dont elle s'acquitte en partie grâce à son vaste programme de publications.

Dans ses publications, l'Organisation s'emploie à soutenir les stratégies sanitaires nationales et aborde les problèmes de santé publique les plus urgents dans le monde. Afin de répondre aux besoins de ses Etats Membres, quel que soit leur niveau de développement, l'OMS publie des manuels pratiques, des guides et du matériel de formation pour différentes catégories d'agents de santé, des lignes directrices et des normes applicables au niveau international, des bilans et analyses des politiques et programmes sanitaires et de la recherche en santé, ainsi que des rapports de consensus sur des thèmes d'actualité dans lesquels sont formulés des avis techniques et des recommandations à l'intention des décideurs. Ces ouvrages sont étroitement liés aux activités prioritaires de l'Organisation, à savoir la prévention et l'endigement des maladies, la mise en place de systèmes de santé équitables fondés sur les soins de santé primaires et la promotion de la santé individuelle et collective. L'accession de tous à un meilleur état de santé implique l'échange et la diffusion d'informations tirées du fonds d'expérience et de connaissance de tous les Etats Membres ainsi que la collaboration des responsables mondiaux de la santé publique et des sciences biomédicales.

Pour qu'informations et avis autorisés en matière de santé soient connus le plus largement possible, l'OMS veille à ce que ses publications aient une diffusion internationale et elle encourage leur traduction et leur adaptation. En aidant à promouvoir et protéger la santé ainsi qu'à prévenir et à combattre les maladies dans le monde, les publications de l'OMS contribuent à la réalisation du but premier de l'Organisation — amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible.

Dans la Série de *Rapports techniques de l'OMS* sont publiées les observations et conclusions d'un certain nombre de groupes internationaux d'experts qui donnent à l'Organisation des avis scientifiques et techniques à jour sur une vaste gamme de sujets intéressant la médecine et la santé publique. Les membres de ces groupes d'experts ne reçoivent aucune rémunération; ils apportent leurs services à titre personnel et non en qualité de représentants de gouvernements ou d'autres organismes; les vues qu'ils expriment ne représentent pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'OMS.

Pour plus d'informations, contactez les Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20, avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse (tél. +41 22 791 3264 ; fax : +41 22 791 4857; mél : bookorders@who.int ; commande en ligne : <http://www.who.int/bookorders>).

BIBLIOGRAPHIE OMS THÉMATIQUE

**Report of a WHO meeting on elimination of African trypanosomiasis
(*Trypanosoma brucei gambiense*)**

Geneva, 3–5 December 2012
WHO/HTM/NTD/IDM/2013

**Report of a WHO informal consultation on sustainable control of human
African Trypanosomiasis**

Geneva, 1–3 May 2007
WHO/CDS/NTD/IDM/2007.6

**Recommendations of the informal consultation on issues for clinical product
development for human African trypanosomiasis**

Geneva, 9–10 September 2004

Control and Surveillance of African Trypanosomiasis

Geneva, World Health Organization, 1995
WHO Technical Report Series, No. 881

Epidemiology and control of African trypanosomiasis

Geneva, World Health Organization, 1986
WHO Technical Report Series, No. 739

The African trypanosomiases

Geneva, World Health Organization, 1979
WHO Technical Report Series, No. 635

African Trypanosomiasis

Geneva, World Health Organization, 1969
WHO Technical Report Series, No. 434

Comparative Studies of American and African trypanosomiasis

Geneva, World Health Organization, 1969
WHO Technical Report Series, No. 411

Expert Committee on Trypanosomiasis

Geneva, World Health Organization, 1962
WHO Technical Report Series, No. 247

Pour plus de détails sur ces ouvrages et sur les autres publications de l'OMS, s'adresser à : WHO Press, Organisation mondiale de la Santé ■ 1211 Genève 27, Suisse ■ www.who.int/bookorders
tél. : +41 22 791 3264; téléc : +41 22 791 4857; courriel : bookorders@who.int

Trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance

Rapport d'un comité d'experts de l'OMS

Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ni la politique officielle de l'Organisation mondiale de la Santé



**Organisation
mondiale de la Santé**

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS:

Trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance : rapport d'un comité d'experts de l'OMS.

(OMS, Série de rapports techniques ; no. 984)

1.Maladie du sommeil – prévention et contrôle. 2.Maladie du sommeil – épidémiologie.
3.Trypanosoma – classification. I.Organisation mondiale de la Santé. II.Comité OMS d'experts sur la trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance (2013 : Genève, Suisse). III.Série.

ISBN 978 92 4 220984 6

(classification NLM : WC 705)

ISBN 978 92 4 069292 3 (PDF)

ISSN 0373-3998

Ce rapport a été publié à l'origine sous le numéro ISBN 978 92 4 069223 0 (PDF)

© Organisation mondiale de la Santé 2014

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Web de l'OMS (www.who.int) ou peuvent être achetées auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : bookorders@who.int).

Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Éditions de l'OMS via le site Web de l'OMS à l'adresse http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

La présente publication exprime les vues collectives d'un groupe international et ne représente pas nécessairement les décisions ni les politiques de l'Organisation mondiale de la Santé.

Table des matières

Abréviations et acronymes	viii
Comité OMS d'experts sur la trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance	ix
1. Introduction	1
2. Épidémiologie de la trypanosomiase humaine africaine	3
2.1 Deux maladies, deux parasites, deux profils épidémiologiques	3
2.2 Le cycle de transmission	4
2.2.1 Trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i>	4
2.2.2 Trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.rhodesiense</i>	5
2.3 Les réservoirs de l'infection	6
2.3.1 Trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i>	6
2.3.2 Trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.rhodesiense</i>	8
2.4 Facteurs de risque d'infection	12
2.4.1 Trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i>	12
2.4.2 Trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.rhodesiense</i>	14
2.5 Le nombre de cas notifiés et ses tendances	17
2.5.1 Trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i>	17
2.5.2 Trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.rhodesiense</i>	20
2.6 Distribution géographique et population exposée au risque	27
2.7 Changement de l'environnement mondial	29
2.8 Bibliographie	30
3. Le parasite	44
3.1 Taxonomie des trypanosomes africains infectieux pour l'espèce humaine	44
3.2 Morphologie et structure cellulaire	47
3.3 Cycle évolutif	50
3.4 Le génome du <i>Trypanosoma brucei</i>	52
3.5 Échappement au système immunitaire	54
3.6 Biochimie et mode d'action des médicaments	55
3.7 Pharmacorésistance	57
3.8 Bibliographie	59
4. Le vecteur	66
4.1 Classification	67
4.1.1 Sous-genre <i>Nemorhina</i>	69
4.1.2 Sous-genre <i>Glossina</i> s. str.	70
4.1.3 Sous-genre <i>Austenina</i>	70
4.2 Appareil reproducteur	71
4.3 Reproduction	72
4.4 Durée de vie et dynamique des populations	74
4.5 Alimentation	75
4.6 Distribution géographique des principales espèces vectrices	77
4.6.1 Espèces vectrices du sous-genre <i>Nemorhina</i>	77
4.6.2 Espèces vectrices du sous-genre <i>Glossina</i> s. str.	79
4.6.3 Espèces vectrices du sous-genre <i>Austenina</i>	79

4.7	Les glossines dans leur environnement naturel	80
4.7.1	Principaux habitats	80
4.7.2	Déplacements	82
4.7.3	Recherche d'hôtes	82
4.7.4	Préférences trophiques	83
4.7.5	Cycles d'activité	84
4.7.6	Dispersion	84
4.7.7	Lieux de repos	85
4.8	Génétique des populations et morphométrie géométrique	86
4.9	Génomique de la mouche tsé-tsé	86
4.10	Les glossines en tant que vecteurs cycliques	87
4.11	Stratégies de lutte antivectorielle	88
4.11.1	Lutte	89
4.11.2	Éradication	89
4.11.3	Enquêtes préliminaires	89
4.12	Méthodes de lutte contre les glossines	90
4.12.1	Débroussaillage	90
4.12.2	Élimination des hôtes sauvages	90
4.12.3	Lutte biologique contre les glossines	91
4.12.4	Limitation autonome des populations	91
4.12.5	Pratiques autochtones en matière de lutte contre les glossines	91
4.12.6	Pulvérisations terrestres et aériennes d'insecticides	92
4.12.7	Protection des unités de stabulation permanente par des moustiquaires imprégnées	94
4.12.8	Méthodes basées sur l'utilisation d'appâts	94
4.12.9	Appâts olfactifs (attractifs) pour glossines	96
4.12.10	Appâts vivants	97
4.12.11	La technique du lâcher d'insectes stériles	98
4.13	Nouvelles avancées et perspectives	100
4.14	Bibliographie	101

5. La maladie 111

5.1	Trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i> : signes et symptômes cliniques	112
5.1.1	Adénopathies	112
5.1.2	Fièvre	112
5.1.3	Céphalées	112
5.1.4	Prurit	112
5.1.5	Douleurs musculo-squelettiques, hépatomégalie et splénomégalie	112
5.1.6	Troubles cardiovasculaires	112
5.1.7	Troubles gastro-intestinaux	113
5.1.8	Cédème	113
5.1.9	Troubles du sommeil	113
5.1.10	Signes et symptômes neuropsychiatriques	114
5.1.11	Troubles endocriniens	116
5.2	Trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.rhodesiense</i> : signes et symptômes cliniques	116
5.3	Groupes particuliers	117
5.3.1	Enfants	117
5.3.2	Patients co-infectés par le VIH	118
5.3.3	La trypanosomiase humaine africaine dans les pays où elle n'est pas endémique	118

5.4	Séquelles	119
5.5	Bibliographie	120
6.	Diagnostic	127
6.1	Diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i>	128
6.1.1	Détection des anticorps	128
6.1.2	Détection du parasite	133
6.1.3	Détection moléculaire	137
6.2	Diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.rhodesiense</i>	139
6.2.1	Détection des anticorps	139
6.2.2	Détection du parasite	139
6.2.3	Détection moléculaire	140
6.3	Diagnostic de phase	141
6.3.1	Numération des leucocytes	142
6.3.2	Détection des parasites dans le liquide céphalo-rachidien	143
6.3.3	Autres marqueurs de phase	143
6.3.4	Tests moléculaires	143
6.4	Évaluation des résultats du traitement	144
6.5	Contrôle de la qualité des tests de diagnostic	146
6.6	Nouvelles avancées et perspectives	147
6.7	Bibliographie	149
7.	Traitement	162
7.1	Pharmacologie des médicaments pour le traitement de la première phase de la trypanosomiase humaine africaine	165
7.1.1	Pentamidine	165
7.1.2	Suramine	168
7.2	Pharmacologie des médicaments pour le traitement de la deuxième phase de la trypanosomiase humaine africaine	170
7.2.1	Mélarsozol	170
7.2.2	Éflornithine	173
7.2.3	Nifurtimox	176
7.3	Traitement de première intention	177
7.3.1	Première phase de la trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i> : pentamidine	177
7.3.2	Première phase de la trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.rhodesiense</i> : suramine	177
7.3.3	Deuxième phase de la trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i> : traitement combiné nifurtimox-éflornithine	178
7.3.4	Deuxième phase de la trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.rhodesiense</i> : mélarsozol	180
7.4	Autres traitements pour la deuxième phase de la trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i>	182
7.4.1	Monothérapie par l'éflornithine	182
7.4.2	Mélarsozol	183
7.5	Traitement en cours de grossesse	183
7.6	Nouvelles avancées et perspectives	185
7.6.1	Avancées au niveau préclinique et clinique	185
7.6.2	Recherche sur d'autres molécules	186
7.7	Bibliographie	188

8. Lutte et élimination	205
8.1 Dépistage des cas de trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i>	205
8.1.1 Dépistage actif	206
8.1.2 Dépistage passif	208
8.1.3 Prise en charge des cas séropositifs non confirmés parasitologiquement	209
8.2 Dépistage des cas de trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.rhodesiense</i>	210
8.2.1 Dépistage actif	211
8.2.2 Dépistage passif	211
8.3 Lutte axée sur les réservoirs animaux	212
8.3.1 Lutte axée sur le réservoir constitué par le bétail	212
8.3.2 Lutte axée sur le réservoir constitué par la faune sauvage	213
8.4 Lutte antivectorielle	213
8.4.1 Méthodes	214
8.4.2 Pièges et écrans	214
8.4.3 Insecticides appliqués aux bovins pour la lutte contre la trypanosomiase humaine africaine	215
8.4.4 Mise en œuvre de la lutte antivectorielle	216
8.5 Élimination de la trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i>	217
8.5.1 Justification de l'initiative	218
8.5.2 La notion d'élimination, les indicateurs et les critères de référence	219
8.5.3 Stratégies d'élimination	220
8.5.4 Difficultés	223
8.6 Élimination de la trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.rhodesiense</i>	224
8.7 Bibliographie	224
9. Recommandations	234
Remerciements	237
Annexes	238
Annexe 1	
Espèces de la faune sauvage connues comme hôtes du <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	238
Annexe 2	
Distribution de la trypanosomiase humaine africaine en Afrique de l'Ouest	240
Annexe 3	
Distribution de la trypanosomiase africaine en Afrique centrale	241
Annexe 4	
Distribution de la trypanosomiase africaine en Afrique de l'Est et du Sud-Est	242
Annexe 5	
Cryostabilisation	243

Annexe 6		
	Pièges ou écrans utilisés pour diverses espèces de glossines	245
Annexe 7		
	Mode opératoire pour la conservation d'échantillons de sang sur papier-filtre	247
Annexe 8		
	Conservation du sang dans du tampon ASI	249
Annexe 9		
	Préparation du tampon chlorhydrate de guanidine – acide éthylènediaminetétracétique (EDTA)	250
Annexe 10		
	Mode opératoire pour la conservation d'échantillons de sang dans un tampon chlorhydrate de guanidine – acide éthylènediaminetétracétique (EDTA)	251
Annexe 11		
	Exemple d'un algorithme de terrain pour le diagnostic de l'infection à <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>	252
Annexe 12		
	Stratégie pour l'élimination de la trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i> (THA-g) dans les foyers où la transmission est modérée à élevée (incidence annuelle > 1 cas pour 10 000 habitants au cours des 5 années précédentes)	253
Annexe 13		
	Stratégie pour l'élimination de la trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i> (THA-g) dans les foyers où la transmission est faible (incidence annuelle > 1 cas pour 1 000 000 et < 1 cas pour 10 000 habitants au cours des 5 années précédentes)	254
Annexe 14		
	Stratégie pour l'élimination de la trypanosomiase humaine africaine à <i>T.b.gambiense</i> (THA-g) dans les foyers où aucun cas n'a été notifié depuis 5 ans	255

Abréviations et acronymes

CATT	test d'agglutination sur carte pour la trypanosomiase
CATT-P	CATT pratiqué sur des dilutions de plasma ou de sérum
CATT-WB	CATT pratiqué sur du sang total non dilué
EDTA	acide éthylènediaminetétracétique
ELISA	test immunoenzymatique
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture
GPS	système de géolocalisation
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
Ig	immunoglobuline
IMPAMEL	programme pour une meilleure utilisation du mélarsozol
LAMP	amplification isotherme médiée par des boucles
LCR	liquide céphalo-rachidien
LED	diode photoémettrice
mAECT	technique de la mini-colonne échangeuse d'anions
mAECT-BC	mAECT pratiquée sur la couche leuco-plaquettaire
mHCT	centrifugation de sang en tubes à micro-hématocrite
NASBA	amplification de séquences d'acides nucléiques
NECT	traitement combiné nifurtimox-éflornithine
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCR	amplification en chaîne par la polymérase
QBC	Technique de la couche leuco-plaquettaire
R_0	taux de reproduction de base
SNC	système nerveux central
SRA	associé à la résistance au sérum
TDR	Programme Banque mondiale/OMS/PNUD de recherche et de formation concernant les maladies tropicales
TGSGP	glycoprotéine spécifique de <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>
THA	trypanosomiase humaine africaine
VSG	glycoprotéine variable de surface



Comité OMS d'experts sur la trypanosomiase humaine africaine : lutte et surveillance

Genève, 22-26 avril 2013

Membres

Professeur Michael P. Barrett, Professeur de parasitologie biochimique, Wellcome Trust Centre for Molecular Parasitology, Université de Glasgow, Écosse (Royaume Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)

Professeur Christian Burri, Chef du département de la recherche sur les médicaments, Institut suisse tropical et de santé publique, Bâle (Suisse)

Professeur François Chappuis, Service de médecine internationale et humanitaire, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève (Suisse)

Dr Éric Fèvre, Centre for Immunity, Infection and Evolution, School of Biological Sciences, Université d'Édimbourg, Édimbourg, Écosse (Royaume Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)

Dr Vincent Jamonneau, Institut de recherche pour le développement, Unité mixte de recherche 177, Interactions hôte-vecteur-parasite dans les infections par des trypanosomatidés, Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement, Centre international de recherche-développement sur l'élevage en zones subhumides, Bobo-Dioulasso (Burkina Faso)

Dr Victor Kande Betu Kumeso, Maladies tropicales négligées, Ministère de la Santé publique, Kinshasa, (République démocratique du Congo)

Dr Veerle Lejon, Directeur de recherche, Institut de recherche pour le développement, Unité mixte de recherche 177, Interactions hôte-vecteur-parasite dans les infections par des trypanosomatidés, Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement, Montpellier (France)

Dr Enock Matovu, Associate Professor, Department of Biotechnical and Diagnostic Sciences, Université Makerere, Kampala (Ouganda)

Dr Anne C. Moore, Parasitic Disease Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, (États-Unis d'Amérique)

Dr Rajinder Saini, Principal Scientist, TseTse Programme Leader and Head of Animal Health Division, African Insect Science for Food and Health, Nairobi (Kenya)

Conseillers temporaires

Professeur Philippe Büscher, Directeur du Service des dispositifs de diagnostic parasitologique, Institut de médecine tropicale, Anvers (Belgique)

Professeur Johannes Blum, Institut suisse tropical et de santé publique, Bâle (Suisse)

Dr Giuliano Cecchi, Ingénieur consultant pour l'environnement, Division de la production et de la santé animales, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, Rome (Italie)

Dr Philippe Solano, Institut de recherche pour le développement, Unité mixte de recherche 177, Interactions hôte-vecteur-parasite dans les infections par des trypanosomatidés, Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement, Centre international de recherche-développement sur l'élevage en zones subhumides, Bobo-Dioulasso (Burkina Faso)

Contributions particulières

Dr S. Deborggraeve, Laboratoire des dispositifs de diagnostic parasitologique, Département des Sciences biomédicales, Institut de médecine tropicale, Anvers (Belgique)

Dr Fabrice Courtin, Institut de recherche pour le développement, Unité mixte de recherche 177, Interactions hôte-vecteur-parasite dans les infections par des trypanosomatidés, Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement, Centre international de recherche-développement sur l'élevage en zones subhumides, Bobo-Dioulasso (Burkina Faso)

Dr Bruno Bucheton, Institut de recherche pour le développement, Unité mixte de recherche 177, Interactions hôte-vecteur-parasite dans les infections par des trypanosomatidés, Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement, Montpellier (France)

Secrétariat

Dr Lorenzo Savioli, Département Lutte contre les maladies tropicales négligées, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)

Dr Jean Jannin, Coordonnateur, Prise en charge novatrice et intensifiée des maladies, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)

Dr Pere Pérez Simarro, Médecin responsable du Programme pour la trypanosomiase humaine africaine, Département Lutte contre les maladies tropicales négligées, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)

Dr José Ramón Franco Minguell, Médecin, Département Lutte contre les maladies tropicales négligées, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)

Dr Abdoulaye Diarra, Point focal régional pour la trypanosomiase humaine africaine, Organisation mondiale de la Santé, Bureau régional de l'Afrique, Libreville (Gabon)

Dr José Antonio Ruiz Postigo, Point focal régional pour la trypanosomiase humaine africaine, Organisation mondiale de la Santé, Bureau régional de la Méditerranée orientale, Le Caire (Égypte)

Dr Margaret Ann Harris Cheng, Consultante en méthodologie, Fillings (France)

1. Introduction

Un comité OMS d'experts sur la trypanosomiase humaine africaine (THA) : lutte et surveillance, s'est réuni à Genève (Suisse), du 22 au 26 avril 2013. Le Dr H. Nakatani, sous-directeur général pour le VIH/SIDA, la tuberculose, le paludisme et les maladies tropicales négligées, a ouvert la réunion au nom du Dr M. Chan, directeur-général de l'OMS.

La THA est une maladie qui afflige les populations rurales de l'Afrique, là où prolifère la mouche tsé-tsé (ou glossine), vecteur des trypanosomes qui en sont la cause. On distingue deux formes de THA : la forme à *T. b. gambiense* ou forme gambienne, endémique en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale et qui représente actuellement 95 % des cas, et la forme à *T. b. rhodesiense* ou forme rhodésienne, endémique en Afrique de l'Est et en Afrique australe, à laquelle sont dus les 5 % restants. La présence des parasites dans le cerveau entraîne une détérioration neurologique progressive. La perturbation du cycle du sommeil figure au nombre des symptômes qui caractérisent la maladie, que l'on connaît également sous le nom de « maladie du sommeil ». Au stade terminal, les malades tombent dans le coma et meurent s'ils ne sont pas traités. Les traitements sont différents si les parasites sont présents dans le système lymphatico-sanguin (première phase ou premier stade) ou si ils ont pénétré dans le cerveau (deuxième phase ou deuxième stade). Actuellement, il est nécessaire de pratiquer une ponction lombaire pour choisir le médicament approprié.

Malgré des progrès significatifs, les médicaments actuels ne donnent pas satisfaction en raison de la complexité de leur administration, qui nécessite notamment l'hospitalisation du patient, et de leur toxicité. Au cours des années 1960, il s'était avéré que la THA pouvait être combattue efficacement mais, au début du vingt-et-unième siècle, on faisait état d'un nombre alarmant de nouveaux cas, avec, selon les estimations, quelque 300 000 personnes infectées, conséquence de plusieurs décennies de négligence. Cette réapparition de la maladie a été considérée comme une catastrophe de santé publique. L'OMS a réagi en prenant un certain nombre d'initiatives en vue d'endiguer à nouveau cette affection. Depuis 2001, les firmes pharmaceutiques qui produisent des médicaments contre la THA se sont engagées à les fournir gratuitement à l'OMS qui en assure la distribution pour le traitement des malades. Par ailleurs, des fonds ont été alloués à l'OMS afin qu'elle aide les programmes nationaux de lutte contre la maladie du sommeil à combattre et à surveiller plus énergiquement la maladie.

Tout cela, s'ajoutant à la coopération bilatérale et à l'action des organisations non gouvernementales, a contribué à inverser la tendance haussière de la prévalence de la THA. En 2012, le nombre de cas notifiés était inférieur à 8000, mais compte tenu des insuffisances de la surveillance, on estime que le nombre réel était de l'ordre de 20 000.

Ce succès remporté dans la lutte contre la THA a conduit à l'inclure dans la « feuille de route de l'OMS pour l'éradication, l'élimination et la maîtrise des maladies tropicales négligées » avec pour objectif de l'éliminer en tant que problème de santé publique en 2020, date à laquelle on espère compter moins d'un cas nouveau pour 10 000 habitants dans au moins 90 % des foyers d'endémie. Les pays où la THA est endémique se sont fixé un objectif supplémentaire, à savoir en éliminer la forme à *T. b. gambiense* en réduisant son incidence à zéro dans une zone géographique déterminée.

Le précédent rapport du Comité OMS d'experts relatif à cette maladie faisait suite à une réunion organisée en 1995. Au cours des 18 années qui se sont écoulées depuis, les efforts coordonnés et intensifs déployés contre la THA ont ramené son incidence à un niveau qui permet de considérer que son élimination est réalisable. Le présent rapport donne des informations sur les nouvelles méthodes de diagnostic et les nouveaux schémas thérapeutiques et il montre comment une cartographie de grande qualité permet de se faire une meilleure idée de la répartition de cette maladie. Il fait également ressortir le rôle du réservoir humain et animal ainsi que celui joué par la glossine en tant que vecteur qui transmet le parasite. C'est sur la base de ces nouvelles données qu'a été élaborée une stratégie dont on espère qu'elle aboutira à l'élimination de la THA à *T. b. gambiense*. Ce rapport contient également des recommandations sur les méthodologies qui conduiront à cette élimination.

2. Épidémiologie de la trypanosomiase humaine africaine

La transmission de la trypanosomiase humaine africaine n'a lieu qu'en Afrique subsaharienne où la glossine (mouche tsé-tsé), son vecteur, trouve des habitats appropriés. Les 31 espèces et sous-espèces de glossines présentent un large éventail d'exigences écologiques qui ont pour conséquence une distribution discontinue du vecteur au sein de son aire de répartition. Les interactions entre l'hôte, le vecteur et le parasite sont complexes et la répartition géographique de la THA est extrêmement focale.

2.1 Deux maladies, deux parasites, deux profils épidémiologiques

Deux sous-espèces de *Trypanosoma brucei* sont pathogènes pour l'être humain : *T. b. gambiense* et *T. b. rhodesiense*. Au tournant du siècle dernier, les premiers travaux sur la maladie du sommeil ont abouti à l'identification de son agent étiologique. La cause de la « fièvre trypanosomienne » de Gambie a été indiquée en 1902 par Forde (1) puis attribuée par Dutton (2) à *T. gambiense*. En 1903, Castellani (3) ainsi que Bruce et Nabarro (4) ont découvert en Ouganda qu'il y avait un lien entre la présence des trypanosomes et la maladie du sommeil. En 1910, sur le territoire qui correspond à l'actuelle Zambie, *T. rhodesiense* a pour la première fois été décrit comme un parasite distinct (5). L'infection, qu'elle soit due à *T. b. rhodesiense* ou à *T. b. gambiense*, est appelée « trypanosomiase humaine africaine (THA) » ou « maladie du sommeil »; toutefois du point de vue biologique, clinique, thérapeutique, géographique et par-dessus tout épidémiologique, ces parasites représentent deux entités distinctes et provoquent effectivement deux maladies différentes (6). L'appréciation de ces différences est essentielle pour bien comprendre les diverses options en matière de lutte contre la THA.

En Afrique de l'Est et en Afrique australe, *T. b. rhodesiense* provoque une infection aiguë rapidement évolutive, tandis que l'infection par *T. b. gambiense*, qui sévit en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, progresse plus indolemment. Il n'est toutefois pas exclu que la séparation géographique de ces deux formes de l'infection évolue dans l'avenir car *T. b. rhodesiense* se répand vers le nord-ouest de l'Ouganda où les deux formes pourraient se superposer (7). Pendant tout le siècle dernier, la grande majorité des cas de THA ont été provoqués par *T. b. gambiense* et cette tendance se poursuit, puisqu'au cours de la décennie 2000-2009, l'infection à *T. b. gambiense* a représenté 97% des cas notifiés (8). Cela étant, l'infection à *T. b. rhodesiense* a toujours été potentiellement épidémique : entre 1900 et 1915 l'épidémie la plus importante qui ait été observée a tué plus de 250 000 personnes (9). Toutefois, lors des premières épidémies, la confusion régnait quant à l'identité de l'agent causal, car à ce moment-là, *T. b. rhodesiense* n'avait pas encore été décrit en bonne et due forme (10,11).

2.2 Le cycle de transmission

2.2.1 Trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense*

Si le cycle évolutif du parasite est important pour en comprendre la biologie (voir la section 3 pour plus de précisions), le cycle de transmission est important pour en comprendre l'épidémiologie. *T. b. gambiense* est transmis à des sujets humains par la piqûre de mouches tsé-tsé infectées appartenant au genre *Glossina*. Il existe 31 espèces et sous-espèces de glossines que l'on classe en trois groupes selon leur habitat : le groupe fusca (zones de forêt), le groupe morsitans (zones de savane) et le groupe palpalis (zones riveraines et forestières) (12) (voir la section 4 pour plus de précisions). En laboratoire, de nombreuses espèces de glossines transmettent *T. b. gambiense* mais dans le milieu naturel, l'infection est véhiculée presque exclusivement par les mouches du groupe palpalis, en particulier *G. fuscipes* et *G. palpalis*. Les mâles comme les femelles sont hématophages et capables de transmettre l'infection. Une fois que la mouche s'est gorgée sur un hôte infecté, le parasite passe par plusieurs phases de différenciation dans son intestin moyen, puis, au bout de 18 à 25 jours, des formes infectieuses apparaissent dans les glandes salivaires. La durée nécessaire à la maturation dépend de plusieurs facteurs et elle est particulièrement sensible à la température (13). C'est chez les glossines nouvellement écloses prenant leur premier repas de sang –les mouches dites ténérales– que le risque d'être infectées est maximal (14). Une fois infectée, une mouche le reste pour toute sa vie. Comme ce sont principalement les jeunes mouches qui sont sensibles à l'infection et que la plupart des trypanosomes ingérés ne parviennent pas à se développer, la prévalence des *T. b. gambiense* matures acquis de manière naturelle est faible chez les tsé-tsé et moins de 0,1 % des mouches sont porteuses d'une infection transmissible (15,16). La dose infectieuse de *T. b. gambiense* n'a pas été déterminée mais on pense qu'elle est faible. Des singes vervet exposés à l'unique piqûre d'une seule mouche infectée par *T. b. rhodesiense* ont tous contracté l'infection (17).

Bien que le mode de transmission prédominant soit vectoriel, il existe d'autres voies de transmission. Depuis 1933, 13 publications ont fait état de cas de transmission congénitale de *T. b. gambiense* diagnostiqués dans les 5 jours suivant la naissance et trois autres cas ont été observés chez des enfants nés de mères infectées qui avaient quitté la zone d'endémie avant d'accoucher (18). On pensait que la transmission congénitale était rare en raison du petit nombre de cas attestés et du fait que l'infection à *T. b. gambiense* peut entraîner une stérilité. Bien que ce mode de transmission ne constitue pas une voie importante d'acquisition de l'infection, il est indiscutablement plus courant qu'on ne le pense actuellement. Il est vraisemblable que cette sous-détection s'explique en partie par un faible indice de suspicion, par le fait qu'on ne soumet pas systématiquement

à un test de grossesse les patientes souffrant de THA et par le nombre important d'accouchements qui ont lieu en dehors des centres de santé. De plus, les manifestations cliniques de la maladie peuvent ne pas être visibles au cours de la période de 5 jours après la naissance qui est retenue pour définir une infection congénitale. Dans d'autres cas de THA observés chez des nouveau-nés de plus de 5 jours ainsi que chez des nourrissons on a considéré qu'il y avait eu transmission congénitale (18). Dans un programme traitant de 200 à 400 nouveaux cas de THA par année, une ou deux infections congénitales ont été diagnostiquées (19).

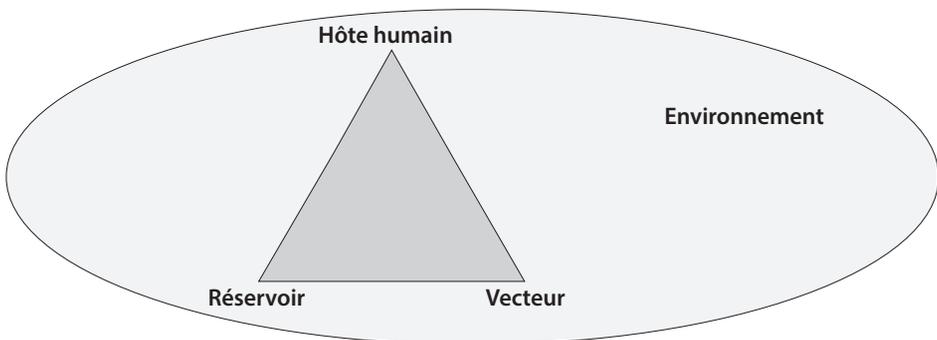
D'autres modes de transmission sont possibles. En théorie, l'infection peut être contractée à l'occasion d'une transfusion sanguine ou d'une greffe d'organe, même si aucun cas de ce genre n'a été rapporté. La transmission du parasite lors d'un contact personnel ou sexuel intime a été attestée chez une 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 (20). Des cas de transmission accidentelle au laboratoire se sont également produits occasionnellement (21).

2.2.2 Trypanosomiase humaine africaine à *T. b. rhodesiense*

L'infection à *T. b. rhodesiense* est transmise par la piqûre d'une glossine infectée, comme pour *T. b. gambiense*. Le cycle de transmission implique obligatoirement le développement biologique du parasite dans l'organisme de la mouche, encore qu'il existe un faible risque de transmission mécanique par cette dernière si la parasitémie est suffisamment importante (22). On ne peut pas exclure une transmission congénitale chez le nourrisson (23), bien que la gravité de la forme à *T. b. rhodesiense*, qui est différente de celle qui est due à *T. b. gambiense*, la rende peu probable. Une seule piqûre par une mouche infectée suffit à provoquer l'infection chez un hôte mammalien (17) ; de même, si une mouche n'ingère qu'un

Figure 2.1

Le triangle épidémiologique qui caractérise le cycle de transmission de la trypanosomiase humaine africaine



seul parasite du fait qu'elle s'est gorgée sur un hôte faiblement parasitémique, cela suffit à l'infecter (24). Dans les deux formes de la THA, l'infection nécessite l'association des trois éléments du « triangle épidémiologique » : l'hôte humain, le réservoir et la mouche tsé-tsé dans un environnement approprié. Cette interaction est illustrée par la *figure 2.1*. Dans le cas de la forme à *T. b. gambiense*, le principal réservoir est constitué par les autres êtres humains. Par contre, la forme à *T. b. rhodesiense* fait partie des zoonoses, c'est-à-dire « des maladies qui se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'homme et vice-versa » (25). De plus l'apparition rapide de graves symptômes chez le sujet humain infecté influe vraisemblablement sur la dynamique épidémiologique, car les patients ont moins de chances de se trouver dans l'environnement infesté de tsé-tsé qui constitue le réservoir d'infection du vecteur. Ainsi, le cycle de transmission de *T. b. rhodesiense* consiste principalement en la transmission entre les réservoirs non humain et les mouches tsé-tsé, avec une transmission occasionnelle animal-tsé-tsé-humain.

2.3 Les réservoirs de l'infection

2.3.1 Trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense*

On admet généralement que l'Homme constitue le réservoir de *T. b. gambiense* qui est important sur le plan épidémiologique. Bien que la compétence vectorielle des glossines soit relativement faible, la longue durée de l'infection humaine, à savoir environ 3 ans (26), est plus que suffisante pour maintenir un cycle de transmission être humain-mouche-être humain. Par ailleurs, les mesures de lutte contre la forme à *T. b. gambiense* de la THA visant uniquement le réservoir humain ont permis de faire reculer très efficacement la transmission de la THA. Une seule tournée de dépistage de la population et de traitement des cas se traduit généralement par un fort recul de la prévalence de l'infection et un très faible taux de prévalence peut être obtenu après plusieurs tournées annuelles de dépistage, sans avoir à prendre des mesures de lutte antivectorielle. Dans le foyer de Luba en Guinée équatoriale, on est parvenu à éliminer la forme à *T. b. gambiense* par le dépistage actif et passif des cas, le traitement des cas confirmés et un traitement limité des sujets séropositifs (27) ; on n'a pas eu recours à la lutte antivectorielle.

Dans d'autres foyers en revanche, un dépistage actif pendant plusieurs années n'a pas permis d'éliminer la maladie et la transmission se poursuit (28) ou s'est même réactivée (29,30). La persistance de la transmission pourrait être due pour une part au fait que l'efficacité du dépistage est limitée par le manque d'assiduité de la population aux séances de dépistage et par l'incertitude du diagnostic. Une analyse par modélisation des données du dépistage de masse montre que le taux de sous-détection des cas peut atteindre 50 % dans la plupart des scénarios (31) et même dans des programmes bien dotés, 20 à 50 % des cas échappent à un dépistage actif (32).

Sur la base d'une somme de plus en plus importante de données, on est amené à penser qu'il existe un autre réservoir d'infection encore inconnu. Une étude génétique de la population parasitaire effectuée en Côte d'Ivoire et en Guinée a montré que la taille de la population parasitaire clonale est supérieure à la prévalence qui ressort du dépistage actif des cas (33). Selon l'une des hypothèses formulées pour expliquer la présence de cette population parasitaire supplémentaire, il existerait des porteurs chroniques asymptomatiques, c'est-à-dire des individus séropositifs porteurs de parasites indécélabes par les méthodes les plus sensibles utilisées sur le terrain. Des cas de guérison spontanée et de portage asymptomatique ont été observés par le passé (recensés dans la référence 34), mais l'interprétation de ces résultats s'est révélée difficile car les méthodes de diagnostic utilisées à l'époque manquaient à la fois de sensibilité et de spécificité. Des données plus récentes militent en faveur d'une « trypano-tolérance » chez l'être humain (35). Chez des patients atteints d'une THA au premier stade confirmée parasitologiquement et qui avaient refusé le traitement, l'issue de l'infection s'est révélée très diversifiée après un suivi prolongé (5-15 ans) (36). Comme on pouvait le prévoir, l'infection a progressé jusqu'au deuxième stade chez la majorité de ces malades, mais un petit groupe est resté asymptomatique ; il est devenu aparasitémique d'après l'examen microscopique et le test d'amplification génique par la polymérase (PCR) et présentait une diminution de la réponse sérologique traduisant une infection spontanément résolutive. Un autre petit groupe de patients, bien qu'également asymptomatique et aparasitémique, est resté sérologiquement réactif et constituait peut-être un groupe de porteurs chroniques de l'infection. D'autres observations appuient l'idée qu'il existe un état de porteur chronique, à savoir que des sujets séropositifs aparasitémiques réagissent au test très spécifique d'immuno-trypanolyse (37) et que, même si les parasites ne sont pas visibles au microscope, la PCR donne par intermittence des résultats positifs (38). Une meilleure compréhension de la réponse immunitaire de ces sujets est nécessaire pour déterminer s'ils jouent un rôle dans le maintien de la transmission et mettre en place des stratégies appropriées en vue d'un endiguement et d'une élimination durables de la maladie.

T. b. gambiense a été trouvé chez divers animaux sauvages ou domestiques (39–44) et des animaux peuvent être infectés expérimentalement (45,46). On n'a toutefois aucune certitude sur le rôle exact de ces animaux en tant qu'hôtes réservoirs dans l'épidémiologie de l'infection humaine. Dans certains foyers, des infections mixtes à *T. congolense*, *T. vivax* et *T. brucei* sensu lato (s.l.) ainsi qu'à *T. b. gambiense* du groupe 1 sont présentes chez le bétail, principalement chez des porcs, encore que ce ne soit pas toujours le cas. Dans d'autres foyers avec des infections humaines, il n'y a aucune trace de la présence de *T. b. gambiense* du groupe 1 chez les animaux domestiques (41,47). Dans un foyer de Côte d'Ivoire, on a constaté que les génotypes de *T. brucei* (s.l.) présents chez le porc étaient différents de ceux de *T. b. gambiense* du groupe 1 circulant chez l'Homme, ce qui incite à penser que dans ce foyer, le porc pourrait ne pas constituer un réservoir

d'infections humaines (15). On a remarqué que la prévalence de l'infection à *T. b. gambiense* chez les animaux domestiques diminue après la mise en place d'activités de dépistage des cas humains (42) et que le parasite n'est pas présent chez les animaux sauvages là où il n'y a pas de cas humains (43). À partir de données obtenues sur le terrain en Ouganda, Davis, Aksoy et Galvani ont établi des modèles mécanistiques relatifs au taux de reproduction de base R_0 , avec des analyses de sensibilité, afin d'examiner les paramètres biologiques qui sont importants pour la détermination de R_0 . Ils ont constaté que le facteur le plus important était la proportion de repas de sang pris sur des sujets humains par *G. f. fuscipes*, ce qui donne à penser que l'exposition des sujets humains aux glossines joue un rôle fondamental dans la distribution de *T. b. gambiense* (48). Une étude par modélisation utilisant des données d'origine humaine et animale obtenues dans un foyer du Cameroun a toutefois montré que la transmission de *T. b. gambiense* ne pouvait pas se maintenir ($R_0 < 1$) compte tenu de la prévalence de l'infection humaine connue et une contribution d'un réservoir animal pour maintenir la transmission a été postulée (49). Des données supplémentaires seront nécessaires pour définir si en présence d'une faible prévalence chez l'Homme, un réservoir animal contribue au maintien de la transmission.

2.3.2 Trypanosomiase humaine africaine à *T.b.rhodensiense*

La forme rhodésienne de la THA est une zoonose. Par définition, une zoonose nécessite la présence d'un réservoir non humain pour maintenir la population parasitaire. Un réservoir zoonotique est souvent défini comme un animal qui abrite une maladie humaine, là où l'hôte constitue le réservoir ; cette définition simpliste ne prend toutefois pas en considération certains aspects biologiques importants. En ce qui concerne la THA à *T. b. rhodensiense* et d'autres zoonoses, le réservoir joue un rôle épidémiologique dans la transmission de l'agent causal à l'être humain, ce qui n'est pas le cas lorsqu'on a affaire à une espèce hôte chez qui le parasite peut être présent mais qui ne joue aucun rôle épidémiologique dans la propagation de l'agent infectieux. Un réservoir est donc une espèce ou un groupe d'espèces qui permet en permanence à l'agent pathogène de se maintenir et à partir de laquelle ou desquelles cet agent est transmis à la population cible (50–52). Il est capital de connaître le rôle que joue un hôte en tant que réservoir pour être en mesure de concevoir une stratégie de lutte intelligente et économique.

La nécessité d'un réservoir approprié sur le plan épidémiologique, la présence d'un vecteur et celle de sujets humains, tous facteurs qui doivent être réunis dans un même environnement où la transmission puisse avoir lieu, font effectivement de la THA à *T. b. rhodensiense* un problème sanitaire focal : des mouches du genre *Glossina* peuvent être présentes dans toute la zone tropicale africaine (voir la section 4 pour plus de précisions) mais ce n'est pas forcément le cas des réservoirs infectés, de sorte qu'il n'y a pas toujours transmission. De

plus, dans un environnement potentiellement favorable, des éléments paysagers à petite échelle contribuent à délimiter les secteurs où la présence et la propagation de l'infection sont possibles ; il s'agit habituellement de lieux qui conviennent davantage à la présence de glossines (53) mais qui peuvent être aussi des sites où les contacts avec les réservoirs que constituent les animaux domestiques (54,55) ou la faune sauvage (56–58) sont intenses. Ces « déterminants paysagers du risque » comme on les appelle, peuvent être modélisés et cartographiés spatialement afin d'obtenir des informations sur les risques actuels ou futurs.

L'un des résultats importants de ces méthodes, c'est que, malgré une lutte intensive pour éviter une transmission à grande échelle (c'est-à-dire des épidémies), les foyers de THA à *T. b. rhodesiense* ont tendance à rester stables au fil du temps et il est peu probable qu'on parvienne à les éliminer totalement sans une modification radicale de l'environnement (59,60). Du fait de la nature focale de cette forme de la THA, il faut faire une distinction entre la propagation de la maladie et l'extension des foyers existants lors de flambées ou d'épidémies naissantes. À l'intérieur d'un foyer, un facteur ou un autre (environnemental ou humain, par exemple) peut modifier l'intensité de la transmission (61,62) de telle manière qu'il y ait augmentation de l'incidence. La propagation en revanche, correspond à l'arrivée de l'infection dans un lieu qui en était exempt auparavant et à la constitution d'un nouveau foyer. Ces derniers temps, en raison de l'importance de plus en plus grande que prend le bétail en tant que réservoir de *T. b. rhodesiense* dans certains foyers et du fait de la transhumance des bestiaux due à certains facteurs socioéconomiques de l'Afrique moderne, on observe la constitution de nouveaux foyers de THA à *T. b. rhodesiense* (63,64) qui, il est important de le noter, sont à l'origine d'une poursuite de la propagation (65). En pareil cas, la lutte contre cette forme de la THA nécessite une vision holistique de la santé (« une seule santé »), consistant dans l'intégration des activités relevant de la santé humaine et de la santé animale, avec la participation des institutions concernées (66).

L'Ouganda est le seul pays d'Afrique subsaharienne où existe un problème important et reconnu dû à la présence des deux formes de la maladie. Faute de continuité dans les mesures de lutte, les déplacements permanents du réservoir animal domestique et la constitution de nouveaux foyers de la forme à *T. b. rhodesiense* pourraient conduire à un chevauchement géographique des deux parasites dans ce pays (7), ce qui pourrait avoir des conséquences importantes sur le plan du diagnostic et de la thérapeutique. La forme à *T. b. rhodesiense* de la THA est désormais présente dans des secteurs où des petites flambées de la forme à *T. b. gambiense* avaient été éliminées, par suite de la migration des populations (67). L'arrivée dans la partie ouest de la République unie de Tanzanie (où sont présents des foyers actifs de *T. b. rhodesiense*) de migrants en provenance de la République démocratique du Congo (où *T. b. gambiense* est endémique) peut créer les conditions d'un chevauchement géographique des deux formes de THA.

Plusieurs espèces animales ont été reconnues comme réservoirs ou hôtes de trypanosomes infectieux pour l'espèce humaine. Bien qu'une grande partie de la recherche sur « l'histoire naturelle » de la maladie porte sur ce secteur et que le portage de trypanosomes ait été observé chez plusieurs espèces, il y a une distinction importante à faire, comme on l'a vu plus haut, entre *l'infection ou le portage et le rôle épidémiologique joué dans la transmission*, notamment en ce qui concerne la transmission à l'Homme. Ce dernier point est extrêmement difficile à déterminer en l'absence d'études à grande échelle qui ont d'ailleurs été peu nombreuses sur la faune sauvage. De ce fait, les hôtes des trypanosomes sont examinés ci-dessous mais sans aucune assertion quant au rôle de ces espèces comme réservoirs ou à un autre titre.

Le guib harnaché (*Tragelaphus scriptus*) est considéré comme l'archétype de l'hôte animal de *T. b. rhodesiense*, en grande partie parce que c'est chez cette espèce que Heisch et d'autres chercheurs ont isolé pour la première fois un trypanosome infectieux pour l'espèce humaine (68). D'autres animaux sauvages, notamment des bovidés, peuvent également jouer le rôle de réservoirs (69–71) ; on a même trouvé des lions (*Panthera leo*) infectés (72), encore que dans ce cas, l'infection ait probablement été contractée par transmission mécanique en mangeant des proies infectées (73–75). Au Kenya, Robson et al. (76) ont évalué le rôle d'hôtes éventuellement joué par des carnivores, des bovidés et des suidés sauvages dans la vallée de Lambwe en utilisant le test d'infectiosité par incubation sanguine et Geigy et al. (77) ont mené des études similaires en République unie de Tanzanie, dans la région du Serengeti. À la difficulté de capturer des animaux sauvages et de procéder à des prélèvements sur ces spécimens s'ajoute celle de l'identification des sous-espèces de trypanosomes, si bien que les rapports confirmant la présence d'animaux sauvages porteurs de *T. b. rhodesiense* sont plus rares qu'on pourrait l'escompter. Un certain nombre d'études confirment le portage de *T. b. rhodesiense* par les espèces suivantes : le guib harnaché (*Tragelaphus scriptus*) (68–73), les différents céphalophes (*Cephalophus* spp., *Philantomba* spp. et *Sylvicapra* spp.) (78), la girafe (*Giraffa camelopardalis*) (78), le bubale (*Alcelaphus buselaphus*) (79,80), la hyène (famille des hyénidés) (70, 81, 82), l'impala (*Aepyceros melampus*) (78), le lechwé (Kobus leche, le lion (*Panthera leo*) (73,75,78), l'oribi (*Ourebia ourebi*) (81), le cobe des roseaux (*Redunca* spp.) (76,82,83), le phacochère (*Phacocherus africanus*) (84,85), le cobe à croissant (*Kobus ellipsiprymnus*) (78,85) et le zèbre (*Equus* spp.) (86) (voir l'Annexe 1).

Lors des premières études (c'est-à-dire entre 1950 et 1980), on n'avait guère d'outils permettant de distinguer *T. b. rhodesiense* de *T. b. brucei* mais on a pu utiliser des moyens plus modernes dans les études rétrospectives ultérieures (82). Au cours des années 1940, on avait avancé que la présence de *T. b. rhodesiense* chez des sujets humains au cours d'épidémies de trypanosomiase sur le territoire de l'actuelle République unie de Tanzanie pouvait être une retombée d'infections

provenant d'animaux sauvages réservoirs (87) et dans les zones où la faune sauvage est abondante, c'est probablement encore le cas. On a fait état à plusieurs reprises de cas de THA à *T. b. rhodesiense* chez des touristes qui faisaient un safari (88–92), tout récemment au Kenya dans le Masai Mara (57,58). L'analyse des repas de sang de glossines capturées dans le parc national du Serengeti en République unie de Tanzanie (93) a montré que le phacochère (*Phacocherus africanus*) était la source de nourriture préférée de ces mouches ; comme les porcs (94), ces animaux sont des hôtes qui conviennent bien au maintien de *T. brucei* s.l. On a également trouvé des phacochères infectés dans d'autres écosystèmes, par exemple dans la vallée de Luangwa en Zambie (78,95). Sous la pression due à l'occupation des sols, les zones de pâturage de la faune sauvage et celles des animaux domestiques tendent à se superposer (96) et la transmission de trypanosomes infectieux des animaux sauvages à l'Homme ou à son bétail continue ainsi à poser un problème de santé publique. Essentiellement dans l'aire de répartition de la glossine, qui s'étend de l'Afrique de l'Est à l'Afrique australe, les zones où la faune sauvage est abondante doivent être considérées à risque de transmission de *T. b. rhodesiense*.

Bien que l'existence d'un hôte reptilien assurant le maintien de certaines populations de glossines vectrices soit une certitude, il est peu probable que des reptiles contribuent au maintien des trypanosomes. Dans des conditions expérimentales, des reptiles appartenant à l'espèce *Varanus niloticus* ont permis de maintenir une infection patente par *T. brucei* pendant 2 semaines (97), mais dans le milieu naturel, ces espèces sont incapables de conserver une température corporelle constante et il est tout à fait improbable que les parasites puissent survivre dans ces conditions.

Dans nombre de pays africains, sous la pression exercée par le développement des cultures vivrières, l'occupation des sols a considérablement changé. MacKichan (98) a observé que le gibier était très abondant en Ouganda au milieu des années 1940, alors qu'à l'heure actuelle, la plupart du pays ne compte qu'un gibier fort peu nombreux, dont quelques rares espèces de bovidés (99). Selon des études menées dans le sud-ouest de l'Éthiopie, il semble aussi que des changements d'origine anthropogénique aient eu une influence sur l'incidence de la THA et les animaux sauvages sont pourchassés pour faire de la place au bétail domestique (100). Là où les animaux sauvages n'abondent plus, ce sont des hôtes domestiques qui sont devenus les principaux réservoirs (101). Dans une région de l'Ouganda, on a constaté lors d'une flambée de THA humaine, que 18 % des bestiaux étaient infectés par *T. b. rhodesiense* (102). Dans l'ouest du Kenya, bien qu'il n'ait été fait état d'aucun cas humain depuis plusieurs années, 1 % des bestiaux soumis à des tests étaient porteurs d'une infection à *T. b. rhodesiense*, les porcs étant exposés à un risque sensiblement plus élevé (103). Les suidés domestiques jouent également le rôle de réservoir dans d'autres lieux (94).

2.4 Facteurs de risque d'infection

2.4.1 Trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense*

La transmission de la forme à *T. b. gambiense* de la THA dépend du lieu ainsi que de l'intensité et de la fréquence des contacts entre la mouche tsé-tsé et les êtres humains. Nombre de facteurs influent sur le taux de transmission. En ce qui concerne la glossine, ce sont notamment la compétence vectorielle, la proportion de repas de sang pris sur des sujets humains, la longévité et la dispersion. En ce qui concerne l'être humain, ce sont le lieu de résidence, les caractéristiques environnementales, l'activité agricole et d'autres types d'activité professionnelle. À l'intérieur de l'aire de répartition de la glossine, la distribution des mouches, leur comportement et leurs occasions de contacts répétés avec l'Homme ne sont pas uniformes et les facteurs de risque d'infection dépendent de la situation écologique. Le risque de transmission est maximal lorsque les habitats de la glossine sont limités, par exemple du fait de sécheresses saisonnières ou de leur destruction par l'exploitation agricole ou forestière, surtout s'il a peu d'autres hôtes.

Dans les habitats en forêt ombrophile, les glossines sont très largement réparties, et leurs hôtes leur offrent un choix considérable. Dans cet environnement, les contacts Homme-mouche sont occasionnels et l'infection est liée à des activités telles que la chasse (104) ; toutefois, la déforestation qu'entraînent l'agriculture et d'autres activités peut créer des sites à fort risque de transmission. C'est ainsi qu'en Côte d'Ivoire, les épidémies de THA ont suivi le front du défrichement, à mesure que la forêt faisait progressivement place aux plantations de cacaoyers et de caféiers.

Dans la savane arborée, plus sèche, et le long des forêts galeries, la mouche est présente près des rivières et des ruisseaux. On a établi que le risque de transmission était lié à la corvée d'eau et à des activités domestiques telles que le lavage du linge et des aliments (105) ou encore à la pêche (106). Dans les zones de végétation transitionnelle qui font la jonction entre forêt et savane arborée et sont souvent le lieu d'exploitations agricoles, les îlots de végétation fournissent aux glossines un habitat d'où elles peuvent voir leurs hôtes et l'exploitation agricole est donc vue comme un facteur de risque (29).

La transmission liée à la présence de marais à mangrove est moins bien connue que pour d'autres types d'environnement, mais elle est en cours de caractérisation. Selon toute apparence, la mangrove est un habitat qui convient à la mouche tsé-tsé et des études génétiques ont permis d'y découvrir d'abondantes populations de glossines (107). Il y a un risque élevé de transmission dans les campements et les zones défrichées situés à l'interface de la mangrove où l'on cultive le riz et où sont installées des jetées pour les pirogues (108). Dans ces

lieux, l'infection est souvent liée à la marche quotidienne sur de longues distances (108).

Bien que la forme à *T. b. gambiense* de la THA soit considérée comme une maladie du milieu rural, on a également constaté qu'il pouvait y avoir transmission en milieu urbain. Les sites urbains de transmission se situent en périphérie des villes, en zone de banlieue, où les glossines trouvent un habitat à leur convenance (109), mais ils peuvent également se trouver plus à l'intérieur, là où des vestiges de végétation peuvent également constituer un habitat qui convient à la mouche (110). À Kinshasa, on a constaté un lien entre l'infection et les déplacements vers les zones rurales pour des travaux agricoles et les cultures en plein champ situées à la périphérie de la ville (105). Le petit nombre d'hôtes alternatifs dans cet environnement peut être un facteur qui contribue à accroître le risque. Des études entomologiques ont révélé l'existence de nombreux contacts entre la mouche et les habitants, 67 % de repas de sang étant d'origine humaine (111).

La forme à *T. b. gambiense* de la THA est principalement une maladie de l'adulte. Dans la plupart des enquêtes de dépistage, le taux de prévalence par âge culmine chez les adultes jeunes et les adultes d'âge moyen (29,104,112). Chez les enfants, le taux est généralement égal à moins de la moitié de celui qu'on observe chez les adultes, ce qui s'explique par une moindre exposition aux mouches durant les activités journalières (29,112,113). La distribution en fonction du sexe dépend des comportements et des activités qui sont menées dans tel ou tel contexte épidémiologique. Là où les activités à risque incluent l'exploitation minière, la chasse ou la pêche, la prévalence de l'infection est plus élevée chez les hommes que chez les femmes ; en revanche, dans les zones de végétation transitionnelle entre forêt et savane arborée, où l'infection est liée aux travaux agricoles ou à des activités autour des points d'eau, la prévalence est similaire chez les deux sexes selon les enquêtes de dépistage (29,105,112).

Les voyageurs qui arrivent de zones non endémiques pour des séjours de courte durée ne courent guère de risque de contracter une THA et ce risque est beaucoup plus faible pour la forme à *T. b. gambiense* que pour la forme à *T. b. rhodesiense* car les touristes se rendent rarement dans des zones rurales où il y a transmission de la forme à *T. b. gambiense*. Des infections à *T. b. gambiense* ont néanmoins été importées en Europe et en Amérique du Nord par des immigrants et des expatriés qui avaient résidé dans des zones à risque (114). Entre 2000 et 2010, 26 cas de la forme à *T. b. gambiense* ont été notifiés à l'OMS par des pays non endémiques (115). Si la maladie a souvent été diagnostiquée tardivement chez ces patients, c'est que la symptomatologie n'était pas spécifique, que pour le médecin traitant l'indice de suspicion était faible et qu'en outre, la disponibilité des outils diagnostiques sérologiques et moléculaires était limitée.

2.4.2 Trypanosomiase humaine africaine à *T. b. rhodesiense*

Les tranches d'âge les plus exposées au risque de la forme à *T. b. rhodesiense* de THA sont formées soit de personnes actives en âge de travailler qui ont le plus de chances de se rendre dans des habitats de glossines, par exemple pour ramasser du bois de feu ou du miel, pour garder du bétail, pour se livrer à des travaux agricoles dans les zones périphériques ou encore pour pêcher ou chasser, soit de gardes travaillant sur des zones protégées (116,117). La charge de morbidité qui pèse sur la société dans son ensemble est donc lourde et elle compromet la capacité des familles à gagner leur vie, en plus de son effet au niveau individuel. L'intensité de la transmission varie en fonction de la saison, en lien avec l'écologie de la glossine, le pic de densité des populations se produisant postérieurement à la saison des pluies avec apparition de cas humains dans les 1 à 3 mois après la fin de cette saison. Il existe des signes de comportement péri-domestique chez certaines espèces de glossines, comme *Glossina f. fuscipes* dans certaines régions (118) et aussi dans la savane (119) mais il est probable que la transmission péri-domestique soit secondaire par rapport à la transmission dans les habitats qui sont plus adaptés à la glossine (voir la section 4 pour plus de précisions). Certaines études révèlent l'existence d'une concentration familiale des infections à *T. b. rhodesiense* (120) et à *T. b. gambiense*, probablement parce que les membres partagent les mêmes facteurs de risque comportementaux et spatiaux.

Comme des animaux sauvages constituent un réservoir pour *T. b. rhodesiense*, le fait de se trouver à proximité d'habitats qui sont communs à ces animaux et aux glossines constitue un facteur de risque. C'est également le cas pour le bétail que l'on garde dans le voisinage des habitats de la faune sauvage (83,121). Dans ce type d'environnement, ces bestiaux pourraient jouer le rôle d'hôtes vicariants et également transmettre directement l'infection à des sujets humains, y inclus aux touristes qui fréquentent les parcs nationaux. Au cours des dernières décennies, plusieurs cas résultant d'une exposition dans des réserves d'animaux sauvages ont été signalés dans des pays d'Afrique de l'Est et d'Afrique australe (122–124). Dans les foyers où le réservoir est principalement constitué d'animaux sauvages, les interactions entre la population autochtone et les habitats infestés de glossines où la faune est également abondante, jouent un rôle déterminant dans la transmission. Ce type d'exposition tend à résulter d'activités professionnelles comme la chasse, la récolte de miel, le ramassage de bois ou d'autres travaux en rapport avec l'exploitation des ressources naturelles.

Dans les foyers où le réservoir est principalement constitué d'animaux domestiques, le profil de risque est défini par l'interaction tripartite entre les êtres humains, leurs animaux et l'habitat infesté de glossines. En période d'endémie, ce sont les membres de la population les moins privilégiés qui sont les victimes de la THA et ceux qui vivent à la marge des villages périphériques sont les plus exposés au risque (53,120). Ce sont aussi ceux qui ont le moins accès au système de soins, ce qui contribue à aggraver la charge de la maladie.

Tableau 2.1
 Nombre total de cas nouveaux de trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense* notifiés à l'OMS par les pays où la maladie est endémique, 1995-2012

Pays	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Angola	2 441	6 726	8 275	6 610	5 351	4 546	4 577	3 621	3 115	2 280	1 727	1 105	648	517	247	211	154	70
Bénin	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Burkina Faso	13	12	1	15	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cameroun	21	17	10	54	32	27	14	32	33	17	3	15	7	13	24	16	15	7
Congo	475	474	142	201	91	111	894	1005	717	873	398	300	189	182	87	87	61	39
Côte d'Ivoire	326	240	185	121	104	188	92	97	68	74	42	29	13	14	8	8	10	9
Gabon	20	32	11	6	38	45	30	26	26	49	53	31	30	24	14	22	17	9
Gambie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ghana	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Guinée	33	38	88	99	68	52	72	132	130	95	94	48	69	90	79	68	57	70
Guinée-Bissau	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Guinée équatoriale	37	46	67	62	28	16	17	32	23	22	17	13	15	11	7	8	1	2

Tableau 2.1 (suite)
Nombre total de cas nouveaux de trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense* notifiés à l'OMS par les pays où la maladie est endémique, 1995-2012

Country	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
Liberia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mali	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Niger	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nigeria	0	0	0	0	27	14	14	26	31	10	21	3	0	0	0	2	3	2	2
Ouganda	1 062	981	1 123	971	1 036	948	310	604	517	378	311	290	120	198	99	101	44	20	20
République centrafricaine	676	492	730	1 068	869	988	718	572	539	738	666	460	654	1 194	1 054	395	132	381	381
République démocratique du Congo	18 182	19 342	25 094	26 318	18 684	16 975	17 322	13 853	11 481	10 369	10 269	8 023	8 162	7 326	7 183	5 629	5 595	5 983	5 983
Sénégal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sierra Leone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-
Soudan du Sud ^a	56	157	737	1 726	1 312	1 801	1 919	3 121	3 061	1 742	1 853	789	469	623	373	199	272	272	317
Tchad	315	178	122	134	187	153	138	715	222	483	190	276	97	196	510	232	276	276	197
Togo	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total notifié	23 671	28 736	36 585	37 385	27 862	25 865	26 117	23 836	19 963	17 130	15 644	11 382	10 473	10 388	9 685	6 978	6 637	6 637	7 106

^a Le Soudan du Sud est un État indépendant depuis le 9 juillet 2009. Tous les cas notifiés jusqu'à cette date dans l'ancien Soudan concernent l'actuel Soudan du Sud. Les données relatives à 2010, 2011 et 2012 comportent une révision des chiffres publiés précédemment (136,140).

2.5 Le nombre de cas notifiés et ses tendances

2.5.1 Trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense*

Tout comme la forme à *T. b. rhodesiense*, la forme à *T. b. gambiense* de la THA a une caractéristique frappante, à savoir sa capacité à prendre une allure épidémique. De grandes épidémies ont, par le passé, dévasté des pans entiers de l'Afrique de l'Ouest et de l'Afrique centrale (125). On estime qu'au tournant du 20^{ième} siècle (1896-1906), la forme à *T. b. gambiense* a tué quelque 800 000 personnes en Afrique équatoriale (126). La maladie a réapparu dans les années 1920, menaçant à la fois l'Afrique de l'Ouest et l'Afrique centrale ; la flambée a duré plus d'une décennie dans certains lieux et parfois beaucoup plus longtemps dans de grands pays. Cette vaste épidémie s'est produite au cours d'une période de développement social et économique, accompagné d'une mobilité accrue de la population, ce qui a facilité la propagation de l'infection. Les gouvernements des pays colonisateurs ont réagi à cette crise en prenant des mesures de lutte antivectorielle et en dépêchant des équipes sanitaires mobiles chargées du dépistage et du traitement systématiques des cas, dès lors qu'on disposait de moyens chimiothérapeutiques efficaces. Cette stratégie s'est révélée efficace et bien qu'elle ait nécessité un effort soutenu pendant plus de deux décennies, elle a permis de ramener le nombre de cas notifiés annuellement à un niveau proche de l'élimination, avec environ 4000 cas répertoriés en Afrique en 1960 (127).

Diverses hypothèses ont été proposées pour expliquer l'origine de flambées de THA à *T. b. gambiense* et leur tendance à la récurrence (128). De nombreux facteurs sont probablement en cause au nombre desquels figurent la modification soudaine de l'environnement (par exemple, la déforestation et la mise en place d'une agriculture intensive centrée sur les cultures commerciales), la mobilité et le déplacement des populations ou encore la dégradation de l'environnement économique provoquant des changements du comportement humain. Les conflits et l'instabilité sociopolitique influent sur la persistance et la résurgence de l'infection (62). On a quelques raisons de penser que les sujets humains acquièrent une immunité vis-à-vis de *T. b. gambiense* (129) et on a avancé que les périodes inter-épidémiques observées au cours du 20^{ième} siècle se sont produites alors que la population des individus sensibles atteignait une taille qui lui permettait d'alimenter une autre épidémie.

Au cours des dernières décennies, les tendances de la prévalence ont été en grande partie tributaires de la présence ou de l'absence de programmes efficaces de lutte. Le point le plus bas de la prévalence a été atteint juste au moment où les pays d'endémie obtenaient leur indépendance. Dans nombre de régions la surveillance de la forme à *T. b. gambiense* a diminué, les autorités de santé publique des pays nouvellement indépendants focalisant leur attention et leurs ressources sur d'autres secteurs prioritaires. En outre, les conflits et l'insécurité ont fait

Tableau 2.2.
Nombre total de cas nouveaux de trypanosomiase humaine africaine à *T. b. rhodesiense* notifiés à l'OMS par les pays où la maladie est endémique, 1995-2012

Pays	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Botswana	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Burundi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Éthiopie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kenya	0	2	5	14	22	15	10	11	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
Malawi	15	8	7	10	11	35	38	43	70	48	41	58	50	49	39	29	23	18
Mozambique	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Namibie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ouganda	497	178	217	283	283	300	426	329	338	335	473	261	119	138	129	112	82	71
Rwanda	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Swaziland	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tanzanie, République unie de	422	400	354	299	288	350	277	228	113	159	186	127	126	59	14	5	1	4
Zambie	1	3	-	-	15	9	4	5	15	9	7	6	10	13	4	8	3	6
Zimbabwe	-	-	9	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	0	3	2	4	9
Total notifié	935	591	592	606	619	709	755	617	536	552	710	453	305	259	190	156	113	110

Les données relatives à 2010, 2011 et 2012 comportent une révision des chiffres publiés précédemment (136)

obstacle aux interventions contre la maladie (130, 131). Une analyse portant sur la période 1974-2004 révèle que des cas de THA se sont produits sensiblement plus souvent dans les lieux en proie à des troubles politiques et à des guerres civiles internationalisées, un intervalle de 10 ans séparant le déclenchement d'un conflit du pic de prévalence (132). Au cours des années 1990, la maladie est revenue en Afrique centrale sous une forme épidémique (113, 130, 133, 134). En 1995, le nombre de cas de THA à *T. b. gambiense* notifiés annuellement avait atteint un niveau que l'on avait plus revu depuis un demi-siècle, ce qui était particulièrement alarmant car seule une petite fraction des zones à risque était sous surveillance, l'ampleur réelle de l'épidémie étant inconnue. Cette année-là, le comité OMS d'experts sur la surveillance et la lutte de la THA avait estimé la prévalence de la maladie à 300 000 cas (135).

Au cours de cette période, la poursuite de l'aide bilatérale et multilatérale aux pays d'endémie a permis de soutenir les activités de lutte et probablement éviter que la maladie ne s'amplifie davantage. L'OMS a réagi à la nouvelle épidémie sous la forme d'une campagne destinée à coordonner l'action des partenaires internationaux travaillant à une meilleure maîtrise de la maladie, à rassembler les bonnes volontés politiques et à obtenir de nouvelles ressources de la part du secteur public et du secteur privé. Cette action a eu pour effet d'apporter davantage de soutien technique et logistique aux programmes en place dans les pays, d'améliorer la disponibilité des médicaments et l'accessibilité du traitement, de permettre un meilleur suivi des activités de lutte et d'appuyer plus énergiquement la mise au point de nouveaux médicaments, de nouveaux moyens de diagnostic et de nouveaux outils épidémiologiques. Tout cela a abouti à une réduction sensible du nombre de cas notifiés annuellement. Entre 2000 et 2009, le nombre annuel des cas dépistés a reculé de 63 % au moment même où la couverture géographique et celle de la population par un dépistage actif étaient en augmentation (8). Cette tendance prometteuse s'est poursuivie en 2010 et en 2011. Cette année-là le nombre de cas notifiés à l'OMS a été de 6631 (136). Actuellement, c'est la République démocratique du Congo qui supporte la majeure partie de la charge de morbidité (Tableau 2.1).

La tendance actuelle du nombre de cas de THA à *T. b. gambiense* notifiés est prometteuse mais il faut la considérer avec une certaine prudence. L'infection frappe surtout dans des communautés rurales reculées où l'infrastructure sanitaire est rudimentaire et il est possible qu'un certain nombre de cas ne soient ni reconnus, ni notifiés. Certains des foyers actifs sont difficiles d'accès pour des raisons liées à l'insécurité ou à des obstacles de nature topographique. Lorsqu'on procède à un dépistage actif des cas dans des foyers qui étaient inaccessibles auparavant ou qu'on avait négligés, on peut trouver des cas de THA à *T. b. gambiense* et la prévalence est souvent notable (137). De plus, l'évaluation des foyers où aucun cas n'a été signalé pendant des années ou des décennies reste incomplète. En dépit

de ces lacunes, la connaissance de la situation épidémiologique actuelle a fait de très grands progrès au cours de la décennie écoulée. En 1995, la disparité entre le nombre des cas notifiés et leur nombre réel était estimée à un facteur 12 (135) ; en 2006, elle avait été ramenée à un facteur 3 (138). On estime donc que l'incidence réelle de la forme à *T. b. gambiense* est inférieure à 20 000 cas par an. En raison des succès spectaculaires qui ont été récemment obtenus dans la lutte contre la maladie, celle-ci a été inscrite sur «la feuille de route de l'OMS pour les maladies tropicales négligées ». La date butoir de 2020 a été fixée pour l'élimination de l'infection en tant que problème de santé publique (139), avec l'interruption totale de la transmission en Afrique envisagée pour 2030 (140).

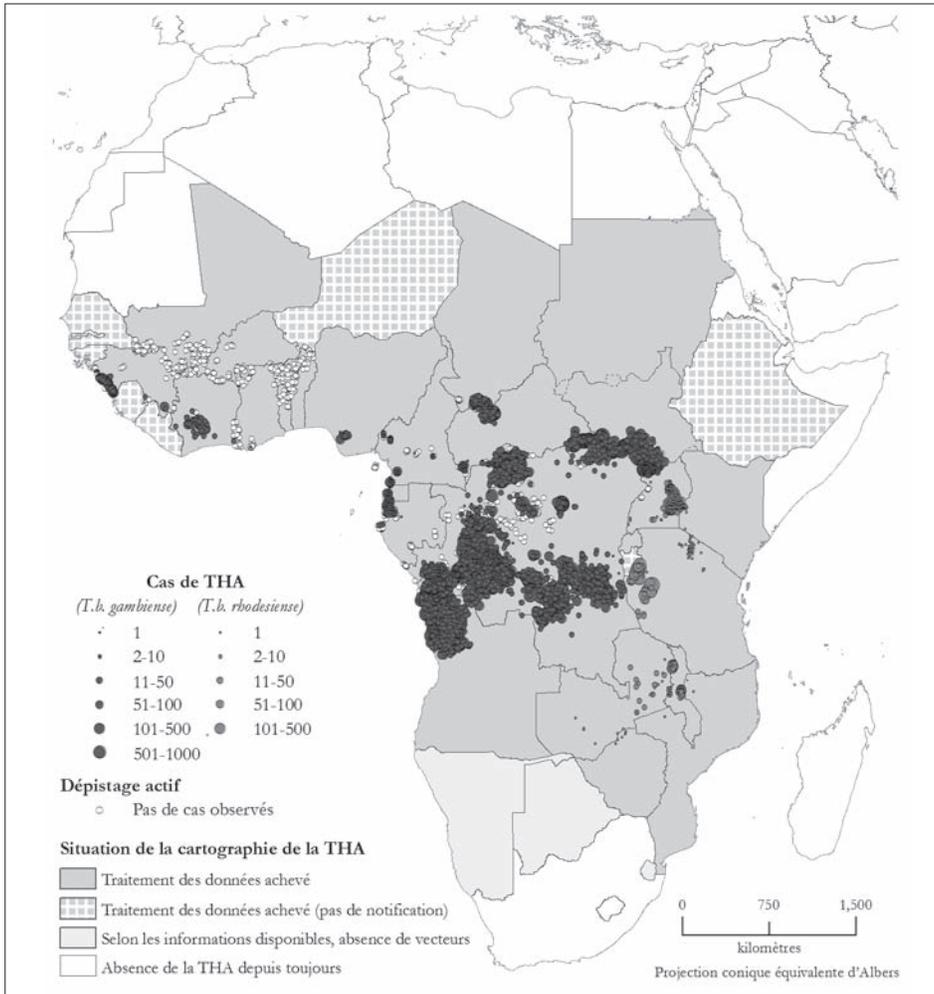
2.5.2 Trypanosomiase humaine africaine *T. b. rhodesiense*

La THA à *T. b. rhodesiense* peut se présenter à la fois sous une forme endémique et sous une forme épidémique. La forme endémique est la norme, avec une incidence faible et stable. C'est le cas dans les zones où les réservoirs sont constitués à la fois par des animaux sauvages et par le bétail. Dans les zones où il ne s'agit que de la faune sauvage, il faut attendre parfois plusieurs années pour que des cas soient notifiés ; ainsi, de vastes enquêtes de dépistage actif menées en République unie de Tanzanie dans le secteur du Serengeti n'ont révélé aucun cas d'infection (84), mais plusieurs cas humains (56,92,123) ont été observés chez des touristes au cours d'une période similaire. Dans un tel environnement, ce sont essentiellement des contacts rapprochés avec des sites de transmission qui pourront donner lieu à un petit nombre de cas.

Dans les zones où le bétail tient lieu de réservoir, des cas peuvent se produire plus régulièrement (53,141) car il y a davantage de possibilités d'interaction avec ces réservoirs et les sites de transmission. La modification du milieu physique peut toutefois influencer sur le risque de transmission : c'est ainsi par exemple que, bien que l'ouest du Kenya ait constitué autrefois un foyer actif, on n'y a observé que peu de cas au cours de la dernière décennie (117), même si l'on décèle encore la présence de parasites dans les réservoirs domestiques (103). Les changements survenus dans l'environnement, notamment une plus forte densité de population et l'extension des zones cultivées, ont été pour une grande part à l'origine du recul de l'incidence. Dans d'autres lieux, notamment dans le sud de l'Ouganda qui est une région voisine, l'environnement a subi moins de changements et par voie de conséquence, les habitats favorables à la transmission y restent importants.

Dans les zones où les réservoirs sont constitués à la fois d'animaux sauvages et de bestiaux, l'instabilité civile et d'autres troubles sociaux importants peuvent entraîner un accroissement du nombre de cas (62). Ce genre de situation conduit souvent à une exploitation plus fréquente de terres marginales et, par voie de conséquence, à une exposition humaine aux glossines. En Ouganda, on voit bien que le retour à la stabilité après une période de guerre civile a conduit à la transhumance à grande échelle du bétail dans le cadre d'un renouveau économique (6) avec pour conséquence l'importation de la THA à *T. b. rhodesiense* dans de nouvelles régions

Figure 2.2
Distribution de la trypanosomiase humaine africaine (THA), 2000-2009



D'après la référence 154. Date de la version de la base de données sur la THA : 25/06/2012

où elle s'est établie tout au long d'une épidémie qui dure maintenant depuis une décennie. Dans ce même pays, il est possible que l'importante épidémie qui a sévi au début des années 1900 (11) dans la région de Busoga soit due pour une part à d'importants mouvements de bestiaux et à la reconstitution des troupeaux. Il se peut également que les grands déplacements de bestiaux qui ont lieu actuellement par suite des différences de prix qui se manifestent dans toute la région touchée par *T. b. rhodesiense* (ainsi qu'entre les régions qui sont touchées par la THA à *T. b. gambiense* et celles qui le sont par la forme à *T. b. rhodesiense*) conduisent à un vaste mélange d'animaux de différentes origines avec le risque d'une propagation étendue du parasite au cours des prochaines années.

Tableau 2.3
Population exposée au risque d'infection à *T. b. gambiense* en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale

Pays	Population totale du pays (nb de personnes × 10 ³) ^b	Population exposée au risque (nb de personnes × 10 ³) ^b				% de la population totale du pays
		Risque élevé à très élevé	Risque moyen	Risque faible à très faible	Total	
Angola	12 799	740	749	3 278	4 767	37.2
Cameroun	18 879	–	28	603	631	3.3
Congo	4 013	113	451	2 002	2 566	63.9
Côte d'Ivoire	20 617	–	230	2 442	2 672	13.0
Gabon	1 515	2	21	780	803	53.0
Guinée	10 058	–	187	2 420	2 606	25.9
Guinée équatoriale	633	2	27	14	43	6.8
Nigeria	149 229	–	–	2 182	2 183	1.5
Ouganda	32 370	142	1 275	707	2 124	6.6
République centrafricaine	4 511	69	130	237	435	9.6
République démocratique du Congo	68 693	3 569	10 767	21 911	36 247	52.8
Sierra Leone	5 132	–	1	170	170	3.3
Soudan du Sud	6 996	416	453	401	1 270	18.2
Tchad	10 329	109	114	243	465	4.5
Autres pays d'endémie ^a	103 673	–	–	–	–	–
Total	449 447	5162	14 431	37 390	56 983	12.7

^a Pays où le risque est marginal: Bénin, Burkina Faso, Gambie, Ghana, Guinée-Bissau, Libéria, Mali, Niger, Sénégal et Togo.

^b Source pour le calcul de la population des pays et de la population exposée au risque: Landscan 2009. Base de données démographiques créée par l'Université du Tennessee et le Battelle Memorial Institute dans le cadre de la société à responsabilité limitée qui assure contractuellement la gestion et le fonctionnement du Laboratoire national d'Oak Ridge pour le compte du Département de l'Énergie des États-Unis.

Tableau 2.4
Superficie où existe un risque d'infection à *T. b. gambiense* en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale

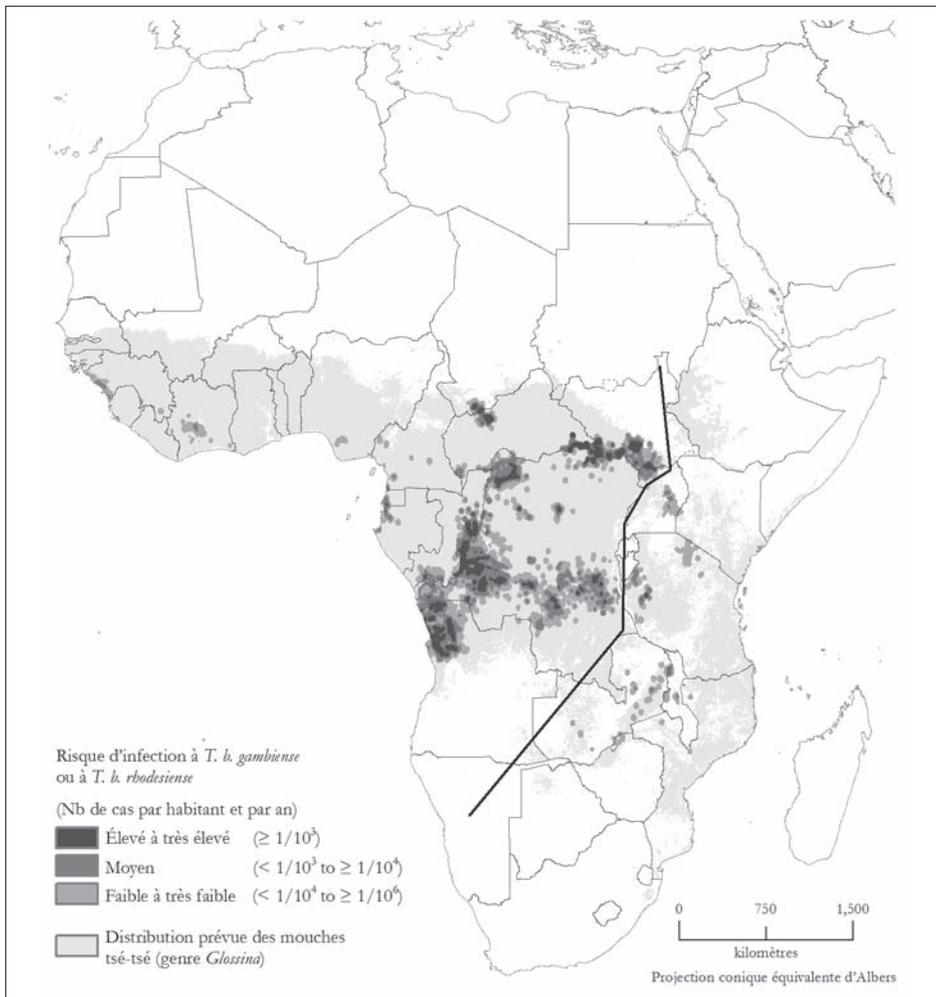
Pays	Superficie totale du pays (km ² × 10 ³) ^b	Superficie où existe un risque (km ² × 10 ³) ^b					% de la superficie totale du pays
		Risque élevé à très élevé	Risque moyen	Risque faible à très faible	Total		
Angola	12 538	568	597	638	1 803	14.4	
Cameroun	4 664	–	22	150	173	3.7	
Congo	3 385	220	388	554	1 162	34.3	
Côte d'Ivoire	3 214	–	23	264	286	8.9	
Gabon	2 660	6	57	104	167	6.3	
Guinée	2 461	1	42	141	184	7.5	
Guinée équatoriale	270	4	37	24	65	24.1	
Nigeria	9 089	–	–	71	70	0.8	
Ouganda	2 055	13	91	70	175	8.5	
République centrafricaine	6 244	196	204	258	659	10.6	
République démocratique du Congo	23 041	1 023	2 717	4 162	7 902	34.3	
Sierra Leone	728	–	–	18	18	2.5	
Soudan du Sud	6 334	281	379	341	1 001	15.8	
Tchad	12 725	33	34	75	142	1.1	
Autres pays d'endémie ^a	60 316	–	–	–	–	–	
Total	149 722	2 346	4 591	6 871	13 808	9.2	

^a Pays où le risque est marginal: Bénin, Burkina Faso, Gambie, Ghana, Guinée-Bissau, Libéria, Mali, Niger, Sénégal et Togo.

