

LES TRYPANOSOMOSES HUMAINES ET ANIMALES AFRICAINES : UNE APPROCHE « ONE HEALTH » PAR EXCELLENCE

HUMAN AND ANIMAL AFRICAN TRYPANOSOMOSES: AN OBVIOUS « ONE HEALTH » APPROACH

Marc DESQUESNES^{1,2} Philippe SOLANO³, Geoffrey GIMONNEAU^{2,4}, Vincent JAMONNEAU³, Jean-Mathieu BART³,
Bruno BUCHETON³, Sophie THEVENON^{2,5} et David BERTHIER^{2,5}

(Communication le 24 mars 2022, manuscrit accepté le 22 juin 2022)

RÉSUMÉ

Les trypanosomoses humaines et animales africaines (THA & TAA) sont dues à des parasites du genre *Trypanosoma* vivant dans le sang, la lymphe ou le système nerveux de leurs hôtes. Ils sont transmis principalement par les glossines (mouches tsé-tsé). Le *nagana* (TAA) est une maladie animale due à un complexe d'espèces : *T. vivax*, *T. congolense* et *T. brucei*. La maladie du sommeil (HAT) est due à *T. b. gambiense* (forme chronique, Afrique de l'Ouest et du centre) et *T. b. rhodesiense* (forme aiguë, Afrique de l'Est et Australe). Les glossines, vecteurs cycliques des trypanosomes, sont un maillon déterminant dans la transmission, la maintenance et le contrôle de ces maladies. Les particularités de leur physiologie, écologie, et du développement cyclique des trypanosomes, conditionnent une épidémiologie complexe. L'existence conjointe de plusieurs espèces de trypanosomes, dans de nombreux hôtes et réservoirs, disposant de plusieurs modes de transmission (cyclique, mécanique, par voie orale, verticale, vénérienne, iatrogénique), conditionne des systèmes épidémiologiques très divers parfois concomitants. Le contrôle conjoint de la TAA et de la THA s'impose par excellence sous une approche « One Health » (OH), mais cette dernière n'est pas toujours possible, en particulier en cas d'impact sanitaire discordant chez l'homme et l'animal.

Mots-Clés : complexe d'espèces, *Glossina*, vecteurs cycliques, réservoir, contrôle, élimination.

ABSTRACT

Human and Animal African trypanosomoses (HAT & AAT) are due to parasites of the genus Trypanosoma living in the blood, lymph, or nervous system of their hosts. They are principally transmitted by tsetse flies (Glossina). Nagana (AAT) is a complex disease due to T. vivax, T. congolense and T. brucei. Sleeping-sickness (HAT) is due to T. b. gambiense (chronic form, West and Central Africa) and T. b. rhodesiense (acute form, East and Austral Africa). Tsetse flies, the cyclical vectors of trypanosomes, are a key-element in transmission, maintenance, and control of these diseases. Peculiar physiology, ecology, and cyclical development of trypanosomes, determine a complex epidemiology. Co-existence of several Trypanosoma species and sub-species, amongst numerous hosts and reservoirs, with several modes of transmission (cyclical, mechanical, per oral, venereal, sexual, iatrogenic), determine diverse epidemiological systems sometime co-existing. Joint control of HAT and AAT under "One Health" approach is obvious, but not always possible, particularly when sanitary impact is discording in humans and animals.

Keywords: species-complex, *Glossina*, cyclical vectors, reservoir, control, elimination.

1- CIRAD, UMR INTERTRYP, 23 chemin des Capelles 31000 Toulouse, France.

Courriel : marc.desquesnes@cirad.fr

2- INTERTRYP, Univ Montpellier, CIRAD, IRD, Montpellier, France.

3- IRD, INTERTRYP, Univ Montpellier, CIRAD, IRD, Montpellier, France.

4- CIRAD, UMR INTERTRYP, Dakar, Sénégal.

5- CIRAD, UMR INTERTRYP, F-34398 Montpellier, France

INTRODUCTION

Les trypanosomoses africaines sont des maladies dues à des parasites principalement sanguins, de la famille des *Trypanosomatidae*, du genre *Trypanosoma*, appartenant à la section des Salivaria (développement cyclique du parasite dans la partie antérieure de l'appareil digestif de l'insecte vecteur) (Hoare 1972), et dont les sous-genres les plus importants médicalement sont *Duttonella* (avec pour principale espèce *Trypanosoma vivax*), *Nannomonas* (*Trypanosoma congolense* et *Trypanosoma simiae*) et *Trypanozoon* (*Trypanosoma brucei* spp, *Trypanosoma evansi*, *Trypanosoma equiperdum*). Leur distribution géographique en Afrique est principalement liée à leur mode de transmission, assuré pour certains d'entre eux exclusivement par les glossines, et pour d'autre non (Figure 1) (Desquesnes et al. 2022). Ils sont responsables de quatre maladies, simples ou complexes ici rappelées. Le « *nagana* » est une maladie animale due au complexe *T. vivax*, *T. brucei*, *T. congolense* et *T. simiae*. Il est responsable annuellement de plus de 3 millions de morts chez les bovins, avec un impact économique estimé à plus de 2 milliards d'euros pour les seuls bovins, et plus du double si l'on considère l'ensemble de l'élevage (Büscher et al. 2018, Abro et al. 2021). Le « *suma* » est une maladie animale due à *T. evansi* ; son impact économique n'a pas été récemment évalué mais serait équivalent à celui du *nagana* étant donné sa très large distribution géogra-

phique et ses impacts médicaux très élevés chez les dromadaires et les chevaux (Desquesnes et al. 2013). La « *dourine* » est une maladie des équidés due à *Trypanosoma equiperdum*, qui représente surtout un obstacle à l'élevage et la circulation des chevaux. Enfin, la « *maladie du sommeil* », également appelée « *Trypanosomose Humaine Africaine* » (THA), est due à deux sous espèces de *T. brucei* : *T. b. gambiense* en Afrique de l'Ouest et Centrale, qui est une maladie chronique, et *T. b. rhodesiense* en Afrique de l'Est et Australe, d'évolution beaucoup plus fulgurante (Xong et al. 1998, Uzureau et al. 2013, Buscher et al. 2017, Juban et al. 2021). Les deux maladies sont généralement mortelles sans traitement. Après avoir décimé les populations du bassin du Congo au XX^e siècle, un ensemble de facteurs combinant le changement global et une action coordonnée de lutte dans les principaux pays endémiques, a permis de réduire considérablement son impact et d'entrevoir son élimination. En 2020, moins de 600 cas de THA à *T. b. gambiense* ont été rapportés dans le monde (Franco et al. 2022), rendant réaliste l'objectif de la feuille de route OMS 2021-2030 « d'élimination avec interruption de la transmission » en 2030. La THA à *T. b. rhodesiense* bien que rapportant moins de cas, est ciblée pour être sous le seuil « d'élimination comme problème de santé publique », cet objectif plus modeste est dû à ses réservoirs animaux domestiques et sauvages par définition difficile voire impossible à traiter.

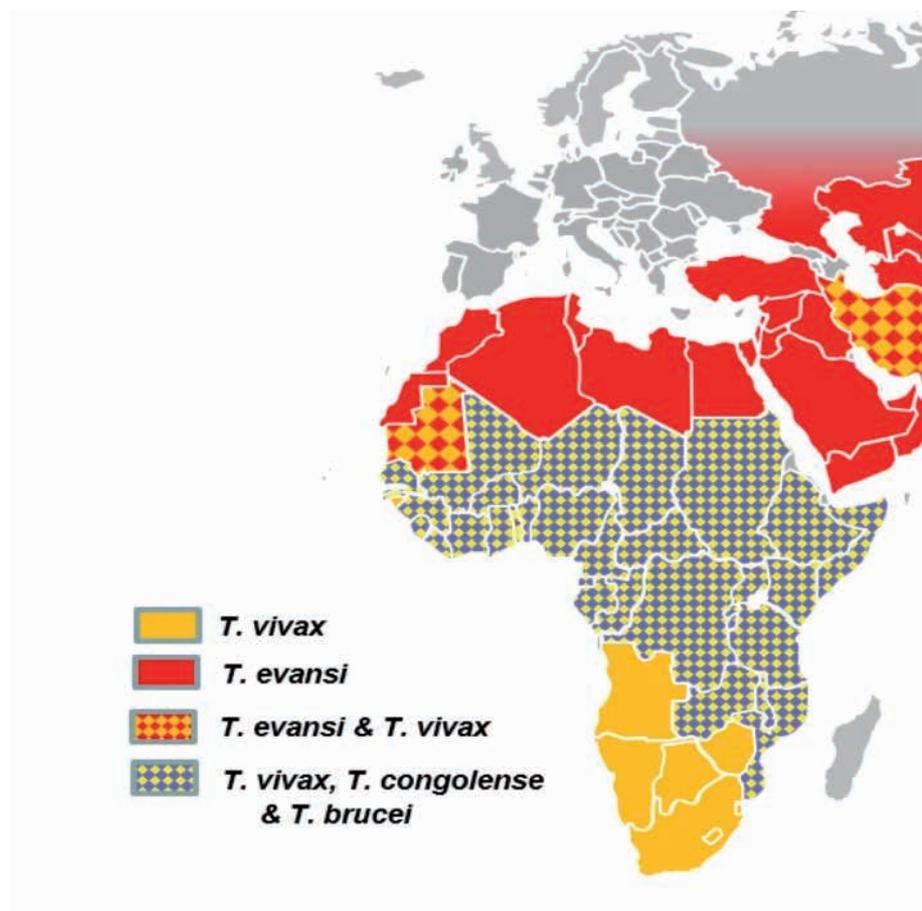


Figure 1 : Distribution géographique des principaux *Trypanosoma* spp pathogènes en Afrique (d'après Desquesnes et al. 2022).

Le *nagana* et la maladie du sommeil ont, de longue date, été un sujet d'importance majeure pour de nombreux instituts de recherche tropicaux, tels que l'Institut d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux (IEMVPT) et l'Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer (ORSTOM), respectivement, incorporé dans le CIRAD, et devenu l'IRD, et les nombreux instituts partenaires avec lesquels ils coopèrent en zones tropicales. Leurs travaux ont toujours été menés dans des cadres communs animal/homme, avant même l'émergence du concept « *One health* » (OH), puisque l'impact de la maladie s'exerce sur les animaux d'élevage et sur les hommes qui les élèvent, et puisque les agents pathogènes disposent de réservoirs, domestique et sauvage, et de vecteurs communs. Les travaux menés par ces instituts, qui ont contribué aux progrès des connaissances et à un meilleur contrôle du *nagana* et de la maladie du sommeil, sont brièvement rappelés à l'Annexe 1.

TRANSMISSION ET PATHOGÉNICITÉ

Les trypanosomes pathogènes d'origine africaine sont transmis par des mouches hématophages et sont capables d'infecter la plupart des mammifères et quelques reptiles. Quoique par un mécanisme non élucidé, le buffle africain, *Syncerus caffer*, ainsi que plusieurs antilopes, notamment, sont considérés comme trypanorésistants ou trypanotolérants, et possiblement réservoirs des trypanosomes africains (Kasozi *et al.* 2021).

Les trypanosomes animaux d'origine africaine sont principalement des parasites du sang et de la lymphe, où ils se multiplient et exercent leur pouvoir pathogène responsable de fièvre, anémie, lymphadénies, œdèmes, amaigrissements, avortements etc., pouvant évoluer vers : la guérison, le portage inapparent, passer à l'état chronique puis guérir, ou aboutir à une émaciation fatale, ou enfin, engendrer la mort dans une évolution aiguë incontrôlable (Hoare 1972). Outre ces évolutions sanguines classiques, les espèces du sous-genre Trypanozoon ont la capacité d'envahir le système nerveux et d'engendrer des symptômes allant de la parésie (*surra*) aux troubles de l'attention et du sommeil (maladie du sommeil), et jusqu'à la mort (maladie du sommeil, *surra*, dourine). Il faut enfin noter la présence possible de trypanosomes dans d'autres tissus, comme la peau, qui a longtemps été négligée et dont l'importance épidémiologique mérite d'être étudiée (Capewell *et al.* 2016).

