

**EPIDEMIOLOGIE DES
TRYPANOSOMIASES HUMAINES AFRICAINES**

par

J.L. FREZIL

Directeur de Recherche à l'ORSTOM

Octobre 1990

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 31 122 ex 1

Cote : B

PLU

16 NOV. 1990

I. HISTORIQUE

La Maladie du Sommeil semble être connue depuis toujours en Afrique. C'est l'historien arabe Ibn Khaldoun qui en donne la première mention écrite au 14ème siècle. Il rapporte en effet la mort du Sultan du Mali après une longue maladie se terminant dans un état de sommeil continu.

John ATKINS (1734) décrit pour la première fois cette affection qu'il appelle alors "Sleeping distemper", dans son ouvrage "The Navy Surgeon".

Par la suite, et jusqu'au début du 19ème siècle, la maladie est signalée dans diverses parties de l'Afrique de l'Ouest par des observateurs Anglais, Français et Portugais.

WINTERBOTTOM, en 1803, dans sa description du "lethargus" remarque l'importance de l'hypertrophie des ganglions du cou ; ce signe était cependant, depuis longtemps, fort bien connu des marchands d'esclaves qui refusaient systématiquement les porteurs d'adénopathie cervicale.

Pour BRAULT (1898), l'agent pathogène pourrait être "un protozoaire sanguicole dans le genre du Trypanosome".

En 1901, FORDE voit des "vermicules mobiles" dans le sang d'un capitaine de bateau faisant du trafic fluvial depuis 6 ans en Gambie.

A la demande de FORDE, DUTTON (1902), examine le sang du patient et identifie un trypanosome qu'il décrit sous le nom de *Trypanosoma gambiense*.

A la suite de cette découverte, DUTTON et TODD (1903) vont faire des recherches en Gambie et retrouvent plusieurs fois le trypanosome chez des Africains. Cependant, à cette époque, tout le monde pense que le trypanosome est très peu pathogène et qu'il n'a aucun rapport avec la Maladie du Sommeil.

CASTELLANI (1903) trouve, en Uganda, des trypanosomes dans le LCR des sommeilleux, et conclut que *T. ugandense* est responsable de la Maladie du Sommeil. Cependant, comme les autres chercheurs de son époque, il pense qu'il existe en fait 2 trypanosomes distincts : l'un sanguicole et peu pathogène et l'autre localisé dans les centres nerveux et responsable de la Maladie du Sommeil.

BRUCE et NABARRO (1903) constatent que les trypanosomes sanguicoles sont trouvés uniquement dans les zones à Maladie du Sommeil. Comme ces parasites sont, de plus, identiques à ceux du système nerveux, les auteurs concluent que le trypanosome se trouvant dans le sang constitue le premier stade de la Maladie du Sommeil.

BRUCE (1903) suspecte les glossines d'être le vecteur de cette maladie et en fournit la preuve expérimentale en infectant des singes à la fois par piqûre de glossines sauvages et de glossines nourries au préalable sur des sommeilleux.

A partir de 1908, on rapporte, d'Afrique de l'Est, des cas de Maladie du Sommeil remarquables par leur sévérité et leur courte durée. STEPHENS et FANTHAM (1910) étudient une souche isolée sur un des premiers cas reconnu de cette maladie et constatent qu'elle diffère de *T. gambiense* par sa grande virulence pour les animaux de laboratoire et la présence de formes nucléopostérieures. A cause de son origine géographique, l'agent pathogène de cette nouvelle Maladie du Sommeil est appelé *T. rhodesiense*. Deux ans plus tard KINGHORN et YORKE démontrent le rôle de *Glossina morsitans* dans la transmission de ce parasite.

Depuis la découverte de ces trypanosomes existe une polémique au sujet de leur taxonomie: nous retiendrons seulement l'hypothèse la plus courante (Pl.1) qui n'admet qu'une seule espèce *Trypanosoma (Trypanozoon) brucei* PLIMMER & BRADFORD, 1899 se subdivisant en 3 sous espèces :

T. (Trypanozoon) brucei brucei PLIMMER & BRADFORD, 1899 (pathogène pour les animaux),
et *T. (Trypanozoon) brucei gambiense* DUTTON, 1902 et *T. (Trypanozoon) brucei rhodesiense* STEPHENS & FANTHAM, 1910 (pathogènes pour l'homme).