^b La superficie des étendues d'eau qui figure dans la base de données sur les cours d'eau et les étendues d'eau de la mission topographique radar de la navette spatiale (159) n'est pas prise en compte.

Comme dans le cas de la THA à *T. b. gambiense*, les tendances que l'on constate actuellement dans le nombre de cas de THA à *T. b. rhodesiense* notifiés par les pays d'endémie sont encourageantes (Tableau 2.2), encore qu'il soit difficile de faire des prévisions au sujet de l'évolution de l'incidence de cette forme de la maladie. Aussi longtemps qu'existeront des réservoirs et des environnements favorables à la transmission, le risque sera présent et des changements écologiques ou sociaux imprévisibles pourront également déboucher sur une augmentation de la transmission.

Figure 2.3
Distribution des niveaux de risque de trypanosomiase humaine africaine



D'après la référence 155

Tableau 2.5
Population exposée au risque d'infection à *T. b. rhodesiense* en Afrique de l'Est et du Sud-est

Pays	Population totale du pays (nb de personnes × 10 ³) ^b	Population exposée au risque (nb de personnes × 10 ³) ^b					% de la population totale du pays
		Risque élevé à très élevé	Risque moyen	Risque faible à très faible	Total		
Burundi	9 511	–	–	38	38	0.4	
Kenya	39 003	–	–	1 124	1 124	2.9	
Malawi	15 029	–	194	716	910	6.1	
Mozambique	21 669	–	–	58	58	0.3	
Ouganda	32 370	–	847	7 029	7 877	24.3	
Tanzanie, République Unie de	41 049	22	373	1 429	1 824	4.4	
Zambie	11 863	–	14	401	416	3.5	
Zimbabwe	11 393	–	–	93	94	0.8	
Autres pays d'endémie ^a	101 420	–	–	–	–	–	
Total	283 306	22	1 429	10 891	12 341	4.4	

^a Pays où le risque est marginal: Botswana, Éthiopie, Namibie, Rwanda et Swaziland.

^b Source pour le calcul de la population des pays et la population exposée au risque: Landscan 2009. Base de données démographiques créée par l'Université du Tennessee et le Battelle Memorial Institute dans le cadre de la société à responsabilité limitée qui assure contractuellement la gestion et le fonctionnement du Laboratoire national d'Oak Ridge pour le compte du Département de l'Énergie des États-Unis.

Tableau 2.6
Superficie où existe un risque d'infection à *T. b. rhodesiense* en Afrique de l'Est et du Sud-est

Pays	Superficie totale du pays (km ² × 10 ²) ^b	Superficie où existe un risque (km ² × 10 ²) ^b					% de la superficie totale du pays
		Risque élevé à très élevé	Risque moyen	Risque faible à très faible	Total		
Burundi	251	-		2	2	0,8	
Kenya	5 749	-		31	31	0,5	
Malawi	948	-	33	105	138	14,6	
Mozambique	7 791	-	-	39	39	0,5	
Ouganda	2 055	-	45	243	288	14,0	
Tanzanie, République Unie de	8 863	16	125	515	657	7,4	
Zambie	7 425	-	33	445	478	6,4	
Zimbabwe	3 884	-	-	78	78	2,0	
Autres pays d'endémie ^a	25 685	-	-	-	-	-	
Total	62 650	16	236	1 459	1 711	2,7	

^a Pays où le risque est marginal: Botswana, Éthiopie, Namibie, Rwanda et Swaziland.

^b La superficie des étendues d'eau qui figure dans la base de données sur les cours d'eau et les étendues d'eau de la mission topographique radar de la navette spatiale (159) n'est pas prise en compte.

2.6 Distribution géographique et population exposée au risque

L'établissement d'une base de données factuelles pour pouvoir prendre les bonnes décisions est d'une importance cruciale si l'on veut que les ressources en matière de fixation des politiques, de planification et de financement soient convenablement allouées (142, 143). Pour se faire une idée de l'ampleur du problème posé par une maladie donnée, il faut savoir quelle est la population exposée au risque. Dans le cas d'une pandémie de grippe A, par exemple, on pourrait calculer l'incidence de la maladie en considérant que c'est toute la population mondiale qui est exposée au risque alors que dans le cas du cancer du poumon, il pourrait plutôt s'agir des personnes qui sont exposées à l'amiante de par leur profession (144). L'identification exacte de la population exposée au risque est essentielle car l'incidence de la maladie, qui dépend de cette population, est importante pour déterminer les interventions qui sont nécessaires. Définir la population exposée au risque peut toutefois se révéler problématique. Prenons par exemple le cas du VIH/SIDA : alors que pour la majorité de la population le risque est sans doute faible, il y a des comportements qui peuvent exposer à un risque élevé dans certains sous-groupes (145). Dans le cas du paludisme en Afrique, la population exposée au risque est pour l'essentiel la population totale des pays où il y a transmission de la maladie (146,147) car le risque est général dans les zones d'endémie, même s'il n'en va pas ainsi lorsqu'il s'agit de prédire des situations épidémiques particulières (148). En ce qui concerne la schistosomiase, on estime que la population à risque est constituée par l'ensemble des personnes vivant dans des zones « où l'on sait qu'il y a transmission » et pour ce qui est de la filariose, c'est la population résidant dans des zones où le climat favorise la transmission qui est considérée comme exposée au risque (149).

Lorsque le risque de transmission d'une maladie dépend de paramètres biogéographiques, comme le climat ou l'altitude, il se peut qu'il n'y ait pas de démarcation nette entre les personnes qui sont exposées et celles qui ne le sont pas. Ainsi, la population exposée au risque d'onchocercose est déterminée, aux fins des interventions, par des évaluations rapides de la prévalence sur le terrain (150,151). La population potentiellement affectée par une maladie à distribution focale doit être évaluée à une échelle plus fine, car la maladie est limitée aux secteurs où l'environnement est favorable à la transmission, du fait de la présence simultanée d'hôtes réservoirs, de vecteurs et d'une population sensible. À l'échelle du continent, on ne connaît généralement pas les paramètres détaillés (par exemple les valeurs détaillées de l'incidence) relatifs à chaque foyer de transmission. Ce qu'il faut alors plutôt faire, ce sont des généralisations qui soient à la fois raisonnables et transparentes. La THA est une maladie focale. La précédente estimation selon laquelle 60 millions de personnes sont exposées au risque de THA en Afrique tropicale constitue la « meilleure approximation » possible dont on dispose ; elle repose sur des estimations de la population totale des zones infestées par la glossine sur le continent (135,152).

La préparation de l'*Atlas de la trypanosomiase humaine africaine* (153–155) a représenté une avancée très importante dans l'analyse spatiale de la THA. Ce travail a nécessité d'une collaboration de grande ampleur avec les États Membres de l'OMS, d'une part pour obtenir toutes les données possibles et situer les cas géographiquement- ce qui était une première étape essentielle (156)- et d'autre part, pour en donner une représentation spatiale. Cet *Atlas* a été mis en chantier en 2007 ; il s'agissait d'un projet conjoint entre l'OMS et l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) réalisé dans le cadre du programme de lutte contre la trypanosomose africaine. C'est un excellent outil pour le suivi des changements qui se produisent dans la distribution et l'épidémiologie de cette affection et pour l'application des méthodes d'analyse spatiales à l'estimation de la taille et de la localisation des populations exposées au risque.

La distribution de la maladie peut être représentée à différentes échelles, du niveau local au niveau continental. Les *Annexes 2* et *3* donnent des exemples de la distribution de la THA à *T. b. gambiense* en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale tandis que l'*Annexe 4* indique celle de la THA à *T. b. rhodesiense* en Afrique de l'Est et dans le sud-est du continent. Au départ, l'*Atlas* couvrait la période 2000–2009 avec 86,2 % des cas et 79,3 % de leurs localisations cartographiées (*Figure 2.2*). Cela dit, l'*Atlas* est un objet dynamique dont la précision et la complétude cartographiques sont sans cesse améliorées. Il est prévu de le mettre régulièrement à jour et les données épidémiologiques pour 2010–2012 sont en cours de traitement.

Les deux formes de la THA présentent une distribution irrégulière. Au cours d'une réunion sur l'élimination de la THA qui s'est tenue en décembre 2012 (140), la liste des foyers a été mise à jour. En l'absence de changements dans l'environnement, ces foyers d'endémicité ont tendance à rester stables au fil du temps, avec des va-et-vient dans l'intensité de la transmission et de l'étendue géographique. Des changements dans l'environnement et des mouvements de population ou de bétail peuvent cependant modifier la localisation géographique et l'extension. Cela explique que la cartographie de la maladie ait toujours été considérée comme un élément déterminant de la lutte contre la THA (157,158).

L'*Atlas* promet d'être un instrument extraordinaire au service de la lutte contre la THA et de la recherche sur cette maladie. Les cartes et la base de données générales peuvent être utilisées par les programmes pour planifier et suivre les activités de lutte et dégager les tendances épidémiologiques. En adjoignant aux cartes de la THA d'autres ensembles de données géospatiales on pourra sans doute éclairer d'un jour nouveau les interactions entre la distribution de la THA et celle du bétail, de la végétation et des glossines.

Lors de la première application de ce genre, les données de l'*Atlas* ont été associées à des couches de population spatialement explicites pour obtenir une estimation actualisée et factuelle des populations exposées au risque (155). Le risque a été caractérisé selon trois catégories : faible, moyen et élevé – et la

taille de la population appartenant à chacune d'elles, évaluée. Il y avait au total 57 millions d'habitants répartis sur 1,38 millions de km² qui étaient considérés comme exposés au risque de THA à *T. b. gambiense* (Tableau 2.3). Les zones où l'incidence est d'au moins 1 nouveau cas pour 1000 habitants sont définies comme zones à risque élevé ou très élevé ; la population de ces zones est de 5 millions de personnes. Dans les zones à risque moyen, l'incidence est de 1 cas nouveau pour 1 000 à 10 000 habitants ; leur population est de 14,5 millions de personnes. Dans les zones à faible et très faible risque, l'incidence est de 1 cas nouveau pour 10 000 à 1 000 000 habitants ; leur population est de 37,5 millions de personnes. C'est en République démocratique du Congo que se trouve le plus grand nombre de personnes exposées au risque (36 millions) et le plus grand territoire où le risque est présent (790 000 km²) (Tableau 2.4), mais au Soudan du Sud et en Angola la population exposée au risque est également importante. En Afrique de l'Ouest, les zones où l'endémicité est la plus forte sont considérées comme à risque moyen et se trouvent dans la région centrale de la Côte d'Ivoire et dans la zone littorale de la Guinée (Figure 2.3).

Les estimations sont un peu plus précises pour *T. b. gambiense* que pour *T. b. rhodesiense* étant donné que dans le premier cas, c'est la présence de sujets humains infectés plutôt que celle d'animaux réservoirs qui est déterminante ; toutefois des extrapolations raisonnables sont possibles et permettent d'estimer à 12,3 millions, le nombre de personnes exposées au risque de contracter une infection à *T. b. rhodesiense*, et à 0,171 million de km² la superficie des zones où ce risque existe (Tableaux 2.5 et 2.6), dont 88 % sont des zones où le risque est faible à très faible et 12 % (population d'environ 1,5 millions de personnes) où il est moyen à élevé (Figure 2.3) (155).

2.7 Changement de l'environnement mondial

L'Atlas peut être utile pour élaborer des modèles permettant de prédire la propagation et le risque futurs de la THA, en particulier si l'on utilise conjointement les bases de données géospatiales qui comportent des données environnementales. La distribution géographique devrait être sensible à la croissance de la population et au changement climatique, qui modifient les relations entre les êtres humains, les mouches tsé-tsé et l'environnement. On peut s'attendre à ce que d'importantes modifications de l'environnement se produisent en Afrique dans les décennies à venir.

La population de l'Afrique a presque quintuplé au cours des 60 dernières années (160). L'augmentation continue de la densité humaine a souvent pour effet de dégrader la végétation. Bien que les glossines riveraines puissent coexister avec une population humaine de densité relativement élevée, la sécheresse peut exacerber la dégradation du paysage et modifier la distribution des mouches. Ce phénomène a déjà été constaté en Afrique de l'Ouest où la limite nord de la distribution des mouches a reculé de 200 km vers le sud au cours du siècle dernier en raison de la croissance de la population et de la sécheresse (161).

Au Burkina Faso, les glossines ont perdu 70 000 km² d'habitat depuis 1949, entraînant l'élimination des anciens foyers de THA (162). Malgré la disparition des habitats de tsé-tsé et celle de la THA dans quelques foyers, les changements qui se sont produits dans le monde ont aussi fait apparaître de nouveaux sites de transmission. En Afrique, l'urbanisation a fait naître de nouvelles situations épidémiologiques favorables à la THA à *T. b. gambiense* en zone péri-urbaine (105, 109, 111, 163) et en raison du nombre croissant de visiteurs qui se rendent dans les zones où vit la faune sauvage, le nombre de cas de THA à *T. b. rhodesiense* a augmenté chez les touristes.

Les tentatives en vue de prédire la distribution future de la THA et des glossines face au changement climatique (164) se sont heurtées à l'absence d'une solide base de données sur la situation actuelle de l'infection et de la distribution des mouches, il est clair que les conséquences de la croissance démographique et du changement climatiques seront différentes d'une région à l'autre. Les modèles futurs tireront profit de l'*Atlas* de la THA, mais il faudra aussi disposer de meilleures estimations de la croissance démographique et de meilleures simulations climatiques.

2.8 Bibliographie

1. Forde RM. The discovery of the human *Trypanosoma*. *British Medical Journal*, 1902, ii(2187):1741.
2. Dutton JE. Note on a *Trypanosoma* occurring in the blood of man. *British Medical Journal*, 1902, ii(2177):881–884.
3. Castellani A. Presence of *Trypanosoma* in sleeping sickness. *Reports of the Sleeping Sickness Commission of the Royal Society*, 1903, 1:3–10.
4. Bruce D, Nabarro D. Progress report on sleeping sickness in Uganda. *Reports of the Sleeping Sickness Commission of the Royal Society*, 1903, 1:11–88.
5. Stephens JWW, Fantham HB. On the peculiar morphology of a trypanosome from a case of sleeping sickness and the possibility of its being a new species (*T. rhodesiense*). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1910, 4:343–350.
6. Welburn SC et al. Sleeping sickness: a tale of two diseases. *Trends in Parasitology*, 2001, 17:19–24.
7. Picozzi K et al. Sleeping sickness in Uganda: a thin line between two fatal diseases. *British Medical Journal*, 2005, 331:1238–1241.

8. Simarro PP et al. The human African trypanosomiasis control and surveillance programme of the World Health Organization 2000–2009: the way forward. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e1007.
9. Langlands BW. *The sleeping sickness epidemic of Uganda, 1900–1920: a study in historical geography*. Kampala, Makerere University College, 1967 (Occasional Paper No. 1).
10. Köerner T. *Sleeping sickness: a case study of environmental history in Uganda since the late nineteenth century* [thesis]. Hanover, University of Hanover, 1994.
11. Fèvre EM et al. Reanalyzing the 1900–1920 sleeping sickness epidemic in Uganda. *Emerging Infectious Diseases*, 2004, 10:567–573.
12. Jordan AM. Tsetse-flies (Glossinidae). In: Lane RP, Crosskey RW, eds. *Medical insects and arachnids*. London, Chapman and Hall, 1993:333–388.
13. Macleod ET et al. Factors affecting trypanosome maturation in tsetse flies. *PLoS One*, 2007, 2:e239.
14. Welburn SC, Maudlin I. The nature of the teneral state in *Glossina* and its role in the acquisition of trypanosome infection in tsetse. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1992, 86:529–536.
15. Jamonneau B et al. Mixed infections of trypanosomes in tsetse and pigs and their epidemiological significance in a sleeping sickness focus of Côte d’Ivoire. *Parasitology*, 2004, 129:693–702.
16. Farikou O et al. Tsetse fly bloodmeal modification and trypanosome identification in two sleeping sickness foci in the forest of southern Cameroon. *Acta Tropica*, 2010, 116:81–88.
17. Thuita JK et al. *Trypanosoma brucei rhodesiense* transmitted by a single tsetse fly bite in vervet monkeys as a model of human African trypanosomiasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2:e238.
18. Lindner AK, Priotto G. The unknown risk of vertical transmission in sleeping sickness—a literature review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e783.
19. Pepin J et al. Utilisation de la difluorométhylornithine dans la trypanosomiase congénitale à *Trypanosoma brucei-gambiense* [Use of difluoromethylornithine in congenital trypanosomiasis due to *Trypanosoma brucei-gambiense*]. *Médecine Tropicale*, 1989, 39:57–63.

20. Rocha F et al. Possible cases of sexual and congenital transmission of sleeping sickness. *Lancet*, 2004, 363:247.
21. Herwaldt BL. Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. *Clinical Microbiology Reviews*, 2001, 14:659–688.
22. Roberts LW et al. Mechanical transmission of *Trypanosoma brucei rhodesiense* by *Glossina morsitans morsitans* (Diptera: Glossinidae). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1989, 83(Suppl. 1):127–131.
23. Traub N et al. Congenital trypanosomiasis: report of a case due to *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *East African Medical Journal*, 1978, 55:477.
24. Maudlin I, Welburn SC. A single trypanosome is sufficient to infect a tsetse fly. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1989, 83:431–433.
25. *Zoonoses*. Geneva, World Health Organization, 1959 (WHO Technical Report Series, No. 169).
26. Checchi F et al. Estimates of the duration of the early and late stage of gambiense sleeping sickness. *BMC Infectious Diseases*, 2008, 8:16.
27. Simarro PP et al. The elimination of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in the focus of Luba, Bioko Island, Equatorial Guinea. *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 11:636–646.
28. Dje NN et al. Distribution géographique des trypanosomés pris en charge en Côte d'Ivoire de 1993 à 2000 [Geographical distribution of trypanosomiasis treated in Ivory Coast from 1993 to 2000]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 2002, 95:359–361.
29. Moore A et al. Resurgence of sleeping sickness in Tambura County, Sudan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 61:315–318.
30. Asonganyi T et al. Reactivation of an old sleeping sickness focus in Mamfe (Cameroon): epidemiological, immunological, and parasitic findings. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 1991, 39:55–62.
31. Robays J et al. The effectiveness of active population screening and treatment for sleeping sickness control in the Democratic Republic of Congo. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:542–550.

32. Checchi F et al. Prevalence and under-detection of gambiense human African trypanosomiasis during mass screening sessions in Uganda and Sudan. *Parasites and Vectors*, 2012, 5:157.
33. Koffi M et al. Population genetics of *Trypanosoma brucei gambiense*, the agent of sleeping sickness in Western Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106:209–214.
34. Checchi F et al. The natural progression of gambiense sleeping sickness: what is the evidence? *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2:e303.
35. Bucheton B, MacLeod A, Jamonneau V. Human host determinants influencing the outcome of *Trypanosoma brucei gambiense* infections. *Parasite Immunology*, 2011, 33:438–447.
36. Jamonneau V et al. Untreated human infections by *Trypanosoma brucei gambiense* are not 100% fatal. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6:e1691.
37. Jamonneau V et al. Revisiting the immune trypanolysis test to optimize epidemiological surveillance and control of sleeping sickness in West Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e917.
38. Ilboudo H et al. Diversity of response to *Trypanosoma brucei gambiense* infections in the Forecariah mangrove focus (Guinea): perspectives for a better control of sleeping sickness. *Microbes and Infection*, 2011, 13:943–952.
39. Wastling SL et al. Latent *Trypanosoma brucei gambiense* foci in Uganda: a silent epidemic in children and adults? *Parasitology*, 2011, 138:1480–1487.
40. Nkinin SW et al. Characterization of *Trypanosoma brucei* s.l. subspecies by isoenzymes in domestic pigs from the Fontem sleeping sickness focus of Cameroon. *Acta Tropica*, 2002, 81:225–232.
41. Njiokou F et al. Domestic animals as potential reservoir hosts of *Trypanosoma brucei gambiense* in sleeping sickness foci in Cameroon. *Parasite*, 2010, 17:61–66.
42. Cordon-Obras C et al. *Trypanosoma brucei gambiense* in domestic livestock of Kogo and Mbini foci (Equatorial Guinea). *Tropical Medicine and International Health*, 2009, 14:535–541.

43. Njiokou F et al. Wild fauna as a probable animal reservoir for *Trypanosoma brucei gambiense* in Cameroon. *Infection, Genetics and Evolution*, 2006, 6:147–153.
44. Simo G et al. High prevalence of *Trypanosoma brucei gambiense* group 1 in pigs from the Fontem sleeping sickness focus in Cameroon. *Veterinary Parasitology*, 2006, 139:57–66.
45. Duke HL. *Trypanosoma gambiense* in monkeys and ruminants; prolonged infection, immunity, and superinfection. *Parasitology*, 1931, 23:325–345.
46. Penchenier L et al. Spontaneous cure of domestic pigs experimentally infected by *Trypanosoma brucei gambiense*: implications for the control of sleeping sickness. *Veterinary Parasitology*, 2005, 133:7–11.
47. Balyeidhusa ASP, Kironde FAS, Enyaru JCK. Apparent lack of a domestic animal reservoir in gambiense sleeping sickness in northwest Uganda. *Veterinary Parasitology*, 2012, 187:157–167.
48. Davis S, Aksoy S, Galvani A. A global sensitivity analysis for African sleeping sickness. *Parasitology*, 2011, 138:516–526.
49. Funk S et al. Identifying transmission cycles at the human–animal interface: the role of animal reservoirs in maintaining gambiense human African trypanosomiasis. *PLoS Computational Biology*, 2013, 9:e1002855.
50. Ashford RW. What it takes to be a reservoir host. *Belgian Journal of Zoology*, 1997, 127:85–90.
51. Haydon DT et al. Identifying reservoirs of infection: a conceptual and practical challenge. *Emerging Infectious Diseases*, 2002, 8:1468–1473.
52. Begon M, ed. *Disease: health effects on humans, population effects on rodents*. Canberra, Australian Centre for International Agricultural Research, 2003.
53. Odiit M et al. Using remote sensing and geographic information systems to identify villages at high risk for rhodesiense sleeping sickness in Uganda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 100:354–362.
54. Wardrop NA et al. Bayesian geostatistical analysis and prediction of Rhodesian human African trypanosomiasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e914.

55. Wardrop NA et al. An exploratory GIS-based method to identify and characterise landscapes with an elevated epidemiological risk of Rhodesian human African trypanosomiasis. *BMC Infectious Diseases*, 2012, 12:316.
56. Boonstra E. Trypanosomiasis—reell risiko for turisteri Tanzanias nasjonalparker [Trypanosomiasis—a real risk for tourists visiting national parks in Tanzania]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening*, 2002, 122:35–37.
57. Clerinx J et al. Human African trypanosomiasis in a Belgian traveller returning from the Masai Mara area, Kenya, February 2012. *Eurosurveillance*, 2012, 17:pii=20111.
58. Wolf T et al. *Trypanosoma brucei rhodesiense* infection in a German traveller returning from the Masai Mara area, Kenya, January 2012. *Eurosurveillance*, 2012, 17:pii=20114.
59. Berrang Ford L et al. Sleeping sickness in Uganda: revisiting current and historical distributions. *African Health Sciences*, 2006, 6:223–231.
60. Berrang Ford L et al. Sleeping sickness in southeastern Uganda: a spatio-temporal analysis of disease risk, 1970–2003. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 2010, 10:977–988.
61. Smith DH, Pepin J, Stich AHR. Human African trypanosomiasis: an emerging public health crisis. *British Medical Bulletin*, 1998, 54:341–355.
62. Berrang Ford L. Civil conflict and sleeping sickness in Africa in general and Uganda in particular. *Conflict and Health*, 2007, 1:6.
63. Fèvre EM et al. The origins of a new *Trypanosoma brucei rhodesiense* sleeping sickness outbreak in eastern Uganda. *Lancet*, 2001, 358:625–628.
64. Batchelor NA et al. Spatial predictions of Rhodesian human African trypanosomiasis (sleeping sickness) prevalence in Kaberamaido and Dokolo, two newly affected districts of Uganda. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3:e563.
65. Fèvre EM et al. A burgeoning epidemic of sleeping sickness in Uganda. *Lancet*, 2005, 366:745–747.
66. American Veterinary Medical Association. *One Health: a new professional imperative*. Schaumburg, Illinois, One Health Initiative Task Force, 2008.

67. Morris KRS. The epidemiology of sleeping sickness in East Africa. I. A sleeping sickness outbreak in Uganda in 1957. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1959, 53:384–393.
68. Heisch RB, McMahon JP, Manson-Bahr PEC. The isolation of *Trypanosoma rhodesiense* from a bushbuck. *British Medical Journal*, 1958, ii(5106):1203–1204.
69. Ashcroft MT, Burt E, Fairbairn H. The experimental infection of some African wild animals with *Trypanosoma rhodesiense*, *T. brucei* and *T. congolense*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1959, 53:147–161.
70. Geigy R, Mwambu PM, Kauffmann M. Sleeping sickness survey in Musoma District, Tanzania. [IV. Examination of wild mammals as a potential reservoir for *T. rhodesiense*]. *Acta Tropica*, 1971, 28:211–220.
71. Mwambu PM, Woodford MH. Trypanosomes from game animals of the Queen Elizabeth National Park, western Uganda. *Tropical Animal Health and Production*, 1972, 4:152–155.
72. Sachs R, Schaller GB, Baker JR. Isolation of trypanosomes of the *T. brucei* group from lion. *Acta Tropica*, 1967, 24:109–112.
73. Bertram BC. Sleeping sickness survey in the Serengeti area (Tanzania) 1971. [3. Discussion of the relevance of the *Trypanosoma* survey to the biology of large mammals in the Serengeti]. *Acta Tropica*, 1973, 30:36–48.
74. Moloo SK, Losos GJ, Kutuza SB. Transmission of *Trypanosoma brucei* to cats and dogs by feeding of infected goats. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1973, 67:331–334.
75. Welburn S et al. Patterns in age-seroprevalence consistent with acquired immunity against *Trypanosoma brucei* in Serengeti lions. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2:e347.
76. Robson J et al. The composition of the *Trypanosoma brucei* subgroup in nonhuman reservoirs in the Lambwe Valley, Kenya, with particular reference to the distribution of *T. rhodesiense*. *Bulletin of the World Health Organization*, 1972, 46:765–770.
77. Geigy R et al. Identification of *T. brucei* subgroup strains isolated from game. *Acta Tropica*, 1975, 32:190–205.
78. Rickman LR et al. Human serum sensitivities of trypanozoon isolates from naturally infected hosts in the Luangwa Valley, Zambia. *East African Medical Journal*, 1991, 68:880–892.

79. Geigy R, Kauffmann M. Sleeping sickness survey in the Serengeti area (Tanzania) 1971. I. Examination of large mammals for trypanosomes. *Acta Tropica*, 1973, 30:12–23.
80. Geigy R et al. Isolation of *Trypanosoma (trypanozoon) rhodesiense* from game and domestic animals in Musoma District, Tanzania. *Acta Tropica*, 1973, 30:49–56.
81. Gibson WC, Wellde BT. Characterization of *trypanozoon* stocks from South Nyanza sleeping sickness focus in western Kenya. *Transactions of the Institute of British Geographers*, 1985, 79:671–676.
82. Njiru ZK et al. Detection of *Trypanosoma brucei rhodesiense* in animals from sleeping sickness foci in East Africa using the serum resistance associated (SRA) gene. *Acta Tropica*, 2004, 90:249–254.
83. Allsopp R. The role of game animals in the maintenance of endemic and enzootic trypanosomiasis in the Lambwe Valley, South Nyanza District, Kenya. *Bulletin of the World Health Organization*, 1972, 47:735–746.
84. Kaare MT et al. Sleeping sickness—a re-emerging disease in the Serengeti? *Travel Medicine and Infectious Diseases*, 2007, 5:117–124.
85. Dillmann JS, Townsend AJ. A trypanosomiasis survey of wild animals in the Luangwa Valley, Zambia. *Acta Tropica*, 1979, 36:349–356.
86. Mulla AF, Rickman LR. How do African game animals control trypanosome infections? *Parasitology Today*, 1988, 4:352–354.
87. Fairbairn H. Sleeping sickness in Tanganyika Territory, 1922–1946. *Tropical Medicine Bulletin*, 1948, 45:1–17.
88. Sinha A et al. African trypanosomiasis in two travelers from the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 29:840–844.
89. Nieman RE, Kelly JJ. African trypanosomiasis. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30:985.
90. Moore DAJ et al. African trypanosomiasis in travelers returning to the United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases*, 2002, 8:74–76.
91. Stich A et al. Human African trypanosomiasis. *British Medical Journal*, 2002, 325:202–206.
92. Jelinek T et al. Cluster of African trypanosomiasis in travelers to Tanzanian national parks. *Emerging Infectious Diseases*, 2003, 8:634–635.

93. Rogers D, Boreham PF. Sleeping sickness survey in the Serengeti area (Tanzania) 1971. [II. The vector role of *Glossina swynnertoni* Austen]. *Acta Tropica*, 1973, 30:24–35.
94. Waiswa C, Olaho-Mukani W, Katunguka-Rwakishaya E. Domestic animals as reservoirs for sleeping sickness in three endemic foci in south-eastern Uganda. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2003, 97:149–155.
95. Awan MA. Identification by the blood incubation infectivity test of *Trypanosoma brucei* subspecies isolated from game animals in the Luangwa Valley, Zambia. *Acta Tropica*, 1979, 36:343–347.
96. Bourn D, Blench R. *Can livestock and wildlife co-exist? An interdisciplinary approach*. London, Overseas Development Institute, 1999.
97. Njagu Z et al. Isolation of *Trypanosoma brucei* from the monitor lizard (*Varanus niloticus*) in an endemic focus of Rhodesian sleeping sickness in Kenya. *Acta Tropica*, 1999, 72:137–148.
98. MacKichan IW. Rhodesian sleeping sickness in eastern Uganda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1944, 38:49–60.
99. Eltringham SK, Malpas RC. The conservation status of Uganda game and forest reserves in 1982 and 1983. *African Journal of Ecology*, 1993, 31:91–105.
100. Nigatu W et al. The effect of resettlement and agricultural activities on tsetse populations in Gambella, south-western Ethiopia. *Insect Science and Its Application*, 1992, 13:763–770.
101. Hide G et al. *Trypanosoma brucei rhodesiense*: characterization of stocks from Zambia, Kenya, and Uganda using repetitive DNA probes. *Experimental Parasitology*, 1991, 72:430–439.
102. Welburn SC et al. Identification of human-infective trypanosomes in animal reservoir of sleeping sickness in Uganda by means of serum-resistance-associated (SRA) gene. *Lancet*, 2001, 358:2017–2019.
103. von Wissmann B et al. Factors associated with acquisition of human infective and animal infective trypanosome infections in domestic livestock in western Kenya. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e941.

104. Grebaut P et al. Recherche des facteurs de risque de la trypanosomose humaine africaine dans le foyer de Bipindi au Cameroun [Study of risk factors for human African trypanosomiasis in the Bipindi focus in Cameroon]. *Médecine Tropicale*, 2001, 61:377–383.
105. Robays J et al. Human African trypanosomiasis amongst urban residents in Kinshasa: a case control study. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:869–875.
106. Tongue LK et al. Transmission of human African trypanosomiasis in the Komo-Monda focus, Gabon. *Pan African Medical Journal*, 2011, 8:36.
107. Solano P et al. The population structure of *Glossina palpalis bamiensis* from island and continental locations in coastal Guinea. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3:e392.
108. Courtin F et al. A geographical approach to identify sleeping sickness risk factors in a mangrove ecosystem. *Tropical Medicine and International Health*, 2010, 15:881–889.
109. Fournet F, Traore S, Hervouet JP. Effects of urbanization on transmission of human African trypanosomiasis in a suburban relict forest area of Daloa, Côte d’Ivoire. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 93:130–132.
110. Courtin F et al. Trypanosomose humaine Africaine: transmission urbaine dans le foyer de Bonon (Côte d’Ivoire) [Human African trypanosomiasis: urban transmission in the Bonon focus (Côte d’Ivoire)]. *Tropical Medicine and International Health*, 2005, 10:340–346.
111. Grebaut P et al. Characterization of sleeping sickness transmission sites in rural and periurban areas of Kinshasa (Republique Democratique du Congo). *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 2009, 9:631–636.
112. Abel PM et al. Retaking sleeping sickness control in Angola. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:141–148.
113. Paquet C et al. La trypanosomiase à *Trypanosoma brucei gambiense* dans le foyer du Nord-Ouest de l’Ouganda. Bilan de 5 années de lutte (1987–1991) [Trypanosomiasis due to *Trypanosoma brucei gambiense* in the north-west Uganda focus. Evaluation of a 5-year campaign (1987–1991)]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1995, 88:38–41.
114. Migchelsen SJ et al. Human African trypanosomiasis: a review of non-endemic cases in the past 20 years. *International Journal of Infectious Diseases*, 2011, 15:e517–e534.

115. Simarro PP et al. Human African trypanosomiasis in non-endemic countries (2000–2010). *Journal of Travel Medicine*, 2012, 19:44–53.
116. Kinung'hi SM et al. Knowledge, attitudes and practices on tsetse and sleeping sickness among communities living in and around Serengeti National Park, Tanzania. *Tanzania Health Research Bulletin*, 2006, 8:168–172.
117. Rutto JJ, Karuga JW. Temporal and spatial epidemiology of sleeping sickness and use of geographical information system (GIS) in Kenya. *Journal of Vector Borne Diseases*, 2009, 46:18–25.
118. Okoth JO. Peridomestic breeding sites of *Glossina fuscipes fuscipes* Newst. in Busoga, Uganda, and epidemiologic implications for trypanosomiasis. *Acta Tropica*, 1986, 43:283–286.
119. Vale GA et al. A neglected aspect of the epidemiology of sleeping sickness: the propensity of the tsetse fly vector to enter houses. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2013, 7:e2086.
120. Zoller T et al. Analysis of risk factors for *T. brucei rhodesiense* sleeping sickness within villages in south-east Uganda. *BMC Infectious Diseases*, 2008, 8:88.
121. Anderson NE et al. Characterisation of the wildlife reservoir community for human and animal trypanosomiasis in the Luangwa Valley, Zambia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e1211.
122. Ponce-de-León S et al. *Trypanosoma brucei rhodesiense* infection imported to Mexico from a tourist resort in Kenya. *Clinical Infectious Diseases*, 1996, 23:847–848.
123. Ripamonti D et al. African sleeping sickness in tourists returning from Tanzania: the first 2 Italian cases from a small outbreak among European travelers. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34:E18–22.
124. Richter J et al. A returning traveller with fever, facial swelling, and skin lesions. *British Medical Journal*, 2012, 344:e2092.
125. Steverding D. The history of African trypanosomiasis. *Parasites and Vectors*, 2008, 1:3.
126. Louis FJ, Simarro PP. Les difficiles débuts de la lutte contre la maladie du sommeil en Afrique équatoriale française [Difficult start for the campaign against sleeping sickness in French equatorial Africa]. *Médecine Tropicale*, 2005, 65:251–257.

127. *Report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases 2000*. Geneva, World Health Organization, 2000 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_CSR_ISR_2000.1.pdf).
128. Ford J. *The role of the trypanosomiasis in African ecology. A study of the tsetse fly problem*. Oxford, Clarendon Press, 1971.
129. Khonde N et al. Epidemiological evidence for immunity following *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:607–611.
130. Stanghellini A, Josenando T. The situation of sleeping sickness in Angola: a calamity. *Tropical Medicine and International Health*, 2001, 6:330–344.
131. Tong J et al. Challenges of controlling sleeping sickness in areas of violent conflict: experience in the Democratic Republic of Congo. *Conflict and Health*, 2011, 5(7): doi:10.1186/1752-1505-5-7.
132. Berrang-Ford L, Lundine J, Breau S. Conflict and human African trypanosomiasis. *Social Science and Medicine*, 2011, 72:398–407.
133. Ekwanzala M et al. In the heart of darkness: sleeping sickness in Zaire. *Lancet*, 1996, 348:1427–1430.
134. Moore A, Richer M. Re-emergence of epidemic sleeping sickness in southern Sudan. *Tropical Medicine and International Health*, 2001, 6:342–347.
135. *Control and surveillance of African trypanosomiasis. Report of a WHO Expert Committee*. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO Technical Report Series, No. 881).
136. Simarro PP et al. Diversity of human African trypanosomiasis epidemiological settings requires fine-tuning control strategies to facilitate disease elimination. *Research and Reports in Tropical Medicine*, 2013, 4:1–6.
137. Chappuis F et al. Human African trypanosomiasis in areas without surveillance. *Emerging Infectious Diseases*, 2010, 16:354–356.
138. Human African trypanosomiasis (sleeping sickness): epidemiological update. *Weekly Epidemiological Record*, 2006, 81:71–80.
139. *Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: a roadmap for implementation*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/NTD/2012.1).

140. Report of a WHO meeting on elimination of African trypanosomiasis (*Trypanosoma brucei gambiense*). Geneva, 3–5 December 2012. Geneva, World Health Organization, 2013. (WHO/HTM/NTD/IDM/2013.4) (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79689/1/WHO_HTM_NTD_IDM_2013.4_eng.pdf; accessed 18 April 2013).
141. Abaru DE. Sleeping sickness in Busoga, Uganda, 1976–1983. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1985, 36:72–76.
142. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy—lessons from the Global Burden of Disease study. *Science*, 1996, 274:740–743.
143. Black N, Donald A. Evidence based policy: proceed with care. *British Medical Journal*, 2001, 323:275–279.
144. Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos-associated deaths among insulation workers in the United States and Canada, 1967–1987. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1991, 643:1–14.
145. *Estimating the size of populations at risk for HIV: issues and methods. Updated July 2003*. Geneva, UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance, 2003 (UNAIDS/03.36E).
146. Hay SI et al. The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4:327–336.
147. Roca-Feltrer A, Carneiro I, Armstrong Schellenberg JRM. Estimates of the burden of malaria morbidity in Africa in children under the age of 5 years. *Tropical Medicine and International Health*, 2008, 13:771–783.
148. Ceccato P et al. Application of geographical information systems and remote sensing technologies for assessing and monitoring malaria risk. *Parassitologia*, 2005, 47:81–96.
149. Lindsay SW, Thomas CJ. Mapping and estimating the population at risk from lymphatic filariasis in Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 94:37–45.
150. Newell E. Les foyers d'onchocercose au Burundi: leur étendue et la population à risque [Foci of onchocerciasis in Burundi: spread and population at risk]. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1995, 75:273–281.
151. Richards FO. Jr et al. Control of onchocerciasis today: status and challenges. *Trends in Parasitology*, 2001, 17:558–563.
152. *Epidemiology and control of African trypanosomiasis*. Geneva, World Health Organization, 1986 (WHO Technical Report Series, No. 739).

153. Cecchi G et al. Towards the *Atlas* of human African trypanosomiasis. *International Journal of Health Geographics*, 2009, 8:15.
154. Simarro PP et al. *The Atlas of human African trypanosomiasis; a contribution to global mapping of neglected tropical diseases*. *International Journal of Health Geographics*, 2010, 9:57.
155. Simarro PP et al. Estimating and mapping the population at risk of sleeping sickness. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6:e1859
156. Lash R et al. Effects of georeferencing effort on mapping monkeypox case distributions and transmission risk. *International Journal of Health Geographics*, 2012, 11:23.
157. Christy C. The distribution of sleeping sickness, filarial perstans, etc, in east equatorial Africa. *Report of the Sleeping Sickness Commission of the Royal Society*, 1903, 2:2–8.
158. Gouzien P. La maladie du sommeil dans le Haut-Senegal et Niger [Sleeping sickness in Upper Senegal and Niger]. *Annales d'Hygiene et de Médecine Coloniales*, 1908, 11:29–71.
159. Jenness J et al. *African water resource database: GIS-based tools for inland aquatic resource management*, Vol. 1. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2007.
160. *World population prospects: the 2010 revision*. New York, United Nations Population Division, Department of Economic and Social Affairs, 2010 (<http://esa.un.org/unpd/wpp/index.htm>).
161. Courtin F et al. Sleeping sickness in West Africa (1906–2006); changes in spatial repartition and lessons from the past. *Tropical Medicine and International Health*, 2008, 13:334–344.
162. Courtin F et al. Updating the northern tsetse limit distribution in Burkina Faso: impact of global change. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2010, 7:1708–1719.
163. Courtin F et al. Towards understanding the presence/absence of human African trypanosomiasis in a focus of Côte d'Ivoire: a spatial analysis of the pathogenic system. *International Journal of Health Geographics*, 2005, 4:27 (doi:10.1186/1476-072X-4-27).
164. Moore S et al. Predicting the effect of climate change on African trypanosomiasis; integrating epidemiology with parasite and vector biology. *Journal of the Royal Society Interface*, 2012, 9:817–830.

3. Le parasite

La biologie des trypanosomes est intéressante à bien des égards. Il est intéressant en soi de comprendre les spécificités biologiques qui les distinguent des autres organismes dans la panoplie de la nature et de nombreux phénomènes décrits pour la première fois chez ces organismes ont fait ressortir d'importants aspects de la biologie en général. Mais ce qui est plus important encore, c'est que pour assurer un choix durable de médicaments qui nous permette de parvenir à éliminer la THA, il nous faut comprendre les particularités qui distinguent les trypanosomes de leurs hôtes mammaliens et sont autant de cibles offertes à l'action médicamenteuse.

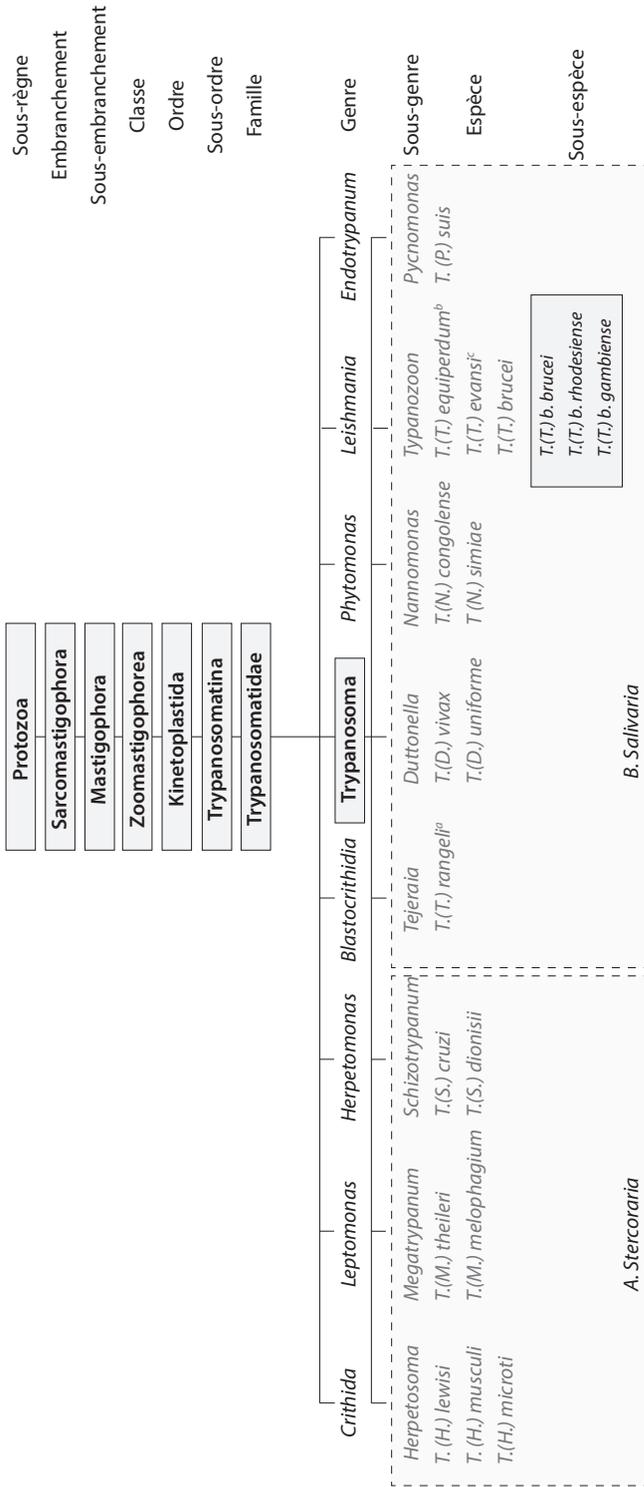
3.1 Taxonomie des trypanosomes africains infectieux pour l'espèce humaine

Les trypanosomes africains font partie de l'ordre phylogénétique des *kinétoplastidés* qui constitue une ramification précoce du sous-règne des protozoaires (1). Ils se rangent dans la section *Salivaria* du genre *Trypanosoma* et sont injectés dans le sang des mammifères par la piqûre d'une mouche tsé-tsé ou glossine (ou d'autres mouches piqueuses dans le cas d'espèces de trypanosomes qui n'infectent pas l'espèce humaine). Ils se distinguent en cela des membres de la section *Stercoraria* à laquelle appartient le trypanosome américain, *T. cruzi*, qui est transmis dans les matières fécales de son rédève vecteur (Figure 3.1).

Il existe de nombreuses espèces de trypanosomes africains ; toutefois, seuls ceux qui appartiennent au groupe *T. brucei* sont infectieux pour l'être humain. En Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, *T. b. gambiense* est l'agent causal d'une forme chronique de maladie du sommeil, alors qu'en Afrique de l'Est et en Afrique australe, *T. b. rhodesiense* est responsable d'une forme aiguë de la maladie (4). Les deux sous-espèces ne peuvent être distinguées par un examen microscopique car elles ont une morphologie identique, et d'autres méthodes sont nécessaires pour les distinguer, étant donné que les maladies qu'elles provoquent sont traitées à l'aide de médicaments et selon des posologies qui sont pas les mêmes et que l'on utilise également des algorithmes de diagnostic différents pour déceler avec plus de précision les parasites présents dans les tissus de l'hôte. Il existe plusieurs méthodes pour distinguer *T. b. rhodesiense* des espèces apparentées. En premier lieu, sur le plan géographique, *T. b. rhodesiense* est présent en Afrique de l'Est à l'est de la vallée du Rift, alors que l'on trouve *T. b. gambiense* à l'ouest de cette vallée (cette distribution peut toutefois évoluer à mesure que les parasites empiètent sur leurs aires de répartition respectives traditionnelles).

Dans son aire de répartition, *T. b. rhodesiense* ne se distinguait, jusqu'à la fin des années 1960, que par son aptitude à infecter l'être humain ; l'identification du parasite sur des hôtes non humains a été confirmée par l'infection expérimentale

Figure 3.1
Classification des trypanosomes de mammifères



Source: référence 2

^a *T. rangeli* a été retiré du sous-genre *Herpetosoma* et a été rattaché au sous-genre *Tejeraia* dans la section *Salivaria*. Voir la référence 3.

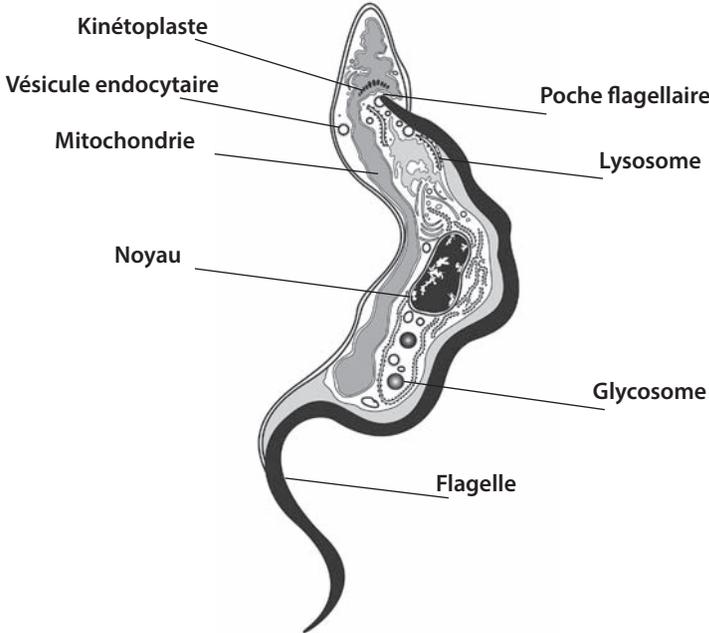
^b *T. (T.) equiperdum* est un parasite du cheval transmis par voie sexuelle.

^c *T. (T.) evansi* est transmis par voie mécanique par les taons.

de volontaires humains (5). Par la suite, on a eu recours au test d'infectiosité après incubation dans le sang, qui consiste à mettre les trypanosomes en présence de sang humain *in vitro* puis à les inoculer à des souris pour déterminer s'ils provoquent une infection (6,7). Cette méthode a été supplantée par des méthodes reposant sur l'électrophorèse des isoenzymes (8,9). Ultérieurement, une méthode praticable uniquement *in vitro* a été proposée pour déterminer l'infectiosité chez l'être humain (10). Plus récemment, on a identifié un marqueur moléculaire spécifique, le gène associé à la résistance au sérum ou gène *SRA* (11,12) et sa présence a été confirmée dans tous les isollements de *T. b. rhodesiense* (13,14), ce qui en confirme l'intérêt comme marqueur diagnostique. *T. b. gambiense* a tout d'abord été caractérisé par sa localisation géographique. Par la suite la découverte d'un marqueur moléculaire spécifique chez *T. b. gambiense* (*TGSGP*) (15) a fourni un moyen d'identifier le parasite qui sera de plus en plus utile pour déterminer la gamme d'hôte complète de *T. b. gambiense*.

Une deuxième lignée de trypanosomes de l'espèce *T. b. gambiense* définie comme des trypanosomes infectieux pour l'espèce humaine est présente en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale ; elle ne possède pas le gène *TGSGP* et a été classée comme *T. b. gambiense type 2*. Il est toutefois possible que les trypanosomes de ce type ne contribuent pas de manière importante à la charge de morbidité : le dernier isolement de *T. b. gambiense type 2* remonte à 1992 (16). De nombreux mécanismes ont évolué chez divers hôtes pour combattre les infections microbiennes. Dans l'espèce humaine, l'évolution a abouti à des mécanismes de défense qui détruisent les trypanosomes infectieux en provoquant leur lyse par des facteurs présents dans le plasma. Toutefois, les sous-espèces de trypanosomes infectieuses pour l'être humain sont capables de se soustraire à ce processus lytique non immunitaire qui est mortel pour les autres espèces de trypanosomes. La destruction des parasites s'effectue par le truchement de plusieurs facteurs trypanolytiques, notamment l'apolipoprotéine L1 qui appartient à la fraction lipoprotéique de haute densité du plasma. Ces particules contiennent également une protéine apparentée à l'haptoglobine qui est reconnue comme un ligand par un récepteur spécifique (*hpr*), ce qui a pour effet de faire entrer le complexe dans le trypanosome (17). Il existe un deuxième facteur trypanolytique qui est moins bien connu mais qui joue également un rôle déterminant dans la trypanolyse non immunitaire (18). *T. b. rhodesiense* peut éviter la trypanolyse grâce à une protéine appelée protéine associée à la résistance au sérum (*SRA*) qui se lie à l'apolipoprotéine L1 et la neutralise (15). La protéine *SRA* est une forme tronquée d'une protéine mutante, une glycoprotéine variable de surface (*VSG*) qui recouvre habituellement la surface du parasite et qui le protège contre la lyse médiée par le complément (voir plus loin). *T. b. gambiense* peut également résister à la lyse, peut-être en raison d'un captage réduit de l'apolipoprotéine L1 (19) et l'on a récemment montré que la protéine *TGSGP* elle-même intervenait dans la résistance au sérum humain (E.Pays, communication personnelle). Le

Figure 3.2
Structure du trypanosome



Dessin : Caroline Morris

rôle crucial joué par l'apolipoprotéine L1 dans la trypanolyse est corroboré par le fait que les sujets qui en sont dépourvus peuvent également être infectés par d'autres espèces de trypanosomes, par exemple *T.evansi*, qui habituellement n'est pas impliqué dans des infections humaines (20).

3.2 Morphologie et structure cellulaire

Les trypanosomes africains sont des parasites monocellulaires extracellulaires qui vivent librement dans le sang ou d'autres liquides de l'organisme, notamment la lymphe et le liquide céphalo-rachidien (LCR). On peut les identifier par examen microscopique, en particulier après coloration au Giemsa, qui met clairement en évidence les deux principaux organites contenant l'acide nucléique, à savoir le noyau et le kinétoplaste (Figure 3.2). D'autres techniques de coloration, par exemple à l'orangé d'acridine pour la visualisation en microscopie par fluorescence, se révèlent également utiles pour la mise en évidence du parasite dans des échantillons cliniques. La cryoconservation permet de maintenir ces

parasites viables pendant de longues périodes, soit dans le sang de patients ou de rongeurs inoculés, soit dans des cultures de laboratoire (*Annexe 5*).

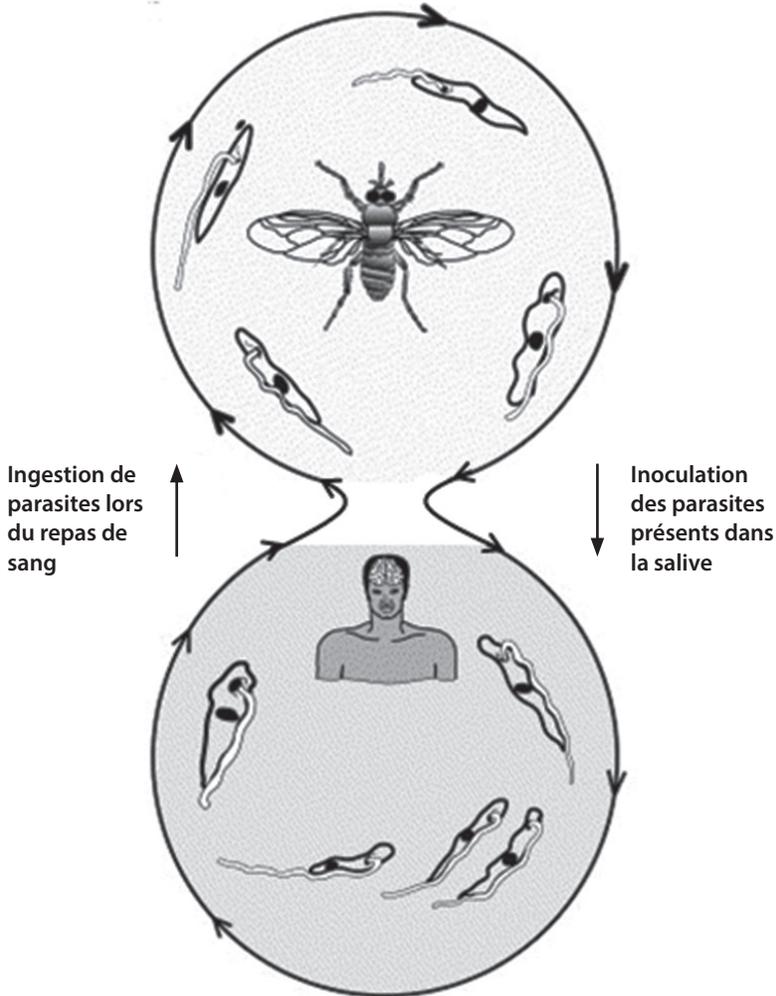
Le trypanosome africain a environ 20 µm de longueur et 5 µm de largeur. Il est porteur d'un flagelle caractéristique, un organe motile qui confère une certaine mobilité au parasite lorsque celui-ci ne se trouve plus dans le système vasculaire et qui semble également faciliter l'écoulement du liquide à la surface du microorganisme. Il part de la partie postérieure de la forme sanguine grêle appelée trypomastigote (*Figure 3.2*) au niveau d'un orifice, la poche flagellaire, qui est intimement associée au kinétoplaste.

Le flagelle reste accolé au corps cellulaire jusqu'à ce que sa partie libre émerge à l'extrémité antérieure du trypanosome. Le kinétoplaste constitue le génome mitochondrial du parasite et c'est du nom de cette structure que vient l'appellation de *Kinétoplastidés* donnée à l'ordre correspondant. Cette structure inhabituelle est sensiblement plus grande que le génome mitochondrial des autres cellules eucaryotes, d'où sa coloration marquée par les colorants spécifiques de l'ADN. Il contient une série de molécules d'ADN circulaire intercaténées, avec des maxi-molécules circulaires (dont la taille est d'environ 20 kb) qui contiennent les gènes codant pour les protéines mitochondriales et des mini-molécules circulaires (dont la taille est de 1 à 2 kb) qui contiennent les ARN guides. Ces derniers sont de petits ARN qui interviennent dans le remarquable processus d'édition de l'ARN (21) au cours duquel le code génétique de base qui se trouve dans les gènes des maxi-molécules d'ADN circulaire est modifié par insertion (ou plus rarement délétion) de résidus U dans l'ARN encodé. Ce processus d'édition de l'ARN, au cours duquel le code génétique est modifié avant d'être traduit en protéines, est absolument extraordinaire ; dans quelques autres cellules (végétales, par exemple) il y a également un processus d'édition de l'ARN, mais à une aussi grande ampleur, c'est une caractéristique unique des *kinétoplastidés*.

La forme du trypanosome est comparée à celle d'un tire-bouchon (le terme « trypanosome » vient lui-même du mot grec *trupanon* qui désigne une sorte de tarière ou de trépan). Elle est maintenue par un ensemble de microtubules subpelliculaires constitués de protéines qui lui donne la forme d'une cage. La biologie cellulaire du trypanosome est unique à bien d'autres égards comparativement à celle des autres cellules eucaryotes, comme la cellule mammalienne en particulier (22), et elle a amené les biologistes cellulaires à considérer qu'on pourrait tirer parti de ces structures pour développer des médicaments contre la maladie. Dans la pratique toutefois, l'exploitation de ces données en vue de mettre au point de nouveaux médicaments n'a pas encore abouti.

Outre le kinétoplaste, qui est situé à l'intérieur de son unique mitochondrie, le parasite possède toutes sortes d'organites que l'on ne retrouve pas habituellement dans les cellules eucaryotes « types » comme les levures ou les cellules mammaliennes. Il s'agit notamment des glycosomes, qui sont apparentés aux peroxysomes mais contiennent les sept premières enzymes de

Figure 3.3
Cycle évolutif du trypanosome



Le cycle évolutif commence par l'inoculation, lors de la piqûre d'une glossine, de formes métacycliques adaptées à la vie dans le courant sanguin. Ces formes métacycliques se différencient en donnant naissance à des formes sanguicoles prolifératives longues et grêles, qui se multiplient dans le sang et dans d'autres liquides de l'organisme. Elles peuvent également envahir le système nerveux central, conduisant au deuxième stade de la maladie. Les formes grêles se différencient également pour donner naissance à des formes trapues qui ne se reproduisent pas et sont déjà adaptées à l'environnement que va leur offrir la mouche tsé-tsé une fois que celle-ci les aura captées à la faveur d'un repas de sang. Dans l'intestin moyen de la mouche, ces formes courtes et trapues se différencient en trypanosomes procycliques répliquatifs qui sont capables de migrer vers divers sites anatomiques de l'insecte en se différenciant en d'autres formes pour aboutir finalement aux formes métacycliques dans les glandes salivaires.

la glycolyse, principale voie génératrice d'énergie, outre diverses autres voies métaboliques biochimiques. Le fait que ces différentes voies soient séparées des autres éléments du réseau métabolique constitue un avantage pour le parasite, qui peut ainsi utiliser le glucose comme seule source d'énergie à un taux relativement élevé. Les acidocalcisomes jouent également un rôle dans d'autres fonctions cellulaires importantes, comme le maintien de l'équilibre du pH et des cations, de nombreuses protéines intracellulaires étant sensibles aux fluctuations de ces paramètres (23). Le flagelle lui-même, outre le rôle qu'il pourrait jouer dans la mobilité des parasites (lorsque ceux-ci se trouvent hors du système vasculaire où la force du courant sanguin est très supérieure à celle que peut exercer le flagelle), joue un rôle dans le balayage hydrodynamique de la surface (24). On estime que c'est particulièrement important lorsque des anticorps se sont fixés à la surface du parasite ; en effet, le flux qui est produit à ce niveau par le flagelle conduit à l'endocytose de ces anticorps, suivie de leur destruction par le système phagolysosomique, ce qui nettoie efficacement la surface du parasite (24). Le trait prédominant qui caractérise la surface du trypanosome, c'est la présence d'un revêtement de protéines, les VSG, qui protègent le parasite contre la lyse médiée par le complément et qui peuvent changer périodiquement, de sorte que les anticorps dirigés contre l'une des variantes du revêtement ne seront pas capable de détruire la suivante. Chez les formes sanguicoles du trypanosome, l'endocytose, c'est-à-dire le processus par lequel les substances qui se fixent de manière spécifique aux récepteurs présents à la surface de la cellule sont transportées à l'intérieur, atteint un taux supérieur à celui que l'on observe dans la plupart des autres types de cellules. Cela s'explique par la présence d'un riche système vacuolaire intracellulaire qui interagit avec la surface de la cellule au niveau de la poche flagellaire, le seul endroit de cette dernière non recouvert de tubules subpelliculaires et qui constitue donc une région où des vésicules endocytaires peuvent se former, s'extraire de la surface et pénétrer dans la cellule.

3.3 Cycle évolutif

Les trypanosomes du groupe *T. brucei* sont transmis par la mouche tsé-tsé ou glossine qui appartient au genre *Glossina*. Leur cycle évolutif est relativement complexe, avec divers stades qui présentent une morphologie et une physiologie biochimique distinctes chez les hôtes mammaliens et les insectes vecteurs (Figure 3.3).

La forme procyclique, qui se reproduit dans l'intestin moyen de l'insecte, migre vers les glandes salivaires où elle se différencie en forme métacyclique infectieuse, caractérisée par l'acquisition à sa surface d'un revêtement protecteur formé de glycoprotéines qui va lui permettre de survivre une fois transmise à son hôte humain. D'autres formes existent chez la mouche tsé-tsé, adaptées aux divers environnements qu'elles y trouvent, mais elles sont difficiles à cultiver au laboratoire et restent mal connues. Lorsque la mouche prend son repas de sang, il

Il y a inoculation hypodermique des formes métacycliques, aussi les trypanosomes commencent-ils à proliférer *in situ*, en donnant souvent naissance à un chancre d'inoculation caractéristique. Ils se différencient en formes sanguicoles longues et grêles qui sont entraînées à partir des ganglions lymphatiques vers le courant sanguin où elles se multiplient. Au bout d'un certain temps, les parasites peuvent également quitter le système vasculaire pour envahir d'autres organes, tout particulièrement le cerveau et le système nerveux central (SNC). *T. b. rhodesiense* s'installe dans le LCR en l'espace de quelques semaines, alors qu'il faut en moyenne 300 à 500 jours à *T. b. gambiense* pour se manifester dans le SNC (25,26). Il y a également invasion parasitaire d'autres organes susceptible de conduire à une insuffisance fonctionnelle (cardiaque, par exemple) qui est occasionnellement la cause de décès chez les malades atteints d'une THA à *T. b. rhodesiense*.

Dans les infections à *T. b. gambiense*, la parasitémie est généralement faible, (moins de 100 parasites par ml de sang), ce qui complique l'identification par examen au microscope, alors que dans les infections à *T. b. rhodesiense*, la parasitémie augmente plus rapidement. Ce qui est également notable dans cette parasitémie, ce sont ses fluctuations, qui sont dues pour une part à des variations antigéniques et aux réponses immunitaires de l'hôte, les anticorps générés contre le type prédominant d'antigène entraînant l'élimination des parasites ; cependant, il existe aussi chez le parasite une voie de différenciation induite. On a avancé l'hypothèse d'un processus de détection du quorum par lequel les parasites libèrent un « facteur d'induction des formes trapues » qui déclenche la production de formes trapues à cycle évolutif bloqué (non répliquatives). Ces formes sont biochimiquement pré-adaptées à poursuivre leur différenciation dans l'organisme de la glossine si elles sont captées lors d'un repas de sang. En se différenciant à nouveau pour donner naissance aux formes procycliques capables de se répliquer, elles rétablissent le cycle évolutif du parasite (27). Les formes trapues qui ne sont pas captées par des mouches ne peuvent pas se répliquer, de sorte que la parasitémie chute jusqu'à ce qu'apparaisse une nouvelle forme répliquative, ce qui produit la parasitémie ondulante qui caractérise la maladie. De nombreux phénomènes tenant notamment à l'immunité de l'hôte ou à des facteurs liés au parasite se conjuguent pour réguler la parasitémie (28).

La reproduction sexuée n'est pas obligatoire chez le trypanosome. Elle peut cependant avoir lieu dans l'organisme de la mouche tsé-tsé et on a récemment montré qu'elle a probablement lieu entre l'intestin moyen et les glandes salivaires et qu'elle se traduit par la production de gamètes haploïdes classiques (29). L'échange génétique est important et permet une évolution rapide et la transmission de traits importants comme la pharmacorésistance et la pathogénèse humaine. Par exemple, lorsque les gènes de résistance à un médicament sont sélectionnés, il y a des chances que ces gènes puissent être transmis à d'autres patrimoines génétiques. Cette aptitude à échanger de l'information génétique peut influencer

sur la dynamique des populations de parasites eu égard à certains traits déterminants. Selon plusieurs études, il y a de fréquents échanges génétiques chez *T. b. rhodesiense*, avec une extension clonale sporadique de certains génotypes au cours des épidémies. Pour l'instant, la structure de la population de *T. b. gambiense* se révèle relativement stable, ce qui indique que les échanges génétiques y sont moins fréquents (30).

3.4 Le génome de *Trypanosoma brucei*

Le schéma d'organisation biologique d'un organisme est encodé dans son génome. Au cours de la dernière décennie, il est devenu relativement simple de séquencer intégralement un génome et l'élucidation de la séquence génomique de *T. brucei* a jeté beaucoup de lumière sur le mode de fonctionnement de ces microorganismes. De plus, la reconnaissance des liens entre information génomique et traits phénotypiques (comme la virulence, l'échappement au système immunitaire, la pharmaco-sensibilité et la pharmaco-résistance), permet désormais d'identifier les processus moléculaires qui sont à la base de l'aptitude de ces parasites à survivre dans l'organisme humain et à causer une maladie. Les gènes *SRA* et *TGSGP* dont il a été question précédemment sont des exemples de gènes spécifiques de sous-espèces que l'on peut utiliser pour distinguer *T. b. rhodesiense* de *T. b. gambiense* et qui permettent de comprendre comment ces parasites se protègent contre les facteurs trypanolytiques présents dans le sérum humain.

T. brucei possède un génome nucléaire et un génome mitochondrial (ou kinétoplaste, comme on l'a vu plus haut). Les principaux chromosomes du noyau, qui sont au nombre de 11, sont diploïdes ; mais le génome contient également de nombreux chromosomes de taille intermédiaire (300 à 900 kb) et de nombreux mini-chromosomes (50 à 100 kb) qui servent apparemment de répertoires de gènes *VSG*. Les chromosomes intermédiaires et les mini-chromosomes ne sont pas à l'état diploïde habituel. La taille totale du génome est estimée à 35 Mb par génome haploïde ; le génome complet, dont la séquence a été publiée en 2005 (31) est disponible pour analyse dans les banques de données suivantes : GeneDB (<http://www.genedb.org/Homepage/Tbruceibrucei927>) et TritrypDB (<http://tritypdb.org/tritypdb/>). L'avènement des techniques de nouvelle génération a permis de séquencer rapidement et efficacement les génomes complets de différentes souches que l'on peut rapidement assembler pour des comparaisons avec les souches de référence. Ces méthodes basées sur la génomique seront de plus en plus précieuses, par exemple pour discerner des différences concernant la pharmaco-résistance ou d'autres traits phénotypiques comme la virulence.

Les gènes des trypanosomatidés présentent des caractéristiques similaires qui les distinguent de ceux des autres eucaryotes (32). En général, ils ne sont pas interrompus par des introns et semblent tous transcrits de manière constitutive.

De longs transcrits polycistroniques (comportant de multiples gènes) subissent l'addition d'une queue poly A à l'extrémité 3' et d'un ARN de tête épissé à l'extrémité 5' ; la stabilité de l'ARN est tributaire de signaux au niveau de la région non-traduite 3'. De la sorte, les gènes dont les produits sont exprimés de manière différente aux différents stades du cycle évolutif, ont tendance à être régulés en fonction de leur aptitude à traduire les messages, laquelle est à son tour liée à la stabilité et à la transformation de l'ARN (33). Outre l'intérêt qu'elle présente par elle-même, en tant que variation sur le thème de l'expression des gènes dans les cellules eucaryotes, la base moléculaire du cycle évolutif des trypanosomes comporte des aspects inhabituels qui peuvent être mis à profit en tant que cibles pour de nouveaux médicaments. Un composé trypanocide comme la sinéfungine, par exemple, empêche la méthylation des molécules d'ARN de tête épissé (particulière à ces microorganismes), qui est nécessaire pour stabiliser les molécules d'ARN, et cela conduit à la mort du parasite.

Le génome des trypanosomes africains est aussi relativement plastique en ce sens que le nombre de copies géniques peut s'accroître ou se réduire à une fréquence relativement élevée. Ce phénomène pourrait résulter de l'évolution du processus de variation antigénique. Dans ces circonstances, les parasites expriment successivement l'un des milliers de gènes *VSG* qu'ils possèdent, habituellement par duplication d'une copie de base de ce gène et en la transportant vers un site d'expression où elle est exprimée avec les gènes *VSG*. Cela est nécessaire pour assurer la présence d'une seule glycoprotéine variable de surface à la surface du parasite (34). Ce processus de conversion génique conduit apparemment à la production rapide de multiples gènes chimériques, dans lesquels une partie d'un gène *VSG* est insérée dans un autre gène, ce qui entraîne une évolution rapide de la famille de *VSG*. La plasticité génique peut également entraîner l'évolution rapide de traits bénéfiques, comme l'apparition chez *T. b. rhodesiense* d'un gène *SRA* qui confère une résistance à l'apolipoprotéine L1 (comme on l'a vu plus haut) et semble être le produit de la duplication d'un gène *VSG* tronqué.

Un nouveau domaine de recherche se dessine, à savoir l'étude des facteurs parasitaires qui déterminent la virulence (35). Traditionnellement, on classe respectivement la forme à *T. b. gambiense* et la forme à *T. b. rhodesiense* de la maladie en forme à évolution lente et forme à évolution rapide. Il ne fait plus de doute toutefois qu'il y a une hétérogénéité importante dans les traits d'infectiosité des sous-espèces : c'est ainsi que les infections à *T. b. rhodesiense* progressent souvent assez lentement et sur une longue durée au Malawi alors qu'en Ouganda elles progressent rapidement (36). Des études sur rongeurs montrent que des manifestations de la virulence telles que la splénomégalie, l'anémie ou d'autres symptômes inflammatoires diffèrent selon la souche infectante (35). On a identifié au moins trois degrés d'infection chez des rongeurs infectés par *T. b. gambiense* (37). Le niveau d'expression de la brucipaine, qui est la protéase

sécrétée, semble influencer sur l'aptitude à franchir la barrière hémato-encéphalique (38). Des croisements génétiques classiques entre différentes souches de trypanosomes, suivis d'une cartographie des locus génétiques qui sont transmis avec les phénotypes de virulence correspondants, a permis d'identifier les régions associées à la virulence et d'autres marqueurs devraient être bientôt identifiés (35). On a également décrit d'autres facteurs parasitaires spécifiques qui sont sécrétés ou présents à la surface de la cellule et semblent réguler l'immunité (39) ; par ailleurs, on commence à y voir plus clair dans les interactions complexes entre hôte et parasite au niveau moléculaire.

Le génome du kinétoplaste est encore plus extraordinaire que celui du noyau, car nombre des gènes codant pour des protéines y sont effectivement présents sous une forme incomplète (40). Ces pré-gènes sont transcrits en messages ARN qui sont ensuite transformés par édition du gène pour donner des ARN capables d'être transcrits en protéines. L'édition de l'ARN fait intervenir une structure complexe, l'éditosome, dont de nombreux constituants sont particuliers aux trypanosomatidés (41). Il existe divers types d'édition de l'ARN chez certains végétaux, mais le processus d'édition de grande ampleur que l'on trouve chez les trypanosomes et les protozoaires kinétoplastidés qui leur sont apparentés n'est apparemment présent que chez ces parasites. Pour l'instant, on ne parvient pas à expliquer de façon satisfaisante pourquoi ces microorganismes sont soumis à un processus aussi élaboré pour exprimer l'information contenue dans leurs gènes.

3.5 Échappement au système immunitaire

Pour qu'un agent microbien pathogène puisse survivre chez son hôte, il doit échapper aux processus que ce dernier a élaboré au cours de son évolution pour détruire les microbes. Comme on l'a vu précédemment, les trypanosomes infectieux pour l'espèce humaine sont capables d'échapper à l'activité des facteurs trypanolytiques non immunitaires présents dans le sang. Ces microorganismes sont cependant fortement immunogènes et ils suscitent une réponse immunitaire sous la forme d'anticorps appartenant notamment à la classe des immunoglobulines IgM et IgG. On sait depuis des années que le trypanosome est revêtu d'une couche dense (environ 15 nm d'épaisseur) de glycoprotéines dimérisées de surface ou VSG qui assurent sa protection. Ce revêtement glycoprotéique tient les anticorps et le système du complément à distance de la membrane plasmique du parasite et des molécules clés d'acquisition de nutriments et de communication présentes à l'intérieur. Le revêtement protéique étant étalé à la surface du parasite, la plupart des anticorps se dirigent vers ces antigènes fortement immunogènes. Cette couche de protéines se renouvelle rapidement de sorte que les anticorps et autres substances provenant de l'hôte qui se sont liées à la surface sont régulièrement recyclés. Cela dit, une réponse anticorpale massive contre un revêtement de surface particulier finira par anéantir l'effet protecteur de cette enveloppe

homogène, entraînant la mort du parasite. Toutefois, avec près de 2000 gènes VSG individuels, y compris des pseudo-gènes, et compte tenu de la propension du parasite à constituer de nouvelles variantes à partir de gènes chimères obtenus par réorganisation de courtes régions de chaque gène, les parasites sont capables de repousser les attaques immunitaires à peu près indéfiniment. Les processus génétiques qui permettent cette variation antigénique ont été étudiés très en détail et constituent l'un des exemples les plus intéressants d'expression génique monoallélique chez les eucaryotes (32,42), comme on l'a vu dans la précédente section.

Outre la variation antigénique, on constate que la trypanosomiase provoque une immunodépression générale, dont les mécanismes sont toutefois mal connus et qui favorise sans doute la survie du parasite dans l'organisme de son hôte mammalien (28,43). On a récemment décrit une protéine, le facteur suppresseur immunomodulateur trypanosomien (39), qui pourrait jouer un rôle dans l'immunodépression, mais il faudra encore des travaux pour comprendre comment les trypanosomes régulent l'immunité de leur hôte.

3.6 Biochimie et mode d'action des médicaments

La biochimie des trypanosomes a fait l'objet de nombreuses études principalement motivées par l'idée que les différences entre le parasite et son hôte sur le plan de la physiologie biochimique offrent la possibilité de mettre au point des inhibiteurs chimiques sélectifs du métabolisme parasitaire à partir desquels des médicaments intéressants pourraient être développés. C'est ainsi que la voie de biosynthèse des polyamines est inhibée par l'éflornithine (difluorométhylornithine, commercialisée sous le nom d'Ornidyl®) (44) (voir la section 7 pour plus de précisions). Ce médicament est un inhibiteur suicide irréversible d'une enzyme, l'ornithine-décarboxylase. La perte de cette enzyme conduit à l'arrêt de la synthèse de son produit, à savoir la putrescine, ce qui réduit la biosynthèse de la spermidine. Comme dans d'autres types de cellules, la spermidine a un grand nombre de rôles chez le trypanosome. C'est un polycation très abondant qui se combine à de nombreux anions cellulaires (par exemple, l'ADN, l'ARN et les phospholipides) pour lesquels il agit comme stabilisateur. Chez le trypanosome la spermidine a encore un autre rôle, de nature singulière : elle forme avec deux molécules d'un thiol cellulaire, le glutathion, un conjugué, la N^1, N^8 -bisglutathionyl-spermidine communément appelée trypanothion (45). Le trypanothion joue chez le trypanosome nombre des rôles que joue le glutathion dans le maintien de l'homéostasie rédox dans les cellules de mammifères, et sa perte par suite de la réduction de la synthèse de la spermidine va donc avoir des conséquences pour la cellule sur ce plan. D'autres aspects de la voie des polyamines ont également été étudiés, à savoir le cycle de la méthionine ainsi que la production de S-adénosylméthionine (un donneur cellulaire de groupements

méthyle largement utilisé) et de son dérivé décarboxylé qui fournit les groupements aminopropyle nécessaires à la synthèse des polyamines. L'apparition de plateformes de métabolomique pour l'analyse des perturbations métaboliques dues aux médicaments a permis de confirmer le mode d'action de l'éflornithine et les métabolites actifs du nifurtimox ont pu être identifiés de cette manière (46). La métabolomique promet donc de rendre des services pour l'identification du mode d'action des médicaments (47).

Il y a d'autres voies biochimiques qui sont d'un grand intérêt chez le trypanosome, comme la voie glycolytique qui fonctionne à flux élevé chez les formes sanguicoles de *T.brucei*, le glucose étant le seul substrat capable d'assurer l'apport d'énergie (le métabolisme mitochondrial, le cycle des acides tricarboxyliques et la chaîne respiratoire étant réprimés chez ces formes) (47). Les sept premières étapes de la voie glycolytique se déroulent dans un organite lié à la membrane, le glycosome, qui permet aux enzymes d'agir sans la régulation allostérique commune dans d'autres types de cellules, car l'équilibre des phosphates et l'équilibre rédox y sont maintenus (48). De nombreuses tentatives ont donc été faites en vue de développer des médicaments qui inhibent les enzymes de la voie glycolytique, mais une complication supplémentaire apparaît du fait que ces enzymes pourraient former un complexe serré in situ et qu'il faudrait aussi que ces médicaments puissent franchir la membrane du glycosome, la membrane plasmique et peut-être aussi la barrière intestinale et la barrière hémato-encéphalique (49). La voie des pentoses - phosphates, deuxième voie du métabolisme du glucose, existe aussi chez les formes sanguicoles du trypanosome et il a été suggéré d'utiliser plusieurs des enzymes de cette voie comme cibles de l'action pharmacologique. Le glucose est également un important précurseur de nombreuses fractions osidiques qui entrent dans la composition des glycoconjugués cellulaires, notamment les glycoprotéines VSG qui recouvrent la cellule.

Comme tous les parasites, les trypanosomes ne peuvent pas synthétiser *de novo* le cycle purinique et font appel à des transporteurs à haute affinité pour obtenir des purines de leur hôte puis utilisent les enzymes de la voie de récupération des purines pour obtenir le complément nécessaire à leur croissance (50). Le système de captage des purines a été mis à profit avec succès pour développer des médicaments (51). Le transporteur P2 d'aminopurine (codé par le gène *TbAT1*) constitue un portail pour le captage de trypanocides tels que les arsénicaux mélaminophényliques (comme le mélarsoprol) et les diamidines (comme la pentamidine) et sa perte est corrélée à l'apparition d'une résistance à ces médicaments (52). Un crible génétique a permis d'identifier une seconde perméase membranaire, l'aquaglycéroporine 2, dont la perte de la fonction est à la base de la résistance (53) et qui se révèle être associée au transporteur à haute affinité de la pentamidine ; on sait que celui-ci est un transporteur secondaire à la fois de la pentamidine et des arsénicaux mélaminophényliques et sa perte

est nécessaire pour qu'apparaisse une forte résistance à ces médicaments (54). Comme les trypanosomes sont capables de synthétiser les pyrimidines, la voie de biosynthèse des pyrimidines pourrait constituer une cible pour des médicaments (55).