Les trypanosomes africains responsables du *nagana* et de la maladie du sommeil sont principalement transmis cycliquement par les glossines, ou mouches tsé-tsé, certains trypanosomes peuvent également être transmis mécaniquement par l'ensemble des mouches hématophages (glossines, tabanides, stomoxes, hippobosques). C'est ainsi que *T. vivax* est parvenu à s'implanter en dehors de la zone à glossines en Afrique, au sud comme au nord, mais également en Amérique Latine, au cours des importations d'animaux réalisées par les conquistadores (Hoare 1972).

Deux sous espèces de *T. brucei*, ayant perdu une partie de leur matériel génétique nécessaire à l'accomplissement du cycle parasitaire chez le vecteur, se distinguent par leur mode de transmission, mécanique (*T. brucei evansi*, historiquement

appelé *T. evansi*) ou vénérienne (*T. brucei equiperdum* ou *T. equiperdum*) (Wei *et al.* 2011). L'espèce *T. evansi*, premier trypanosome africain identifié en 1880 par G. Evans, est presque exclusivement transmise par les vecteurs mécaniques chez le bétail, mais peut également se transmettre par voie orale chez les carnivores, du fait de sa capacité (comme tous les membres du sous-genre Trypanozoon) à traverser les épithéliums (Desquesnes *et al.* 2013). Ces modes de transmission expliquent la présence de *T. evansi* en Afrique en dehors de la zone à glossines vers le nord, mais aussi, continûment, vers l'Arabie, l'Asie et jusqu'en Asie du sud Est. Comme *T. vivax*, il a été introduit par les conquistadores en Amérique Latine, où il a notamment bénéficié d'un nouveau vecteur biologique à contamination par voie orale, le vampire (*Desmodus rotundus*) (Hoare 1965). Ces modes de transmission, et une très large gamme d'hôtes domestiques et sauvages, ont donné au *surra* la plus vaste distribution géographique de tous les trypanosomes d'origine africaine. Sa capacité d'extension est encore bien réelle comme l'ont montré deux récentes incursions en Espagne et en France (Gutierrez *et al.* 2010).

Le cas de *T. equiperdum* est exceptionnel, puisque, des suites d'un tropisme tissulaire particulier pour l'appareil génital, il est principalement transmis sexuellement (comme peuvent l'être occasionnellement tous les Trypanozoon), et a ainsi vu sa transmission limitée aux équidés. Mis à part quelques secteurs où il est enzootique, comme en Ethiopie, *T. equiperdum* possède une distribution géographique mal déterminée et plus aléatoire, notamment en liaison avec les mouvements internationaux des équidés et une expression clinique parfois peu visible.

Fruit d'une sélection très ancienne, l'espèce humaine possède une protéine sérique ayant une action lytique sur la majorité des trypanosomes africains (Apolipoprotéine L-1 ou APOL1), qui la rend résistante aux infections par des trypanosomes dits « des animaux » (Thomson & Finkelstein 2015). Contournant cette protection sérique, deux sous-espèces de trypanosomes du sous-genre Trypanozoon, dérivées de *T. brucei*, sont toutefois capables d'infecter les humains : *T. brucei gambiense*, (forme chronique de la maladie du sommeil, présente en Afrique de l'Ouest et du centre), et *T. b. rhodesiense* (forme aiguë, rapidement mortelle, en Afrique de l'Est) (Capewell *et al.* 2013, Juban *et al.* 2021). Ces parasites sont, par ailleurs, toujours capables d'infecter les animaux qui constituent des réservoirs potentiels connus, pour la forme aiguë (bovins et antilopes, notamment le guib harnaché, *Tragelaphus scriptus* et le bubale, *Alcelaphus buselaphus*), ou suspectés, pour la forme chronique, en particulier le porc (Büscher *et al.* 2018, Kasozi *et al.* 2021, Traore *et al.* 2021). Les autres trypanosomes animaux ne sont responsables que de très occasionnelles infections humaines, rarissimes avec *T. vivax*, *T. congolense*, *T. brucei* et rares mais constamment rapportées pour *T. evansi*, en particulier en Inde et en Asie du Sud-Est (Truc *et al.* 2013, Van Vinh Chau *et al.* 2016).

Enfin, le cas particulier des infections atypiques de l'homme par les trypanosomes des animaux doit être mentionné. Pour favoriser l'étude de ces cas rares, sous l'égide de l'OMS, la FAO et l'OIE, le CIRAD et l'IRD ont mis en place un réseau d'information sur ces trypanosomoses (*Network on Atypical Human*

Infections by Animal Trypanosomes [NAHIAT]), qui vise à informer, recenser, favoriser la détection et conseiller la prise en charge de ces infections, négligées parmi les négligées, car demeurant très souvent non détectées (Truc *et al.* 2013). Ainsi, les infections humaines à *T. lewisi* (un commensal du rat qui est parfois trouvé dans l'espèce humaine, principalement chez des enfants) et à *T. evansi*, en particulier en Inde et en Asie du Sud-Est (Powar *et al.* 2006, Van Vinh Chau *et al.* 2016) sont dorénavant compilées par ce réseau. Si, dans les très rares cas de personnes susceptibles, les infections à *T. evansi* présentent des évolutions comparables à celle de la maladie du sommeil, les cas d'infections à *T. lewisi* semblent le plus souvent d'évolution spontanément favorable.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Le diagnostic, par observation microscopique des trypanosomes ou par détection moléculaire de l'ADN parasitaire via la PCR, est peu performant. En effet, la présence des parasites est inconsistante dans le sang (ou la lymphe), où ils sont parfois indétectables du fait d'une faible parasitémie, voire totalement absents, soit du fait d'une localisation extravasculaire (Desquesnes *et al.* 2017), soit encore à la suite de leur passage au travers de la barrière hémato-méningée et leur invasion du système nerveux central (liquide céphalo-rachidien [LCR]) ou du derme (Capewell *et al.* 2016). Chez l'homme, la détection de la phase nerveuse nécessite un prélèvement de LCR qui n'est pas toujours aisée ni sans risque (Jamonneau *et al.* 2003). Chez l'animal elle est rarement utilisée mais serait utile au diagnostic des phases nerveuses notamment du *surra*, de la dourine ou du *nagana*, lorsque *T. brucei* est impliqué. Le diagnostic sérologique des trypanosomoses, par IFAT (*Immuno-Fluorescence Antibody Test*), ELISA (*Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*), test de trypanolyse (TL), ou test d'agglutination sur carte (CATT /*T. brucei gambiense* et CATT /*T. evansi*), n'apporte pas de certitude sur l'infection ; il peut signaler une infection passée ou présente sans pouvoir la confirmer ; en outre il n'est pas spécifique d'espèces (Desquesnes *et al.* 2022). Finalement, la détection du portage actif des parasites est aisée, même si elle reste peu sensible, dans les cas du *nagana* et du *surra* qui sont des parasites principalement sanguins. En revanche, la détection d'infections actives est beaucoup plus difficile dans les cas de la dourine et de la maladie du sommeil, étant donné leurs affinités extra-sanguines. Dans le cas particulier du *surra*, la détection du parasite durant la phase sanguine est voisine de celle du *nagana*, mais il a été décrit des refuges extravasculaires comme les articulations, l'humeur aqueuse de l'œil, ou encore le liquide céphalo-rachidien, qui rendent le diagnostic plus délicat (Desquesnes *et al.* 2022).

Le traitement du *nagana* à l'aide d'un trypanocide curatif, l'acéturate de diminazène (AD), est parfois satisfaisant d'un point de vue clinique, mais ses effets sur les parasites sont inconstants, laissant souvent des infections chroniques ou inapparentes (Richards *et al.* 2021). Un trypanocide à la fois curatif et préventif, le chlorure d'isométramidium (ISMC), est utilisé pour le traitement, ou pour une protection saisonnière, notamment lors de transhumance du bétail depuis les zones semi-arides non-infestées par les glossines vers le réservoir

alimentaire plus humide et humique que constitue au sud, une zone infestée de vecteurs cycliques. Ces produits, qui existent depuis très longtemps, ont perdu de leur efficacité avec le temps et du fait de mauvaises pratiques ou de qualité déficiente (accidentelle ou frauduleuse), qui conduisent au développement d'une chimiorésistance qui tend à se généraliser (Giordani *et al.* 2016, Bengaly *et al.* 2018).

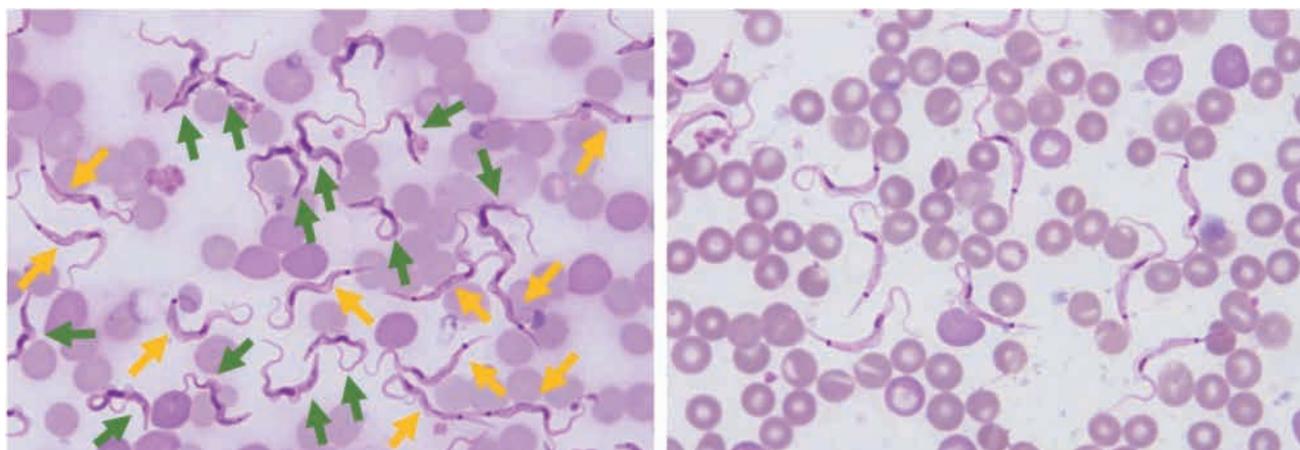
Le traitement du *surra* peut être effectué à l'aide des mêmes trypanocides, mais ils sont peu efficaces sur les espèces du sous-genre *Trypanozoon*, et, les animaux les plus sensibles à l'infection par *T. evansi* (dromadaires, chevaux et chiens) sont également les plus sensibles aux effets toxiques de ces médicaments, en particulier de l'acéturate de diminazène, ce qui en limite grandement son usage (Homeida *et al.* 1981). Deux autres produits sont efficaces contre le *surra* chez le cheval : le dichlorhydrate de mélarsomine (le plus récent des trypanocides, mis sur le marché en 1985), et l'association des chlorure et sulfate de quinapyramine. Ce dernier présente l'avantage d'être à la fois curatif et préventif, ce qui permet l'épuisement des parasites stockés dans des refuges extravasculaires, et évite ainsi les récurrences cliniques tardives qui sont fréquemment observées chez le cheval et le dromadaire (Desquesnes *et al.* 2013). Dans tous les cas, ces traitements sont efficaces pendant la phase sanguine de l'infection mais ne le sont pas lors de la phase nerveuse, car ils sont incapables de passer la barrière hémato-méningée. Il n'existe à ce jour aucun traitement efficace pour cette phase, principalement observée chez le dromadaire, le cheval ou le chien, et aux conséquences toujours fatales.