II. DISTRIBUTION

L'aire de répartition de la Maladie du Sommeil coïncide avec celle des glossines (Pl.2); elle se situe en Afrique Tropicale entre les latitudes 15° N et 29° S. Cependant, à l'intérieur de cette zone, la distribution de la maladie est discontinue car les différentes espèces de glossines ne sont pas toutes bonne vectrices, et les facteurs épidémiologiques ne sont pas toujours convenables pour la propagation de la maladie.

Le type gambien semble avoir été toujours connu en Afrique de l'Ouest ; à partir de là, il s'est répandu, à travers le Congo, en Afrique de l'Est.

On pense que le type rhodésien est originaire de la vallée du Zambèze : il se serait progressivement étendu vers le Nord pour atteindre les rives Nord-Est du lac Victoria, où les 2 types coexistent actuellement.

Selon les dernières données. Le type gambien est endémique au Sénégal, Guinée, Mali, Côte d'Ivoire, Burkina Faso, Togo, Benin, Niger, Cameroun, Gabon, R.C.A., Tchad, Gambie, Guinée, Guinée Bissau, Guinée équatoriale, Sierra-Leone, Liberia, Ghana, Nigeria, Zaïre, République Populaire du Congo, Angola, Soudan, Uganda et Kenya.

Le type rhodésien se trouve en Angola, Tanzanie, Malawi, Rwanda, Zaïre, Zambie, Zimbabwe, Mozambique, ainsi que dans les parties du Nord du Lac Victoria, au Kenya et en Uganda. Il a été rencontré pour la première fois en 1970 en Ethiopie.

Les deux types coexistent donc en Angola, Kenya, Uganda, Zaïre; et peut être aussi en Ethiopie et au Soudan.

III. ETUDE DU CYCLE

III.1. LE TRYPANOSOME CHEZ L'HOTE MAMMIFERE

III.1.1. Morphologie

*

Rappelons que, en microscopie optique, outre les constituants fondamentaux de la cellule (noyaux - cytoplasme - membranes) les trypanosomes sont caractérisés par la présence d'un kinétoplaste et d'un flagelle rattaché à la paroi du corps par une membrane ondulante (Pl.3.4.5 et 6)

Dans le sang, à frais, *T. brucei gambiense* apparaît comme un vermicule activement mobile; il frétille le plus souvent sur place, sans traverser le champ microscopique de façon linéaire. Sur frottis coloré au Giemsa, on observe une vacuole en avant du kinétoplaste. Le cytoplasme est clair et homogène, il est souvent parsemé de grains de vultine de taille variable, intensément colorés en violet par le Giemsa. Selon ORMEROD et al.(1965), et BIRD et al. (1966), ces granulations peuvent contenir de l'ARN et être classées en deux types:

- le type I, colorable au giemsa, qui correspondraient à des lysosomes,
- le type II, non colorable car éliminé par la fixation au méthanol, qui seraient des vacuoles de stockage de lipoprotéines ou lipoides.

Comme tous les trypanosomes du sous-genre *Trypanozoon*, *T. brucei gambiense* est caractérisé par un polymorphisme (ou pleomorphisme) accusé.

On distingue (d'après HOARE, 1972) :

- les formes grêles : elles mesurent 29 μ de longueur en moyenne, mais peuvent aller jusqu'à 42 μ . Elles ont une extrémité postérieure allongée, parfois tronquée. Le noyau est ovale, le kinétoplaste subterminal (à plus de 4 μ de l'extrémité postérieure). Le corps possède une membrane ondulante bien développée se terminant par un long flagelle libre (6 μ environ).

- **les formes trapues** : elles mesurent de 12 à 26 μ de long (18 μ en moyenne). Le corps est épais et typiquement sans flagelle libre (bien qu'occasionnellement on puisse en observer un court). Le kinétoplaste est terminal et la membrane ondulante bien développée. L'extrémité postérieure est arrondie. Le noyau est rond et peut se déplacer vers l'extrémité postérieure en donnant naissance à une **forme nucléopostérieure**. La position du noyau est le seul trait qui distingue la forme trapue de la forme nucléopostérieure.

- **les formes intermédiaires** : comme leur nom l'indique, elles se situent entre les 2 types morphologiques précédents. Elles mesurent en moyenne 23 μ de long. L'extrémité postérieure est émoussée ; le kinétoplaste est plus rapproché de cette extrémité que dans la forme grêle. Elles possèdent un court flagelle libre.