Le métabolisme des lipides a été également étudié chez les trypanosomes (56). L'inositol contenu dans le radical glycosylphosphatidylinositol qui permet l'ancrage des VSG et la plus grande partie de l'inositol utilisée pour la biosynthèse du phosphatidylinositol proviennent de deux sources distinctes. Les groupements myristate qui s'ajoutent aux VSG aux fins du processus d'ancrage et à d'autres protéines membranaires sont échangés par l'intermédiaire de la *N*-myristoyltransférase, une enzyme qui constitue également une cible pharmacologique potentielle (57). On a montré que de puissants inhibiteurs pouvaient avoir aussi une forte action trypanocide et que les élongases, qui catalysent l'allongement de la plupart des acides gras, sont encore d'autres cibles pharmacologiques, de même que les voies de la choline et de l'éthanolamine (58).

Des cofacteurs tels que la biophtérine et l'acide folique se révèlent être d'une importance cruciale pour les trypanosomes et l'inhibition de ces cofacteurs les rend donc vulnérables. Comme ces systèmes enzymatiques se sont révélés être d'intéressantes cibles pharmacologiques chez d'autres organismes, ils continuent d'être visés chez les trypanosomes (59). Une meilleure connaissance de la biochimie de ces organismes nous permettra de mieux comprendre comment les médicaments agissent contre eux et de mettre au point de nouveaux produits.

3.7 Pharmacorésistance

La résistance aux antimicrobiens est une cause de préoccupation partout où existent des maladies infectieuses. Comme il n'existe actuellement qu'une poignée de médicaments pour traiter les divers types de THA et les différentes phases de la maladie, toute perte pour cause de pharmacorésistance freinerait sérieusement les efforts déployés pour éliminer la trypanosomiase. Cela étant, on comprend maintenant beaucoup mieux comment le parasite acquiert une résistance aux médicaments utilisés dans la chimiothérapie de la trypanosomiase (53).

On sait que le dérivé mélaminophénylarsénical connu sous le nom de mélsarsoprol (ainsi que son métabolite actif, le mélsarsénoxyde) pénètrent dans le trypanosome principalement en utilisant le transporteur P2 de l'aminopurine) (60,61). Selon certains auteurs, il y aurait une deuxième voie de pénétration utilisant un transporteur à haute affinité de la pentamidine qui avait été initialement caractérisé comme le transporteur de ce médicament du groupe des diamidines mais qui s'est révélé par la suite être également capable d'assurer le captage des dérivés arsénicaux. On a montré que la perte du transporteur P2 était liée à la résistance au mélsarsénoxyde et un certain nombre d'études ont confirmé le rôle central de ce transporteur dans la pharmacorésistance (62). Des études d'inactivation génique ont toutefois montré que la perte du transporteur P2 (qui

est codé par le gène *TbAT1*) n'était pas suffisante, à elle seule, pour déterminer une résistance de niveau élevé (63) alors que l'ajout de la perte du transporteur de la pentamidine P2 faisait apparaître une forte résistance à la pentamidine et au mélarsénoxyde. Par la suite, des méthodes basées sur l'interférence ARN dans lesquelles on utilise des bibliothèques de fragments géniques dont l'expression sous forme d'ARN bicaténaire peut conduire à la régulation négative de gènes apparentés, ont permis de montrer que la perte de l'aquaglycéroporine 2 pouvait également générer une résistance croisée au mélarsoprol et à la pentamidine (53,54). L'aquaglycéroporine serait donc liée au transporteur à haute affinité de la pentamidine et à la pharmacorésistance ; en fait, ces deux entités ne sont probablement qu'une seule et même molécule. La surexpression d'une protéine liée à la polypharmacorésistance comme la protéine TbMRPA a pu également stimuler la résistance au mélarsoprol *in vitro* (64) et la recherche d'une perte de fonction par criblage génique selon la technique de l'interférence ARN a révélé l'existence d'un certain nombre de candidats (53).

La résistance à l'éflornithine a été sélectionnée au laboratoire et une méthode basée sur la métabolomique a permis de montrer qu'il n'y avait pas de modification du métabolisme dans les cellules résistantes, mais une diminution de la quantité d'éflornithine qui pénétrait dans les cellules (65). Ultérieurement on a montré que l'un des plus de 40 transporteurs d'acides aminés du parasite, le TbAAT6, avait disparu de deux lignées sélectionnées indépendamment (65). De plus, des expériences d'interférence ARN ont révélé que la régulation négative du TbAAT6 faisait apparaître une résistance, mais que son expression dans la lignée résistante où il y avait eu délétion du gène, entraînait un retour à la sensibilité. La recherche d'une perte de fonction par interférence ARN a confirmé que la perte du TbAAT6 était responsable de cette résistance à l'éflornithine et aucun autre mécanisme de production d'une résistance n'a été mis en lumière (66,67). Comme *T. b. rhodesiense* se révèle être naturellement résistant à l'éflornithine, d'autres mécanismes ont été proposés pour expliquer cette absence de sensibilité (68), notamment des différences dans la demi-vie de l'ornithine-décarboxylase (67), des différences dans le captage du médicament et une augmentation du captage de la putrescine dans les lignées résistantes, permettant de contourner l'inhibition (69). Cependant la comparaison des génomes des lignées de référence de *T. b. rhodesiense* et de *T. b. gambiense* n'a pas encore permis d'expliquer de manière évidente pourquoi les parasites n'ont pas la même sensibilité au médicament - ce qui pose la question de savoir si chaque souche de parasite est appropriée pour le criblage des médicaments. Il faudrait donc tester les molécules sur un ensemble de souches tant *in vitro* qu'*in vivo* afin de sélectionner ceux qui auront le plus de chances d'être actives sur le terrain contre les trypanosomes qui infectent l'Homme.

Sur le terrain, on ne signale pas de pharmaco-résistance chez des cas humains traités par la suramine, mais ce médicament est également utilisé pour

traiter la trypanosomiase animale. Des clones pharmaco-résistants de *T.evansi* ont été obtenus sans peine au laboratoire, comme cela a été le cas pour d'autres lignées de trypanosomes. On a longtemps pensé que le captage de la suramine par les trypanosomes s'effectuait par endocytose au niveau d'un récepteur (70). Un criblage par interférence ARN à la recherche des gènes de résistance a montré que la perte d'une partie du système endocyttaire cellulaire pouvait conférer une résistance à la suramine (53) et que la pénétration de ce composé dans la cellule avait lieu par endocytose, la glycoprotéine invariable de surface ISG 75 jouant le rôle de ligand. D'autres modifications affectant des voies biochimiques, notamment la voie des polyamines et le métabolisme de la *N*-acétylglucosamine pourraient également influencer sur la voie endocyttaire.

Le nifurtimox est un hétérocycle nitré que l'on utilise actuellement en association avec l'éflornithine. Ce composé devient actif une fois réduit par une nitroréductase inhabituelle, après quoi il est métabolisé sous la forme d'un dérivé trinitrilé actif (71). La régulation négative de la nitroréductase peut faire apparaître une résistance, de même que la perte des enzymes qui interviennent dans la biosynthèse du flavine-adénine-dinucléotide, une coenzyme nécessaire à l'activité de la nitroréductase. Ce qui est inquiétant, c'est qu'il y a une résistance croisée entre le nifurtimox et un autre hétérocycle nitré, le fexinidazole, ce qui indique que la régulation négative de la nitroréductase (soit par mutation, soit par la suppression de la coenzyme indispensable), peut aussi provoquer une résistance à ce médicament (72). La facilité avec laquelle la résistance à tous les trypanocides actuels peut être sélectionnée montre combien il est important d'avoir en préparation tout un arsenal de médicaments agissant selon des modalités d'un genre nouveau.

3.8 Bibliographie

1. Barrett MP et al. The trypanosomiasis. *Lancet*, 2003, 362:1469–1480.
2. Levine ND et al. A newly revised classification of the protozoa. *Journal of Protozoology*, 1980, 27:37–58.
3. Añez N. Studies on *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920. IV. A reconsideration of its systematic position. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1982, 77:405–415.
4. Brun R et al. Human African trypanosomiasis. *Lancet*, 2010, 375:148–159.
5. Heisch RB, McMahon JP, Manso-Bahr PE. The isolation of *Trypanosoma rhodesiense* from a bushbuck. *British Medical Journal*, 1958, ii(5106):1203–1204.

6. Rickman LR, Robson J. The blood incubation infectivity test: a simple test which may serve to distinguish *Trypanosoma brucei* from *T. rhodesiense*. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 42(4):650–651.
7. Geigy R et al. Identification of *T. brucei*-subgroup strains isolated from game. *Acta Tropica*, 1975, 32(3):190–205.
8. Bagster IA, Parr CW. Trypanosome identification by electrophoresis of soluble enzymes. *Nature*, 1973, 244:364–366.
9. Mehlitz D et al. Epidemiological studies on the animal reservoir of gambiense sleeping sickness [Part III. Characterization of *trypanozoon* stocks by isoenzymes and sensitivity to human serum]. *Tropenmedizin und Parasitologie*, 1982, 33(2):113–118.
10. Jenni L, Brun L. A new in vitro test for human serum resistance of *Trypanosome (T.) brucei*. *Acta Tropica*, 1982, 39:281–284.
11. De Greef C et al. A gene expressed only in serum-resistant variants of *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 1989, 36(2):169–176.
12. De Greef C et al. Only the serum-resistant bloodstream forms of *Trypanosoma brucei rhodesiense* express the serum resistance associated (SRA) protein. *Annales de la Societe Belge de Medicine Tropicale*, 1992, 72(Suppl. 1):13–21.
13. Welburn SC et al. Identification of human-infective trypanosomes in animal reservoir of sleeping sickness in Uganda by means of serum-resistance-associated (SRA) gene. *Lancet*, 2001, 358:2017–2019.
14. Gibson W, Backhouse T, Griffiths A. The human serum resistance associated gene is ubiquitous and conserved in *Trypanosoma brucei rhodesiense* throughout East Africa. *Infection, Genetics and Evolution*, 2002, 1(3):207–214.
15. Berberof M, Pérez-Morga D, Pays E. A receptor-like flagellar pocket glycoprotein specific to *Trypanosoma brucei gambiense*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 2001, 113(1):127–138.
16. Koffi M et al. Population genetics of *Trypanosoma brucei gambiense*, the agent of sleeping sickness in western Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(1):209–214.

17. Vanhollebeke B, Pays E. The trypanolytic factor of human serum: many ways to enter the parasite, a single way to kill. *Molecular Microbiology*, 2010, 76(4):806–814.
18. Raper J et al. Characterization of a novel trypanosome lytic factor from human serum. *Infection and Immunology*, 1999, 67:1910–1916.
19. Kieft R et al. Mechanism of *Trypanosoma brucei gambiense* (group 1) resistance to human trypanosome lytic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(37):16137–16141.
20. Vanhollebeke B et al. Human *Trypanosoma evansi* infection linked to a lack of apolipoprotein L-I. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355(26):2752–2756.
21. Stuart KD et al. Complex management: RNA editing in trypanosomes. *Trends in Biochemical Sciences*, 2005, 30(2):97–105.
22. Stuart K et al. Kinetoplastids: related protozoan pathogens, different diseases. *Journal of Clinical Investigation*, 2008, 118(4):1301–1310.
23. Docampo R, Moreno SN. Acidocalcisomes. *Cell Calcium*, 2011, 50(2):113–119.
24. Engstler M et al. Hydrodynamic flow-mediated protein sorting on the cell surface of trypanosomes. *Cell*, 2007, 131(3):505–515.
25. Checchi F et al. The natural progression of gambiense sleeping sickness: what is the evidence? *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2(12):e303.
26. Odiit M, Kansiime F, Enyaru JC. Duration of symptoms and case fatality of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei rhodesiense* in Tororo, Uganda. *East African Medical Journal*, 1997, 74(12):792–795.
27. Fenn K, Matthews KR. The cell biology of *Trypanosoma brucei* differentiation. *Current Opinion in Microbiology*, 2007, 10(6):539–546.
28. MacGregor P et al. Trypanosomal immune evasion, chronicity and transmission: an elegant balancing act. *Nature Reviews Microbiology*, 2012, 10(6):431–438.
29. Peacock L et al. Identification of the meiotic life cycle stage of *Trypanosoma brucei* in the tsetse fly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(9):3671–3676.

30. Koffi M et al. Genetic characterisation of *Trypanosoma brucei* s.l. using microsatellite typing: new perspectives for the molecular epidemiology of human African trypanosomiasis. *Infection, Genetics and Evolution*, 2007, 7(6):675–684.
31. Berriman M et al. The genome of the African trypanosome *Trypanosoma brucei*. *Science*, 2005, 309:416–422.
32. Kramer S. Developmental regulation of gene expression in the absence of transcriptional control: the case of kinetoplastids. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 2012, 181(2):61–72.
33. Siegel TN, Gunasekera K, Cross GA, Ochsenreiter T. Gene expression in *Trypanosoma brucei*: lessons from high-throughput RNA sequencing. *Trends in Parasitology*, 2011, 27(10):434–441.
34. Horn D, McCulloch R. Molecular mechanisms underlying the control of antigenic variation in African trypanosomes. *Current Opinion in Microbiology*, 2010, 13(6):700–705.
35. Morrison LJ. Parasite-driven pathogenesis in *Trypanosoma brucei* infections. *Parasite Immunology*, 2011, 33(8):448–455.
36. Sternberg JM, Maclean L. A spectrum of disease in human African trypanosomiasis: the host and parasite genetics of virulence. *Parasitology*, 2010, 137(14):2007–2015.
37. Giroud C et al. Murine models for *Trypanosoma brucei gambiense* disease progression—from silent to chronic infections and early brain tropism. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3(9):e509.
38. Abdulla MH et al. RNA interference of *Trypanosoma brucei* cathepsin B and L affects disease progression in a mouse model. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2(9):e298.
39. Gómez-Rodríguez J et al. Identification of a parasitic immunomodulatory protein triggering the development of suppressive M1 macrophages during African trypanosomiasis. *Journal of Infectious Diseases*, 2009, 200(12):1849–1860.
40. Liu B et al. Fellowship of the rings: the replication of kinetoplast DNA. *Trends in Parasitology*, 2005, 21(8):363–369.
41. Carnes J et al. Endonuclease associations with three distinct editosomes in *Trypanosoma brucei*. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(22):19320–19330.

42. Morrison LJ, Marcello L, McCulloch R. Antigenic variation in the African trypanosome: molecular mechanisms and phenotypic complexity. *Cellular Microbiology*, 2009, 11(12):1724–1734.
43. Oladiran A, Belosevic M. Immune evasion strategies of trypanosomes: a review. *Journal of Parasitology*, 2012, 98(2):284–292.
44. Willert E, Phillips MA. Regulation and function of polyamines in African trypanosomes. *Trends in Parasitology*, 2012, 28(2):66–72.
45. Krauth-Siegel RL, Comini MA. Redox control in trypanosomatids, parasitic protozoa with trypanothione-based thiol metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, 1780(11):1236–1248.
46. Vincent IM et al. Untargeted metabolomics reveals a lack of synergy between nifurtimox and eflornithine against *Trypanosoma brucei*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(5):e1618.
47. Creek DJ et al. Metabolomic analysis of trypanosomatid protozoa. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 2012, 181(2):73–84.
48. Bakker BM et al. The silicon trypanosome. *Parasitology*, 2010, 137(9):1333–1341.
49. Gualdrón-López M et al. When, how and why glycolysis became compartmentalised in the Kinetoplastea. A new look at an ancient organelle. *International Journal for Parasitology*, 2012, 42(1):1–20.
50. de Koning HP, Bridges DJ, Burchmore RJ. Purine and pyrimidine transport in pathogenic protozoa: from biology to therapy. *FEMS Microbiology Reviews*, 2005, 29(5):987–1020.
51. Barrett MP, Gilbert IH. Targeting of toxic compounds to the trypanosome's interior. *Advances in Parasitology*, 2006, 63:125–183.
52. Barrett MP et al. Drug resistance in human African trypanosomiasis. *Future Microbiology*, 2011, 6(9):1037–1047.
53. Alsford S et al. High-throughput decoding of antitrypanosomal drug efficacy and resistance. *Nature*, 2012, 482(7384):232–236.
54. Baker N et al. Aquaglyceroporin 2 controls susceptibility to melarsoprol and pentamidine in African trypanosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(27):10996–11001.

55. Arakaki TL et al. Characterization of *Trypanosoma brucei* dihydroorotate dehydrogenase as a possible drug target; structural, kinetic and RNAi studies. *Molecular Microbiology*, 2008, 68(1):37–50.
56. Serricchio M, Bütikofer P. *Trypanosoma brucei*: a model micro-organism to study eukaryotic phospholipid biosynthesis. *FEBS Journal*, 2011, 278(7):1035–1046.
57. Frearson JA et al. N-Myristoyltransferase inhibitors as new leads to treat sleeping sickness. *Nature*, 2010, 464(7289):728–732.
58. Smith TK, Bütikofer P. Lipid metabolism in *Trypanosoma brucei*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 2010, 172(2):66–79.
59. Sienkiewicz N et al. Chemical and genetic validation of dihydrofolate reductase-thymidylate synthase as a drug target in African trypanosomes. *Molecular Microbiology*, 2008, 69(2):520–533.
60. Carter NS, Fairlamb AH. Arsenical-resistant trypanosomes lack an unusual adenosine transporter. *Nature*, 1993, 361(6408):173–176.
61. Mäser P et al. A nucleoside transporter from *Trypanosoma brucei* involved in drug resistance. *Science*, 1999, 285(5425):242–244.
62. de Koning HP. Ever-increasing complexities of diamidine and arsenical cross-resistance in African trypanosomes. *Trends in Parasitology*, 2008, 24(8):345–349.
63. Matovu E et al. The mechanisms of arsenical and diamidine uptake and resistance in *Trypanosoma brucei*. *Eukaryotic Cell*, 2003, 2:1003–1008.
64. Shahi SK, Krauth-Siegel RL, Clayton CE. Overexpression of the putative thiol conjugate transporter TbMRPA causes melarsoprol resistance in *Trypanosoma brucei*. *Molecular Microbiology*, 2002, 43(5):1129–1138.
65. Vincent IM et al. A molecular mechanism for eflornithine resistance in African trypanosomes. *PLoS Pathogens*, 2010, 6(11):e1001204.
66. Baker N, Alsford S, Horn D. Genome-wide RNAi screens in African trypanosomes identify the nifurtimox activator NTR and the eflornithine transporter AAT6. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 2011, 176(1):55–57.

67. Schumann Burkard G, Jutzi P, Roditi I. Genome-wide RNAi screens in bloodstream form trypanosomes identify drug transporters. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 2011, 175(1):91–94.
68. Bacchi CJ et al. Resistance to DL-alpha-difluoromethylornithine by clinical isolates of *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Role of S-adenosylmethionine. *Biochemical Pharmacology*, 1993, 46(3):471–481.
69. Iten M et al. Alterations in ornithine decarboxylase characteristics account for tolerance of *Trypanosoma brucei rhodesiense* to D,L-alpha-difluoromethylornithine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41(9):1922–1925.
70. Vansterkenburg EL et al. The uptake of the trypanocidal drug suramin in combination with low-density lipoproteins by *Trypanosoma brucei* and its possible mode of action. *Acta Tropica*, 1993, 54(3–4):237–250.
71. Hall BS, Bot C, Wilkinson SR. Nifurtimox activation by trypanosomal type I nitroreductases generates cytotoxic nitrile metabolites. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(15):13088–13095.
72. Sokolova AY et al. Cross-resistance to nitro drugs and implications for treatment of human African trypanosomiasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, 54(7):2893–2900.

4. Le vecteur

La mouche tsé-tsé ou glossine (Diptera : Glossinidae) présente une série de caractéristiques biologiques et démographiques qui lui confèrent une place unique parmi les vecteurs importants sur le plan médical. Son cycle évolutif est particulièrement insolite, car elle ne pond pas d'œufs mais produit une seule larve qui se développe dans son utérus. Cette larve tire sa nourriture des glandes utérines de la mère (« viviparité adénotrophique ») et une fois parvenue à maturité (troisième stade larvaire), elle est déposée dans le sol humide. Elle s'enfouit alors rapidement dans le sol et se transforme en puppe ; l'insecte adulte émerge 20 à 80 jours plus tard, en fonction de la température et de l'humidité (le développement de la puppe ne parvient pas à son terme si la température est inférieure à 16 °C ou supérieure à 36 °C). Chaque femelle ne donne donc naissance qu'à une larve à la fois et n'engendre sans doute pas plus de trois à cinq descendants au cours de toute sa vie dans le milieu naturel, qui est d'environ 3 mois pour la femelle et de 2 mois pour le mâle, par suite de divers facteurs de mortalité naturels, comme la prédation ou le manque de nourriture. Il s'ensuit que le taux de croissance intrinsèque de la population de glossines a tendance à rester faible, et ne dépasse pas annuellement un facteur de 10 à 15. Par conséquent, même une petite augmentation du taux de mortalité journalier peut entraîner le déclin d'une population. Les jeunes mouches qui viennent d'éclore n'ont guère de ressources à leur disposition et elles ont tendance à se montrer moins sélectives quant au choix de l'hôte pour la prise de leur premier repas de sang que lors des repas ultérieurs. La femelle s'accouple dans les 1 à 3 jours suivant son éclosion ; la seule exception est *G. pallidipes* qui ne s'accouple qu'à l'âge de 7 à 10 jours. De récentes observations confirment que, contrairement à une hypothèse émise de longue date, les glossines peuvent être infectées à n'importe quel moment de leur vie par des trypanosomes, y compris *T. brucei*, si elles sont affamées. Les glossines sont les seuls vecteurs cycliques des trypanosomes infectieux pour l'Homme et les animaux, responsables de la THA et de la *nagana* (la trypanosomose animale africaine), constituant ainsi un lien important entre le parasite et ses hôtes mammaliens. Contrairement aux moustiques, les mâles comme les femelles se nourrissent du sang des vertébrés et sont donc des vecteurs. Il est toutefois intéressant de noter que jusqu'ici, on n'a pas observé de résistance aux insecticides chez la glossine.

L'élimination du vecteur constitue donc une importante stratégie pour réduire la morbidité chez l'Homme et l'animal. Pour le contrôler efficacement et durablement, il est essentiel de connaître dans le détail sa biologie et son écologie. La connaissance des méthodes actuelles de lutte antivectorielle est également une nécessité. La présente section en donne une description générale. L'époque où les spécialistes de la lutte contre les glossines préconisaient exclusivement telle ou

telle méthode est révolue et c'est maintenant une stratégie faisant appel à plusieurs méthodes qui est recommandé, dans une prise en charge intégrée de la maladie et du vecteur. Une telle approche intégrée est préférable car elle permet de tirer parti de toutes les faiblesses comportementales de ces mouches et d'accroître l'intensité de l'action antivectorielle grâce aux synergies de ces méthodes.

4.1 Classification

Les mouches tsé-tsé sont des diptères brachycères cyclorhaphes schizophores et calyptrates, proches des muscides. La famille des glossinidés a été créée pour classer ces insectes ; elle ne comporte qu'un seul genre, *Glossina*.

Chez les insectes appartenant à ce genre, les deux sexes sont hématophages. Ils sont proches des stomoxynés et diffèrent des autres muscoïdés par l'adaptation de leur pièces buccales à l'aspiration du sang. Ils ont un mode de reproduction caractéristique qui les rapproche davantage des diptères hématophages pupipares (*Hippobosca*, *Melophagus*). On en a décrit trente-et-une espèces et sous-espèces. Leur aire de répartition, qui couvre environ 10 millions de km², se limite à l'Afrique subsaharienne, au nord des déserts de la Namibie et du Kalahari. Ils sont absents des îles situées à l'est du continent africain, sauf sur l'île d'Unguja au Zanzibar, où *G. austeni* était présente mais a été éradiquée (1). Quelques spécimens de *G. morsitans* et *G. fuscipes* ont été également dénombrés dans le sud-ouest de l'Arabie saoudite (2).

Les glossines sont longues et robustes ; leur couleur varie du brun au gris-brun mais sans jamais avoir un aspect métallique. Sans la trompe, elles ont de 6 à 16 mm de longueur. Le mâle est généralement plus petit que la femelle. Les ailes, hyalines à légèrement fumées, sont croisées sur l'abdomen (comme une paire de ciseaux fermés) et dépassent de l'extrémité de l'abdomen. Les pièces buccales sont longues et acérées ; elles sont situées à la base de la tête, elles pointent vers l'avant au repos et sont protégées par des palpes maxillaires de même longueur.

Les premières espèces (*G. longipalpis* and *G. palpalis*) ont été décrites en 1830, mais leur rôle dans la transmission de la trypanosomiase africaine n'a été reconnu qu'en 1895. Les trypanosomes qu'elles transmettent appartiennent à la section Salivaria et ont un cycle antérograde.

La classification du genre *Glossina* repose sur des caractéristiques morphologiques externes (par exemple, la couleur, la forme des antennes, la présence de poils sur les pleurons thoraciques) mais surtout sur l'aspect de l'armature génitale du mâle et de la femelle, sur la distribution géographique et sur certains aspects de nature bio-écologique (3). Le genre a été divisé en trois groupes d'espèces, qui sont maintenant considérés comme des sous-genres (voir le Tableau 4.1) :

Tableau 4.1
Espèces et sous-espèces de *Glossina*

Sous-genres	Espèces	Sous-espèces
<i>Nemorhina</i> (groupe palpalis)		
	<i>G. palpalis</i>	<i>G. p. gambiensis*</i>
		<i>G. p. palpalis*</i>
	<i>G. fuscipes</i>	<i>G. f. fuscipes*</i>
		<i>G. f. quanzensis*</i>
		<i>G. f. martinii</i>
	<i>G. pallicera</i>	<i>G. p. pallicera</i>
		<i>G. p. newsteadi</i>
	<i>G. caliginea</i>	
	<i>G. tachinoides</i>	
<i>Glossina</i> s. str. (groupe morsitans)		
	<i>G. morsitans</i>	<i>G. m. submorsitans</i>
		<i>G. m. morsitans*</i>
		<i>G. m. centralis*</i>
	<i>G. pallidipes*</i>	
	<i>G. swynnertoni*</i>	
	<i>G. longipalpis</i>	
	<i>G. austeni</i>	
<i>Austenina</i> (groupe fusca)		
	<i>G. fusca</i>	<i>G. f. fusca</i>
		<i>G. f. congolensis</i>
	<i>G. nigrofusca</i>	<i>G. n. nigrofusca</i>
		<i>G. n. hopkinsi</i>
	<i>G. medicorum</i>	
	<i>G. brevipalpis</i>	
	<i>G. hanningtoni</i>	
	<i>G. fuscipleuris</i>	
	<i>G. longipennis</i>	
	<i>G. schwetzi</i>	
	<i>G. tabaniformis</i>	
	<i>G. nashi</i>	
	<i>G. vanhoofi</i>	
	<i>G. frezili</i>	
	<i>G. severini</i>	

^aD'après la référence 4

* Principaux vecteurs de la maladie du sommeil

- sous-genre *Nemorhina* (Robineau-Desvoidy, 1830) (groupe palpalis)
 - espèce type : *G. (N.) palpalis* (Robineau-Desvoidy, 1830)
- sous-genre *Glossina* s. str. (sensu stricto) (Zumpt, 1935) (groupe morsitans)
 - espèce type : *G. (G.) longipalpis* (Wiedemann, 1830)
- sous-genre *Austenina* (Townsend, 1921) (groupe fusca)
 - espèce type : *G. (A.) brevipalpis* (Newstead, 1910).

Le regroupement des espèces du genre *Glossina* en trois sous-genres est justifié par des caractéristiques et une morphologie communes dues à des analogies bio-écologiques, voire génétiques. Ces caractéristiques communes sont récapitulées ci-dessous.

4.1.1 Sous-genre *Nemorhina*

Chez les espèces de taille moyenne (8-10 mm) ou réduite (6-8 mm), l'abdomen est gris-brun ou présente des marques sombres sur un fond clair grisâtre. Tous les segments du tarse des pattes postérieures portent des poils brun foncé ou noirs.

Presque toutes les espèces de ce sous-groupe sont présentes en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, du lac Victoria et du bassin du Tanganyika à la côte atlantique, dans la végétation située à proximité des étendues d'eau (forêts, petits îlots forestiers, forêts galeries, bois « sacrés », fourrés riverains, berges de lacs, mangroves, *niayes*), et on les qualifie aussi de « tsé-tsé riveraines ». Certaines d'entre elles colonisent les plantations de caféiers, de cacaoyers, de manguiers et de bananiers. En outre, il semble qu'en Côte d'Ivoire *G. palpalis* colonise les savanes humides envahies par *Chromolaena odorata* (herbe du Laos). *G. palpalis* et *G. fuscipes*, les principaux vecteurs de la maladie du sommeil sont de plus en plus observées dans des villes moyennes à grandes, comme Abidjan, Conakry, Kinshasa, Libreville et Brazzaville (5) où la transmission péri-urbaine de la maladie a été mise en évidence (6).

Les espèces de ce sous-genre sont les principaux vecteurs de la THA en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale. Elles prennent également une importance croissante en tant que vecteurs de la trypanosomose animale africaine en raison de la croissance démographique, car on a montré qu'elles étaient capables de s'adapter à la présence d'une forte densité humaine, contrairement aux glossines du groupe morsitans (7-9).

On a évoqué l'existence possible d'espèces cryptiques et proposé d'élever les sous-espèces au rang d'espèces, notamment en ce qui concerne *G. palpalis* s.l. (sensu lato) et *G. fuscipes* s.l., sur la base de différences morphologiques,

génétiques et géographiques ou encore de capacité vectorielle et d'une certaine stérilité chez les hybrides de sous-espèces (10,11). Cela étant, on ne voit pas très bien quels avantages – ou inconvénients- il y aurait à changer la classification actuelle. Comme les équipes de recherche qui s'intéressent à cette question sont peu nombreuses, il y a peu de chances que de grands changements interviennent dans les prochaines années, à moins que des outils novateurs fassent leur apparition et permettent de voir sous un jour nouveau les relations entre les espèces de tsé-tsé. La même remarque vaut pour les espèces du groupe morsitans (voir plus loin).

4.1.2 Sous-genre *Glossina* s. str.

Les mouches de cette espèce sont de taille moyenne (8-11 mm) et leur abdomen est généralement coloré avec des marques sombres sur un fond clair jaunâtre. Seuls les deux derniers segments du tarse des pattes postérieures sont couverts de poils noirs (sauf chez *G. austeni*).

Ces espèces sont moins confinées aux cours d'eau que celles du sous-genre *Nemorhina*, encore qu'elles puissent être abondantes dans ces lieux. On les rencontre principalement dans la savane boisée, dans les fourrés épais ou en forêt clairsemée et on les qualifie souvent de « tsé-tsé de savane ». Leur distribution est liée, notamment, à la présence d'animaux sauvages et de bétail. Les espèces de ce sous-genre sont des vecteurs très efficaces de la trypanosomose animale africaine et certaines, comme *G. swynnertoni*, *G. pallidipes* et *G. morsitans* s.l. interviennent dans la transmission de *T. b. rhodesiense*.

Comme dans le cas des espèces du groupe palpalis, le statut de sous-espèce a soulevé un certain nombre de questions, notamment en ce qui concerne *G. morsitans* s.l. et *G. swynnertoni* (ce point est examiné dans la référence 12), mais la classification n'a pas été modifiée jusqu'ici.

4.1.3 Sous-genre *Austenina*

Ces grandes mouches (11 à 16 mm) ont un abdomen de couleur brune plus ou moins uniforme. Le tarse des pattes postérieures est brun-noir, mais quelquefois seuls les deux derniers segments sont noirs.

Les espèces de ce sous-genre vivent en zone de forêt (forêt ombrophile, forêt ombrophile sempervirente, mosaïques de forêt et de savane, mosaïques littorales, forêts vestigiales, forêts galeries larges ou denses), sauf *G. longipennis* (savanes arides du Kenya et de Somalie) et *G. brevipalpis* (fourrés d'Afrique de l'Est et d'Afrique australe). L'intensification de l'activité humaine en forêt tend à les faire disparaître. Certaines de ces glossines sont d'excellents vecteurs de la trypanosomose animale, mais le bétail est peu nombreux là où elles se trouvent. Elles ne sont pas mises en cause en tant que vecteurs de la THA.

4.2 Appareil reproducteur

La formation et le développement de l'appareil reproducteur ainsi que la spermatogénèse ont lieu au cours de la période pupale. Lors de son éclosion, le mâle adulte possède son stock de spermatozoïdes qui n'est pas renouvelé au cours de son existence imaginaire. Cette caractéristique biologique est à la base des campagnes de lutte génétique consistant dans le lâcher de mâles stérilisés par irradiation (13).

Les glossines femelles sont larvipares et leur appareil reproducteur est adapté à ce mode de reproduction (viviparité adénotrophique). Il est composé d'un ovaire gauche et d'un ovaire droit, dotés chacun d'un ovariole interne et d'un ovariole externe et de deux courts oviductes qui se rejoignent en un oviducte commun, lequel conduit à la partie antéro-supérieure de l'utérus. Deux spermathèques (ou réceptacles de sperme) globuleux, de couleur brune et dotés chacun d'un conduit spermathéal émergent derrière l'oviducte commun au sommet de la papille utérine (14).

Les ovaires sont beaucoup plus gros que ceux des autres insectes ; ils sont dissymétriques et polytrophiques, chaque œuf ayant ses propres cellules nourricières. Chaque ovariole est composé d'un germarium (épithélium germinal) qui forme un follicule. Après des divisions synchrones, un ovocyte apparaît périodiquement dans le follicule avec ses cellules nourricières entourées par un épithélium folliculaire. Si la femelle vient juste d'éclore, les quatre ovarioles se trouvent à différents stades de développement et vont parvenir à maturité dans le même ordre : l'ovariole interne droit, puis l'ovariole interne gauche, ensuite l'ovariole externe droit et enfin l'ovariole externe gauche. Il ne peut jamais y avoir simultanément plus d'un follicule par ovariole. L'ovulation entraîne l'apparition d'une relique folliculaire, constituée de ce qui reste des cellules nourricières dégénérées et du tube folliculaire déchiré et tordu. La première ovulation a lieu autour du huitième ou du dixième jour de la vie imaginaire. Les ovulations suivantes se produisent tous les 9 à 10 jours, dans les premières heures qui suivent la ponte de la larve précédente. Cette ovulation régulière, selon une séquence prédéterminée, permet d'estimer l'âge physiologique d'une femelle, par dissection de ses organes génitaux, en examinant chaque ovariole par ordre de taille décroissante et en regroupant ces nombres en suivant la position spatiale des quatre ovarioles. Le nombre obtenu ajouté au nombre de reliques folliculaires donne l'âge de la femelle jusqu'à la septième ovulation, c'est-à-dire environ 80 jours.

Le follicule mûr est fertilisé par les spermatozoïdes provenant des spermathèques au moment où il pénètre dans l'utérus et le développement de l'embryon, qui dure environ 3 jours, conduit à la formation d'une larve du premier stade. À compter de ce stade, qui dure de 26 à 36 h, la glande utérine est active et la larve se nourrit de ses sécrétions. Elle mue ensuite pour passer au deuxième stade

larvaire. Celui-ci, qui possède des lobes respiratoires partiellement développés, va croître considérablement et distendre l'abdomen de la mère. Deux jours à deux jours et demi après la première mue, une nouvelle mue conduit au troisième stade larvaire, qui est plus gros, avec des lobes polypneustiques entièrement développés et qui devient noir à la fin de sa vie intra-utérine. La ponte de la larve mature a lieu 3 jours après la deuxième mue larvaire. L'ovulation suivante se produit 30 à 90 minutes plus tard, de sorte que l'utérus ne reste vide que pendant un très bref laps de temps ; dans une population de tsé-tsé, la plupart des femelles sont donc toujours porteuses d'une larve.

4.3 Reproduction

La principale caractéristique des glossines tient à leur mode de reproduction, qui ne s'observe que chez un petit nombre de diptères, regroupés sous la dénomination d'insectes pupipares (hippoboscidés, streblidés, nyctéribiidés). Les femelles de ce groupe possèdent une poche analogue à l'utérus des mammifères, dans laquelle elles conservent leur larve jusqu'à sa maturité. Au cours de sa vie intra-utérine, la larve est nourrie par les sécrétions de glandes lactifères reliées à l'utérus. Ainsi, l'absence d'œufs, un stade larvaire libre dans le milieu naturel et le fait que le développement de la pupa a lieu dans le sol, font que le stade imaginal constitue la seule phase du développement qu'il est possible de combattre directement. La seule différence entre les glossines et les insectes véritablement pupipares tient à la mobilité de la larve de la glossine, qui peut se mouvoir activement une fois expulsée de l'utérus, alors que la larve des autres insectes pupipares s'immobilise immédiatement pour la pupaison.

Lorsque l'imago émerge, ses organes génitaux sont déjà formés et l'accouplement puis la fécondation peuvent avoir lieu dans les heures qui suivent. Dans le milieu naturel, presque toutes les femelles sont fécondées dès qu'elles quittent le puparium. Les mâles peuvent s'accoupler environ 10 fois si les accouplements sont suffisamment espacés. L'accouplement est long (0,5 à 3 h) car pendant ce temps le mâle forme un spermatophore (une masse globuleuse et gélatineuse d'environ 500 µm contenant les spermatozoïdes) qu'il dépose au fond de l'utérus. La migration des spermatozoïdes vers les spermathèques commence immédiatement et se poursuit bien après que le mâle a quitté la femelle, qui va rejeter l'enveloppe vide du spermatophore quelques heures plus tard. Une insémination est généralement suffisante pour permettre à la femelle de produire des larves pendant plusieurs mois ; les spermatozoïdes peuvent survivre près de 200 jours dans les spermathèques. Certaines jeunes femelles peuvent accepter plusieurs accouplements pour remplir leurs spermathèques mais, dans des conditions expérimentales, seulement 0,7 % des femelles acceptent un accouplement au-delà du dixième jour.

La larve en liberté offre l'aspect d'un asticot blanchâtre de 5 à 8 mm de long ; elle est mobile et apode, avec un corps annelé divisé en 13 segments dont le dernier porte deux gros lobes respiratoires chitinisés de couleur noire (les lobes polypneustiques) qui sont caractéristiques du genre.

Chez les espèces riveraines, les sites de larviposition varient selon la saison : ils sont généralement situés à proximité d'une étendue d'eau pendant la saison sèche et à plus grande distance de l'eau pendant la saison des pluies. Ils suivent ou précèdent la montée et la baisse du niveau des cours d'eau. Les espèces de savane sont plus dispersées et plus difficiles à détecter ; elles sont d'autant plus dissimulées que la température est plus élevée. Pendant la saison sèche, les sites de larviposition se limitent aux endroits ombragés en retrait des rivières, aux troncs d'arbres et aux terriers de phacochères. Après être restée à l'état libre sur le sol pendant quelques minutes à 2 heures, la larve s'enfouit à quelques centimètres de profondeur, en général dans un sol argileux et sablonneux, toujours à l'ombre. La profondeur de cet enfouissement dépend de la structure, de la compacité, de la température et de l'humidité du sol. Généralement les pupes se trouvent à 2-8 cm de profondeur, mais pendant la saison des pluies, on en trouve quelques-unes en surface, sous des feuilles mortes. En zone de forêt, les pupes sont présentes à la base des stipes, des palmiers ou dans des troncs contenant de l'humus. Dans les zones de savane, on peut en trouver sous de grosses racines, dans des trous, des terriers, sous des troncs couchés, etc.

Le processus de métamorphose jusqu'au stade imaginal se déroule en totalité dans le puparium. Sa durée dépend de l'espèce, du sexe et des conditions climatiques, notamment des maximums et des minimums de température au niveau du sol. Les pupes ont besoin d'un sol suffisamment humide (plus de 60 %), mais elles meurent s'il y a inondation. La déforestation, les feux de brousse et la compacité du sol sont également des facteurs défavorables. Il peut également y avoir prédation. Dans les limites de température qui sont déterminantes pour la survie, la durée de pupaison augmente quand la température baisse (entre 20 jours pendant la saison chaude et 80 jours pendant la saison froide). À 25 °C, cette durée est de 25 à 30 jours, étant plus courte (de 2 à 3 jours) chez la femelle que chez le mâle. Pendant cette période, la pupe ne vit que sur les réserves de nourriture que la larve a constituée au cours de sa vie intra-utérine. Ce paramètre est crucial pour la lutte antivectorielle par épandage d'insecticides, notamment par voie aérienne, car les épandages successifs doivent avoir lieu au moment de l'émergence des imagos (15). Une fois la métamorphose achevée, la jeune mouche sort du puparium en découpant un opercule circulaire à son extrémité antérieure. Celui-ci saute alors comme un couvercle sous l'action combinée des extensions et des contractions du ptilinum et des mouvements de la tête et du thorax. Une fois que l'imago a émergé, le ptilinum se rétracte dans la tête. Les ailes se déploient, l'abdomen gonfle et la trompe s'allonge en position horizontale. La chitine

durcit et l'imago est en mesure de voler dans les quelques heures qui suivent son émergence. Son corps reste encore tendre (d'où le qualificatif « ténéral » pour désigner la mouche à ce stade, du latin tener : tendre) et sa vitalité dépend de ses réserves de graisse. L'imago prend son premier repas de sang quelques heures après avoir émergé pour développer sa musculature pendant la durée de cette phase d'immaturation : 7 jours chez le mâle et 10 jours chez la femelle.

4.4 Durée de vie et dynamique des populations

Les glossines sont des stratégies « k » typiques, avec des caractéristiques associées à une vie dans des conditions de densité proches de la capacité de soutien du milieu ; ce sont de vigoureuses compétitrices, occupant des niches surpeuplées et qui investissent dans un petit nombre de descendants ayant chacun une forte probabilité de survie jusqu'à l'âge adulte. La plupart des autres insectes produisent un grand nombre d'œufs, ont un taux de croissance élevé et exploitent des niches écologiques moins peuplées ; on les qualifie de stratégies « r » (16). En raison des soins maternels que la glossine femelle prodigue à chacune de ses larves, le taux de survie est élevé.

La durée de vie des tsé-tsé a été étudiée par des méthodes de capture-marquage et recapture, détermination de l'âge physiologique des femelles par dissection des ovaires, observation de l'abrasion du bord de fuite des ailes (méthode de l'usure alaire) et détermination de la teneur des yeux en ptéridines (17), car cette substance fluorescente s'accumule dans la tête de la mouche à mesure que celle-ci avance en âge. Il faut connaître la distribution par âge de la population de glossines avant d'entreprendre des opérations de lutte antivectorielle et en faire le suivi afin d'évaluer l'impact de ces opérations.

En général, les femelles vivent plus longtemps que les mâles. On a enregistré des survies de 12 mois au laboratoire, mais dans le milieu naturel, les mouches vivent rarement plus de 5 à 7 mois. La longévité varie en fonction de la saison : elle est optimale pendant la saison des pluies (4 à 5 mois), elle diminue lorsque le froid vient (3 à 4 mois) et elle est particulièrement brève en période de forte chaleur (1 à 2 mois). Les jeunes mouches sont plus sensibles que les adultes aux effets nocifs de la rudesse des conditions climatiques et malgré un *sex ratio* proche de 1 à la naissance, les femelles sont généralement plus nombreuses dans les populations en raison de leur plus grande longévité. La densité apparente des populations de tsé-tsé dépend de facteurs environnementaux biotiques et abiotiques ; elle varie beaucoup d'un lieu à l'autre et elle est principalement liée au taux d'éclosion des pupes et à la longévité des imagos, facteurs qui dépendent eux-mêmes des conditions climatiques et de la disponibilité des hôtes.

Dans les régions où les saisons sont marquées, comme en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, la densité apparente des espèces riveraines augmente assez rapidement au début de la saison des pluies et recule sensiblement à la mi-

saison en raison de l'effet destructeur des inondations sur les lieux où se trouvent les pupes et probablement aussi par suite de la présence de prédateurs et de parasites plus nombreux, l'importance de ces derniers étant très dépendante de la densité (18). Un deuxième pic de population se produit vers la fin de la saison des pluies, suivi d'un recul à l'arrivée de la saison sèche qui est dû au vieillissement des imagos et à la dispersion des hôtes. Le recul se poursuit au cours de la saison sèche et de la saison froide (en raison de l'allongement de la durée de la pupaison, d'un accroissement de la mortalité des pupes et de l'émergence de jeunes imagos dépourvus de réserves de graisse). La saison chaude provoque une diminution sensible de la densité des glossines due à l'apparition de températures élevées et à la réduction de l'humidité et de la couverture végétale qui entraînent une mortalité élevée chez les adultes et les pupes. La population recommence à croître à l'arrivée des premières pluies, la modération des températures améliorant la survie. En forêt et dans les zones pré-forestières, où la saison sèche est brève et pas trop prononcée, les variations sont moindres. La densité des espèces de savane augmente fortement avec les premières pluies et elle atteint son maximum au cours et surtout vers la fin de la saison des pluies ; elle diminue sensiblement pendant la saison sèche et la saison chaude. Les courbes de densité varient en fonction de la durée de la saison sèche.

4.5 Alimentation

Un mâle prend en moyenne un repas de sang tous les 3 jours, à intervalles variables. La femelle prend généralement trois repas de sang importants pendant la gestation : un premier repas immédiatement avant la mue intra-utérine entre le deuxième et le troisième stade larvaire, un deuxième à un moment variable au cours de la gestation et un troisième immédiatement après la larviposition. Quel que soit son sexe, une mouche qui vient juste d'éclore prend son premier repas 12 à 24 h plus tard. Ce premier repas est toujours moins copieux que les suivants. La prise du repas est l'un des moments les plus dangereux pour la mouche tsé-tsé car elle peut être tuée par les mouvements de défense de l'hôte. De plus, en raison de leur faible taux de reproduction, toute mortalité supplémentaire parmi les adultes fait peser une menace sur la population. Il n'est donc pas surprenant que les glossines aient tendance à piquer leurs hôtes en des endroits où elles ont moins de chances d'être atteintes par les mouvements de défense, par exemple sur la partie inférieure des pattes antérieures ou sur l'abdomen des bovins. Du fait de ce comportement, il a été proposé de limiter l'application d'insecticide à ces régions du corps des bovins, dans un souci d'améliorer le rapport coût-efficacité (19, 20).

Une fois que la mouche s'est posée sur son hôte (humain ou animal), elle abaisse sa trompe et l'insère dans le tissu cutané, les palpes maxillaires restant à l'horizontale. La peau est percée par de rapides mouvements alternatifs des

dents labellaires, ce qui provoque une blessure intra-tissulaire et la formation de micro-hématomes dans lesquels la salive est injectée depuis l'extrémité de l'hypopharynx. La salive évite la coagulation du sang, elle a un effet vasodilatateur et contient des trypanosomes infectieux si la mouche est porteuse d'une infection mature ; lorsqu'une glossine est porteuse d'une infection mature à *T. brucei*, les trypanosomes se trouvent dans ses glandes salivaires. Dans ce cas, un chancre d'inoculation peut apparaître à l'endroit de la piqûre. Le repas de sang est de durée variable, mais prend en général de 20 à 30 secondes. La quantité de sang ingérée dépend de l'espèce, du sexe et du stade nutritionnel de la mouche (en particulier de ses réserves de graisse). Plus la mouche est affamée et déshydratée, plus elle va pomper de sang. Juste après le repas, elle élimine l'excès d'eau par voie anale sous la forme d'une grosse goutte claire qui contient des trypanosomes si la mouche est infectée. Lorsque la mouche est à jeun, son abdomen est aplati et le jabot ne contient qu'une petite bulle d'air. Pendant le repas de sang, l'abdomen gonfle lorsque le jabot se remplit et il devient rouge vif par transparence. Le jabot commence à se vider dans les 5 à 10 minutes qui suivent la fin du repas. De vigoureuses pulsations poussent le sang vers le proventricule qui le dirige vers l'intestin où a lieu la digestion. Le sang progresse à travers l'espace endopéritrophique et prend une coloration noire sous l'action des enzymes protéolytiques sécrétées par l'épithélium intestinal. L'eau est absorbée par les cellules intestinales en moins de 3h et le reste du repas de sang chemine par les segments médian et postérieur de l'intestin moyen où il devient visqueux et semi-solide. La digestion prend donc 24 à 72h pour arriver à son terme. Les déchets digestifs sont évacués par l'anus sous la forme d'une pâte semi-liquide de couleur brun foncé. La durée du cycle trophique (intervalle entre deux repas consécutifs) dépend des conditions climatiques locales, de la présence d'hôtes disponibles, du stade physiologique (en particulier chez la femelle) et de l'activité de la mouche. Le taux de survie est minimal pendant la saison chaude (faibles réserves de graisse, conditions climatiques défavorables) et maximal pendant la saison des pluies (importantes réserves de graisse, bonnes conditions climatiques). Le cycle trophique est de 2 à 4 jours et dépend de l'espèce et du sexe, mais il peut passer à 8-10 jours lorsque les conditions environnementales sont favorables. Les femelles adultes qui ont subi un stress nutritionnel dû à un seul repas par semaine produisent des pupes dont le poids est sensiblement plus faible et leurs descendants ont une teneur en graisse et une moindre expression de base des gènes codant pour des immunopeptides antimicrobiens. En outre, lors d'infections expérimentales, on a constaté que les mouches ténéales émergentes étaient nettement plus sensibles à une infection par *T. congolense* ou *T. b. brucei* que celles qui descendaient de femelles adultes non affamées (21).

4.6 Distribution géographique des principales espèces vectrices

Toutes les espèces de glossines sont des vecteurs cycliques potentiels des trypanosomes ; toutefois, seules quelques-unes d'entre elles sont des vecteurs importants des trypanosomes infectieux pour l'Homme et les animaux en raison des particularités de leur aire d'extension et de leur comportement. La transmission des trypanosomes infectieux pour l'Homme se fait principalement à l'occasion de contacts étroits. En Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, les espèces riveraines sont donc les plus importants vecteurs des trypanosomes infectant l'Homme. *T. b. gambiense* est transmis par les espèces du sous-genre *Nemorhina* : principalement *G. fuscipes fuscipes*, *G. f. quanzensis*, *G. palpalis gambiensis* et *G. p. palpalis*. En Afrique de l'Est, *T. b. rhodesiense* est principalement transmis par les espèces de savane appartenant au sous-genre *Glossina* s.tr. et également par *G. fuscipes* (du sous-genre *Nemorhina*) au Kenya et en Ouganda.

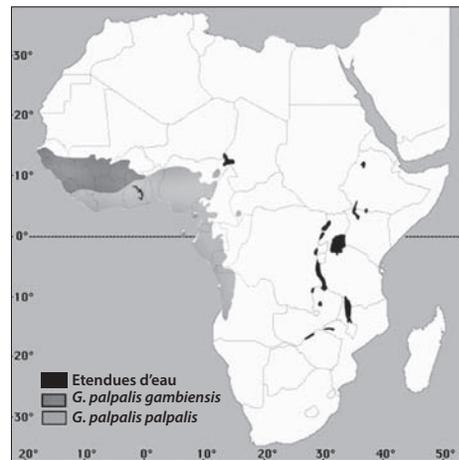
Inversement, presque toutes les espèces de tsé-tsé sont infectées par des trypanosomes infectieux pour les animaux, mais ce sont les espèces de savane qui sont les principaux vecteurs de la trypanosomose du bétail. Toutes les espèces peuvent donc être infectées par des trypanosomes, mais seules quelques-unes seront des vecteurs de la maladie. En outre, le rôle des tsé-tsé du sous-genre *Glossina* se trouve réduit du fait que le développement humain fragmente de plus en plus leur habitat et en Afrique de l'Ouest, elles sont remplacées par les espèces riveraines (8,22). C'est ainsi par exemple, que *G. morsitans submorsitans* est remplacée, en tant que vecteur de la *nagana*, par *G. p. gambiensis* et *G. tachinoides*. Les espèces du groupe fusca sont également en voie de disparition par suite de la dégradation de la forêt due à la pression humaine, comme c'est le cas par exemple en Côte d'Ivoire, et elles sont remplacées par les très dangereux vecteurs de l'espèce *G. palpalis*.

4.6.1 Espèces vectrices du sous-genre *Nemorhina*

(a) *Glossina palpalis*

L'aire de répartition des deux sous-espèces *G. p. gambiensis* et *G. p. palpalis* longe la côte atlantique du Sénégal à l'Angola (Figure 4.1). *G. p. gambiensis* est présente dans la végétation riveraine (forêts galeries des réseaux hydrographiques en savane sèche et

Figure 4.1
Distribution géographique des sous-espèces de *Glossina palpalis*



D'après la référence 24

humide, écotypes guinéen et soudano-guinéen) du Sénégal au Bénin, alors que *G. p. palpalis* prédomine dans les forêts dégradées de la région qui s'étend de la côte à la zone de forêt ombrophile et à la zone de transition entre la savane et la forêt (23), y compris dans des habitats péri-domestiques depuis le sud de la Côte d'Ivoire jusqu'en Angola. Les deux sous-espèces sont présentes dans les mangroves le long de la côte atlantique.

Les principaux habitats de *Glossina palpalis* spp. sont les suivants :

- végétation dense des forêts galeries où les lits des rivières en savane sont propres ;
- plantations de cacaoyers et de caféiers en zone de forêt ;
- *niayes*, dépressions humides où existe une végétation dense accompagnée de palmiers à huile dans le nord-ouest du Sénégal ;
- vergers de manguiers et haies de salane (*Euphorbia balsamifera*);
- zones aux alentours d'établissements humains en secteur forestier, avec de fortes densités suscitées par la présence d'élevages de porcs ;
- villes moyennes à grandes possédant la végétation et les hôtes appropriés (parcs zoologiques et vestiges de forêt dans les principales villes africaines comme Abidjan, Conakry ou Kinshasa ;
- mangroves situées le long de la côte atlantique.

On pense que les deux sous-espèces sont les vecteurs responsables de 100 % des cas d'infection à *T. b. gambiense* en Afrique de l'Ouest ; elles comptent également parmi les vecteurs les plus importants de la trypanosomose animale.

(b) *Glossina fuscipes*

Les trois sous-espèces, *G. f. fuscipes*, *G. f. martini* et *G. f. quanzensis* sont présentes au Congo et dans les bassins avoisinants (entre le 8^{ième}-9^{ième} parallèle au nord et le 10^{ième}-12^{ième} parallèle au sud), du Cameroun et du Tchad aux lacs Victoria et Tanganyika (figure 4.2). Dans cette région, elles vivent dans des habitats riverains ou lacustres situés en zone de mosaïque forêt-savane. Ce sont d'importants vecteurs de la THA en Afrique centrale ainsi que dans certains pays d'Afrique de l'Est (Ouganda, Kenya, Soudan du Sud). Ainsi, *G. fuscipes* s.l. est le vecteur responsable d'au moins 80 % des cas notifiés de THA). Les glossines de cette espèce peuvent également transmettre la trypanosomose animale.

4.6.2 Espèces vectrices du sous-genre *Glossina* s. str.

(a) *Glossina morsitans*

Deux sous-espèces, *G. morsitans morsitans* et *G. m. centralis*, sont présentes dans les savanes boisées d'Afrique de l'Est et d'Afrique centrale, notamment dans les forêts de *miombo* (où *Julbernardia* et *Brachystegia* sont les espèces végétales prédominantes) ou de mopane (zone de bois clairsemés de *Colophospermum mopane*) où elles peuvent constituer des vecteurs de *T. b. rhodesiense* (Figure 4.3). L'autre sous-espèce, *G. m. submorsitans*, vit dans divers écotypes de savane boisée ainsi que dans des forêts clairsemées d'*Isoberlinia doka* en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale. Cette espèce est très sensible à la croissance de la population humaine et elle disparaît quand cette population augmente. Au Burkina Faso par exemple, *G. m. submorsitans* a disparu de la majeure partie du pays et ne subsiste que dans des zones protégées où la faune sauvage est encore présente, comme les parcs nationaux.

(b) *Glossina pallidipes*

L'aire de répartition de *G. pallidipes* est fragmentée et s'étend de l'Éthiopie au Mozambique (Figure 4.4). Elle est communément sympatrique avec *G. m. morsitans*, par exemple dans les bois de mopane de Zambie et du Zimbabwe (25). *G. pallidipes* est capable de transmettre *T. b. rhodesiense*.

(c) *Glossina swynnertoni*

Cette espèce vit en savane ouverte. Son aire de répartition se limite au sud du Kenya et au nord de la République unie de Tanzanie (Figure 4.5), où on la soupçonne d'être le principal vecteur de *T. b. rhodesiense*, en particulier dans les parcs animaliers nationaux. Ces espèces sont également d'excellents vecteurs de trypanosomes infectieux pour les animaux.

4.6.3 Espèces vectrices du sous-genre *Austenina*

La plupart de ces espèces se rencontrent dans des forêts épaisses, principalement en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale ; toutefois, *G. medicorum* vit dans les forêts galeries des savanes boisées d'Afrique de l'Ouest, *G. brevipalpis* dans les fourrés épais arrosés par la pluie d'Afrique de l'Est et *G. longipennis* dans des zones très arides (buissons épineux) ou parfois dans d'épais fourrés en bordure d'étendues d'eau, du sud de l'Éthiopie et de la Somalie jusqu'au Mozambique et dans la partie nord de l'Afrique du Sud.

Les tsé-tsé qui appartiennent à ce sous-genre ne sont pas vectrices de la THA. Elles sont par contre des vecteurs très efficaces de trypanosomes infectieux pour les animaux, mais leur importance est amoindrie par le fait que leur habitat est souvent éloigné des pâturages.

4.7 Les glossines dans leur environnement naturel

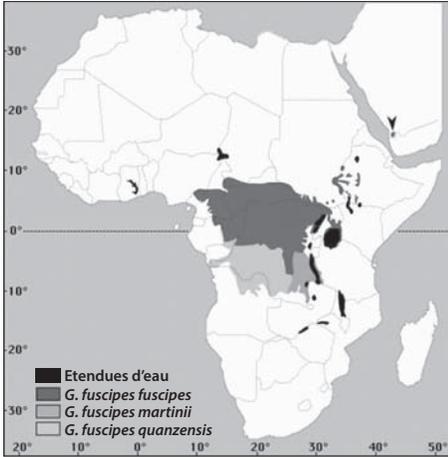
4.7.1 Principaux habitats

Pour vivre, les glossines ont besoin des conditions particulières de température et d'humidité que l'on rencontre uniquement dans les régions tropicales. Cet éco-climat correspond à celui de zones boisées où la pluviométrie est supérieure à 600 mm par an. Les conditions hygrométriques optimales correspondent en moyenne à une humidité relative comprise entre 50 et 60 % pour les espèces de savane et entre 65 et 85 % pour les espèces riveraines et forestières. Sur le plan thermique, la valeur optimale est d'environ 25 °C pour toutes les espèces. D'une façon générale, pupes et imagos souffrent dès que la température dépasse 36 °C et meurent si elle dépasse 38–40 °C. Les imagos sont paralysés par le froid et les pupes ne peuvent pas se développer lorsque la température est inférieure à 16 °C. Les climats chauds et secs (de type sahélien ou sub-saharien) et les climats froids avec des températures annuelles moyennes inférieures à 20 °C (hauts plateaux et Afrique australe) sont incompatibles avec les besoins des imagos et ils ne permettent pas aux stades pré-imaginaux de parvenir au stade adulte. On a avancé que le changement climatique, et notamment l'augmentation de la température, dans ces régions de hauts plateaux et d'Afrique australe pourrait se traduire à l'avenir par une invasion de mouches tsé-tsé à la recherche de nouveaux habitats (26). Inversement, au Burkina Faso, l'aire de répartition des glossines a diminué de 70 000 km² à partir de sa limite nord depuis 1949, à la fois à cause de la sécheresse et de la croissance de la population humaine (27).

Les glossines sont donc très liées à la végétation, qui constitue pour elles un écran protecteur contre le rayonnement solaire et l'effet desséchant du vent, écran lui-même tributaire de la présence d'eaux de surface ou d'eaux souterraines qui accroissent l'humidité de l'atmosphère et des sols. La nature et la densité de la canopée et du sous-bois influent sur la température, l'humidité, la luminosité, la possibilité de voler aisément et la présence d'animaux qui constituent les hôtes sur lesquels les mouches tsé-tsé se nourrissent. C'est l'abondance, la disponibilité et l'attractivité des hôtes qui déterminent la persistance et la densité des populations de glossines. Aussi, certains types de végétation constituent les habitats que les glossines colonisent tout au long de l'année ou pour une saison seulement. C'est en se basant sur l'attraction des mouches pour ces conditions particulières (humidité déterminée par la végétation et hôtes disponibles) qu'ont été menées les premières opérations de lutte antivectorielle, qui consistaient à éliminer les animaux sauvages et à détruire les habitats (28). Ces méthodes n'ont plus cours actuellement car elles sont dommageables pour l'écosystème en général.

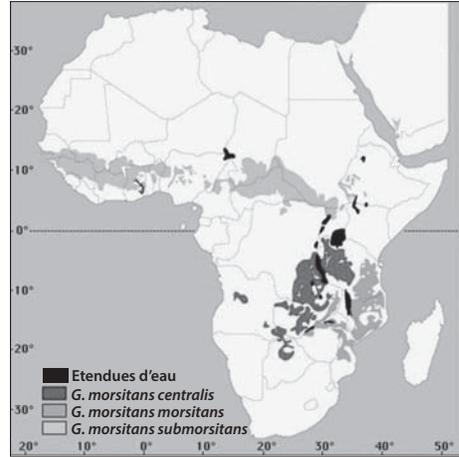
Les espèces des sous-genres *Nemorhina* et *Austenina* qui, en règle générale ont besoin d'une humidité relative plus élevée, sont dépendantes des végétaux ligneux qui peuplent les forêts galeries ou les grandes forêts. Celles qui

Figure 4.2
Distribution géographique des sous-espèces de *Glossina fuscipes*



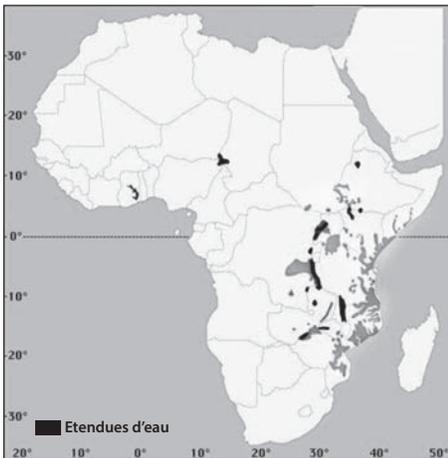
D'après la référence 24

Figure 4.3
Distribution géographique des sous-espèces de *Glossina morsitans*



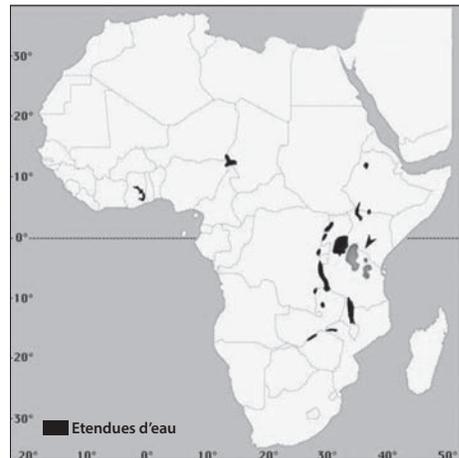
D'après la référence 24

Figure 4.4
Distribution géographique de *Glossina pallidipes*



D'après la référence 24

Figure 4.5
Distribution géographique de *Glossina swynnertoni*



D'après la référence 24

appartiennent au sous-genre *Glossina* s.str. , qui sont plus xérophiles, se dispersent largement dans les savanes boisées au cours de la saison des pluies, mais se rapprochent de la végétation proche de l'eau lors de la saison sèche. À l'intérieur de ces habitats, les mouches choisissent les endroits où le microclimat leur est le plus favorable. Auprès de ces associations végétales, généralement situées à la frontière entre deux types de végétation, dont au moins un est constitué de bois, elles trouvent des lieux de repos, de reproduction et de chasse.

4.7.2 Déplacements

La vie quotidienne d'une mouche tsé-tsé se divise en deux périodes d'inégale durée : une période de repos et une période de vol actif. Cette dernière est toujours brève et consacrée à la recherche de nourriture, de lieux de repos favorables ou de sites de larviposition dans le cas des femelles et à la recherche de jeunes femelles dans le cas des mâles. Le vol se déroule généralement à faible hauteur (environ 0,5 m) et à grande vitesse (jusqu'à 25 km/h). Ces déplacements durent de quelques secondes à quelques minutes de suite, sous la forme d'une succession de petits sauts. Cela résulte certainement du métabolisme de ces mouches qui repose sur la proline, un acide aminé. Au cours d'une journée, les mâles volent pendant environ 30 à 50 minutes tandis que les femelles ne se déplacent que pendant quelques minutes, ce qui explique que l'usure du bord de fuite des ailes soit sensiblement différente entre les deux sexes (on s'en sert pour évaluer l'âge moyen d'une population).

4.7.3 Recherche d'hôtes

Les déplacements d'une glossine pour trouver un hôte sont la résultante de mécanismes complexes et de facteurs divers, dont certains sont propres à l'insecte (espèce, sexe, âge, gravidité et état nutritionnel) et d'autres propres à l'hôte. Les organes visuels et olfactifs des mouches les aident à trouver un hôte convenable et des systèmes basés sur l'attractivité visuelle et/ou olfactive sont d'ailleurs largement utilisés pour les capturer (29,30). Les bouffées odorantes émises par l'hôte viennent stimuler les poils chimio-sensibles des antennes et la mouche suit la trace odorante qui fluctue selon la direction et la vitesse du vent en se plaçant contre celui-ci ; elle détecte les odeurs produites par les sécrétions cutanées, les matières fécales, l'urine (divers dérivés phénoliques), le dioxyde de carbone et les substances odorantes présentes dans l'haleine de l'hôte (acétone, octénol). Sur de courtes distances (10 à 15 m), ce sont les facteurs visuels qui prennent le dessus : forme, taille, mouvement, contraste, et surtout la couleur et la réflectivité dans l'ultraviolet. On a observé d'importantes différences sur le plan olfactif et visuel entre les glossines des sous-genres *Nemorhina* et *Glossina* : les espèces du sous-genre *Glossina* semblent réagir davantage aux stimuli olfactifs que celle du sous-genre *Nemorhina*, ces dernières comptant davantage sur la vision. On a longtemps pensé que les glossines étaient

attirées par la vision de grandes structures horizontales et oblongues, mais on a montré depuis que *G. p. palpalis* est plus attirée par les formes verticales et que plusieurs espèces du sous-genre *Nemorhina* réagissent très fortement aux petits écrans. Ces observations ouvrent de nouvelles perspectives à la mise au point de dispositifs de lutte économiques utilisant des pièges ou des écrans imprégnés d'insecticides (31–33).

4.7.4 Préférences trophiques

Les préférences trophiques des glossines ne reposent apparemment pas sur la valeur nutritionnelle du sang de leurs hôtes car on a observé que certaines espèces de savane (*G. m. morsitans*, *G. m. centralis*, *G. m. submorsitans*) se nourrissent de préférence sur des suidés (phacochère et potamochère), alors que d'autres espèces (*G. pallidipes*, *G. longipalpis*) se nourrissent parfois exclusivement sur des bovidés (buffle, guib harnaché et autres antilopes) ou sur des hippopotames dans certaines régions. Lorsque phacochères et antilopes disparaissent d'une région où il n'y a pas de bétail, les glossines de savane se raréfient. Les espèces du sous-genre *Nemorhina* sont supposées être plus opportunistes et peuvent s'adapter en fonction de la disponibilité des hôtes locaux, y compris l'Homme, ce qui entraîne un certain nombre de conséquences sur le plan épidémiologique, notamment en ce qui concerne la THA. Ainsi, en Côte d'Ivoire, *G. palpalis* se nourrit principalement sur les humains en l'absence de porcs, mais prend 75 % de ses repas de sang sur ces animaux lorsque ceux-ci sont abondants. Pendant la saison chaude, lorsque les hommes, les petites antilopes et *G. palpalis* se rapprochent des étendues d'eau, cette mouche prend 40 % de ses repas de sang sur le guib harnaché et 35 à 55 % sur des hôtes humains. Pendant la saison froide, elle se nourrit principalement sur des reptiles. En République centrafricaine, *G. f. fuscipes* prélève jusqu'à 83 % de ses repas de sang sur des reptiles pendant la saison sèche (varans, crocodiles). Les populations de glossines riveraines (*G. palpalis*, *G. fuscipes*, *G. tachinoides*) dont les habitats se situent aux alentours des villages en zone humide peuvent se nourrir exclusivement sur les porcs élevés par les villageois. En beaucoup de lieux d'Afrique de l'Ouest, des espèces riveraines comme *G. palpalis gambiensis* ou *G. tachinoides* se nourrissent visiblement sur des reptiles tels que varans, crocodiles et serpents.

Certains animaux sauvages (cobe, zèbre, gnou, oryx) communément présents dans les habitats des glossines sont rarement piqués par les mouches, peut-être parce qu'ils sont d'une couleur moins attractive (le zèbre, par exemple) ou que leur peau contient des substances répulsive, comme on l'a récemment montré dans le cas du cobe onctueux (34).

Les glossines piquent l'Homme, puisque ce dernier contracte la maladie du sommeil ; toutefois on sait depuis longtemps que l'odeur humaine repousse les tsé-tsé du groupe *morsitans* (35). Dans les régions où sévit la THA à *T. b.*

rhodesiense, on commence à rechercher pour quelles raisons les glossines piquent l'Homme malgré cet effet répulsif (25). En Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, où *T. b. gambiense* est transmis par *G. fuscipes* et *G. palpalis*, ces vecteurs sont attirés par l'odeur humaine (36). Cette observation a conduit à imaginer, pour les attirer, des dispositifs plus verticaux simulant la stature humaine (33) comme le piège biconique ou le piège Vavoua, alors que ceux que l'on a mis au point pour les mouches du groupe morsitans sont ordinairement horizontaux et simulent donc les ongulés (voir section 4.11 et suivantes).

4.7.5 Cycles d'activité

Les mouches tsé-tsé ne sont actives que quelques minutes par jour et seulement lorsque les conditions climatiques sont favorables. La plupart des espèces ont une activité exclusivement diurne, encore que certaines autres appartenant au sous-genre *Austenina* sont actives à la tombée de la nuit et parfois même durant la nuit. Dans les zones de savane et pendant la saison chaude, les glossines sont particulièrement actives le matin puis à nouveau en fin d'après-midi (37,38). Elles ne quittent pas leurs lieux de repos pendant les heures les plus chaudes de la journée et présentent un phototactisme positif aux températures inférieures à 32 °C ; au-delà de cette température, il devient négatif. À 35 °C, elles sont au repos. Elles sont moins actives lorsqu'il pleut ou que le vent souffle. Pendant la saison froide, elles ne s'activent qu'en fin de matinée et aux heures chaudes de l'après-midi. Pendant la saison des pluies, leur activité se répartit plus uniformément sur la journée. Les espèces qui peuplent les forêts galeries ont généralement un cycle d'activité similaire : bimodal pendant la saison chaude, très nettement unimodal pendant la saison froide et uniforme durant la saison des pluies. En zone de forêt où les variations climatiques sont plus uniformes, l'activité l'est également. La faim stimule l'activité : plus la mouche est affamée plus elle réagit facilement aux stimuli visuels et olfactifs. Les femelles ont un pic d'activité le premier jour du cycle de gestation, juste après la larviposition et les jours 6-7 de la gestation, au cours du passage du deuxième au troisième stade larvaire.

4.7.6 Dispersion

Les déplacements en vol se font généralement sur de courtes distances. Les espèces riveraines se dispersent plutôt de façon linéaire, en allant et en revenant le long des rives des cours d'eau, soit vers l'amont, soit vers l'aval, sur de courtes distances (200 à 300 m). Pendant la saison sèche, elles se déplacent longitudinalement dans les galeries (39). Pendant la saison des pluies, les glossines peuvent voler de la végétation riveraine à la savane voisine et sont capables de passer d'un bassin hydrographique au bassin voisin. Au cours de la saison chaude, certains individus peuvent voler sur de grandes distances le long des rivières (17 km en 3 jours pour *G. tachinoides*, 22 km en 5 jours pour *G. p. gambiensis*). Les espèces savaniques volent davantage au hasard, généralement sur de courtes distances (de 175 m par

jour pour *G. pallidipes* au Kenya à moins de 1 km pour *G. m. submorsitans*) (40). Au début de la saison des pluies cependant, des vagues successives de dispersion impliquant un nombre important de mouches peuvent se produire. C'est ainsi que des zones nettoyées peuvent être recolonisées par *G. m. submorsitans* au rythme de 5 à 15 km par an et par *G. palpalis* à raison de 3 à 10 km par an (41). Les glossines peuvent suivre les troupeaux de bestiaux, les humains ou encore être transportées passivement sur de grandes distances par des véhicules, des bateaux ou des trains, ce qui constitue une source de ré-invasion et de dispersion des trypanosomes.

4.7.7 Lieux de repos

La connaissance des lieux de repos diurnes des glossines permet de les combattre efficacement par des épandages sélectifs d'insecticides au niveau du sol (39,42). Ces lieux se caractérisent par une température, un degré d'humidité et un éclaircissement qui se situent dans les limites les plus favorables, avec des valeurs qui sont très différentes (microclimat) de celles des conditions ambiantes (macroclimat). Les mouches se reposent pendant la plus grande partie de la journée, généralement près du sol, sur les parties ligneuses vivantes de la végétation. Aux petites heures du matin, elles optent pour la face ensoleillée des plantes, mais dès que la température monte, un phototactisme négatif les amène à se réfugier vers les endroits ombrés de leur habitat, comme la face inférieure des branches ou des broussailles, les trous d'arbres et les accidents ombragés du terrain ou encore sous les grosses racines. Ce sont des endroits où la température est souvent de 8 à 10 °C plus basse que la température ambiante. Elles ont une préférence pour les troncs ou les branches de diamètre supérieur à 20–30 cm (*G. tachinoides*, *G. morsitans*) ou de moins de 10 cm (*G. p. gambiensis*). La hauteur des lieux de repos est étroitement liée à la température : dès que la température ambiante augmente, les glossines se rapprochent du sol. Les lieux de repos sont plus proches du sol au cours de la journée que pendant la nuit et pendant la saison chaude et la saison sèche que durant la saison humide. Lorsque les températures sont basses, les lieux de repos sont à moins de 3 m de hauteur et à moins de 50 cm pendant la saison chaude : 90 % de *G. tachinoides* par exemple, se reposent à moins de 20 cm du sol pendant cette saison (42). De même, la distribution transversale des lieux de repos dans une galerie dépend aussi de la température. Les mouches se regroupent à proximité des cours d'eau pendant la saison chaude : environ 60 % de *G. p. gambiensis* se concentrent près des rivières en cours de journée, dans une bande de végétation de moins de 1 m de large. Dans les régions soudano-guinéennes, 90 % des mouches sont situées dans un secteur étroit de la galerie qui représente environ le seizième de sa largeur. À la tombée de la nuit, les mouches quittent leur lieux de repos diurnes et montent apparemment dans la végétation au sommet du couvert végétal vers 2,5 – 6 m de hauteur, mais parfois aussi jusqu'à 10 m. Ces lieux de repos nocturnes sont les cibles principales des traitements aériens séquentiels, qui ont généralement lieu la nuit.

4.8 Génétique des populations et morphométrie géométrique

L'analyse de la génétique des mouches tsé-tsé aux fins de la lutte antivectorielle, a, entre autres, pour objectif de déterminer les échanges de gènes entre populations de manière à évaluer l'isolement de telle ou telle population, ce qui a des conséquences directes pour la conception et la mise en œuvre des mesures de lutte (ce point est examiné dans la référence 43).

En Afrique de l'Ouest et de l'Est, dans des zones de pénétration humaine, des études récentes utilisant des méthodes de télédétection ont révélé que les populations de glossines sont fragmentées et dans certains cas, isolées (44,45). La mise en évidence de tels « îlots biologiques » par évaluation de leur isolement génétique facilitera sans aucun doute le ciblage de ces populations en vue de les tenir durablement en échec et éventuellement, de les éradiquer. Il faut toutefois commencer par identifier et caractériser ces populations. Les techniques moléculaires et morphométriques modernes (46) devraient apparemment permettre d'identifier les niveaux de sous-structuration de la population de glossines vectrices. Des études utilisant l'ADN microsatellite comme marqueur et portant également sur la morphométrie géométrique des ailes ont montré qu'une population de *G. palpalis gambiensis* vivant sur les îles Loos près de Conakry (Guinée) était isolée de deux autres populations habitant une mangrove voisine (47), et au Sénégal on a aussi montré qu'une population de *G. p. gambiensis* vivant dans la région de Niayes était génétiquement isolée de celles de la zone à glossines la plus proche, située à 70 km au sud (48,49). Dans ces deux cas, c'est l'éradication qui est l'objectif des opérations de lutte antivectorielle actuellement en cours. Inversement, les populations de *G. p. palpalis* d'Abidjan ne sont pas isolées les unes des autres et doivent être considérées comme une seule unité panmictique (50). L'importance des études génétiques préalables aux opérations de lutte est maintenant largement admise, notamment (mais pas seulement) lorsque l'objectif visé est d'éradiquer les glossines, dans le cadre d'une gestion intégrée des nuisibles étendue à toute une zone (51). C'est ce qui se passe dans les zones visées par les projets de la campagne panafricaine d'éradication de la mouche tsé-tsé et de la trypanosomiase.

4.9 Génomique de la mouche tsé-tsé

Un consortium international, l'Initiative internationale pour la génomique de *Glossina*, qui rassemble des scientifiques travaillant dans des laboratoires de recherche s'occupant notamment de séquençage tant dans les pays du nord que dans ceux du sud, a été créé par le Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) en vue d'entreprendre le séquençage du génome des tsé-tsé car on a reconnu que la connaissance de la séquence complète de ce génome représenterait une contribution importante à la lutte antivectorielle actuelle et future et permettrait

d'en reconstituer le fondement scientifique. On pense que la séquence annotée complète de ce génome sera disponible fin 2013.

Ce projet a déjà permis de séquencer et d'analyser plus de 80 000 marqueurs de séquence exprimée correspondant à divers tissus (intestin moyen, glandes salivaires, corps gras) de *G. morsitans* et *G. palpalis*. La comparaison de ces séquences avec celles d'autres organismes a permis d'identifier de nombreux gènes de glossines, dont la plupart correspondent à ceux des drosophiles. On pense que l'accumulation de connaissances au sujet de ces gènes et de leurs produits, en particulier les gènes supposés régir l'immunité et ceux qui interviennent dans les voies physiologiques susceptibles de constituer des cibles pour la lutte antivectorielle, permettra de mieux comprendre les interactions entre la mouche et les trypanosomes et d'élaborer de nouvelles méthodes de lutte mettant en jeu la manipulation génétique de la mouche ou de ses symbiontes.

4.10 Les glossines en tant que vecteurs cycliques

Comme les glossines sont les seuls vecteurs cycliques des trypanosomes africains, leur implication dans l'épidémiologie de la trypanosomiase humaine en Afrique est évidente. La transmission verticale de *T. b. gambiense* est d'ailleurs observée depuis 1933 (ce point est examiné dans la référence 52).

La transmission cyclique des trypanosomes par les glossines est un phénomène extrêmement complexe, en particulier dans le cas de *T. b. gambiense* et de *T. b. rhodesiense* dont le cycle évolutif chez la mouche dure environ 25 jours. De nombreux facteurs influent sur la sensibilité des mouches tsé-tsé à l'infection par les trypanosomes, notamment la longue co-évolution entre les tsé-tsé, les parasites et les symbiontes présents chez cet insecte. Dans chaque espèce de glossine se trouvent plusieurs symbiontes, ce qui peut donner la possibilité de réduire la compétence vectorielle de ces mouches (voir l'analyse qui figure à la référence 53). On a aussi identifié dans l'intestin moyen des glossines d'autres bactéries susceptibles de jouer un rôle additionnel dans les interactions entre le trypanosome et la mouche (54). La connaissance de ces facteurs et de leurs mécanismes reste sommaire et ce point ne sera pas abordé ici ; d'ailleurs des mises au point récentes ont été publiées ailleurs (voir la référence 55). Bien que plusieurs modèles aient été proposés pour décrire la transmission de *T. brucei* sur le terrain (voir par exemple les références 56 et 57), il y a, dans la transmission cyclique de la maladie du sommeil, deux points qui restent obscurs :

- Le taux d'infection par *T. b. gambiense* et *T. b. rhodesiense* des mouches matures sur le terrain (c'est-à-dire des mouches qui hébergent des trypanosomes dans leurs glandes salivaires et peuvent donc les transmettre) est généralement compris entre 1/100 et 1/1000, même lorsqu'on utilise les moyens les plus sensibles pour détecter les trypanosomes (voir la référence 58 pour *T. b. gambiense* et la référence 59 pour *T. b. rhodesiense*) et que l'on opère dans

les foyers de maladie du sommeil les plus actifs. Cela porte à croire que ces trypanosomes (au moins *T. b. gambiense*) seraient rarement transmis à un hôte humain s'il n'existait pas des mécanismes évolutifs supplémentaires, tels que la manipulation du vecteur (voir par exemple la référence 60). Voilà qui explique certainement pourquoi aucun des modèles proposés pour décrire la transmission de *T. b. gambiense* – et dont certains sont tout à fait valables sur le plan biologique – (56,57), ne fournit une explication satisfaisante du phénomène.