Le traitement de la dourine à l'aide des mêmes médicaments trypanocides, est peu efficace (Hebert *et al.* 2018) et déconseillé au profit d'une prophylaxie sanitaire pure et extinctive.

Les traitements de la *trypanosomose* humaine sont de deux types, visant la phase sanguine ou la phase nerveuse ; le traitement de la phase sanguine (pentamidine pour *T. b. gambiense*, suramine pour *T. b. rhodesiense*) est théoriquement efficace, en particulier quand la maladie est détectée précocement à l'occasion de prospections médicales actives. En revanche, si le diagnostic est trop tardif et que le parasite a envahi le système nerveux, le résultat est beaucoup moins robuste et peu même être aléatoire. Dans le cas de la *trypanosomose* due à *T. b. gambiense*, la phase chronique est longue et la détection de l'infection difficile ; elle nécessite une surveillance par dépistage systématique des populations (Ndung'u *et al.* 2020) en complément d'un système efficace de surveillance dite « passive » dans les systèmes de santé périphériques des pays endémiques (Camara *et al.* 2021, Kone *et al.* 2021). Lorsque l'infection nerveuse est enfin diagnostiquée, le traitement est très délicat du fait de la toxicité des produits trypanocides capables d'atteindre le parasite dans le système nerveux (mélarsoprol utilisé longtemps pour la THA à *T. b. gambiense*). Toutefois, de nouvelles générations de trypanocides ont vu le jour récemment. Depuis quelques années, la combinaison NECT (nifurtimox et eflornithine) a été très utilisée, car elle est moins toxique et dangereuse pour le malade, mais elle nécessite toujours une hospitalisation et un nombre important de perfusions ce qui limite son application. Plus récemment, un progrès significatif a été la mise au point du fexinidazole, qui traite simultanément les deux phases de la maladie en

traitement oral (Kande Betu Ku Mesu *et al.* 2021). Les limites de son utilisation sont la nécessité de prendre un repas en même temps que le traitement, la durée et l'observance, ainsi que le fait qu'il ne puisse pas être administré aux malades de seconde phase tardive qui présentent un trop grand nombre de cellules dans le LCR. Mais le médicament qui devrait révolutionner le traitement de la maladie du sommeil est sans doute l'acoziborole (également connu sous le nom d'oxaborole SCYX-7158), qui permet un traitement oral en dose unique ; actuellement en cours d'essai clinique en Guinée et RDC (Nare *et al.* 2010, Dickie *et al.* 2020), il est attendu d'ici 2023-2024. Accessoire-

ment, le fexinidazole a été évalué en infection expérimentale chez des rats, et s'est avéré très efficace contre *T. evansi* (Desquesnes *et al.* 2016); si la molécule est rendue disponible pour un usage animal, elle pourra s'avérer très utile. Ainsi, dans un protocole d'infection mixte à *T. evansi* et *T. lewisi*, un traitement par une dose orale de fexinidazole a permis l'élimination immédiate de *T. evansi* tandis que l'infection à *T. lewisi* est demeurée inchangée (Figure 2), montrant au passage autant l'efficacité du produit sur *T. evansi* que son inefficacité sur *T. lewisi* (Desquesnes *et al.* 2016).



Légende : à gauche flèches vertes : *T. evansi*, flèches oranges : *T. lewisi* ; à droite seul *T. lewisi* est encore présent

Figure 2 : Frottis colorés du sang d'un rat infecté expérimentalement par *T. evansi* et *T. lewisi* un jour avant (à gauche) et un jour après (à droite) avoir reçu une dose orale de fexinidazole (crédit M. Desquesnes)

CONTRÔLE DE LA TRANSMISSION

Le *nagana* étant principalement transmis par les glossines, outre l'application de traitements trypanocides, et leurs limites précédemment rappelées, le contrôle de sa transmission, comme celui de la maladie du sommeil, procède du contrôle de leurs vecteurs, les glossines. Bien que leur affinité pour l'homme ou l'animal puisse être plus ou moins marquée selon les espèces, le contrôle des glossines dans son ensemble, apparaît comme la réponse la mieux adaptée à la maîtrise de cette maladie commune à l'homme et aux animaux, surtout lorsqu'elle est combinée aux activités de diagnostic et traitement, pour la THA comme pour la TAA. Le concept sanitaire unique, développé sous les termes « *One Health* » ne saurait mieux s'appliquer qu'à la trypanosomose africaine. Le système complexe où les parasites et leurs vecteurs évoluent avec leurs hôtes, humains et animaux, dans un environnement commun et dynamique, fait par essence de la trypanosomose une problématique qui nécessite des approches et un contrôle, conjoints et intégrés (Cuisance *et al.* 1984, Simo & Rayaisse 2015).

En effet, les sous-espèces de parasites infectant l'homme, *T. b. gambiense* et *T. b. rhodesiense*, sont quasiment indistinguables (ou seulement très difficilement par caractérisation moléculaire avancée) de la sous-espèce *T. b. brucei*, et coexistent et partagent la même écologie, les mêmes vecteurs, et partiellement au moins les mêmes hôtes. Il apparaît impératif d'assurer conjointement le contrôle de l'ensemble de ces parasites et de leurs vecteurs

afin de réduire le réservoir potentiel que représentent les animaux domestiques et sauvages, ainsi que le lien constitué entre ce réservoir et l'homme, que représentent les glossines. Les mesures de contrôle de la maladie du sommeil et du *nagana* ne sauraient donc être dissociées, en particulier quand les maladies humaine et animales co-existent visiblement, comme au Sud du Tchad et en Côte d'Ivoire. Il est bien entendu beaucoup plus délicat de fédérer dans un programme commun les communautés rurales humaines et d'élevage quand les maladies ne coexistent pas, comme dans la zone de savane d'Afrique de l'Ouest où seule sévit la TAA (la THA ayant disparu), ou à l'inverse en Guinée, où la THA sévit dans des zones où il n'y a pas ou très peu d'élevage. Dans ce dernier cas le rôle des animaux n'est pas exclu, mais difficile à démontrer et plus encore à contrôler.

Du fait des particularités physiologiques de leur reproduction, les glossines étant larvipares, leur prolificité est très limitée ; une femelle ne produit que 8-10 larves au cours de sa vie d'adulte. Cette caractéristique, ajoutée aux exigences écologiques très strictes du genre *Glossina*, font que les populations de glossines sont relativement fragiles, et leur distribution géographique semble toujours devoir se réduire, en particulier sous l'effet des transformations anthropiques du milieu (Cuisance & Politzar 1984, Fauret *et al.* 2015). Le recours aux pièges, type Vavoua (Laveissière & Grebaut 1990) ou aux écrans imprégnés d'insecticides pour le contrôle des glossines, a été très tôt développé pour

compléter le panel des outils de contrôle. Les écrans sont constitués de tissus bleus permettant d'attirer les glossines et de mettre celles-ci en contact avec des pyréthrinoides dont ils sont imprégnés (Mérot *et al.* 1984). Pièges et écrans, placés de manière adaptée, disposés par exemple tous les 100 m le long d'un cordon ripicole, pour le contrôle des glossines riveraines (Cuisance & Politzar 1984), permettent la réduction des densités de glossines jusqu'à un seuil très bas, n'aboutissant pas à leur extinction mais favorisant l'interruption de la transmission, même en absence de lutte médicale (Kagabadou *et al.* 2018). Récemment, un consortium international financé par la BMGF a permis, en combinant les activités médicales de diagnostic-traitement, avec la lutte anti tsé-tsé par « tiny targets » à l'aide des *West African tiny target* ou simples écrans bleus (*tiny targets*) (Figure 3 a et b), de réduire considérablement la transmission de la THA dans les foyers actifs de 4 pays, Guinée, Côte d'Ivoire, Tchad et Ouganda (N'dungu *et al.* 2020).

Le contrôle des glossines de savane est plus difficile du fait de leur plus grande dispersion, et requiert l'usage d'un plus grand nombre de pièges. Toutefois la fragilité du milieu et sa transformation graduelle pour l'exploitation agricole exercent de fortes pressions qui réduisent la densité des glossines de savane (Reid *et al.* 2000); en dépit de cette évolution, une aire plus grande que l'Europe restera infestée de glossines et sous leur menace pour un lointain futur. Néanmoins, le contrôle des glossines est très efficace dans certains secteurs géographiques où leur distribution apparait de manière isolée (dite « insulaire »), et distante des secteurs favorables les plus proches, qui réapprovisionneraient sans fin la population locale. Pour ce qui est de l'élimination des tsé-tsé, une autre particularité de la physiologie des glossines est exploitée, le fait rapporté que seul le premier accouplement est fécondant ou que les femelles n'acceptent, ou ne suscitent, qu'un seul accouplement. Cette particularité est exploitée par la méthode de lutte dite « Technique des Insectes Stériles » (TIS). Elle consiste à élever à grande échelle l'espèce cible, stériliser chimiquement ou physiquement les mâles et les relâcher en masse sur le terrain afin qu'ils entrent en compétition avec les mâles sauvages pour s'accoupler avec les femelles sauvages qui n'auront ainsi aucune descendance. Cette technique, dite d'extinction, a pour objectif de permettre l'éradication des insectes dans un secteur géographique donné, comme il a été fait sur l'île d'Unguja, à Zanzibar, avec l'espèce *Glossina austeni* (Vreysen *et al.* 2000) ou au Sénégal, avec la sous espèce *Glossina palpalis gambiensis*, dans la région des Niayes (Bouyer *et al.* 2014, Ciss *et al.* 2019). D'autres outils de contrôle existent que nous ne détaillerons pas ici, mais qui impliquent des pulvérisations insecticides, terrestres ou aérienne, ou des insecticides épicutanés sur les animaux (Jamonneau *et al.* 2004, Gimonneau *et al.* 2017). Enfin, nous citerons également, sans détailler, l'étude du bactériome des tsé-tsé, qui ouvre de potentielles futures voies de contrôle biologique (Kariithi *et al.* 2018).

Détecter et traiter les porteurs et réservoir de parasites, et éliminer leurs vecteurs cycliques, sont donc les deux stratégies mises en place pour l'élimination des trypanosomoses humaine et animale en Afrique.

Chez le bétail, *Trypanosoma evansi* étant principalement transmis mécaniquement par des mouches hématophages, le contrôle de sa transmission est très difficile du fait de l'abondance saisonnière élevée et du caractère cosmopolite de ces insectes (taons et stomoxyines notamment). Une protection individuelle des chevaux est parfois réalisée, à l'aide de moustiquaires placées sur des box individuels, mais elle est incompatible avec l'exploitation normale de ces animaux. Les insecticides déposés en topiques cutanés, sur les bovins notamment, peuvent freiner la transmission sans vraiment l'interrompre; en outre ils sont coûteux, peu efficaces, polluants, et provoquent rapidement le développement de la chimiorésistance aux insecticides (Desquesnes *et al.* 2013). Un modèle mathématique développé sur la base d'infections expérimentales à *T. vivax* et *T. congolense*, chez des bovins placés en semi-liberté, a montré le caractère purement arithmétique de la probabilité de transmission mécanique qui est directement liée à l'abondance de parasites dans le sang et à l'abondance d'insectes patrouillant autour des animaux (Desquesnes *et al.* 2009). Le contrôle de la transmission du *surra* repose donc sur le traitement précoce et ciblé des animaux infectés (pour réduire les parasitémies) et sur l'isolement physique des animaux à une distance estimée à 100 ou 200 mètres des animaux non-infectés. La réduction des densités d'insectes vecteurs est essentielle et n'est vraiment possible que pour les populations d'insectes se développant dans, ou à proximité immédiate des élevages. Elle consiste en un ramassage régulier des déjections animales et des débris végétaux qui sont le substrat idéal pour la ponte et le développement larvaire des stomoxyines, notamment des genres *Stomoxys* et *Haematobia* (Baldacchino *et al.* 2013, Baldacchino *et al.* 2018).