III.1.2. Le Polymorphisme

La proportion relative des formes trapues, intermédiaires et grêles dans le sang de l'hôte mammifère est extrêmement variable d'un jour à l'autre. Les études de ASHCROFT (1957) et WIJERS (1960) ont montré que la morphologie des trypanosomes est déterminée par le degré de parasitémie et la réponse immunologique de l'hôte. On sait maintenant que le polymorphisme est lié à la variation antigénique.

Lorsque la parasitémie augmente, les formes grêles prolifèrent. Puis apparaissent les anticorps qui détruisent la grande majorité des formes grêles et provoquent l'apparition des formes trapues. Les formes grêles se multiplient ensuite à nouveau jusqu'à la prochaine réponse immunologique de l'hôte et ainsi de suite

Les formes intermédiaires assurent le relais entre les formes extrêmes. Selon WIJERS, les formes nucléopostérieures auraient un rapport avec la virulence de la souche.

En effet, si la proportion de ces formes est faible chez *T.b.rhodensiense* elles sont très rares chez *T. b. gambiense*, à tel point que, pendant longtemps, on a distingué ces 2 sous espèces en se basant sur la présence ou l'absence de ces formes.

L'essai de distinction des 2 nosodèmes, en particulier par la biométrie, a fait l'objet de nombreuses études ; il s'avère cependant qu'ils sont indistinguables morphologiquement.

Le polymorphisme ne peut se maintenir dans les conditions expérimentales que si le trypanosome est entretenu par transmission cyclique, c'est-à-dire repasse périodiquement par la glossine.

Par transmission mécanique, le polymorphisme peut être perdu en moins d'un an. Dans les souches devenues monomorphes, les formes grêles sont seules présentes. Une souche monomorphe depuis longtemps n'est plus infectante pour la glossine, ne peut plus se cultiver et souvent n'est même plus infectante pour l'homme.

III.1.3. Division

Il est communément admis que seules les formes longues se divisent. En fait la division des formes trapues n'est pas un phénomène rare.

Comme tous les autres Salivaria, les Trypanozoon se multiplient dans le sang, par division binaire ; un des individus fils étant décalé vers le bas par rapport à l'autre.

La division commence par la bipartition du kinétoplaste, suivie par la formation du nouveau flagelle. Lorsque les 2 flagelles sont de la même longueur, le cytoplasme se divise en partant de l'extrémité antérieure du corps. Cependant, lorsque les divisions sont intenses, on peut observer des formes dont la division du cytoplasme est retardée, qui se traduisent par la multiplication des structures internes et des flagelles dans un même trypanosome.

SOLTYS et al. (1969) puis ORMEROD et al. (1971) ont trouvé des formes amastigotes dans les viscères et le plexus choroïde de rats infectés. En fait, ces formes avaient été observées depuis très longtemps par de nombreux auteurs, dans des organes divers, mais l'opinion générale était qu'il s'agissait de formes de dégénérescence. SOLTYS et al. (1970) ont démontré l'infectivité de ces formes cryptiques en inoculant des hôtes de laboratoire avec des broyats d'organes d'animaux infectés, filtrés sur parois éliminant les trypomastigotes. Il est donc possible que ces formes cryptiques constituent une forme de résistance et de multiplication.

III.1.4. Sexualité

L'existence d'une sexualité a été démontrée au laboratoire par TAIT (1980 - 1983) et JENNI (1986), mais pour le moment les observations effectuées sur le terrain n'ont pas permis de confirmer l'existence de ce phénomène dans les conditions naturelles.

Cette sexualité des trypanosomes a fait l'objet d'une polémique au dernier congrès d'ICOPA (Août 1990).

III.2. RELATIONS GLOSSINE-TRYPANOSOME

Bref rappel sur les glossines : les glossines sont des diptères de forme allongée, de coloration brune. Elles mesurent entre 6 et 16 mm de long. Elles ont un vol rapide, linéaire, et, au repos, leurs ailes se recouvrent à la manière de lames de ciseaux (Pl. 12 et 13). Les glossines se trouvent uniquement en Afrique au sud du Sahara où une trentaine d'espèces ont été décrites.