- La nature focale de la THA à *T. b. gambiense* n'a jamais été élucidée non plus et par conséquent, elle n'a été prise en compte dans aucun des modèles mathématiques. Ainsi, tous les lieux où sévit la maladie comportent des limites spatiales tout à fait claires au-delà desquelles la maladie n'est pas présente. C'est cet espace limité que l'on qualifie de « foyer » ; cela étant, on ne s'explique pas pourquoi ces foyers existent et c'est un point qui n'a pas donné lieu à des investigations satisfaisantes.

4.11 Stratégies de lutte antivectorielle

La transmission de la trypanosomiase nécessite l'interaction de trois organismes : un mammifère hôte, humain ou animal, qui est la victime de la maladie mais qui peut aussi jouer le rôle de réservoir ; l'insecte vecteur et ses symbiotes qui transmet le parasite et joue également le rôle de réservoir, étant donné qu'il reste infecté pendant toute son existence ; enfin, le parasite pathogène, à savoir le trypanosome, qui est l'agent étiologique de la maladie. Les glossines constituent le lien entre le parasite et le mammifère hôte et toute réduction de leur nombre devrait réduire sensiblement la transmission et par conséquent permettre de juguler durablement la maladie. Les stratégies de lutte antivectorielle sont donc des compléments précieux au dépistage et au traitement des cas de THA à *T. b. gambiense* et à *T. b. rhodesiense* car i) la réduction de la densité vectorielle peut faire rapidement reculer la transmission des trypanosomes et ii) il existe des techniques pour combattre le vecteur. La lutte antivectorielle reste la seule stratégie dont on dispose pour empêcher des sujets humains de contracter l'infection et elle constitue un important complément au dépistage des cas et à la chimiothérapie, qui sont les principales stratégies de lutte contre la THA.

Il existe plusieurs stratégies et méthodes pour contenir ou éradiquer les glossines, encore qu'il faille faire une distinction entre ces deux objectifs et qu'il soit nécessaire aussi de recueillir de bonnes données de base et d'entreprendre des enquêtes préliminaires.

4.11.1 Lutte

Le but des opérations de lutte est dans ce cas de réduire suffisamment la densité des glossines pour ramener le risque de transmission à un niveau acceptable. Des interventions de ce genre sont menées pour juguler la trypanosomose animale et aussi, dans certains foyers, la trypanosomiase humaine.

4.11.2 Éradication

Le but de l'éradication est l'élimination complète et définitive des glossines d'une région donnée, quelle qu'en soit l'échelle géographique. Pour réussir cette éradication, il faut se conformer aux principes de la gestion intégrée des nuisibles à l'échelle d'une zone, qui implique l'intégration de plusieurs tactiques pour combattre toute la population de nuisibles dans une zone géographique déterminée. Les fondements théoriques de cette stratégie ont été définis comme suit par Knipling (61) : « on obtient de meilleurs résultats en exerçant uniformément et pendant plusieurs générations une pression visant à contenir l'ensemble de la population de nuisibles qu'en agissant plus énergiquement sur une majorité de générations, mais pas sur toutes ». Par conséquent, pour éviter une ré-invasion, il faut que la population visée soit isolée ou isolable par des barrières naturelles ou artificielles (au nombre desquelles des pièges ou des écrans imprégnés, par exemple). Théoriquement, l'éradication devrait être plus économique que les opérations visant à contenir les populations de vecteurs car on l'effectue une fois pour toutes (du moins si elle est couronnée de succès) alors que les opérations de lutte menées pour contenir le vecteur doivent être répétées. La question de savoir si les populations de glossines doivent être contenues ou éradiquées et de quelle manière, est débattue depuis près d'un siècle et sort du cadre de la présente section.

La littérature est pleine de tentatives d'éradication qui ont échoué parce que les méthodes utilisées n'étaient pas les bonnes ou que les résultats n'ont pu être pérennisés par suite d'une ré-invasion. Lorsqu'on envisage de contenir ou d'éradiquer les mouches, il faut aussi procéder aux analyses coût-bénéfice et prendre en considération les conséquences inévitables que cela aura pour l'utilisation des terres.

4.11.3 Enquêtes préliminaires

Des enquêtes préliminaires sont indispensables avant toute opération de lutte, quelle que soit son ampleur et les mesures mises en œuvre. En général, ces enquêtes sont effectuées pendant la saison sèche au cours de l'année qui précède la phase opérationnelle. Elles ont pour but de déterminer la distribution spatiale des mouches à ce moment-là, d'identifier les espèces présentes et de déterminer leur densité et également, de localiser les points où les contacts homme-mouche

sont les plus intenses. Une cartographie de la distribution des glossines permet aussi de prévoir la position exacte des barrières-pièges et de repérer les barrières naturelles qui seraient susceptibles d'isoler certaines populations. Il est capital que l'enquête préliminaire soit correcte car toute erreur pourrait amoindrir l'impact de l'intervention. Dans les programmes d'éradication qui sont menés selon les principes de la gestion intégrée des nuisibles sur toute une zone, il faut effectuer des études génétiques pour évaluer les flux génétiques (ou en démontrer l'absence) ce qui permettra de savoir si la population visée est isolée ou peut l'être. Le processus d'éradication est généralement progressif, les populations cibles étant ramenées dans un premier temps à un niveau minimal (c'est-à-dire contenues), après quoi on procède à des interventions telles que le lâcher de mâles stériles comme cela s'est fait à Zanzibar (1) ou des épandages successifs d'aérosols comme on l'a fait au Botswana, dans le delta de l'Okavango (15,62), afin d'éliminer la population résiduelle.

4.12 Méthodes de lutte contre les glossines

Nous ne sommes plus à l'époque où les spécialistes de la lutte contre les glossines préconisaient une seule et unique méthode de lutte : ce qui est recommandé aujourd'hui, c'est d'associer plusieurs méthodes dans le cadre d'une prise en charge intégrée de la maladie et de son vecteur. Si une approche intégrée est préférable, c'est qu'en effet, elle permet d'exploiter toutes les faiblesses comportementales de la mouche et d'intensifier la lutte grâce à la synergie qu'entraîne la pluralité des méthodes. Les points essentiels à prendre en compte lors du choix d'une méthode de lutte sont sa validité technique, son coût et son impact sur l'environnement.

4.12.1 Débroussaillage

L'élimination de la végétation où les glossines se reposent et se reproduisent est le moyen le plus ancien de réduire rapidement leurs populations (63). Après ce débroussaillage, les hôtes des mouches vont aussi se déplacer, ce qui contribue également à réduire leurs populations. Toutefois, lorsque la végétation réapparaît, la ré-invasion est rapide. Un débroussaillage sélectif a été pratiqué au Nigeria et au Ghana pour éradiquer les glossines des rivières et des ruisseaux. Actuellement, on ne pratique plus de débroussaillage à grande échelle en raison de préoccupations liées à l'environnement, mais des agriculteurs peuvent y avoir encore recours localement.

4.12.2 Élimination des hôtes sauvages

Comme les glossines des deux sexes se nourrissent exclusivement du sang de vertébrés et que leur cycle évolutif ne comporte pas de diapause, l'élimination des animaux sauvages sur lesquels l'insecte prend ses repas de sang peut permettre

d'en réduire ou d'en éradiquer rapidement les populations. Un bon exemple d'abattage des animaux sauvages est donné par l'expérience de Shinyanga en République unie de Tanzanie qui a consisté à éliminer un grand nombre d'animaux sauvages sur un territoire de 1000 km² avec pour conséquence un recul simultané des captures de mouches tsé-tsé (64). Par la suite, la méthode a été affinée de manière à éliminer que les espèces qui étaient les hôtes préférés des glossines et contribuaient donc dans une forte proportion à leur alimentation. On a montré, par exemple, que dans de nombreuses régions du Zimbabwe, *G. m. morsitans* et *G. pallidipes* se gorgeaient à plus de 75 % sur seulement quatre espèces de mammifères : le phacochère, le potamochère, le guib harnaché et le grand koudou, et que l'élimination de ces animaux pouvait réduire sensiblement les captures de glossines, comme cela a été entrepris à Nagupande (Zimbabwe) entre 1960 et 1963 (65). Des massacres intempestifs d'animaux sauvages ont également eu lieu dans l'ouest du Kenya et le sud-est de l'Ouganda jusqu'à ce qu'il n'en reste pratiquement plus un seul. Ces massacres d'animaux et ces destructions de vastes zones boisées appartiennent depuis longtemps au passé pour des raisons tenant à la protection de l'environnement. De toute manière, lorsque la faune sauvage se rétablit, il en va de même des populations de glossines.

4.12.3 Lutte biologique contre les glossines

La lutte biologique, qui consiste à utiliser un organisme pour en tuer un autre, n'est pas adaptée à la réduction des populations de glossines car on ne connaît pas de prédateurs ou de parasites propres aux imagos ou aux pupes.

4.12.4 Limitation autonome des populations de glossines

Les populations de glossines sont soumises à une pression démographique permanente et à l'impact de plus en plus étendu de l'Homme sur l'environnement, ce qui contribue à en réduire l'effectif. On peut citer à titre d'exemple la croissance démographique et économique, l'extension de l'agriculture, du réseau routier et des circuits commerciaux, la déforestation, la chasse et la fragmentation de l'habitat des mouches (8,27).

4.12.5 Pratiques autochtones en matière de lutte contre les glossines

Les agriculteurs et les bergers utilisent depuis longtemps des méthodes tels que le feu, l'enfumage ou encore le renoncement au pâturage pour limiter les contacts entre les glossines et le bétail. Les Fulani en Afrique de l'Ouest et les Masai au Kenya évitent de faire paître leurs bêtes dans les zones infestées de tsé-tsé et ne les mènent au pâturage qu'en période de faible activité de ces mouches. Le bétail est malgré tout exposé aux piqûres lorsqu'on l'emmène vers des zones infestées durant la saison sèche, à la recherche d'eau et de pâture.

4.12.6 Pulvérisations terrestres et aériennes d'insecticides

Les pulvérisations terrestres consistent à confier à des équipes sur le terrain le traitement des lieux de repos et de reproduction des glossines, les pulvérisations aériennes étant effectuées par des aéronefs à voilure fixe ou des hélicoptères. Des années 1950 au début des années 1970, ce sont les pulvérisations terrestres d'insecticides qui ont été la méthode de choix pour lutter contre les glossines et on les a largement utilisées pour contenir les populations de mouches dans de nombreux pays comme le Botswana, le Kenya, le Nigeria, la Somalie, la Zambie et le Zimbabwe. Au Nigeria, entre 1955 et 1978, environ 200 000 km² de territoire ont été débarrassés des glossines par l'épandage au sol de 570 tonnes de DDT, de 176 tonnes de dieldrine et de 77 tonnes d'endosulfan (66). Ce secteur est resté par la suite exempt de mouches grâce à la densité élevée de la population humaine et à la colonisation des zones riveraines. Au Zimbabwe, on a également eu recours aux pulvérisations terrestres pour éliminer les mouches sur 40 000 km² des zones à glossines du nord. Dans les deux cas toutefois, il y a eu ré-invasion des zones nettoyées.

Dans le cas des pulvérisations aériennes, l'insecticide est délivré sous volume ultra-faible (aérosol) en une série de cinq ou six cycles à environ 15 jours d'intervalle, d'où le nom de «traitements séquentiels par aérosols». Ces traitements sont synchronisés avec l'émergence des jeunes mouches, avant qu'elles ne donnent naissance à leurs premières larves et ils sont répétés jusqu'à ce qu'il n'y ait plus aucune mouche qui émerge des pupes enfouies. La technique des traitements séquentiels par aérosols a été utilisée au Botswana entre 2001 et 2002 dans le but d'éradiquer *G. m. centralis* du delta de l'Okavango (16 000 km²) en pulvérisant de la deltaméthrine à raison de 0,2 -0,3 g/ha pour un coût de 270 US \$ au km² (15,62). Lors de cette opération, on a utilisé pour les cycles de pulvérisation quatre aéronefs que l'on a équipés de phares pour le vol de nuit, d'atomiseurs rotatifs et d'un système de guidage satellitaire Satloc®. Les opérations ont donc pu bénéficier d'un système de géolocalisation (GPS) équipé d'ordinateurs pour guider les aéronefs vers leur zone cible avec une précision de quelques mètres (62). Cette même technique a été utilisée avec un objectif similaire en Angola, en Namibie et en Zambie ainsi que pour des projets nationaux menés au Burkina Faso et au Ghana dans le cadre de la campagne panafricaine d'éradication de la tsé-tsé et de la trypanosomiase (67).

Les épandages d'insecticides ont de nombreux effets collatéraux sur les organismes non visés tels que les reptiles, les petits mammifères, les poissons, les oiseaux et les autres insectes. Les traitements séquentiels par aérosols entrepris en Afrique australe ont toutefois été approuvés par les organisations chargées de la surveillance de l'environnement, car la plupart des organismes touchés ont rapidement récupéré (68). Jusqu'ici, toutes les opérations de ce genre ont été menées contre des glossines sylvicoles, à l'exception de la plus récente organisée

Tableau 4.2
Types de pièges utilisés pour capturer les diverses espèces de glossines

Type de piège	morsitans				palpalis				fusca	
	<i>G. morsitans</i>	<i>G. pallidipes</i>	<i>G. austeni</i>	<i>G. swynnertoni</i>	<i>G. p. palpalis</i>	<i>G. p. gambiensis</i>	<i>G. tachinooides</i>	<i>G. fuscipes</i>	<i>G. longipennis</i>	<i>G. brevipalpis</i>
Biconique		x			x	x	x	x	x	
Pyramidal					x	x	x	x		
Vavoua					x	x	x	x		
Lancien					x			x		
Epsilon	x								x	
F3										
Piège H										x
Ngu									x	
Ecran adhésif										x

au Burkina Faso et au Ghana, avec *G. p. gambiensis* et *G. tachinoides* pour cibles. Les pulvérisations séquentielles d'aérosols par voie aérienne ne sont toutefois pas la panacée et leur utilisation dépend du terrain, notamment parce qu'il est difficile pour un aéronef d'opérer au-dessus de collines. En outre, le risque d'une résistance des glossines aux insecticides existe, même si encore rien de ce genre n'a été observé.

4.12.7 Protection des unités de stabulation permanente par des moustiquaires imprégnées

La stabulation permanente consiste pour les familles à garder leurs bestiaux dans des enclos fermés et ombragés et à leur apporter le fourrage et l'eau dont ils ont besoin plutôt que de les laisser se déplacer librement à l'extérieur. Des moustiquaires noires imprégnées de pyréthrianoïdes de synthèse (« un filet faisant barrière de protection pour le bétail ») peuvent être installées à une hauteur maximum de 1,0 m autour des unités de stabulation permanente pour protéger les vaches laitières contre les piqûres de glossines (69). Les vaches attirent les mouches, qui sont arrêtées par les moustiquaires où elles captent une dose mortelle d'insecticide. Dans les foyers de maladie du sommeil, ce dispositif peut être placé autour des enclos à porcins car les glossines sont généralement très attirées par ces animaux (70).

4.12.8 Méthodes basées sur l'utilisation d'appâts

En raison des inquiétudes que le traitement de grandes étendues par des hydrocarbures chlorés suscitait pour l'environnement, on s'est tourné vers des techniques plus simples, moins coûteuses et moins dommageables pour combattre les mouches tsé-tsé. On a notamment cherché à mettre au point des dispositifs capables de tuer ou de stériliser les mouches sur le terrain et à élaborer des méthodes utilisables par les communautés locales. Si les techniques d'appâtage ont suscité de l'intérêt, c'est aussi parce qu'on a observé que la pose de quelques pièges par kilomètre carré suffisait pour réduire considérablement les populations de glossines, en raison de leur faible taux de reproduction (71).

Voilà déjà plus d'un siècle que les scientifiques conçoivent des pièges pour capturer les glossines. Au début du vingtième siècle, on attrapait les mouches à l'aide de filets à main ou de plaques adhésives fixées sur le dos des travailleurs. Au cours des trois dernières décennies en revanche, ce sont plutôt des appâts visuels divers et variés que l'on s'est efforcé de mettre au point en s'appuyant sur le fait que les odeurs dégagées par les hôtes sont susceptibles d'accroître le nombre de captures. Les études sur l'acuité visuelle des glossines ont aidé au développement de pièges ou de « cibles » ou « écrans » simplifiés constitués d'un tissu approprié émettant aux longueurs d'onde les plus attractives pour les mouches (72). Ces pièges peuvent être utilisés pour les capturer vivantes, ce qui est utile pour

procéder à des échantillonnages et également pour la lutte antivectorielle. Ces pièges et ces cibles ou écrans peuvent également être imprégnés d'insecticides (en général, des pyréthrinoides) pour en améliorer l'efficacité.

Le premier piège moderne a été le piège biconique, mis au point par Challier et Laveissière au début des années 1970 (73,74) et la plupart des pièges actuellement en usage pour lutter contre les glossines s'en inspirent. Les pièges les plus couramment utilisés pour la capture des mouches tsé-tsé sont représentés à l'Annexe 6. En ce qui concerne les espèces riveraines (groupe palpalis), ce sont essentiellement le piège biconique (73,74), le piège pyramidal (75), le piège Vavoua (76) et le piège Lancien (77) qui ont la préférence. Pour les espèces savanicoles (morsitans), qui pénètrent sans peine dans les pièges, ce sont les modèles epsilon (78), F3 (78), H (79) et Ngu (80,81) que l'on choisit plutôt. Pour le groupe fusca, on utilise communément les pièges qui fonctionnent pour les espèces du groupe morsitans (Tableau 4.2).

Le piège monoconique (également appelé piège Lancien) est une variante du piège biconique dans laquelle le cône inférieur a été remplacé par des bandes de tissu bleu qui pendent verticalement depuis le rebord du cône. Le piège pyramidal s'inspire aussi du piège biconique, mais il est beaucoup plus simple et bien moins cher à confectionner. À la place du cône inférieur ou des bandes pendantes on a placé deux écrans diagonaux, l'un bleu et l'autre noir. Quant au piège Vavoua, il a été conçu pour la lutte contre les glossines riveraines et peut donc être facilement suspendu dans la végétation des rives.

En ce qui concerne les glossines savanicoles, on dispose du piège F3 mis au point au Zimbabwe pour échantillonner les populations de *G. pallidipes* et de *G. morsitans*, alors que la série des pièges Ngu a été conçue spécialement pour la capture de *G. pallidipes* ; les pièges de cette série sont également efficaces pour la capture de *G. longipennis*. Le piège epsilon peut remplacer le piège F3 et il est plus facile à mettre en place. Le piège Nzi (82) est une variante du piège Ngu et il se montre efficace pour l'échantillonnage des mouches piqueuses, mais il n'est pas meilleur que les pièges Ngu pour capturer *G. pallidipes*. Le piège H a été mis au point pour capturer *G. austeni* et *G. brevipalpis*. Les écrans adhésifs (en plastique avec une surface collante) ont été conçus pour capturer *G. austeni* car cette espèce ne pénètre pas volontiers dans les autres pièges.

L'efficacité des pièges varie en fonction de la zone agro-écologique. En outre, pour obtenir une attractivité et une efficacité optimales, il faut un choix précis du site d'implantation. Il est fréquent que l'on ne trouve pas de très jeunes mouches ou de femelles en fin de gravidité dans les pièges, peut-être parce que les mouches qui viennent d'émerger ne sont pas aussi actives que les mouches plus âgées et quant aux femelles en fin de gravidité, elles sont plus sensibles aux signaux susceptibles de les guider vers des lieux de ponte. Il est également

rare de trouver des mouches gorgées dans les pièges car elles sont moins actives immédiatement après un repas.

Pour ce qui est du groupe morsitans, « plus c'est gros, mieux c'est » ; en effet, leur capture augmente proportionnellement à la taille du dispositif attracteur, alors que dans le groupe palpalis, la réaction sera différente eu égard à la taille du dispositif. Cette observation a conduit à confectionner des cibles et des écrans de plus petite dimension pour *G. fuscipes* et *G. palpalis*, ce qui permet d'obtenir un meilleur rapport coût-efficacité (32). Ces écrans en tissu bleu et noir (souvent dénommés « cibles ») sont imprégnés d'un pyréthrianoïde biodégradable comme la deltaméthrine et ils sont plus simples et moins coûteux pour la lutte contre les glossines et en outre, faciles à transporter. Ils ont toutefois un inconvénient, à savoir que la mouche capte l'insecticide et va mourir ailleurs, de sorte que l'exploitant agricole ne peut pas se rendre compte du résultat. Ces écrans peuvent également être facilement volés. On peut placer des grilles électriques devant les pièges ou les écrans pour échantillonner ou capturer les mouches qui hésitent à pénétrer. Ces écrans électriques sont également utiles pour évaluer le fonctionnement des pièges et des attracteurs olfactifs ainsi que le comportement des glossines.

Si les pièges à glossines sont confectionnés en tissu bleu et noir, c'est parce que des expériences sur leur sensibilité aux couleurs ont montré que le bleu roi (bleu phtalogue) est la couleur qui les attire le plus (83,84). Le noir se révèle tout aussi attractif et incite davantage l'insecte à se poser. Le bleu sert donc à attirer la mouche vers le piège et le noir l'invite à se poser. Comme ce que l'on souhaite, c'est que la mouche pénètre dans le piège et s'y fasse prendre, la partie noire est généralement disposée plutôt vers l'intérieur de sorte que les mouches qui se posent à l'intérieur du piège et vont voler vers la lumière se retrouveront dans un réceptacle ou une cage (réaction de fuite) où elles mourront des suites du stress thermique. La plupart des pièges à glossines sont munis d'un cône en tulle ou d'un entonnoir inversé par-dessus le corps du piège afin de laisser passer la lumière et de susciter une réaction de fuite. Le cône supérieur est donc confectionné avec du tulle à moustiquaire de couleur blanche. Il est recommandé d'utiliser pour la partie bleue un tissu constitué d'un mélange coton-polyester qui soit résistant à la dégradation par le rayonnement solaire et la pluie, dont la couleur ne passe pas trop vite et qui ait été teinté avec un bleu phtalogue ayant un minimum de réflectivité dans l'ultraviolet pour attirer les glossines. Il faut également que le tissu se prête à l'imprégnation par un insecticide en cas d'utilisation comme écran ou comme cible.

4.12.9 Appâts olfactifs (attractifs) pour glossines

On peut multiplier l'efficacité des pièges, cibles ou écrans en plaçant auprès d'eux des distributeurs convenablement conçus contenant des substances chimiques qui attirent les glossines vers leurs hôtes. La plupart de ces substances (kairomones)

ont été identifiées dans l'haleine (85–90), l'urine (91–93) et les sécrétions cutanées du bétail (94) et elles sont très efficaces pour attirer les glossines savañicoles. Il n'existe toutefois pas de piège olfactif universel pour toutes les espèces de glossines.

Le dioxyde de carbone, l'acétone, le 1-octène-3-ol, le 4-méthylphénol, le 3-*n*-propylphénol et la 2-butanone (méthyléthylcétone) dont on a constaté la présence dans l'haleine des bovins exercent une forte attraction sur les mouches du groupe morsitans (mais ne sont pas très efficaces vis-à-vis de *G. m. submorsitans*). L'association des deux phénols et d'acétone est très attractive pour *G. pallidipes*, alors que dans le cas de *G. m. morsitans*, c'est l'association octénol – acétone qui est efficace. On utilise l'urine de bovins âgés plutôt que les phénols car on en trouve partout et elle ne coûte rien. Le dioxyde de carbone attire efficacement plusieurs espèces de glossines, mais il est cher et difficile à délivrer sur le terrain. On a également expérimenté plusieurs autres associations pour attirer les glossines du groupe palpalis ; le mélange de 4-méthylphénol, de 1-octène-3-ol, de para-crésol et d'acétone s'est toujours révélé être la meilleure solution, en permettant 2 à 6 fois plus de captures de *G. palpalis* et de *G. tachinoides* (95). Des travaux sont en cours afin d'identifier des substances attractives chez des animaux à sang froid comme les varans ou chez les porcins domestiques, qui sont les hôtes préférés des espèces riveraines. Comme les mouches du groupe fusca ne jouent qu'un rôle mineur en tant que vectrices, peu de travaux leur ont été consacrés, sauf dans le cas de *G. brevipalpis*, qui est attirée par l'acétone seule et de *G. longipennis* qui est attirée par une association d'acétone et d'urine de bovidés.

Les avantages et les inconvénients des pièges et des écrans ou cibles à appâts olfactifs sont énumérés au *Tableau 4.3*.

On utilise ces écrans ou pièges olfactifs dans de nombreux pays et ils sont capables d'éliminer 99 % de la population de glossines. Certes, leur simplicité en permet l'usage par les communautés locales, mais ces dispositifs sont parfois employés à si petite échelle que la réinvasion risque de faire capoter l'effort de lutte.

4.12.10 Appâts vivants

Des animaux sur lesquels on a pulvérisé un insecticide peuvent constituer des appâts mobiles sur lesquels les mouches vont venir s'imprégner de l'insecticide (96). L'insecticide peut être appliqué en traitement épicutané sur l'animal par pulvérisation, par balnéation ou encore par la technique dite « *pour on* », c'est-à-dire en versant le produit sur son dos ou ses flancs en formant une mince bande. Ce dernier type de traitement épicutané est efficace mais seulement si l'on traite un nombre suffisant de bestiaux pour supprimer suffisamment de mouches ; sinon, le taux de destruction risque d'être trop faible. La densité, la localisation et les déplacements des animaux peuvent aussi influencer sur l'efficacité de cette technique (97,98). Elle a toutefois un autre avantage : elle permet aussi de

tuer les tiques. Il n'empêche qu'elle est coûteuse et financièrement hors de portée de la plupart des agriculteurs pauvres ; par ailleurs, sa généralisation pourrait favoriser l'apparition d'une résistance aux insecticides. L'absorption transcutanée de l'insecticide lorsque l'animal traité s'est léché et les effets sur les arthropodes terricoles posent de sérieux problèmes. On a toutefois montré que l'application toutes les deux semaines d'insecticide sur le ventre et les pattes des bestiaux tue aussi efficacement les glossines que de traiter l'animal en entier une fois par mois (19). On utilise moins d'insecticide et le coût de la lutte contre la tsé-tsé est beaucoup moindre. Comme cette technique implique beaucoup plus les éleveurs que les autres méthodes de lutte contre la tsé-tsé utilisées par les exploitants agricoles, telles que la pose de pièges ou d'écrans, ils y voient un intérêt « privé » pour leur propre bétail plutôt qu'un intérêt « public » d'ordre général pour la zone infestée.

Le projet « *stamp out sleeping sickness* » (écraser la maladie du sommeil) qui est mené dans le sud-est de l'Ouganda dans le cadre d'une stratégie de lutte intégrée contre le vecteur et la maladie est un bon exemple de l'utilisation d'appâts vivants. Environ 90 % du cheptel, qui est constitué de porteurs asymptomatiques de *T. b. rhodesiense* infectieux pour l'Homme, est traité par des trypanocides (comme l'acéturate de diminazène) afin d'éliminer le parasite de son réservoir animal, les populations de tsé-tsé étant sensiblement réduites par l'application limitée d'insecticides aux endroits où les mouches se nourrissent sur le bétail (99). On espère par cette action intégrée parvenir à réduire au minimum la maladie du sommeil due à *T. b. rhodesiense* dans cette région de l'Ouganda. De plus, en limitant les applications d'insecticides on en réduit l'impact environnemental et on a moins de chances d'entraver le développement de l'immunité naturelle aux maladies transmises par des tiques.

4.12.11 La technique du lâcher d'insectes stériles

La technique des lâchers d'insectes stériles est sans doute celle qui marche le mieux lorsque la densité des glossines est faible, alors que la plupart des méthodes décrites ci-dessus sont plus efficaces sur des populations denses, leur efficacité diminuant lorsque la densité s'affaiblit (100). Il s'agit là d'une méthode de lutte très spécifique qui consiste à lâcher des mâles stérilisés par irradiation gamma au milieu d'une population de glossines sauvages. Les femelles qui sont inséminées par ces mâles stériles n'auront aucune descendance viable, ce qui conduira au déclin de la population sauvage. La méthode repose sur le fait que seul le premier accouplement est fécond. Pour que l'opération réussisse, il faut généralement submerger la population par un grand nombre de mâles stériles (environ 10 mâles pour 1 femelle). Par ailleurs, il faut commencer par réduire la population de glossines de plus de 95 % par d'autres méthodes, comme les pièges, les écrans, les appâts vivants ou des pulvérisations d'insecticides avant de

Tableau 4.3
Avantages et inconvénients des pièges et écrans à appât olfactif

Avantages	Inconvénients
Relativement bon marché	Risque de vol, de dégâts par le vent, les bêtes sauvages et le feu
Utilisables aussi bien pour le suivi que pour la lutte	Pas suffisamment sensibles pour détecter les populations très faibles de certaines espèces de glossines
Il suffit de quelques pièges par km ² pour réduire les populations de glossines de plus de 90 %	Efficacité conditionnée par l'emplacement
Utilisable pour la lutte contre les glossines au niveau communautaire	Risque de biais sélectif concernant certaines populations de glossines
Constitue un moyen d'échantillonnage normalisé des populations	Il n'existe pas de piège universel ; il faut donc utiliser des pièges et des appâts olfactifs adaptés à chaque espèce
Utilisables pendant toute la période de pleine activité de la mouche	Nécessité de dégager les pistes et les lieux à piéger, pour pouvoir installer les dispositifs et les entretenir, ce qui risque d'entraîner une érosion du sol et d'offrir un accès aux braconniers.
Utilisables contre les espèces qui sont repoussées par l'odeur humaine, comme <i>G. pallidipes</i> ou <i>G. morsitans</i>	Comportements d'évitement des éléphants, des antilopes et des suidés signalés en certains lieux
L'insecticide est utilisé pour imprégner directement le tissu et non pas l'habitat	Certains touristes sont opposés à leur présence dans les parcs.
Peuvent servir à constituer des systèmes de barrage efficaces	Doivent être correctement construits et entretenus à intervalles réguliers, ce qui peut demander beaucoup de main d'œuvre lors d'opérations à grande échelle.

lâcher les mâles stérilisés. La technique des insectes stériles ne peut être utilisée dans les programmes d'éradication que si la zone visée est isolée, sinon elle sera rapidement réenvahie. Cette technique a été utilisée avec succès pour éradiquer *G. austeni* dans l'île d'Unguja au Zanzibar (1,100) après réduction initiale de la population par la pose d'écrans adhésifs de couleur blanche et imprégnation du bétail avec des insecticides (13,101).

La technique des insectes stériles est respectueuse de l'environnement puisqu'elle ne porte pas atteinte aux espèces non visées. Toutefois, la production des insectes stériles et la logistique des lâchers sont complexes, la technique est coûteuse et sa mise en œuvre compliquée (102). En outre, il est douteux qu'elle soit réalisable dans les zones infestées par de multiples espèces de glossines.

4.13 Nouvelles avancées et perspectives

De nombreux travaux ont été consacrés à la mise au point d'appâts attractifs, mais c'est seulement depuis peu que l'on s'efforce d'identifier des produits ayant un puissant effet répulsif sur les glossines. On en a trouvé un certain nombre soit d'origine synthétique (34), soit issus d'animaux peu prisés comme hôtes comme le cobe onctueux, qui sont présents dans les habitats de tsé-tsé mais sur lesquels les mouches se nourrissent rarement. Lors d'essais sur le terrain avec ces répulsifs, on a constaté que l'incidence de la maladie était réduite de près de 90 % chez le bétail. On s'efforce d'optimiser ces produits pour qu'ils réduisent sensiblement le taux de piqûres de mouches non seulement chez les bestiaux, mais aussi chez l'Homme. L'utilisation de répulsifs peut être associée à d'autres techniques pour pouvoir disposer de meilleures stratégies de lutte intégrée moins dépendantes des médicaments. Ces produits pourraient aussi être utilisés pour mettre au point des barrières efficaces.

Récemment, de nouveaux écrans plus petits contre *G. fuscipes* et *G. palpalis* ont été mis au point ; ils sont d'un meilleur rapport coût-efficacité (31, 83).

Les informations dont on dispose maintenant au sujet du génome des tsé-tsé, de leurs symbiotes et des trypanosomes qu'elles transmettent ont considérablement accru le nombre de voies de recherche scientifique (43). Les banques de génomique actuelles comme GeneDB et Vector Base comportent des bibliothèques très complètes de marqueurs de séquence exprimée annotée relatives au genre *Glossina* et l'annotation de l'ensemble du génome de la tsé-tsé devrait être achevée en 2013. On va alors pouvoir développer des stratégies de lutte ciblant directement la mouche ou son aptitude à transmettre les parasites. L'identification des gènes liés aux interactions hôte-parasite est d'une importance capitale pour manipuler génétiquement les mouches afin de les rendre inaptes à transmettre le trypanosome. La génomique des bactéries symbiotes des tsé-tsé est également intéressante car la longévité et la reproduction de ces mouches est fortement compromise en l'absence de leur flore intestinale (55,103,104). On a montré que deux bactéries pouvaient modifier la compétence vectorielle de leur hôte (*Sodalis glossinidius* et *Wigglesworthia glossinidia*) et qu'une troisième, *Wolbachia*, pouvait entraîner la stérilité des accouplements. Des mouches réfractaires para-transgéniques de ce genre pourraient être lâchées au milieu de populations naturelles pour qu'elles se substituent à leurs homologues sensibles et réduisent ainsi la transmission de la maladie. Elles pourraient également être immédiatement utilisées dans les programmes de lâchers d'insectes stériles, ce qui permettrait d'abaisser le coût des projets et d'améliorer leur efficacité dans les zones où la THA est endémique. On pourrait également tirer parti des gènes liés à l'olfaction pour élaborer des substances attractives ou répulsives plus actives.

La campagne panafricaine d'éradication des tsé-tsé et de la trypanosomiase dont la mise en place résulte de la Décision AHG/156(XXXVI) prise à Lomé (Togo) en juillet 2000 par les Chefs d'État et de Gouvernement lors du 36ième Sommet ordinaire de l'Organisation de l'Unité africaine, en vue de débarrasser l'Afrique de la mouche tsé-tsé, a donné un grand élan à la lutte antivectorielle et à la maîtrise, à l'élimination et à l'éradication effectives de cette menace.

4.14 Bibliographie

1. Vreysen MJB et al. The use of the sterile insect technique (SIT) for the eradication of the tsetse fly *Glossina austeni* (Diptera: Glossinidae) on the island of Unguja (Zanzibar). *Journal of Economic Entomology*, 2000, 93:123–135.
2. Elsen P, Amoudi MA, Leclercq M. A propos de la découverte, en Arabie Saoudite, de deux espèces de mouches tsé-tsé vectrices de trypanosomioses humaines et animales [Discovery in Saudi Arabia of two species of tsetse fly that are vectors of human and animal trypanosomiasis]. *Revue Médicale de Liège*, 1990, 46:225–231.
3. Newstead R. A revision of the tsetse flies (*Glossina*) based on a study of the male genital armature. *Bulletin of Entomological Research*, 1911, 2:9–36.
4. *Control and surveillance of African trypanosomiasis*. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO Technical Report Series, No. 881).
5. Solano P et al. Cyclical vectors of trypanosomosis. In: Lefèvre PC et al., eds. *Infectious and parasitic diseases of livestock*. Paris, Lavoisier, 2010:155–180.
6. Robays J et al. Human African trypanosomiasis amongst urban residents in Kinshasa: a case-control study. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9(8):869–875.
7. Reid SR et al. Human population growth and the extinction of the tsetse fly. *Agriculture, Ecosystem and Environment*, 2000, 77:227–236.
8. Courtin F et al. Impacts observés des évolutions démo-climatiques sur la répartition spatiale des hommes, des tsé-tsé et des trypanosomoses en Afrique de l'Ouest [Observed impacts of demo-climatic evolution on the spatial distribution of humans, tsetses and trypanosomiasis in West Africa]. *Parasite*, 2009, 16:3–10.

9. Rayaisse JB et al. Influence de l'anthropisation sur la végétation et l'abondance des tsé-tsé au sud du Burkina-Faso [Influence of human activities on the vegetation and the abundance of tsetse flies in south Burkina Faso]. *Parasite*, 2009, 16:21–28.
10. Gooding RH. Genetic analysis of hybrid sterility in crosses of the tsetse flies *Glossina palpalis palpalis* and *Glossina palpalis gambiensis* (Diptera: Glossinidae). *Canadian Journal of Zoology*, 1997, 75:1109–1117.
11. Gooding RH, Solano P, Ravel S. X chromosome mapping experiments suggest occurrence of cryptic species in the tsetse fly, *Glossina palpalis palpalis* (Diptera: Glossinidae). *Canadian Journal of Zoology*, 2004, 82:1902–1909.
12. Gooding RH, Krafur ES. Tsetse genetics: contributions to biology, systematics, and control of tsetse flies. *Annual Review of Entomology*, 2005, 50:101–123.
13. Vreysen MJB. Monitoring sterile and wild insects in area-wide integrated pest management programmes. In: Dyck VA, Hendrichs J, Robinson AS, eds. Sterile insect technique. *Principles and practice in area-wide integrated pest management*. Dordrecht, Springer, 2005:325–361.
14. Itard J. Les glossines ou mouches tsé-tsé [*Glossina* or tsetse flies]. *Etudes et Synthèses de l'Institut d'Elevage et Médecine Vétérinaire Tropicale*, 1986, 15:155.
15. Kgori P, Modo S, Torr SJ. The use of aerial spraying to eliminate tsetse from the Okavango delta of Botswana. *Acta Tropica*, 2006, 99:184–199.
16. Leak S. *Tsetse biology and ecology: their role in the epidemiology and control of trypanosomosis*. Wallingford, Oxfordshire, CABI Publishing, 1998.
17. Lehane MJ, Hargrove J. Field experiments on a new method for determining age in tsetse flies. *Ecological Entomology*, 1988, 13:319–322.
18. Rogers DJ, Randolph SE. A review of density-dependent processes in tsetse populations. *Insect Science and its Application*, 1984, 5:397–402.
19. Torr SJ, Maudlin I, Vale GA. Less is more: restricted application of insecticide to cattle to improve the cost and efficacy of tsetse control. *Medical and Veterinary Entomology*, 2007, 21: 53–64.

20. Bouyer J et al. Tsetse control in cattle from pyrethroid footbaths. *Preventive Veterinary Medicine*, 2006, 78(3–4):223–238.
21. Akoda G et al. Nutritional stress of adult female tsetse flies (Diptera: Glossinidae) affects the susceptibility of their offspring to trypanosomal infections. *Acta Tropica*, 2009, 111:263–267.
22. Van den Bossche P et al. A changing environment and the epidemiology of tsetse-transmitted livestock trypanosomiasis. *Trends in Parasitology*, 2010, 26(5):236–243.
23. Challier A, Gouteux JP, Coosemans M. La limite géographique entre les sous-espèces *Glossina palpalis palpalis* (Rob.-Desv.) et *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplanck en Afrique occidentale [The geographical limit between the subspecies *Glossina palpalis palpalis* (Rob.-Desv.) and *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplanck in West Africa]. *Cahiers ORSTOM: Série entomologie médicale et parasitologie*, 1983, 21:207–220.
24. Brunhes J et al. *Les glossines ou mouches tsé-tsé, logiciel d'identification et d'enseignement* [*Glossina* or tsetse flies, software for identification and teaching]. CD-ROM PC. Montpellier, Institut de Recherche pour le Développement, Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement, 1998.
25. Torr SJ et al. Where, when and why do tsetse contact humans? Answers from studies in a national park of Zimbabwe. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(8):e1791.
26. Moore S et al. Predicting the effect of climate change on African trypanosomiasis: integrating epidemiology with parasite and vector biology. *Journal of the Royal Society Interface*, 2011, 9:817–830.
27. Courtin F et al. Updating the northern tsetse limit distribution in Burkina Faso: impact of global change. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2010, 7:1708–1719.
28. Vreysen MJB et al. Tsetse flies: their biology and control using area-wide integrated pest management approaches. *Journal of Invertebrate Pathology*, 2012, 112(Suppl. 1):S15–S25.
29. Vale GA et al. Odour-baited targets to control tsetse flies, *Glossina* spp. (Diptera: Glossinidae), in Zimbabwe. *Bulletin of Entomological Research*, 1988, 78:31–49.

30. Torr SJ, Solano P. Olfaction in *Glossina*-host interactions: a tale of two tsetse. In: Knols B, Takken W, eds. *Olfaction in vector hosts interactions: Ecology and control of vector borne diseases*. Wageningen, Wageningen University, 2010:265–289.
31. Esterhuizen J et al. Improving the cost-effectiveness of visual devices for the control of riverine tsetse flies, the major vectors of human African trypanosomiasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5(8):e1257.
32. Rayaisse JB et al. Towards an optimal design of target for tsetse control: Comparisons of novel targets for the control of palpalis group tsetse in West Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5(9):e1332.
33. Tirados I et al. How do tsetse recognise their hosts? The role of shape in the responses of tsetse (*Glossina fuscipes* and *G. palpalis*) to artificial hosts. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5(8):e1226.
34. Saini RK, Hassanali A. A 4-alkyl substituted analogue of guaiacol shows greater repellency to savannah tsetse (*Glossina* spp.). *Journal of Chemical Ecology*, 2007, 33:985–995.
35. Hargrove JW. Effect of human presence on the behavior of tsetse (*Glossina* spp) near a stationary ox. *Bulletin of Entomological Research*, 1976, 66:173–178.
36. Rayaisse JB et al. Prospects for odour bait development to control vectors of trypanosomiasis in West Africa, the tsetse flies *Glossina tachinoides* and *G. palpalis* s.l. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e632.
37. Challier A. The ecology of tse-tse (*Glossina* sp.) (Diptera, Glossinidae): a review (1970–1981). *Insect Science and its Application*, 1982, 3:97–143.
38. Laveissière C et al. *Les glossines vectrices de la trypanosomiase humaine africaine* [Tsetse vectors of human African trypanosomiasis]. Paris, Institut de Recherche pour le Développement, Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale, 2000.
39. Buxton PA. *The natural history of tsetse flies. An account of the biology of the genus Glossina (Diptera)*. London, H.K. Lewis, 1955.
40. Hargrove JW. A theoretical study of the invasion of cleared areas by tsetse flies (Diptera: Glossinidae). *Bulletin of Entomological Research*, 2000, 90:201–209.

41. Bouyer J et al. Control methods in trypanosomosis. In: Lefèvre PC et al., eds. *Infectious and parasitic diseases of livestock*. Paris, Lavoisier, 2010:1927–1959.
42. Laveissière C, Kienou JP, Traore T. Ecologie de *G. tachinoides* en savane d'Afrique de l'Ouest. VII. Lieux de repos diurnes, variations saisonnières [Ecology of *G. tachinoides* in the West African savannah. VII. Diurnal resting places, seasonal variations]. *Cahiers ORSTOM: Série entomologie médicale et parasitologie*, 1979, 17:181–191.
43. Solano P, Ravel S, de Meeûs T. How can tsetse population genetics contribute to African trypanosomosis control? *Trends in Parasitology*, 2010, 26:255–263.
44. Solano P et al. Population structures of insular and continental *Glossina palpalis gambiensis* in littoral Guinea. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3(3):e392.
45. Ouma JO et al. Genetic diversity and population structure of *Glossina pallidipes* in Uganda and western Kenya. *Parasites and Vectors*, 2011, 4:122.
46. Dujardin JP, Kaba D, Henry AB. The exchangeability of shape. *BMC Research Notes*, 2010, 3:266.
47. Camara M et al. Genetic and morphometric evidence for population isolation of *Glossina palpalis gambiensis* from Loos islands, Guinea. *Journal of Medical Entomology*, 2006, 43:853–860.
48. Bouyer J et al. Stratified entomological sampling in preparation for an area-wide integrated pest management program: the example of *Glossina palpalis gambiensis* (Diptera: Glossinidae) in the Niayes of Senegal. *Journal of Medical Entomology*, 2010, 47:543–552.
49. Solano P et al. Population genetics as a tool to select tsetse control strategies: suppression or eradication of *Glossina palpalis gambiensis* in the Niayes of Senegal. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e692.
50. Kaba D et al. Phenetic and genetic structure of tsetse fly populations (*Glossina palpalis palpalis*) in southern Ivory Coast. *Parasites and Vectors*, 2012, 5:153.
51. Klassen W. Area-wide integrated pest management and the sterile insect technique. In: Dyck VA, Hendrichs J, Robinson AS, eds. *Sterile insect technique: principles and practice in area-wide integrated pest management*. Dordrecht, Springer, 2005:39–68.

52. Lindner AK, Priotto G. The unknown risk of vertical transmission in sleeping sickness—a literature review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4(12):e783.
53. Aksoy S, Rio RVM. Interactions among multiple genomes: tsetse, its symbionts and trypanosomes. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2005, 35:691–698.
54. Geiger A et al. First isolation of *Enterobacter*, *Enterococcus*, and *Acinetobacter* spp. as inhabitants of the tsetse fly (*Glossina palpalis palpalis*) midgut. *Infection, Genetics and Evolution*, 2009, 9:1364–1370.
55. Walshe DP et al. The enemy within: interactions between tsetse, trypanosomes and symbionts. In: Simpson SJ, Casas J. *Advances in insect physiology*, Burlington, Massachusetts, Academic Press, 2009, 37:119–175.
56. Rogers DJ. A general model for the African trypanosomiases. *Parasitology*, 1988, 97:193–212.
57. Gouteux JP, Artzrouni M. Is vector control needed in the fight against sleeping sickness? A biomathematical approach. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1996, 89:299–305.
58. Jamonneau V et al. Mixed trypanosome infections in tsetse and pigs and their epidemiological significance in a sleeping sickness focus in Côte d'Ivoire. *Parasitology*, 2004, 129:693–702.
59. Auty HK et al. Using molecular data for epidemiological inference: assessing the prevalence of *Trypanosoma brucei rhodesiense* in tsetse in Serengeti, Tanzania. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6:e1501.
60. van den Abbeele J et al. *Trypanosoma brucei* modifies the tsetse salivary composition, altering the fly feeding behavior that favors parasite transmission. *PLoS Pathogens*, 2010, 6(6):e1000926.
61. Knipling EF. Possibilities of insect control or eradication through the use of sexually sterile males. *Journal of Economic Entomology*, 1955, 48(4):459–466.
62. Kgori PM, Orsmond G, Pillemon-Motsu TK. Integrating GIS and GPS-assisted navigation systems to enhance the execution of a SAT-based tsetse elimination project in the Okavango delta (Botswana). In: Cecchi G, Mattioli RC, eds. *Geospatial datasets and analyses for an environmental approach to African trypanosomiasis*. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2009:61–67 (Technical and Scientific Series, No. 9).

63. Ford J, Nash TAM, Welch JR. Control by clearing of vegetation. In: Mulligan HW, ed. *The African trypanosomiases*. London, George Allen and Unwin, 1970:543–563.
64. Potts WH, Jackson CHN. The Shinyanga game destruction experiment. *Bulletin of Entomological Research*, 1952, 53:365–374.
65. Robertson, A.G. The feeding habits of tsetse flies in Zimbabwe (formerly Rhodesia) and their relevance to some tsetse control measures. *Smithersia*, 1983, 1:1–72.
66. Jordan AM. *Trypanosomiasis control and African rural development*. London, Longman, 1986.
67. Adam Y et al. The sequential aerosol technique: a major component in an integrated strategy of intervention against riverine tsetse in Ghana. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2013, 7:3:e2135.
68. Perkins JS, Ramberg L, eds. *Environmental recovery monitoring of tsetse fly spraying impacts in the Okavango delta—2003. Final report*. Maun, Harry Oppenheimer Research Centre, University of Botswana, 2004 (Okavango Report Series, No. 3).
69. Bauer B et al. Evaluation of a preliminary title to protect zero-grazed dairy cattle with insecticide-treated mosquito netting in western Kenya. *Tropical Animal Health and Production*, 2006, 38(1):29–34.
70. Bauer B et al. Managing tsetse transmitted trypanosomosis by insecticide treated nets: an affordable and sustainable method for resource poor pig farmers in Ghana. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5(10):e1343.
71. Hargrove JW, Vale GA. Aspects of the feasibility of employing odour-baited traps for controlling tsetse flies (Diptera; Glossinidae). *Bulletin of Entomological Research*, 1979, 69:283–290.
72. Green CH, Cosens D. Spectral responses of the tsetse fly *Glossina morsitans morsitans*. *Journal of Insect Physiology*, 1983, 29:795–800.
73. Challier A, Laveissière C. Un nouveau piège pour la capture des glossines (*Glossina*: Diptera: Muscidae). Description et essais sur le terrain [A new trap for capturing tsetse (*Glossina*: Diptera: Muscidae). Description and field trials]. *Cahiers ORSTOM: Série Entomologie Médicale et Parasitologie*, 1973, 11:251–262.

74. Challier A et al. Amélioration du rendement du piège biconique pour glossines (Diptera, Glossinidae), par l'emploi d'un cône inférieur bleu [Improved productivity of biconical traps for tsetse (Diptera, Glossinidae) with use of a blue lower cone]. *Cahiers ORSTOM, Série Entomologie Médicale et Parasitologie*, 1977, 15:283–286.
75. Goutex JP, Lancien J. Le piège pyramidal à tsetse (Diptera: Glossinidae) pour la capture et la lutte. Essais comparatifs et description de nouveaux systèmes de capture [The pyramidal tsetse (Diptera: Glossinidae) trap for capture and control. Comparative tests and description of new capture systems]. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1986, 37:61–66.
76. Laveissière C, Grebaut P. Recherches sur les pièges à glossines (Diptera: Glossinidae). Mise au point d'un modèle économique: le piège Vavoua [Research on *Glossina* (Diptera: Glossinidae) traps. Design of an economic model: the Vavoua trap]. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1990, 41:185–192.
77. Lancien J. Description du piège monoconique utilisé pour l'élimination des glossines en République populaire du Congo [Description of the monoconical trap used for the elimination of tsetse in the Democratic Republic of the Congo]. *Cahiers ORSTOM: Série Entomologie Médicale et Parasitologie*, 1981, 19:235–238.
78. *Use of attractive devices for tsetse survey and control*. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1992 (Tsetse Training Manual Vol. 4).
79. Kappmeier K. A newly developed odour-baited "H trap" for the live collection of *Glossina brevipalpis* and *Glossina austeni* (Diptera: Glossinidae) in South Africa. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 2000, 67:15–26.
80. Brightwell R et al. A new trap for *Glossina pallidipes*. *Tropical Pest Management*, 1987, 33:151–189.
81. Brightwell R, Dransfield RD, Kyorku C. Development of a low-cost tsetse trap and odour baits for *Glossina pallidipes* and *G. longipennis* in Kenya. *Medical and Veterinary Entomology*, 1991, 5:153–164.
82. Mihok S. The development of a multipurpose trap (the Nzi) for tsetse and other biting flies. *Bulletin of Entomological Research*, 2002, 92:385–403.

83. Green CH. The effect of colour in trap- and screen-orientated responses in *Glossina palpalis palpalis* (Robineau-Desvoidy) (Diptera: Glossinidae). *Bulletin of Entomological Research*, 1988, 78:591–604.
84. Green CH. The use of two-coloured screens for catching *Glossina palpalis palpalis* (Robineau-Desvoidy) (Diptera: Glossinidae). *Bulletin of Entomological Research*, 1989, 79:81–93.
85. Hall DR et al. 1-Octen-3-ol: a potent olfactory stimulant and attractant for tsetse isolated from cattle odours. *Insect Science and its Application*, 1984, 5:335–339.
86. Torr SJ. Dose responses of tsetse flies (*Glossina*) to carbon dioxide, acetone and octenol in the field. *Physiological Entomology*, 1990, 15:93–103.
87. Vale GA. Field studies of the responses of tsetse flies (Glossinidae) and other Diptera to carbon dioxide, acetone and other chemicals. *Bulletin of Entomological Research*, 1980, 70:763–570.
88. Vale GA, Hall DR. The role of 1-octen-3-ol, acetone and carbon dioxide in the attraction of tsetse flies, *Glossina* spp. (Diptera: Glossinidae), to host odour. *Bulletin of Entomological Research*, 1985, 75:209–217.
89. Saini RK, Hassanali A, Dransfield RD. Antennal response of tsetse to analogues of the attractant 1-octen-3-ol. *Physiological Entomology*, 1989, 14:85–90.
90. Torr SJ, Hall DR, Smith JL. Responses of tsetse flies (Diptera: Glossinidae) to natural and synthetic ox odours. *Entomological Research*, 1995, 85:157–166.
91. Hassanali A et al. Identification of tsetse attractants from excretory products of a wild host animal, *Syncerus caffer*. *Insect Science and its Application*, 1986, 7(1):5–9.
92. Saini RK. Olfactory sensitivity of tsetse flies to phenolic kairomones. *Insect Science and its Application*, 1992, 13:95–104
93. Saini RK. Responses of tsetse flies *Glossina* spp. (Diptera: Glossinidae) to phenolic kairomones in a wind tunnel. *Insect Science and its Application*, 1990, 11:369–375.
94. Saini RK et al. Close range responses of tsetse flies *Glossina morsitans morsitans* Westwood (Diptera: Glossinidae) to host body kairomones. *Discovery and Innovation*, 1993, 5:149–153.

95. *Improved attractants for enhancing tsetse fly suppression. Final report of a co-ordinated research project 1996–2002.* Vienna, International Atomic Energy Agency, 2003 (IAEA-TECDOC-1373 FAO//IAEA).
96. Bauer B et al. Successful application of deltamethrin pour-on to cattle in a campaign against tsetse flies (*Glossina* spp.) in the pastoral zone of Samorogouan, Burkina Faso. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1995, 46:183–189.
97. Hargrove JW et al. Insecticide-treated cattle for tsetse control: the power and the problems. *Medical and Veterinary Entomology*, 2000, 14:123–130.
98. Hargrove JW, Torr SJ, Kindness HM. Factors affecting the efficacy of using insecticide-treated cattle to control tsetse. *Bulletin of Entomological Research*, 2002, 93:203–217.
99. Magona JW, Walubengo J. Mass treatment of insecticide-spraying of animal reservoirs for emergency control of rhodesiense sleeping sickness in Uganda. *Journal of Vector Borne Diseases*, 2011, 48:105–108.
100. Hendrichs J et al. Strategic options in using sterile insects for area-wide integrated pest management. In: Dyck VA, Hendrichs J, Robinson AS, eds. *Sterile insect technique. Principles and practice in area-wide integrated pest management.* Dordrecht, Springer, 2005:563–600.
101. Vreysen MJB. Evaluation of sticky panels to monitor populations of *Glossina austeni* (Diptera: Glossinidae) on Unguja island of Zanzibar. *Bulletin of Entomological Research*, 1996, 86:289–296.
102. Shaw AP et al. Estimating the costs of tsetse control options: an example for Uganda. *Preventive Veterinary Medicine*, 2013, 110:290–303.
103. Geiger A et al. The human African trypanosomiasis: interactions between the tsetse fly, its secondary symbiont *Sodalis glossinidius*, and the parasite. *Infection, Genetics and Evolution*, 2008, 8:S25–S26.
104. Rita VM et al. Comparative genomics of insect-symbiotic bacteria: influence of host environment on microbial genome. *Applied and Environmental Microbiology*, 2003, 69(11):6825–6832.

5. La maladie

Le tableau clinique de la THA dépend de l'espèce du parasite, de la phase de la maladie et de l'hôte. Les signes et les symptômes qui caractérisent la maladie sont généralement les mêmes pour les deux formes, mais ils diffèrent par leur fréquence, leur gravité et la vitesse avec laquelle ils apparaissent. La THA à *T. b. rhodesiense* est habituellement une affection aiguë qui évolue vers la deuxième phase en quelques semaines et aboutit à la mort dans les 6 mois. La THA à *T. b. gambiense* se caractérise par une progression vers la chronicité qui, en l'absence de traitement, aboutit également à la mort (1).

La maladie comporte deux phases ou stades, la première est appelée phase lymphatico-sanguine et la deuxième, dite phase méningo-encéphalitique, débute quand les trypanosomes envahissent le système nerveux central (SNC). Les signes et les symptômes neurologiques, et notamment les troubles du sommeil, sont caractéristiques de la deuxième phase ; toutefois, la plupart des symptômes des deux phases sont imbriqués, ce qui rend malaisée la distinction entre les deux phases en se fondant uniquement sur le tableau clinique. Pour les distinguer, il faut donc s'appuyer sur l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) (voir la section 6 pour plus de précisions). Les signes et symptômes cliniques manquent de spécificité, leur fréquence varie d'un sujet à l'autre et également selon le foyer de la maladie ; ils ne peuvent donc qu'orienter le diagnostic.

5.1 Trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense* : signes et symptômes cliniques

La THA à *T. b. gambiense* se caractérise par une évolution progressive et chronique qui conduit habituellement à la mort en l'absence de traitement. Selon des modèles fondés sur l'analyse de la survie, on estime que cette forme de la maladie est d'une durée de près de 3 ans en moyenne, répartie en parts égales entre la première et la deuxième phase (2). On observe qu'exceptionnellement un chancre d'inoculation à l'endroit de la piqûre. Les principaux signes et symptômes de la première phase sont : fièvre chronique et intermittente, céphalées, prurit, adénopathies, faiblesse, asthénie, anémie et, dans une moindre mesure, une hépato-splénomégalie. Durant cette phase, les symptômes peuvent être mineurs et il est fréquent que le malade n'éprouve pas le besoin de consulter un médecin. Il importe donc d'informer et d'être attentif à toute suspicion de la maladie ; sans un dépistage actif des cas, la maladie risque d'être diagnostiquée tardivement. Pendant la deuxième phase, les troubles du sommeil et les troubles neuropsychiatriques dominent le tableau clinique.

5.1.1 Adénopathies

Dans la maladie à *T. b. gambiense*, l'hypertrophie des ganglions lymphatiques de la partie postérieure du cou (signe de Winterbottom) est typique. Les ganglions sont élastiques, mobiles, indolores et ils ne suppurent pas. L'incidence de l'adénopathie est de 56 à 95 % (3–6), selon la phase de la maladie (Tableau 5.1). On a également décrit des adénopathies axillaires, inguinales et épitrochléennes.

5.1.2 Fièvre

La fièvre est intermittente, avec des accès durant 1 jour à 1 semaine, séparés par des intervalles de quelques jours à un mois ou davantage. Ces accès sont synchronisés avec des poussées de parasitémie. Les épisodes fébriles sont plus intenses et plus fréquents pendant la première que pendant la deuxième phase (4).

5.1.3 Céphalées

Les céphalées sont le symptôme le plus souvent rapporté ; elles sont de plus en plus intenses et persistantes à mesure que la maladie évolue (4).

5.1.4 Prurit

Le prurit est un symptôme subjectif et sa fréquence augmente avec la durée et la gravité de la maladie(4). Dans de nombreuses zones d'endémie, la THA et la filariose (*Loa loa*, *Onchocerca volvulus*, *Mansonella perstans*) se superposent ; comme les co-infections sont fréquentes, elles pourraient être responsables du prurit. Chez environ le tiers des malades en première phase et chez la moitié de ceux qui sont en deuxième phase, on observe un prurit intense et de longue durée, souvent avec des traces de grattage et parfois des lésions nodulaires (3, 5,7). Des troubles sensitifs à type d'hyperesthésie sont présents principalement au cours de la deuxième phase. Dans la plupart des études, il n'a pas été possible de faire une distinction entre les perceptions subjectives d'hyperesthésie, de paresthésie et de prurit car il n'a pas été possible de traduire ces termes médicaux dans les langues locales.

5.1.5 Douleurs musculo-squelettiques, hépatomégalie et splénomégalie

On observe souvent des douleurs musculo-squelettiques ainsi qu'une hépatomégalie et une splénomégalie, mais il s'agit là d'une symptomatologie aspécifique rencontrée dans bon nombre d'infections.

5.1.6 Troubles cardiovasculaires

Une atteinte cardiovasculaire attestée par des modifications électrocardiographiques s'observe chez plus de 50 % des patients pendant la première phase de la forme à *T. b. gambiense* et dans 70 % pendant la deuxième

phase (8) ; il est rare cependant qu'elle conduise à une insuffisance cardiaque importante sur le plan clinique (9,10). Les anomalies électrocardiographiques les plus fréquentes sont un allongement de l'intervalle Q-Tc, des modifications de la repolarisation et un faible voltage. L'allongement de l'intervalle Q-Tc comporte un risque d'arythmie mortelle, mais il est rare que l'on relève des arythmies significatives dans les pays d'endémie faute de moyens techniques (9). Selon des observations non publiées, on observe chez une minorité de patients des morts subites dont les causes restent inexpliquées ; elles pourraient être dues à une arythmie (11). On a recommandé un traitement par des corticostéroïdes pour supprimer les réactions inflammatoires au niveau du système de conduction (11-14), mais cette thérapeutique n'a pas été évaluée dans le cadre d'un essai contrôlé.

5.1.7 Troubles gastro-intestinaux

La plupart des études ne déclarent pas de troubles digestifs tels que nausée, vomissement, douleur abdominale et diarrhée. Selon une étude prospective, ces troubles sont toutefois observés sensiblement plus souvent chez les patients atteints d'une THA à *T. b. gambiense* (12/60) que chez des témoins en bonne santé (3/60) ($p = 0,013$) (15). Des problèmes gastro-intestinaux ont été fréquemment observés pendant le traitement par le mélarsoprol, l'éflornithine et le nifurtimox (16,17) ainsi que chez des voyageurs (18). Il est probable que ces troubles gastro-intestinaux n'aient pas figuré au protocole de la plupart des études cliniques et que, par conséquent, ils aient été passés sous silence. Les mentionner dans les questionnaires destinés aux futures études cliniques permettrait d'obtenir des informations complémentaires.

5.1.8 Œdème

Un œdème de la face a été observé chez 13 % des patients selon une étude (7) mais ce signe n'a pas été étudié de façon systématique. L'œdème des membres inférieurs est beaucoup plus rare (3 à 5 %) (7,9). Les causes de ces œdèmes restent obscures ; il peut s'agir de malnutrition, de troubles de l'appétit, de diarrhée chronique, d'insuffisance cardiaque (9) ou – ce qui est très probable – d'une combinaison de ces facteurs. Une ascite a été observée occasionnellement.

5.1.9 Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil constituent le symptôme principal de la deuxième phase de la maladie, d'où son nom de « maladie du sommeil ». Dès le dix-neuvième siècle, on avait remarqué que les malades présentaient souvent des périodes de sommeil de courte durée, tant pendant la journée qu'au cours de la nuit, même si la durée totale du sommeil était égale à celle de sujets en bonne santé. Selon Lhermitte, ces périodes de sommeil se présentent de la manière suivante : le sommeil s'empare du

malade de façon rapide et brutale ; le malade s'endort pendant une conversation sans finir sa phrase ou pendant un repas alors qu'il a encore la bouche pleine, la tête tombe sur la poitrine et le sommeil est profond. Au cours de la première crise, il est possible de réveiller le malade, mais lorsque les crises se répètent, les tentatives pour le réveiller sont infructueuses (19). Les études somnographiques montrent que la maladie perturbe le rythme circadien du cycle veille-sommeil et entraîne une fragmentation du sommeil plutôt que « l'inversion » souvent décrite (20). La structure du sommeil et notamment la succession des phases de sommeil paradoxal et de sommeil lent est modifiée et elle est caractérisée par des épisodes d'endormissement et de sommeil paradoxal (21, 22).

5.1.10 Signes et symptômes neuropsychiatriques

La THA provoque une méningo-encéphalite qui touche diverses régions du cerveau. Des symptômes neurologiques ou psychiatriques aspécifiques comme la céphalée ou des troubles de l'humeur ou du comportement sont couramment observés au cours de la première et de la deuxième phase, mais leur intensité et leur persistance augmentent à mesure que la maladie évolue (4). Une fois que les parasites ont franchi la barrière hémato-encéphalique et qu'ils ont envahi le SNC, les manifestations cliniques correspondent partiellement à la localisation des lésions cérébrales, par exemple les troubles du sommeil s'expliquent par l'atteinte des noyaux supraoptiques, les signes extrapyramidaux par l'atteinte du striatum et les troubles sensitifs profonds par une hyperpathie due à l'atteinte du thalamus et des structures connexes. Les troubles sensitifs profonds sont une des caractéristiques de la maladie. La douleur est vive au moindre choc. Cette manifestation est connue sous le nom de signe de la clé de Kerandel. En ce qui concerne les troubles de la sensibilité superficielle on parle souvent de paresthésie, d'hyperesthésie, d'anesthésie et de prurit (23).

Des mouvements anormaux ainsi que des troubles du tonus et de la mobilité sont couramment observés chez les cas avancés ; ils sont la manifestation de lésions au niveau du diencephale et de la partie supérieure du mésencéphale. Une faiblesse motrice, des tremblements, une bradykinésie, de la difficulté dans l'élocution et dans la marche sont des signes ou symptômes couramment observés. Les signes de troubles extra-pyramidaux prédominent quelquefois avec une rigidité de type parkinsonien et une paratonie. Les mouvements anormaux peuvent être choréo-athétosiques et concernent principalement les parties distales de l'extrémité des membres supérieurs. On peut soupçonner une atteinte cérébelleuse chez les patients qui présentent une ataxie et une démarche anormale. L'hémiplégie est rare et s'observe habituellement à un stade très avancé. On peut aussi observer la présence de réflexes archaïques comme le réflexe de la moue et le réflexe palmo-mentonnier (4,23-25).

Tableau 5.1

Signes et symptômes de la trypanosomiase humaine africaine (THA) en fonction de la phase et de la forme de la maladie ainsi que de la population affectée

Signe ou symptôme		THA à <i>T.b.gambiense</i>		THA à <i>T.b.rhodesiense</i>	
		Première phase	Deuxième phase	Première phase	Deuxième phase
Période d'incubation	Autochtones	18 mois(2)	18 mois (2)	1–3 semaines	Quelques semaines
	Voyageurs	75% < 1 mois	Pas de données	< 3 semaines	> 4 semaines
Chancre	Autochtones	< 5% (3, 5, 6)	0% (4, 29)	5–26% (30–34)	0 (30, 35)
	Voyageurs	55.6% (18)	33% (18)	87.9% (18)	75% (18)
Trypanides	Autochtones	0 (3, 5, 6)	0 (4, 29)	0 (31, 32, 34)	0 (30, 33)
	Voyageurs	22.2% (18)	50% (18)	24.4% (18)	41.7% (18)
Fièvre (≥ 37.5 °C)	Autochtones	10–20% (3, 5, 6)	10–40% (3–6, 29, 36–38)	28–90% (30, 34)	18–37% (30, 32, 33, 35); 72% (31)
	Voyageurs	88.9%; 55.6% > 38.5 °C (18)	100%; 50% > 38.5 °C (18)	100%; 72.7% > 38.5 °C (18)	91.7%; 50% > 38.5 °C (18)
Adénopathies	Autochtones	79–95% (3, 5, 6)	56–85% (3–6, 29)	21% (30)	51–80% (30–33, 35)
	Voyageurs	Généralisées 33.3%(18) Satellites (du chancre) 22% (18)	Généralisées 50% (18) Satellites (du chancre) 50% (18)	Généralisées 6.1% (18) Satellite (du chancre) 30,3% (18)	Généralisées 33.3% (18) Satellite (du chancre) 16,7% (18)
Troubles du sommeil	Autochtones	Somnolence 18% Insomnie 73% (5)	Somnolence 29–41% (4, 29) Insomnie 25–57% (4, 5, 67)	Somnolence 25–33% (30, 34)	Somnolence 54–66% Insomnie 28–64% (30–33, 35)
	Voyageurs	Somnolence 0% (18) Insomnie 28.6% (18)	Somnolence 0% (18) Insomnie 16.7% (18)	Somnolence 0% (18) Insomnie 6.7% (18)	Somnolence 16.7% (18) Insomnie 8.3% (18)
Prurit	Autochtones	29–33% (3, 5, 7)	17–57% (3–5, 7, 29)	0% (30)	6–53% (31, 33, 35)
	Voyageurs	22.2% (18)	16.7% (18)	3% (18)	8.3% (18)
Céphalées	Autochtones	51–80% (3, 7)	38–79% (3–5, 7, 24, 29)	96% (34)	51–80% (30, 35)
	Voyageurs	55,5% (18)	50% (18)	42.4% (18)	66.7% (18)
Hépatomégalie	Autochtones	1–20% (3, 5, 7)	7–17% (5, 29)	0–40% (30)	6–30% (30, 35)
	Voyageurs	22,2% (18)	50% (18)	15.6% (18)	25% (18)
Splénomégalie	Autochtones	9–27% (3, 5, 7)	5–19% (3, 5, 29)	0–36% (30)	16–58% (30, 35)
	Voyageurs	55.6% (18)	66.7% (18)	30.3% (18)	8.3% (18)
Tremblements	Autochtones	5% (6)	19–21% (29, 39)	17–61% (30)	16–67% (30, 35)
	Voyageurs	14.3% (18)	0 (18)	0 (18)	16.7% (18)
Troubles neurologiques	Autochtones	< 20% (3, 5)	20–40% (4, 5)	< 20% (30)	50–58% (30, 35)
	Voyageurs	25% (18)	33.3% (18)	0% (18)	8.3% (18)
Troubles psychiatriques	Autochtones	< 10%	25% (4)	17% (32)	15–22% (30, 35)
	Voyageurs	0% (18)	0% (18)	3.3% (18)	8.3% (18)
Insuffisance rénale	Autochtones	Rare (40)	Rare (15, 40)	Inconnue (30)	Inconnue
	Voyageurs	0 (18)	0 (18)	85% (18)	77.7% (18)

Des troubles mentaux peuvent survenir précocement au cours de la maladie (première phase) et conduire à un diagnostic erroné d'affection psychiatrique primaire (18). On observe couramment des troubles de l'humeur se manifestant par une irritabilité ou de l'indifférence, un comportement agressif ou antisocial, de l'exubérance ou de l'apathie, des états dépressifs et délirants avec des hallucinations.

Au stade terminal, de graves perturbations de la conscience, avec crises de démence et d'épilepsie se manifestent avec, pour conséquence, l'incontinence, le coma, la malnutrition, une cachexie, des escarres, des surinfections bactériennes (par exemple, une pneumonie d'aspiration) puis la mort.

La plupart des troubles neuro-psychiatriques, notamment les troubles du sommeil, peuvent céder à un traitement trypanocide (20). L'examen histopathologique révèle d'ailleurs une majorité de lésions inflammatoires potentiellement réversibles. L'amélioration observée pendant l'hospitalisation se poursuit après la sortie, encore que des séquelles irréversibles de gravité variable soient possibles, notamment si la maladie a été diagnostiquée et traitée à un stade avancé. Elles peuvent toutefois être discrètes et prendre la forme d'une maturité sexuelle retardée ou d'une baisse des résultats scolaires, comme on peut l'observer chez des enfants au décours de la deuxième phase de la maladie (26).

5.1.11 Troubles endocriniens

Les troubles thyroïdiens ou adrénocorticaux peuvent consister en insuffisance ou hyperactivité mais nécessitent rarement un traitement particulier (15). On a fait état d'une diminution des gonadotrophines hypophysaires (hormone folliculo-stimulante ou hormone lutéinisante), de même qu'une réduction du taux d'estradiol chez 50 % des femmes et de testostérone chez 50 % des hommes (27). Une aménorrhée, une perte de la libido et une impuissance sexuelle ont également été observées (27,28). Le rythme circadien de la sécrétion d'hormones, notamment la prolactine, la rénine, l'hormone de croissance et le cortisol disparaît dans les cas graves (20).

5.2 Trypanosomiase humaine africaine à *T. b. rhodesiense* : signes et symptômes cliniques

La description classique de la THA à *T. b. rhodesiense* est celle d'une affection aiguë progressant en quelques semaines jusqu'à une deuxième phase, laquelle aboutit à la mort dans les 6 mois (41). Le tableau clinique est analogue à celui de la THA à *T. b. gambiense*, mais une lésion initiale (chancre d'inoculation) apparaît plus fréquemment à l'endroit de la piqûre infectante (5-26 %) (30-34). Cette lésion se manifeste quelques jours après la piqûre d'une glossine infectée sous la forme d'une tuméfaction érythémateuse et douloureuse, suivie d'une induration qui

peut ensuite finir par s'ulcérer et qui est souvent accompagnée d'une adénopathie satellite. Ensuite, on observe habituellement une desquamation périphérique et une hyperpigmentation de la lésion, qui disparaît en 2 à 3 semaines.

Les ganglions hypertrophiés ont tendance à se localiser dans les régions sous-mandibulaire, axillaire et inguinales plutôt que dans la région cervicale postérieure et l'œdème est plus fréquent que dans la forme à *T. b. gambiense* (31,42). Toutefois, de récentes descriptions du tableau clinique révèlent d'importantes variations selon les foyers, pour des raisons qui restent obscures. On a avancé toutes sortes d'hypothèses : facteurs génétiques de l'hôte, infections antérieures par des espèces de trypanosomes non pathogènes (43,44), infections concomitantes ou différence de virulence des souches parasitaires pathogènes (45).

Alors que la fièvre et les céphalées sont les principaux symptômes de la première phase dans certains foyers (96 %) (34), ce sont les tremblements (61 %) et la somnolence (58 %) qui prédominent dans d'autres (30). La fièvre est observée moins souvent au cours de la deuxième phase dans la presque totalité des études (18 -37 %) (30,32,33,35). Le prurit, les troubles du sommeil, une baisse de la conscience ou des signes neurologiques accompagnés de symptômes tels que tremblements, mouvements anormaux ou difficulté à marcher prédominent dans certains foyers. Le dysfonctionnement de la thyroïde, l'insuffisance surrénalienne et l'hypogonadisme sont moins souvent présents que dans la forme à *T. b. gambiense* et la myocardite est plus sévère et parfois mortelle (46-48). L'atteinte hépatique avec hépatomégalie est généralement modérée, mais on a pu observer un ictère, une hyperbilirubinémie et une ascite (49).

5.3 Groupes particuliers

5.3.1 Enfants

Comme une transmission verticale des trypanosomes est possible, il faut rechercher une contamination éventuelle chez les nouveau-nés de mères souffrant d'une THA (50). La plupart des signes et des symptômes s'observent avec une fréquence similaire chez les enfants au cours de la première et de la deuxième phase de la maladie, y compris les troubles du sommeil. La présence de trypanosomes dans les ganglions lymphatiques cervicaux est moins fréquente chez les enfants d'âge préscolaire que chez les enfants plus âgés et les adultes (51). On voit davantage de nourrissons en deuxième phase de la maladie, très probablement en raison d'un diagnostic tardif et de l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique (52). Dans certaines études, la fièvre, l'hépatomégalie, la splénomégalie et l'œdème de la face se sont révélés plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte (4,7).

5.3.2 Patients co-infectés par le VIH

Dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale, la prévalence du VIH chez les malades souffrant d'une THA ne s'est pas révélée plus élevée que chez des témoins en bonne santé, ce qui donne à penser que l'infection par le VIH ne prédispose pas les personnes infectées à un risque accru de THA (53–55). Une infection concomitante par le VIH n'influe pas sur le tableau clinique de la THA à *T. b. rhodesiense* (35). Selon une étude, il se pourrait que le VIH influe sur l'issue du traitement de la deuxième phase dans la THA à *T. b. gambiense* : alors que 14 patients séronégatifs pour le VIH ont quitté l'hôpital en bonne santé après un traitement par le mélarsozol, pour quatre malades co-infectés par le VIH, le traitement n'a pas donné de bons résultats (39) ; toutefois, il s'agit de données rétrospectives qui n'ont pas été confirmées.

5.3.3 La trypanosomiase humaine africaine dans les pays où elle n'est pas endémique

Chez les patients de pays exempts d'endémie sommeilleuse, la symptomatologie est sensiblement différente du tableau clinique habituellement observé chez les sujets africains atteints d'une THA. La maladie débute presque toujours de manière aiguë et elle est de type fébrile, quelle que soit l'espèce parasitaire en cause (18,56).

Pour la forme à *T. b. rhodesiense*, la période d'incubation est brève : moins de 3 semaines chez les voyageurs. C'est une affection aiguë, qui engage le pronostic vital et dont les principaux symptômes sont une forte fièvre, une céphalée et un chancre d'inoculation (57–65). La période d'incubation de la THA à *T. b. gambiense* est souvent inférieure à 1 mois chez les voyageurs, mais elle peut durer jusqu'à 7 ans chez les immigrants (66).

La fièvre est presque toujours présente en cas d'infection par les deux espèces et elle dépasse 38,5 °C dans plus de 50 % des cas (18). Si les épisodes pyrexiques ne sont pas traités, ils deviennent irréguliers (56). On observe un chancre d'inoculation chez environ 84 % des patients atteints d'une THA à *T. b. rhodesiense* et chez 47 % de ceux qui souffrent de la forme à *T. b. gambiense*. Des trypanides peuvent apparaître à tout moment dans 25 à 35 % des cas après le premier épisode fébrile ; ils se présentent sous la forme de macules érythémateuses en placards, irrégulières et non prurigineuses dont le diamètre peut atteindre 10 cm. Chez une grande partie d'entre elles, apparaît une zone centrale où la peau est de couleur normale ce qui donne à ces éruptions un aspect circiné et serpiginieux. L'éruption est évanescence, disparaissant d'une zone pour réapparaître ailleurs au bout de plusieurs semaines (56,67).

Comme la plupart des voyageurs chez qui la maladie a été diagnostiquée en étaient à la première phase et n'avaient été malades que pendant une courte période, on n'a pas noté la présence de troubles du sommeil ni de symptômes

neuropsychiatriques, car ils ne s'étaient sans doute pas encore manifestés lors du premier bilan clinique. Cette symptomatologie classique n'est donc pas typique chez les voyageurs infectés, quelle que soit l'espèce en cause. Des troubles du sommeil n'ont été observés que chez une minorité de cas de THA à *T. b. rhodesiense* et des insomnies nocturnes chez seulement 21 % des patients atteints de la forme à *T. b. gambiense*. Si l'on excepte les tremblements et le déficit moteur observé chez 15 % des voyageurs atteints de cette forme de la maladie, aucun symptôme neurologique ou psychiatrique n'a été relevé.

Les céphalées, l'adénopathie, l'hépatomégalie et la splénomégalie sont présentes chez 25 à 50 % des sujets infectés par l'une ou l'autre espèce. Des symptômes digestifs non spécifiques comme les nausées, les vomissements ou la diarrhée sont observés plus fréquemment chez les patients atteints de la forme à *T. b. rhodesiense*. Il est intéressant de noter qu'un ictère a été observé chez 28 % des patients infectés par *T. b. rhodesiense*. On a également fait état de modifications électrocardiographiques due à une myopéricardite (68) et à des anomalies de la conduction comme un bloc auriculoventriculaire passager du deuxième et du troisième degré (69), une tachycardie supraventriculaire et une capture ventriculaire prématurée (70). Chez quelques voyageurs qui avaient contracté une THA à *T. b. rhodesiense*, on a observé des complications telles qu'une insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse (64), des insuffisances au niveau de plusieurs organes (60,63), une coagulopathie intravasculaire disséminée (63) et un coma qui a même eu une issue fatale (61,71).

La THA à *T. b. gambiense* est la forme que l'on observe la plupart du temps chez les immigrants (66). Le tableau clinique est dominé par une fébricule et des troubles neuropsychiatriques. Comme les symptômes psychiatriques sont prédominants, certains malades sont admis dans des hôpitaux psychiatriques (18). En raison de la longue période d'incubation de cette maladie, il faut envisager une THA même si le patient a quitté un pays d'endémie depuis de nombreuses années.

5.4 Séquelles

La disparition des signes et des symptômes peut prendre plusieurs semaines à plusieurs mois ; cela étant, on n'a guère de données sur les séquelles à long terme ; elles sont difficiles à distinguer de celles qui résultent de réactions indésirables aux médicaments et l'on ne dispose d'aucune information sur l'incidence et le type de séquelle suivant les traitements récents.