Figure 3 : Quatre types d'écrans utilisés contre les glossines (a, b et c) et les vecteurs mécaniques (d)
(a) West African tiny target, (b) Tiny target, (c) FlyScreen unicolore (d) FlyScreen bicolor

Les vecteurs mécaniques, principalement tabanides et stomoxes, présentent des caractéristiques physiologiques très différentes de celles des glossines. Ce sont des insectes ovipares, qui

peuvent produire 500 à 5 000 œufs par femelle au cours de leur vie, et disposent donc d'une prolificité très élevée. Leur contrôle à l'aide de simples pièges ou écrans paraît donc très difficile, car une réduction effective de leur population requiert un impact extrêmement élevé sur la population adulte en place. Par exemple, quand seulement 2% des femelles de tabanides parviennent à accomplir un cycle physiologique, cela suffit à maintenir une population stable (Foil & Hogsette 1994). Pour ce qui concerne les stomoxes, des écrans bleus et blancs spécifiquement attractifs, en polyéthylène multicouche, contenant un pyréthrinolide à libération lente (*FlyScreens*) ont récemment été développés ; placés par lots d'une 20aine par élevage (Méthode des Ecrans Multiples ; MEM), ils ont permis le contrôle de populations de stomoxes dans de petits élevages laitiers en Thaïlande (Desquesnes *et al.* 2021) (Figure 3d), et sont maintenant en cours d'évaluation pour le contrôle des glossines, notamment en Tanzanie, mais bientôt plus largement en Afrique de l'Ouest (Figure 3e).

Pour ce qui concerne les tabanides, qui sont d'excellents vecteurs mécaniques du fait de leur grande taille et de leurs pics élevés d'abondance saisonnière, le contrôle des stades immatures est quasiment impossible à cause des grandes diversité et extension des sites de développement larvaire (Foil & Hogsette 1994). En outre, la capacité de vol des adultes autorise une émergence à grande distance des zones d'élevage, ce qui rend vaine toute tentative de contrôle écologique. A ce jour, seules des applications itératives et fréquentes (tous les 10 jours) d'insecticides topiques cutanés sur les animaux pourraient réduire la transmission mécanique du *surra* (et tous autres agents pathogènes mécaniquement transmis) par les tabanides, mais elle n'est pas recommandée du fait des toxicités environnementale et directe de ces insecticides dont les résidus contamineraient la viande et le lait des animaux ainsi traités (Raymond & Favre 1991). Outre la transmission mécanique par vecteurs à laquelle ils peuvent être soumis, le *surra* est surtout transmis aux mammifères carnivores ou hématophages par voie orale, par ingestion de sang ou de viande contaminée d'un animal vivant, ou récemment mort ou abattu. Lorsqu'elle est observée en élevage ou en périphérie des abattoirs, la prévention d'une telle transmission est d'ordre sanitaire, avec un contrôle strict du sang, des carcasses et des issues d'abattoir. Lorsqu'elle est due à la présence de vampires, leur contrôle est alors nécessaire, à l'aide de filets de capture dits « filets japonais », qui sont tendus entre les gîtes de repos des vampires et les élevages, ou, par l'utilisation de substances anticoagulantes, comme la coumarine, déposées sur la peau des hôtes (bovins, chevaux) et auxquelles les vampires sont très sensibles (Desquesnes 2004).

Lorsque *Trypanosoma vivax* est transmis mécaniquement (en Amérique Latine et en dehors des zones à glossines en Afrique, voire en Iran où il a été récemment signalé (Asghari & Rassouli 2022)), le contrôle vectoriel procède des mêmes mesures et rencontre les mêmes limites que celle précédemment décrites pour *T. evansi*.

La dourine étant transmise sexuellement chez les équidés, et son traitement étant inefficace ou incertain, l'isolement et l'abattage

des animaux infectés sont les seules options d'élimination du parasite et d'extinction des foyers.

LES DÉFIS DE LA PROCHAINE DÉCENNIE POUR OBTENIR UNE ÉLIMINATION DURABLE DE LA MALADIE DU SOMMEIL

Avec moins de 1 000 nouveaux cas officiellement dépistés chaque année depuis 2018 (Franco *et al.* 2022), la feuille de route proposée par l'OMS - zéro transmission de maladie du sommeil d'ici 2030 - est en passe d'être respectée. Mais l'élimination durable de la THA ne pourra reposer que sur l'adaptation de stratégies mises en place lors de la transition épidémiologique (Compaore *et al.* 2022), et sur la prise en compte de facteurs jusqu'alors sous-estimés, négligés ou simplement méconnus. Certains de ces facteurs susceptibles de compromettre cette élimination ont été décrits dans une revue récente (Büscher *et al.* 2018), où est mise en avant la notion de « réservoirs cachés » pouvant permettre le maintien de la transmission de *T. b. gambiense*. Ce concept questionne le rôle possible, à divers degrés, de niches biologiques et/ou anatomiques qui ne sont actuellement pas prises en compte dans les algorithmes classiques de détection de ce parasite. Ces niches incluent les patients asymptomatiques non détectés et non traités, le portage cutané de parasites (derme) chez ces individus et le potentiel réservoir animal. Chacun de ces aspects fait l'objet de recherche au sein de l'UMR Intertryp.

Après avoir documenté la disparition spontanée des parasites des fluides corporels chez certains individus contaminés par *T. b. gambiense*, et dont les réponses immunitaires étaient toutefois persistantes (Jamonneau *et al.* 2012), la question du traitement de patients asymptomatiques, aparasitémiens et séropositifs s'est alors posée. D'autres chercheurs ayant démontré, sur modèle murin, l'existence d'un portage des parasites dans le derme (Caljon *et al.* 2016, Capewell *et al.* 2016), en 2020, la preuve de l'existence des trypanosomes dermiques est apportée chez l'homme, grâce au suivi de patients et de sujets séropositifs non confirmés dans le foyer de THA de Forécariah en Guinée (Camara *et al.* 2021). Le rôle de ces individus dans le maintien d'un cycle de transmission de *T. b. gambiense* est questionné (Aliee *et al.* 2021). Dans le même temps, l'arrivée de l'Acoziborole dans l'arsenal thérapeutique de la THA, avec une prise orale unique et efficace en phase I et II, peut changer drastiquement la donne en permettant un traitement sécurisé des patients et des individus séropositifs. Si les études cliniques de toxicité menées en Guinée et RDC sont concluantes, les algorithmes de traitement pourraient être modifiés. La stratégie « Tester & Traiter » pourrait être appliquée, évitant le passage, invasif et coûteux, de la ponction lombaire pour confirmer l'infection. Les individus demeurant négatif à ce test mais porteurs de trypanosomes sous-cutanés seraient également pris en charge dans ce cas. L'efficacité de l'Acoziborole sur les parasites présents dans le derme est en cours d'évaluation.

Outre le volet humain, la question de l'implication de la faune domestique, péri-domestique et sauvage dans le maintien à bas bruit de la transmission de *T. b. gambiense* agite la communauté

scientifique. Le manque de consensus sur le poids épidémiologique des hôtes non-humains a de multiples explications. Sans être exhaustifs, nous pouvons citer (i) la forte diversité des trypanosomes humains et des trypanosomes animaux pouvant être hébergés dans la faune, (ii) le manque d'outils de diagnostic efficaces pour les différencier facilement et sans ambiguïté sur le terrain, (iii) la grande variabilité de contextes éco-épidémiologiques qui oblige une recherche adaptée et spécifique à chaque foyer où les parasites circulent en sympatrie. A titre d'exemple, et pour montrer la complexité de la situation, une étude récente menée en Côte d'Ivoire a permis d'isoler des souches de trypanosomes identifiées comme appartenant à *T. b. gambiense* chez des porcs en divagation, alors que la circulation humaine du parasite y est presque inexistante (Traore *et al.* 2021). A l'opposé, toujours en Afrique de l'Ouest, dans les foyers de THA du littoral guinéen, les animaux péri-domestiques sont indemnes alors que les niveaux de transmission à l'homme restent élevés (Kagbadou *et al.* 2012 et Keita *et al.* communication personnelle). Une situation intermédiaire est trouvée dans les foyers du Sud du Cameroun (Bipindi et Campo) et de Guinée Equatoriale, où la détection régulière de cas humain de THA semble liée aux niveaux de prévalence de *T. b. gambiense* rencontré dans la faune domestique et sauvage (Njiokou *et al.* 2010, Funk *et al.* 2013, Cordon-Obras *et al.* 2015). Dans ce contexte de « mosaïque éco-épidémiologique », il est nécessaire d'adapter les stratégies de lutte en fonction des données collectées dans chaque foyer en mettant en place, lorsque nécessaire, des campagnes de lutte anti-vectorielle pour réduire le risque de transmission et/ou de traitements trypanocides des animaux domestiques afin d'assainir le réservoir, après s'être préalablement assuré de l'efficacité de ces médicaments sur *T. b. gambiense*. Dans de tels cas, l'élimination du parasite humain chez le bétail est une action menée chez l'animal pour la protection de l'homme.

LES DÉFIS DE LA PROCHAINE DÉCENNIE POUR OBTENIR UNE ÉLIMINATION DURABLE DU NAGANA ET DU SURRA

A l'inverse des grands progrès réalisés dans le contrôle de la THA, le contrôle de la TAA ou Nagana, accuse un certain retard. Les programmes de contrôle progressifs (*Progressive Control Pathway / PCP*), sont de plus en plus utilisés pour le contrôle de maladie humaines ou animales, à l'instar de la fièvre aphteuse, la peste des petits ruminants, la brucellose et la rage. De nombreux outils sont maintenant disponibles, incluant notamment la priorisation stratégique et spatiale apportée par les SIG, la cartographie de distribution des espèces de glossines, les études de génétique des populations permettant d'évaluer le niveau d'isolement des populations (« insularisation »). Bien que le contrôle parasitaire demeure limité par l'absence de nouveaux produits trypanocides, les méthodes de contrôle vectoriel se sont développées et améliorées et leurs champs d'application se sont élargis (TIS, piégeage, écrans insecticides). Parmi les préoccupations majeures pesant sur les capacités d'autonomie alimentaire de l'Afrique sub-saharienne, dans les décennies à venir, lever les barrières imposées par la TAA apparaît plus urgent que jamais. L'ensemble des outils cités dans cette revue

est désormais disponible et les compétences pour leur bonne utilisation réunies au sein d'une communauté scientifique clairement consciente de la nécessité d'unir ces forces, en particulier dans le domaine du contrôle vectoriel (Diall *et al.* 2017). De plus, dans l'objectif global d'avoir un élevage à la fois résilient et productif, l'étude de l'adaptation des espèces de bétail et des races à leur milieu, la trypanotolérance en étant une composante, doit être poursuivi pour réduire les intrants, et intégrer complètement la composante santé aux systèmes d'élevage. En outre, le projecteur devra également être tourné vers le cas de *T. evansi*, responsable du *surra*, notamment chez les dromadaires. Avec près de 30 millions de tête en Afrique, cette espèce qui produit lait, viande, laine, peau, engrais, traction et locomotion, est capitale pour l'économie des zones arides et semi-arides d'Afrique, où sévissent terrorisme, précarité et pauvreté. Le contrôle et l'élimination du *surra* permettrait de sécuriser l'élevage du dromadaire dans ces régions et de contribuer sans nul doute à l'amélioration de la santé humaine et à la stabilisation des populations. Un PCP « *surra* », proche de celui développé pour le *nagana* (Diall *et al.* 2017), permettrait de compléter ce dernier, et procéderait de (i) l'amélioration des capacités des services vétérinaires, (ii) la mise à disposition de méthodes de diagnostic et de contrôle efficaces et accessibles, et (iii) qui assurerait un contrôle conjoint des principales maladies parasitaire du dromadaire, à savoir le *surra*, la gale sarcoptique et les helminthoses gastro-intestinales (Diall *et al.* submitted) (Figure 4).



Figure 4 : Proposition de parcours progressif de contrôle du *surra* chez les dromadaires en Afrique (adapté à partir de Diall *et al.* 2017).

CONCLUSIONS

La fluctuation des parasitémiés qui est une caractéristique des infections par les trypanosomes, est responsable d'un diagnostic parasitologique peu performant. La proximité élevée, tant géographique que phylogénétique, des espèces de trypanosomes pathogènes originaires d'Afrique est à l'origine d'une faible précision dans le diagnostic de détection des anticorps et d'une difficulté à distinguer, même en ayant recours à la PCR, certains taxons génétiquement très proches. À ces éléments s'ajoute la possibilité qu'ont certains trypanosomes à se réfugier dans des refuges extravasculaires type humeur aqueuse de l'œil, liquide articulaire, liquide céphalorachidien, ou encore dans les espaces interstitiels de la peau, comme il n'a été que très récemment souligné. Pour ces raisons, l'identification des porteurs, qu'il s'agisse d'hôtes ou de réservoirs, n'est pas toujours aisée, et en conséquence l'élimination du parasite parfois compromise.

L'existence d'un vecteur cyclique commun à l'ensemble des trypanosomoses humaine et animale est en faveur d'un contrôle relevant du concept *One health*, et c'est dans cet esprit que le contrôle des trypanosomoses a toujours été abordé en Afrique. Pour améliorer les stratégies de lutte et accompagner le processus d'élimination durable de la THA gambienne, un défi important est aujourd'hui d'approfondir nos connaissances sur la frontière génotypique et phénotypique entre *T. b. gambiense* et *T. b. brucei* afin de pouvoir précisément identifier ces deux sous-espèces, dans toutes les niches biologiques et anatomiques, et déterminer les moyens de les contrôler. La description, chez l'homme, de souches de *T. b. gambiense* groupe 2 (différentes du groupe 1, très homogène, connu jusqu'alors (Jamonneau *et al.* 2019)), illustre bien la complexité des interactions entre les sous-espèces, dont les différences ténues sont comparables à celles qui existent entre *T. evansi* et *T. equiperdum*, pour ne citer que deux autres membres du sous-genre *Trypanozoon*. En effet, chez ces derniers, l'existence même des deux espèces a été

questionnée (Claes *et al.* 2005), mais s'agissant de parasite à multiplication clonale, la question elle-même a peu de fondement. Si des identifications et caractérisations précises des parasites sont nécessaires à une compréhension complète des mécanismes épidémiologiques, elles ne sont, à l'inverse, probablement pas requises au quotidien dans le contexte d'une prise en charge globale des trypanosomoses, qui nécessite une élimination des vecteurs cycliques et de l'ensemble des trypanosomes pathogènes, toutes espèces confondues.

Les approches communes homme / animal / environnement, apparaissent, sur le thème des trypanosomoses africaines (et probablement tout autant sur celui de la maladie de Chagas en Amérique), plus que justifiées, simplement nécessaires et organiques, ce que vétérinaires, médecins, entomologistes médicaux et agro-écologistes ont, de longue date, intégré, avant que la notion de « *One Health* » ne soit apparue et se soit imposée graduellement dans le paysage médical de la biosphère.

REMERCIEMENTS

A l'Académie vétérinaire de France pour l'invitation à présenter les travaux de notre unité de recherche, à Thierry Lefrançois, pour la confiance qu'il m'a donnée de représenter l'UMR Intertryp dans ce cadre, et à l'ensemble des collègues de l'IEMVT, de l'ORSTOM, et de l'unité Intertryp pour leurs contributions passées et présentes à l'ensemble des travaux évoqués dans cette brève synthèse.

A l'occasion de cette présentation un hommage est rendu à deux personnalités de la trypanosomose qui nous ont récemment quittées : le docteur Louis Touratier (7 juillet 1919 – 9 juin 2019) et le professeur Gerrit Uilenberg (14 mars 1929 – 2 avril 2020).

ANNEXE 1 : QUELQUES CONTRIBUTIONS SPÉCIFIQUES DU CIRAD ET DE L'IRD

Le *nagana* et la maladie du sommeil ont été, de longue date, des sujets d'importance majeure, pour de nombreux instituts de recherche tropicaux, tels que l'Institut d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux (IEMVPT) et l'Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer (ORSTOM), respectivement, incorporé dans le CIRAD, et devenu l'IRD, et les nombreux instituts partenaires avec lesquels ils coopèrent en zones tropicales. Leurs travaux ont toujours été menés dans des cadres communs animal/homme, avant même l'émergence du concept OH, puisque l'impact de la maladie s'exerce sur les animaux d'élevage et sur les hommes qui les élèvent, et puisque les agents pathogènes disposent de réservoirs, domestique et sauvage, et de vecteurs communs. Même si, historiquement, l'IRD consacrait davantage ses travaux à la maladie humaine et le CIRAD aux maladies des animaux, ces maladies ont toujours été considérées communément par les deux institutions. Sans faire un catalogue exhaustif des travaux, résultats et interventions auxquels ces instituts ont participé, sous leur forme actuelle ou sous celles des entités qui les ont précédées, nous rappelons ici quelques éléments déterminants de ces contributions. L'on peut également souligner le pouvoir structurant de l'approche *One Health* dans le domaine des trypanosomoses, puisque le CIRAD et l'IRD ont décidé de joindre leurs forces et leurs ressources humaines en créant, en 1999, un « laboratoire commun de recherche sur les trypanosomoses », devenu l'actuelle « Unité Mixte de Recherche INTERTRYP », dédiée aux maladies tropicales négligées dues aux Trypanosomatidés (<https://umr-intertryp.cirad.fr/>).

Le **diagnostic** est un prérequis nécessaire à la connaissance de l'infection, présente ou passée, individuelle ou collective, et qui permet de suivre son évolution à la suite de traitements ou d'autres mesures de contrôle. Globalement deux approches diagnostiques sont disponibles, celle qui consiste à détecter une infection active (observation microscopique du parasite, détection d'antigènes, d'ADN, voire d'ARN parasitaires) et celle qui détecte des anticorps de l'hôte, signant une infection présente ou passée. De nombreux travaux visant à améliorer la connaissance et les performances de ces techniques ont été réalisés. Ils ont permis de quantifier la détection et ses limites, à la fois en termes de sensibilité et de spécificité, et d'accroître la diversité et les performances de ces méthodes pour affiner le diagnostic (Desquesnes *et al.* 2022). À titre d'exemples, nos activités ont porté sur : l'évaluation des méthodes de détection des antigènes (monoclonal ELISA), du *Card Agglutination Test for Trypanosomes* (CATT), et du test de Trypanolyse (TL), et le développement et/ou l'évaluation des méthodes (i) de détection des anticorps, en particulier l'ELISA et un Test de Diagnostic Rapide (TDR), (ii) d'isolement des parasites avec le « *Kit for In Vitro Isolation* » (KIVI), et (iii) de mise en évidence de l'ADN parasitaire selon diverses méthodes de préparation de l'ADN, et par le développement et l'évaluation d'amorces pour PCR présentant divers niveaux de spécificité allant des sous-genres aux sous-espèces. En outre, chez l'animal, ont été mis en place

des protocoles permettant de standardiser les ELISA au niveau régional, d'évaluer leur sensibilité et leur spécificité, de mesurer la persistance des anticorps après un traitement curatif, et d'adapter les tests aux différentes espèces hôtes (Desquesnes *et al.* 2022). Chez l'homme, des protocoles d'optimisation du diagnostic ont été développés, évalués et appliqués. En routine, si les tests sérologiques (CATT ou TDR) permettent de tester un grand nombre de personnes (plusieurs milliers en quelques jours), seule la détection par microscopie des trypanosomes présents dans les liquides biologiques permet de certifier un cas de THA et d'en initier le traitement. A cet effet, afin d'assurer la meilleure sensibilité possible, des étapes de concentration et purification comme la mini-colonne échangeuses d'anions (mini Anion Exchange Centrifugation Technique / mAECT), ont permis de baisser le seuil de détection à quelques dizaines de parasite par ml, ce qui correspond à des niveaux de parasitémie souvent observés (Lejon *et al.* 2019). Enfin, des protocoles permettant la déshydratation des réactifs nécessaires pour les ELISA, et facilitant leur distribution vers les laboratoires régionaux, ont été diffusés (Desquesnes *et al.* 2017, Bossard *et al.* 2021, Bossard *et al.* 2022). Pour le diagnostic des trypanosomoses animales, l'ensemble de ces méthodes a été mis à disposition de tous sur le site de l'OIE en français et en anglais.

L'épidémiologie et la transmission des trypanosomoses humaine et animale ont été largement étudiées dans les divers contextes dans lesquels elles sévissent et à diverses échelles. Pour les trypanosomes transmis par les glossines, nos contributions ont porté sur l'étude du cycle parasitaire, la détection du parasite chez le vecteur (dissection +/- PCR), ou du contact entre l'hôte et les vecteurs (antigènes salivaires des glossines), la représentation des données dans l'espace (Systèmes d'information géographiques / SIG), l'étude des modifications environnementales et leurs conséquences sur l'abondance des glossines (Courtin *et al.* 2010) etc. Pour l'ensemble de ces parasites, transmis mécaniquement ou cycliquement, les travaux ont visé à mesurer et suivre l'évolution de la prévalence des anticorps dans les populations, les mettre en relation avec les dynamiques de transmission, jusqu'à modéliser ces évolutions dans les populations avec ou sans pression de contrôle. Pour les parasites transmis mécaniquement, des observations de terrain ou en conditions contrôlées ont été réalisées pour aboutir à la modélisation mathématique de la transmission mécanique en fonction des densités de vecteurs (Desquesnes *et al.* 2009). Les études des formes de transmission et leurs conséquences épidémiologiques ont été menées afin de mieux comprendre et contrôler les maladies humaine et animale liées aux trypanosomes africains. Une étude pilote, débutée en 2012 dans le foyer de maladie du sommeil de mangrove de Boffa en Guinée, a été réalisée afin d'évaluer l'impact de la lutte anti-vectorielle sur le contrôle de la maladie (Courtin *et al.* 2015). Dans cette étude, l'ensemble des villages du foyer ont fait l'objet de prospections médicales annuelles alors que des écrans imprégnés d'insecticide n'ont été déployés que dans les lieux d'activité humaine de la partie Est de la zone. L'objectif n'était pas ici d'éliminer les glossines (ce qui semble impossible en zone de mangrove) mais bien de réduire le contact homme-vecteur afin de réduire l'intensité de la transmission de *T. b. gambiense*. Des résultats spectaculaires ont été observés après seulement une année de contrôle vectoriel puisque la prévalence de la maladie a été réduite par 3 dans la zone de lutte anti-vectorielle avec une incidence annuelle des nouveaux cas 10 fois inférieure par rapport à la zone sans lutte. Les données collectées pendant cette étude ont été utilisées afin de modéliser différentes stratégies d'intervention pour atteindre l'objectif d'élimination de la THA comme problème de santé publique (Pandey *et al.* 2015). Les stratégies combinant une recherche active des cas et un contrôle, même partiel, des glossines, étaient celles qui présentaient la plus forte probabilité (>90%) d'atteindre cet objectif en 2020. Un autre modèle mathématique, construit sur les données de prospection médicales collectées en Guinée, suggère cependant que dans les foyers actifs, les individus séropositifs sans confirmation parasitologique qui ne sont pas traités, contribuent à la transmission de *T. b. gambiense* (Capewell *et al.* 2019). Une attention particulière devra être portée à ces individus asymptomatiques et aparasitémiques dans les nouvelles stratégies de lutte visant à interrompre la transmission.