Dans plusieurs zones géographiques, il est conseillé aux patients qui sont traités pour un stade tardif de la maladie d'observer une période de repos pouvant aller jusqu'à six mois après le traitement et d'éviter notamment de travailler aux champs ou d'avoir des relations sexuelles. On ne sait pas exactement quelle est l'origine de cette pratique non étayée et rien ne prouve qu'elle soit bénéfique pour le malade. Par ailleurs, elle pourrait avoir pour résultat de dissuader les personnes concernées d'aller se faire diagnostiquer et soigner (72).

5.5 Bibliographie

1. Jamonneau V et al. Untreated human infections by *Trypanosoma brucei gambiense* are not 100 % fatal. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(6):e1691.
2. Checchi F et al. Estimates of the duration of the early and late stage of gambiense sleeping sickness. *BMC Infectious Diseases*, 2008, 8:16.
3. Boa YF et al. Les différents tableaux cliniques actuels de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense*. Analyse de 300 dossiers du foyer de Daloa, Côte d'Ivoire [Current clinical presentation of human African trypanosomiasis caused by *T. b. gambiense*. Analysis of 300 cases from the focus in Daloa, Côte d'Ivoire]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales*, 1988, 81:427–444.
4. Blum J, Schmid C, Burri C. Clinical aspects of 2541 patients with second stage human African trypanosomiasis. *Acta Tropica*, 2006, 97:55–64.
5. Bertrand E et al. Symptomatology générale de la trypanosomiase humaine africaine au moment du dépistage [General symptomatology of human African trypanosomiasis at the time of detection]. *Médecine d'Afrique Noire*, 1973, 20:303–314.
6. Le Bras J et al. Symptomatology générale de la trypanosomiase humaine africaine de l'enfant [General symptomatology of human African trypanosomiasis in children]. *Médecine Tropicale*, 1977, 37:51–61.
7. Ginoux PY, Frezil JL, Alary JC. La trypanosomiase humaine au moment du dépistage en République Populaire du Congo. Distribution des signes cliniques [Symptoms of human trypanosomiasis at the time of detection in the People's Republic of Congo]. *Médecine Tropicale*, 1982, 42:281–287.
8. Blum JA et al. Cardiac alterations in human African trypanosomiasis (*T. b. gambiense*) with respect to the disease stage and antiparasitic treatment. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3:e383.
9. Blum JA et al. Sleeping hearts: the role of the heart in sleeping sickness (human African trypanosomiasis). *Tropical Medicine and International Health*, 2007, 12:1422–1432.
10. Blum JA et al. Cardiac involvement in African and American trypanosomiasis. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8:631–641.

11. Collomb H, Bartoli D. Le coeur dans la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma gambiense*. [The heart in human African trypanosomiasis due to *Trypanosoma gambiense*]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales*, 1967, 60:142–156.
12. Poltera AA, Cox JN, Owor R. Pancarditis affecting the conducting system and all valves in human African trypanosomiasis. *British Heart Journal*, 1976, 38:827–837.
13. Poltera AA, Hochmann A, Lambert PH. A model for cardiopathy induced by *Trypanosoma brucei brucei* in mice. A histologic and immunopathologic study. *American Journal of Pathology*, 1980, 99:325–351.
14. Bertrand E et al. Aspects actuels des signes cardiaques de la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma gambiense* (a propos de 194 cas) [Current aspects of cardiac symptoms in human African trypanosomiasis due to *Trypanosoma gambiense* (194 cases)]. *Acta Cardiologica*, 1974, 29:363–381.
15. Blum JA et al. Sleeping glands? The role of endocrine disorders in sleeping sickness (*T. b. gambiense* human African trypanosomiasis). *Acta Tropica*, 2007, 104:16–24.
16. Burri C et al. Efficacy of new, concise schedule for melarsoprol in treatment of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: a randomised trial. *Lancet*, 2000, 355:1419–1425.
17. Priotto G et al. Three drug combinations for late-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: a randomized clinical trial in Uganda. *PLoS Clinical Trials*, 2006, 1:e39.
18. Urech K, Neumayr A, Blum J. Sleeping sickness in travelers: do they really sleep? *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5(11):e1358.
19. Lhermitte J. *La maladie du sommeil et les narcolepsies* [Sleeping sickness and narcolepsy]. Brussels, L. Severeyns, 1910.
20. Buguet A et al. Sleep structure: a new diagnostic tool for stage determination in sleeping sickness. *Acta Tropica*, 2005, 93:107–117.
21. Buguet A et al. La maladie du sommeil: trouble majeur des rythmes circadiens [Sleeping sickness: major disorder of circadian rhythms]. *Médecine Tropicale*, 2001, 61:328–339.

22. Lundkvist GB, Kristensson K, Bentivoglio M. Why trypanosomes cause sleeping sickness. *Physiology* (Bethesda), 2004, 19:198–206.
23. Kennedy PG. Human African trypanosomiasis—neurological aspects. *Journal of Neurology*, 2006, 253:411–416.
24. Antoine P. Des études neurologiques et psychologiques des malades atteints de la maladie de sommeil et leur évolution [Neurological and psychological studies of patients with sleeping sickness and their course]. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1977, 57:227–248.
25. Kazumba M, Kazadi K, Mulumba MP. Des caractéristiques de la trypanosomiase chez l'enfant. A propos de 19 rapports de cas au CNPP (Centre Neuro-Psycho-Pathologie), hôpitaux universitaires de Kinshasa, Zaire [Characteristics of trypanosomiasis in children. 19 case reports at the CNPP (Neuro-Psycho-Pathology Centre), university hospitals of Kinshasa, Zaire]. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1993, 73:253–259.
26. Aroke AH, Asonganyi T, Mbonda E. Influence of a past history of Gambian sleeping sickness on physical growth, sexual maturity and academic performance of children in Fontem, Cameroon. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1998, 92:829–835.
27. Hublart M et al. Fonction endocrinienne et trypanosomiase africaine. Evaluation de 79 cas [Endocrine function and African trypanosomiasis. Evaluation of 79 cases]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales*, 1988, 81:468–476.
28. Noireau F, Apembet JD, Frezil JL. Revue clinique des troubles endocriniens chez l'adulte atteint de la trypanosomiase [Clinical review of endocrine disorders in adults with trypanosomiasis]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales*, 1988, 81:464–467.
29. Blum J, Burri C. Treatment of late stage sleeping sickness caused by *T. b. gambiense*: a new approach to the use of an old drug. *Swiss Medical Weekly*, 2002, 132:51–56.
30. MacLean LM et al. Focus-specific clinical profiles in human African trypanosomiasis caused by *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e906.
31. Boatin BA et al. Use of symptoms and signs for diagnosis of *Trypanosoma brucei rhodesiense* trypanosomiasis by rural health personnel. *Bulletin of the World Health Organization*, 1986, 64:389–395.

32. Buyst H. The epidemiology of sleeping sickness in the historical Luangwa valley. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1977, 57:349–359.
33. Welde BT et al. Presenting features of Rhodesian sleeping sickness patients in the Lambwe Valley, Kenya. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1989, 83(Suppl. 1):73–89.
34. Mbulamberi DB. A clinical analysis of 3151 cases of Rhodesian sleeping sickness treated in the south eastern Uganda, during the year 1985. In: *Proceedings of the 19th Meeting of the International Scientific Council for Trypanosomiasis Research and Control, Lomé, 30 March–3 April 1987*. Nairobi, Organization of African Unity/International Scientific Council for Trypanosomiasis Research and Control (Publication No. 114). 1987:188–195.
35. Kuepfer I et al. Clinical Presentation of *T. b. rhodesiense* sleeping sickness in second stage patients from Tanzania and Uganda. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e968.
36. Debroise A et al. La trypanosomiase africain chez le jeune enfant [African trypanosomiasis in young children]. *Archives Français de Pédiatrie*, 1968, 25:703–720.
37. Ngandu-Kabeya G. Etude de la symptomatologie de la trypanosomiase africain chez l'enfant (à propos de 24 cas) [Study of the symptomatology of African trypanosomiasis in children (24 cases)]. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1976, 56:85–93.
38. Edan G. Signes cliniques et biologiques des trypanosomiasés à *T. gambiense* vues au stade d'atteinte méningo-encéphalitique [Clinical and biological signs of *T. gambiense* trypanosomiasis at the stage of meningo-encephalitic involvement]. *Médecine Tropicale*, 1979, 39:499–507.
39. Blum J, Nkunku S, Burri C. Clinical description of encephalopathic syndromes and risk factors for their occurrence and outcome during melarsoprol treatment of human African trypanosomiasis. *Tropical Medicine and International Health*, 2001, 6:390–400.
40. Bisser S et al. Apport des examens biochimiques dans le diagnostic de la phase nerveuse de la trypanosomose humaine africaine [Contribution of biochemical tests in the diagnosis of the nervous phase of human African trypanosomiasis]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1997, 90:321–326.

41. Odiit M, Kanssiime F, Enyaru JC. Duration of symptoms and case fatality of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei rhodesiense* in Tororo, Uganda. *East African Medical Journal*, 1997, 74:792–795.
42. Foulkes JR. Human trypanosomiasis in Africa. *British Medical Journal*, 1981, 283:1172–1174.
43. Blum J et al. Clinical and serologic responses to human ‘apathogenic’ trypanosomes. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2005, 99:795–797.
44. MacLean LM et al. Focus-specific clinical profiles in human African trypanosomiasis caused by *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4(12):e906.
45. MacLean L et al. Severity of human African trypanosomiasis in East Africa is associated with geographic location, parasite genotype, and host inflammatory cytokine response profile. *Infection and Immunity*, 2004, 72:7040–7044.
46. Reincke M et al. Neuroendocrine dysfunction in African trypanosomiasis. The role of cytokines. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1998, 840:809–821.
47. Jones IG, Lowenthal MN, Buyst H. Electrocardiographic changes in African trypanosomiasis caused by *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1975, 69:388–395.
48. Kotten JW, De Raadt P. Myocarditis in *Trypanosoma rhodesiense* infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1969, 63:485–489.
49. Kouchner G, Bouree P, Lowenthal M. Implication hépatique dans la trypanosomiase dû au *Trypanosoma rhodesiense* [Hepatic involvement in *Trypanosoma rhodesiense* trypanosomiasis]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales*, 1979, 72:131–135.
50. Lindner AK, Priotto G. The unknown risk of vertical transmission in sleeping sickness: a literature review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4(12):e783.
51. Eperon G et al. Clinical presentation and treatment outcome of sleeping sickness in Sudanese pre-school children. *Acta Tropica*, 2007, 101:31–39.

52. Triolo N et al. Bilan de 17 ans d'étude de la trypanosomiose humaine africaine à *T. gambiense* chez les enfants de 0–6 ans [Report on 17 years of studies of human African trypanosomiasis due to *T. gambiense* in children 0–6 years of age]. *Médecine Tropicale*, 1985, 45:251–257.
53. Meda HA et al. Human immunodeficiency virus infection and human African trypanosomiasis: a case–control study in Côte d'Ivoire. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:639–643.
54. Louis JP et al. Absence of epidemiological inter-relations between HIV infection and African human trypanosomiasis in Central Africa. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1991, 42:155.
55. Pepin J et al. The impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology and treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Nioki, Zaire. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 47:133–140.
56. Duggan AJ, Hutchinson MP. Sleeping sickness in Europeans: a review of 109 cases. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1966, 69:124–131.
57. Sinha A et al. African trypanosomiasis in two travelers from the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 29:840–844.
58. Moore DA et al. African trypanosomiasis in travelers returning to the United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases*, 2002, 8:74–76.
59. Apted FJ et al. A comparative study of the epidemiology of endemic Rhodesian sleeping sickness in different parts of Africa. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1963, 66:1–16.
60. Ripamonti D et al. African sleeping sickness in tourists returning from Tanzania: the first 2 Italian cases from a small outbreak among European travelers. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34:E18–E22.
61. Jelinek T et al. Cluster of African trypanosomiasis in travelers to Tanzanian national parks. *Emerging Infectious Diseases*, 2002, 8:634–635.
62. Braendli B, Dankwa E, Junghans T. Ostafrikanische Schlafkrankheit (Infektion mit *Trypanosoma rhodesiense*) bei zwei schweizerischen Tropenreisenden [East African sleeping sickness (*Trypanosoma rhodesiense* infection) in two Swiss travellers to the tropics]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1990, 120:1348–1352.

63. Sanner BM et al. Fulminant disease simulating bacterial sepsis with disseminated intravascular coagulation after a trip to East Africa. *Intensive Care Medicine*, 2000, 26:646–647.
64. Oscherwitz SL. East African trypanosomiasis. *Journal of Travel Medicine*, 2003, 10:141–143.
65. Moore AC, Ryan ET, Waldron MA. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 20-2002. A 37-year-old man with fever, hepatosplenomegaly, and a cutaneous foot lesion after a trip to Africa. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346:2069–2076.
66. Simarro PP et al. Human African trypanosomiasis in non-endemic countries (2000–2010). *Journal of Travel Medicine*, 2012, 19:44–53.
67. Ezzedine K et al. Skin features accompanying imported human African trypanosomiasis: hemolymphatic *Trypanosoma gambiense* infection among two French expatriates with dermatologic manifestations. *Journal of Travel Medicine*, 2007, 14:192–196.
68. Quinn TC, Hill CD. African trypanosomiasis in an American hunter in East Africa. *Archives of Internal Medicine*, 1983, 143:1021–1023.
69. Croft AM et al. African trypanosomiasis in a British soldier. *Journal of the Royal Army Medical Corps*, 2006, 152:156–160.
70. Damian MS et al. Polyneuritis und Myositis bei *Trypanosoma-gambiense*-Infektion [Polyneuritis and myositis in *Trypanosoma gambiense* infection]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1994, 119:1690–1693.
71. Mendonça Melo M et al. Drie patiënten met Afrikaanse slaapziekte na een bezoek aan Tanzania [Three patients with African sleeping sickness following a visit to Tanzania]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2002, 146:2552–2556.
72. Mpanya A et al. Should I get screened for sleeping sickness? A qualitative study in Kasai Province Democratic Republic of Congo. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6:e1467.

6. Diagnostic

Des signes et symptômes cliniques tels qu'une fièvre qui se prolonge, une hypertrophie des ganglions lymphatiques ou certains signes neurologiques peuvent faire suspecter une THA mais ils ne sont pas suffisants pour que l'on puisse commencer un traitement (voir la section 5 pour plus de précisions). Le diagnostic classique de la THA se fait donc au laboratoire et comporte de multiples étapes (1). En ce qui concerne l'infection à *T. b. gambiense*, il existe des examens immunologiques relativement simples basés sur la recherche d'anticorps que l'on peut utiliser pour le dépistage. En cas de suspicion d'une infection à *T. b. rhodesiense*, on se fonde essentiellement sur la présence de signes et de symptômes révélateurs car il n'existe pas actuellement d'examens sérologiques fiables pour cette forme de la maladie. Cela étant, comme ni les signes et symptômes cliniques, ni les examens sérologiques ne sont spécifiques à 100 %, une confirmation parasitologique par la mise en évidence de trypanosomes dans les liquides de l'organisme est généralement nécessaire. Une fois l'infection confirmée par l'examen parasitologique, il est indispensable, pour déterminer en quelle phase est la maladie, d'évaluer l'atteinte neurologique par un examen du LCR, ce qui permettra de choisir le type de traitement à administrer et de diagnostiquer les rechutes post-thérapeutiques.

En fonction des différents degrés de suspicion évoqués plus haut, on a classé les cas en plusieurs catégories en fonction de la situation exacte du sujet :

Définition des différents cas aux fins de la surveillance et de la notification de la trypanosomiase humaine africaine

Cas confirmé : sujet exposé à un risque épidémiologique de THA et chez qui des trypanosomes ont été observés par examen microscopique dans un ou plusieurs liquides de l'organisme ;

Cas suspecté par détection sérologique : sujet exposé à un risque épidémiologique de THA et chez qui des anticorps anti-trypanosome ont été décelés par un test sérologique validé, mais sans que des trypanosomes aient été observés par examen microscopique des liquides de l'organisme.

Cas suspecté par détection moléculaire : sujet exposé à un risque épidémiologique de THA dont les liquides biologiques se sont révélés contenir de l'ADN ou de l'ARN trypanosomiens mais sans que la présence de trypanosomes y ait été observée par examen microscopique.

Étant donné que la THA sévit dans les milieux ruraux de l'Afrique subsaharienne, seules des méthodes qui sont à la fois économiques, rapides, simples et efficaces sur le plan diagnostique doivent être utilisées dans les activités de lutte (2). La recherche sur les nouvelles techniques de diagnostic bénéficie du soutien de la banque de spécimens de l'OMS pour la THA qui fournit du matériel de référence clinique aux instituts de recherche en vue de la mise au point et de l'évaluation de nouveaux tests de diagnostic de la THA (3).

6.1 Diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense*

6.1.1 Détection des anticorps

Les trypanosomes suscitent la production d'anticorps spécifiques IgG et IgM à forte concentration, que des tests sérologiques permettent de détecter. La sensibilité et la spécificité des tests de recherche des anticorps dépendent des antigènes utilisés. La plupart des tests de recherche des anticorps dirigés contre *T. b. gambiense* contiennent certaines glycoprotéines VSG correspondant aux types d'antigènes variables LiTat 1.3 et 1.5. Malgré l'abondance des gènes VSG (voir la section 3), on constate que la plupart des patients infectés par *T. b. gambiense* sont porteurs dans leur sang d'anticorps qui réagissent avec au moins une des deux VSG.

En ce qui concerne le diagnostic de l'infection à *T. b. gambiense*, il existe un test rapide d'agglutination que l'on peut utiliser pour le dépistage de masse. Il existe aussi des tests de diagnostic rapide utilisables à l'échelon individuel qui se prêtent mieux au dépistage passif et qui sont en cours d'évaluation. Les tests basés sur l'immunofluorescence ou les tests immuno-enzymatiques (ELISA) exigent plus d'infrastructures de laboratoire. Le test d'immuno-trypanolyse est réservé aux laboratoires de référence.

Les examens sérologiques ne détectent les anticorps que 3 à 4 semaines après l'infection et c'est peut-être l'une des raisons pour lesquelles il y a des faux négatifs. Il peut aussi y avoir des réactions croisées avec d'autres parasitoses, notamment lorsqu'on opère sur du sang total ou sur de faibles dilutions de sérum ou de plasma. Certains tests de diagnostic rapide de l'infection à VIH et du paludisme peuvent donner des réactions croisées lorsqu'ils sont pratiqués sur des échantillons de sang provenant de sommeilleux, ce qui réduit la spécificité de ces tests (4,5).

(a) Test d'agglutination sur carte pour la trypanosomiase

Le test d'agglutination sur carte pour la trypanosomiase (CATT) est une épreuve rapide et simple pour la recherche des anticorps spécifiques chez des patients atteints d'une THA à *T. b. gambiense* (6). En raison de sa simplicité,

de sa fiabilité et de son faible coût, il est utilisé dans tous les programmes de dépistage sérologique chez les populations exposées au risque d'infection par *T. b. gambiense*. L'introduction du CATT dans le dépistage de masse des populations a été une avancée de premier plan qui a permis de limiter les longs examens parasitologiques aux cas dont le CATT donne un résultat positif.

L'antigène du CATT est constitué de l'antigène variable de type LiTat 1.3 des formes sanguicoles complètes de *T. b. gambiense*. Pour préparer cet antigène, on extrait les trypanosomes du sang de rats infectés, puis après purification et fixation, on les colore au bleu de Coomassie et on les lyophilise. Les trousse contiennent le réactif, des sérums témoins positifs et négatifs ainsi que le matériel nécessaire pour pratiquer le test sur du sang total (tubes capillaires, cartes de test, tiges pour mélanger réactif et échantillon, poires d'aspiration, seringue et compte-gouttes).

Pour le dépistage, on effectue le test sur du sang total non dilué (CATT-sg). Ce test ne peut pas être pratiqué sur le LCR. On remplit un tube capillaire héparinisé avec une goutte de sang prélevée par ponction du bout du doigt. Pour le test d'agglutination, une goutte d'antigène CATT est déposée sur la plage d'examen de la carte plastifiée qui est ensuite placée sur un agitateur rotatif à 60 tours/min. La lecture du résultat est faite au bout de 5 minutes. En présence d'une agglutination faible à très forte, visible à l'œil nu, le test est considéré comme positif ; s'il n'y a pas d'agglutination visible, le test est négatif.

Le CATT pratiqué sur des dilutions de plasma (ou de sérum) (CATT-p ou CATT-sr) est plus spécifique que le CATT-sg et on l'utilise souvent avant l'examen parasitologique car il permet d'avoir moins de faux positifs. On prépare des dilutions de 2 en 2 (1/2, 1/4, 1/8, 1/16 et 1/32) avec le tampon CATT sur des microplaques à 96 puits. Le CATT-p est effectué de la même manière que le CATT-sg mais avec 25 µl de dilution plasmatique. Les sujets qui ont une réaction positive au CATT-p à une dilution de 1/4, de 1/8 ou plus, selon l'algorithme de diagnostic utilisé par le programme national de lutte, sont soumis à un examen parasitologique. Cela réduit le nombre d'examen parasitologiques nécessaires et permet un gain de temps non négligeable tout en faisant des économies. Il y a toutefois un risque, à savoir que chez les patients qui présentent de faibles titres avec le CATT-p, la THA ne soit pas diagnostiquée. Le « seuil » que l'on se fixe doit donc être adapté à la situation épidémiologique et il ne faut pas que les sujets chez qui l'examen clinique fait suspecter une THA mais qui ont un CATT négatif ou présentent une hypertrophie ganglionnaire soient exclus de l'examen parasitologique.

Le CATT peut être effectué sur du papier absorbant imprégné de sang si l'examen doit être retardé (7,8), mais cela a l'inconvénient de réduire la sensibilité.

La sensibilité du CATT-sg est d'environ 91 %, avec une fourchette de 78 à 99,8 % et on a fait état de valeurs prédictives négatives atteignant 99 à 100 % lors de dépistages de masse en population (9-18). On peut avoir des faux négatifs avec le CATT dans le cas de patients infectés par des souches de trypanosomes

qui n'expriment pas le gène LiTat1.3, ce qui diminue la sensibilité de ce test dans certaines zones d'endémie (19–21). Le test peut également donner lieu à des faux négatifs en présence de fortes concentrations en anticorps à cause de l'effet de prozone (déséquilibre entre les quantités relatives d'anticorps et d'antigènes) lorsqu'on pratique le test sur du sang non dilué ou bien du plasma ou du sérum à des dilutions inférieures à 1/4.

Malgré une spécificité d'environ 97 %, la valeur prédictive positive du CATT (Tableau 6.1) reste limitée si le test est utilisé pour le dépistage de masse dans des populations chez qui la prévalence globale de la THA à *T. b. gambiense* est faible (16,18,22,23). On peut avoir des faux positifs avec des patients atteints d'autres maladies parasitaires comme le paludisme ou la filariose, ou qui présentent une infection passagère par *T.b.brucei*.

Sur le plan pratique, le CATT a quelques inconvénients. Les réactifs doivent être conservés à 4 °C en cas de stockage de longue durée, ce qui nécessite de disposer d'une chaîne de froid. Les doses contenues dans les flacons permettent d'effectuer 50 tests, mais une fois les flacons ouverts et les réactifs reconstitués, ceux-ci ne peuvent être utilisés que pendant 1 semaine si on les conserve entre 2 et 8 °C et jusqu'à 8 h seulement si on les conserve à 37 °C. Ces inconvénients limitent l'usage du CATT pour le dépistage passif dans les centres de santé qui n'ont pas de chaîne de froid ou qui ne sont fréquentés que par un petit nombre de cas cliniquement suspects.

Tableau 6.1

Valeur prédictive positive (VPP) du test d'agglutination sur carte pour la trypanosomiase (CATT) pratiqué sur diverses dilutions plasmatiques ou sériques en fonction de la prévalence de la trypanosomiase humaine africaine à *T.b.gambiense*

CATT	Prévalence (%)	VPP (%)	Référence
Dilution ≥ 1:16	1.9	52	23
Sang total	2.5	43	12
	10	65	
Dilution ≥ 1:16	1	22	22
Sang total	0.07	4	16
Dilution ≥ 1:8	0.07	13	
Dilution ≥ 1:16	0.07	20	
Sang total	9	61	
Dilution ≥ 1:8	9	67	
Dilution ≥ 1:16	9	75	
Dilution ≥ 1:8	0.1	9.3	18
Dilution ≥ 1:8	1	51	
Dilution ≥ 1:8	10	92	

(b) Tests individuels de diagnostic rapide

Des tests individuels rapides basés sur l'immuno-chromatographie à flux latéral ont été développés en vue du dépistage sérologique de la THA à *T. b. gambiense* et ils sont actuellement en cours d'évaluation (24–26). Ces tests existent sous deux formes. Dans la première forme, une bandelette « nue » est plongée dans un tube contenant un mélange de sang, de sérum ou de plasma et d'un tampon. La trousse contient 20 bandelettes. Ce test doit encore être soumis à une évaluation plus approfondie. Sous sa deuxième forme, il se compose d'une cassette en plastique contenant une bandelette réactive et un puits dans lequel on dépose une goutte de sang, de sérum ou de plasma, puis quelques gouttes de tampon. Au bout de 15 minutes, l'apparition d'une ou deux lignes colorées révèle la présence d'anticorps. L'apparition d'une ligne témoin atteste que le test est fonctionnel ; si cette ligne témoin n'apparaît pas, le test est considéré comme invalide et il faut soumettre l'échantillon à un deuxième test. Comme les cassettes sont emballées individuellement et peuvent être conservées à la température ambiante, elles conviennent pour le dépistage passif.

Lorsque le CAT T ne peut pas être utilisé pour un dépistage actif, on peut le substituer par ces tests individuels de diagnostic rapide. Les trousse contiennent tout le matériel nécessaire à l'exécution du test. Les cassettes peuvent être conçues pour une lecture au moyen d'équipements portables et la transmission des données par radio. Les tests de diagnostic rapide ont été évalués dans le cadre d'essais de phase II ; leur sensibilité a été estimée à 89–99 % et leur spécificité à 95–99 % (25,26).

(c) Tests d'immunofluorescence indirecte

Les tests d'immunofluorescence ont été utilisés avec succès dans la lutte contre la THA à *T. b. gambiense* en Guinée équatoriale (27). On peut les pratiquer sur le sérum, le plasma, des éluats de papier absorbant ou le LCR (28–30).

Le test consiste à fixer des trypanosomes entiers sur des lames de microscopie et à faire réagir l'échantillon dilué (dilution à 1 :100 -1 :200) pendant 30 minutes, après quoi ce qui subsiste est lavé au moyen d'une solution saline tamponnée au phosphate. La lame est ensuite incubée pendant 30 minutes en présence d'une IgG anti-humaine couplée à un marqueur fluorescent. Après lavage, les lames sont montées avec du glycérol et une solution saline tamponnée au phosphate, recouvertes d'une lamelle et examinées au microscope à fluorescence (40x10).

L'arrivée d'antigènes standardisés et stabilisés (antigène variable de *T. b. gambiense* type LiTat 1.3 ou 1.5) a permis d'améliorer la fiabilité de ce test (17). Selon l'antigène utilisé, la sensibilité du test pratiqué sur le sérum est de 75 à 95 % (31–33) et sa spécificité supérieure à 90 % (33).

Les réactifs utilisés pour l'immunofluorescence sont relativement stables à 4 °C mais il faut disposer d'un microscope à fluorescence, d'une grande

quantité d'eau pure et d'une alimentation électrique. L'immunofluorescence est donc principalement adaptée à la surveillance et au diagnostic en laboratoire. L'introduction de microscopes à fluorescence munis de diodes photoémettrices (LED) (34–37) portables pourrait permettre de pratiquer l'immunofluorescence dans des endroits reculés.

(d) Tests immuno-enzymatiques

Un grand nombre de tests ELISA indirects ont été décrits (38–43). Ils consistent à déposer l'antigène trypanosomien sur une microplaque que l'on bloque avec une solution protéique (principalement de l'albumine sérique bovine ou du lait en poudre) avant incubation en présence de l'échantillon dilué. La plaque est ensuite lavée et le conjugué enzyme-IgG anti-humaine est ajouté. Après un deuxième lavage, le substrat et la solution chromogène sont déposés sur la plaque. En présence d'anticorps spécifiques anti-trypanosomes, une réaction colorée se produit.

On peut pratiquer le test sur le sérum, le plasma, des éluats de papier absorbant, de la salive ou le LCR. En général, on utilise des antigènes purifiés, les antigènes variables de *T. b. gambiense* type LiTat 1.3 ou 1.5 plutôt que des lysats bruts de trypanosomes. On étudie actuellement la possibilité d'utiliser des peptides recombinants ou des peptides de synthèse (44). Il est important d'avoir sur la microplaque un puits contenant un témoin sans antigène pour chaque échantillon car les sérums de patients sommeilleux ont tendance à adhérer aux plaques.

Les divers protocoles expérimentaux utilisés pour le test ELISA permettent d'avoir une sensibilité de 95 à 100 % et une spécificité de 97 à 100 % (38,39,41,43,45).

Comme dans le cas de l'immunofluorescence, la nécessité de disposer d'un matériel de pointe et de grandes quantités d'eau pure constituent un inconvénient pour le travail sur le terrain. En raison de leur sensibilité et de leur spécificité élevée, les tests ELISA, de même que l'immunofluorescence indirecte, peuvent être utilisés pour la surveillance, le diagnostic en laboratoire ou encore dans des enquêtes en vue d'estimer la prévalence de la THA dans certaines régions (46).

(e) Tests d'immuno-trypanolyse

Le test d'immuno-trypanolyse pour la recherche des anticorps comporte l'utilisation de trypanosomes sanguicoles vivants (antigènes variables de *T. b. gambiense* types LiTat 1.3 et 1.5). Son utilisation se limite aux laboratoires qui disposent des moyens nécessaires (azote liquide et animaux de laboratoire) pour entretenir des populations de trypanosomes clonés.

Le test repose sur la reconnaissance des épitopes des VSG présentes à la surface des trypanosomes vivants par les anticorps correspondants présents dans

l'échantillon, ce qui conduit à une lyse par le complément à médiation anticorpale. Actuellement, ce test est pratiqué sur le plasma ou le sérum, mais il existe aussi un protocole pour son utilisation avec du sang total sur papier absorbant (47).

L'immuno-trypanolyse est une réaction très spécifique et ces tests peuvent donc être utilisés pour déterminer s'il y a eu un contact avec *T. b. gambiense* (48), par exemple lorsqu'il s'agit de prendre en charge des cas suspectés sur la base d'un examen sérologique. Le test est en cours d'évaluation en vue de la surveillance des foyers de THA, principalement en Afrique de l'Ouest et il sert aussi de référence pour vérifier la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre *T. b. gambiense* lors du contrôle de qualité des tests sérologiques sur le terrain (49).

6.1.2 Détection du parasite

La mise en évidence de la présence de parasites fournit une preuve directe d'une infection trypanosomienne et constitue donc le diagnostic irréfutable d'une THA. La plupart des techniques, à l'exception de la goutte épaisse, reposent sur la visualisation des trypanosomes du fait de leur mobilité. Le diagnostic parasitologique consiste dans l'examen microscopique de suc ganglionnaire ou du sang. On procède habituellement à un examen du LCR pour le diagnostic de phase mais cet examen peut également servir pour diagnostiquer la THA chez des cas très suspects lorsque les autres examens parasitologiques sont négatifs.

La détection du parasite peut exiger beaucoup de travail. C'est pourquoi, dans la pratique, on limite les examens parasitologiques aux cas jugés suspects d'après l'examen clinique ou les tests sérologiques. La charge parasitaire est généralement faible en cas d'infection à *T. b. gambiense* et elle peut être inférieure à la limite de détection des techniques parasitologiques les plus sensibles. Le fait de ne pas mettre en évidence le parasite n'exclut donc pas une infection. La prise en charge des cas qui sont suspects d'après les tests sérologiques mais ne peuvent pas être confirmés par l'examen parasitologique reste un sujet de préoccupation et elle est abordée à la section 8. Pour le diagnostic de la THA à *T. b. gambiense*, il est recommandé d'utiliser des techniques de concentration qui permettent d'examiner des volumes d'échantillon plus importants. Des méta-analyses d'études portant sur la sensibilité diagnostique de certaines techniques de détection des parasites ont été publiées (18,50).

Pour réussir un examen parasitologique, il faut que le temps qui s'écoule entre le prélèvement et l'examen soit le plus court possible (< 1 h) afin d'éviter l'immobilisation et la lyse des trypanosomes. Si, pour une raison quelconque, cet examen doit être retardé, on pourra prolonger la survie des trypanosomes en maintenant l'échantillon au frais (4–8 °C). Il faut être particulièrement attentif à l'entretien du matériel, notamment du microscope. Pour les préparations examinées à l'état frais comme le suc ganglionnaire, et lorsqu'on utilise des techniques comme la centrifugation en tubes à micro-hématocrite (mHCT) ou la mini-colonne échangeuse d'anions (mAECT) (voir les sections a, d et f ci-

dessous), il faut régler le microscope pour avoir le plus de contraste possible en abaissant le condenseur et en réduisant l'éclairage.

Il faut utiliser les techniques les plus sensibles pour la détection des parasites. Dans le cas de l'infection à *T. b. gambiense*, il s'agit de l'examen direct du suc ganglionnaire, de l'examen du sang par les techniques de concentration (de préférence la mAECT sur la couche leuco-plaquettaire) et de l'examen du LCR par centrifugation simple modifiée.

(a) Suc ganglionnaire

En présence de ganglions cervicales engorgés, on les ponctionne et le suc ganglionnaire est déposé sur une lame puis recouvert d'une lamelle avec laquelle on étale l'échantillon, la préparation étant ensuite examinée à l'état frais au microscope avec un grossissement de 40 x 10 à la recherche de trypanosomes mobiles. En raison de sa simplicité et de son faible coût, cette technique est largement utilisée. Sa sensibilité est d'environ 59 % (fourchette : 43–77 %) mais dépend de la proportion de cas de THA présentant une hypertrophie des ganglions lymphatiques, qui peut varier d'un foyer à l'autre (51).

(b) Goutte épaisse

Si l'on ne dispose pas d'une centrifugeuse, la technique de la goutte épaisse constitue la méthode de choix pour l'examen du sang. Elle est simple à exécuter et bon marché. Elle permet de détecter non seulement les trypanosomes mais aussi d'autres parasites tels que les microfilaires et les plasmodies.

Pour préparer une goutte épaisse, on dépose une petite goutte de sang (environ 20µl) prélevée par ponction du bout du doigt sur une lame, on l'étale sur une zone d'environ 1cm² puis on la défibrine. La lame est mise à sécher en position horizontale, à l'abri de la lumière solaire directe, et on la colore au Giemsa avant de l'examiner au microscope avec un grossissement de 40 x10 ou de 100 x 10). Pour qu'un échantillon soit considéré comme positif, il faut pouvoir distinguer au moins quatre des cinq caractéristiques morphologiques suivantes des trypanosomes : un noyau coloré, un kinétoplaste coloré, un flagelle coloré, le corps cellulaire ou la bonne taille du parasite. En pratique, la limite de détection en goutte épaisse est de 5000 à 10 000 trypanosomes par ml. C'est pourquoi la sensibilité diagnostique de cet examen est plutôt faible (26–35 %) (52,53).

Les examens en goutte épaisse sont relativement longs (durée de lecture, 10 à 15 min par lame). Les échantillons doivent être correctement préparés pour éviter les artéfacts : bonne épaisseur et bonne défibrination, des réactifs de pureté suffisante et de bonne qualité pour la coloration et des lames propres. On constate souvent une déformation des trypanosomes.

(c) Lyse des hématies

La lyse des hématies au moyen de chlorure d'ammonium ou d'un tampon lytique du commerce permet de mieux distinguer les trypanosomes. Des expériences préliminaires montrent que l'on parvient à bien détecter les trypanosomes après lyse des hématies, centrifugation puis examen au microscope d'un étalement mince ou épais du sédiment coloré au Giemsa ou à l'orangé d'acridine (37). Une évaluation plus poussée de cette technique serait nécessaire avant de l'utiliser dans les programmes de lutte.

(d) Centrifugation en tubes à micro-hématocrite

La technique de centrifugation en tubes à micro-hématocrite ou mHCT est également appelée technique de centrifugation en tubes capillaires ou test de Woo (54–56). Des tubes capillaires contenant un anticoagulant sont remplis aux trois-quarts (environ 50 µl) avec du sang prélevé par ponction du bout du doigt. L'extrémité sèche est scellée avec de la pâte à modeler ou à la flamme, en veillant à ne pas chauffer le sang pour ne pas tuer les trypanosomes. On concentre les trypanosomes dans la même couche que les leucocytes, entre le plasma et les érythrocytes, par centrifugation à grande vitesse (12 000 g pendant 5 min) dans une centrifugeuse à hématocrite. Les tubes capillaires sont disposés soit dans un portoir spécial, soit entre lame et lamelle et l'espace libre entre les surfaces de verre est rempli d'eau pour réduire la diffraction. On examine les tubes capillaires sous faible grossissement (10 x 10) pour rechercher les parasites mobiles à la jonction de la couche leucocytaire et de la couche plasmatique. Si l'on possède des oculaires de grossissement 16 x, il faut les utiliser car ils permettent de reconnaître plus facilement les trypanosomes.

On estime que la limite de détection de la mHCT est d'environ 500 trypanosomes par ml. Pour améliorer la sensibilité, il est recommandé d'examiner au moins quatre tubes capillaires par personne. Cette technique est peu coûteuse, elle ne prend pas trop de temps, et présente une sensibilité modeste d'environ 56 % (39–80 %). Tout le matériel nécessaire à l'exécution de la mHCT est facile à trouver.

L'un des inconvénients de cette technique tient au fait qu'elle nécessite une centrifugeuse à micro-hématocrite. De plus, il faut avoir une certaine expérience de la lecture des tubes car les trypanosomes apparaissent minuscules sous ce grossissement et se trouvent dans un milieu riche en leucocytes. Si des microfilaires mobiles sont présentes, elles rendent l'observation des trypanosomes particulièrement difficile.

(e) Technique de la couche leuco-plaquettaire (QBC)

Cette technique, mise au point initialement pour établir rapidement la formule sanguine a été étendue à la diagnose des parasites sanguicoles, notamment les

plasmodies et les trypanosomes (57,58) et on l'utilise aussi avec succès pour le diagnostic de la maladie du sommeil (58). Elle associe concentration des parasites par centrifugation et coloration fluorescente de l'ADN du noyau et du kinétoplaste des trypanosomes vivants par l'orangé d'acridine.

Après centrifugation à grand vitesse d'environ 70 µl de sang dans des tubes capillaires spéciaux enduits d'acide éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA) et d'orangé d'acridine qui contiennent un petit cylindre flottant, les trypanosomes mobiles sont identifiés entre les leucocytes dans la couche leuco-plaquettaire étendue, grâce à la fluorescence de leur noyau et de leur kinétoplaste. La lumière ultraviolette est produite par un module à LED (59) ou par une « source de lumière froide » reliée par une fibre de verre à un objectif muni d'un filtre approprié, que l'on peut monter sur la plupart des microscopes.

Avec une limite de détection inférieure à 500 trypanosomes par ml, la technique de la couche leuco-plaquettaire permet de déceler une THA sur plus de patients faiblement parasitémiques qu'avec la technique mHCT. Elle est donnée comme aussi sensible (77 % ; 69-92 %) que les versions plus anciennes de la mAECT (voir ci-dessous) (60,61). Comme pour la mHCT, la détection des trypanosomes par la technique de la couche leuco-plaquettaire pose des problèmes en présence de microfilaires. Les tubes capillaires sont relativement chers et leur disponibilité dépend de la production commerciale. Il faut en plus investir dans l'achat d'une centrifugeuse et d'une source lumineuse spéciales. Ce matériel est relativement complexe et fragile, aussi ne peut-on guère envisager un transport quotidien lors des séances de dépistage actif. Pour pouvoir lire les résultats il faut disposer d'une pièce obscure et posséder une certaine expérience.

(f) Technique de la mini-colonne échangeuse d'anions

À pH 8, les cellules sanguines sont chargées négativement alors que les trypanosomes restent neutres, de sorte qu'on peut les séparer par chromatographie d'échange d'anions (62,63). La technique consiste à faire passer 350 à 500 µl de sang sur une colonne garnie de diéthylaminoéthylcellulose. Les cellules sanguines sont retenues sur le gel et l'éluat contenant les trypanosomes est recueilli dans un tube. Les trypanosomes sont concentrés dans le fond du tube par centrifugation à faible vitesse (1000 g pendant 15 min) après quoi l'extrémité du tube placé sur un portoir spécial est examinée au microscope (grossissement : 10x10 ou de préférence 10 x16) à la recherche des trypanosomes (64). La méthode a été adaptée pour être effectuée sur la couche leuco-plaquettaire (mAECT-BC) ; elle consiste alors à centrifuger 5 ml de sang et à faire passer sur la colonne 500 µl de la couche leuco-plaquettaire obtenue (65).

L'important volume de sang utilisé pour cette technique permet de déceler moins de 30 trypanosomes par ml et moins de 10 trypanosomes par ml avec la variante mAECT-BC, ce qui permet d'avoir une sensibilité diagnostique de 77%

(68,8 – 92,1 %) pour la mAECT et jusqu'à 96 % pour la mAECT-BC (18,65). Si des microfilaries sont présentes, quelques-unes peuvent passer à travers la colonne mais elles gênent moins la lecture que dans le cas des techniques mHCT ou de la couche leuco-plaquettaire étendue.

L'exécution de la mAECT comporte des manipulations assez longues et fastidieuses et une centrifugeuse de table est indispensable. Les colonnes peuvent atteindre un prix prohibitif en cas d'utilisation à grande échelle. La production de ce dispositif de diagnostic n'est pas sans difficultés et nécessite un contrôle de qualité permanent. Comme il n'a pas d'autre marché que le diagnostic de la THA, il ne présente pas d'intérêt sur le plan commercial et il y a donc un risque d'arrêt de la production.

6.1.3 Détection moléculaire

Les tests moléculaires basés sur la mise en évidence de l'ADN ou de l'ARN trypanosomien constituent un moyen indirect intéressant pour la détection des parasites (66,67), notamment du fait qu'ils peuvent être pratiqués sur des échantillons mis en réserve (le sang congelé est préférable au sang conservé sur papier absorbant ou dans un tampon de stockage). La plupart de ces tests reposent sur l'amplification enzymatique de séquences d'ADN ou d'ARN spécifiques des trypanosomes, avec visualisation du produit d'amplification. Alors que les parasites du groupe *Trypanozoon* (*T.brucei*, *T.evansi* et *T.equiperdum*) peuvent être détectés à travers des cibles à copie multiple comme l'ADN satellite (68) et l'ARN ribosomique (69), l'identification de *T.b.gambiense* repose sur la détection du gène *TGSGP* qui est à copie unique (70). En raison de la moindre sensibilité de ce test, les tests spécifiques du groupe *Trypanozoon* constituent la première option, l'identification des sous-espèces étant effectuée le cas échéant.

Pour la majorité de ces tests, il faut que l'ADN ou l'ARN présent dans l'échantillon clinique soit purifié pour permettre la détection d'un seul trypanosome dans 1 ml de sang ; cela étant, ce sont des tests qui sont trop complexes pour être pratiqués sur le terrain et ils sont réservés aux laboratoires de référence ou de recherche, où ils servent souvent à confirmer une infection et à identifier une espèce ou une sous-espèce de trypanosome. En revanche, il n'est pas recommandé de prendre des décisions thérapeutiques qu'en fonction des résultats des tests moléculaires car ce sont des méthodes indirectes qui ne peuvent identifier que les cas suspects. Bien que la spécificité analytique des tests moléculaires soit généralement élevée (66,71), on peut avoir des faux-positifs en cas d'amplification d'acides nucléiques contaminants. Pour réduire ce risque le plus possible, il y a des manipulations à faire avant et après l'amplification dans des endroits distincts du laboratoire et il faut aussi utiliser des témoins négatifs chaque fois que l'on pratique le test afin de voir s'il y a contamination. Comme les acides nucléiques peuvent être très stables, le fait de les détecter ne garantit

pas la présence de trypanosomes vivants, ce qui pourrait empêcher de poser le bon diagnostic de phase et d'évaluer l'issue du traitement (69). De plus, la plupart des tests moléculaires actuels sont spécifiques du groupe *Trypanozoon* et ne permettent donc pas d'exclure une infection passagère par des trypanosomes non pathogènes comme *T.b.brucei* (72).

(a) Réaction d'amplification en chaîne par la polymérase

La PCR produit des milliards de copies de courtes séquences d'ADN cible en moins de 2h grâce à une réaction enzymatique contrôlée par des cycles thermiques. De multiples tests basés sur la PCR ont été mis au point pour la détection du sous-genre *Trypanozoon* et il existe une PCR spécifique de *T. b. gambiense* qui cible le gène *TGSGP* (66). La sensibilité et la spécificité diagnostiques moyennes de la PCR sont respectivement égales à 98,7 % (intervalle de confiance à 95 % : 94,9 – 99,7 %) et à 97,4 % (intervalle de confiance à 95 % : 91,7 – 99,2 %) (73), mais la plupart des tests basés sur la PCR n'ont été évalués que lors d'essais de phase I (développement). En général, l'ADN amplifié est visualisé par électrophorèse en gel d'agarose suivie d'une coloration au bromure d'éthidium. On a mis au point une PCR en temps réel qui permet la détection à haut débit de l'ADN de *Trypanozoon* (74). Des tentatives ont été faites en vue de simplifier la détection de l'ADN amplifié en utilisant un test à flux latéral, le but étant la normalisation de ce test (75).

(b) Amplification à médiation par boucles

Le test d'amplification isotherme à médiation par boucles (LAMP) permet l'amplification isotherme de la séquence d'ADN cible. Des tests LAMP ont été mis au point pour l'amplification de séquences d'ADN spécifiques du groupe *Trypanozoon* (76,77) et également pour celle du gène *TGSGP* spécifique de *T. b. gambiense* (78). On a aussi élaboré un système avec flux latéral et bandelettes réactives permettant une lecture simple du résultat du test (79), mais le procédé de visualisation du produit d'amplification qui convient le mieux est une réaction colorée utilisant le bleu d'hydroxynaphtol (80). Il existe une trousse contenant tout ce qui est nécessaire à l'exécution d'un test LAMP spécifique du groupe *Trypanozoon* et qui doit maintenant faire l'objet d'une évaluation plus poussée avant d'être mis sur le marché.

(c) Amplification basée sur des séquences d'acide nucléique

On a mis au point un test basé sur l'amplification de séquences d'acides nucléiques spécifiques (NASBA) du groupe *Trypanozoon* qui détecte l'ARN ribosomique 18S du parasite. Il en existe une version temps réel (81) et une version flux latéral (82). La sensibilité diagnostique va de 90 à 97 % et la spécificité de 59 à 99 % (73). Il n'existe pas de trousse dans le commerce.

6.2 Diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. rhodesiense*

6.2.1 Détection des anticorps

On n'a pas encore identifié de gènes VSG utilisables pour le diagnostic de la THA à *T. b. rhodesiense* en raison des importantes variations antigéniques que présente cette sous-espèce. Il n'existe aucun équivalent du CAT T pour le dépistage de cette forme de la maladie. C'est l'immunofluorescence que l'on utilise le plus souvent pour le sérodiagnostic de l'infection à *T. b. rhodesiense*. Comme dans le cas de *T. b. gambiense*, on peut pratiquer un test d'immunofluorescence indirecte avec des trypanosomes entiers, soit sur le sérum, soit sur des éluats de papier absorbant imprégné, soit sur le LCR. Lorsque ce test est effectué sur le sérum, on a, pour la THA à *T. b. rhodesiense*, une sensibilité de 71 à 92 % (30,83,84). Les tests ELISA pour la détection des anticorps anti-*T. b. rhodesiense* utilisent généralement comme antigènes des extraits bruts de trypanosomes, avec le risque de réactions non spécifiques que cela comporte (85,86). Il faudrait étudier davantage la possibilité d'utiliser des glycoprotéines de surface invariantes exprimables sous forme de protéines recombinantes (24).

6.2.2 Détection du parasite

Le diagnostic parasitologique de l'infection à *T. b. rhodesiense* repose principalement sur l'examen microscopique du sang ou de ponctions du chancre d'inoculation. La charge parasitaire est variable dans cette infection mais on estime qu'elle est beaucoup plus importante que dans la THA à *T. b. gambiense*, avec des valeurs qui peuvent aller jusqu'à 10 000 trypanosomes par ml. On a généralement recours à des techniques simples pour détecter les trypanosomes, principalement la technique de la goutte épaisse, mais toutes celles qui ont été décrites pour le diagnostic parasitologique de la THA à *T. b. gambiense* sont utilisables et elles sont plus sensibles que celles qui sont exposées ci-dessous, lesquelles s'appliquent principalement au diagnostic de l'infection à *T. b. rhodesiense* et ne sont pas recommandées pour la détection de *T. b. gambiense* du fait que dans cette forme de la maladie, le chancre d'inoculation est rare et que leur sensibilité sur le sang total est faible.

(a) Ponction du chancre d'inoculation

L'examen microscopique du chancre est le moyen qui permet le diagnostic le plus précoce d'une infection trypanosomienne (87) car les trypanosomes peuvent être détectés dans le chancre quelques jours avant leur apparition dans le sang. L'exsudat du chancre est examiné soit à l'état frais, soit sous la forme d'une préparation fixée et colorée au Giemsa avec un grossissement de 40 x 10.

Cette technique est simple et peu coûteuse et elle donne rapidement des résultats ; toutefois elle est peu utilisée car le chancre peut ne jamais se former et souvent, il a déjà disparu au moment de l'examen.

(b) Étalements de sang frais

Pour préparer ces étalements, on prélève 5 à 10 µl de sang par ponction du bout du doigt que l'on examine au microscope entre lame et lamelle avec un grossissement de 10 x 40. Les trypanosomes qui sont présents sont trahis par leurs mouvements parmi les hématies ; l'agitation des érythrocytes qui entourent les parasites attire souvent l'attention.

Avec ces étalements de sang frais, la limite de détection est > 10 000 trypanosomes par ml ; la sensibilité est donc faible mais pourrait suffire pour détecter les infections à *T. b. rhodesiense* fortement parasitémiques. Cette technique est encore utilisée en raison de son faible coût, de sa simplicité et du fait qu'on a immédiatement le résultat.

(c) Frottis sanguins colorés

Pour préparer un frottis sanguin, on prélève environ 5 µl de sang par ponction du bout du doigt que l'on dépose sur une lame et qu'on étale uniformément. La lame est séchée et fixée pendant 2 à 3 minutes avec du méthanol, puis colorée au Giemsa ou au colorant de Field. Les lames sont examinées au microscope avec un grossissement de 40 x 10 ou de 100 x 10.

La sensibilité des frottis colorés est faible, du même ordre que celle des étalements frais, mais la morphologie des trypanosomes est mieux conservée qu'en goutte épaisse.

6.2.3 Détection moléculaire

Les tests PCR, LAMP ou par NASBA qui sont spécifiques du groupe *Trypanozoon* et ont été décrits dans le cas de *T. b. gambiense*, peuvent également être utilisés pour la détection de *T. b. rhodesiense* dans des échantillons cliniques. Des tests PCR (88,89) et LAMP (90) basés sur le gène *SRA* ont été mis au point pour l'identification de la sous-espèce *T. b. rhodesiense*.

Il y a peu de données sur la précision diagnostique des tests moléculaires de détection de *T. b. rhodesiense*. Dans le cas du test *SRA*-PCR, on fait état d'une sensibilité de 96-100 % et d'une spécificité de 100 % (intervalle de confiance à 95 % : 89-100 %) (88,91). En ce qui concerne le test LAMP effectué sur papier absorbant FTA®, on indique une sensibilité de 95 % (92). La PCR/oligo-chromatographie a une sensibilité de 81 % et une spécificité de 92 % alors que dans la NASBA suivie d'une oligo-chromatographie, elles sont respectivement de 84 % et 99 % (93).

6.3 Diagnostic de phase

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 il est capital pour déterminer le traitement qui convient. La THA évolue en deux phases. Au début, les trypanosomes se disséminent et prolifèrent dans la lymphe, le sang et d'autres tissus. Cette phase lymphatico-sanguine, qui constitue la première phase ou stade précoce de la maladie est suivie d'une deuxième phase ou phase méningo-encéphalitique au cours de laquelle les trypanosomes envahissent le système nerveux central. Cette deuxième phase survient au bout de 300 à 500 jours dans le cas de la THA à *T. b. gambiense* (94), alors que dans la forme à *T. b. rhodesiense*, on estime que l'invasion du système nerveux central se produit au bout de 3 semaines à 2 mois d'infection (95). Pour les deux formes de la maladie, le diagnostic de phase est posé après examen du LCR (96). Pour cela, on pratique habituellement une ponction lombaire immédiatement après le diagnostic parasitologique de l'infection trypanosomienne ou lorsque les signes d'infection qui sont présents justifient cette investigation relativement invasive (par exemple des signes cliniques révélateurs ou une forte suspicion basée sur les tests sérologiques). En pratique, dans le cas de *T. b. rhodesiense*, c'est seulement après avoir administré une dose de suramine qu'on procède au diagnostic de phase car on estime qu'il faut éliminer la parasitémie avant la ponction lombaire afin d'éviter d'introduire le parasite dans le LCR en cas de ponction traumatique.

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 6.2). Par le passé, on recommandait de déterminer la concentration totale en protéines pour déterminer la phase (97), mais on ne le fait que rarement aujourd'hui et cet examen n'influe guère sur la décision en matière de diagnostic de phase. De plus, comme la protéinorachie totale est influencée par des taux sanguins élevés d'immunoglobulines, elle est déjà modérément augmentée dans la première phase. C'est seulement en cas de dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique, ce qui est relativement rare dans la THA, que la protéinorachie devient nettement anormale (98).

Tableau 6.2

Critères pour le diagnostic de phase de la trypanosomiase humaine africaine d'après l'examen du liquide céphalo-rachidien

	Numération leucocytaire	
	0-5 / μ l	\geq 6 / μ l
Absence de trypanosomes	Phase lymphatico-sanguine Première phase	Phase méningo-encéphalitique Deuxième phase
Présence de trypanosomes	Phase méningo-encéphalitique Deuxième phase	Phase méningo-encéphalitique Deuxième phase

6.3.1 Numération des leucocytes

On considère que lorsque les patients ont une numération leucocytaire ≤ 5 par μl et pas de trypanosomes dans leur LCR, ils se trouvent dans la première phase de la maladie ; ceux dont la numération leucocytaire est > 5 par μl sont en deuxième phase. En présence d'une THA à *T. b. gambiense* avec 6–20 leucocytes par μl et pas de trypanosomes dans le LCR, on a estimé avoir probablement affaire à un mélange de patients avec ou sans atteinte du SNC (98). On a considéré que ces patients se trouvaient « en début de deuxième phase » ou « en phase intermédiaire » et ils ont été traités par la pentamidine afin d'éviter la toxicité du méfarsoprol. Les informations dont on dispose quant à l'efficacité d'une élévation du seuil de traitement sont rares et contradictoires (99–101). Toutefois, depuis l'introduction du traitement combiné nifurtimox-éflornithine (NECT) ou de l'éflornithine seule en première intention pour traiter la deuxième phase de la THA à *T. b. gambiense*, il n'est plus recommandé de prescrire de la pentamidine aux patients qui ont 6–20 leucocytes par μl dans leur LCR et la notion de phase intermédiaire a perdu sa signification thérapeutique. On s'accorde néanmoins à considérer que pour les essais cliniques des nouveaux médicaments, seulement les sujets qui ont une leucorachie > 20 par μl doivent être inclus avec les malades en deuxième phase (102).

L'augmentation de la leucorachie pendant la deuxième phase de la THA porte essentiellement sur les lymphocytes B (103). La numération totale reste habituellement inférieure à 1000 leucocytes par μl . On observe parfois dans le LCR de grands plasmocytes, cellules morulaires ou cellules de Mott, qui sont remplis de vacuoles contenant des IgM. La présence de ces cellules est considérée comme révélatrice d'une THA (104,105).

Il faut que la leucorachie soit déterminée correctement pour que l'on puisse prendre en charge le patient et les leucocytes doivent donc être comptés avec le plus grand soin. Étant donné le petit nombre de leucocytes dans le LCR à l'état normal, celui-ci ne doit pas être dilué, même s'il contient des hématies – cas d'un échantillon de LCR hémorragique. La chambre de comptage utilisée pour la leucorachie doit avoir un volume d'au moins 0,9 μl . Les chambres de comptage de Fuchs-Rosenthal et de Neubauer, qui sont les plus utilisées en pratique, ont des volumes respectifs de 3,2 μl et de 0,9 μl . Un montage défectueux de la lamelle couvre-objet ou son remplacement par une lamelle ordinaire sont des erreurs fréquemment commises lorsqu'on se sert de dispositifs de comptage réutilisables ; la conséquence de ce genre d'erreur, c'est que le volume de LCR n'est pas correct et que la numération est alors inexacte. On peut éviter de telles erreurs de manipulation en utilisant des dispositifs à usage unique en plastique dont la chambre de comptage retient un volume déterminé de LCR (106). Une

fois la chambre remplie, on la pose sur la platine du microscope et on focalise sur la grille de numération à faible grossissement (objectif de 10x et oculaires de 10x ou de 15x). Avant de commencer le dénombrement des leucocytes, on les laisse reposer pendant 5 minutes et on peut pendant ce temps identifier des trypanosomes.

Pour mieux distinguer les leucocytes des hématies lors de la numération, on peut utiliser un objectif de 40x. Lorsque la leucorachie est inférieure à 20 par μl , il est recommandé de remplir une autre chambre pour un deuxième comptage. En prenant la moyenne des deux résultats, on améliore l'exactitude de la numération.

6.3.2 Détection des parasites dans le liquide céphalo-rachidien

La présence de trypanosomes dans le LCR permet de classer immédiatement le patient en deuxième phase (*Tableau 6.2*). La recherche directe des trypanosomes dans la chambre de comptage est une technique simple et peu coûteuse mais de faible sensibilité. Une centrifugation augmente la sensibilité. Il existe une technique de centrifugation simple modifiée qui a une meilleure sensibilité et qui est plus facile à exécuter (*106,107*) ; elle est préférable à une centrifugation classique simple ou double (*108*). Lorsqu'on utilise la centrifugation simple modifiée, on centrifuge immédiatement 3,5 ml de LCR (10 min, 1000 g) dans une pipette Pasteur scellée à la flamme ou dans un tube collecteur de mAECT (*64,109*). Après la centrifugation, les trypanosomes sont piégés à l'extrémité du tube où on peut les détecter dans la chambre de lecture de la mAECT.

6.3.3 Autres marqueurs de phase

Un certain nombre d'autres marqueurs de la deuxième phase ont été proposés mais ils doivent faire l'objet d'une évaluation plus poussée. Par suite d'une importante synthèse intrathécale d'IgM, il y a une forte concentration de ces immunoglobulines dans le LCR des patients pendant la deuxième phase (*98*), concentration qui est mesurable au moyen d'un test d'agglutination (*110*). Une forte concentration en néoptérine se révèle être un marqueur tout aussi performant pour le diagnostic de la deuxième phase (*111*) et un test de diagnostic rapide pour la recherche de la néoptérine est en cours de mise au point. On a pu mettre en évidence l'augmentation du nombre de leucocytes B dans le LCR de malades en deuxième phase par la fixation de leur marqueur CD19 à des microparticules recouvertes d'anticorps anti-CD19 (*112*).

6.3.4 Tests moléculaires

On a utilisé des tests tels que la PCR et la NASBA pour déterminer la phase de la maladie sur des échantillons de LCR ; les auteurs font état d'une sensibilité de 89–100 % et d'une spécificité de 14–75 % (*69,82,113–115*). Ces tests moléculaires

ne se sont pas montrés meilleurs, en ce qui concerne l'exactitude du diagnostic, que les techniques de centrifugation. Étant donné la faible spécificité des tests moléculaire pour la détermination de la phase, il faut interpréter avec prudence la présence d'ADN ou d'ARN parasitaire dans un LCR par ailleurs normal.

6.4 Évaluation des résultats du traitement

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 (97). Cela dit, le taux de rechute après traitement de la première phase d'une THA à *T. b. gambiense* par la pentamidine est inférieur à 5 % (101,116). Par ailleurs, pour ce qui est de la deuxième phase, comme on utilise le traitement combiné nifurtimox-éflornithine en première intention chez environ 98 % des patients, le taux de rechute est inférieur à 2 % (117,118). En pratique, les recommandations de suivi sont peu observées par les patients et ils sont rares à revenir spontanément se faire réexaminer après leur première visite de suivi, surtout s'ils sont asymptomatiques (119). Dans la pratique habituelle, il y a donc rarement de suivi systématique. Parmi les patients traités pour une THA à *T. b. rhodesiense*, les recommandations de suivi sont au moins aussi peu observées que dans le cas de la forme à *T. b. gambiense* (120) ; en raison du caractère aigu de la maladie, les symptômes peuvent réapparaître rapidement chez les patients qui rechutent. Du fait de ces inconvénients et comme les sujets symptomatiques se présentent effectivement d'eux-mêmes aux visites de suivi, il n'y a plus lieu de recommander un suivi systématique après le traitement d'une THA. À la fin du traitement, on recommandera donc aux patients de venir d'eux-mêmes se faire examiner si des symptômes cliniques réapparaissent. Le suivi et notamment l'examen du LCR, doit se focaliser sur les sujets symptomatiques. Ces recommandations valent uniquement pour l'évaluation des résultats du traitement dans la pratique ordinaire et ne s'appliquent pas aux essais cliniques de nouveaux médicaments ou de nouveaux schémas thérapeutiques.

Même si la réapparition des symptômes peut être considérée comme révélatrice, c'est la mise en évidence de trypanosomes qui reste la preuve irréfutable d'une rechute. Comme ces rechutes se présentent principalement en deuxième phase, il est recommandé d'utiliser la centrifugation simple modifiée pour examiner le LCR, sans pour autant négliger l'examen parasitologique du sang. En l'absence de trypanosomes, l'évolution de la leucorachie peut servir d'indicateur de résultat du traitement.

Lorsque des patients traités pour la deuxième phase d'une THA se présentent à une visite de suivi, on évalue les résultats du traitement à l'aide de l'algorithme en deux étapes proposé pour la THA à *T. b. gambiense* (121,122). Six mois après le traitement, les patients qui ont une leucorachie $\leq 5 /\mu\text{l}$ en l'absence de trypanosomes sont considérés comme guéris, mais on estime qu'il y a rechute

si elle est $\geq 50/\mu\text{l}$ ou si des trypanosomes sont vus au bout de six mois. Les patients dont la leucorachie est de 6 à 49 $/\mu\text{l}$ à six mois doivent être réexaminés à 12 mois ou traités selon l'avis du médecin compte tenu du tableau clinique et du diagnostic différentiel. À compter de 1 année après le traitement, on pourra utiliser un seuil de leucorachie de 20/ μl , pour décider si le patient est guéri ou doit être traité à nouveau.

On n'a guère d'éléments d'information sur l'utilisation de la leucorachie en l'absence de trypanosomes dans le sang ou le LCR pour évaluer les résultats du traitement d'une THA en première phase. Ces patients rechutent généralement avec une leucorachie augmentée, mais rarement avec des trypanosomes détectables (123,124). Comme une leucorachie $> 20/\mu\text{l}$ est révélatrice d'une atteinte neurologique (98), il faut considérer que les patients traités pour la première phase d'une THA et dont la leucorachie est $> 20/\mu\text{l}$ pendant la période de suivi, sont en rechute et les traiter en conséquence. Chez ceux dont la leucorachie est comprise entre 6 et 20 $/\mu\text{l}$, il faut considérer que l'évolution est incertaine et soit les réexaminer à 12 mois, soit les traiter selon l'avis du médecin en fonction du tableau clinique et du diagnostic différentiel. Les patients traités pour la première phase d'une THA à *T. b. gambiense* peuvent rechuter tardivement : lors d'un essai portant sur une association pentamidine-suramine, il s'est écoulé de 5 à 52 mois (16,2 mois en moyenne) entre le traitement initial et le diagnostic de rechute (124). Cette observation est en ligne avec d'autres études selon lesquelles le temps médian écoulé avant une rechute chez les patients traités pour une THA à *T. b. gambiense* en première phase était de 12 à 17,5 mois (102).

Une numération leucocytaire 3 mois après le traitement (0-4 mois) ne fournit pas d'informations fiables au sujet des résultats du traitement et il n'y a pas lieu de chercher à l'interpréter. Au bout de cette période, tout diagnostic de rechute doit s'appuyer uniquement sur la détection du parasite.

Comme on ne possède aucune donnée sur la THA à *T. b. rhodesiense*, les critères d'évaluation du résultat du traitement sont calqués sur ceux qui ont été établis pour la forme à *T. b. gambiense*.

Le *Tableau 6.3* indique les critères sur lesquels se fonde l'évaluation du résultat du traitement en fonction des observations biologiques. En outre, le médecin doit faire le bilan clinique des patients. S'il y a une forte détérioration de l'état clinique qu'on ne peut attribuer à une maladie autre que la THA, le clinicien pourrait proposer un traitement de rattrapage malgré la présence de résultats favorables sur le plan biologique. Le recours à d'autres marqueurs comme la concentration de néoptérine dans le LCR (125) pourrait également faciliter le suivi mais il faut analyser cela de manière plus approfondie. La concentration des IgM dans le LCR est également précieuse pour poser un diagnostic de phase, mais elle ne revient à la normale que lentement pendant la période de suivi et ne convient donc guère à l'évaluation des résultats du traitement (121).

Tableau 6.3

Critères pour l'évaluation des résultats du traitement d'une trypanosomiase humaine africaine chez des patients ayant reçu des médicaments d'efficacité connue qui se présentent aux visites de suivi

Échéance des visites de suivi ^a	Phase avant le traitement initial	
	Première phase (tiré de la référence 102)	Deuxième phase (références 121 et 122)
3 mois (0-4)	<ul style="list-style-type: none"> • T+: Rechute. Traiter 	<ul style="list-style-type: none"> • T+: Rechute. Traiter.
6 mois (5-9)	<ul style="list-style-type: none"> • Leucorachie 0-5/μl, T-: guérison • Leucorachie 6-20 /μl, T-: Évolution incertaine, visite de suivi à 12 mois ou traitement à la discrétion du clinicien compte tenu du tableau clinique • Leucorachie > 20 /μl, T-: Rechute. Traiter • T+: Rechute. Traiter 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucorachie 0-5/μl, T-: guérison • Leucorachie 6-49 /μl, T-: Évolution incertaine, visite de suivi à 12 mois ou traitement à la discrétion du clinicien compte tenu du tableau clinique • Leucorachie ≥ 50 /μl, T-: Rechute. Traiter • T+: Rechute. Traiter
≥ 12 mois (10- ...)	<ul style="list-style-type: none"> • Leucorachie 0-5/μl, T-: guérison, • Leucorachie 6-20 /μl, T-: Évolution incertaine, poursuite du suivi ou traitement à la discrétion du clinicien compte tenu du tableau clinique • Leucorachie > 20 /μl, T-: Rechute. Traiter 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucorachie 0-20/μl, T-: guérison, • Leucorachie > 20 /μl, T-: Rechute. Traiter • T+: Rechute. Traiter

^aLes intervalles (0-4), (5-9) and (10-...) représentent les créneaux chronologiques pour l'obtention des données de suivi correspondant aux échéances de 3, 6 et ≥ 12 mois après le traitement. (102).

T+ ou T- signifient respectivement présence ou absence de trypanosomes dans le sang, la lymphe ou le liquide céphalorachidien. Leucorachie = nombre de leucocytes dans le LCR.

La détection d'anticorps dans le sang ne doit pas entrer en ligne de compte pour le suivi étant donné que les anticorps peuvent persister jusqu'à 5 ans après la guérison (28,126). Par ailleurs, on a montré qu'un test CAT T négatif n'exclut pas un échec thérapeutique (127). La PCR n'est pas recommandée pour le suivi post-thérapeutique en raison de sa sensibilité et de sa spécificité trop faibles (69). L'utilité du test LAMP et du test NASBA pour déterminer s'il y a guérison doit encore être évaluée.

6.5 Contrôle de qualité des tests de diagnostic

Grâce à la numérisation, il est possible de soumettre à un contrôle de qualité les résultats des tests que l'on ne peut pas conserver pour une lecture ultérieure. On

peut par exemple facilement numériser le résultat d'un test sérologique comme le CATT ou celui d'un test de diagnostic rapide au moyen de la caméra d'un téléphone portable ou de lecteurs portables conçus pour enregistrer des images. Avec un téléphone portable ou un appareil photo numérique il est possible d'enregistrer des images fixes ou encore des séquences animées des trypanosomes détectés sous le microscope dans une préparation non fixée, avec les tests mHCT ou mAECT par exemple, ou encore dans des préparations colorées.

La conservation des échantillons permet de refaire les tests ou de les confier à un laboratoire de référence qui les soumettra à des analyses plus élaborées. Du plasma ou du sérum qui a été congelé le plus rapidement possible après la préparation et qui reste dans cet état jusqu'au moment où l'on refait le test, est excellent pour les tests sérologiques. C'est moins bien mais utilisable avec des gouttes de sang séché sur papier absorbant, de préférence de simples filtres de cellulose. Il faut laisser sécher le plus possible les filtres imprégnés et les emballer avec un agent desséchant comme le gel de silice dans des sacs en plastique scellés. Dans ces conditions, on peut expédier les filtres et les conserver pendant des mois à la température ambiante (*Annexe 7*). Les filtres avec des gouttes de sang séché conviennent également pour un test moléculaire par la PCR, mais on a tout de même constaté une perte de sensibilité. Il vaut mieux congeler les échantillons de sang et les conserver à une température de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou inférieure jusqu'au moment de l'extraction de l'acide nucléique (ADN ou ARN), ou encore mélanger un volume de sang (par exemple $500\text{ }\mu\text{l}$) avec un égal volume d'un tampon stabilisateur du commerce, de manière à pouvoir le conserver plusieurs mois à la température ambiante avant d'en extraire l'ADN (*Annexe 8*). On peut aussi préparer soi-même un tampon à base de chlorhydrate de guanidine et d'EDTA pour stabiliser le sang en vue d'une conservation de longue durée à $4\text{-}8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*Annexes 9 et 10*).

6.6 Nouvelles avancées et perspectives

Au cours des années écoulées, d'importants progrès ont été réalisés en ce qui concerne le diagnostic de la THA, principalement la forme à *T. b. gambiense*. La possibilité de disposer de tests de diagnostic rapide individuels a constitué une avancée majeure vers la satisfaction des besoins créés par l'intégration croissante de la lutte contre la THA dans le système de santé. Des études complémentaires sur la performance, le rapport coût-efficacité et la facilité de mise en place de ces tests de diagnostic rapide sont en cours (*26,128*) en vue de déterminer comment les utiliser au mieux dans divers contextes. Afin de mieux éviter les réactions non spécifiques ou encore de standardiser et de faciliter la production de ces tests, on étudie actuellement la possibilité de remplacer les protéines naturelles utilisées comme antigènes par des protéines recombinantes ou des peptides de synthèse (*24,129*). La mise au point du test LAMP représente un progrès important et si l'on parvient à le simplifier encore davantage, le diagnostic moléculaire sera

encore plus à la portée des hôpitaux de district ou de référence (13,130). Des études sont en cours afin d'évaluer la performance diagnostique du test LAMP sur des échantillons cliniques ainsi que son impact et son rapport coût-efficacité comparativement aux examens parasitologiques classiques, en vue d'une éventuelle implementation (26,67). En ce qui concerne la deuxième phase de la THA à *T. b. gambiense*, la néoptérine, un marqueur récemment découvert dans le LCR, s'est révélée d'une très grande exactitude pour établir le diagnostic de phase et évaluer l'issue du traitement (111,125), mais le rôle qu'elle pourrait jouer dans la prise en charge des patients reste à déterminer. Un test de diagnostic rapide basé sur la recherche de la néoptérine dans le LCR est en cours de développement (125) et devrait faciliter l'utilisation de ce marqueur dans la pratique clinique.

Des recherches sont entreprises afin de découvrir le moyen de surmonter les obstacles qui subsistent en matière de diagnostic. Jusqu'ici peu de progrès ont été réalisés en ce qui concerne le dépistage de la THA à *T. b. rhodesiense*. On continue néanmoins à rechercher des antigènes utiles à la détection des anticorps ainsi que des biomarqueurs plasmatiques de l'infection à *T. b. rhodesiense* (24,131, 132). Si ces recherches aboutissent, elles pourraient permettre de mettre au point des tests de diagnostic rapide utilisables aussi pour la THA à *T. b. rhodesiense*. Pour les deux formes de la maladie, le diagnostic de phase et l'évaluation des résultats du traitement exigent encore un examen du LCR. À l'instar des travaux portant sur les biomarqueurs présents dans le LCR (133), des recherches ont été lancées en vue de découvrir des biomarqueurs sanguins ou urinaires pour le diagnostic de phase et l'évaluation des résultats du traitement. Si ces biomarqueurs se révèlent d'une exactitude suffisante, ils pourraient permettre d'éviter la ponction lombaire. Des tests de diagnostic moléculaire de nouvelle génération basés sur la détection de séquences spécifiques de l'ARN trypanosomien sont en cours de développement. On estime que l'ARN est un meilleur marqueur de la présence de trypanosomes vivants que l'ADN. La détection de l'ARN trypanosomien pourrait donc offrir plus de possibilités en tant que test de guérison (67). Avec le recul de la prévalence de la THA, la proportion de cas suspects d'après les examens sérologiques va augmenter et constituer un problème croissant en ce qui concerne le diagnostic sur le terrain. Une infection passagère par des trypanosomes non pathogènes pourrait donner un résultat positif aux tests de détection des anticorps ou de l'ADN. La détection de l'ARN pourrait donc être une solution à ce problème, de même que de nouveaux biomarqueurs spécifiques du contact avec *T. b. gambiense*.

En définitive, la capacité de faire déboucher les découvertes de la recherche sur le développement d'un test de diagnostic qui soit sensible, spécifique, simple, rapide, robuste, abordable et adaptable aux conditions du terrain sera d'une importance capitale pour sa mise en place.

6.7 Bibliographie

1. Chappuis F et al. Options for the field diagnosis of human African trypanosomiasis. *Clinical Microbiology Reviews*, 2005, 18:133–146.
2. Mitashi P et al. Human African trypanosomiasis diagnosis in first-line health services of endemic countries, a systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(11):e1919.
3. Franco JR et al. The human African trypanosomiasis specimen biobank: a necessary tool to support research of new diagnostics. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(6):e1571.
4. Lejon V et al. Low specificities of HIV diagnostic tests caused by *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010, 48:2836–2839.
5. Gillet P et al. False positivity in non-targeted infections in malaria rapid diagnostic tests: the case of human African trypanosomiasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2013, 7(4):e2180.
6. Magnus E, Vervoort T, van Meirvenne N. A card-agglutination test with stained trypanosomes (CATT) for the serological diagnosis of *T. b. gambiense* trypanosomiasis. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1978, 58:169–176.
7. Chappuis F et al. Field evaluation of the CATT/*Trypanosoma brucei gambiense* on blood impregnated filter papers for diagnosis of human African trypanosomiasis in southern Sudan. *Tropical Medicine and International Health*, 2002, 7:942–948.
8. Hasker E et al. Diagnostic accuracy and feasibility of serological tests on filter paper samples for outbreak detection of *T. b. gambiense* human African trypanosomiasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2010, 83(2):374–379.
9. Pépin J et al. Utilisation du Testryp CATT pour le dépistage de la trypanosomiase a Nioki, Zaïre [Use of the CATT Testryp for detection of trypanosomiasis in Nioki, Zaire]. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1986, 66:213–224.
10. Noireau F et al. Serodiagnosis of sleeping sickness in the Republic of the Congo: comparison of indirect immunofluorescent antibody test and card agglutination test. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1988, 82:237–240.

11. Jamonneau V et al. Preliminary evaluation of latex/*T. b. gambiense* and alternative versions of CATT/*T. b. gambiense* for the serodiagnosis of human African trypanosomiasis of a population at risk in Côte d'Ivoire: considerations for mass-screening. *Acta Tropica*, 2000, 76:175–183.
12. Truc P et al. Evaluation of the micro-CATT, CATT/*Trypanosoma brucei gambiense*, and latex/*T. b. gambiense* methods for serodiagnosis and surveillance of human African trypanosomiasis in West and Central Africa. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80:882–886.
13. Magnus E et al. Evaluation of an EDTA version of CATT/*T. b. gambiense* for serological screening of human blood samples. *Acta Tropica*, 2002, 81:7–12.
14. Penchenier L et al. Evaluation of latex/*T. b. gambiense* for mass screening of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Central Africa. *Acta Tropica*, 2003, 85:31–37.
15. Robays J et al. The effectiveness of active population screening and treatment from sleeping sickness control in the Democratic Republic of Congo. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:542–550.
16. Inojosa WO et al. Diagnosing human African trypanosomiasis in Angola using card agglutination test: observational study of active and passive case finding strategies. *British Medical Journal*, 2006, 332:1479–1483.
17. Magnus E et al. Use of freeze-dried trypanosomes in the indirect fluorescent antibody test for the serodiagnosis of sleeping sickness. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1978, 58:103–109.
18. Checchi F et al. Accuracy of five algorithms to diagnose gambiense human African trypanosomiasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e1233.
19. Dukes P et al. Absence of the LiTat 1.3 (CATT antigen) gene in *Trypanosoma brucei gambiense* stocks from Cameroon. *Acta Tropica*, 1992, 51:123–134.
20. Enyaru JCK et al. Parasitological detection of *Trypanosoma brucei gambiense* in serologically negative sleeping-sickness suspects from north-western Uganda. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1998, 92:845–850.

21. Edeghere HP, Olise PO, Olatunde DS. Human African trypanosomiasis (sleeping sickness): new endemic foci in Bendel State, Nigeria. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1989, 40:16–20.
22. Chappuis F et al. Card agglutination test for trypanosomiasis (CATT) end-dilution titer and cerebrospinal fluid cell count as predictors of human African trypanosomiasis (*Trypanosoma brucei gambiense*) among serological suspected individuals in Southern Sudan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 71:313–317.
23. Simarro PP et al. Attitude towards CATT-positive individuals without parasitological confirmation in the African trypanosomiasis (*T. b. gambiense*) focus of Quiçama (Angola). *Tropical Medicine and International Health*, 1999, 4:858–861.
24. Sullivan L et al. Proteomic selection of immunodiagnostic antigens for human African trypanosomiasis and generation of a prototype lateral flow immunodiagnostic device. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2013, 7:e2087.
25. Büscher P, Gillean Q, Lejon V. Novel rapid diagnostic tests for sleeping sickness. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368:1069–1070.
26. Ebeja AK. Journée scientifique THA à Kinshasa [HAT scientific day in Kinshasa]. *Bulletin HAT Platform*, 2012, 12:9–10 (http://www.ndi.org/images/stories/strengthening_capacities/newsletter.final.ENGLISH.THA12.pdf; accessed April 2013).
27. Simarro PP et al. La lutte contre la trypanosomiase humaine africaine dans le foyer de Luba en Guinée équatoriale: bilan de trois méthodes [Campaign against human African trypanosomiasis in the Luba focus in Equatorial Guinea: review of three methods]. *Bulletin of the World Health Organization*, 1991, 69:451–457.
28. Miézan TW et al. 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) [Human African trypanosomiasis in Côte d’Ivoire: biological characteristics after treatment. 812 cases treated in the Daloa focus (Côte d’Ivoire)]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 2002, 95:362–365.
29. Wéry M, Wéry-Paskoff S, van Wettere P. The diagnosis of human African trypanosomiasis (*T. gambiense*) by the use of fluorescent antibody test. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1970, 50:613–634.

30. Bailey NM, Cunningham MP, Kimber CD. The indirect fluorescent antibody technique applied to dried blood, for use as a screening test in the diagnosis of human trypanosomiasis in Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1967, 61:696–700.
31. Simarro PP, Franco JR, Ndongo P. Field evaluation of several serological screening tests for sleeping sickness (*T. b. gambiense*). *Bulletin de Liaison Documentaire de l'Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale*, 1999, 32:28–33.
32. Kegels G et al. Screening for *Trypanosoma brucei gambiense* antibodies with the indirect fluorescent antibody test (IFAT). *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1992, 72:271–281.
33. Magnus E. Contribution à la standardisation du test d'immunofluorescence indirecte pour le diagnostic de la maladie du sommeil à *Trypanosoma brucei gambiense* [Standardization of the indirect immunofluorescence test for diagnosis of sleeping sickness due to *Trypanosoma brucei gambiense*]. *Tijdschrift Belgische Vereniging van Laboratorium Technologen*, 1988, 15:321–343.
34. Miller AR et al. Portable, battery-operated, low-cost, bright field and fluorescence microscope. *PLoS One*, 2010, 5(8):e11890.
35. Lehman LG et al. The CyScope fluorescence microscope, a reliable tool for tuberculosis diagnosis in resource-limited settings. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2010, 83(4):906–908.
36. Hänscheid T. The future looks bright: low-cost fluorescent microscopes for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and *Coccidia*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2008, 102(6):520–521.
37. Bieler S et al. Improved detection of *Trypanosoma brucei* by lysis of red blood cells, concentration and LED fluorescence microscopy. *Acta Tropica*, 2012, 121:135–140.
38. Vervoort T, Magnus E, van Meirvenne N. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with variable antigen for serodiagnosis of *T. b. gambiense* trypanosomiasis. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1978, 58:177–183.

39. Mangenot M et al. Intérêt de la technique ELISA pour le dépistage dans les foyers de trypanosomiase humaine africaine. Comparaison avec l'immunofluorescence [Use of the ELISA technique for detection in foci of human African trypanosomiasis. Comparison with immunofluorescence]. *Médecine Tropicale*, 1979, 39:527–530.
40. Roffi J, Derouin F, Diallo PB. Application d'une méthode immunoenzymatique (ELISA) au dépistage de la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambiense* [Use of an immunoenzymatic method (ELISA) in detection of human African trypanosomiasis due to *Trypanosoma brucei gambiense*]. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1978, 8:9–14.
41. Büscher P et al. A serodiagnostic ELISA using variable antigens of *Trypanosoma brucei gambiense*. In: Sones KR, ed. *Twenty-second Meeting of the International Scientific Council for Trypanosomiasis Research and Control (ISCTRC), Kampala, Uganda, 25–29 October 1993*. Nairobi, Scientific, Technical and Research Commission of the Organisation of African Unity, 1995:46–52.
42. Lejon V et al. A semi-quantitative ELISA for detection of *Trypanosoma brucei gambiense* specific antibodies in serum and cerebrospinal fluid of sleeping sickness patients. *Acta Tropica*, 1998, 69:151–164.
43. Lejon V et al. Detection of trypanosome-specific antibodies in saliva, towards non-invasive serological diagnosis of sleeping sickness. *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 11:620–627.
44. van Nieuwenhove L et al. Identification of mimotopes with diagnostic potential for *Trypanosoma brucei gambiense* variant surface glycoproteins with human antibody fractions. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6:e1682.
45. Roffi J et al. Dépistage immunoenzymatique de la trypanosomiase humaine africaine utilisant des échantillons de sang séché [Immunoenzymatic detection of human African trypanosomiasis in samples of dried blood]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales*, 1980, 73:67–74.
46. Mumba Ngoyi D et al. Prevalence of human African trypanosomiasis in the Democratic Republic of the Congo. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e1246.

47. Jamonneau V et al. Evaluation of the immune trypanolysis test performed on blood collected on filter paper. In: *31st Meeting of the International Scientific Council for Trypanosomiasis Research and Control Bamako, Mali*. Addis Ababa, African Union, 2011.
48. van Meirvenne N, Magnus E, Büscher P. Evaluation of variant specific trypanolysis tests for serodiagnosis of human infections with *Trypanosoma brucei gambiense*. *Acta Tropica*, 1995, 60:189–199.
49. Jamonneau V et al. Revisiting the immune trypanolysis test to optimise epidemiological surveillance and control of sleeping sickness in West Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e917–4.69.
50. Arbyn M. *Etat actuel de la connaissance sur les méthodes de dépistage et de diagnostic de la maladie du sommeil [Current knowledge of methods for detecting and diagnosing sleeping sickness]*. Antwerp, Instituut voor Tropische Geneeskunde, 1993.
51. Ilboudo H et al. Diversity of response to *Trypanosoma brucei gambiense* infections in the Forecariah mangrove focus (Guinea): perspectives for a better control of sleeping sickness. *Microbes and Infection*, 2011, 13(11):943–952.
52. Miézan TW et al. Evaluation des techniques parasitologiques utilisées dans le diagnostic de la trypanosomose humaine à *Trypanosoma gambiense* en Côte d'Ivoire [Evaluation of parasitological techniques used in the diagnosis of human trypanosomiasis due to *Trypanosoma gambiense* in Côte d'Ivoire]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1994, 87:101–104.
53. Lutumba P et al. Validité, coût et faisabilité de la mAECT et CTC comme tests de confirmation dans la détection de la trypanosomiase humaine Africaine [Validity, cost and feasibility of mAECT and CTC as confirmatory tests in the detection of human African trypanosomiasis]. *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 2:470–478.
54. Bennet GF. The hematocrit centrifuge for laboratory diagnosis of hematozoa. *Canadian Journal of Zoology*, 1962, 40:124–125.
55. Woo PTK. The haematocrit centrifuge technique for the diagnosis of African trypanosomiasis. *Acta Tropica*, 1970, 27:384–386.
56. Woo PTK. Evaluation of the haematocrit centrifuge and other techniques for the field diagnosis of human trypanosomiasis and filariasis. *Acta Tropica*, 1971, 28:298–303.

57. Levine RA et al. Detection of haemoparasites using quantitative buffy coat analysis tubes. *Parasitology Today*, 1989, 5:132–134.
58. Bailey JW, Smith DH. The use of the acridine orange QBC technique in the diagnosis of African trypanosomiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 86:630.
59. Kuhn W et al. Usefulness of the paralens fluorescent microscope adaptor for the identification of mycobacteria in both field and laboratory settings. *Open Microbiology Journal*, 2010, 4:30–33.
60. Ancelle T et al. Detection des trypanosomes dans le sang par la technique du quantitative buffy coat (QBC) evaluation experimental [Detection of trypanosomes in blood by the quantitative buffy coat (QBC) technique: experimental evaluation]. *Médecine Tropicale*, 1997, 57:245–248.
61. Truc P et al. Parasitological diagnosis of human African trypanosomiasis: a comparison of the QBC(R) and miniature anion-exchange centrifugation techniques. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:288–289.
62. Lanham SM, Godfrey DG. Isolation of salivarian trypanosomes from man and other mammals using DEAE-cellulose. *Experimental Parasitology*, 1970, 28:521–534.
63. Lumsden WHR et al. *Trypanosoma brucei*: miniature anion-exchange centrifugation technique for detection of low parasitaemias: adaptation for field use. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1979, 73:312–317.
64. Büscher P et al. Improved models of mini anion exchange centrifugation technique (mAECT) and modified single centrifugation (MSC) for sleeping sickness diagnosis and staging. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3:e471.
65. Camara M et al. Sleeping sickness diagnosis: use of buffy coats improves the sensitivity of the mini anion exchange centrifugation test. *Tropical Medicine and International Health*, 2010, 15:796–799.
66. Deborggraeve S, Büscher P. Molecular diagnostics for sleeping sickness: where's the benefit for the patient? *Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10:433–439.

67. Deborggraeve S, Büscher P. Recent progress in molecular diagnosis of sleeping sickness. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2012, 12:719–730.
68. Moser DR et al. Detection of *Trypanosoma congolense* and *Trypanosoma brucei* subspecies by DNA amplification using the polymerase chain reaction. *Parasitology*, 1989, 99:57–66.
69. Deborggraeve S et al. Diagnostic accuracy of PCR in gambiense sleeping sickness diagnosis, staging and post-treatment follow-up: a 2-year longitudinal study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e972.
70. Berberof M, Pérez-Morga D, Pays E. A receptor-like flagellar pocket glycoprotein specific to *Trypanosoma brucei gambiense*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 2001, 113:127–138.
71. Deborggraeve S et al. *Diagnosis of sleeping sickness: update and perspectives*. XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Rio de Janeiro, 23-27 September 2012.
72. Deborggraeve S et al. Molecular analysis of archived blood slides reveals an atypical human *Trypanosoma* infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*, 2008, 61:428–433.
73. Mugasa CM et al. Diagnostic accuracy of molecular amplification tests for human African trypanosomiasis—systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(1):e1438.
74. Becker S et al. Real-time PCR for detection of *Trypanosoma brucei* in human blood samples. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2004, 50:193–199.
75. Deborggraeve S et al. Molecular dipstick test for diagnosis of sleeping sickness. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006, 44(8):2884–2889.
76. Kuboki N et al. Loop-mediated isothermal amplification for detection of African trypanosomes. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003, 41:5517–5524.
77. Njiru ZK et al. African trypanosomiasis: sensitive and rapid detection of the sub-genus *Trypanozoon* by loop-mediated isothermal amplification (LAMP) of parasite DNA. *International Journal for Parasitology*, 2008, 38:589–599.

78. Njiru ZK et al. Detection of group 1 *Trypanosoma brucei gambiense* by loop-mediated isothermal amplification. *Journal of Clinical Microbiology*, 2011, 49(4):1530–1536.
79. Njiru ZK. Rapid and sensitive detection of human African trypanosomiasis by loop-mediated isothermal amplification combined with a lateral-flow dipstick. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2011, 69:205–209.
80. Wastling SL et al. LAMP for human African trypanosomiasis: a comparative study of detection formats. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4(11):e865.
81. Mugasa CM et al. Detection of *Trypanosoma brucei* parasites in blood samples using real-time nucleic acid sequence-based amplification. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2008, 61:440–445.
82. Mugasa CM et al. Nucleic acid sequence-based amplification with oligochromatography for detection of *Trypanosoma brucei* in clinical samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 2009, 47(3):630–635.
83. Dukes P et al. A field comparison of seven diagnostic techniques for human trypanosomiasis in the Luangwa Valley, Zambia. *Tropenmedizin und Parasitologie (Stuttgart)*, 1984, 35:141–147.
84. Wellde BT et al. Diagnosis of Rhodesian sleeping sickness in the Lambwe Valley (1980–1984). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1989, 83(Suppl. 1):63–72.
85. Ruitenber EJ, Buys J. Application of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the serodiagnosis of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1977, 26(1):31–36.
86. Voller A, Bidwell D, Bartlett A. A serological study on human *Trypanosoma rhodesiense* infections using a micro-scale enzyme linked immunosorbent assay. *Tropenmedizin und Parasitologie (Stuttgart)*, 1975, 26:247–251.
87. Apter FIC. Clinical manifestations and diagnosis of sleeping sickness. In: Mulligan HW, ed. *The African trypanosomiasis*. London, George Allen and Unwin, 1970:661–683.
88. Radwanska M et al. The serum resistance-associated gene as a diagnostic tool for the detection of *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 67:684–690.

89. Welburn SC et al. Identification of human-infective trypanosomes in animal reservoir of sleeping sickness in Uganda by means of serum-resistance-associated (SRA) gene. *Lancet*, 2001, 358:2017–2019.
90. Njiru ZK et al. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method for rapid detection of *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2:e147.
91. Picozzi K et al. Sleeping sickness in Uganda: a thin line between two fatal diseases. *British Medical Journal*, 2006, 331:1238–1241.
92. Matovu E et al. Comparative detection of trypanosomal DNA by loop-mediated isothermal amplification and PCR from Flinders Technology Associates cards spotted with patient blood. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010, 48(6):2087–2090.
93. Matovu E et al. Phase II evaluation of sensitivity and specificity of PCR and NASBA followed by oligochromatography for diagnosis of human African trypanosomiasis in DR Congo and Uganda. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e737.
94. Checchi F et al. Estimates of the duration of the early and late stage of gambiense sleeping sickness. *BMC Infectious Diseases*, 2008, 8;doi:10.1186/1471-2334-8-16.
95. Odiit M, Kanshme F, Enyaru JCK. Duration of symptoms and case fatality of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei rhodesiense* in Tororo, Uganda. *East African Medical Journal*, 1997, 74:792–795.
96. 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, 10:395–403.
97. *Control and surveillance of African trypanosomiasis. Report of a WHO Expert Committee*. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO Technical Report Series, No. 881).
98. Lejon V et al. Intrathecal immune response pattern for improved diagnosis of central nervous system involvement in trypanosomiasis. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187:1475–1483.
99. Doua F et al. The efficacy of pentamidine in the treatment of early-late stage *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 55:586–588.

100. Ruiz JA, Simarro PP, Josenando T. Control of human African trypanosomiasis in the Quiçama focus, Angola. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80:738–745.
101. Balasegaram M et al. 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.
102. *Recommendations of the informal consultation on issues for clinical product development for human African trypanosomiasis*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/CDS/NTD/IDM/2007.1).
103. Greenwood BM et al. Lymphocytic infiltration of the brain in sleeping sickness. *British Medical Journal*, 1976, ii(6047):1291–1292.
104. Greenwood BM, Whittle HC. Cerebrospinal-fluid IgM in patients with sleeping-sickness. *Lancet*, 1973, ii(7828):525–527.
105. Greenwood BM, Whittle HC. The pathogenesis of sleeping sickness. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1980, 74:716–725.
106. Mumba Ngoyi D et al. 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.
107. Mumba Ngoyi D et al. *Comparison of Fuchs Rosenthal and Uriglass cell counting chambers and of double and modified simple centrifugation for examination of cerebrospinal fluid in sleeping sickness*. Thirty-first Meeting of the International Scientific Council for Trypanosomiasis Research and Control (ISCTRC), Bamako, Mali, 13–26 September 2011. African Union.
108. Cattand P, Miézan BT, de Raadt P. Human African trypanosomiasis: use of double centrifugation of cerebrospinal fluid to detect trypanosomes. *Bulletin of the World Health Organization*, 1988, 66:83–86.
109. Miézan TW et al. Single centrifugation of cerebrospinal fluid in a sealed Pasteur pipette for simple, rapid and sensitive detection of trypanosomes. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 94:293.
110. Lejon V et al. IgM quantification in the cerebrospinal fluid of sleeping sickness patients by a latex card agglutination test. *Tropical Medicine and International Health*, 2002, 7:685–692.

111. Tiberti N et al. Cerebrospinal fluid neopterin is a marker of the meningo-encephalitic stage of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *PLoS One*, 2013, 7:e40909.
112. Bouteille B et al. Cerebrospinal fluid B lymphocyte identification for diagnosis and follow-up in human African trypanosomiasis in the field. *Tropical Medicine and International Health*, 2010, 15:454–461.
113. Jamonneau V et al. Stage determination and therapeutic decision in human African trypanosomiasis: value of PCR and IgM quantification on the cerebrospinal fluid of sleeping sickness patients in Côte d’Ivoire. *Tropical Medicine and International Health*, 2003, 8:589–594.
114. Truc P et al. Use of polymerase chain reaction in human African trypanosomiasis stage determination and follow-up. *Bulletin of the World Health Organization*, 1999, 77:745–748.
115. Truc P et al. Human African trypanosomiasis in Angola: clinical observations, treatment, and use of PCR for stage determination of early stage of the disease. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2012, 106(1):10–14.
116. Eperon G et al. Clinical presentation and treatment outcome of sleeping sickness in Sudanese pre-school children. *Acta Tropica*, 2007, 101(1):31–39.
117. Priotto G et al. Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. *Lancet*, 2009, 374:56–64.
118. Franco JR et al. Monitoring the use of nifurtimox-eflornithine combination therapy (NECT) in the treatment of second stage *gambiense* human African trypanosomiasis. *Research and Reports in Tropical Medicine*, 2012, 3:93–101.
119. Hasker E et al. Treatment outcomes for human African trypanosomiasis in the Democratic Republic of the Congo: analysis of routine program data from the world’s largest sleeping sickness control program. *Tropical Medicine and International Health*, 2012, 17(9):1127–1132.
120. Küpfer I et al. Safety and efficacy of the 10-day melarsoprol schedule for the treatment of second stage *rhodesiense* sleeping sickness. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(8):e1695
121. Mumba Ngoyi D et al. How to shorten patient follow-up after treatment for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness? *Journal of Infectious Diseases*, 2010, 201:453–463

122. Priotto G et al. Early prediction of treatment efficacy in second-stage gambiense human African trypanosomiasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6:e1662
123. Pépin J, Milord F. The treatment of human African trypanosomiasis. *Advances in Parasitology*, 1994, 33:2–49
124. Pépin J, Khonde N. Relapses following treatment of early-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness with a combination of pentamidine and suramin. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:183–186
125. Tiberti N et al. Neopterin is a cerebrospinal fluid marker for treatment outcome evaluation in patients affected by *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2013, 7:e2088
126. Paquet C et al. Persistence of antibodies to *Trypanosoma brucei gambiense* after treatment of human trypanosomiasis in Uganda. *Lancet*, 1992, 340:250.
127. Lejon V et al. A CATT negative result after treatment for human African trypanosomiasis is no indication for cure. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e590.
128. Yansouni CP et al. Rapid diagnostic tests for neurological infections in central Africa. *Lancet Infectious Diseases*, 2013, 13:546-558.
129. Van Nieuwenhove L et al. A LiTat 1.5 variant surface glycoprotein-derived peptide with diagnostic potential for *Trypanosoma brucei gambiense*. *Tropical Medicine and International Health*, 2013, 18:461-465.
130. Wastling SL, Welburn SC. Diagnosis of human sleeping sickness: sense and sensitivity. *Trends in Parasitology*, 2011, 27(9):394–402.
131. Manful T et al. A search for *Trypanosoma brucei rhodesiense* diagnostic antigens by proteomic screening and targeted cloning. *PLoS One*, 2010, 5:e9630.
132. Tiberti N et al. New biomarkers for stage determination in *Trypanosoma brucei rhodesiense* sleeping sickness patients. *Clinical and Translational Medicine*, 2013, 2:1.
133. Tiberti N et al. Discovery and verification of osteopontin and Beta-2-microglobulin as promising markers for staging human African trypanosomiasis. *Molecular and Cellular Proteomics*, 2010, 9(12):2783–2795.

7. Traitement

La maladie du sommeil a historiquement eu une importance stratégique, aussi les recherches sur sa cause et son traitement ont-elles été encouragées et financées autour du début du vingtième-siècle. À cette époque, la recherche pharmacologique était très innovante et menée par d'éminents chercheurs tels que Paul Ehrlich (1) ou Louise Pearce (2). Une fois que les pays d'Afrique ont obtenu l'indépendance, l'intérêt pour cette maladie s'est estompé et les contraintes économiques ont obligé les nouvelles autorités à se concentrer sur d'autres priorités. Par voie de conséquence, la THA est devenue l'une des maladies les plus négligées et sa prévalence a resurgit. Les trypanosomes étaient considérés comme des organismes extrêmement intéressants pour la recherche fondamentale en biologie moléculaire, mais la filière pharmacologique restait stérile (3). Les produits mis au point pendant la première moitié du siècle dernier doivent être considérés comme des avancées majeures pour le traitement d'une maladie qui était auparavant toujours mortelle, mais ils ont aussi de graves inconvénients : soit ils sont très toxiques (comme le mélarsoprol), soit ils sont relativement tolérables mais ne franchissent pas suffisamment la barrière hémato-encéphalique (comme la suramine ou la pentamidine) et ne peuvent être utilisés que pour traiter la première phase de la maladie. Cette dernière lacune crée une situation unique en son genre, à savoir la nécessité de recourir à différents médicaments pour traiter la première et la deuxième phase de la maladie avec un algorithme de diagnostic qui oblige à pratiquer une ponction lombaire. Pour traiter la première phase de la maladie du sommeil, ce sont encore la pentamidine (*T. b. gambiense*), mise au point au début des années 1940 et la suramine (*T. b. rhodesiense*) mise au point dans les années 1920, qui sont prescrites. Depuis 1948 et jusqu'à récemment, c'est le mélarsoprol qui a été utilisé en première intention pour traiter la deuxième phase de la maladie.

Le traitement reste imparfait, mais des progrès substantiels ont été réalisés au cours de la dernière décennie et il est grand temps de réviser les recommandations thérapeutiques.

Au cours des années 1980, un antinéoplasique, l'éflornithine, a attiré l'attention en raison de son activité anti-trypanosomienne (4) et ce composé a fini par être homologué en 1990 pour cette indication par la Food and Drug Administration des États-Unis (5). Toutefois, comme l'administration de ce produit est très compliquée, nécessitant une logistique de pointe et des soins infirmiers, et qu'en outre il coûte très cher, son utilisation est restée longtemps limitée à des actions d'urgence menées par des organisations non gouvernementales. De plus, l'éflornithine est inactive contre *T. b. rhodesiense* (6), et il n'y a donc pas d'autres options thérapeutiques pour traiter la deuxième phase de cette forme de la THA que l'administration de mélarsoprol. Au moment où l'éflornithine a été mise sur

le marché, on a commencé à utiliser à titre expérimental, pour traiter les cas réfractaires au mélarsoprol, le nifurtimox, un composé qui avait été mis au point pour traiter la maladie de Chagas. Utilisé seul, ce produit n'avait qu'une activité limitée et entraînait d'importantes réactions indésirables (4).

Au milieu des années 1990, on a fini par élucider la pharmacocinétique du mélarsoprol (7), ce qui a permis de proposer un traitement plus court avec ce composé pour le traitement de la deuxième phase de la maladie du sommeil, en lieu et place de toutes sortes de schémas thérapeutiques empiriques, complexes et de longue durée. En 2003, le 27^{ième} Conseil scientifique international pour la recherche et la lutte contre la trypanosomiase (8) a recommandé ce schéma de durée réduite comme le traitement standard de la deuxième phase de la THA à *T. b. gambiense*. La durée du traitement a pu être ramenée de 25–36 jours à 10 jours, ce qui constitue un grand avantage car cela permet de garder les patients moins longtemps à l'hôpital et de faire des économies de médicaments. On a aussi mis sur pied un programme pour une meilleure utilisation du mélarsoprol (IMPAMEL) qui comportait notamment le premier essai clinique à grande échelle du traitement de la THA selon les bonnes pratiques cliniques. Cet essai a montré qu'il était possible d'effectuer des essais cliniques modernes avec des ressources limitées en Afrique subsaharienne et ouvert la voie à de futures études cliniques dans ce domaine. On ne pouvait toutefois pas considérer ce traitement abrégé de mélarsoprol comme une avancée thérapeutique car la fréquence des réactions indésirables graves au médicament était inchangée : on observait encore un syndrome encéphalopathique chez 5 à 10 % des patients traités par le mélarsoprol avec une issue fatale chez 10 à 50 % de ceux qui faisaient une encéphalopathie.

La première comparaison exploratoire des différents traitements, y compris une association médicamenteuse, a été effectuée en 1998. On a comparé la tolérance et l'efficacité du schéma thérapeutique national classique à base de mélarsoprol (trois séries de doses de 3,6 mg/kg pendant 3 jours à intervalles de 7 jours), une adaptation du schéma abrégé de 10 jours (doses progressives de 0,6 et 1,2 mg/kg suivies de 8 doses de 1,8 mg/kg), le nifurtimox seul pendant 14 jours (5 mg/kg par voie orale trois fois par jour) et une association mélarsoprol-nifurtimox pendant 10 jours à doses filées (0,6 mg/kg de mélarsoprol le premier jour, 1,2 mg/kg le deuxième jour puis 1,2 mg/kg/jour en i.v. associé à du nifurtimox par voie orale à la dose de 7,5 mg/kg du troisième au dixième jour). La fréquence des réactions indésirables a été similaire dans les quatre bras de l'essai, mais l'association médicamenteuse s'est révélée beaucoup plus efficace : aucune rechute n'a été signalée et davantage de patients ont été considérés comme guéris (les patients randomisés moins les décès, les rechutes et ceux dont les résultats du traitement étaient inconnus) au bout de 24 mois de suivi (9).

Depuis la fin du siècle écoulé, on avait donc progressé modérément, mais le traitement de la maladie du sommeil était en danger. L'augmentation des prix (pentamidine), l'arrêt de la production (éflornithine) ou sa cessation

programmée (nifurtimox, suramine et mélarsoprol) faisaient planer une menace sur la disponibilité des médicaments (10) ; en outre, dans certains foyers, de plus en plus de cas étaient réfractaires au mélarsoprol (11,12).

En 1999, l'OMS a créé le « réseau pour la surveillance du traitement contre la THA et la pharmaco-résistance) afin d'assurer la disponibilité et l'obtention à un prix abordable des trypanocides. Cette mesure a abouti en 2001 à la conclusion d'un contrat avec deux fabricants de ces médicaments, qui se prolongera au moins jusqu'en 2017. Aux termes de cet accord, les deux firmes se sont engagées à continuer à fabriquer et à offrir les médicaments essentiels au traitement de la THA par le canal de l'OMS et des fonds pour la lutte contre la maladie (13). Ce contrat a donné un coup d'accélérateur aux activités lancées au milieu des années 1990 par l'OMS et des organisations non gouvernementales pour combattre la maladie et il a permis de remplacer progressivement le mélarsoprol par l'éflornithine. Ce produit était encore utilisé à moins de 20 % avant 2006 mais depuis, l'OMS a mis au point un kit de traitement normalisé qui simplifie la logistique et a permis d'amener le taux d'utilisation de ce médicament à 64 % en 2009 (14).

Cet accord entre l'industrie et l'OMS a non seulement amélioré sensiblement l'accessibilité au traitement, mais il a aussi ouvert une nouvelle ère pour la recherche. Dans les années 1990, l'arrivée de nouveaux médicaments contre la THA a conduit les chercheurs à s'intéresser aux associations médicamenteuses. Toute une série d'association de médicaments homologués ou expérimentaux ont fait l'objet d'essais sur des animaux (15) et plusieurs essais cliniques portant sur des associations d'éflornithine, de mélarsoprol et de nifurtimox ont été conduits sur des patients humains. Dans tous ces essais, les associations se sont révélées plus efficaces que n'importe lequel de ces médicaments administré seul, mais toutes celles qui contenaient du mélarsoprol ont très souvent provoqué de graves réactions indésirables (9,16) et elles ont été rapidement abandonnées. Finalement, on a comparé le traitement combiné nifurtimox-éflornithine (NECT) à la thérapie habituelle par l'éflornithine seule dans le cadre d'un essai multicentrique organisé en République du Congo et en République démocratique du Congo (17). Le NECT permet de ramener de 56 à 14 le nombre de perfusions d'éflornithine nécessaires, il réduit la durée d'hospitalisation d'un tiers et divise par deux la quantité d'éflornithine à administrer (18). Devant ces bons résultats, le traitement combiné nifurtimox-éflornithine (NECT) a été inscrit en mai 2009 (19) sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS pour le traitement de la deuxième phase de la THA à *T. b. gambiense*. Un an plus tard, le taux d'utilisation du NECT était d'environ 88 % et celui du mélarsoprol de 12 % seulement et pour une administration à titre exceptionnel, par exemple, dans des zones où le personnel n'avait pas encore été formé (14,20). Aujourd'hui le mélarsoprol n'a plus sa place dans le traitement de la THA à *T. b. gambiense*, sauf pour traiter les rechutes.

Le NECT représente un progrès marquant, mais la complexité de

son administration en restreint l'usage aux établissements qui sont dotés d'un personnel spécialement formé et pour le traitement de la deuxième phase. La ponction lombaire reste nécessaire pour le diagnostic de phase, de même qu'une hospitalisation de longue durée, et l'intégration ciblée du traitement de la THA dans les structures sanitaires publiques est encore limitée.

En ce qui concerne le traitement de la THA à *T. b. rhodesiense*, la situation reste beaucoup plus difficile. Au cours des 60 dernières années, le seul progrès notable a été la recommandation en 2009, par le Conseil scientifique international de la recherche et de la lutte contre la trypanosomiase, d'une cure de mélsarsoprol de durée abrégée, sur la base du dernier essai du programme IMPAMEL (21,22). Le nombre de composés qui sont en R & D est limité, même si ceux qui sont en préparation et semblent prometteurs sont plus nombreux que jamais.

Une étude effectuée par la Cochrane Collaboration sous le titre de « Chemotherapy for the second-stage human African trypanosomiasis » récapitule toutes les recherches cliniques consacrées au traitement de la deuxième phase de la THA (23).

7.1 Pharmacologie des médicaments pour le traitement de la première phase de la trypanosomiase humaine africaine

Dans la THA, le processus décisionnel en matière de traitement comporte un élément tout à fait particulier en ce sens qu'il faut pratiquer une ponction lombaire pour voir si les parasites ont atteint le SNC, par la mise en évidence de trypanosomes ou en déterminant la valeur de la leucorachie. Les trypanocides qui ne franchissent pas assez bien la barrière hémato-encéphalique pour atteindre dans le SNC un niveau de concentration capable d'éliminer les trypanosomes sont limités au traitement de la première phase de la maladie. Les médicaments permettant de guérir la deuxième phase sont restés longtemps extrêmement toxiques et n'étaient donc pas utilisés pour le traitement de la première phase en raison de l'existence de produits alternatifs. L'administration du nouveau traitement de première intention de la THA à *T. b. gambiense*, à savoir le NECT (traitement combiné nifurtimox-éflornithine) reste un processus complexe et par conséquent, le traitement de la première phase de la maladie se limite encore à la pentamidine et à la suramine.

7.1.1 Pentamidine

La pentamidine, qui a fait son apparition en 1940, est une diamine aromatique de synthèse dont la masse moléculaire relative est de 340 g/mol pour la base, de 533 g/mol pour le méthanesulfonate et de 590 g/mol pour l'iséthionate (24). Elle est chimiquement apparentée à la phenformine, un antidiabétique. La dose recommandée par le passé s'appuyait sur des critères qui ont changé au fil du

temps lorsqu'on est passé de la base à ses sels. Il y a ainsi une réduction sensible de la quantité de molécule active injectée si l'on administre de l'iséthionate (Pentacarinat®) plutôt que du méthanesulfonate (Lomidine®) dont la production a d'ailleurs cessé (25). Comme la pentamidine a toujours une excellente efficacité clinique, la présente section s'attache à la pratique actuelle plutôt qu'à recommander une adaptation officielle.

Le pKa de 11,4 indique que la grande majorité du médicament est chargée positivement au pH physiologique. La pentamidine est facilement soluble dans l'eau : 1 g d'iséthionate se dissout dans 10 ml d'eau. Elle n'est pas absorbée par voie orale et il faut donc l'administrer soit par perfusion intraveineuse lente (24), soit par injection intramusculaire profonde pour le traitement de la THA ou en cas de contraintes d'ordre technique (24).

Plusieurs techniques de chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) ont été mises au point pour le dosage de la pentamidine (26–33) et on a également décrit une méthode de chromatographie électrocinétique micellaire (34). La plupart des travaux consacrés à la pharmacocinétique de ce trypanocide portent sur un sel, le dimésylate ; il ne devrait toutefois pas y avoir de différences entre les sels de ce point de vue et les résultats sont considérés comme valables pour les deux formes (35).

Chez des patients souffrant d'une THA à *T. b. gambiense* et qui avaient reçu 10 injections intramusculaires de méthanesulfonate de pentamidine, le taux plasmatique maximal a été généralement atteint en l'espace d'1 h et il était très variable (214–6858 ng/ml). Après la dernière dose, la concentration plasmatique médiane était environ cinq fois plus élevée qu'après la première. La demi-vie plasmatique médiane correspondant à la première, à la deuxième et à la troisième phase d'élimination était respectivement égale à 4 min, 6,5 h et 512 h (35).

Lors d'une étude détaillée pharmacocinétique portant sur une seule dose, de l'iséthionate de pentamidine a été administré en perfusions intraveineuses sur 2 h à raison de 3,0–4,8 mg/kg à des patients porteurs d'une infection à *T. b. gambiense*. À une première phase de distribution rapide d'une durée de 10 min a succédé une deuxième phase plus lente, puis une phase d'élimination qui a pris des semaines à plusieurs mois. La demi-vie d'élimination terminale était de 265 h en moyenne. Il y a eu une variation d'un facteur trois dans la clairance et le volume de distribution, ce qui peut s'expliquer par des différences individuelles de métabolisation du produit. On a retrouvé dans les urines de la pentamidine inchangée dans une proportion correspondant à 5 % de la dose administrée (36).

D'autres informations sur la pharmacocinétique de la pentamidine ont pu être obtenues en étudiant des patients traités pour une pneumonie à *Pneumocystis carinii* (*jirovecii*). Chez des patients atteints du SIDA et souffrant de cette maladie, la demi-vie d'élimination après une première dose intramusculaire de 4 mg/kg a été de 9,4 h et de 6,4 h après une dose intraveineuse, cette dernière

voie d'administration conduisant à un pic de concentration plasmatique trois fois plus élevé que la voie intramusculaire (37). Chez des patients qui avaient reçu de multiples doses de pentamidine égales à 3 mg/kg, le composé s'est accumulé et les concentrations minimales avaient augmenté progressivement sans parvenir à un état stationnaire pendant toute la durée du traitement. Après la première dose, la cinétique d'élimination a été conforme à un modèle à trois compartiments et la demi-vie d'élimination a été estimée à 29 h. Après la dernière d'une série de 13 injections quotidiennes, la demi-vie d'élimination moyenne s'est prolongée jusqu'au douzième jour environ, et six semaines après la dernière administration, on pouvait encore trouver de la pentamidine (38). D'autres travaux sur des malades du SIDA ou ayant subi une greffe de moelle osseuse ont confirmé que la demi-vie dépendait de la dose (39).

La pharmacocinétique de la pentamidine administrée en doses multiples montre que trois injections pourraient être aussi efficaces que 7 ou 10 (35,40). Le programme TDR a lancé plusieurs essais cliniques afin de comparer l'efficacité et la toxicité de deux cures, l'une de 3 jours et l'autre de 7 jours (4 mg/kg d'iséthionate par jour en intramusculaire) (numéros d'enregistrement ISRCTN 55042030 et ISRCTN 35617647).

On a avancé l'hypothèse d'une fixation importante de la pentamidine dans les tissus et les volumes de distribution apparents extrêmement élevés, à savoir 11 850 l après une seule dose (36) et 35 000 l après des doses multiples (38) confortent cette interprétation. La pentamidine est fortement et largement liée aux lysosomes (41) et on pense qu'elle se dépose dans les tissus, principalement dans le rein et le foie (42). Ces observations concordent avec le grand volume de distribution mentionné. C'est au niveau du rein que l'on a retrouvé la plus forte concentration, suivi par le foie et la rate. Cette observation est intéressante car la néphrotoxicité est la réaction indésirable la plus courante provoquée par ce trypanocide (40) ; toutefois, la clairance rénale représente environ 2 % (38) à 12 % (36,40) de la clairance totale et il n'est pas recommandé de corriger les doses chez les malades souffrant d'insuffisance rénale.

La pentamidine est transformée en au moins sept métabolites primaires par les oxygénases dépendantes du cytochrome P-450 dans des homogénats et des microsomes de foie de rat (43). Les deux principaux métabolites, qui sont des analogues hydroxylés de la pentamidine, à savoir le 2- pentanol et le 3-pentanol ont été retrouvés sous la forme de sulfo- ou de glucuroconjugés (44,45). Selon des travaux ultérieurs, quatre autres métabolites ont été retrouvés dans des microsomes de rats Fischer (32).

On ne connaît pas le mode d'action de la pentamidine. Wang a passé en revue les mécanismes qui pourraient intervenir (46). En résumé, il pourrait y avoir liaison aux acides nucléiques, destruction de l'ADN du kinétoplaste, inhibition de l'édition de l'ARN dans les trypanosomes et inhibition de l'épissage

en *trans* de l'ARNm. On a également montré que la pentamidine inhibe la S-adénosyl-L-méthionine-décarboxylase trypanosomienne et perturbe donc la biosynthèse des polyamines (47), mais selon d'autres travaux, l'inhibition de cette enzyme ne serait pas le mode d'action essentiel (48). La pentamidine interagit également avec les acides nucléiques et gêne donc la biosynthèse de l'ADN (49). On a également montré que le composé inhibe la Ca^{2+} -ATPase de la membrane plasmique du parasite (50). Elle est soumise à un transport actif à l'intérieur des formes sanguicoles de *T.b.brucei*, ce qui entraîne son accumulation dans les trypanosomes (51). On peut provoquer une résistance au laboratoire (48,52) qui est principalement due à la perte de la capacité de capter la pentamidine.

Le taux de guérison est de 93 à 98 % et n'a pas diminué depuis des décennies (53). La stabilité de ce taux, avec une faible proportion de rechutes en dépit de la forte utilisation qui a été celle de la pentamidine dans les programmes prophylactiques (54), pourrait être due au captage de la molécule par trois transporteurs différents (55). Il y a quelques décennies, on a fait état d'un certain nombre d'échecs thérapeutiques dans la THA à *T. b. rhodesiense* (56,57) et cela a conduit à cesser de recommander la pentamidine pour la traiter. Toutefois, de nouvelles données tirées de récentes séries de cas indiquent que la pentamidine est efficace dans la première phase de la THA à *T. b. rhodesiense* (58,59) et c'est une observation à laquelle il convient de donner suite.

7.1.2 Suramine

La suramine est une naphtylurée polysulfonée qui porte une forte charge négative au pH physiologique. Sa masse moléculaire relative est de 1297 g/mol en ce qui concerne l'acide et de 1429 g/mol pour son sel de sodium. Ce composé est facilement soluble dans l'eau. Il s'altère à l'air et il faut l'injecter immédiatement après préparation (60). La suramine est peu absorbée au niveau intestinal et provoque une très forte irritation si on l'injecte par voie intramusculaire. Pour traiter la trypanosomiase, on l'administre donc en injection intraveineuse lente (60) et en perfusion continue dans le traitement expérimental du cancer (61). La suramine a fait son apparition en Allemagne en 1920 pour le traitement de la trypanosomiase.

Plusieurs techniques de chromatographie en phase liquide (HPLC) (62–67) et de chromatographie électrocinétique micellaire (68) ont été mises au point pour le dosage de la suramine sérique. Le dosage colorimétrique de la suramine a mis très précocement en évidence de fortes variations d'un malade à l'autre dans la pharmacocinétique de ce composé (69). Après administration d'une dose unique de 1 g, on a décelé la présence de suramine dans le plasma pendant 5 à 8 jours et après l'administration de 5 à 6 doses, on a pu encore la retrouver pendant 150 à 250 jours.

Parmi tous les médicaments utilisés chez l'Homme, la suramine est l'un de ceux dont la demi-vie est la plus longue. Après une dose d'essai de 200 mg, une dose de 1 g de suramine a été administrée une fois par semaine pendant 5 semaines par voie intraveineuse à des malades atteints du VIH/SIDA. Le composé s'est accumulé pendant l'administration puis sa concentration a diminué, avec une demi-vie de 44–54 jours. La concentration plasmatique totale est restée supérieure à 100 µg/ml pendant plusieurs semaines. Le volume de distribution était de 38–46 l et la clairance totale inférieure à 0,5 ml/min (70,71). La clairance rénale a joué un rôle essentiel dans l'élimination du médicament. Chez des patients recrutés pour un essai portant sur le traitement de l'onchocercose, l'élimination a été lente, avec une demi-vie de 91,8 jours et une clairance plasmatique de 0,1 ml/min (72). On ne dispose pas de données récentes sur l'utilisation de la suramine chez des malades atteints de la trypanosomiase.

On a constaté dans un essai l'existence d'une corrélation entre la clairance de la créatinine et la clairance rénale de la suramine, mais il n'y avait en revanche aucune corrélation entre la clairance de la créatinine et la clairance totale de la suramine. Il n'est donc pas recommandé pour le moment de modifier la dose pour des raisons d'insuffisance rénale ou hépatique (73). On n'a pas identifié les métabolites de ce médicament. Le composé est lié à environ 99,7 % aux protéines plasmatiques (par exemple, l'albumine, les globulines, le fibrinogène), ce qui fait de la suramine l'un des médicaments les plus largement liés.

La suramine inhibe de nombreuses enzymes, notamment la L- α -glycérophosphate-oxydase (74,75), la glycérol-3-phosphate-déshydrogénase (76), l'ARN-polymérase et les kinases (77), la thymidine-kinase (78), la dihydrofolate-réductase (79), l'hyaluronidase, l'uréase, l'hexokinase, la fumarase, la trypsine (80) ainsi que la transcriptase inverse (81) et elle bloque également le captage des lipoprotéines de basse densité au niveau des récepteurs des trypanosomes (82).

La suramine élimine lentement les parasites du sang et des ganglions lymphatiques 12 à 36 heures après l'injection (77). Comme cette molécule fortement chargée ne pénètre pas dans les glycosomes, on en a déduit que les enzymes glycolytiques pourraient être inhibées dans le cytoplasme, c'est-à-dire là où elles sont synthétisées. Ces enzymes ont une durée de vie moyenne de 48 h et si leur pénétration dans les glycosomes est empêchée, elle pourrait faire diminuer progressivement leur concentration et entraîner une perte de la capacité de métabolisation (46). La suramine pénètre dans les trypanosomes par endocytose au niveau de leurs récepteurs sous la forme d'un complexe protéique qui se lie à la glycoprotéine de surface invariante ISG75 présente à la surface du parasite (83). On a avancé que l'accumulation de la suramine dans les trypanosomes était l'une des raisons qui expliquaient sa différence de toxicité vis-à-vis de l'hôte et du parasite. Un autre facteur pourrait entrer en ligne de compte, à savoir la valeur inhabituellement élevée du point isoélectrique de la plupart des enzymes

glycolytique de *T.b.brucei*. Il n'a cependant pas encore été possible de déterminer de façon définitive le mode d'action de ce médicament.

7.2 Pharmacologie des médicaments pour le traitement de la deuxième phase de la trypanosomiase humaine africaine

7.2.1 Mélarsoprol

Jusqu'à la première moitié du vingtième siècle, la deuxième phase de la THA à *T. b. rhodesiense* est restée incurable et l'arrivée du mélarsoprol en 1949 a marqué d'une pierre blanche la prise en charge des malades. Ce composé a sauvé bien des vies, mais la proportion inacceptable de réactions indésirables qu'il provoque limite son usage à la deuxième phase de la maladie. Le succès à double tranchant de ce trypanocide a suscité des descriptions allant de « de loin le plus mortel poison jamais utilisé en Afrique » à « de loin le médicament le plus actif et le plus efficace, qui offre le maximum de chances de guérison » (84). L'avènement d'un produit de remplacement, le NECT ou traitement combiné nifurtimox-éflornithine, a fait tomber le mélarsoprol en désuétude en tant que médicament de première intention pour le traitement de la THA à *T. b. gambiense*.

Le mélarsoprol (Mel B®, Arsobal®) a été mis au point en ajoutant du dimercaptopropanol (British anti-Lewisite), un chélateur de métaux lourds, à un dérivé organique de l'arsenic (III), le mélarsen-oxyde. Selon plusieurs auteurs, cet adduit est environ 100 fois moins toxique que le mélarsen-oxyde mais son activité trypanocide est seulement 2,5 fois moindre (85,86). Sa masse moléculaire relative est de 398 g/mol. Son pKa est de 9,2 et son coefficient de partage entre un tampon et le n-octanol à pH 7,4 est d'environ 160 (87). Ce composé est insoluble dans tous les solvants habituels et il est commercialisé en solution à 3,6 % dans du propylène-glycol en ampoules de verre de 5 ml.

On a proposé diverses méthodes pour le dosage du mélarsoprol. Il existe un dosage biologique (88,89) qui mesure l'activité totale, y compris celle de tous les métabolites actifs, alors que les méthodes basées sur l'HPLC sont spécifiques du mélarsoprol lui-même (90,91). On a donné la description d'un dosage de la fraction arsenicale par spectroscopie d'absorption atomique (7,87).

Jusqu'au début des années 1990, on ne savait pratiquement rien de la pharmacocinétique du mélarsoprol. Divers schémas thérapeutiques ont été utilisés pendant les 50 ans qui ont suivi la mise au point du médicament ; ils consistaient tous à l'administrer en séries de trois à quatre injections séparées par un intervalle de 7 à 10 jours. Il s'agissait d'adaptations empiriques des schémas proposés à l'origine par Friedheim (86), Neujean (92) ainsi que Dutertre et Labusquière (93).

Ces intervalles sans traitement séparant les séries de doses en faisaient un cas tout à fait particulier de la thérapie des maladies infectieuses. C'est ce qui a amené Pepin et Milord à se demander s'il ne valait pas mieux opter pour des doses plus faibles de mélarsozol tous les jours pendant 2 à 3 semaines, la dose totale administrée restant la même. Cette administration répétée de plusieurs séries de doses trouve son origine dans les schémas thérapeutiques utilisés avec les anciens médicaments arsenicaux qui devaient effectivement être administrés sur une longue période et sous la forme de série de doses répétitives en raison de leur pénétration insuffisante dans le LCR et du risque de pharmacorésistance. Toutes les études effectuées sur les taux de médicament obtenus étaient en faveur des séries de doses : moins de 20 % de la quantité d'arsenic injectée se retrouvait dans l'urine et l'on n'en trouvait plus du tout au bout de 3 jours. On en a conclu que le mélarsozol pouvait être retenu dans l'organisme par un processus saturable de filtrage rénal et il a été proposé de ne pas procéder à plus de trois injections par série pour éviter que le composé ne s'accumule (94,95). Plus de 20 ans après, on a montré que chez l'Homme et le rat, le mélarsozol est éliminé principalement par voie fécale et ne se retrouve qu'à des teneurs marginales dans les urines. Six jours après la dernière injection de la cure, 85 % du mélarsozol administré avait été éliminé (96-98). Malgré leur intérêt, ces résultats n'ont pas reçu une attention suffisante pour donner lieu à des études sur une possible adaptation du schéma thérapeutique.

Après la quatrième injection d'une série, les concentrations sériques maximales de mélarsozol, déterminées par dosage biologique et spectroscopie d'absorption atomique, allaient de 2,5 à 6 µg/ml, avec des variations très importantes d'un patient à l'autre. La concentration moyenne était de 220 ng/ml (\pm 80 ng/ml) 120 h après la dernière injection. L'élimination a été biphasique, avec une phase β prononcée. La demi-vie d'élimination terminale moyenne du mélarsozol déterminée par dosage biologique était de l'ordre de 35 h, le volume de distribution d'environ 2 l/kg et la clairance totale de 1 ml/min par kg (7). Les concentrations de mélarsozol déterminées par HPLC (99) étaient toutefois beaucoup plus faibles que celles obtenues par dosage biologique, sauf dans les échantillons recueillis immédiatement après l'injection. La concentration maximale moyenne de mélarsozol au bout de 15 min était de 0,7 µg/ml lorsqu'elle était déterminée par HPLC et de 4,9 µg/ml lorsqu'elle l'était par dosage biologique. La demi-vie du mélarsozol calculée d'après les résultats de l'HPLC était inférieure à 1 h et dans les échantillons prélevés 3 heures après l'administration on ne retrouvait plus le composé. Le composé se retrouvait à moins de 1 % dans l'urine et on n'en décelait plus dans le plasma ou le LCR 24 h après la quatrième injection. La discordance entre les résultats de l'HPLC et ceux du dosage biologique a conduit à penser que le médicament était transformé en métabolites actifs (100).

Dans le LCR, la concentration du composé est généralement très faible, de l'ordre de 2 % de la concentration sérique. Les échantillons de LCR sont obtenus par ponction lombaire et on ne possède guère d'informations sur ce compartiment chez l'Homme. Chez 19 patients, la concentration moyenne dans le LCR 24 h après la dernière administration allait de valeurs inférieures à la limite de dosage (9 ng/ml) à 100 ng/ml (7). Dans une étude menée sur six vervets infectés, la concentration sérique maximale 15 min après l'administration de la dernière dose était d'environ 3 µg/ml, le calcul du temps de résidence moyen dans le sérum donnant une valeur de 18 h, avec un volume de distribution de 3,6 l/kg et une clairance de 3,5 ml/min par kg. Dans le LCR, la concentration du médicament était généralement très faible et ne dépassait pas 55 ng/ml ; quant à la demi-vie du mélsarsoprol dans le LCR, elle était d'environ 120 h. Des valeurs similaires avaient été obtenues lors d'investigations précédentes : 0,5 – 5 % pour les taux plasmatiques simultanés mesurés par dosage biologique (101) et une valeur de 3,5 % obtenue par une technique ELISA expérimentale (102,103).

Les résultats de ces études pharmacocinétiques ont été utilisés pour simuler d'autres schémas thérapeutiques possibles et ces travaux ont conduit à proposer un schéma thérapeutique abrégé et ininterrompu et à procéder aux études cliniques correspondantes (IMPAMEL) (104).

La mise en évidence d'une différence sensible dans les valeurs de la demi-vie selon la méthode de mesure utilisée (c'est-à-dire 35 h par dosage biologique et 1 h par HPLC) a donné une impulsion à l'étude des métabolites du mélsarsoprol (100). Après incubation des microsomes, l'HPLC ne décelait qu'un seul produit, le mélsarsen-oxyde. Sa courte demi-vie de 3,9 h est due non seulement à une élimination rapide mais aussi à sa fixation irréversible aux protéines plasmatiques de plus de 20 kDa. Les protéines qui se lient le plus communément aux substances médicamenteuses, à savoir l'albumine (66 kDa) et l' α -1-glycoprotéine acide (44 kDa) entrent dans cette catégorie. Le médicament pourrait aussi se lier aux anticorps, aux protéines tissulaires ou aux érythrocytes. En raison du caractère irréversible de cette liaison, le complexe protéine-médicament ne peut pas être dosé par HPLC mais son activité peut être détectée par un dosage biologique. Le calcul des variables pharmacocinétiques après détermination de l'activité totale par un dosage biologique confirmé par spectroscopie d'absorption atomique, a montré que tous les métabolites actifs contiennent de l'arsenic. On n'a pas trouvé d'autres métabolites par chromatographie mais il n'est pas possible de se prononcer définitivement sur le point de savoir si c'est le mélsarsen-oxyde seul ou le mélsarsoprol qui sont liés aux protéines ou s'il y a d'autres métabolites, mais qui n'auraient pas été encore identifiés (87).

En ce qui concerne la liaison aux protéines sériques, on a mesuré par ultrafiltration un taux total de 79 % (79 % à l'albumine et 70 % à l' α -1-glycoprotéine- acide) (87). Les choses pourraient être encore plus compliquées

in vivo, car les sommeilleux présentent souvent des taux élevés d'IgG et d'IgM (105) qui pourraient accroître le taux total de liaison aux protéines. En outre, des maladies concomitantes comme le paludisme, l'hépatite ou la malnutrition (106) pourraient modifier la concentration plasmatique d'albumine ou d' α -1-glycoprotéine acide. En procédant à un dosage biologique simultané du mélarsoprol dans le sérum et dans le LCR, on a constaté des différences pouvant aller jusqu'à 10 fois entre les deux concentrations (7).

Les mécanismes d'action du mélarsoprol ne sont pas parfaitement connus. Il a été indiqué que la *N1,N8*-bis (glutathionyl) spermidine ou trypanothion, qui joue un rôle majeur dans le maintien de l'équilibre rédox du dithioldisulfure chez les trypanosomes, forme un adduit avec le mélarsen-oxyde. On a donc avancé que ce composé constituait la cible principale du mélarsoprol (107). Toutefois, l'idée selon laquelle la trypanothion serait l'unique cible du médicament a été contestée par Wang (46) en raison de la valeur élevée de K_i nécessaire pour cette cible et de la diminution modeste de la concentration intracellulaire en trypanothion et glutathion réduits. En outre on a trouvé du mélarsen-oxyde à l'intérieur de trypanosomes traités où cette molécule a inhibé la pyruvate-kinase ($K_i > 100 \mu\text{mol/l}$) (108), la phosphofructokinase ($K_i < 1 \mu\text{mol/l}$), et la fructose-2,6-biphosphatase ($K_i = 2 \mu\text{mol/l}$) (109). Le médicament inhibe la glutathion-réductase mammalienne ainsi que la trypanothion-réductase de *T.brucei* dont les valeurs de K_i sont respectivement égales à 9,6 et 17,2 $\mu\text{mol/l}$) (110). En résumé, il semble bien que le mélarsoprol inhibe indistinctement un grand nombre d'enzymes mammaliennes et trypanosomiennes qui contiennent des dithiols. Selon Wang, le nucléoside P2, un transporteur inhabituel qui est propre aux trypanosomes (111,112) et dont on a constaté qu'il était responsable du captage du mélarsoprol, serait la clé de la toxicité sélective manifestée par ce composé vis-à-vis des trypanosomes.

Chez la plupart des patients, le mélarsoprol élimine les parasites du sang et de la lymphe en l'espace de 24 h (113). Toutefois, dans plusieurs foyers d'Angola, de la République démocratique du Congo, du Soudan du Sud et de l'Ouganda, le taux d'échec thérapeutique peut aller jusqu'à 30 % chez les sujets traités. Les mécanismes de la résistance ont été caractérisés et sont exposés à la section 3.

7.2.2 Éflornithine

L'éflornithine (α -difluorométhylornithine, difluorométhylornithine) se présente sous la forme d'une poudre cristalline et inodore dont la couleur va du blanc au blanc cassé. La masse moléculaire de la base est de 182 g/mol et celle du chlorhydrate de 237 g/mol. On ne connaît pas son pK (114). Elle est facilement soluble dans l'eau et un peu soluble dans l'éthanol (115). Du fait de ses propriétés physico-chimiques, ce médicament peut être administré par voie orale ou intraveineuse. L'éflornithine ne se lie pas de façon appréciable aux protéines plasmatiques (115).

Des méthodes chromatographiques spécifiques (HPLC) ont été proposées pour la recherche et le dosage de l'éflornithine (116–121), en particulier en ce qui concerne ses énantiomères (122).

La pharmacocinétique de l'éflornithine a d'abord été étudiée dans le cadre d'un essai sur des sujets volontaires à qui elle a été administrée par voie intraveineuse à raison de 5 à 10 mg/kg et par voie orale à raison de 10 à 20 mg/kg. Après administration par voie orale, la concentration plasmatique maximale a été atteinte au bout de 6 h. L'élimination a suivi une cinétique du premier ordre et à toutes les doses la demi-vie d'élimination moyenne a été de 199 ± 6 min. L'élimination s'est effectuée à 83 % par clairance rénale. La biodisponibilité de la dose de 10 mg/kg a été estimée à 58 % d'après la quantité récupérée dans les urines et à 54 % d'après l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (123).

Dans une autre étude, des patients traités pour un cancer ont reçu soit des injections pulsées (durée : 1h) toutes les 6 h pendant 96 h, soit une perfusion pendant 96 h, soit encore des doses par voie orale toutes les 6 h pendant 96 h (5–10 mg/kg). Les concentrations plasmatiques n'ont pas augmenté après administration d'une dose supérieure à 3,75 g/m² (qui correspond à 90–120 mg/kg) lors d'études à doses progressivement croissantes (124), ce qui indique que la cinétique n'est pas une fonction linéaire de la dose. La dose maximale tolérée était de 3,75 g/m² sur 4 jours.

Le rapport LCR/plasma de concentrations de l'éflornithine va de 0,13 à 0,51 (115). Il semble que l'une des conditions essentielles à un succès thérapeutique tiennent à la concentration du médicament atteinte dans le LCR au cours du traitement ; il faut atteindre une concentration supérieure à 50 µmol/l pour obtenir l'élimination systématique des parasites. Des doutes ont été émis quant à la possibilité de toujours parvenir à cette concentration chez des malades recevant 100 mg/kg toutes les 6 h par voie orale (127). D'autres auteurs donnent des chiffres plus élevés pour le rapport des concentrations à la fin d'une cure de 14 jours par voie intraveineuse : 0,91 pour des adultes et 0,41 pour des enfants de moins de 12 ans (125). Chez les enfants, la concentration sérique moyenne à l'état stationnaire n'était que la moitié de celle mesurée chez les adultes et la concentration moyenne dans le LCR égale seulement au tiers de la concentration chez les adultes. L'hypothèse avancée pour expliquer ces différences serait qu'elles sont dues à la clairance rénale plus élevée chez l'enfant. En revanche, on n'a pas constaté de différence significative dans l'efficacité ou l'innocuité du médicament lors d'une comparaison non randomisée entre 96 enfants qui recevaient 150 mg/kg toutes les 6 h (600 mg/kg/jour) et 130 autres traités à la dose habituelle (126).

L'un des inconvénients majeurs de la voie intraveineuse pour l'administration de l'éflornithine, tient au fait qu'elle n'est pas commode à pratiquer, notamment dans les hôpitaux ruraux des pays d'endémie qui sont en manque

de personnel. On a donc exploré les possibilités d'administration par voie orale tout en sachant que les concentrations atteintes au niveau du LCR risquaient d'être insuffisantes (c'est-à-dire inférieures à 50 $\mu\text{mol/l}$). On a ainsi entrepris d'étudier la pharmacocinétique de l'éflornithine ainsi que la relation entre d'une part, la réponse clinique et, d'autre part, la pharmacocinétique plasmatique et la concentration de l'éflornithine dans le LCR à une dose équivalente à la dose i.v. recommandée (100 mg/kg toutes les 6 h pendant 14 jours), comparativement à la dose orale équivalente à la dose maximale tolérée de 3,75 g/m² (500 mg/kg toutes les 6 h pendant 14 jours). Sur les 25 patients, 12 ont rechuté (48 %) au cours de la période d'observation de 12 mois (six dans chaque groupe). Comme cela avait été indiqué dans des publications antérieures (124), la concentration plasmatique de difluorométhylornithine n'a pas augmenté proportionnellement à la dose lorsqu'on a porté la dose de 100 mg/kg à 125 mg/kg toutes les six heures (60-70 % seulement de l'augmentation attendue) et à l'état stationnaire, la concentration dans le LCR allait de 22,3 $\mu\text{mol/l}$ à 64,7 $\mu\text{mol/l}$ (127). Les auteurs en ont conclu qu'à la dose étudiée, l'éflornithine administrée par voie orale n'aurait pas atteint la concentration thérapeutique voulue dans le plasma et le LCR de malades souffrant d'une THA en deuxième phase. Les réactions indésirables connues de l'éflornithine étaient présentes chez les participants des deux groupes, mais tous avaient également de la diarrhée (résultats non publiés). Des travaux ultérieurs ont mis en lumière un autre inconvénient de l'éflornithine administrée par voie orale. Dans le foie de rats, la L-éflornithine (L-difluorométhylornithine) produit plus efficacement une inhibition irréversible de l'ornithine-décarboxylase que la D-éflornithine (D-difluorométhylornithine) (128). La biodisponibilité moyenne de la L- et de la D-éflornithine chez le rat a été évaluée respectivement à 41 et 62 %, ce qui montre que l'absorption de l'éflornithine est énantio-sélective, l'isomère L, plus actif, étant moins bien absorbé (129).

L'ornithine-décarboxylase catalyse la conversion de l'ornithine en putrescine, qui constitue à la fois la première étape et l'étape limitante de la synthèse de la putrescine et des polyamines telles que la spermidine et la spermine (130). Les polyamines interviennent dans la synthèse des acides nucléiques et contribuent à la régulation de la synthèse des protéines. Elles sont essentielles à la croissance et la multiplication de toutes les cellules eucaryotes (131). L'éflornithine a pour effet d'inhiber l'ornithine-décarboxylase du trypanosome (130), en le mettant dans un état quiescent qui le rend vulnérable aux défenses immunitaires de l'hôte. Les trypanosomes sont plus sensibles à ce composé que ne le sont les cellules humaines, peut-être en raison de la lenteur avec laquelle cette enzyme est renouvelée chez *T. b. gambiense* (130). Chez *T. b. rhodesiense* en revanche, le renouvellement rapide de l'ornithine-décarboxylase est à l'origine de la résistance innée de ce trypanosome à l'éflornithine (132). Pour plus de précisions sur ces points, voir la section 3.

7.2.3 Nifurtimox

Le nifurtimox est un dérivé du 5-nitrofuranne dont la masse moléculaire relative est de 287 g/mol. On ne connaît pas son pK. Il est légèrement soluble dans l'eau (133). Il peut être administré par voie orale.

Le nifurtimox (Lampit®) a été mis sur le marché vers la fin des années 1960 pour le traitement de la maladie de Chagas (134). N'étant pas homologué pour le traitement de la maladie du sommeil, il avait été réservé à un usage compassionnel, en association avec d'autres trypanocides, pour traiter des patients qui ne guérissaient pas avec le mélarsoprol. Il est maintenant l'un des composants du NECT. Au cours des années 1970 et 1980, le nifurtimox a fait l'objet d'essais empiriques sur des séries de cas de THA avec des résultats contradictoires (16) ; ces études différaient par le schéma thérapeutique utilisé et également eu égard aux critères d'évaluation, ce qui rend difficile les comparaisons.

Une méthode chromatographique spécifique (HPLC) a été proposée pour la recherche et le dosage du nifurtimox (135). Auparavant, on utilisait la chromatographie sur couche mince (136).

Chez des volontaires en bonne santé à qui une dose unique (15 mg/kg) de nifurtimox avait été administrée par voie orale, un pic de concentration moyen de 751 ng/ml (fourchette : 356-1093 ng/ml) a été atteint en 2 à 3 h. Le médicament avait un volume de distribution apparent d'environ 755 l (environ 15 l/kg) et une clairance apparente élevée de 193 l/h (environ 64 ml/min par kg). Le nifurtimox est rapidement éliminé, avec une demi-vie moyenne d'élimination plasmatique de 3 h (fourchette : 2-6 h) (137). On ne connaît pas sa biodisponibilité chez l'Homme, mais chez les animaux d'expérience, il est presque complètement absorbé (136).

Il a été rapporté que le nifurtimox était largement métabolisé chez l'Homme et l'animal (135,136). Il subirait une biotransformation partielle par le cytochrome P450 mais principalement sous l'action de la nicotinamide- adénine- dinucléotide - phosphate (NADPH) réductase du P450. Selon certains, la formation de métabolites réactifs à proximité de l'ADN et des protéines du noyau serait responsable des réactions indésirables à long terme provoquées par ce médicament (138). L'expérimentation au moyen de nifurtimox radio- marqué administré à des rats révèle la présence de concentrations élevées dans tout l'organisme des animaux, y compris au niveau de l'encéphale et de la moelle épinière (139). Le mode d'action du nifurtimox est exposé à la section 3.

7.3 Traitement de première intention

7.3.1 Première phase de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense* : pentamidine

À l'heure actuelle, le schéma thérapeutique utilisé par la plupart des programmes de lutte contre la maladie du sommeil consiste à injecter pendant 7 jours des doses quotidiennes égales à 4 mg/kg d'iséthionate de pentamidine. Le médicament est habituellement administré en injections intramusculaires profondes car les intraveineuses provoquent fréquemment une hypotension. Si l'on pratique une intraveineuse, il faut éviter d'injecter un bolus et opter pour des perfusions sur 60 à 120 minutes. Les données pharmacologiques et les rapports médicaux concernant des voyageurs (58,59) indiquent que la pentamidine est également efficace contre la première phase de la THA à *T. b. rhodesiense*.

La pentamidine est généralement bien tolérée, mais des réactions indésirables mineures sont courantes (49). Parmi les réactions indésirables immédiates on peut citer une hypotension chez environ 10 % des patients, avec des vertiges et parfois une syncope et un état de choc ; après une injection intraveineuse la proportion de réactions hypotensives peut atteindre 75 %. On observe également de temps à autre des nausées ou des vomissements et une douleur au point d'injection. Un abcès stérile ou une nécrose peut également apparaître à l'endroit de l'injection intramusculaire. Parmi les réactions systémiques, on peut observer une azotémie due à un effet néphrotoxique, une leucopénie, une augmentation des enzymes hépatiques, une hypoglycémie et une hyperglycémie. La manifestation d'un diabète persistant est un événement rare mais redoutable (140). De sérieux effets indésirables comme un choc anaphylactique ou une pancréatite aiguë peuvent se produire mais ils sont extrêmement rares. Dans la pratique, il faut que le patient ait un apport de sucre (un peu de nourriture ou une boisson sucrée, par exemple) avant la piqûre pour éviter une hypoglycémie et qu'il s'étende au moins pendant une heure après l'injection pour éviter une hypotension symptomatique.

7.3.2 Première phase de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. rhodesiense* : suramine

La suramine est efficace contre la première phase des deux formes de la maladie. Aujourd'hui, son utilisation est généralement limitée au traitement de la forme à *T. b. rhodesiense* car elle est aussi active contre l'onchocercose (77) qui est plus répandue dans les zones où la forme à *T. b. gambiense* est endémique et elle peut provoquer de sérieuses réactions immunitaires chez les sujets co-infectés. Par ailleurs, la pentamidine est beaucoup plus simple à administrer.

La posologie la plus courante consiste à administrer une dose d'essai de suramine de 4 à 5 mg/kg le premier jour, suivie de cinq injections à raison

de 20 mg/kg tous les 7 jours (53). La dose maximale par injection est de 1g. La suramine est injectée par voie intraveineuse après dilution dans de l'eau distillée. Les injections intramusculaires sont très irritantes.

Les réactions indésirables provoquées par la suramine dépendent de l'état nutritionnel, des affections concomitantes (l'onchocercose en particulier (77)) et de l'état clinique général du patient. On a fait état d'évènements engageant le pronostic vital et de décès mais ce médicament reste l'un des plus sûrs pour le traitement de la THA. Les réactions indésirables sont rares, à l'exception de la pyrexie et d'effets néphrotoxiques du fait que le composé atteint habituellement des concentrations plus élevées au niveau du rein que dans d'autres organes. Cette néphrotoxicité est généralement peu marquée (141) et réversible. C'est l'albuminurie qui est généralement le premier symptôme de l'atteinte rénale ; ultérieurement une cylindrurie et une hématurie peuvent se produire. Il est donc vivement recommandé de procéder régulièrement à des analyses d'urine au cours du traitement.

Il y a d'autres effets indésirables de la suramine mais leur fréquence est inférieure à 5 %, encore qu'il y ait peut-être une importante sous-notification en Afrique (141,142). Les effets observés consistent en réactions d'hypersensibilité précoce comme une urticaire ou un collapsus circulatoire (ce qui justifie l'habitude actuelle d'administrer une dose d'essai) ou en réactions d'hypersensibilité retardée comme une dermite exfoliative ou une anémie hémolytique, une neuropathie périphérique et des effets toxiques sur la moelle osseuse avec agranulocytose, thrombopénie et encéphalopathie réactive (143).

7.3.3 Deuxième phase de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense* : traitement combiné nifurtimox-éflornithine

Un essai préliminaire organisé à Omugo (Ouganda) de 2001 à 2004 avait pour objet de comparer trois traitements combinés : mélarsoprol-nifurtimox, mélarsoprol-éflornithine et nifurtimox-éflornithine (NECT). Dans chaque bras de l'essai on a administré aux patients des doses égales des différents médicaments : le mélarsoprol à raison de 1,8 mg/kg et par jour pendant 10 jours ; l'éflornithine à raison de 400 mg/kg et par jour en perfusion intraveineuse lente toutes les 6 h pendant 7 jours ; le nifurtimox à raison de 15 mg/kg et par jour chez les adultes ou de 20 mg/kg et par jour chez les enfants de moins de 15 ans toutes les 8 h pendant 10 jours. Après le recrutement de seulement 54 patients, on a mis fin aux inclusions pour des raisons d'ordre éthique car on constatait un taux de létalité élevé dans le bras mélarsoprol-nifurtimox et des effets toxiques globaux très contrastés entre les différents bras. Une analyse en intention de traiter a montré que le taux de guérison était de 44,4 % avec le traitement par le mélarsoprol-nifurtimox, de 78,9 % avec le mélarsoprol-éflornithine et de 94,1 % avec le NECT. On a également observé d'importantes différences d'un schéma

thérapeutique à l'autre en ce qui concerne le nombre d'issues fatales (quatre avec le mélarso-*nifurtimox*, une avec le mélarso-*éflornithine* et aucune avec le NECT) et le nombre d'événements indésirables majeurs (degrés 3 et 4) (18 avec le mélarso-*nifurtimox*, neuf avec le mélarso-*éflornithine*, et cinq avec le NECT). Vu le petit nombre d'observations, il était exclu de déterminer la signification statistique de ces résultats (16).

Cet essai a été suivi d'une étude sur une série de cas comportant 31 patients traités par la combinaison *nifurtimox-éflornithine* selon le même schéma thérapeutique aussi en Ouganda. Tous les patients sont sortis vivants de l'hôpital et aucune rechute n'a été observée au cours de la période de suivi (144).

Le NECT a été soumis à un essai impliquant plusieurs pays afin de comparer le traitement habituel par l'*éflornithine* à un schéma abrégé combinant le *nifurtimox* et l'*éflornithine* afin de simplifier le traitement. L'*éflornithine* a une courte demi-vie et sa pharmacocinétique indique qu'elle nécessite quatre doses quotidiennes. On a toutefois fait valoir que la courte demi-vie de l'*éflornithine* pouvait être contrebalancée par son effet pharmacodynamique de longue durée sur les trypanosomes, car *T. b. gambiense* a besoin de beaucoup de temps (18 à 19 h) pour reconstituer son ornithine-décarboxylase une fois que celle-ci a été inhibée par l'*éflornithine* ; dans ces conditions, deux doses quotidiennes pourraient suffire (145). Lors d'un essai exploratoire, un traitement de courte durée (7 jours) par l'*éflornithine* seule s'est montré sensiblement moins efficace (146) ; en revanche, lors de l'essai portant sur les doses habituelles d'*éflornithine* et de *nifurtimox*, on a observé un taux de rechute très faible (16). Le schéma thérapeutique utilisé lors de l'essai sur le NECT effectué dans plusieurs pays a donc consisté à administrer 200 mg/kg d'*éflornithine* en perfusion intraveineuse d'une durée de 1 à 2 h toutes les 12 h pendant 7 jours et simultanément, du *nifurtimox* par voie orale à raison de 5 mg/kg toutes les 8 h pendant 10 jours. Ce schéma thérapeutique permet de ramener le nombre de perfusions de 56 à 14 et la durée du traitement de 14 à 10 jours (17,18,145). Parmi les 286 patients recrutés pour l'essai, le taux de rechute au bout de 18 mois de suivi était de 5,7 % avec l'*éflornithine* et de 1,4 % avec le NECT. Des événements indésirables se sont produits fréquemment dans l'un et l'autre groupe mais ils étaient pour la plupart bénins à modérés ; 41 patients (28,7 %) du groupe *éflornithine* et 20 du groupe NECT (14 %) ont fait des réactions sévères (degrés 3 ou 4), la différence étant statistiquement significative ($p = 0,002$). Ces réactions étaient principalement de nature neurologique, avec neuf cas de convulsions dans les deux groupes de traitement ainsi qu'un cas de coma dans le groupe NECT et trois dans le groupe *éflornithine*. Comme prévu, les troubles digestifs étaient fréquents (respectivement 106 et 78 cas), mais on n'a observé d'événements graves que chez deux patients de chaque groupe. Les réactions hématologiques étaient sensiblement moins fréquentes avec le NECT (21,0 %) qu'avec l'*éflornithine* (40,6 %) ($p = 0,0003$). La neutropénie, en particulier, était

moins fréquente chez les patients sous NECT que chez ceux qui étaient traités à l'éflornithine (1,4 % contre 7 %) (18). La moindre toxicité médullaire qui ressort de la proportion plus faible de neutropénies et d'anémies dans le groupe NECT que dans le groupe éflornithine, cadre avec le fait que les patients du groupe NECT étaient moitié moins exposés à l'éflornithine (groupe témoin, 14 jours ; groupe NECT, 7 jours). Cette exposition plus faible pourrait également expliquer la moindre fréquence globale des infections, effet renforcé par la réduction du nombre d'infections dues à la pose de cathéters en raison du nombre plus faible de perfusions à effectuer. La mortalité globale des patients sous NECT a été faible (1/143, soit 0,7 %).

Le NECT présente beaucoup d'avantages par rapport à l'éflornithine en monothérapie : il est plus facile à administrer, permet de réduire la quantité de médicaments, le personnel nécessaire ainsi que les moyens logistiques ; le séjour à l'hôpital est plus court et en outre, ce schéma thérapeutique offre une certaine protection contre l'apparition d'une pharmacorésistance. En raison de ces avantages et des résultats favorables des essais qui ont été effectués, le NECT a été inscrit en mai 2009 sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS pour le traitement de la deuxième phase de la THA à *T. b. gambiense* (19).

Afin d'obtenir davantage de données sur l'innocuité et l'efficacité de ce schéma thérapeutique, une étude sur le terrain et un programme de pharmacovigilance ont été entrepris. L'étude avait pour objet de dévaluer l'efficacité du NECT dans les conditions réelles chez des patients très divers (notamment des femmes enceintes et des enfants) et de déterminer quelles en étaient les limites en cas d'utilisation en milieu rural. Elle a porté sur 629 patients, y compris 100 enfants d'âge ≤ 12 ans, 33 femmes allaitantes et 14 femmes enceintes. Au total, 39 événements indésirables graves ont été observés chez 32 patients (5,1 %), dont 10 décès, soit un taux de létalité en milieu hospitalier de 1,6 % (147). Les événements digestifs indésirables étaient les plus fréquents et consistaient notamment en nausées et vomissements (61 %), puis venaient les problèmes neurologiques (34 % au total, dont 9 % de convulsions) et psychiatriques (16 % au total, dont 6 % des agitations). Le programme de pharmacovigilance mis sur pied par l'OMS en 2010 a fait ressortir un taux de létalité global de 0,5 % parmi 1735 patients qui ont reçu le NECT dans 22 centres de neuf pays d'endémie (148). Les données issues de l'étude sur le terrain et du programme de pharmacovigilance montrent que le NECT a été mieux toléré par les enfants que par les adultes, avec des événements neuropsychiatriques indésirables sensiblement moins fréquents.

7.3.4 Deuxième phase de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. rhodesiense* : mélarsoprol

Le mélarsoprol a été utilisé pendant plus de 50 ans dans toutes sortes de schémas thérapeutiques, comportant l'administration de plusieurs séries de trois

à quatre injections avec intervalles de 7 à 10 jours. Aucun d'entre eux ne s'est révélé présenter un avantage significatif sur les autres, aucun ne reposait sur des éléments d'appréciation de nature pharmacologique et la plupart n'avaient pas été validés par des essais cliniques prospectifs. En 2004, un schéma thérapeutique abrégé à base de mélarsoprol (2,2 mg/kg en dose quotidienne pendant 10 jours) a été recommandé comme la norme pour le traitement de la deuxième phase de la THA à *T. b. gambiense* (8,104,149). Comme il existe maintenant des produits de remplacement et en raison de la fréquence très grande des réactions indésirables, l'usage du mélarsoprol est limité au traitement de la deuxième phase de la THA à *T. b. rhodesiense* et à des situations particulières.

Ce même schéma thérapeutique abrégé a été évalué et son usage pour l'infection à *T. b. rhodesiense* recommandé en 2009, lors de la 30^{ième} réunion du Comité scientifique international pour la recherche et la lutte contre la trypanosomiase (21,29). Sur 107 patients traités en Ouganda et en République unie de Tanzanie selon ce schéma thérapeutique, on a relevé un taux de létalité de 8,4 %, alors que chez 300 patients témoins traités antérieurement selon le schéma classique, ce taux était de 9,4 %. Sur les 98 survivants, 1 % ont rechuté pendant la période de suivi.

Les réactions indésirables au mélarsoprol peuvent être graves et engager le pronostic vital. L'effet le plus important est un syndrome encéphalopathique qui se produit dans 5 à 18 % des cas et dont l'issue est fatale chez 10 à 70 % d'entre eux (53,80). Sur le plan clinique, les symptômes sont décrits soit comme des convulsions, avec aggravation rapide des troubles neurologiques et coma progressif, soit comme des réactions psychotiques et des troubles du comportement (80). Ce syndrome a reçu des noms divers, ce qui montre que sa cause exacte n'est pas connue. On pense généralement qu'une réaction immunitaire en serait à l'origine (53, 80,150). Lors d'une étude à grande échelle, l'administration concomitante de prednisolone a eu un effet protecteur contre cette encéphalopathie chez des patients atteints d'une THA à *T. b. gambiense* (151), mais on ignore si cet effet protecteur se manifeste également dans le cas de la THA à *T. b. rhodesiense*. Des réserves ont été émises au sujet du prétraitement par la suramine, car il pourrait compromettre l'issue thérapeutique (22). Toutefois, les données recueillies dans le cadre des essais IMPAMEL III donnent à penser que l'administration concomitante de prednisolone (10 mg/kg) pourrait aussi réduire la fréquence du syndrome encéphalopathique (22).

Outre l'encéphalopathie réactive qui, comme on vient de le voir, est la réaction indésirable la plus redoutable, on observe souvent une pyrexie, des céphalées et un malaise général pendant le traitement par le mélarsoprol. Les troubles digestifs (nausée, vomissements, diarrhée) ainsi que les réactions cutanées (prurit) sont courants et des complications sérieuses comme une dermite exfoliative se produisent dans moins de 1 % des cas (53). Une insuffisance cardiaque

s'observe fréquemment pendant le traitement et elle est souvent une cause de décès (152) mais on ne sait pas encore avec certitude s'il s'agit d'un effet indésirable du médicament ou si ces troubles cardiaques sont une manifestation de la THA elle-même, par ailleurs bien connue (153–155). On a parfois fait état d'autres réactions indésirables comme une neuropathie périphérique motrice (paralysie) ou sensitive (paresthésie) et des troubles rénaux (protéinurie et hypertension) ou hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques, bilirubinémie) (142).

Le mélarsoprol n'est soluble que dans le propylène-glycol, qui est très irritant. Il faut donc administrer le médicament par voie intraveineuse sous la forme d'un bolus injecté lentement, en utilisant des aiguilles de haute qualité et en veillant à léser le moins possible la paroi vasculaire interne. Il faut absolument éviter de déposer le médicament dans la zone périvasculaire car cela peut provoquer une inflammation locale et une nécrose cutanée.

7.4 Autres traitements pour la deuxième phase de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense*

7.4.1 Monothérapie par l'éflornithine

Quand on ne dispose pas de nifurtimox ou que ce trypanocide est contre-indiqué chez des patients épileptiques ou psychotiques, par exemple, on peut remplacer le NECT par une monothérapie à l'éflornithine à raison d'une dose quotidienne de 400 mg/kg répartie en quatre perfusions intraveineuses pendant une durée de 14 jours. Il a été constaté, à l'occasion d'une étude multicentrique que, lorsqu'on administrait de l'éflornithine en monothérapie à de nouveaux cas, une cure de 14 jours était plus efficace qu'une cure de 7 jours, la probabilité respective de guérison étant de 97 % et 87 % (146). Le taux de rechute dans les 24 mois suivant le traitement est de 5 à 10 % ; il a été de 7,6 % dans une cohorte de 1055 patients traités au Soudan du Sud, la plus importante qui ait jamais fait l'objet d'une publication. L'administration d'une dose plus élevée (600 mg/kg/jour) à des enfants de moins de 12 ans n'a pas réduit le risque de rechute (126). Compte tenu du mode d'action du composé, la guérison ne peut être obtenue que si le système immunitaire est suffisamment actif (47,156). Le taux de létalité au cours d'un traitement par l'éflornithine est invariablement inférieur à 2 % et il est plus faible qu'avec le mélarsoprol (157,158). L'administration de quatre perfusions quotidiennes pendant 14 jours nécessite des soins infirmiers de bonne qualité et notamment une asepsie rigoureuse lors de l'insertion et de la fixation du cathéter pour éviter des infections locales (phlébite) ou généralisées (abcès, septicémie). Au nombre des événements indésirables fréquemment (> 10 %) signalés pendant le traitement figurent la fièvre, le prurit, l'hypertension, la toux, l'anorexie, les nausées ou les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales et les céphalées, mais certains de ces symptômes peuvent aussi être attribuables à la THA ou à

des infections concomitantes (le paludisme, par exemple). Des convulsions se produisent dans 4 à 10 % des cas mais elles sont généralement isolées ou cèdent à un traitement. Un tableau clinique évocateur d'un syndrome encéphalopathique, avec une épilepsie ou un coma prolongés, généralisés et rebelles au traitement se manifeste dans moins de 1 % des cas (126). La toxicité hématologique s'est révélée plus fréquente avec l'éflornithine seule (40,6 %) qu'avec le NECT (21,0 %). La neutropénie, en particulier, était beaucoup moins fréquente avec le NECT qu'avec l'éflornithine (1,4 % contre 7 %) (18).

7.4.2 Mélarsoprol

La seule indication du mélarsoprol (2,2 mg/kg/jour en injection intraveineuse lente pendant 10 jours) qui subsiste dans la thérapie de la THA à *T. b. gambiense* est le traitement des rechutes après un NECT. Le profil toxicologique du mélarsoprol est décrit à la section 7.3.4.

Les traitements anti-trypanosomiens pour la première et la deuxième phase de la THA sont récapitulés dans le *Tableau 7.1*.