Enfin, le cas particulier des infections atypiques de l'homme par les trypanosomes des animaux doit être mentionné. Sous l'égide de l'OMS, la FAO et l'OIE, le CIRAD et l'IRD ont mis en place un réseau d'information sur ces trypanosomoses (*Network on Atypical Human Infections by Animal Trypanosomes [NAHIAT]*), qui vise à informer, recenser, favoriser la détection et conseiller la prise en charge de ces infections, négligées parmi les négligées, car demeurant très souvent non détectées (Truc *et al.* 2013). Ainsi, les infections humaines à *T. lewisi* (un commensal du rat qui est parfois trouvé dans l'espèce humaine, principalement chez des enfants) et à *T. evansi*, en particulier en Inde et en Asie du Sud-Est (Powar *et al.* 2006, Van Vinh Chau *et al.* 2016) sont dorénavant compilées par ce réseau. Si, dans les très rares cas de personnes susceptibles, les infections à *T. evansi* présentent des évolutions comparables à celle de la maladie du sommeil, les cas d'infections à *T. lewisi* semblent le plus souvent d'évolution spontanément favorable.

Le traitement est la seconde étape du contrôle d'une maladie, quand il est disponible, et c'est le cas pour la plupart des trypanosomoses humaine et animale. Après plus de 70 années d'utilisation massive sur le terrain, les trypanocides ont perdu de leur efficacité. L'usage des anciens et nouveaux trypanocides nécessite respectivement des réévaluations ou des évaluations expérimentales, qui permettent de constater leurs effets, vérifier leur authenticité, prédire leurs résultats, et ajuster les protocoles de traitement en conséquence (Dia & Desquesnes 2007). Force est de constater la faible efficacité des trypanocides animaux existants, leur diversité limitée, et leur faible disponibilité, qui conduisent souvent à des situations sanitaires inextricables (cas du *surra* en Asie du Sud-Est, où seuls l'acéturate de diminazène (AD) et le chlorure d'isométramidium (CISM) sont disponibles mais inefficaces). Des recommandations données, malheureusement rarement appliquées pour diverses raisons plus pécuniaires et politiques que sanitaires et

responsables, demeurent de frustrantes expériences. L'évaluation de nouveaux trypanocides à ce jour disponibles pour le traitement des seules maladies humaines, laisse toutefois entrevoir l'espoir de disposer bientôt de produits efficaces, notamment avec le fexinidazole, pour le traitement du *surra* du dromadaire, du cheval et du chien (Desquesnes *et al.* 2016) qui, à ce jour, sont presque inévitablement des maladies fatales, au moins chez ces deux derniers. De même, le développement de modèles *in vitro* de culture pour les principaux trypanosomes animaux (*T. congolense*, *T. brucei*, *T. evansi*), sous leurs formes sanguines, permet désormais de disposer d'un outil de choix pour le screening ou l'étude de nouvelles molécules thérapeutiques d'intérêt vétérinaire (Chantal *et al.* 2021).

Pour revenir aux infections atypiques de l'homme, si les infections à *T. evansi* nécessitent une prise en charge et des traitements similaires à ceux de la maladie du sommeil chez les personnes sensibles, fort heureusement les infections à *T. lewisi* rétrocedent spontanément, car, selon les évaluations réalisées chez des rats expérimentalement infectés, aucun des trypanocides humains ou animaux n'est efficace pour contrôler une infection à *T. lewisi* (Desquesnes *et al.* 2016, Desquesnes *et al.* 2016). On reste donc à ce jour totalement dépourvu de traitement pour ce type d'infection atypique.

Les vaccins sont une solution idéale pour la prévention des maladies, et de nombreux essais ont été menés tant pour l'identification d'antigènes immuno-dominants que celle d'enzymes principalement responsables des effets pathogènes engendrés par les trypanosomes, comme la congopaine (Authié *et al.* 2001, Lalmanach *et al.* 2002). Malgré ces efforts, aucun modèle de vaccin n'a vu le jour mais les avancées dans ce domaine ont contribué à la compréhension de la pathogénicité des parasites et à l'amélioration du diagnostic (Magez *et al.* 2020).

Le piégeage : les limites du traitement, et l'absence de vaccination, ont naturellement conduit au développement prioritaire de méthodes de contrôle des vecteurs, au nombre desquelles figure le piégeage des insectes (Cuisance 1989). La mise au point de pièges à glossines reposant sur le pouvoir attractif de la couleur bleue et de son contraste avec la couleur noire a notamment débouché sur le développement du piège Vavoua (Laveissière & Grebaut 1990). Les évaluations comparatives de divers pièges (Dia *et al.* 2004), la facilitation de la diagnose des insectes par une iconographie standardisée (Desquesnes *et al.* 2018) ou l'étude du pattern géographique des ailes (longueur des segments alaires) qui renseigne également sur leur physiologie et la santé de leur population (La Rocque (de) *et al.* 2002), les études écologiques et des tropismes olfactifs, sont autant de domaines auxquels le CIRAD et l'IRD ont largement contribué, pour une meilleure connaissance et le développement des méthodes de contrôle des vecteurs. De nouveaux prototypes de pièges visant à capturer les stomoxes et les tabanides sont en cours de développement conjointement entre le CIRAD et l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT).

Les écrans insecticides : le recours aux écrans imprégnés d'insecticides pour le contrôle des glossines, a été très tôt développé pour compléter le panel des outils de contrôle. Les écrans sont constitués de tissus bleus permettant d'attirer les glossines et de mettre celles-ci en contact avec des pyrèthrinoïdes dont ils sont imprégnés (Mérot *et al.* 1984). Pièges et écrans, placés de manière adaptée, permettent la réduction des densités de glossines jusqu'à un seuil très bas, n'aboutissant pas à leur extinction mais favorisant l'interruption de la transmission, même en absence de lutte médicale (Kagabadouno *et al.* 2018). Récemment, un consortium international financé par la BMGF a permis, en combinant les activités médicales de diagnostic-traitement, avec la lutte anti tsé-tsé par « *tiny targets* » à l'aide des (*West African tiny target*) ou simples écrans bleus (*tiny targets*) (Figure 3 a et b), de réduire considérablement la transmission de la THA dans les foyers actifs de 4 pays, Guinée, Côte d'Ivoire, Tchad et Ouganda (N'dungu *et al.* 2020).

L'étape suivante, et ultime, a pu être franchie grâce à la **technique des insectes stériles (TIS)**, précédemment évoquée. Impliqué très tôt dans le contrôle des glossines par la TIS, dans un partenariat historique avec le CRTA devenu CIRDES, le CIRAD et l'IRD ont participé à l'ensemble des étapes, de conceptualisation, de production en masse, de stérilisation, de largage des mouches irradiées et de suivi de ces méthodes (Cuisance & Politzar 1984). Encore largement utilisées et régulièrement améliorées jusqu'à aujourd'hui, la TIS est utilisée dans des programmes toujours mieux fédérés depuis la mise en place du PATTEC (*Pan-African Tsetse and Trypanosomiasis Eradication Campaign*) et plus récemment encore du PCP-trypanosomes (*Progressive control Pathway*), pour le contrôle des trypanosomes animales en Afrique (Diall *et al.* 2017, Bouyer *et al.* 2021).

Le contrôle des vecteurs mécaniques : Plus particulièrement pour ce qui concerne les trypanosomes transmis mécaniquement, les insectes vecteurs, tabanides et stomoxes principalement, présentent des caractéristiques physiologiques très différentes de celles des glossines. Ce sont des insectes ovipares, qui peuvent produire 500 à 5 000 œufs par femelle au cours de leur vie, et disposent donc d'une prolificité très élevée. Leur contrôle à l'aide de simples pièges ou écrans paraît donc très difficile, car une réduction effective de leur population requiert un impact extrêmement élevé sur la population adulte en place. Par exemple, quand seulement 2% des femelles de tabanides parviennent à accomplir un cycle physiologique, cela suffit à maintenir une population stable (Foil & Hogsette 1994). Dans le cadre d'un projet en partenariat avec une entreprise Tanzanienne (AtoZ), le CIRAD a développé de nouveaux écrans bleus et blancs spécifiquement attractifs pour les stomoxes, en polyéthylène multicouche, contenant un pyrèthrinoïde à libération lente (*FlyScreens*). Ces écrans, placés par lots d'une 20aine par élevage (Méthode des Ecrans Multiples ; MEM), ont permis le contrôle de populations de stomoxes dans de petits élevages laitiers en Thaïlande (Desquesnes *et*

al. 2021) (Figure 3d), et sont maintenant en cours d'évaluation pour le contrôle des glossines, notamment en Tanzanie, mais bientôt plus largement en Afrique de l'Ouest (Figure 3c). Un nouveau projet intitulé **BioFlyTrap** est mené par le CIRAD et l'ENVT avec des partenaires privés ; il vise à développer des pièges attractifs pour le contrôle des mouches hématophages, glossines en Afrique, tabanides et *Stomoxys* partout dans le monde. Les **BioFlyTraps** seront constitués à l'aide de matériaux biodégradables, pour un enfouissement et la biodégradation des pièges après une ou deux années d'utilisation dans les élevages ou l'environnement. Cette méthode dite des pièges multiples (MPM) consiste à placer une 20aine de pièges par élevage. Elle n'utilisera aucun insecticide ni aucun plastique polluant (pétro-sourcé). Elle sera respectueuse de l'environnement et permettra le contrôle des mouches directement nuisibles au bétail (harcèlement et spoliation sanguine) et le contrôle de la transmission mécanique ou biologique d'agents pathogènes présents dans le sang, la lymphe ou la peau de leurs hôtes (trypanosomes, *Besnoitia*, virus, bactéries...). Le développement du projet **BioFlyTraps** a reçu le soutien de la KIM-RIVOC pour les années 2021-2023, et le projet COMBAT contribuera à sa continuité pour la période 2022-2025.

Animaux trypanotolérants : Le contrôle de la trypanosomose animale par l'utilisation d'animaux trypanotolérants a également été proposé pour améliorer l'élevage dans les zones à glossines (d'Ieteren *et al.* 1998). À l'instar de l'homme qui a développé des facteurs de résistances aux infections contre les trypanosomes des animaux (tel l'ApoL1, présent dans le facteur trypanolytique), certaines races bovines (N'Dama, Baoulé, Lagunaires), ou de petits ruminants (mouton Djallonké, chèvres naines) présentent des phénotypes de tolérance face à l'infection. Il s'agit ici d'une tolérance et non pas d'une résistance à l'infection si bien que tous les animaux sont capables d'être infectés, mais il est observé une tolérance vis-à-vis du l'équipe du programme THA de l'OMS, les actions d'INTERTRYP CCOMS consistent à apporter un soutien scientifique et technique à l'OMS dans les activités de lutte contre la THA en vue de son élimination, en optimisant les stratégies et les outils de lutte médicale et anti-vectorielle et en participant à la formation.