7.5 Traitement en cours de grossesse

Peu de données ont été publiées au sujet de l'innocuité du traitement anti-trypanosomien pendant la grossesse et l'allaitement (147,159). Les recommandations qui suivent se fondent sur la pratique clinique plutôt que sur des preuves solides. Pour une THA à *T. b. gambiense* en première phase, on peut donner de la pentamidine après le premier trimestre ; si la patiente n'a pas encore passé le premier trimestre, on évitera ce médicament jusqu'au deuxième trimestre. Pour une THA à *T. b. gambiense* en deuxième phase, le mélarsoprol, l'éflornithine et le nifurtimox sont en principe tous contre-indiqués et le moment du traitement dépend de l'état général de la mère. Si son état général permet de rester dans une attente vigilante, il est conseillé de faire régulièrement un bilan clinique (chaque mois, par exemple). Il faut administrer de la pentamidine en intramusculaire à raison de 4mg/kg pendant 7 jours, l'objectif principal étant de réduire le risque de transmission verticale. Un NECT sera administré après l'accouchement. Si l'état général de la mère est modérément ou gravement altéré, il faut administrer soit de l'éflornithine en monothérapie, soit un NECT, l'objectif essentiel étant cette fois de sauver la mère. Il faut expliquer clairement à la patiente et à ses proches quels sont les risques et les bénéfices à attendre du traitement. En raison du caractère aigu et de l'évolution rapide de la THA à *T. b. rhodesiense*, le traitement par la suramine (qui, en principe, est également contre-indiquée) pour la première phase et par le mélarsoprol pour la deuxième phase, ne peut généralement pas être retardé jusqu'à ce que la patiente ait accouché. Après la naissance, il faut procéder à un examen clinique du nouveau-né et vérifier qu'il

Tableau 7.1

Traitement de la première et de la deuxième phase de la trypanosomiase humaine africaine (THA)

Maladie et phase	Traitement de première intention	Posologie	Autres traitements
THA à <i>T.b. gambiense</i>			
Première phase	Iséthionate de pentamidine	4 mg/kg/jour sur 7j en i.m. ou i.v. (dilué dans une solution physiologique et en perfusions de 2h)	
Deuxième phase	Traitement combiné nifurtimox + éflornithine ^a	Éflornithine: 400 mg/kg/jour i.v. en deux perfusions de 2h (chaque dose diluée dans 250 ml d'eau PPI) ^b sur 7 jours Nifurtimox: 15 mg/kg/jour <i>per os</i> en 3 doses x 10 jours	Éflornithine: 400 mg/kg/jour i.v. en 4 perfusions de 2h (chaque dose diluée dans 100 ml d'eau PPI) ^b x 14 jours 2ième intention (p.ex. rechute): mélarsoprol: 2,2 mg/kg/jour i.v. x 10 jours ^c
THA à <i>T.b. rhodesiense</i>			
Première phase	Suramine	Dose d'essai de 4–5 mg/ kg i.v. (jour 1), puis 20 mg/kg i.v. chaque semaine x 5 semaines (dose maximale / injection: 1 g) (p.ex. jours 3, 10, 17, 24, 31)	Iséthionate de pentamidine ^e 4 mg/kg/jour i.m. ou i.v. (dilué dans une solution physiologique et donné en perfusions de 2h) x 7 jours
Deuxième phase	Mélarsoprol	2,2 mg/kg/jour i.v. x 10 jours ^d	

i.m. en intramusculaire; i.v. = en intraveineuse; eau PPI = eau pour préparation injectable.

^a En raison de l'inclusion de ce traitement combiné dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS en 2009 (19)

^b Enfants de moins de 10 kg: diluer dans 50 ml d'eau PPI. Enfants de 10 à 25 kg: diluer dans 100 ml d'eau PPI. À défaut, l'éflornithine peut être diluée dans du dextrose à 5 % ou une solution physiologique.

^c Selon l'évaluation et la recommandation formulées par le Conseil international scientifique pour la recherche et la lutte contre la trypanosomiase à sa 27ième réunion en 2003 (8)

^d Selon l'évaluation et la recommandation formulées par le Conseil international scientifique pour la recherche et la lutte contre la trypanosomiase à sa 30ième réunion en 2009 (21, 22)

^e D'après des informations limitées concernant quelques séries de cas (58, 59)

n'est pas porteur de trypanosomes dans sa circulation sanguine. L'allaitement doit être poursuivi pendant le traitement.

7.6 Nouvelles avancées et perspectives

D'immenses progrès ont été accomplis au cours de la dernière décennie en ce qui concerne la méthodologie de la recherche sur les cibles médicamenteuses ainsi que le criblage à haut débit, et le criblage à base de cellules entières. La validation des cibles et la sélection des filières restent des tâches difficiles dans le cas de la THA, mais plusieurs cibles nouvelles ont été identifiées et un premier criblage a permis de trouver un certain nombre de composés dont l'activité est prometteuse. Pour l'instant, il n'y a qu'une seule molécule en cours d'évaluation préclinique pour le traitement de la THA et deux sont en cours de développement clinique. Malgré les progrès réalisés au cours de la dernière décennie dans le traitement de la THA, toutes les options thérapeutiques qui s'offrent actuellement à nous laissent encore à désirer et l'élaboration de nouveaux médicaments à la fois sûrs et efficaces contre les deux phases de la maladie mais aussi d'un emploi facile, reste absolument prioritaire.

7.6.1 Avancées au niveau préclinique et clinique

Le médicament candidat le plus avancé actuellement est le fexinidazole, un 5-nitroimidazole substitué en position 2 qui avait été synthétisé à l'origine au cours des années 1970 dans le cadre d'un programme de recherche de médicaments anti-infectieux et s'était montré actif contre les trypanosomes (160). En 2006, ce composé a été « redécouvert » par l'Initiative pour les médicaments contre les maladies négligées dans le cadre d'un projet d'extraction de données qui a consisté à passer en revue plus de 700 composés hétérocycliques connus ou nouveaux à la recherche de médicaments candidats contre la deuxième phase de la THA. Cette molécule s'est montrée active par voie orale contre *T. b. gambiense* et *T. b. rhodesiense* chez des animaux de laboratoire et elle présentait un excellent profil de sécurité. Comme elle traverse la barrière hémato-encéphalique, elle pourrait être efficace contre les deux phases de la maladie du sommeil. La première étude de phase I sur des sujets humains a été lancée en septembre 2009 (161). Certains auteurs se sont déclarés préoccupés par la possibilité d'une résistance croisée entre le nifurtimox et le fexinidazole. Des trypanosomes qui avaient été sélectionnés en fonction de leur pharmacorésistance au fexinidazole se sont effectivement montrés 10 fois plus résistants au nifurtimox que leurs ascendants (162). Il va falloir étudier plus à fond les implications de cette observation lors du développement du médicament. Le fexinidazole est entré dans les essais cliniques de phase II/III au cours du dernier trimestre de 2012, la dose utilisée étant de 1800 mg une fois par jour pendant 4 jours, suivie d'une dose de 1200 mg une fois par jour pendant 6 jours (numéro d'enregistrement : NCT01685827).

Une nouvelle classe de molécules contenant du bore, les benzoxaboroles, ont fait l'objet d'importantes études à la recherche d'une éventuelle activité clinique contre la maladie du sommeil. Environ 50 composés ont été passés au crible à l'origine, ce qui a permis de définir trois classes distinctes de molécules intéressantes pour optimiser la filière. La molécule SCYX-7158 a été reconnue comme chef-de-file en vue du développement d'un médicament actif par voie orale pour le traitement de la deuxième phase de la THA (163). Le programme d'évaluation préclinique ayant donné un résultat favorable (163–165), la molécule SCYX-7158 est entrée en phase I d'évaluation clinique en février 2012 (numéro d'enregistrement NCT01533961).

En 2008, un nouveau médicament administrable par voie orale contre la première phase de la THA, le DB289 ou maléate de pafuramidine, n'a pas réussi à franchir les ultimes stades du développement. Effectivement, après de longs essais de phase I-III qui avaient été couronnés de succès, des effets hépatotoxiques et néphrotoxiques inattendus se sont manifestés au cours d'un essai supplémentaire de phase I destiné à compléter les données sur l'innocuité de la pafuramidine à fournir aux fins de son homologation et il a donc été mis fin au développement clinique de ce médicament (166,167). Toutefois, un certain nombre d'autres diamidines ont fait preuve d'une bonne activité sur des modèles murins (168). Des analogues aza de la pafuramidine ont permis d'obtenir une guérison sur des modèles simiens reproduisant la première (administration par voie orale) et la deuxième phase (administration par voie intramusculaire) de la maladie. Actuellement, la molécule CPD-0802 (DB-829) et le dérivé méthoxy qui en est la prodrogue (DB-868) sont en cours d'investigation préclinique (160). On veillera à déterminer le risque de toxicité rénale des nouvelles diamidines cationiques en raison de l'insuffisance rénale retardée inattendue observée avec la pafuramidine. Le nouvel analogue aza CPD-0802 s'accumule dans le rein du rat à une concentration qui est à peu près égale au dixième de celle de la furamidine (le métabolite actif de la pafuramidine) 48 h après l'injection intraveineuse d'une dose unique de 10 $\mu\text{mol/kg}$ (169). La plus faible exposition du rein au CPD-0802 pourrait apporter la marge de sécurité voulue et un profil de risque favorable en vue de développer ces diamidines actives au niveau du SNC et donc utilisables pour traiter la deuxième phase de la THA.

7.6.2 Recherche sur d'autres molécules

L'innocuité et l'efficacité de deux complexes d'inclusion mélarsoprol-cyclodextrine ont été étudiées *in vitro* et sur modèle murin à la recherche d'un nouveau traitement de la THA à *T. b. rhodesiense*. En administrant ces composés une fois par jour par voie orale pendant 7 jours, on est parvenu à guérir des infections murines en phase d'invasion cérébrale sans signes manifestes de toxicité (170).

On a procédé à la synthèse d'une série de neufs dérivés mono-, di- et trisubstitués de l'éflornithine afin de déterminer leur coefficient de partage et de déterminer s'ils libèrent le composé parent dans le plasma. Après administration par voie orale à des rats, aucun de ces dérivés n'a libéré de l'éflornithine dans le plasma, ce qui indique soit qu'ils ne sont pas résorbés au niveau des voies digestives, soit non métabolisés en composé parent. Deux des dérivés monosubstitués se sont révélés toxiques pour les formes sanguicoles de *T.brucei* (171).

Le criblage de la «bibliothèque de composés pharmacologiquement actifs» (LOPAC 1280) à la recherche de candidats pour détruire les formes sanguicoles de *T.b.brucei* au moyen d'un test de viabilité cellulaire à la résazurine a permis d'identifier 33 composés dont la concentration efficace médiane était inférieure à 1 μmol . Ces composés comprenaient des antagonistes des opioïdes μ et κ . Malheureusement, ils n'ont pas permis de guérir les infections chez des modèles murins, mais la divergence de leur activité antinociceptive et anti-trypanosomienne pourrait constituer un point de départ prometteur en vue d'autres études chimiques exploratoires (172).

Diverses prodrogues de la pentamidine ont été synthétisées et étudiées *in vitro* et *in vivo* en vue d'augmenter le passage de la pentamidine à travers la barrière hémato-encéphalique. Les principes appliqués pour obtenir ces prodrogues ont consisté à transformer la fonction amidine en fonction amidoxime puis à effectuer une *O*-alkylation par un reste carboxyméthyl afin d'augmenter l'affinité de la prodrogue pour les transporteurs et d'obtenir un captage actif par l'intermédiaire des systèmes de transport en conjuguant les amidoximes à des composés capables d'accroître la solubilité de ces prodrogues. Huit prodrogues ont fait l'objet d'une évaluation systématique. Un dérivé, la *N,N'*-bis(succinyloxy)pentamidine s'est révélé être la prodrogue la plus prometteuse en ce qui concerne la solubilité, l'activation, la perméabilité et par voie de conséquence, la biodisponibilité par voie orale (173).

On a étudié les possibilités offertes par le doublet cordycépine-désoxycoformycine pour le traitement de la deuxième phase des infections à *T.brucei* ssp. Les composés ont été sélectionnés en déterminant directement la viabilité parasitaire sur une bibliothèque de 2200 analogues nucléosidiques. On a déterminé le nombre minimum de doses et la concentration permettant de traiter efficacement des infections à *T.brucei* ssp chez la souris. Administrés par voie orale, intrapéritonéale ou sous-cutanée, les composés ont donné des résultats favorables. Le doublet a également été efficace contre des infections expérimentales de deuxième phase provoquées par des isolats de *T. b. gambiense* et de *T. b. rhodesiense* pathogènes pour l'Homme, à une dose de désoxycoformycine similaire ou inférieure à celles qui sont utilisées chez les sujets leucémiques. L'association de ces deux médicaments a fait l'objet d'essais cliniques pour d'autres indications (174).

En procédant au criblage d'une vaste bibliothèque de substances chimiques, on a récemment constaté que la *N,N*-diméthyl-2-(phénantro[3,4-d][1,3]dioxol-5-yl)éthanamine (1895) et la 2-(pipéridin-1-ylméthyl)indène[1,2,3-de]phtalazine-3-(2*H*)one (0020) étaient des poisons de la topo-isomérase bactérienne IA. Or, *T.b.brucei* possède une topo-isomérase IA inhabituelle qui est dédiée au métabolisme de l'ADN du kinétoplaste. Cette enzyme n'a pas d'orthologue chez l'être humain et des études d'interférence ARN ont montré qu'elle est essentielle à la survie du parasite, ce qui en fait une cible idéale pour les médicaments. Ces composés montrent une activité trypanocide à des teneurs de l'ordre de quelques micromoles (175).

Récemment identifiée, la *N*-myristoyltransférase de *T.brucei* a été validée en tant que nouvelle cible pour des médicaments ; par ailleurs des composés qui lui sont associés ont également été identifiés et se sont montrés capables de tuer rapidement *T.b.brucei* et *T. b. rhodesiense* in vitro et in vivo et de guérir la trypanosomiase chez la souris. Ces inhibiteurs à haute affinité se fixent au site actif de l'enzyme destiné à recevoir le substrat peptidique et l'on peut identifier les petites molécules qui provoquent la différenciation prématurée des formes sanguicoles en formes procycliques parasitant les insectes. La surface cellulaire d'une forme sanguicole possède un revêtement dense formé de VSG qui est alors remplacé par un revêtement tout aussi dense de procyclines. Les composés identifiés sont jugés prometteurs sur le plan pharmacologique et leur développement pourrait conduire à des médicaments administrables par voie orale (176).

Les formes procycliques des trypanosomes (qui représentent le stade évolutif présent dans la glossine) ne survivent pas chez l'hôte humain. On a mis au point un test sur cellules entières utilisant un gène rapporteur pour identifier les petites molécules qui provoquent la régulation négative de la synthèse des VSG chez les formes sanguicoles. Ce test est actuellement utilisé dans le criblage à haut débit de 300 000 petites molécules différentes afin d'en trouver qui agissent selon ce mécanisme (R.Brun et I.Roditi, données non publiées ; 177).

7.7 Bibliographie

1. Ehrlich P. Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien [Studies on chemotherapy against trypanosomes]. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1907, 24(9):233–344.
2. Bendiner E, Pearce E. A 'magic bullet' for African sleeping sickness. *Hospital Practice* (Office edition), 1992, 27(1):207,215,218,221.
3. Stich A, Barrett MP, Krishna S. Waking up to sleeping sickness. *Trends in Parasitology*, 2003, 19(5):195–197.

4. Van Nieuwenhove S. Advances in sleeping sickness therapy. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1992, 72(Suppl 1):39–51.
5. Nightingale S. Drug for sleeping sickness approved. *Journal of the American Medical Association*, 1991, 265(10):1229.
6. Iten M et al. Innate lack of susceptibility of Ugandan *Trypanosoma brucei rhodesiense* to DL-alpha-difluoromethylornithine (DFMO). *Tropical Medicine and Parasitology*, 1995, 46(3):190–194.
7. Burri C et al. Pharmacokinetic properties of the trypanocidal drug melarsoprol. *Chemotherapy*, 1993, 39(4):225–234.
8. Schmid C et al. Effectiveness of a 10-day melarsoprol schedule for the treatment of late-stage human African trypanosomiasis: confirmation from a multinational study (IMPAMEL II). *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 191(11):1922–1931.
9. Bisser S et al. Equivalence trial of melarsoprol and nifurtimox monotherapy and combination therapy for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 195:322–329.
10. van Nieuwenhove S. Gambiense sleeping sickness: re-emerging and soon untreatable? *Bulletin of the World Health Organization*, 2000, 78(11):1283.
11. Burri C, Keiser J. Pharmacokinetic investigations on patients from northern Angola refractory to melarsoprol treatment. *Tropical Medicine and International Health*, 2001, 6(5):412–420.
12. Legros D et al. Échecs thérapeutiques du mélarsole parmi des patients traités au stade tardif de trypanosomose humaine africaine à *T. b. gambiense* en Ouganda [Therapeutic effects of melarsoprol among patients treated for late-stage *T. b. gambiense* human African trypanosomiasis in Uganda]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1999, 92(3):171–172.
13. Anonymous. Killer coma: the evolving story of sleeping sickness treatment. *Lancet*, 2010, 375:93.
14. Simarro PP et al. Update on field use of the available drugs for the chemotherapy of human African trypanosomiasis. *Parasitology*, 2012, 6:1–5.

15. Jennings FW. Future prospects for the chemotherapy of human trypanosomiasis. [2. Combination chemotherapy and African trypanosomiasis]. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990, 84(5):618–621.
16. Priotto G et al. Three drug combinations for late-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: A randomized clinical trial in Uganda. *PLoS Clinical Trials*, 2006, 1(8):e39:1–8.
17. Chappuis F. Melarsoprol-free drug combinations for second-stage Gambian sleeping sickness: the way to go. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45(11):1443–1445.
18. Priotto G et al. Nifurtimox–eflornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. *Lancet*, 2009, 374:56–64.
19. WHO includes combination of eflornithine and nifurtimox in its Essential List of Medicines for the treatment of human African trypanosomiasis. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/neglected_diseases/disease_management/drug_combination/en/; accessed 4 January 2013).
20. Yun O et al. NECT is next: implementing the new drug combination therapy for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4(5):e720.
21. International Scientific Council for Trypanosomiasis Research and Control. *Reports and recommendations. 30th Meeting of the International Scientific Council for Trypanosomiasis Research and Control (ISCTRC)*, 2009, Kampala, Uganda. Nairobi, 2009.
22. Kuepfer I et al. Safety and efficacy of the 10-day melarsoprol schedule for the treatment of second stage rhodesiense sleeping sickness. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(8):e1695.
23. Lutje V, Seixas J, Kennedy A. Chemotherapy for second-stage human African trypanosomiasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, 8:CD006201.
24. Gustafsson LL et al. Pentamidine. In: Gustafsson LL et al., eds. *Handbook of drugs for tropical parasitic infections*. Basingstoke, Taylor & Francis, 1987:117–122.

25. Dorlo TP, Kager PA. Pentamidine dosage: a base/salt confusion. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2(5):e225.
26. Dickinson CM, Navin TR, Churchill FC. High-performance liquid chromatographic method for quantification of pentamidine in blood and serum. *Journal of Chromatography*, 1985, 345:91–97.
27. Lin JM, Shi RJ, Lin ET. High performance liquid chromatographic determination of pentamidine in plasma. *Journal of Liquid Chromatography*, 1986, 9:2035–2046.
28. Berger BJ, Hall JE. High-performance liquid chromatographic method for quantification of several diamidine compounds with potential chemotherapeutic value. *Journal of Chromatography*, 1989, 494:191–200.
29. Dusci LJ et al. High-performance liquid chromatographic method for measurement of pentamidine in plasma and its application in an immunosuppressed patient with renal dysfunction. *Therapeutic Drug Monitoring*, 1987, 9:422–425.
30. Ericsson O, Rais M. Determination of pentamidine in whole blood, plasma, and urine by high-performance liquid chromatography. *Therapeutic Drug Monitoring*, 1990, 12(4):362–365.
31. Yeh TK, Dalton JT, Au JL. High-performance liquid chromatographic determination of pentamidine in plasma. *Journal of Chromatography*, 1993, 622:255–261.
32. Tuttle RH, Hall JE, Tidwell RR. High-performance liquid chromatographic assay detects pentamidine metabolism by Fisher rat liver microsomes. *Journal of Chromatography B*, 1997, 688(2):319–324.
33. Poola NR et al. A novel HPLC assay for pentamidine: comparative effects of creatinine and inulin on GFR estimation and pentamidine renal excretion in the isolated perfused rat kidney. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2002, 5(2):135–145.
34. Garzon MJ et al. Determination of pentamidine in serum and urine by micellar electrokinetic chromatography. *Journal of Chromatography B*, 1997, 688(1):135–142.
35. Bronner U et al. Pentamidine concentrations in plasma, whole blood and cerebrospinal fluid during treatment of *Trypanosoma gambiense* infection in Côte d’Ivoire. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1991, 85(5):608–611.

36. Bronner U et al. Metabolism is an important route of elimination of pentamidine in the rat: disposition of ¹⁴C-pentamidine and identification of metabolites in urine using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Pharmacology and Toxicology*, 1995, 77:114–120.
37. Conte JEJ et al. Use of a specific and sensitive assay to determine pentamidine pharmacokinetics in patients with AIDS. *Journal of Infectious Diseases*, 1986, 154:923–929.
38. Conte JE. Pharmacokinetics of intravenous pentamidine in patients with normal renal function or receiving hemodialysis. *Journal of Infectious Diseases*, 1991, 163:169–175.
39. Vohringer HF et al. Determinanten der Pentamidin-Konzentration im Serum beim Menschen [Determinants of serum pentamidine concentration in humans]. *Medizinische Klinik (Munich)*, 1992, 87(Suppl. 1):24–29.
40. Bronner U. *Pharmacokinetics of pentamidine. Focus on treatment of Trypanosoma gambiense sleeping sickness* [Thesis]. Stockholm, Karolinska Institute, 1994.
41. Glaumann H et al. Pentamidine accumulates in rat liver lysosomes and inhibits phospholipid degradation. *Pharmacology and Toxicology*, 1994, 74:17–22.
42. Waalkes TP, Denham C, DeVita VT. Pentamidine: clinical pharmacologic correlations in man and mice. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1970, 11(4):505–512.
43. Berger BJ et al. Metabolic N-hydroxylation of pentamidine in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1990, 34(9):1678–1984.
44. Berger BJ et al. Hydroxylation of pentamidine by rat liver microsomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1991, 256:883–889.
45. Berger BJ et al. Primary and secondary metabolism of pentamidine by rats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1992, 36(9):1825–31.
46. Wang CC. Molecular mechanisms and therapeutic approaches to the treatment of African trypanosomiasis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1995, 35:93–127.

47. Bitonti AJ, McCann PP, Sjoerdsma A. Necessity of antibody response in the treatment of African trypanosomiasis with alpha-difluoromethylornithine. *Biochemical Pharmacology*, 1986, 35(2):331–334.
48. Berger BJ, Carter NS, Fairlamb AH. Polyamine and pentamidine metabolism in African trypanosomes. *Acta Tropica*, 1993, 54(3–4):215–224.
49. Sands M, Kron MA, Brown RB. Pentamidine: a review. *Reviews of Infectious Diseases*, 1985, 7:625–634.
50. Benamin G et al. A calmodulin-stimulated Ca²⁺ pump in plasma-membrane vesicles from *Trypanosoma brucei*; selective inhibition by pentamidine. *Biochemical Journal*, 1993, 296:756–763.
51. Damper D, Patton CL. Pentamidine transport and sensitivity in *brucei*-group trypanosomes. *Journal of Protozoology*, 1976, 23(2):349–356.
52. Frommel TO, Balber AE. Flow cytofluorimetric analysis of drug accumulation by multidrug-resistant *Trypanosoma brucei brucei* and *T. b. rhodesiense*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 1987, 26:183–191.
53. *Control and surveillance of African trypanosomiasis*. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO Technical Report Series, No. 881).
54. Waddy BB. Chemoprophylaxis of human trypanosomiasis. In: Mulligan HW, ed. *The African trypanosomiases*. London, Allen & Unwin, 1970:711.
55. Barrett MP et al. Human African trypanosomiasis: pharmacological re-engagement with a neglected disease. *British Journal of Pharmacology*, 2007, 152(8):1155–1171.
56. de Andrade Silva MA. The value of drugs commonly used in the treatment of *T. rhodesiense* sleeping sickness. *An Inst Med Trop (Lisb)*, 1957, 14(1–2):159–170.
57. Schneider J. Traitement de la trypanosomiase africaine humaine [Treatment of human African trypanosomiasis]. *Bulletin of the World Health Organization*, 1963, 28:763–786.
58. Urech K, Neumayr A, Blum J. Sleeping sickness in travelers—do they really sleep? *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5(11):e1358.

59. Simarro PP et al. Human African trypanosomiasis in non-endemic countries (2000–2010). *Journal of Travel Medicine*, 2012, 19(1):44–53.
60. Gustafsson LL et al. Suramin. In: Gustafsson LL, Beerman B, Aden Abdi Y, eds. *Handbook of drugs for tropical parasitic infections*, Basingstoke, Hampshire, Taylor & Francis, 1987:160–163.
61. van Rijswijk RE et al. Suramin: rapid loading and weekly maintenance regimens for cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 1992, 10(11):1788–1794.
62. Brandsteterova E et al. Determination of suramin in clinical samples using HPLC. *Neoplasma*, 1991, 38(4):425–432.
63. Edwards G et al. Determination of suramin in plasma by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 1985, 343:224–228.
64. Garcia LL, Shihabi ZK. Suramin determination by direct serum injection. *Journal of Liquid Chromatography*, 1993, 16(6):1279–1288.
65. Klecker RW, Collins JM. Quantification of suramin by reverse-phase ion-pairing high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 1985, 8:1685–1696.
66. Teirlynk O et al. Rapid high-performance liquid chromatographic determination of suramin in plasma of patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex (ARC). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1989, 7(1):123–126.
67. Tjaden UR et al. Bioanalysis of suramin in human plasma by ion-pair high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 1990, 525:141–149.
68. Dabas PC, Vescina MC, Carducci CN. Determination of suramin by micellar electrokinetic chromatography with direct serum injection. *Journal of Capillary Electrophoresis*, 1997, 4(5):253–256.
69. Hawking F. Concentration of Bayer 205 (germanin) in human blood and cerebrospinal fluid after treatment. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1940, 34(1):37–52.
70. Collins JM et al. Clinical pharmacokinetics of suramin in patients with HTLV-III/LAV infection. *Journal of Clinical Pharmacology*, 1986, 26:22–26.

71. Broder S et al. Effects of suramin on HTLV-III/LAV infection presenting as Kaposi's sarcoma or AIDS-related complex: clinical pharmacology and suppression of virus replication in vivo. *Lancet*, 1985, ii(8456):627–630.
72. Chijioke CP et al. Clinical pharmacokinetics of suramin in patients with onchocerciasis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 54(3):249–251.
73. Hutson PR et al. Evidence of an absorption phase after short intravenous suramin infusions. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1993, 31(6):495–499.
74. Fairlamb AH, Bowman IB. *Trypanosoma brucei*: suramin and other trypanocidal compounds' effects on sn-glycerol-3-phosphate oxidase. *Experimental Parasitology*, 1977, 43:353–361.
75. Gutteridge WE. Existing chemotherapy and its limitations. *British Medical Bulletin*, 1985, 41(2):162–168.
76. Fairlamb AH, Bowman BR. Uptake of the trypanocidal drug suramin by bloodstream forms of *Trypanosoma brucei* and its effect in respiration and growth rate in vivo. *Journal of Biochemical Pathology*, 1980, 1:315–333.
77. Hawking F. Suramin: with special reference to onchocerciasis. *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*, 1978, 15:289–322.
78. Chello PL, Jaffe JJ. Comparative properties of trypanosomal and mammalian thymidine kinases. *Comparative Biochemistry and Physiology; Part B, Biochemistry and Molecular Biology*, 1972, 43:543–562.
79. Jaffe JJ, McCormack JJ, Meymariam E. Comparative properties of schistosomal and filarial dihydrofolate reductases. *Biochemical Pharmacology*, 1972, 21:719–731.
80. Pepin J, Milord F. The treatment of human African trypanosomiasis. *Advances in Parasitology*, 1994, 33:1–47.
81. Cheson BD et al. Suramin therapy in AIDS and related disorders. Report of the US Suramin Working Group. *Journal of the American Medical Association*, 1987, 258(10):1347–1351.
82. Vansterkenburg ELM et al. The uptake of the trypanocidal drug suramin in combination with low-density lipoproteins by *Trypanosoma brucei* and its possible mode of action. *Acta Tropica*, 1993, 54(3–4):237–250.

83. Alsford S et al. High-throughput decoding of antitrypanosomal drug efficacy and resistance. *Nature*, 2012, 482(7384):232–236.
84. Friedheim E. The chemotherapy and chemoprophylaxis of African trypanosomiasis. In: *XIIème Congrès International de thérapeutique*, Geneva, 1973:277–283.
85. Friedheim EAH. Melarsen oxide in the treatment of human African trypanosomiasis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1948, 42:357–363.
86. Friedheim EAH. Mel B in the treatment of human trypanosomiasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1949, 29:173–180.
87. Keiser J, Ericsson O, Burri C. Investigations of the metabolites of the trypanocidal drug melarsoprol. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2000, 67(5):478–488.
88. Burri C, Brun R. An in vitro bioassay for quantification of melarsoprol in serum and cerebrospinal fluid. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1992, 43(4):223–235.
89. Onyango JD, Burri C, Brun R. An automated biological assay to determine levels of the trypanocidal drug melarsoprol in biological fluids. *Acta Tropica*, 2000, 74(1):95–100.
90. Berger BJ, Fairlamb AH. High-performance liquid chromatographic method for the separation and quantitative estimation of anti-parasitic melaminophenyl arsenical compounds. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, 88(3):357–359.
91. Ericsson O et al. Determination of melarsoprol in biological fluids by high-performance liquid chromatography and characterisation of two stereoisomers by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Chromatography B*, 1997, 690(1–2):243–251.
92. Neujean G. Chimiothérapie et chimioprophylaxie de la maladie du sommeil à *T. gambiense* [Chemotherapy and chemoprophylaxis of sleeping sickness due to *T. gambiense*]. *Revue Médicale de Liège*, 1959, 14(1):5–13.
93. Dutertre J, Labusquière R. La thérapeutique de la trypanosomiase [Treatment of trypanosomiasis]. *Médecine Tropicale (Marseille)*, 1966, 26(4):342–356.

94. Monnet A, Baylet R. Contribution a l'étude du métabolisme du mélaminyl 4-phenyl-arsenodithioglycerine en solution dans le propylenglycol: son passage dans le liquide céphalo-rachidien [Metabolism of melaminyl 4-phenyl-arsenodithioglycerine dissolved in propylenglycol: its passage into cerebrospinal fluid]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et ses Filiales*, 1951, 44:754–758.
95. Monnet A, Baylet R. Etude de l'élimination urinaire du 3854 R.P. (Mel B Friedheim-Arsobal Specia) [Urinary elimination of 3854 R.P. (Mel B Friedheim-Arsobal Specia)]. *Médecine Tropicale (Marseille)*, 1951, 11(6):893–902.
96. Cristau B, Placidi M, Audibert P. Routes and kinetics of excretion of arsenic in rats administered organoarsenical drugs. [I. Quantitative estimation of arsenic in biological samples]. *Médecine Tropicale (Marseille)*, 1972, 32(3):267–273.
97. Cristau B, Placidi M, Audibert P. Routes and kinetics of excretion of arsenic in rats administered organoarsenical drugs. [II. Melarsoprol and potassium melarsonyl]. *Médecine Tropicale (Marseille)*, 1972, 32:275–283.
98. Cristau B, Placidi M, Legait JP. Etude de l'excretion de l'arsenic chez le trypanosomé traité au melarsoprol [Excretion of arsenic in patients infected with trypanosomes treated with melarsoprol]. *Médecine Tropicale (Marseille)*, 1975, 35(5):389–401.
99. Treatment of African trypanosomiasis. Biennial report 1999-2000. *Swiss Tropical Institute*, Basel, Switzerland. Pages 24-26 http://www.swisstph.ch/fileadmin/user_upload/Pdfs/Annual_Reports_STI/STI_Biennial_Report_1999-2000.pdf (accessed 2 April 2013).
100. Bronner U et al. Discrepancy in plasma melarsoprol concentrations between HPLC and bioassay methods in patients with *T. gambiense* sleeping sickness indicates that melarsoprol is metabolized. *Tropical Medicine and International Health*, 1998, 3(11):913–917.
101. Hawking F. Estimation of the concentration of melarsoprol (Mel B) and Mel W in biological fluids by bioassay with trypanosomes in vitro. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1962, 56(5):354–363.
102. Maes L, Doua F, Hamers R. ELISA assay for melarsoprol. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et ses Filiales*, 1988, 81:557–560.

103. Maes L et al. The monitoring of trypanocidal treatment with a sensitive ELISA method for measuring melarsoprol levels in serum and in cerebrospinal fluids. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1988, 68:219–231.
104. Burri C et al. Efficacy of new, concise schedule for melarsoprol in treatment of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: a randomised trial. *Lancet*, 2000, 355(9213):1419–1425.
105. Molyneux DH, Pentreath V, Doua F. African trypanosomiasis in man. In: Cook GC, ed. *Manson's tropical diseases*, 20th ed. London, W.B. Saunders, 1996:1171–1196.
106. Wright JD, Boudinot FD, Ujhelyi MR. Measurement and analysis of unbound drug concentrations. *Clinical Pharmacokinetics*, 1996, 30:445–462.
107. Fairlamb AH, Henderson GB, Cerami A. Trypanothion is the primary target for arsenical drugs against African trypanosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1989, 86:2607–2611.
108. Flynn IW, Bowman IBR. The action of trypanocidal arsenical drugs on *Trypanosoma brucei* and *Trypanosoma rhodesiense*. *Comparative Biochemistry and Physiology; Part B, Biochemistry and Molecular Biology*, 1974, 48(2):261–273.
109. van Schaftingen E, Opperdoes FR, Hers HG. Effects of various metabolic conditions and of the trivalent arsenical melarsen oxide on the intracellular levels of fructose 2,6-bisphosphate and of glycolytic intermediates in *Trypanosoma brucei*. *European Journal of Biochemistry*, 1987, 166(3):653–661.
110. Cunningham ML, Zvelebil MJ, Fairlamb AH. Mechanism of inhibition of trypanothione reductase and glutathione reductase by trivalent organic arsenicals. *European Journal of Biochemistry*, 1994, 221(1):285–295.
111. Carter NS, Berger BJ, Fairlamb AH. Uptake of diamidine drugs by the P2 nucleoside transporter in melarsen-sensitive and -resistant *Trypanosoma brucei brucei*. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270(47):28153–28157.
112. Maser P et al. A nucleoside transporter from *Trypanosoma brucei* involved in drug resistance. *Science*, 1999, 285(5425):242–244.

113. de Almeida CL, Pires FM. Primeiros resultados do tratamento da tripanossomiase pelo Mel B [First results of treatment of human trypanosomiasis with Mel B]. *Tropical Diseases Bulletin*, 1951, 48:341.
114. Gustafsson LL, Beerman B, Aden Abdi Y. Eflornithine. In: Gustafsson LL, Beerman B, Aden Abdi Y, eds. *Handbook of drugs for tropical parasitic infections*, Basingstoke, Hampshire, Taylor & Francis, 1987:60–63.
115. Marion Merrell Dow Inc. *Ornidyl patient Information*. Kansas City, Missouri, US Patent No. 4,413,141; 1991.
116. Cohen JL et al. High-pressure liquid chromatographic analysis of eflornithine in serum. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1989, 78(2):114–116.
117. Smithers J. A precolumn derivatization high performance liquid chromatographic (HPLC) procedure for the quantitation of difluoromethylornithine in plasma. *Pharmaceutical Research*, 1988, 5:684–686.
118. Kassack M, Nickel P. Rapid, highly sensitive gradient narrow-bore high-performance liquid chromatographic determination of suramin and its analogues. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Application*, 1996, 686(2):275–284.
119. Huebert ND, Schwartz JJ, Haegele KD. Analysis of 2-difluoromethyl-DL-ornithine in human plasma, cerebrospinal fluid and urine by cation-exchange high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1997, 762(1–2):293–298.
120. Kilkeny ML et al. Plasma analysis of alpha-difluoromethylornithine using pre-column derivatization with naphthalene-2,3-dicarboxaldehyde/CN and multidimensional chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1998, 17(6–7):1205–1213.
121. Hanpitakpong W et al. High-performance liquid chromatographic method for determination of 2-difluoromethyl-DL-ornithine in plasma and cerebrospinal fluid. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 2003, 788(2):221–231.
122. Jansson-Lofmark R et al. Determination of eflornithine enantiomers in plasma by precolumn derivatization with o-phthalaldehyde-N-acetyl-L-cysteine and liquid chromatography with UV detection. *Biomedical Chromatography*, 2010, 24(7):768–773.

123. Haegele KD et al. Kinetics of alpha-difluoromethylornithine: an irreversible inhibitor of ornithine decarboxylase. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1981, 30:210–217.
124. Griffin CA et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of intravenous and oral alpha-difluoromethylornithine. *Investigational New Drugs*, 1987, 5(2):177–186.
125. Milord F et al. Eflornithine concentrations in serum and cerebrospinal fluid of 63 patients treated for *Trypanosoma-brucei gambiense* sleeping sickness. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, 87(4):473–477.
126. Priotto G et al. Safety and effectiveness of first line eflornithine for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Sudan: cohort study. *British Medical Journal*, 2008, 336(7646):705–708.
127. Na-Bangchang K et al. The pharmacokinetics of eflornithine (alpha-difluoromethylornithine) in patients with late-stage *T. b. gambiense* sleeping sickness. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 60(4):269–278.
128. Qu N et al. Inhibition of human ornithine decarboxylase activity by enantiomers of difluoromethylornithine. *Biochemical Journal*, 2003, 375(2):465–470.
129. Jansson R et al. Enantioselective and nonlinear intestinal absorption of eflornithine in the rat. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2008, 52(8):2842–288.
130. Bacchi CJ et al. Polyamine metabolism: a potential therapeutic target in trypanosomes. *Science*, 1980, 210(4467):332–334.
131. Pegg AE, McCann PP. Polyamine metabolism and function. *American Journal of Physiology*, 1982, 243(5):C212–C221.
132. Brun R et al. The phenomenon of treatment failures in human African trypanosomiasis. *Tropical Medicine and International Health*, 2001, 6(11):906–914.
133. Gustafsson LL, Beerman B, Aden Abdi Y. Nifurtimox. In: Gustafsson LL, Beerman B, Aden Abdi Y, editors. *Handbook of drugs for tropical parasitic infections*. Basingstoke, Hampshire, Taylor & Francis, 1987:109–112.

134. Gonnert R. Nifurtimox: causal treatment of Chagas' disease. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 1972, 22(9):1563.
135. Paulos C et al. High-performance liquid chromatographic determination of nifurtimox in human serum. *Journal of Chromatography*, 1988, 433:359–362.
136. Medenwald H, Brandau K, Schlossmann K. Quantitative determination of nifurtimox in body fluids of rat, dog and man. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 1972, 22(9):1613–1617.
137. Paulos C et al. Pharmacokinetics of a nitrofurane compound, nifurtimox, in healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 1989, 27(9):454–457.
138. de Toranzo EG, Herrera DM, Castro JA. Rat liver nuclear nifurtimox nitroreductase activity. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 1997, 98(3):249–254.
139. Duhm B et al. Investigations on the pharmacokinetics of nifurtimox-35 S in the rat and dog. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 1972, 22(9):1617–1624.
140. Doua F, Yapo FB. Human trypanosomiasis in the Ivory Coast—therapy and problems. *Acta Tropica*, 1993, 54(3–4):163–168.
141. Apted FIC. Treatment of human trypanosomiasis. In: Mulligan HW, ed. *The African trypanosomiases*. London, Allen & Unwin, 1970:684–710.
142. van Nieuwenhove S. Present strategies in the treatment of human African trypanosomiasis. In: Dumas M, Bouteille B, Buguet A, eds. *Progress in human African trypanosomiasis, sleeping sickness*. Paris, Springer, 1999:253–280.
143. Burri C, Blum J. A case of reactive encephalopathy after the treatment with suramin of first stage sleeping sickness. *Tropical Medicine and International Health*, 1996, 1(6):A36.
144. Checchi F et al. Nifurtimox plus eflornithine for late-stage sleeping sickness in Uganda: a case series. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2007, 1(2):e64.
145. Priotto G et al. Nifurtimox–eflornithine combination therapy for second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: a randomized clinical trial in Congo. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45(11):1435–1442.

146. Pepin J et al. Short-course eflornithine in Gambian trypanosomiasis: a multicentre randomized controlled trial. *Bulletin of the World Health Organization*, 2000, 78(11):1284–1295.
147. Schmid C et al. In-hospital safety in field conditions of nifurtimox eflornithine combination therapy (NECT) for *T. b. gambiense* sleeping sickness. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(11):e1920.
148. Franco JR et al. Monitoring the use of nifurtimox–eflornithine combination therapy (NECT) in the treatment of second stage human African trypanosomiasis. *Research and Reports in Tropical Medicine*, 2012, 3:1–9.
149. Jannin J, Cattand P. Treatment and control of human African trypanosomiasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2004, 17(6):565–571.
150. Haller L et al. Clinical and pathological aspects of human African trypanosomiasis (*T. b. gambiense*) with particular reference to reactive arsenical encephalopathy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986, 35:94–99.
151. Pepin J et al. Trial of prednisolone for prevention of melarsoprol-induced encephalopathy in gambiense sleeping sickness. *Lancet*, 1989, 333(8649):1246–1250.
152. Adams JH et al. Human African trypanosomiasis (*T. b. gambiense*): a study of 16 fatal cases of sleeping sickness with some observations on acute reactive arsenical encephalopathy. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 1986, 12:81–94.
153. Jones IG, Lowenthal MN, Buyst H. Electrocardiographic changes in African trypanosomiasis caused by *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1975, 69:388–395.
154. Dumas M, Girard PL, N'diaye IP. Traitement de la trypanosomiase humaine africaine en milieu hospitalier [Hospital treatment of human African trypanosomiasis]. *Médecine d'Afrique Noire*, 1976, 23:39–41.
155. Blum JA et al. Cardiac alterations in human African trypanosomiasis (*T. b. gambiense*) with respect to the disease stage and antiparasitic treatment. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3(2):e383.

156. de Gee ALW, McCann PP, Mansfield JM. Role of antibody in the elimination of trypanosomes after DL-a-difluoromethylornithine chemotherapy. *Journal of Parasitology*, 1983, 69(5):818–822.
157. Balasegaram M et al. Melarsoprol versus eflornithine for treating late-stage Gambian trypanosomiasis in the Republic of the Congo. *Bulletin of the World Health Organization*, 2006, 84(10):783–791.
158. Chappuis F et al. Eflornithine is safer than melarsoprol for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* human African trypanosomiasis. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41(5):748–751.
159. Nadjm B et al. East African trypanosomiasis in a pregnant traveler. *Emerging Infectious Diseases*, 2009, 15(11):1866–1867.
160. Brun R et al. Development of novel drugs for human African trypanosomiasis. *Future Microbiology*, 2011, 6(6):677–691.
161. Torreele E et al. Fexinidazole—a new oral nitroimidazole drug candidate entering clinical development for the treatment of sleeping sickness. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4(12):e923.
162. Sokolova AY et al. Cross-resistance to nitro drugs and implications for treatment of human African trypanosomiasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, 54(7):2893–2900.
163. Jacobs RT et al. SCYX-7158, an orally-active benzoxaborole for the treatment of stage 2 human African trypanosomiasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5(6):e1151.
164. Nare B et al. Discovery of novel orally bioavailable oxaborole 6-carboxamides that demonstrate cure in a murine model of late-stage central nervous system African trypanosomiasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, 54(10):4379–4388.
165. Drugs for Neglected Diseases Initiative. Oxaborole SCYX-7158 (HAT). Geneva, 2011 (<http://www.dndi.org/portfolio/oxaborole.html>, accessed 10 January 2012).
166. Pohlig G et al. Phase 3 trial of pafuramidine maleate (DB289), a novel, oral drug, for treatment of first stage sleeping sickness: safety and efficacy. In: *Abstracts of the 57th Meeting of the American Society of Tropical Medicine & Hygiene, 2008, New Orleans*. Deerfield, Illinois, American Society of Tropical Medicine & Hygiene, 2008.

167. Paine MF et al. Diamidines for human African trypanosomiasis. *Current Opinion in Investigating Drugs*, 2010, 11(8):876–883.
168. Wenzler T et al. New treatment option for second-stage African sleeping sickness: in vitro and in vivo efficacy of aza analogs of DB289. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009, 53(10):4185–4192.
169. Goldsmith RB, Tidwell RR. Organ specific accumulation and distribution of structurally related anti-trypanosomal compounds: a possible role in renal toxicity. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009, 81:129.
170. Rodgers J et al. Melarsoprol cyclodextrin inclusion complexes as promising oral candidates for the treatment of human African trypanosomiasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5(9):e1308.
171. Cloete TT et al. Mono-, di- and trisubstituted derivatives of eflornithine: synthesis for in vivo delivery of DL-alpha-difluoromethylornithine in plasma. *Arzneimittelforschung*, 2011, 61(5):317–25.
172. Jones DC et al. Identification of a kappa-opioid agonist as a potent and selective lead for drug development against human African trypanosomiasis. *Biochemical Pharmacology*, 2010, 80(10):1478–1486.
173. Kotthaus J et al. New prodrugs of the antiprotozoal drug pentamidine. *ChemMedChem*, 2011, 6(12):2233–2242.
174. Vodnala SK et al. Preclinical assessment of the treatment of second-stage African trypanosomiasis with cordycepin and deoxycoformycin. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3(8):e495.
175. Tang SC, Shapiro TA. Newly identified antibacterial compounds are topoisomerase poisons in African trypanosomes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, 54(2):620–626.
176. Frearson JA et al. N-Myristoyltransferase inhibitors as new leads to treat sleeping sickness. *Nature*, 2010, 464(7289):728–732.
177. Brun R, Roditi I. *Drug-induced differentiation of trypanosomes leads to elimination of infection*, 2012 (<http://www.grandchallenges.org/explorations/Pages/grantsawarded.aspx?Round=all&Phase=all>; accessed 14 July 2012).

8. Lutte et élimination

Il n'existe pas de vaccin contre l'infection trypanosomienne et l'on ne pratique pas de chimioprophylaxie à cause de la toxicité des médicaments existants et de la faible incidence de l'infection. Pour juguler la maladie, il faut donc traiter les cas humains, lutter contre le vecteur et s'attaquer à l'infection au niveau de son réservoir animal. La stratégie optimale dépend de la sous-espèce de trypanosome en cause et de sa biologie. Endiguer la trypanosomiase suppose de réduire la transmission du parasite depuis son réservoir jusqu'à son vecteur, puis jusqu'à d'autres réservoirs ou hôtes. Cette idée repose sur la notion de taux de reproduction de base R_0 (1), qui représente le nombre de nouvelles infections qui se déclarent à la suite de la présence d'un sujet infecté à l'intérieur d'une population sensible. Si R_0 est inférieur à 1, chaque individu infecté engendrera moins d'une infection en moyenne et, à l'intérieur d'une population donnée sur une certaine période, il sera impossible à une flambée de s'auto-entretenir. Si par contre R_0 est supérieur à 1, c'est l'inverse qui va se produire car chaque individu infecté génèrera plus d'une nouvelle infection. Plus la valeur de R_0 est élevée, plus il est difficile d'endiguer une maladie infectieuse (2). Les stratégies de lutte peuvent viser le vecteur, le réservoir animal ou simplement le réservoir constitué par les hôtes humains. Face à une maladie comme la THA, on ne peut pas se reposer sur une seule méthode de lutte, car dans chaque foyer, la transmission peut avoir des caractéristiques tout à fait différentes. Pour combattre les deux formes de THA dans un lieu donné, il faut connaître :

- l'environnement dans lequel les glossines assurent la transmission.
- la principale espèce réservoir du secteur.
- les interactions de la population humaine avec l'environnement, les habitats des glossines et l'espèce réservoir, le cas échéant.

8.1 Dépistage des cas de trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense*

La lutte contre la THA à *T. b. gambiense* repose sur deux stratégies. Comme c'est l'Homme qui est l'hôte réservoir important sur le plan épidémiologique, le dépistage et le traitement des sujets infectés est la principale méthode de lutte. On parvient ainsi à réduire l'ampleur du réservoir infectieux ainsi que la morbidité et la mortalité. Cette stratégie est basée sur des méthodes élaborées et utilisées à grande échelle au Cameroun (3,4) puis dans d'autres régions d'Afrique de l'Ouest (5,6). La deuxième stratégie consiste à lutter contre le vecteur de manière à réduire la population de glossines et on y a habituellement recours en complément du dépistage plutôt que comme une autre manière de procéder.

Poser un diagnostic de THA à *T. b. gambiense* sur la base d'un examen clinique n'est pas chose facile car la symptomatologie est relativement aspécifique. Le dépistage se fait plutôt par des examens de laboratoire, habituellement par un test de recherche des anticorps suivi d'une confirmation par la mise en évidence de trypanosomes dans les liquides de l'organisme (se reporter à la section 6 pour plus de précisions) (7). L'approche basée sur le dépistage donne les meilleurs résultats lorsque les cas sont identifiés dans les premiers temps de l'infection. Les sujets atteints d'une THA à *T. b. gambiense* peuvent être asymptomatiques ou ne présenter que de légers symptômes pendant des mois avant de venir consulter et lorsqu'ils sont vus en consultation, le faible indice de suspicion dont font preuve les soignants et la difficulté d'observer le parasite a souvent pour conséquence de retarder le diagnostic (8). C'est pour ces raisons que le dépistage actif des cas par des équipes mobiles constitue la cheville ouvrière de la lutte.

8.1.1 Dépistage actif

Dans le cas de la THA à *T. b. gambiense*, ce sont des équipes mobiles spécialisées qui procèdent à un dépistage à grande échelle parmi les populations à risque. Les communautés ciblées à cette fin sont généralement constituées de toute la population d'un village ou d'une banlieue et les équipes y recherchent les cas suspects au moyen du test CATT (9), qui est un test d'agglutination simple et bon marché pour la détection des anticorps. Ce test peut être pratiqué soit sur du sang total, soit sur des dilutions de plasma ou de sérum si l'on souhaite avoir une meilleure spécificité. Les cas considérés comme sérologiquement suspects au vu des résultats du test sont ensuite soumis à un examen microscopique de confirmation qui consiste à rechercher la présence de parasites dans le suc ganglionnaire ou dans le sang. La détermination de la phase de la maladie peut être faite soit par les équipes mobiles, soit dans un centre de santé auquel sont adressées les personnes qui ont un test positif. Comme l'examen microscopique demande beaucoup de personnel, les programmes réservent souvent la recherche de parasites aux personnes chez qui le test CATT a donné un titre d'anticorps égal ou supérieure à la dilution 1:4. Il existe plusieurs méthodes de concentration du sang (10–12) qui permettent d'augmenter la sensibilité de l'examen de recherche des trypanosomes et on peut également avoir recours à des techniques moléculaires (7). Ces dernières sont toutefois trop élaborées pour pouvoir être couramment utilisées par les équipes mobiles ou dans les centres de santé de base (13). Elles sont exposées à la section 6 avec des compléments d'information sur les tests sérologiques.

Divers algorithmes de diagnostic sont utilisés pour le dépistage des cas. Le choix d'un algorithme utilisable sur le terrain dépend des moyens de laboratoire que l'on possède (selon par exemple que l'on dispose ou non de méthodes de concentration sanguine) et également de la prévalence de la maladie. L'Annexe 11 propose un modèle d'algorithme. Le dépistage au moyen du test CATT est d'un

meilleur rapport coût-efficacité que les autres méthodes (14) et ses performances sont bonnes avec une sensibilité de 87-98 % selon la zone géographique (7). Sa spécificité est d'environ 95 %, mais comme la prévalence de la THA est généralement faible (moins de quelques pour cent dans les foyers d'endémie) (15-17), sa valeur prédictive positive peut être inférieure à 50 %, même si l'on utilise des dilutions de plasma ou de sérum (18). Dans les zones où la prévalence est modérée à forte, on utilise généralement pour le CATT un seuil de dilution de $\geq 1 : 4$; dans celles où la prévalence est faible on utilise un seuil plus élevé ($\geq 1 : 8$) pour sélectionner le groupe de patients qui seront soumis à un diagnostic parasitologique. On évite ainsi de passer trop de temps à examiner le sang de personnes qui sont probablement des faux-positifs.

Le dépistage actif peut permettre de faire sensiblement reculer la prévalence de l'infection et après plusieurs tournées de dépistage successives, on est même parvenu à éliminer la maladie (19). L'efficacité de cette méthode, c'est-à-dire la fraction des cas que le dépistage de masse permet de détecter, a été étudiée par des méthodes basées sur la modélisation (20,21). Lors d'une seule tournée de dépistage, on estime avoir détecté 50 à 80 % des infections existantes (21), mais la proportion des infections détectées qui ont été effectivement traitées était inférieure à 50 % dans certaines localités (20). La sous-détection était due en partie à un mauvais diagnostic ; cela dit, le manque d'assiduité aux tournées de dépistage y était aussi pour une part non négligeable. Des investigations par réunions de groupes ont permis d'identifier plusieurs obstacles au dépistage ; il s'agit notamment de la priorité plus élevée donnée aux activités professionnelles, de la peur qu'inspire la ponction lombaire, de l'idée qu'on va profiter du dépistage pour pratiquer des tests VIH et aussi de la crainte d'un manque de confidentialité lors des examens (22). La mobilisation sociale et une bonne communication entre l'équipe mobile et la communauté sont donc importantes si l'on veut réduire la transmission. Apprendre à la communauté à connaître la maladie du sommeil et adapter les horaires des tournées de dépistage aux activités professionnelles de la population pourraient améliorer l'assiduité et ce serait important quand plusieurs tournées sont organisées. L'assiduité au dépistage tend à diminuer une fois que les tournées précédentes ont permis de faire baisser la prévalence (23).

On n'a pas recommandé d'intervalle optimal entre les tournées de dépistage actif. La transmission n'est pas parfaitement comprise et ce sont la prévalence de l'infection et l'intensité de la transmission qui déterminent dans quelle mesure on va pouvoir demander à une communauté de s'engager dans la lutte. Lorsque la prévalence est typique d'une situation d'endémie, la fréquence du dépistage est annuelle (24,25), même si certains programmes portent cette fréquence à 1 fois tous les six mois (26,27). En ce qui concerne la THA à *T. b. gambiense*, le but visé n'est plus désormais de juguler la maladie mais de l'éliminer. Dans les zones où il y a transmission, la nouvelle stratégie d'élimination préconise

un dépistage annuel par village jusqu'à ce que l'on ne détecte plus de nouveaux cas pendant 3 ans. À ce moment-là, l'intervalle entre deux dépistages sera porté à 3 ans. Si aucun cas n'est détecté pendant 5 ans, les équipes mobiles n'interviendront plus et seul le dépistage passif se poursuivra.

8.1.2 Dépistage passif

Les cas de THA à *T. b. gambiense* sont dépistés lorsque des patients porteurs de signes et de symptômes évoquant cette infection se présentent à un centre de santé fixe. Seuls quelques centres disposent des tests CATT qui sont pratiqués par les équipes mobiles en raison de la nécessité de posséder une chaîne de froid et également du fait que le réactif est conditionné en flacons de 50 tests et ne peut pas être conservé plus d'une semaine à 4-8 °C une fois reconstitué. Le test CATT peut être effectué sur du papier absorbant imprégné (28,29) que l'on envoie ensuite à un établissement disposant de l'équipement voulu. Dans la pratique, le suivi des patients dont les échantillons ont été envoyés à un laboratoire est souvent problématique et il est rare que l'on procède ainsi. Par conséquent, le dépistage sérologique reste sous-utilisé dans les centres de santé périphériques et le diagnostic se fait souvent par examen microscopique direct ou une fois que le patient a été aiguillé sur un établissement équipé pour diagnostiquer et traiter l'infection. Il existe un certain nombre de nouveaux outils qui pourraient accroître les possibilités de dépistage des centres de santé périphériques. Des tests de diagnostic rapide à usage individuel ont été mis au point. Ces dispositifs reposent sur un système à flux latéral ; ils offrent de bonnes performances et ils sont stables à la température ambiante. Leur évaluation est en cours (30). Des informations complémentaires sont données à la section 6.

Le dépistage passif des infections se heurte à un problème de première importance, à savoir que les signes et les symptômes de la THA à *T. b. gambiense* ne sont pas spécifiques. Le personnel soignant doit être capable de reconnaître l'infection pour pouvoir sélectionner correctement les patients qui devront subir des examens de laboratoire complémentaires mais quoi qu'il en soit, il est courant que le diagnostic soit posé avec retard. Lors d'une étude portant sur des patients dépistés passivement dans des zones d'endémie de la République démocratique du Congo, où la moitié des cas sont dépistés dans des centres de santé, on a constaté que le diagnostic était posé 3 mois en moyenne après la première consultation (fourchette : 0,5-11 mois) et que les patients s'étaient souvent rendus dans plusieurs centres (8). Il est donc probable que l'on passe à côté d'un nombre important de cas, comme cela se produit avec la THA à *T. b. rhodesiense* (31). Il faudrait donc renforcer le dépistage passif, en particulier dans les régions où la prévalence est peu élevée ou en recul, les infections rares, l'indice de suspicion faible et où le personnel soignant n'a qu'une expérience limitée de l'infection. On a évalué la valeur prédictive d'algorithmes cliniques simples utilisés dans

une population symptomatique (32) ; les algorithmes qui étaient basés sur trois symptômes fondamentaux – problèmes de sommeil, problèmes neurologiques et perte de poids – accompagnés ou non d'autres signes ou symptômes tels qu'œdème ou adénopathie cervicale, ont permis d'identifier environ 90 % des cas, avec une valeur prédictive positive d'environ 8 %. Si de tels algorithmes cliniques sont validés et éventuellement adaptés aux manifestations cliniques locales de la THA, leur utilisation par le personnel soignant pourrait améliorer le dépistage passif, moyennant une supervision régulière et un solide système de référence.

L'une des options pour la prise en charge des patients chez qui les tests sérologiques font suspecter une THA, consiste justement à faire appel à un système de référence avec expédition des échantillons à un laboratoire de district ou de référence pour confirmation, comme cela se fait dans certains projets de recherche. Outre le test très spécifique et sensible d'immuno-trypanolyse (33,34), des tests de diagnostic moléculaire sont en cours d'élaboration (35) en vue d'évaluer les cas suspects sur le plan sérologique. Bien qu'il faille encore attendre une expérimentation sur le terrain, on devrait pouvoir disposer de tests LAMP utilisables en situation de faibles ressources (35).

En tant que stratégie de lutte, le dépistage passif présente un certain nombre de faiblesses. La fréquentation des centres de santé peut être faible : ainsi, en République démocratique du Congo, on enregistre moins de 0,15 visite par personne par année (36). En outre, la THA à *T. b. gambiense* est habituellement diagnostiquée pendant la deuxième phase de la maladie et comme les patients ne viennent pas se faire soigner au cours des premiers mois de l'infection, ils restent un réservoir potentiel d'infection.

8.1.3 Prise en charge des cas séropositifs non confirmés parasitologiquement

On a de plus en plus de données scientifiques suggérant qu'il existe des porteurs asymptomatiques de l'infection, dont la parasitémie reste faible pendant une longue période de temps (37). On n'a pas encore déterminé le rôle que ces porteurs pourraient jouer dans la transmission, mais ils ne seront pas détectés par le dépistage passif.

Dans la THA à *T. b. gambiense*, la parasitémie peut se situer au niveau ou au-dessous de la limite de détection des méthodes utilisées par les équipes de dépistage; la non-confirmation parasitologique d'un cas séropositif n'exclut donc pas la possibilité d'une infection. La présence de cas séropositifs aux tests de détection des anticorps mais qui ne peuvent pas être confirmés parasitologiquement reste un sujet de préoccupation et c'est un point crucial pour ce qui est de l'élimination à long terme de la THA à *T. b. gambiense*. La stratégie optimale de prise en charge de ces cas sérologiquement suspects n'a pas été définie. Les programmes sont donc confrontés à un dilemme : soit retarder le traitement jusqu'à confirmation de l'infection, soit traiter ces cas sérologiquement suspects

avec le risque de leur administrer inutilement des médicaments toxiques. Une possibilité serait de demander à ces personnes de revenir se faire réexaminer périodiquement (15,16,38). Cependant dans la pratique, cela ne se révèle pas une méthode efficace car les patients sont peu assidus au suivi (15) de sorte que certains sujets infectés ne sont pas traités ; ils vont rester des réservoirs potentiels et leur maladie va progresser.

Une autre solution consiste à traiter un sous-ensemble de sujets séropositifs sans confirmation du diagnostic. Dans cette stratégie, on se base sur les titres CATT finaux pour repérer les patients à plus haute probabilité d'être infectés (15,16). Cette méthodologie a été appliquée avec succès en Angola, en Guinée équatoriale et au Soudan (15,16,19). Il a été proposé de prendre un titre final $\geq 1:16$ comme seuil de déclenchement du traitement dans les zones de forte prévalence de la THA ($> 1\%$ des sujets soumis au test), lorsque les soins sont peu accessibles ou que la disponibilité des méthodes de diagnostic parasitologique les plus sensibles (par exemple la méthode mAECT) est limitée (15,18). Cependant, à la suite d'une étude sur l'exactitude de différents algorithmes, les auteurs ont conclu que la plus faible spécificité du traitement en l'absence de diagnostic parasitologique conduirait à une certaine surmédication (18). Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux définir le rôle joué par les sujets séropositifs dans la transmission et déterminer quelle est la meilleure politique thérapeutique. Il a été proposé d'utiliser le test d'immuno-trypanolyse pour confirmer la présence d'anticorps spécifiques anti-*T. b. gambiense* chez les sujets non confirmés parasitologiquement qui sont positifs au CATT, afin de les prendre en charge de manière appropriée (34).

8.2 Dépistage des cas de trypanosomiase humaine africaine à *T. b. rhodesiense*

Comme dans le cas de la THA à *T. b. gambiense*, le diagnostic clinique de la forme à *T. b. rhodesiense* est difficile en raison de la relative aspécificité des signes et des symptômes. Le personnel médical qui manque d'expérience clinique ou diagnostique ainsi que les soignants qui travaillent dans des zones où la THA est rarement diagnostiquée risquent de ne pas penser à cette maladie lorsqu'ils procèdent à un diagnostic différentiel. À l'inverse de la THA à *T. b. gambiense*, il n'existe pas de tests sérologiques. La principale méthode employée est le diagnostic parasitologique des cas qui sont suspects sur le plan clinique. Contrairement aux sujets infectés par *T. b. gambiense*, les porteurs d'une infection à *T. b. rhodesiense* présentent une plus forte parasitémie, ce qui facilite le diagnostic parasitologique (voir la section 6 pour plus de précisions). Un point essentiel à prendre en considération dans la lutte contre la maladie tient à la nature du cycle de transmission de *T. b. rhodesiense*, à savoir que la transmission de ce trypanosome

s'effectue principalement à partir d'un réservoir animal et rarement selon la triade Homme-mouche-Homme, de sorte que traiter les sujets humains ne permettra pas de juguler la transmission. Le traitement des personnes infectées est un impératif médical, mais il est sans effet sur la valeur de R_0 , le taux de reproduction de base.

8.2.1 Dépistage actif

En période d'endémie, la THA à *T. b. rhodesiense* est non seulement rare, mais c'est aussi une maladie dont le caractère aigu rend le dépistage actif (habituellement annuel) des sujets infectés extrêmement inefficace et dénué d'efficacité économique. Un dépistage actif peut se justifier pendant des flambées épidémiques, généralement en réponse à une augmentation du nombre de cas détectés passivement dans une localité donnée. Ce genre d'évènement peut conduire à un dépistage actif ciblé dans le but de détecter le plus grand nombre de cas possible.

8.2.2 Dépistage passif

La plupart des infections à *T. b. rhodesiense* sont dépistées de manière passive, parmi des personnes qui fréquentent des services de soins fixes. Toutefois, un dépistage rapide dans un centre de soins ne va pas toujours de soi. Le caractère général des symptômes de la première phase, l'ignorance de la communauté au sujet de la maladie et la stigmatisation sociale (surtout pendant la deuxième phase de l'infection) risquent de retarder la décision de venir se faire soigner. Des avancées technologiques telles que les tests sérologiques rapides et aussi l'amélioration des moyens de diagnostic parasitologique vont porter remède à cette situation dans les zones d'endémie.

Comme les sujets porteurs d'une infection par *T. b. rhodesiense* sont peu nombreux, la THA risque de ne pas être prise en compte dans le diagnostic différentiel par les soignants qui procèdent à l'examen clinique ou posent le diagnostic. De plus, toute suspicion d'ordre clinique doit être confirmée par le diagnostic parasitologique et la détermination de la phase afin que l'on puisse définir un traitement approprié. Dans certains contextes, le personnel n'a pas la compétence voulue pour pratiquer les ponctions lombaires nécessaires au diagnostic de phase ; dans d'autres, ce sont les colorants, le microscope, ou, plus grave encore, un opérateur qualifié qui font défaut. Dans bien des cas, c'est uniquement dans quelques centres de référence que le diagnostic d'une THA à *T. b. rhodesiense* peut être posé de manière fiable.

Des études menées dans plusieurs pays où la THA à *T. b. rhodesiense* est endémique (31,39-41), montrent que les patients doivent se rendre jusqu'à sept fois auprès de différents soignants avant que leur maladie soit correctement

diagnostiquée. Ces retards augmentent les chances d'une progression jusqu'à la deuxième phase, qui constitue un problème de santé publique car à ce stade, le taux de létalité est 2,5 fois plus élevé que chez les malades en première phase (42). On peut évaluer grossièrement l'efficacité du dépistage en calculant le rapport du nombre de cas en première phase au nombre de cas en deuxième phase qui ont été diagnostiqués, notamment par notification passive, car la maladie évolue vers la deuxième phase entre 3 semaines et 2 mois après l'infection initiale (42). Le temps perdu avant d'aller se faire soigner et les diagnostics tardifs se conjuguent pour entraîner un sous-dépistage de la THA à *T. b. rhodesiense*. Il peut y avoir jusqu'à 40 % de cas non dépistés, c'est-à-dire non traités (39,41,43). Comme la maladie non traitée est inéluctablement mortelle (une charge de mortalité masquée dans les communautés), il faut que le problème du sous-dépistage soit abordé en priorité par les systèmes de santé des pays d'endémie.

8.3 Lutte axée sur les réservoirs animaux

Bien que *T. b. gambiense* ait été trouvé chez divers animaux domestiques et sauvages (44–49) et qu'il soit possible d'infecter des animaux expérimentalement (49,50), le rôle exact des animaux hôtes en tant que réservoirs de transmission de l'infection humaine est encore incertain. On admet donc en règle générale que l'Homme constitue le seul réservoir de *T. b. gambiense* qui compte sur le plan épidémiologique et l'intervention sur le réservoir animal n'est pas considérée comme importante dans la lutte contre la THA à *T. b. gambiense*. La THA à *T. b. rhodesiense*, en revanche, est une zoonose et ce sont les animaux domestiques et les animaux sauvages qui sont les principaux réservoirs du parasite. Il faut donc empêcher la transmission à partir du réservoir animal pour pouvoir juguler la THA à *T. b. rhodesiense*.

8.3.1 Lutte axée sur le réservoir constitué par le bétail

Traiter des sujets humains porteurs d'une infection à *T. b. rhodesiense*, c'est comme lutter contre un incendie ponctuel, tandis que s'attaquer au réservoir c'est viser un impact plus durable sur la transmission. Dans certaines régions, la prévalence de l'infection à *T. b. rhodesiense* est très élevée (par exemple, de 5 à 20 %) chez les bovins ou les porcins (51–53) et prévenir la transmission à l'Homme à partir de ces réservoirs est une priorité absolue de la lutte. Dans ce contexte, la lutte contre la THA à *T. b. rhodesiense* relève, comme dans le cas des autres zoonoses, du concept « d'une seule santé » (54,55). Le traitement des animaux domestiques a pour effet supplémentaire d'améliorer encore la santé animale en s'attaquant à d'autres trypanosomes qui parasitent le cheptel sans pour autant être infectieux pour l'Homme. Ces méthodes ont de ce fait davantage de chances d'être adoptées par les communautés d'éleveurs.

La chimiothérapie du bétail est peu coûteuse et relativement facile à mettre en œuvre. Elle peut consister à utiliser les trypanocides soit à titre curatif (par exemple de l'acéturate de diminazine), soit à titre prophylactique (par exemple du chlorure d'isométymidium). On a signalé l'existence d'une résistance à ces médicaments chez des trypanosomes infectieux pour l'animal (56–58), mais il n'y a aucun indice d'une pharmacorésistance chez des isolats de *T. b. rhodesiense*, à part quelques signes d'une moindre sensibilité (59). Les mécanismes de captage de ces médicaments sont les mêmes, qu'ils soient utilisés en médecine humaine ou vétérinaire, aussi faut-il faire preuve de prudence ou tout du moins surveiller toute résistance potentielle (60). Les mesures de lutte visant le cheptel peuvent être appliquées à la ferme ; par ailleurs, focaliser la lutte sur le marché des bestiaux peut aussi être une approche d'un bon rapport coût-efficacité s'il y a un risque que le commerce des animaux contribue à propager l'infection (43). Pour mettre en œuvre cette démarche, il faut que les autorités médicales et vétérinaires coordonnent leur action et définissent une politique de lutte dans les zones concernées. L'intégration de la lutte contre les maladies humaines et les maladies animales s'est révélée d'un excellent rapport coût-efficacité, tant dans le cas de la THA à *T. b. rhodesiense* que pour d'autres zoonoses (61).

La lutte contre la maladie au niveau du bétail pourrait aussi comporter une action contre le vecteur, comme on l'indique plus loin.

8.3.2 Lutte axée sur le réservoir constitué par la faune sauvage

Lutter directement contre la trypanosomiase chez les animaux sauvages ne constitue pas une option valable. Dans la plupart des régions, les animaux sont protégés dans leurs habitats naturels et des interventions de grande envergure sur des espèces sauvages seraient à la fois inacceptables et extrêmement coûteuses. Il est préférable que les hommes et leur bétail évitent les zones où vit la faune sauvage ou que l'on ait recours à d'autres mesures pour réduire la transmission, par exemple des mesures de lutte antivectérielle. Il serait bon, également, que les personnes qui s'aventurent dans des habitats de la faune sauvage infestés de glossines prennent des mesures de protection personnelle.

8.4 Lutte antivectérielle

L'objectif de la lutte antivectérielle est de ramener la population de glossines à un niveau tel que la transmission de l'infection s'en trouve sensiblement réduite (voir également la section 4). La lutte antivectérielle est une méthode de base pour la lutte contre la trypanosomiase animale, mais lorsqu'il s'agit de combattre les infections humaines à *T. b. gambiense*, on l'associe habituellement au dépistage et traitement des cas.

8.4.1 Methodes

Le choix d'une méthode de lutte antivectorielle dépend de l'environnement et de l'épidémiologie au niveau local, des ressources humaines et financières dont on dispose et de son impact écologique potentiel. Le débroussaillage et l'épandage terrestre d'insecticides sur les gîtes larvaires des glossines sont des méthodes que l'on utilise quelquefois (62), encore que l'on ne puisse plus employer d'insecticides persistants par souci de protéger l'environnement.

Les méthodes modernes de lutte contre les mouches tsé-tsé reposent habituellement sur l'utilisation d'animaux vivants ou d'appâts artificiels pour attirer les mouches et les tuer. Cette stratégie a l'avantage de pouvoir être mise en œuvre par la population locale. On a pu également lutter efficacement contre la THA à *T. b. rhodesiense* en utilisant comme appâts des bovins traités par un insecticide (63), encore que la technique déversant les insecticides sur le dos de l'animal (« pour-on ») coûte plus cher que l'application limitée aux parties du corps privilégiées par les mouches. Comme les bovins sont peu nombreux dans nombre de foyers de THA à *T. b. gambiense* d'Afrique centrale et d'Afrique de l'Ouest, la lutte contre les glossines repose principalement sur l'utilisation de pièges ou d'écrans imprégnés d'insecticides.

8.4.2 Pièges et écrans

Les mouches tsé-tsé riveraines ont une attirance visuelle pour les tissus bleus et en particulier pour le bleu-roi (le bleu-roi phtalogène). Le tissu utilisé pour la confection des pièges et des écrans doit être choisi non seulement en fonction de sa couleur mais aussi en fonction de son spectre de réflexion (64). Un tissu bleu peu réfléchissant dans l'ultraviolet et les bandes de vert attirent sensiblement plus de mouches qu'un tissu qui réfléchit fortement les UV (65). Il est recommandé d'utiliser pour les pièges et les écrans une étoffe constituée d'un mélange coton-polyester capable de résister aux conditions environnementales sans décolorer trop vite.

Ces attracteurs visuels sont les principaux appâts dont on dispose pour lutter contre les vecteurs de *T. b. gambiense*. Les mouches du groupe morsitans réagissent aux substances chimiques présentes dans les odeurs dégagées par le bétail (66), mais ces composés attirent moins efficacement celles du groupe palpalis (67). Les composés présents dans l'odeur des lézards attirent bien *G. fuscipes* et *G. f. quanzensis* est attirée par ceux qui constituent l'odeur des porcs (68), mais on n'a pas encore identifié quels sont précisément les composés en cause et il n'existe pas d'appât olfactif pour la lutte contre la THA à *T. b. gambiense*. On utilise couramment divers phénols pour attirer les vecteurs de *T. b. rhodesiense* et l'urine de vache ainsi que ses constituants se révèlent particulièrement attractifs pour certaines espèces de glossines (69,70).

Les pièges comportent des pièces en étoffe bleue pour attirer les mouches et d'autres en étoffe noire pour les inciter à se poser. Le sommet du piège est

recouvert de tulle. Attirées dans le piège par les panneaux de tissu, les mouches volent vers le haut en direction de la lumière et se trouvent alors prises dans une cage où elles meurent par suite du stress thermique et de la dessiccation. Des appâts olfactifs peuvent être disposés le cas échéant à l'intérieur des pièges. On peut également ajouter un insecticide, habituellement un pyréthrinolide, pour accroître l'efficacité des pièges. Il existe plusieurs modèles de pièges, notamment le piège pyramidal (71), le piège biconique (72), le piège Lancien (73) et le piège Vavoua (74), qui sont décrits en détail à la section 4.12.8 et sont représentés à l'Annexe 6.

Les pièges coûtent de 5 à 15 US\$ pièce (74–76). Pour lutter contre les glossines, il faut poser suffisamment de pièges par unité de surface si l'on veut parvenir à réduire sensiblement la densité de la population. Lancien par exemple (77), a posé 10 pièges non appâtés par km² en Ouganda pour lutter contre *G. fuscipes* et Hargrove (78) estime qu'il serait nécessaire de poser quatre écrans appâtés au km² pour lutter contre *G. pallidipes* dans un secteur fermé. Il faudra probablement mettre sur pied une organisation centralisée pour un déploiement à une telle échelle car un village de 10 km² nécessiterait la pose de 100 pièges, dont le coût pourrait atteindre 1 500 US\$, une somme qui n'est peut-être pas très réaliste pour des activités de lutte à l'échelon communautaire dans un contexte de faible revenu. Les communautés peuvent néanmoins se charger du piégeage lorsque les circonstances s'y prêtent (79,80). Dransfield et Brightwell (81) ont constaté que pour que de tels programmes réussissent, il ne faut pas se contenter d'une participation communautaire symbolique.

Les écrans, que l'on désigne aussi sous le nom de « cibles » sont des panneaux plats en toile bleue et noire, imprégnés d'insecticide. L'écran classique est constitué d'un panneau de toile de 1 m x 1 m avec un motif vertical noir-bleu-noir. Toutefois, les observations sur l'effet de la taille des écrans montrent que de petits écrans (25 x 25cm) munis de filets latéraux tuent plus efficacement que les écrans de taille standard (82–84). D'autres investigations portant cette fois sur la forme des écrans révèlent que c'est plutôt des panneaux de forme carrée qu'il faut utiliser pour la plupart des vecteurs de *T. b. gambiense*, encore que *G. p. palpalis* ait montré une préférence pour des panneaux oblongs en position verticale (84). Ces nouveaux petits panneaux carrés seront plus faciles à déployer et permettront de réduire sensiblement le coût de la lutte antivectorielle. On estime que dans le cas de *G. p. gambiense* et de *G. tachinoides*, les petits écrans dotés de filets ont permis d'améliorer d'un facteur six le bilan coût-efficacité (83).

8.4.3 Insecticides appliqués aux bovins pour la lutte contre la trypanosomiase humaine africaine

Dans les zones où les trypanosomes sont co-endémiques avec d'autres parasitoses, on a mis en place la lutte intégrée contre les agents pathogènes véhiculés par les tiques et les glossines (85). Un animal sera protégé contre une nouvelle

infection si les vecteurs sont tués avant de prendre leur repas de sang, les animaux étant transformés en cibles vivantes, imprégnées d'insecticide, pour attirer les glossines. Cette méthode est certainement judicieuse sur le plan économique, en particulier lorsque la THA à *T. b. rhodesiense* est transmise dans le même secteur que les trypanosomes qui provoquent la *nagana* (86). Comme les formulations épicutanées de type de pour-on et les pulvérisations de pyréthrinoïdes peuvent être utilisées directement par les fermiers, elles sont particulièrement bien adaptées à cette méthode. De nombreux travaux ont été consacrés à la limitation des applications d'insecticide aux parties du corps des animaux où les glossines prennent de préférence leur repas de sang (87). Le recours à ce type de lutte antivectorielle, qui suppose un engagement permanent de la part des exploitants agricoles, est d'un bon rapport coût-efficacité (88) et convient particulièrement bien aux zones où les services vétérinaires sont décentralisés, comme c'est le cas dans une grande partie de l'Afrique subsaharienne.

8.4.4 Mise en œuvre de la lutte antivectorielle

Pour que le choix des sites soit optimal, il faut connaître l'épidémiologie locale qui permettra de savoir quels sont les lieux de transmission où il faudra intervenir. Avant de commencer, on procédera à des enquêtes pour déterminer quelles sont les espèces de glossines présentes et quelle est leur distribution spatiale. Les sites qui conviennent pour la pose de pièges et d'écrans sont des lieux où il y a une certaine visibilité dans presque toutes les directions ; ceux qui seront choisis devront peut-être nécessiter des travaux d'amélioration et d'entretien consistant par exemple à couper la végétation. Toutefois, une étude consacrée à l'effet de la repousse de la végétation sur la capacité des écrans à piéger *G. f. fuscipes* donne à penser qu'un entretien régulier des sites ne s'impose pas, étant donné que les captures ne diminuent sensiblement qu'à partir du moment où les écrans sont masqués à 80 % (89).

Si la lutte antivectorielle est menée avec des pièges, il faut que leur conception soit adaptée aux espèces locales de tsé-tsé. Faire fabriquer ces pièges par des travailleurs locaux permet de réduire les coûts. Le choix de pièges ou d'écrans dépend des ressources humaines ou autres dont on dispose sur place, du degré d'engagement de la communauté et du contexte environnemental. Les pièges sont efficaces ; ils permettent, au fil du temps, de réduire la population de glossines d'environ 90 % (83), mais ils sont plus difficiles et plus coûteux à fabriquer que les écrans et en outre, ils sont plus fragiles et nécessitent un entretien régulier. Cela étant, si l'on fait appel à des villageois volontaires que l'on aura formés pour poser les pièges, les entretenir et les surveiller, on rendra du même coup leur communauté plus attentive à la maladie et cela pourra améliorer la participation aux enquêtes de dépistage (90). On peut se livrer à un suivi des

captures sur pièges pour évaluer les programmes et les utiliser également à des fins d'échantillonnage. Les écrans sont meilleur marché, plus durables et plus faciles à transporter et à mettre en place, mais il faut les réimprégner d'insecticide après environ 8 mois d'utilisation et on peut avoir à les changer si la couleur de l'étoffe a sensiblement passé. En comparant de petits écrans à des pièges biconiques pour les mouches du groupe palpalis, on a constaté qu'ils tuaient 8,6 à 37,5 fois plus efficacement les mouches (82,91).

L'idéal serait de poursuivre la lutte antivectorielle aussi longtemps que de nouveaux cas d'infection sont détectés. Dans la pratique, les programmes éprouvent souvent de la difficulté à maintenir leurs activités, car l'enthousiasme des communautés tend à s'estomper une fois que la densité des glossines a été ramenée à un faible niveau. Il serait sans doute plus facile d'assurer la continuité des programmes si l'on utilisait de petits écrans peu coûteux et ne nécessitant que peu d'entretien.

8.5 Élimination de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense*

Au cours de la dernière décennie, une dynamique s'est créée en vue de l'élimination de la maladie du sommeil due à *T. b. gambiense*. En 2001, lors d'une résurgence de l'infection, l'OMS et ses partenaires ont, dans le but de juguler la maladie, mis en place un partenariat public-privé qui a rapidement porté ses fruits. En 2004, l'Assemblée mondiale de la Santé a donc adopté une résolution (WHA 57.2) qui appelait à l'intensification de la lutte afin de progresser vers l'élimination. En 2011, comme le nombre de cas notifiés à l'OMS au cours de la décennie écoulée avait reculé de 70 %, le Groupe consultatif stratégique et technique de l'OMS pour les maladies tropicales négligées a estimé que l'élimination constituait désormais un objectif atteignable. La « feuille de route » de l'OMS pour les maladies tropicales négligées (92) a fixé à 2020 la date butoir pour l'élimination de la THA en tant que problème de santé publique.