Depuis une trentaine d'années, le CIRAD a été laboratoire de référence de l'OIE sur les trypanosomoses animales (transmises par les tsé-tsés), puis est devenu, par l'UMR INTERTRYP, « Laboratoire de référence de l'OIE sur les trypanosomoses animales d'origine africaine ». À ce titre, le CIRAD de Montpellier assure un diagnostic de référence sur cette maladie, mène des recherches, analyse des données, diffuse des informations, rédige des protocoles de diagnostic, entretient une banque de référence (de parasites et d'échantillons biologiques), met des experts à disposition de l'OIE, contribue à la rédaction de chapitres du manuel et du code terrestre de l'OIE et organise des formations relatives à l'épidémiologie, au diagnostic et au contrôle des trypanosomes animales et de leurs vecteurs.

Au travers de ces responsabilités et actions, le CIRAD et l'IRD ont une excellente visibilité et font référence, de manière internationale, dans le domaine des trypanosomoses humaine et animale.

BIBLIOGRAPHIE

- Abro Z, Kassie M, Muriithi B, Okal M, Masiga D, Wanda G, *et al.* The potential economic benefits of controlling trypanosomiasis using waterbuck repellent blend in sub-Saharan Africa. *PLoS One*. 2021; 16: e0254558.
- Aliee M, Keeling MJ & Rock KS. Modeling to explore the potential impact of asymptomatic human infections on transmission and dynamics of African sleeping sickness. *PLoS Comput Biol*. 2021; 17: e1009367.
- Asghari M & Rassouli, M. First identification of *Trypanosoma vivax* among camels (*Camelus dromedarius*) in Yazd, central Iran, jointly with *Trypanosoma evansi*. *Parasitology International*. 2022; 86: 5.
- Authié E, Boulangé A, Muteti DK, Lalmanach G, Gauthier F & Musoke AJ. Immunisation of cattle with cystein proteinases of *Trypanosoma congolense*: targeting the disease rather than the parasite. *Int. J. Parasitol.* 2001; 31: 1435-1440.
- Baldacchino F, Desquesnes M, Duvallat G, Lysyk T & Mihok S. Veterinary importance and integrated management of *Brachycera* flies in dairy farms. *Pests and vector-borne diseases in the livestock industry*. B. J. e. Garros Claire (ed.), Takken Willem (ed.), Smallegange Renate C. (ed.). Wageningen, Wageningen Academic Publishers. (2018). 5: 55-90.
- Baldacchino F, Muenworn V, Desquesnes M, Desoli F, Charoenviriyaphap T & Duvallat G. Transmission of pathogens by *Stomoxys* flies (Diptera, Muscidae): a review. *Parasite*. 2013; 20: 26.
- Bengaly Z, Vitouley SH, Somda MB, Zongo A, Teko-Agbo A, Cecchi G *et al.* Drug quality analysis of isometamidium chloride hydrochloride and diminazene diaceturate used for the treatment of African animal trypanosomosis in West Africa. *BMC Vet Res*. 2018; 14: 361.
- Bossard G, Millogo L, Thevenon S, Vitouley H, Bengaly Z & Desquesnes M. No more cold-chain failures, using dehydrated reagents in ELISA antibody-detection against animal trypanosomes of African origin. *Vet Parasitol*. 2021; 299: 109568.
- Bossard G, Millogo L, Thevenon S, Vitouley H, Bengaly Z & Desquesnes M. Corrigendum to "No more cold-chain failures, using dehydrated reagents in ELISA antibody-detection against animal trypanosomes of African origin" [*Vet. Parasitol.* 299 (2021) 109568]. *Vet Parasitol*. 2022: 109680.
- Bouyer F, Seck MT, Dicko AH, Sall B, Lo M, Vreysen M J *et al.* Ex-ante



- benefit-cost analysis of the elimination of a *Glossina palpalis gambiensis* population in the Niayes of Senegal. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8: e3112.
- Bouyer J, Cox J, Guerrini L, Lancelot R, Hamady D & Vreysen M. Using geographic information systems and spatial modelling in area-wide integrated pest management programmes that integrate the sterile insect technique. *Sterile insect technique: principles and practice in area-wide integrated pest management*, Boca Raton : CRC Press. (2021). 703-730.
 - Büscher P, Bart J, Boelaert M, Bucheton B, Cecchi G, Chitnis N *et al*. Do Cryptic Reservoirs Threaten Gambiense-Sleeping Sickness Elimination? *Trends in parasitology*. 2018; 34: 197-207.
 - Buscher P, Cecchi G, Jamonneau V & Priotto G. Human African trypanosomiasis. *Lancet*. 2017; 390: 2397-2409.
 - Caljon G, Van Reet N, De Trez C, Vermeersch M, Perez-Morga D & Van Den Abbeele J. The Dermis as a Delivery Site of *Trypanosoma brucei* for Tsetse Flies. *PLoS Pathog*. 2016; 12: e1005744.
 - Camara M, Soumah AM, Ilboudo H, Travaille C, Clucas C, Cooper A *et al*. Extravascular Dermal Trypanosomes in Suspected and Confirmed Cases of gambiense Human African Trypanosomiasis. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: 12-20.
 - Capewell P, Atkins K, Weir W, Jamonneau V, Camara M, Clucas C, *et al*. Resolving the apparent transmission paradox of African sleeping sickness. *PLoS Biol*. 2019; 17: e3000105.
 - Capewell P, Clucas C, DeJesus E, Kieft R, Hajduk S, Veitch N *et al*. The TgsGP gene is essential for resistance to human serum in *Trypanosoma brucei gambiense*. *PLoS Pathog*. 2013; 9: e1003686.
 - Capewell P, Cren-Travaille C, Marchesi F, Johnston P, Clucas C, Benson RA, *et al*. The skin is a significant but overlooked anatomical reservoir for vector-borne African trypanosomes. *Elife*. 2016; 5.
 - Chantal I, Minet C. & Berthier D. In vitro cultivation of *Trypanosoma congolense* bloodstream forms: State of the art and advances. *Vet Parasitol*. 2021; 299: 109567.
 - Ciss M, Bassene MD, Seck MT, Mbaye AG, Sall B, Fall AG *et al*. Environmental impact of tsetse eradication in Senegal. *Sci Rep*. 2019; 9: 20313.
 - Claes F, Buscher P, Touratier L & Goddeeris BM. *Trypanosoma equiperdum*: master of disguise or historical mistake? *Trends Parasitol*. 2005; 21: 316-321.
 - Compaore CFA, Kabore J, Ilboudo H, Thomas LF, Falzon LC, Bamba M *et al*. Monitoring the elimination of gambiense human African trypanosomiasis in the historical focus of Batie, South-West Burkina Faso. *Parasite*. 2022; 29: 25.
 - Cordon-Obras C, Rodriguez YF, Fernandez-Martinez A, Cano J, Ndong-Mabale N, Ncogo-Ada P. *et al*. Molecular evidence of a *Trypanosoma brucei gambiense* sylvatic cycle in the human african trypanosomiasis foci of Equatorial Guinea. *Front Microbiol*. 2015; 6: 765.
 - Courtin F, Camara M, Rayaisse JB, Kagbadouno M, Dama E, Camara O *et al*. Reducing Human-Tsetse Contact Significantly Enhances the Efficacy of Sleeping Sickness Active Screening Campaigns: A Promising Result in the Context of Elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9: e0003727.
 - Courtin F, Rayaisse JB, Tamboura I, Serdebeogo O, Koudougou Z, Solano P *et al*. Updating the northern tsetse limit in Burkina Faso (1949-2009): impact of global change. *Int J Environ Res Public Health*. 2010; 7: 1708-1719.
 - Cuisance D. Le piégeage des tsé-tsé. Études et synthèses, IEMVT. Maisons-Alfort. 1989; 32: 172p.
 - Cuisance D. & Politzar H. An integrated campaign against riverine tsetse, *Glossina palpalis gambiensis* and *Glossina tachinoïdes*, by trapping and the release of sterile males. *Insect Science and its Application*. 1984; 5: 439-442.
 - Cuisance D, Politzar H, Merot P & Tamboura I. Les lâchers de mâles irradiés dans la campagne de lutte intégrée contre les glossines dans la zone pastorale de Sidéradougou Burkina Faso. *Revue Elev Med Vet Pays Trop*. 1984; 37: 449-468.
 - d'Ieteren GD, Authie E, Wissocq N & Murray M. Trypanotolerance, an option for sustainable livestock production in areas at risk from trypanosomiasis. *Rev Sci Tech*. 1998; 17: 154-175.
 - Desquesnes M. Livestock trypanosomes and their vectors in Latin America. CIRAD-EMVT publication, OIE, Paris, ISBN 92-9044-634-X. 2004.
 - Desquesnes M, Bengaly Z, Berthier D, Bossard G, Cene B, Ilboudo H *et al*. Compendium of standard diagnostic protocols for animal trypanosomoses of African origin. Paris, France. 2017.
 - Desquesnes M, Biteau-Coroller F, Bouyer J, Dia ML & Foil L. Development of a mathematical model for mechanical transmission of trypanosomes and other pathogens of cattle transmitted by tabanids. *Int J Parasitol*. 2009; 39: 333-346.
 - Desquesnes M, Bouhsira E, Chalermwong P, Drosne L, Duvallet G, Franc M, *et al*. Insecticide-impregnated screens used under « multi target method » for hematophagous fly control in cattle: a proof of concept. *ECVD. J. S. a. W. T. e. Constantianus J.M. Koenraadt and I. s. f. v. c. E. a. c. o. v.-b. diseases*. Wageningen, The Neetherlands © Wageningen Academic Publishers 2021. (2021). 6: 91-105; DOI: 110.3920/3978-3990-8686-3895-3927_3925.
 - Desquesnes M, Dargantes A, Lai D H, Lun ZR, Holzmuller P & Jittapalpong S. *Trypanosoma evansi* and *surra*: a review and perspectives on transmission, epidemiology and control, impact, and zoonotic aspects. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 321237.
 - Desquesnes M, Gonzatti M, Sazmand A, Thévenon S, Bossard G, Boulangé A *et al*. A review on diagnosis of animal trypanosomoses. *Parasites & Vectors*. 2022: 24.
 - Desquesnes M, Holzmuller P, Lai DH, Dargantes A, Lun ZR & Jittapalpong S. *Trypanosoma evansi* and *surra*: a review and perspectives on origin, history, distribution, taxonomy, morphology, hosts, and pathogenic effects. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 194176.
 - Desquesnes M, Wongthangsirid D, Jittapalapong S & Chareonviriyaphap T. Guidelines for user-friendly iconographic description of hematophagous flies' external morphology; application to the identification of *Tabanus rubidus* (Wiedemann, 1821) (Diptera: Tabanidae). *Journal of Asia-Pacific Entomology*. 2018; 21: 807-822.
 - Desquesnes M, Yangtara S, Kunphukhieo P, Chalermwong P, Jittapalapong S & Herder S. Zoonotic trypanosomes in South East Asia:

- Attempts to control *Trypanosoma lewisi* using veterinary drugs. *Exp Parasitol.* 2016; 165: 35-42.
- Desquesnes M, Yangtara S, Kunphukhieo P, Jittapalpong S & Herder S. Zoonotic trypanosomes in South East Asia: Attempts to control *Trypanosoma lewisi* using human and animal trypanocidal drugs. *Infect Genet Evol.* 2016; 44: 514-521.
 - Dia M L & Desquesnes M. Infections expérimentales de bovins par *Trypanosoma evansi*: pathogénicité et efficacité du traitement au Cymelarsan®. *Revue Africaine de Santé et de Productions Animales.* 2007; 5: 37-41.
 - Dia M L, Desquesnes M, Elsen P, Lancelot R & Acapovi G. Evaluation of new trap for tabanids and stomoxines. *Bull. Soc. Roy. Belge Entomol.* 2004; 140: 64-73.
 - Diall O, Cecchi G, Wanda G, Argiles-Herrero R, Vreysen MJB, Cattoli G *et al.* Developing a Progressive Control Pathway for African Animal Trypanosomosis. *Trends Parasitol.* 2017; 33: 499-509.
 - Dickie EA, Giordani F, Gould MK, Maser P, Burri C, Mottram J C *et al.* New Drugs for Human African Trypanosomiasis: A Twenty First Century Success Story. *Trop Med Infect Dis.* 2020; 5.
 - Fauret P, Dayo C, Rayaisse J B, Herman SP, Dofini F, Solano P *et al.* Dynamiques de peuplements, modifications environnementales et variation du risque trypanosomien dans le sud-ouest du Burkina Faso de 2005 à 2014. *Open Edition Journal.* 2015; 36: 147-162.
 - Foil LD & Hogsette JA Biology and control of tabanids, stable flies and horn flies. *Rev Sci Tech.* 1994; 13: 1125-1158.
 - Franco JR, Cecchi G, Paone M, Diarra A, Grout L, Kadima Ebeja A *et al.* The elimination of human African trypanosomiasis: Achievements in relation to WHO road map targets for 2020. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022; 16: e0010047.
 - Funk S, Nishiura H, Heesterbeek H, Edmunds W J & Checchi F. Identifying transmission cycles at the human-animal interface: the role of animal reservoirs in maintaining gambiense human african trypanosomiasis. *PLoS Comput Biol.* 2013; 9: e1002855.
 - Gimonneau G, Rayaisse J-B & Bouyer J Integrated control of trypanosomosis. Pests and vector-borne diseases in the livestock industry., Wageningen Academic Publishers. (2017). 147-174.
 - Giordani F, Morrison LJ, Rowan TG, De Koning HP & Barret MP. The animal trypanosomiasis and their chemotherapy: a review. *Parasitology.* 2016; 143: 1862-1889.
 - Gutierrez C, Desquesnes M, Touratier L & Buscher P. *Trypanosoma evansi*: recent outbreaks in Europe. *Vet Parasitol.* 2010; 174: 26-29.
 - Hebert L, Guitton E, Madeline A, Geraud T, Zientara S, Laugier C *et al.* Melarsomine hydrochloride (Cymelarsan®) fails to cure horses with *Trypanosoma equiperdum* OVI parasites in their cerebrospinal fluid. *Vet Parasitol.* 2018; 264: 47-51.
 - Hoare CA. Vampires bats as vectors and hosts of equine and bovine trypanosomes. *Acta Trop.* 1965; 22: 204-209.
 - Hoare CA. The trypanosomes of mammals. A Zoological Monograph. Blackwell Scientific Publications, Oxford, U.K. 1972: 749p.
 - Homeida AM, El Amin E A, Adam S E & Mahmoud M M. Toxicity of diminazene aceturate (Berenil) to camels. *J Comp Pathol.* 1981; 91: 355-360.
 - Jamonneau V, Ilboudo H, Kabore J, Kaba D, Koffi M, Solano P *et al.* Untreated human infections by *Trypanosoma brucei gambiense* are not 100% fatal. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6: e1691.
 - Jamonneau V, Koffi M, Solano P, Courtin D & Cuny G Trypanosomose Humaine Africaine: interactions parasite/hôte et diversité clinique. AAEIP (Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur). 2004; 46: 103-108.
 - Jamonneau V, Solano P, Garcia A, Lejon V, Dje N, Miezian T W *et al.* Stage determination and therapeutic decision in human African trypanosomiasis: value of polymerase chain reaction and immunoglobulin M quantification on the cerebrospinal fluid of sleeping sickness patients in Cote d'Ivoire. *Trop Med Int Health.* 2003; 8: 589-594.
 - Jamonneau V, Truc P, Grebaut P, Herder S, Ravel S, Solano P *et al.* *Trypanosoma brucei gambiense* Group 2: The Unusual Suspect. *Trends Parasitol.* 2019; 35: 983-995.
 - Juban P, Ravel S, Bucheton B, Solano P, Jamonneau V & Bart J-M. *Trypanosoma brucei gambiense* groupe 2: quels mécanismes de résistance au sérum humain? . Bulletin de l'Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur. 2021; 63: 13-17.
 - Kagabadouno M, Camara O, Camara M, Ilboudo H, Camara M, Rayaisse J-B *et al.* Ebola outbreak brings to light an unforeseen impact of tsetse control on sleeping sickness transmission in Guinea. *bioRxiv.* 2018: 202762.
 - Kande Betu Ku MesuV, Mutombo Kalonji W, Bardonneau C, Valverde Mordt O, Ngolo Tete D, Blesson S *et al.* Oral fexinidazole for stage 1 or early stage 2 African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a prospective, multicentre, open-label, cohort study. *Lancet Glob Health.* 2021; 9: e999-e1008.
 - Kariithi HM, Meki IK, Schneider DI, De Vooght L, Khamis FM, Geiger A *et al.* Enhancing vector refractoriness to trypanosome infection: achievements, challenges and perspectives. *BMC Microbiol.* 2018; 18: 179.
 - Kasozi KI, Zirintunda G, Ssempijja F, Buyinza B, Alzahrani KJ, Matama K *et al.* Epidemiology of Trypanosomiasis in Wildlife-Implications for Humans at the Wildlife Interface in Africa. *Front Vet Sci.* 2021; 8: 621699.
 - Kone M, Kaba D, Kabore J, Thomas LF, Falzon LC, Koffi M *et al.* Passive surveillance of human African trypanosomiasis in Cote d'Ivoire: Understanding prevalence, clinical symptoms and signs, and diagnostic test characteristics. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15: e0009656.
 - La Rocque (de) S, JF, M, F, B, Solano P, Meunier JY & Cuisance D. Les ailes de glossines, une carte d'identité de l'insecte ? *Parasite.* 2002; 9: 275-281.
 - Lalmanach G, Boulange A, Serveau C, Lecaille F, Scharfstein J, Gauthier F *et al.* Congopain from *Trypanosoma congolense*: drug target and vaccine candidate. *Biol Chem.* 2002; 383: 739-749.
 - Laveissiere C & Grebaut P. [The trapping of tsetse flies (Diptera: Glossinidae). Improvement of a model: the Vavoua trap]. *Trop Med Parasitol.* 1990; 41: 185-192.
 - Lejon V, Buscher P, Nzoumbou-Boko R, Bossard G, Jamonneau V, Bucheton B *et al.* The separation of trypanosomes from blood by anion exchange chromatography: From Sheila Lanham's



- discovery 50 years ago to a gold standard for sleeping sickness diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019; 13: e0007051.
- Magez S, Pinto Torres JE, Obishakin E & Radwanska M. Infections With Extracellular Trypanosomes Require Control by Efficient Innate Immune Mechanisms and Can Result in the Destruction of the Mammalian Humoral Immune System. *Front Immunol.* 2020; 11: 382.
 - Mérot P, Politza H, Tamboura I & Cuisance D. Résultats d'une campagne de lutte contre les glossines riveraines au Burkina par l'emploi d'écrans imprégnés de deltaméthrine. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.* 1984; 37: 175-184.
 - Nare B, Wring S, Bacchi C, Beaudet B, Bowling T, Brun R *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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 4379-4388.
 - Ndung'u JM, Boulange A, Picado A, Mugenyi A, Mortensen A, Hope A *et al.* Trypa-NO! contributes to the elimination of gambiense human African trypanosomiasis by combining tsetse control with "screen, diagnose and treat" using innovative tools and strategies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14: e0008738.
 - Njiokou F, Nimpaye H, Simo G, Njitchoang GR, Asonganyi T, Cuny G *et al.* Domestic animals as potential reservoir hosts of *Trypanosoma brucei gambiense* in sleeping sickness foci in Cameroon. *Parasite.* 2010; 17: 61-66.
 - Pandey A, Atkins K E, Bucheton B, Camara M, Aksoy S, Galvani AP *et al.* Evaluating long-term effectiveness of sleeping sickness control measures in Guinea. *Parasit Vectors.* 2015; 8: 550.
 - Powar RM, Shegokar VR, Joshi PP, Dani VS, Tankhiwale NS, Truc P *et al.* A rare case of human trypanosomiasis caused by *Trypanosoma evansi*. *Indian J Med Microbiol.* 2006; 24: 72-74.
 - Raymond H & Favre J. Essai de lutte contre les taons de Guyane Française; efficacité et rémanence du RUV 165ND sur l'espèce crépusculaire *Cryptolylus unicolor*. Rapport INRA/Roussel-UCLAF, octobre 1991. 1991; (non publié): 19p.
 - Reid R, Kruska RL, Deichmann U, Thornton PK & Leak SGA. Human population growth and the extinction of tsetse fly. *Agriculture Ecosystem & Environment.* 2000; 77: 227-236.
 - Richards S, Morrison LJ, Torr SJ, Barrett MP, Manangwa O, Mramba F *et al.* Pharma to farmer: field challenges of optimizing trypanocide use in African animal trypanosomiasis. *Trends Parasitol.* 2021; 37: 831-843.
 - Simo G. & Rayaisse JB Challenges facing the elimination of sleeping sickness in west and central Africa: sustainable control of animal trypanosomiasis as an indispensable approach to achieve the goal. *Parasit Vectors.* 2015; 8: 640.
 - Thomson R & Finkelstein A. Human trypanolytic factor APOL1 forms pH-gated cation-selective channels in planar lipid bilayers: relevance to trypanosome lysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112: 2894-2899.
 - Traore BM, Koffi M, N'Djetchi MK, Kaba D, Kabore J, Ilboudo H *et al.* Free-ranging pigs identified as a multi-reservoir of *Trypanosoma brucei* and *Trypanosoma congolense* in the Vavoua area, a historical sleeping sickness focus of Cote d'Ivoire. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15: e0010036.
 - Truc P, Buscher P, Cuny G, Gonzatti MI, Jannin J, Joshi P *et al.* Atypical human infections by animal trypanosomes. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7: e2256.
 - Uzureau P, Uzureau S, Lecordier L, Fontaine F, Tebabi P, Homble F *et al.* Mechanism of *Trypanosoma brucei gambiense* resistance to human serum. *Nature.* 2013; 501: 430-434.
 - Van Vinh Chau N, Buu Chau L, Desquesnes M, Herder S, Phu Huong Lan N, Campbell JI *et al.* A Clinical and Epidemiological Investigation of the First Reported Human Infection With the Zoonotic Parasite *Trypanosoma evansi* in Southeast Asia. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: 1002-1008.
 - Vreysen MJ, Saleh KM, Ali MY, Abdulla AM, Zhu ZR, Juma KG *et al.* *Glossina austeni* (Diptera: Glossinidae) eradicated on the island of Unguja, Zanzibar, using the sterile insect technique. *J Econ Entomol.* 2000; 93: 123-135.
 - Wei Y, Wen Y-Z, Desquesnes M & Lun Z-R. Molecular epidemiology of *Trypanosoma evansi* and *T. equiperdum* and atypical human infection by animal trypanosomes. In : The molecular epidemiology of Trypanosomes and *Leishmania*. : 14 p. G. Hide. United State of America Landes Bioscience and Springer Science,. (2011). 14.
 - Xong HV, Vanhamme L, Chamekh M, Chimfwembe CE, Van Den Abbeele J, Pays A *et al.* A VSG expression site-associated gene confers resistance to human serum in *Trypanosoma rhodesiense*. *Cell.* 1998; 95: 839-846.