En janvier 2012, plusieurs partenaires du secteur public et du secteur privé se sont rassemblés pour lancer une initiative sans précédent contre les maladies tropicales négligées, matérialisée par la signature de la Déclaration de Londres (93). Cet événement a été le point de départ d'un effort coordonné en vue de juguler ou d'éliminer 10 maladies infectieuses, dont la THA. Une réunion a été organisée par l'OMS fin 2012 pour définir la stratégie, les indicateurs et les critères de référence en vue de l'élimination de la THA à *T. b. gambiense* (94). Les conclusions de cette réunion sont indiquées ci-dessous. D'autres méthodologies ou modifications viendront compléter la stratégie initiale au fur et à mesure des progrès de l'élimination.

8.5.1 Justification de l'initiative

Sur la base de nombreuses considérations, il apparaît réaliste que les programmes aient désormais pour but non plus de juguler la maladie, mais de l'éliminer.

- *T. b. gambiense* est vulnérable sur le plan épidémiologique. L'Homme en est le réservoir important et les stratégies de lutte qui sont mises en œuvre sont efficaces. Avec un programme de lutte disposant des ressources voulues, il suffit d'une seule tournée de dépistage active de masse avec traitement des cas pour éliminer 50 à 80 % des infections présentes (21). Un dépistage annuel complété ou non par des mesures de lutte antivectorielle peut ramener la prévalence à un très faible niveau en quelques années.
- Dans le cas de la THA à *T. b. gambiense* on a la preuve de principe. Au cours des années 1960, on est presque parvenu à l'éliminer et à ramener le nombre annuel de cas en Afrique à moins de 5000, avec de moins bons outils que ceux qui sont actuellement en usage (95). Plus récemment, les résultats obtenus en Guinée équatoriale ont apporté la preuve que l'élimination est possible dans certains contextes (19).
- On connaît dans le détail la distribution géographique de l'infection. Les foyers de THA à *T. b. gambiense* ont tendance à être géographiquement stables en l'absence de changements environnementaux majeurs, même si les limites et l'intensité de la transmission évoluent en fonction des conditions et de l'ampleur de la lutte. Les données actuelles et antérieures relatives aux foyers connus ont été recueillies et analysées pour préparer l'*Atlas* de la THA et sa base de données (96) qui comprend des informations sur près de 90 % des cas notifiés en 2000-2009 et met à disposition des données épidémiologiques géo-référencées au niveau des villages ainsi que des cartes actualisées.
- L'ampleur et la distribution géographique de l'infection sont limitées. On estime que moins de 10 % du territoire des pays d'endémie est exposé au risque (97) et 97 % des cas notifiés sont concentrés dans cinq pays seulement : l'Angola, la République centrafricaine, la République démocratique du Congo, le Soudan du Sud et le Tchad (94), avec une forte majorité en République démocratique du Congo.
- Les nouveaux outils de dépistage vont permettre d'accroître les possibilités de dépistage et de surveillance du système de santé. Jusqu'ici le dépistage de la THA à *T. b. gambiense* dans les centres de santé pé-

riphériques restait limité car les tests CATT utilisés à cette fin nécessitent une chaîne de froid. Deux tests rapides ont maintenant été mis au point (30) et ils sont en cours d'évaluation sur le terrain.

- La disponibilité des médicaments destinés au traitement de la maladie s'est considérablement accrue grâce à la générosité et au soutien de l'industrie pharmaceutique.
- Il y a un engagement et une volonté politique en faveur de l'élimination de la THA.

8.5.2 La notion d'élimination, les indicateurs et les critères de référence

Pour définir ce que l'on entend par élimination de la THA à *T. b. gambiense*, on s'est inspiré des idées du Groupe spécial international pour éradication des maladies, de l'Atelier Dahlem sur l'éradication des maladies infectieuses (98) et du Groupe consultatif stratégique et technique de l'OMS pour les maladies tropicales négligées. L'élimination est donc définie comme suit : « réduire à zéro l'incidence de l'infection causée par un agent pathogène déterminé dans une zone géographique bien définie grâce à une action délibérée ; il peut être nécessaire de continuer à intervenir pour éviter le retour de l'infection. » L'objectif de l'élimination est d'interrompre la transmission de *T. b. gambiense*.

C'est le foyer qui représente l'unité écologique et épidémiologique naturelle où sont menées les interventions. La notion de foyer a été définie comme suit par un comité d'experts de l'OMS en 1986 : « une zone de transmission définie par un nom géographique (localité, région ou cours d'eau) » (99). La liste des foyers de THA à *T. b. gambiense* a été récemment mise à jour (94). Un foyer peut être « ouvert » ou « fermé » selon qu'il y a migration de personnes ou de mouches en direction ou en provenance de foyers voisins. Il est rare que des foyers soient fermés et une surveillance post-interventionnelle sera nécessaire tant qu'il y aura un risque de résurgence ou de réintroduction depuis l'extérieur du foyer.

Les progrès vers l'élimination seront mesurés au moyen de deux indicateurs quantitatifs qui seront mis à jour chaque année : le nombre de cas notifiés et le nombre de foyers dont l'élimination a été validée.

Les définitions de cas qui figurent à la section 6 peuvent être utilisées par les programmes pour rendre compte des résultats de la surveillance et du suivi. Bien que les décisions thérapeutiques puissent être prises sur la base d'autres critères, les programmes seront fortement incités à utiliser ces définitions pour notifier les cas.

Des indicateurs secondaires, qui seront mis à jour tous les 2 ans, seront également utilisés pour évaluer la qualité et l'ampleur des activités d'un programme d'élimination. Il s'agit notamment de la proportion de la population

exposée au risque qui est couverte par les activités de lutte et de surveillance, de l'extension géographique de l'infection et des populations exposés aux différents niveaux de risque.

La date butoir qui a été proposée pour l'élimination est 2030, date à laquelle on espère que l'interruption de la transmission et la validation de l'élimination auront été obtenues pour tous les foyers (94). L'objectif de la feuille de route de l'OMS est d'éliminer en 2020 la THA à *T. b. gambiense* en tant que problème de santé publique. Il s'agit là d'une étape intermédiaire qui est définie comme le fait d'avoir ramené l'incidence à moins d'un nouveau cas pour 10 000 habitants dans 90 % des foyers (Tableau 8.1).

Tableau 8.1

Indicateurs quantitatifs pour l'élimination de la trypanosomiase humaine africaine à *T.b.gambiense*, 2012–2020^a

Année	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nb de cas notifiés annuellement	6000	5500	5000	4500	4000	3500	3000	2500	< 2000
Nb de foyers notifiant moins de 1 cas pour 10 000 habitants				10%	30%	40%	60%	80%	90%

^a source : d'après la référence (94)

8.5.3 Stratégies d'élimination

Les campagnes d'élimination font appel aux méthodes classiques de lutte contre la THA à *T. b. gambiense*, à savoir réduire le réservoir grâce au dépistage actif et passif et diminuer les populations de glossines grâce à la lutte antivectorielle. Le plan d'élimination comportera des activités dont la liste est donnée ci-dessous.

- Le dépistage actif des cas continuera à être confié aux équipes mobiles.
- Le dépistage passif des cas par le système de santé sera développé pour y inclure des sites sentinelles choisis sur la base de leur capacité et de la population couverte. Une formation sera dispensée au personnel de ces sites sentinelles et ils seront dotés de tests de diagnostic rapide individuels pour le dépistage. Le personnel sanitaire des centres de santé périphériques situés dans les foyers sera formé à la reconnaissance des signes et symptômes évoquant une THA à *T. b. gambiense* de manière que les cas suspects puissent être dirigés sur le site sentinelle. Un centre collaborateur de l'OMS effectuera des tests d'immuno-trypanolyse pour les sujets qui sont séropositifs mais dont l'examen parasitologique a donné un résultat négatif, afin de confirmer la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre *T. b. gambiense* et de déterminer s'il y a lieu de refaire des examens parasitologiques.

- Dans un certain nombre de foyers, la lutte antivectorielle viendra compléter le dépistage en fonction de la situation épidémiologique et des renseignements que l'on aura sur les sites où sa mise en œuvre s'avère nécessaire.

C'est en fonction de l'intensité de la transmission que l'on déterminera comment conjuguer ces interventions et les détails de leurs mise en œuvre. Aux fins de l'élimination, les foyers de THA à *T. b. gambiense* ont été classés en trois catégories selon l'intensité de la transmission.

- Les foyers à **forte intensité de transmission** sont ceux où l'on a dénombré en moyenne annuelle au moins un nouveau cas pour 1000 personnes au cours des 5 dernières années. Ce seuil correspond à ce que Simarro a défini comme un risque élevé à très élevé de THA (97). Les données pour la période 2000–2009 indiquent que des foyers à forte intensité de transmission sont présents dans certaines parties de l'Angola, du Congo, du Gabon, de la Guinée, de la Guinée équatoriale, de l'Ouganda, de la République centrafricaine, de la République démocratique du Congo, du Soudan du Sud et du Tchad.
- Les foyers à **intensité de transmission modérée** sont ceux avec une moyenne annuelle d'au moins un nouveau cas pour 10 000 personnes au cours des 5 dernières années mais moins de 1 pour 1000. Ces foyers se trouvent en bordure des zones à forte intensité de transmission ainsi qu'au Cameroun, en Côte d'Ivoire et dans d'autres parties de la Guinée (97).
- Les foyers à **faible intensité de transmission** sont ceux avec une moyenne annuelle d'un nouveau cas pour 1 000 000 personnes mais moins de 1 pour 10 000 sur une période de 5 ans. Ce seuil d'incidence notifié correspond à ce que Simarro a défini comme un risque faible à très faible de THA (97). Ces foyers sont actuellement présents en bordure des foyers à intensité de transmission modérée ainsi qu'au Cameroun, en Côte d'Ivoire, dans certaines parties de la Guinée et du Nigéria (97).

Bien que notre connaissance de l'épidémiologie de la THA ait progressé au cours de la dernière décennie, une évaluation des foyers restants est encore à faire. On sait que dans certains d'entre eux la transmission se poursuit, mais on ne connaît pas l'incidence de l'infection soit en raison de problèmes de sécurité, soit parce que le terrain en rend l'accès difficile. Dans d'autres secteurs, aucun cas n'a été signalé mais leur situation en matière de transmission est incertaine car il n'y a aucune surveillance.

On a proposé une stratégie d'élimination pour chaque situation transmissionnelle.

Foyers à transmission forte ou modérée (*Annexe 12*)

- Un dépistage actif est effectué chaque année dans la zone aux alentours des villages où il y a eu au moins un cas au cours des 3 dernières années et tous les trois ans dans les villages qui ont notifié au moins un cas au cours des 5 dernières années mais aucun depuis 3 ans.
- La surveillance par système sentinelle couvre tous les villages.
- La lutte antivectorielle est mise en œuvre sur des sites déterminés.

Foyers à faible transmission (*Annexe 13*)

- Un dépistage actif est effectué chaque année dans la zone aux alentours des villages où il y a eu au moins un cas au cours des 3 dernières années.
- La surveillance par système sentinelle couvre tous les villages.
- La lutte antivectorielle est mise en œuvre sur des sites déterminés.

Dans les foyers où aucun cas n'a été signalé depuis ≥ 5 ans (*Annexe 14*), on mettra en place une surveillance par système sentinelle. Si un cas ou davantage sont diagnostiqués sur le site sentinelle après cessation du dépistage actif, la surveillance par sentinelle se poursuivra et en outre, les équipes mobiles reprendront le dépistage. Cela se fera sur une base annuelle dans le secteur où des cas ont été identifiés et jusqu'à ce que l'on ne trouve plus aucun cas pendant 3 ans. Les sites dont les équipes mobiles ont perdu de leur compétence bénéficieront d'un appui extérieur.

On considérera que la THA a été éliminée des foyers où une surveillance suffisante est en place depuis 5 ans et dans lesquels aucun cas n'a été observé dans quelque village que ce soit au cours de ces 5 années. Le pays pourra alors communiquer un rapport technique à l'OMS et demander que l'élimination soit vérifiée par une instance extérieure. Pour que l'on puisse déclarer que le foyer de THA à *T. b. gambiense* a été éliminé, il faudra que cela soit vérifié par un groupe international de validation. La procédure de validation n'a pas encore été définie.

Le suivi et l'évaluation des progrès vers l'élimination se baseront sur les dépistages effectués par les équipes mobiles et sur les données de surveillance en provenance des sites sentinelles. Bien que la prévalence de la THA puisse dépasser 5 % en situation d'épidémie, en situation d'endémie, elle ne dépasse généralement pas quelque pourcents. Il ne serait donc pas possible, dans le cas de la THA à *T.*

b. gambiense, de procéder par enquête et échantillonnage, comme on le fait dans les programmes d'élimination de la filariose lymphatique (100). Avec un taux de prévalence aussi bas, il n'y a aucune méthode d'échantillonnage qui ait une puissance statistique suffisante pour la prise de décision. En raison du rôle central joué dans la surveillance par le système de santé, la formation et le renforcement des capacités sont des éléments fondamentaux du suivi et de l'évaluation. Dans un nombre important de foyers, la surveillance par sites sentinelles et le dépistage de la population par les équipes mobiles seront simultanément à l'œuvre. Les données de prévalence recueillies par les équipes mobiles serviront à évaluer l'aptitude des sites sentinelles à détecter les nouveaux cas d'infection.

Le *xénomonitoring* pourrait être utile au suivi et à l'évaluation, mais la faible prévalence de l'infection chez les glossines et la sensibilité limitée des dispositifs de détection moléculaire de *T. b. gambiense* font obstacle au développement de cette méthode. Une stratégie de dépistage de l'infection sur des échantillons groupés de glossines pourrait être la solution à ces problèmes (101,102), mais seulement si l'on peut capturer suffisamment de mouches pour avoir la puissance statistique nécessaire et que l'on dispose d'outils performants pour identifier *T. b. gambiense* chez le vecteur.

8.5.4 Difficultés

Les difficultés soulevées par l'élimination de la THA à *T. b. gambiense* sont analogues à celles que rencontrent les programmes qui s'efforcent d'éliminer les autres maladies tropicales négligées. Pour que l'élimination de la THA à *T. b. gambiense* puisse rivaliser de façon satisfaisante avec les autres priorités sanitaires, il faut qu'elle suscite un engagement politique durable et un sentiment d'appropriation de la part de la nation. Il faut pouvoir aussi disposer d'un financement suffisant, non seulement pour assurer la mise en œuvre des activités programmatiques, mais encore pour apporter à la recherche opérationnelle et au développement des outils de lutte un soutien qui puisse leur permettre d'améliorer l'efficacité et le rapport coût-efficacité du programme. Un des problèmes majeurs pour l'élimination de la THA à *T. b. gambiense* sera de passer d'un programme largement vertical à un autre qui soit intégré au système de santé et contribue à son renforcement. Il y aura d'autres difficultés encore, tenant notamment à l'insécurité et à l'instabilité des régions où la maladie est endémique et qui seront autant d'obstacles aux activités de lutte.

L'épidémiologie de la THA à *T. b. gambiense* est généralement bien connue mais un certain nombre de questions d'ordre scientifique restent sans réponse. À mesure que les programmes progresseront de l'endiguement vers l'élimination, une des priorités sera de combler les lacunes qui subsistent dans la connaissance du ou des réservoirs d'infection. Il va falloir absolument déterminer si des

porteurs humains séropositifs et asymptomatiques, sans parasitémie décelable, jouent un rôle dans le maintien de la transmission. Des études sont également nécessaires pour éclaircir le rôle éventuel des animaux en tant que réservoirs de l'infection humaine. Les stratégies mises en œuvre pour parvenir à l'élimination dépendront de ce que l'on aura appris.

8.6 Élimination de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. rhodesiense*

La THA à *T. b. rhodesiense* est une zoonose dans laquelle des animaux domestiques et des animaux sauvages jouent le rôle de réservoirs. L'interruption complète de la transmission n'est donc pas réalisable pour le moment et l'élimination de cette forme de la maladie n'est donc pas l'objectif.

8.7 Bibliographie

1. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford, Oxford University Press, 1992.
2. Rogers DJ. A general model for the African trypanosomiasis. *Parasitology*, 1988, 97:193–212.
3. Ducloux, M. Eugène Jamot (1879–1937): un fils du Limousin [Eugène Jamot (1879–1937): a son of the Limousin region]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales*, 1988, 81:419–426.
4. Louis FJ, Simarro PP, Lucas P. Maladie du sommeil: cent ans d'évolution des stratégies de lutte [Sleeping sickness: one hundred years of evolution of control strategies]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 2002, 95:331–336.
5. Lapeyssonnie L. Geometrie et passion. La lutte contre la maladie du sommeil [Geometry and passion. The campaign against sleeping sickness]. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1992, 72:7–12.
6. Ekwanzala M et al. In the heart of darkness: sleeping sickness in Zaire. *Lancet*, 1996, 348:1427–1430.
7. Chappuis F et al. Options for field diagnosis of human African trypanosomiasis. *Clinical Microbiology Reviews*, 2005, 18:133–146.
8. Hasker E et al. Health care-seeking behavior and diagnostic delays for human African trypanosomiasis in the Democratic Republic of the Congo. *Tropical Medicine and International Health*, 2011, 16:869–874.

9. Magnus E, Vervoort T, van Meirvenne N. A card-agglutination test with stained trypanosomes (CATT) for the serological diagnosis of *T. b. gambiense* trypanosomiasis. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1978, 58:169–176.
10. Woo PTK. The haematocrit centrifuge technique for laboratory diagnosis of African trypanosomiasis. *Acta Tropica*, 1970, 28:298–303.
11. Bailey JW, Smith DH. The use of the acridine orange QBC technique in the diagnosis of African trypanosomiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 86:630.
12. Camara M, et al. Sleeping sickness diagnosis: use of buffy coats improves the sensitivity of the mini anion exchange centrifugation test. *Tropical Medicine and International Health*, 2010, 15:796–799.
13. Mitashi P et al. Human African trypanosomiasis diagnosis in first-line health services of endemic countries, a systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6:e1919.
14. Lutumba P, et al. Efficience de différentes stratégies de détection de la trypanosomiase humaine Africaine à *T. b. gambiense* [Efficiency of different strategies for the detection of human African trypanosomiasis due to *T. b. gambiense*]. *Tropical Medicine and International Health*, 2005, 10:347–356.
15. Chappuis F et al. Card agglutination test for trypanosomiasis (CATT) end-dilution titer and cerebrospinal fluid cell count as predictors of human African trypanosomiasis (*Trypanosoma brucei gambiense*) among serological suspected individuals in southern Sudan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 71:313–317.
16. Simarro PP et al. Attitude towards CATT-positive individuals without parasitological confirmation in the African trypanosomiasis (*T. b. gambiense*) focus of Quicama (Angola). *Tropical Medicine and International Health*, 1999, 4:858–861.
17. Inojosa WO et al. Diagnosing human African trypanosomiasis in Angola using card agglutination test: observational study of active and passive case finding strategies. *British Medical Journal*, 2006, 332:1470–1483.
18. Checchi F et al. Accuracy of five algorithms to diagnose gambiense human African trypanosomiasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e1233.

19. Simarro PP et al. The elimination of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in the focus of Luba, Bioko Island, Equatorial Guinea. *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 11:636–646.
20. Robays J et al. The effectiveness of active population screening and treatment for sleeping sickness control in the Democratic Republic of Congo. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:542–550.
21. Checchi F et al. Prevalence and under-detection of gambiense human African trypanosomiasis during mass screening sessions in Uganda and Sudan. *Parasites and Vectors*, 2012, 5:157.
22. Mpanya A et al. Should I get screened for sleeping sickness? A qualitative study in Kasai Province Democratic Republic of Congo. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6:e1467.
23. Robays J et al. Drug toxicity and cost as barriers to community participation in HAT control in the Democratic Republic of Congo. *Tropical Medicine and International Health*, 2007, 12:290–298.
24. van Nieuwenhove S. Trypanosomiase: efficacité et efficacité des dépistages répétés [Trypanosomiasis: efficacy and efficiency of repeated screening]. In: Habbema J, de Muynck A, eds. *Rapport final du séminaire de modélisation appliqué pour l'optimisation des prises de décision et du suivi de programmes de contrôle de la maladie de sommeil [Final report of the applied modelling seminar on optimizing decision-making and follow-up in programmes for the control of sleeping sickness]*. Rotterdam, Erasmus University, 1991:131–137.
25. Ruiz JA, Simarro PP, Josendando T. Control of human African trypanosomiasis in the Quicama focus, Angola. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80:738–745.
26. Simarro PP et al. Control of human African trypanosomiasis in Luba in Equatorial Guinea: evaluation of three methods. *Bulletin of the World Health Organization*, 1991, 69:451–457.
27. Paquet C et al. Trypanosomiasis from *Trypanosoma brucei gambiense* in the center of north-west Uganda. Evaluation of 5 years of control (1987–1991). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1995, 88:38–41.
28. Chappuis F et al. Field evaluation of the CATT/*Trypanosoma brucei gambiense* on blood impregnated filter papers for diagnosis of human African trypanosomiasis in southern Sudan. *Tropical Medicine and International Health*, 2002, 7:942–948.

29. Hasker E et al. Diagnostic accuracy and feasibility of serological tests on filter paper samples for outbreak detection of *T. b. gambiense* human African trypanosomiasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2010, 83:374–379.
30. Buscher P, Gilleman Q, Lejon V. Rapid diagnostic test for sleeping sickness. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368:1069–1070.
31. Odiit M et al. Assessing the patterns of health-seeking behaviour and awareness among sleeping-sickness patients in eastern Uganda. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2004, 98:339–348.
32. Palmer JJ et al. Syndromic algorithms for detection of gambiense human African trypanosomiasis in South Sudan. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2013, 7:e2003.
33. van Meirvenne N, Magnus E, Buscher P. Evaluation of variant specific trypanolysis tests for serodiagnosis of human infections with *Trypanosoma brucei gambiense*. *Acta Tropica*, 1995, 60:189–199.
34. Jamonneau V et al. Revisiting the immune trypanolysis test to optimize epidemiological surveillance and control of sleeping sickness in west Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e917.
35. Deborggraeve S, Buscher P. Recent progress in molecular diagnosis of sleeping sickness. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2012, 12:719–730.
36. Wembonyama S, Mpaka S, Tshilolo L. Medicine and health in the Democratic Republic of Congo: from independence to the third republic. *Médecine Tropicale*, 2007, 67:447–457.
37. Jamonneau V et al. Untreated human infections by *Trypanosoma brucei gambiense* are not 100 % fatal. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6:e1691.
38. Iboudo H et al. Diversity of response to *Trypanosoma brucei gambiense* infections in the Forecariah mangrove focus (Guinea): perspectives for a better control of sleeping sickness. *Microbes and Infection*, 2011, 13:943–952.
39. Odiit M et al. Quantifying the level of under-detection of *Trypanosoma brucei rhodesiense* sleeping sickness cases. *Tropical Medicine and International Health*, 2005, 10:840–849.

40. Bukachi SA, Wandibba S, Nyamongo IK. The treatment pathways followed by cases of human African trypanosomiasis in western Kenya and eastern Uganda. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2009, 103:211–220.
41. Matemba LE et al. Quantifying the burden of rhodesiense sleeping sickness, in Urambo District, Tanzania. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e868.
42. Odiit M, Kansiime F, Enyaru JCK. Duration of symptoms and case fatality of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei rhodesiense* in Tororo, Uganda. *East African Medical Journal*, 1997, 74:792–795.
43. Fèvre EM et al. A burgeoning epidemic of sleeping sickness in Uganda. *Lancet*, 2005, 366:745–747.
44. Nkinin SW et al. Characterization of *Trypanosoma brucei* s.l. subspecies by isoenzymes in domestic pigs from the Fontem sleeping sickness focus of Cameroon. *Acta Tropica*, 2002, 81:225–232.
45. Njiokou F et al. Domestic animals as potential reservoir hosts of *Trypanosoma brucei gambiense* in sleeping sickness foci in Cameroon. *Parasite*, 2010, 17:61–66.
46. Cordon-Obras C et al. *Trypanosoma brucei gambiense* in domestic livestock of Kogo and Mbini foci (Equatorial Guinea). *Tropical Medicine and International Health*, 2009, 14:535–541.
47. Njiokou F et al. Wild fauna as a probable animal reservoir for *Trypanosoma brucei gambiense* in Cameroon. *Infection, Genetics and Evolution*, 2006, 6:147–153.
48. Simo G et al. High prevalence of *Trypanosoma brucei gambiense* group 1 in pigs from the Fontem sleeping sickness focus in Cameroon. *Veterinary Parasitology*, 2006, 139:57–66.
49. Duke HL. *Trypanosoma gambiense* in monkeys and ruminants; prolonged infection, immunity, and superinfection. *Parasitology*, 1931, 23:325–345.
50. Penchenier L et al. Spontaneous cure of domestic pigs experimentally infected by *Trypanosoma brucei gambiense*: implications for the control of sleeping sickness. *Veterinary Parasitology*, 2005, 133:7–11.
51. Welburn SC et al. Identification of human-infective trypanosomes in animal reservoir of sleeping sickness in Uganda by means of serum-resistance-associated (SRA) gene. *Lancet*, 2001, 358:2017–2019.

52. Waiswa C, Olaho-Mukani W, Katunguka-Rwakishaya E. Domestic animals as reservoirs for sleeping sickness in three endemic foci in south-eastern Uganda. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2003, 97:149–155.
53. von Wissmann B et al. Factors associated with acquisition of human infective and animal infective trypanosome infections in domestic livestock in western Kenya. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e941.
54. *Control of neglected zoonotic diseases: a route to poverty alleviation*. Geneva, World Health Organization, 2006.
55. American Veterinary Medical Association. *One Health: a new professional imperative*. Schaumburg, Illinois, One Health Initiative Task Force, 2008.
56. Schonefeld A, Rottcher D, Moloo SK. The sensitivity to trypanocidal drugs of *Trypanosoma vivax* isolated in Kenya and Somalia. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1987, 38:177–180.
57. Gray MA et al. Drug sensitivity screening in vitro of populations of *Trypanosoma congolense* originating from cattle and tsetse flies at Nguruman, Kenya. *Acta Tropica*, 1993, 55:1–9.
58. Geerts S et al. African bovine trypanosomiasis: the problem of drug resistance. *Trends in Parasitology*, 2001, 17:25–28.
59. Matovu E et al. Susceptibility of Ugandan *Trypanosoma brucei rhodesiense* isolated from man and animal reservoirs to diminazene, isometamidium and melarsoprol. *Tropical Medicine and International Health*, 1997, 2:13–18.
60. Barrett MP. Veterinary link to drug resistance in human African trypanosomiasis? *Lancet*, 2001, 358:603–604.
61. *Integrated control of neglected zoonotic diseases in Africa: applying the 'One Health' concept*. Geneva, World Health Organization, 2009.
62. Jordan AM. *Trypanosomiasis control and African rural development*. London, Longman, 1986.
63. Magona JW, Walubengo J. Mass treatment of insecticide-spraying of animal reservoirs for emergency control of rhodesiense sleeping sickness in Uganda. *Journal of Vector Borne Diseases*, 2011, 48:105–108.

64. Lindh JM et al. Optimizing the colour and fabric of targets for the control of the tsetse fly *Glossina fuscipes fuscipes*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6:e1661.
65. Green CH. Effects of colors and synthetic odors on the attraction of *Glossina pallidipes* and *Glossina morsitans morsitans* to traps and screens. *Physiological Entomology*, 1986, 11:411–421.
66. Vale FA et al. Odor-baited targets to control tsetse flies, *Glossina* spp. *Bulletin of Entomological Research*, 1988, 78:31–49.
67. Mwangelwa MI et al. The responses of *Glossina fuscipes fuscipes* Newstead to odour attractants and traps. *Journal of African Zoology*, 1995, 109:23–30.
68. Omolo MO et al. Prospects for developing odour baits to control *Glossina fuscipes* spp., the major vector of human African trypanosomiasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3:e435.
69. Bursell E et al. Identification of components of cattle urine attractive to tsetse flies, *Glossina* spp. (Diptera, Glossinidae). *Bulletin of Entomological Research*, 1988, 78:281–291.
70. Vale GA, Hall DR, Gough AJE. The olfactory responses of tsetse flies, *Glossina* spp. (Diptera, Glossinidae), to phenols and urine in the field. *Bulletin of Entomological Research*, 1988, 78:293–300.
71. Goutex JP, Lancien J. Le piège pyramidal à tsetse (Diptera: Glossinidae) pour la capture et la lutte. Essais comparatifs et description de nouveaux systèmes de capture [The pyramidal tsetse (Diptera: Glossinidae) trap for capture and control. Comparative tests and description of new capture systems]. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1986, 37:61–66.
72. Challier A et al. Amélioration du rendement du piège biconique pour glossines (Diptera, Glossinidae), par l'emploi d'un cône inférieur bleu [Improved productivity of biconical traps for tsetse (Diptera, Glossinidae) with use of a blue lower cone]. *Cahiers ORSTOM, Série Entomologie Médicale et Parasitologie*, 1977, 15:283–286.
73. Lancien J. Description du piège monoconique utilisé pour l'élimination des glossines en République populaire du Congo [Description of the monoconical trap used for the elimination of tsetse in the People's Republic of Congo]. *Cahiers ORSTOM: Série Entomologie Médicale et Parasitologie*, 1981, 19:235–238.

74. Laveissière C, Grebaut P. Recherches sur les pièges a glossines (Diptera: Glossinidae). Mise au point d'un modèle économique: le piège Vavoua [Studies on tsetse (Diptera: Glossinidae) traps. Description of an economic model: the Vavoua trap]. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1990, 41:185–192.
75. Brightwell R, Dransfield RD, Kyorku C. Development of a low-cost tsetse trap and odour baits for *Glossina pallidipes* and *G. longipennis* in Kenya. *Medical and Veterinary Entomology*, 1991, 5:153–164.
76. Okoth JO. Description of a mono-screen trap for *Glossina fuscipes fuscipes* Newstead in Uganda. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1991, 85:309–315.
77. Lancien J. Lutte contre la maladie du sommeil dans le sud-est Ouganda par piégeage des glossines [Campaign against sleeping sickness in south-west Uganda by trapping tsetse]. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1991, 71 (Suppl 1):35–47.
78. Hargrove JW. Optimized simulation of the control of tsetse flies *Glossina pallidipes* and *G. m. morsitans* (Diptera: Glossinidae) using odour-baited targets in Zimbabwe. *Bulletin of Entomological Research*, 2003, 93:19–29.
79. Gouteux JP, Sinda D. Community participation in the control of tsetse flies—large-scale trials using the pyramid trap in the Congo. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1990, 41:49–55.
80. Okoth JO, Kirumira EK, Kapaata R. A new approach to community participation in tsetse control in the Busoga sleeping sickness focus, Uganda. A preliminary report. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1991, 85:315–322.
81. Dransfield RD, Brightwell R. Community participation in tsetse control. In: Maudlin I, Holmes PH, Miles MA, eds. *The trypanosomiasis*. Wallingford, Oxfordshire, CABI, 2004:533–546.
82. Esterhuizen J et al. Improving the cost-effectiveness of visual devices for the control of riverine tsetse flies, the major vectors of human African trypanosomiasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e1257.
83. Rayaisse JB et al. Towards an optimal design of target for tsetse control: comparisons of novel targets for the control of palpalis group tsetse in West Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e1332.

84. Tirados I et al. How do tsetse recognize their hosts? The role of shape in the responses of tsetse (*Glossina fuscipes* and *G. palpalis*) to artificial hosts. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e1226.
85. Bauer B et al. Simultaneous control of ticks and tsetse flies in Satiri, Burkina-Faso, by the use of flumethrin pour on for cattle. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1992, 43:41–46.
86. Holmes PH. New approaches to the integrated control of trypanosomosis. *Veterinary Parasitology*, 1997, 71:121–135.
87. Torr SJ, Maudlin I, Vale GA. Less is more: restricted application of insecticide to cattle to improve the cost and efficacy of tsetse control. *Medical and Veterinary Entomology*, 2007, 21:53–64.
88. Shaw AP et al. Estimating the costs of tsetse control options: an example for Uganda. *Preventive Veterinary Medicine*, 2013, 110:290–303.
89. Esterhuizen J et al. Vegetation and the importance of insecticide target siting for control of *Glossina fuscipes fuscipes*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e1336.
90. Joja LL, Okoli UA. Trapping the vector: community action to curb sleeping sickness in southern Sudan. *American Journal of Public Health*, 2001, 91:1583–1585.
91. Lindt JM et al. Improving the cost-effectiveness of artificial visual baits for controlling the tsetse fly *Glossina fuscipes fuscipes*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3:474.
92. *Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: a roadmap for implementation*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/NTD/2012.1) (http://www.who.int/neglected_diseases/NTD_RoadMap_2012_Fullversion.pdf, accessed April 2013).
93. *Uniting to combat NTDs* (http://unitingtocombatntds.org/downloads/press/london_declaration_on_ntds.pdf, accessed 1 April 2013).
94. *Report of a WHO meeting on elimination of African trypanosomiasis (Trypanosoma brucei gambiense)*. Geneva, World Health Organization, 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79689/1/WHO_HTM_NTD_IDM_2013.4_eng.pdf, accessed 18 April 2013).

95. *Report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases*. Geneva, World Health Organization, 2000 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_CSR_ISR_2000.1.pdf, accessed 1 April 2013).
96. Simarro PP et al. The Atlas of human African trypanosomiasis; a contribution to global mapping of neglected tropical diseases. *International Journal of Health Geographics*, 2010, 9:57.
97. Simarro P et al. Estimating and mapping the population at risk of sleeping sickness. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6:e1859.
98. Dowdle WR, Hopkins DR, eds. *The eradication of infectious diseases*. Chichester, Sussex, John Wiley & Sons, 1998.
99. *Epidemiology and control of African trypanosomiasis. Report of a WHO expert committee*. Geneva, World Health Organization, 1986:40 (WHO Technical Report Series, No. 739).
100. *Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis. Monitoring and epidemiological assessment of MDA: a manual for national elimination programmes*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/NTD/PCT/2011.4).
101. Katholi CR et al. Determining the prevalence of *Onchocerca volvulus* in vector populations by polymerase chain reaction screening of pools of blackflies. *Journal of Infectious Diseases*, 1995, 172:1414–1417.
102. Yamèogo L et al. Pool screen polymerase chain reaction for estimating the prevalence of *Onchocerca volvulus* infection in *Simulium damnosum* sensu lato: results of a field trial in an area subject to successful vector control. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 60(1):124–128.

9. Recommandations

Épidémiologie

- La surveillance et la collecte des données doivent être renforcées.
- En ce qui concerne la THA à *T. b. rhodesiense*, la surveillance et la lutte doivent être menées de manière coordonnée avec les services vétérinaires dans l'esprit « d'une seule santé », en particulier dans les zones où il y a possibilité de chevauchement avec la THA à *T. b. gambiense*.
- Il faudrait étudier le rôle épidémiologique des personnes sérologiquement suspectes de THA mais sans confirmation parasitologique et aussi le rôle éventuel des animaux en tant que réservoirs de *T. b. gambiense*.

Parasites

- Les espèces de trypanosomes infectieuses pour l'Homme devraient être utilisées plus systématiquement dans la recherche.
- Il faudrait exploiter toute la gamme des outils modernes d'analyse biologique pour mieux comprendre la biologie du parasite et les interactions hôte-parasite.

Vecteurs

- Il conviendrait d'étudier plus à fond l'écologie des glossines dans divers contextes afin d'optimiser la lutte antivectorielle.
- Il faudrait étudier la faisabilité d'un suivi des infections à *T. b. gambiense* chez les vecteurs afin de s'en servir dans les programmes d'élimination.

Maladie

- Il conviendrait de développer des algorithmes cliniques simples afin de dépister les cas cliniquement suspects de THA et d'autres maladies prises en considération dans le diagnostic différentiel.

Diagnostic

- Le CATT reste le test recommandé pour le dépistage actif de l'infection à *T. b. gambiense*. En ce qui concerne le dépistage passif de cette infection, il est recommandé de se servir de tests individuels de diagnostic rapide.
- Un suivi systématique après le traitement n'est plus recommandé. Le suivi, y compris l'examen du LCR, doit être limité aux patients qui présentent des manifestations cliniques évocatrices d'une rechute.
- Dans le cas particulier des essais cliniques, le suivi post-thérapeutique avec visites de contrôle régulières reste obligatoire. Les recommandations relatives aux essais cliniques sur la THA devraient être révisées.
- Pour l'instant, les décisions d'ordre thérapeutique ne devraient pas être basées sur les résultats des méthodes moléculaires.
- La mise au point de tests de diagnostic rapide pour *T. b. rhodesiense* et de tests sanguins ou urinaires pour le diagnostic de phase pour les deux formes de la THA est préconisée.

Traitement

- Il est nécessaire de pouvoir disposer, contre les deux formes de la maladie, de médicaments bien tolérés, si possible administrables par voie orale et faciles à utiliser. La recherche dans ce secteur est vivement encouragée.
- L'efficacité du NECT et des médicaments en cours de développement contre *T. b. gambiense* devrait être étudiée de façon plus approfondie sur des modèles animaux appropriés à l'infection par *T. b. rhodesiense*.
- Il faudrait évaluer l'efficacité de la pentamidine contre *T. b. rhodesiense* en procédant à des études sur des sujets humains.
- L'innocuité et l'efficacité réelle des traitements de première intention contre *T. b. gambiense* devraient être étudiées dans certains groupes particuliers de populations comme les femmes enceintes et les patients porteurs d'une infection par le VIH.

Lutte et élimination

- Une recherche opérationnelle est nécessaire au sujet de l'intégration de la THA dans les systèmes de santé existants et également pour pouvoir optimiser le dépistage passif, la surveillance et la prise en charge de la THA par ces systèmes.
- La lutte antivectorielle devrait faire partie, ensemble avec le dépistage et le traitement des cas, d'une stratégie intégrée d'élimination de la THA à *T. b. gambiense* et d'endigement de la THA à *T. b. rhodesiense*.
- Il conviendrait d'accroître les capacités en matière de ressources humaines dans tous les secteurs de la lutte contre la THA, notamment pour le dépistage des cas, les soins aux patients, la lutte antivectorielle, la gestion des programmes et la recherche opérationnelle.
- Il conviendrait de renforcer la coordination entre les personnes chargées de la lutte contre la THA et les chercheurs afin de faciliter le développement et la validation de nouveaux outils de lutte.
- Il faudrait améliorer l'accès aux services de diagnostic dans les zones touchées par la THA et renforcer les systèmes de transfert des patients vers des établissements où la THA peut être traitée.
- Il est recommandé d'instituer un contrôle de la qualité en ce qui concerne l'aptitude à poser un diagnostic.
- Des indicateurs complémentaires et des outils de modélisation devraient être mis au point afin d'évaluer, pour les deux formes de la THA, la proportion de cas non dépistés.

Remerciements

Le Comité d'experts reconnaît que si l'on en est arrivé à une situation où l'élimination de la THA est désormais réalisable, c'est grâce à une action internationale concertée à laquelle ont participé de nombreuses personnes et institutions. Il s'agit notamment des programmes nationaux de lutte à l'œuvre dans les pays d'endémie, des États Membres de l'OMS, d'organisations internationales, d'organisations non gouvernementales, du secteur privé, de programmes de coopération, de différents organismes de financement un peu partout dans le monde et de chercheurs dévoués appartenant à des institutions privées ou universitaires. Le personnel dévoué et compétent qui travaille dans les pays où la THA est endémique mérite une reconnaissance particulière.

Annexes

Annexe 1. Espèces de la faune sauvage dont le rôle en tant qu'hôtes de *Trypanosoma brucei rhodesiense* est attesté

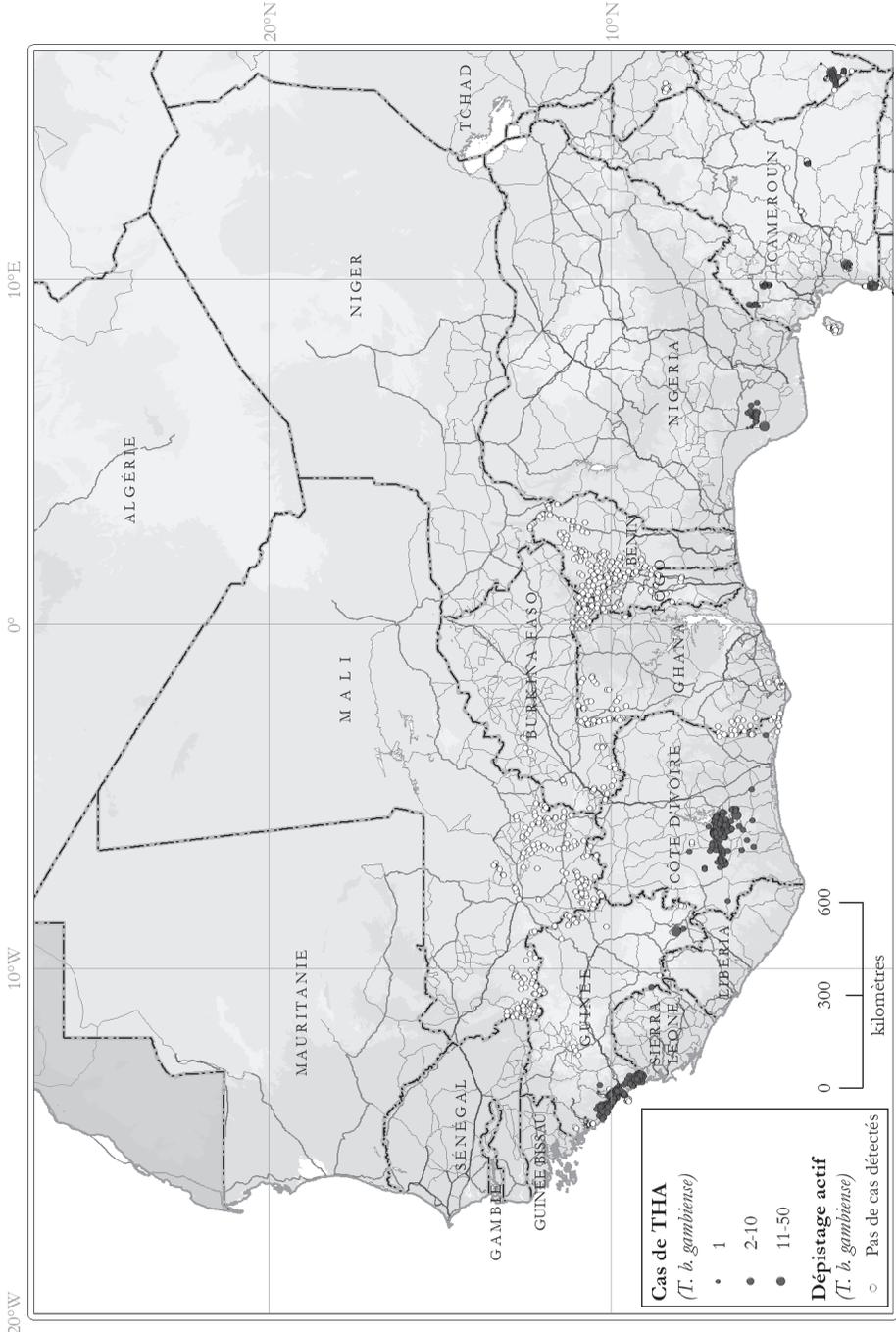
Espèce	Lieu	Technique (référence)
Bubale	Serengeti, République unie de Tanzanie	Volontaire humain (3)
Céphalophe	Vallée de Luangwa, Zambie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (2)
Cobe des roseaux	Province de Nyanza, Kenya	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (8)
Cobe des roseaux	Province de Nyanza, Kenya	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (9)
Cobe des roseaux	Province de Nyanza, Kenya	Amplification du gène SRA par la polymérase (5)
Cobe onctueux	Vallée de Luangwa, Zambie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (11)
Cobe onctueux	Vallée de Luangwa, Zambie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (2)
Girafe	Vallée de Luangwa, Zambie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (2)
Guib harnaché	Vallée de Luangwa, Zambie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (2)
Guib harnaché	Province de Nyanza, Kenya	Volontaire humain (1)
Hyène	Province de Nyanza, Kenya	Isoenzymes (4)
Hyène	Serengeti, République unie de Tanzanie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang et volontaire humain (3)
Hyène	Kenya (?)	(5)
Hyène	Serengeti, République unie de Tanzanie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang et volontaire humain (3)
Impala	Vallée de Luangwa, Zambie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (6)
Impala	Vallée de Luangwa, Zambie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (2)
Lechwé	Nord du Botswana	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (7)
Lion	Vallée de Luangwa, Zambie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (2)

Oribi	Province de Nyanza, Kenya	Isoenzymes (4)
Phacochère	Vallée de Luangwa, Zambie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (10)
Phacochère	Vallée de Luangwa, Zambie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (11)
Phacochère	Serengeti, République unie de Tanzanie	Amplification du gène SRA par la polymérase (12)
Phacochère	Vallée de Luangwa, Zambie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (2)
Zèbre	Vallée de Luangwa, Zambie	Test d'infectiosité après incubation dans le sang (6)

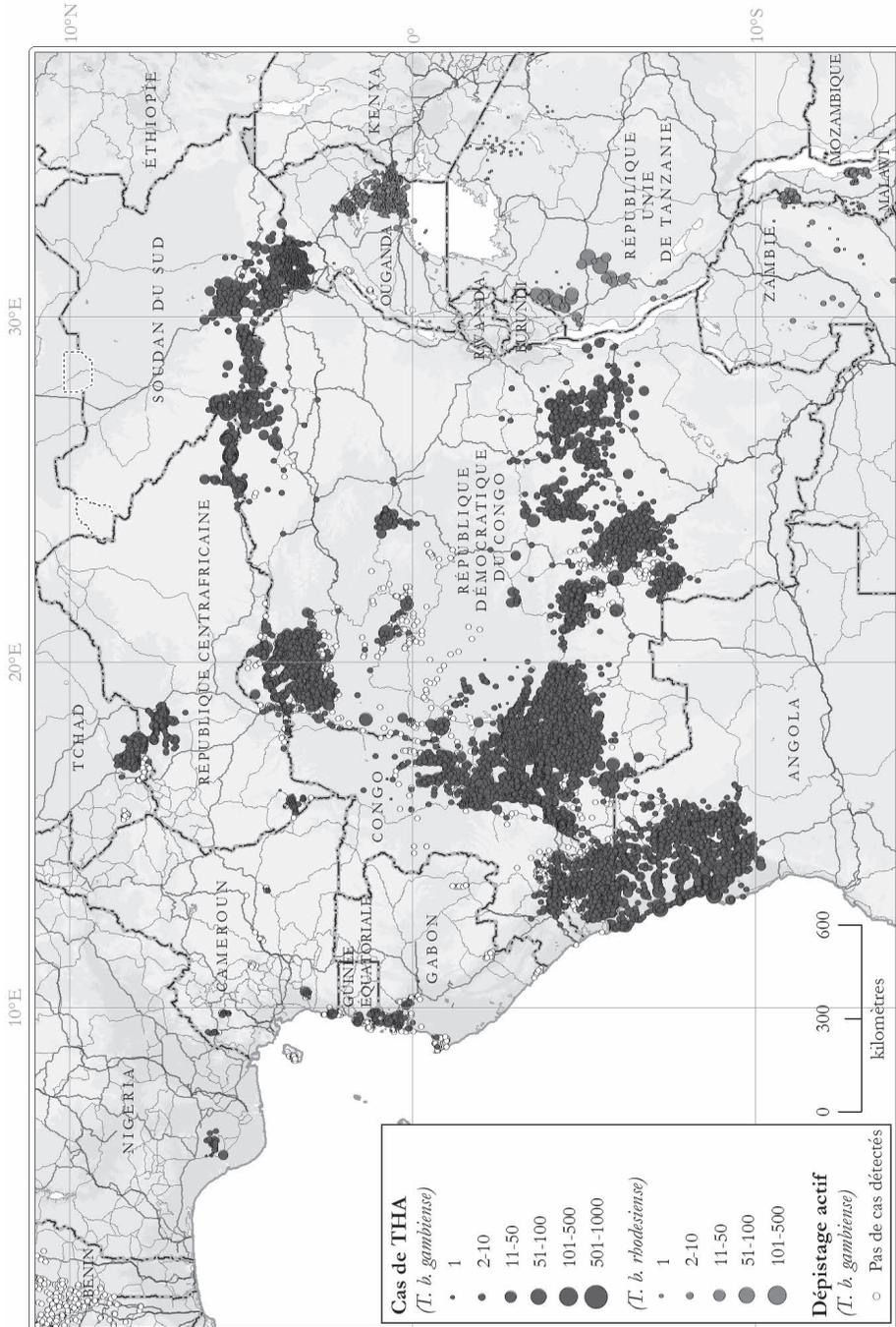
Bibliographie

1. Heisch RB, McMahon JP, Manson-Bahr PEC. The isolation of *Trypanosoma rhodesiense* from a bushbuck. *British Medical Journal*, 1958, 14:1203–1204.
2. Rickman LR et al. Human serum sensitivities of trypanozoon isolates from naturally infected hosts in the Luangwa Valley, Zambia. *East African Medical Journal*, 1991, 68:880–892.
3. Geigy R, Kauffmann M. Sleeping sickness survey in the Serengeti area (Tanzania) 1971. I. Examination of large mammals for trypanosomes. *Acta Tropica*, 1973, 30:12–23.
4. Gibson WC, Welde BT. Characterization of trypanozoon stocks from South Nyanza sleeping sickness focus in western Kenya. *Transactions of the Institute of British Geographers*, 1985, 79:671–676.
5. Njiru ZK et al. Detection of *Trypanosoma brucei rhodesiense* in animals from sleeping sickness foci in East Africa using the serum resistance associated (SRA) gene. *Acta Tropica*, 2004, 90:249–254.
6. Mulla AF, Rickman LR. How do African game animals control trypanosome infections. *Parasitology Today*, 1988, 4:352–354.
7. Dräger N, Mehlitz D. Investigations on the prevalence of trypanosome carriers and the antibody response in wildlife in Northern Botswana. *Tropenmedizin und Parasitologie*, 1978, 29:223–233. 1978
8. Allsopp R. The role of game animals in the maintenance of endemic and enzootic trypanosomiasis in the Lambwe Valley, South Nyanza District, Kenya. *Bulletin of the World Health Organization*, 1972, 47:735–746.
9. Robson J et al. The composition of the *Trypanosoma brucei* subgroup in nonhuman reservoirs in the Lambwe Valley, Kenya, with particular reference to the distribution of *T. rhodesiense*. *Bulletin of the World Health Organization*, 1972, 46:765–770.
10. Awan MA. Identification by the blood incubation infectivity test of *Trypanosoma brucei* subspecies isolated from game animals in the Luangwa Valley, Zambia. *Acta Tropica*, 1979, 36:343–347.
11. Dillmann JS, Townsend AJ. A trypanosomiasis survey of wild animals in the Luangwa Valley, Zambia. *Acta Tropica*, 1979, 36:349–356.
12. Kaare MT et al. Sleeping sickness—a re-emerging disease in the Serengeti? *Travel Medicine and Infectious Diseases*, 2007, 5:117–124.

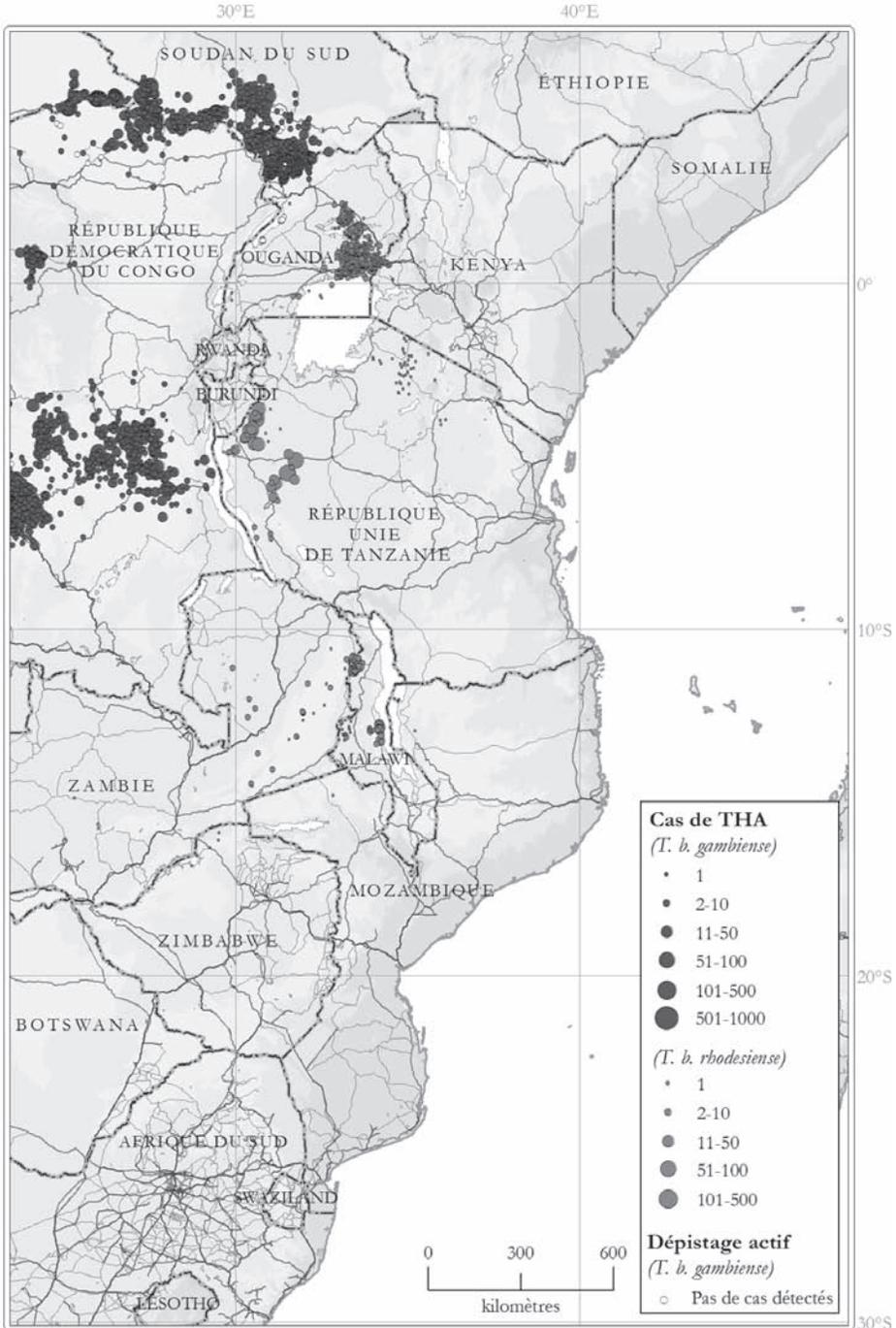
Annexe 2. Distribution de la trypanosomiase humaine africaine en Afrique de l'Ouest



Annexe 3. Distribution de la trypanosomiase humaine africaine en Afrique centrale



Annexe 4. Distribution de la trypanosomiase humaine africaine en Afrique de l'Est et du Sud-Est



Annexe 5. Cryostabilisation

Cryostabilisation des échantillons biologiques en vue de l'isolement du parasite

Pour isoler les trypanosomes présents chez les patients, la couche leuco-plaquettaire préparée à partir du sang ou le sédiment obtenu par centrifugation du liquide céphalorachidien (LCR) peuvent être conservés à basse température dans l'azote liquide en vue d'une inoculation ultérieure à des rongeurs sensibles. Pyana et al. (1) ont proposé un protocole pour isoler *Trypanosoma brucei gambiense* sur *Grammomys surdaster* et des souris immuno-déficientes. La base du milieu de congélation est un milieu pour la cryoconservation des spermatozoïdes de taureau qui existe dans le commerce. Pour préparer ce milieu de congélation, on mélange un volume de jaune d'œuf recueilli aseptiquement avec trois volumes de milieu pour spermatozoïdes de taureau et trois volumes de tampon isotonique phosphate-soluté salin-glucose (7,5 g/l de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,34 g/l de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 2,12 g/l de NaCl, 10 g/l de D-glucose, pH8). Ce mélange de milieu pour spermatozoïdes de taureau, de jaune d'œuf et de tampon phosphate peut être divisé en aliquotes de 2 ml et maintenu à l'état congelé à une température de -20°C jusqu'à utilisation. Pour la conservation à basse température des échantillons prélevés sur les patients, on ajoute 1,5 ml de sang hépariné ou de LCR dans des tubes à micro-centrifugation que l'on centrifuge pendant 5 min à 5200-7244 g. Une fois le sang débarrassé du plasma, on transvase 250 μl de la couche leuco-plaquettaire dans des tubes à congélation de 2 ml contenant 250 μl de milieu de congélation. Si l'on opère sur le LCR, il faut éliminer le surnageant et laisser environ 300 μl de sédiment dans le tube. Ce sédiment est mélangé avec 300 μl de milieu de congélation et on en transvase 500 μl dans des tubes à congélation de 2 ml. Après mélange des échantillons avec le milieu de congélation, on les congèle pendant 1h dans la phase gazeuse de l'azote liquide, après quoi ils sont immergés dans la phase liquide en attendant d'être utilisés.

Cryostabilisation du sang en vue de la conservation à long terme des souches parasitaires

Les souches de parasites peuvent être conservées à basse température dans l'azote liquide après adjonction de glycérol ou de diméthylsulfoxyde au sang ou au milieu de culture contenant les trypanosomes. Un volume de sang recueilli sur héparine ou acide éthylènediaminetétracétique (EDTA) ou un volume de milieu de culture est bien mélangé avec trois volumes d'un mélange à parts égales de glycérol de qualité pour analyses (environ 87 %) et de tampon phosphate-soluté salin-glucose (7,5 g/l de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,34 g/l de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 2,12 g/l de NaCl, 10 g/l de D-glucose, pH8) pour obtenir une concentration finale de glycérol d'environ 10 %. Le mélange de sang ou de milieu de culture avec le milieu de congélation est réparti en volumes de 0,5-1 ml dans des tubes à congélation étiquetés. Si l'on n'a pas de glycérol, on peut mélanger un volume de sang ou de milieu de culture avec trois volumes de diméthylsulfoxyde à 20 % (qualité pour analyses) et répartir le mélange dans des tubes à congélation étiquetés. Après avoir soigneusement bouché les tubes à congélation pour éviter toute entrée d'azote liquide,

on les refroidit à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ à raison de $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ par minute puis jusqu'à $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ à raison de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ par minute, après quoi les tubes sont placés dans l'azote liquide. Si l'on ne dispose pas d'un congélateur avec régulation de température, on pourra obtenir approximativement ces vitesses de refroidissement en maintenant les tubes pendant 1 h dans la phase gazeuse du récipient d'azote liquide, après quoi ils seront immergés dans la phase liquide.

Bibliographie

1. Pyana PP, et al. Isolation of *Trypanosoma brucei gambiense* from cured and relapsed sleeping sickness patients and adaptation to laboratory mice. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5(4):e1025.

Annexe 6. Pièges ou écrans utilisés pour diverses espèces de glossines

Piège biconique



Piège pyramidal



Piège Vavoua



Piège Lancien



Écran



Petit écran



Piège epsilon



Piège F3



Piège H



Piège NGU



Annexe 7. Mode opératoire pour la conservation d'échantillons de sang sur papier absorbant

Objet

Conservation des échantillons de sang sur papier-filtre en vue de les soumettre à des tests de diagnostic moléculaires ou sérologiques

Précautions

- **Sécurité** : Tous les échantillons de sang doivent être considérés comme des sources potentielles de contamination par le virus de l'hépatite ou le VIH. Il faut respecter les précautions universelles.
- **Éviter la contamination** : Toujours utiliser du matériel à usage unique et changer souvent de gants de protection.

Principe

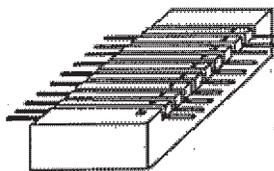
Laisser sécher le sang sur du papier absorbant permet de conserver durablement la qualité de l'ADN et des anticorps, aussi longtemps que le papier reste complètement sec.

Matériel

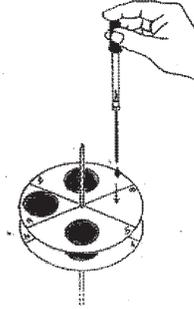
- disques de papier absorbant, Whatman® No 4, diamètre 9 cm
- gel de silice
- matériel pour le prélèvement du sang : tubes capillaires héparinés et lancettes pour prélèvement du bout du doigt (comme pour le test d'agglutination sur carte pour la trypanosomiase, le CATT)
- solution désinfectante (alcool à 75 % ou un produit similaire)
- ouate
- gants de latex
- récipient à déchets
- enveloppes pour emballer les filtres individuellement
- marqueur
- sacs en plastique

Mode opératoire

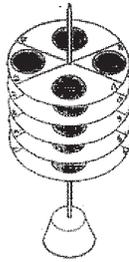
1. Prélever du sang au bout du doigt et remplir deux tubes capillaires héparinés par personne.



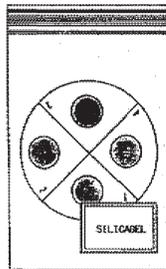
2. Inscrire le code d'identification de la personne sur un disque de papier absorbant et le monter sur une aiguille à ponction lombaire ou une aiguille de ce genre placée sur un support. Sans toucher le disque, déposer quatre gouttes de sang sur le papier. Placer un échantillon de sang par secteur du disque.



3. Laisser les disques de papier absorbant sécher à l'ombre en les protégeant des mouches et de la poussière, pendant au moins 1 h. **Ne pas les exposer directement à la lumière solaire.**



4. Insérer chaque disque de papier absorbant dans une enveloppe et la cacheter. Placer les enveloppes dans un sac de plastique (10 au maximum) et y ajouter des cristaux de gel de silice. Conserver de préférence au congélateur ou au réfrigérateur.



Notes

- Il est très important que le sang déposé sur le papier absorbant puisse sécher complètement et qu'il reste sec. Il faut donc ajouter suffisamment de gel de silice dans chaque sac de plastique et s'assurer que les sacs sont étanches à l'air.
- Les disques de papier absorbant contenant le sang doivent être séparés par des disques vierges pour éviter la contamination des échantillons.

Annexe 8. Conservation d'échantillons de sang dans du tampon AS1

Objet

Conservation des échantillons de sang dans du tampon AS1 en vue de l'extraction de l'ADN

Précautions

- **Sécurité:** Tous les échantillons de sang doivent être considérés comme des sources potentielles de contamination par le virus de l'hépatite ou le VIH. Il faut respecter les précautions universelles.
- **Éviter la contamination.** Les dispositifs de diagnostic moléculaire sont très sujets à la contamination. Toujours utiliser du matériel à usage unique et changer souvent de gants de protection.

Principe

Pour les tests de diagnostic moléculaire comme l'amplification en chaîne par la polymérase (PCR), il faut que l'échantillon soit recueilli de manière à éviter toute dégradation de l'ADN avant son extraction de l'échantillon. Mélanger à parts égales le sang avec le tampon AS1 permettra de bien préserver la qualité de l'ADN pendant 3 mois à température ambiante.

Matériel

- tampon AS1 (Qiagen), produit toxique
- matériel pour prélèvement de sang veineux
- seringue
- garrot
- solution désinfectante (alcool à 75 % ou un produit similaire)
- ouate
- gants de latex
- récipient à déchets
- boîte de 9 x 9 tubes de 2 ml
- microtubes de 2 ml avec bouchon à vis, contenant 0,5 ml de tampon AS1
- marqueur indélébile

Mode opératoire

Prélever du sang veineux et l'introduire dans un tube contenant du tampon AS1 jusqu'à une graduation (0,5 ml). **Ne pas déposer dans le tube plus de 0,5 ml de sang.**

Fermer le tube avec soin au moyen du bouchon à vis et bien mélanger le sang et le tampon AS1.

Étiqueter le tube avec le code d'identification de la personne et la date du prélèvement.

Si les gants ont été contaminés par du sang, en changer.

Les tubes peuvent être conservés pendant une durée maximale de 3 mois à la température ambiante, dans un local sec et à l'abri de la lumière. **Ne pas conserver au réfrigérateur ou au congélateur.**

Annexe 9. Préparation du tampon chlorhydrate de guanidine – acide éthylènediaminetétracétique (EDTA)

Objet

Préparation de 500 ml de tampon à pH8 constitué de guanidine-HCl à 6 mol/l et d'EDTA à 0,2 mol/l (tampon GE) en vue de l'extraction de l'ADN

Précautions

- **Sécurité:** le chlorhydrate de guanidine et l'hydroxyde de sodium sont des produits toxiques. Il faut éviter d'entrer en contact avec les réactifs ou de les inhaler.
- **Éviter la contamination.** Les dispositifs de diagnostic moléculaire sont très sujets à la contamination. Toujours utiliser du matériel à usage unique ainsi que des réactifs et de l'eau de qualité pour biologie moléculaire. Utiliser des gants de protection.

Principe

Pour les tests de diagnostic moléculaire comme l'amplification en chaîne par la polymérase (PCR) ou autres, il faut que l'échantillon soit recueilli de manière à éviter toute dégradation de l'ADN avant son extraction de l'échantillon. Mélanger à parts égales le sang avec le tampon GE permettra de bien préserver la qualité de l'ADN pendant plusieurs mois au réfrigérateur (4-8°C).

Réactifs et matériel

- chlorhydrate de guanidine (Sigma G3272 ; qualité pour biologie moléculaire), produit toxique
- EDTA. H₂O (Sigma E5134, qualité pour biologie moléculaire)
- NaOH, solution à 10 mol/l, produit toxique
- eau (qualité pour biologie moléculaire)

Mode opératoire

Dans un erlenmeyer de 500 ml, dissoudre 285 g de chlorhydrate de guanidine dans 250 ml d'eau en agitant (il faut 1 h à 1,5 h pour dissoudre le chlorhydrate de guanidine).

Préparer une solution d'EDTA à 0,5 mol/l à pH 8 en procédant comme suit : dissoudre 186 g d'EDTA. H₂O dans 800 ml d'eau ; ajouter goutte à goutte la solution de NaOH à 10 mol/l jusqu'à obtention d'un pH de 8 (il faut de 10 à 15 ml de soude ; la solution doit devenir limpide aux environs de pH 5-6) ; compléter à 1000 ml avec de l'eau.

Préparer le tampon à pH 8,0 constitué de chlorhydrate de guanidine à 6 mol/l et d'EDTA à 0,2 mol/l (tampon GE) en procédant comme suit : dans l'erlenmeyer de 500 ml contenant les 250 ml de solution de chlorhydrate de guanidine déjà préparés, ajouter 200 ml de solution d'EDTA à 0,5 mol/l à pH8 et compléter à 500 ml avec de l'eau.

Conserver le tampon GE pendant 4 mois au maximum à la température ambiante. Au-delà de cette période, il y aura précipitation irréversible de sels de guanidine.

Annexe 10. Mode opératoire pour la conservation d'échantillons de sang dans un tampon chlorhydrate de guanidine- acide éthylènediaminetétracétique (EDTA)

Objet

Conservation des échantillons de sang dans un tampon chlorhydrate de guanidine- EDTA (tampon GE) en vue de l'extraction de l'ADN.

Précautions

- **Sécurité:** Tous les échantillons de sang doivent être considérés comme des sources potentielles de contamination par le virus de l'hépatite ou le VIH. Il faut respecter les précautions universelles.
- **Éviter la contamination.** Les dispositifs de diagnostic moléculaire sont très sujets à la contamination. Toujours utiliser du matériel à usage unique et changer souvent de gants de protection.

Principe

Pour les tests de diagnostic moléculaire comme l'amplification en chaîne par la polymérase (PCR) ou autres, il faut que l'échantillon soit recueilli de manière à éviter toute dégradation de l'ADN avant son extraction de l'échantillon.

Mélanger à parts égales le sang avec le tampon GE permettra de bien préserver la qualité de l'ADN pendant plusieurs mois au réfrigérateur (4–8 °C).

Réactifs et matériel

- tampon GE préparé selon le mode opératoire (Annexe 9), produit toxique
- matériel pour prélèvement de sang veineux
- seringue
- garrot
- solution désinfectante (alcool à 75 % ou un produit similaire)
- ouate
- gants de latex
- récipient à déchets
- boîte de 9 x 9 tubes de 2 ml
- microtubes de 2 ml avec bouchon à vis, contenant 0,5 ml de tampon GE
- marqueur

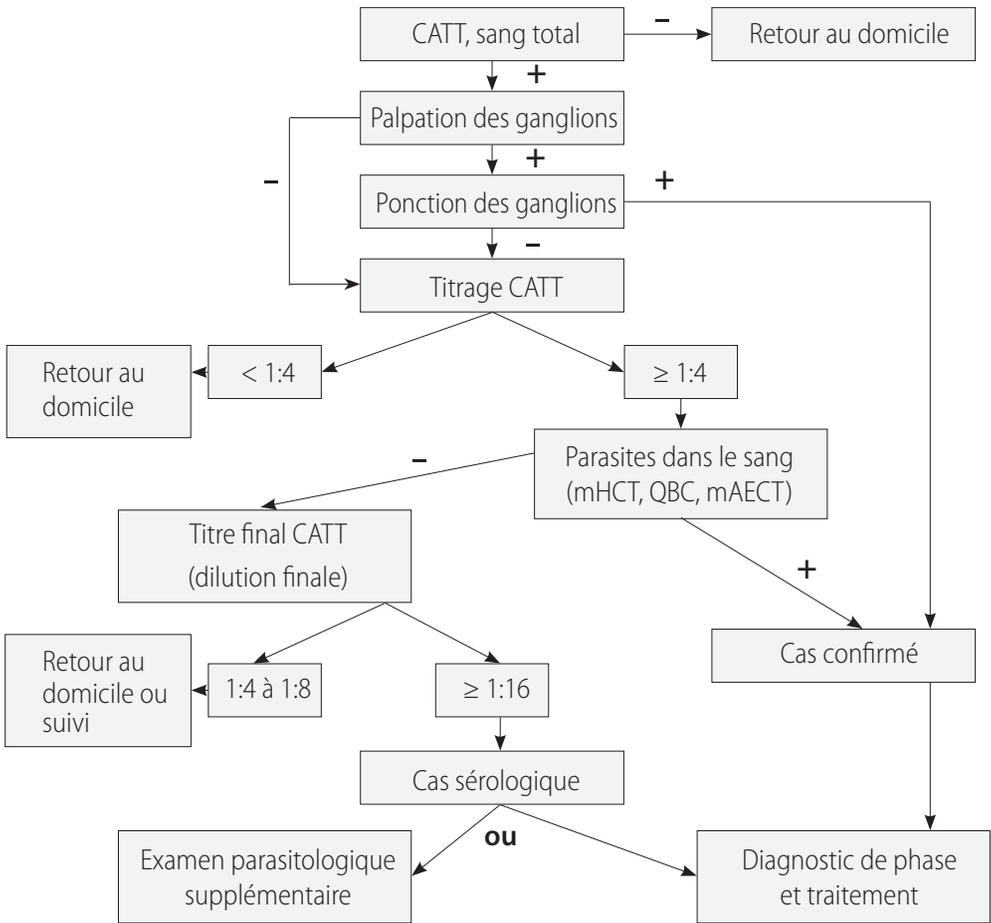
Mode opératoire

Prélever du sang veineux et l'introduire dans un tube contenant du tampon GE jusqu'à une graduation (0,5 ml). **Ne pas déposer dans le tube plus de 0,5 ml de sang.**

Fermer soigneusement le tube avec le bouchon à vis et bien mélanger le sang et le tampon GE. Étiqueter le tube, indiquer le code d'identification de la personne et la date du prélèvement. Si les gants ont été contaminés par du sang, en changer.

Les tubes peuvent être conservés plusieurs mois au réfrigérateur avant extraction de l'ADN.

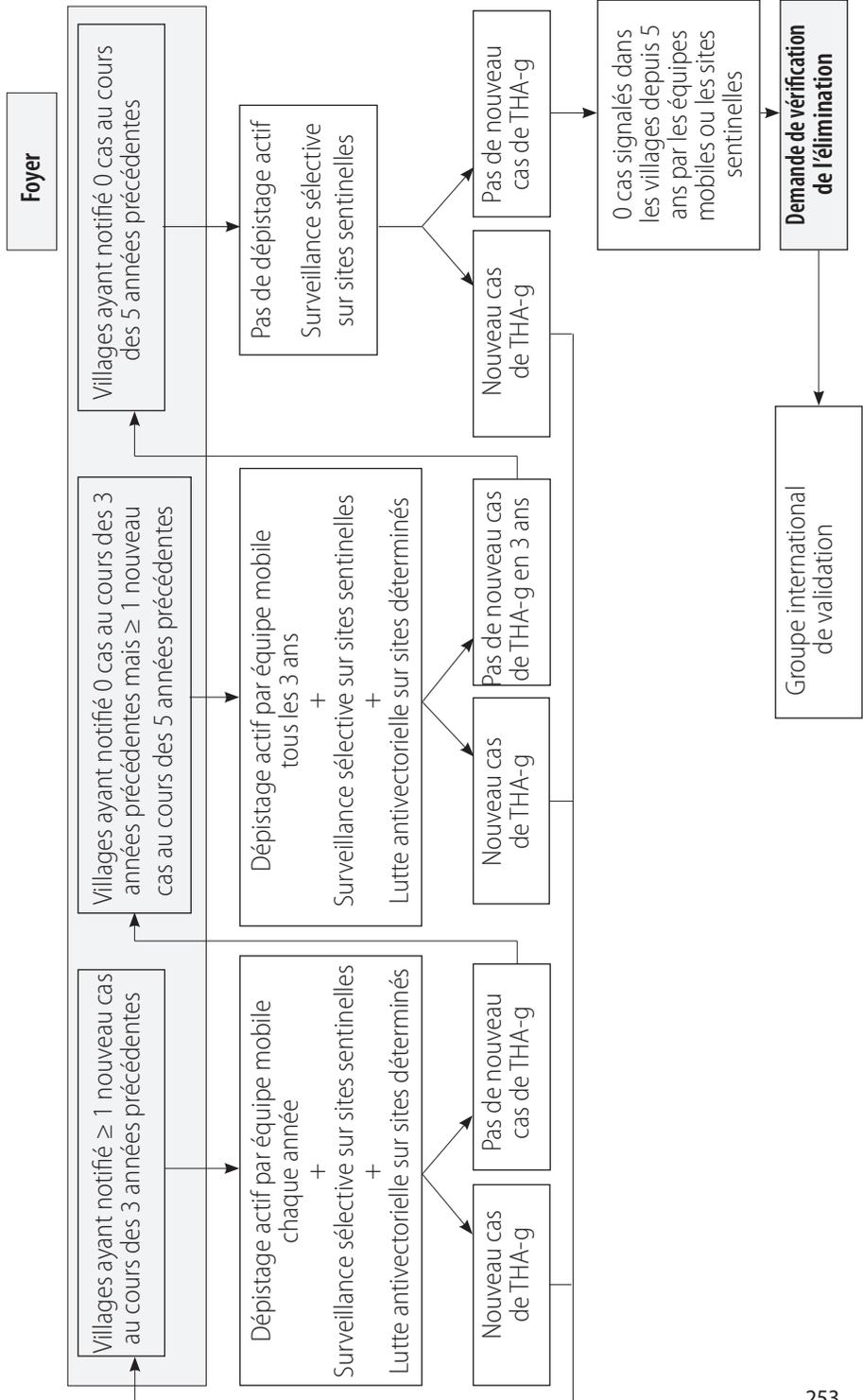
Annexe 11. Exemple d'un algorithme de terrain pour le diagnostic de l'infection à *Trypanosoma brucei gambiense*



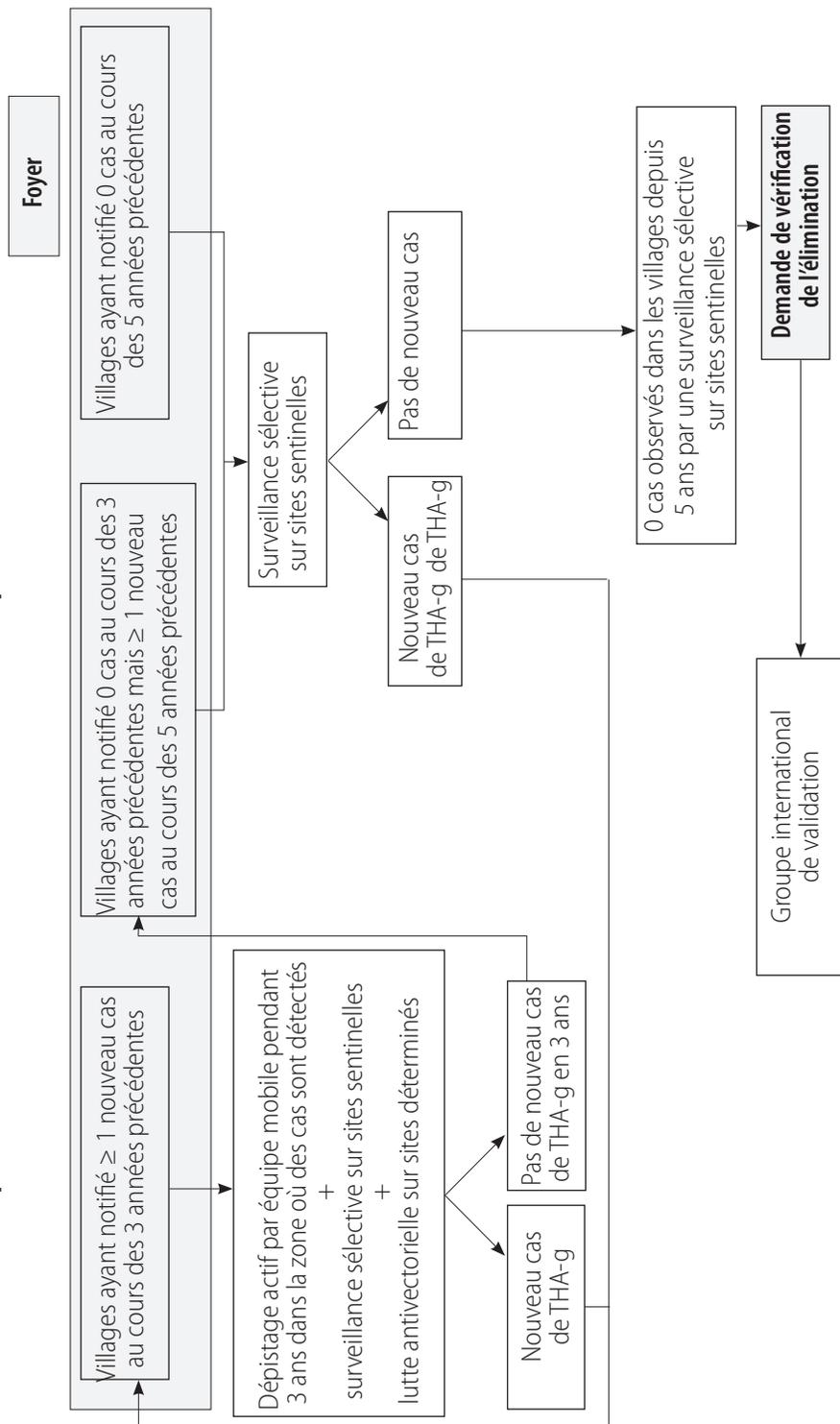
Source: Simarro P, Louis FJ, Jannin J. Sleeping sickness, forgotten illness: what are the consequences in the field? *Médecine Tropicale*, 2003, 63:231-235.

CATT, test d'agglutination sur carte pour la trypanosomiase; mAECT, mini-colonne échangeuse d'anions ; mHCT, centrifugation en tubes à microhématocrite; QBC, technique de la couche leuco-plaquettaire

Annexe 12. Stratégie pour l'élimination de la trypanosomiase humaine africaine à *T.b.gambiense* (THA-g) dans des foyers où la transmission est modérée à élevée (incidence annuelle > 1 cas pour 10 000 habitants au cours des 5 années précédentes)



Annexe 13. Stratégie pour l'élimination de la trypanosomiase humaine africaine à *T.b.gambiense* (THA-g) dans des foyers à faible transmission (incidence annuelle > 1 cas pour 1 000 000 habitants et < 1 cas pour 10 000 habitants au cours des 5 années précédentes)



Annexe 14. Stratégie pour l'élimination de la trypanosomiase humaine africaine à *T.b.gambiense* (THA-g) dans les foyers où aucun cas n'a été notifié depuis 5 ans