Leur morphologie générale est celle des mouches. Elles s'en distinguent par leurs pièces buccales adaptées à la piqûre (les deux sexes sont hématophages). Leur mode de reproduction est également original puisque au lieu de pondre des oeufs, elles accouchent d'une larve tous les 10 jours environ. Elles sont en principe fécondées une seule fois dans leur vie qui peut durer jusqu'à 6 mois.

La nervation alaire détermine une cellule en forme de hache caractéristique de ces insectes.

III.2.1. Cycle évolutif de *T. brucei* chez Glossina

(Pl.7. 8 et 9). Selon LAVEISSIERE (1988), "au moment du repas sur un hôte infecté, la glossine ingère les trypanosomes qui vont suivre le trajet du sang : oesophage, jabot, puis jabot, intestin à l'intérieur de la membrane péritrophique.

Les avis diffèrent sur la suite du circuit parcouru par le trypanosome : il était classiquement admis que ce dernier contournait la membrane péritrophique à son extrémité postérieure, puis remontait l'espace ectopéritrophique pour retraverser la membrane, fraîchement sécrétée au niveau du proventricule, puis passait dans l'oesophage, dans l'hypopharynx et rejoignait les glandes salivaires ou il se multipliait. Certaines observations tendent à prouver le contraire : ELLIS & EVANS (1977) ont démontré que *T.b. rhodesiense* traverse la membrane péritrophique de *G.m. morsitans* dans la partie médiane de l'intestin, au niveau des plis et poches formés par la membrane; le trypanosome traverse ensuite les différentes couches de cellules de la paroi intestinale (EVANS & ELLIS, 1975) pour rejoindre l'hémocèle (MSHELBWALA, 1972); OTIENO et al., 1975) et enfin les glandes salivaires." Mais dans ce schéma, le phénomène capital, à savoir la pénétration dans les glandes salivaires de trypanosomes venus de l'hémocèle, n'a pas été observé.

Environ 15 à 35 jours après le repas infectant, la glossine peut transmettre à son tour et restera infectante toute sa vie.

Notons la présence possible chez la Glossine de trypanosomes d'intérêt vétérinaire (Pl.9).

III.2.2. Sensibilité à l'infestation et à la transmission

III.2.2.1. Sensibilité et génétique

Des études ont été effectuées au laboratoire sur la sensibilité, ou la résistance, de *G. morsitans morsitans* à une infestation par *T. congolense* ou *T. brucei* sur plusieurs générations. La sensibilité semble constituer un trait héréditaire transmis par la femelle, peut-être associé à la présence de rickettsies dans les cellules de l'estomac et les ovaires, organismes qui sont absents chez les glossines résistantes (chez lesquelles le parasite ne parvient pas à maturité). On a observé chez les glossines des molécules analogues des lectines (anticorps agglutinants) sécrétées par les cellules épithéliales de l'intestin qui inhiberaient le développement des trypanosomes.

De nombreux facteurs peuvent influencer sur l'établissement de l'infestation de la glossine par *T. brucei*. Il s'agit des paramètres suivants :

- l'âge de la glossine au moment du repas infestant : les glossines sont plus sensibles à l'infection lors de leur premier repas de sang;
- les différences génétiques entre les divers taxa du genre *Glossina* ;
- le nombre de parasites accessibles à la mouche ;
- la morphologie du parasite (de forme grêle ou trapue) et son infectiosité pour la mouche.
- ainsi que les inévitables facteurs environnementaux abiotiques ou biotiques .

Les conditions d'infection des glossines sont tellement complexes que très peu sont trouvées infectées dans la nature : 1 à 2 pour 1000 dans les foyers en activité.

Des glossines dont les glandes salivaires ne sont apparemment pas infestées peuvent expulser des parasites dans leur salive et transmettre l'infestation. Chez ces mouches, on a observé des parasites au niveau de la trompe, de l'oesophage et du cibarium, mais l'origine de ces stades infestants n'est pas claire.

On a montré expérimentalement que les piqûres exploratoires et les repas sont fréquents chez *G. morsitans* lorsque la glossine est infestée par *T. brucei* ou *T. congolense*. L'importance de cette observations du point de vue de la transmission à l'homme de la maladie du sommeil est inconnue.

On a également montré que la glossine peut transmettre *T.b. rhodesiense* par voie mécanique (c'est-à-dire par l'intermédiaire des pièces buccales contaminées) lorsque les repas sont interrompus et que la glossine se nourrit d'abord sur un sujet infesté puis, dans un bref délai, sur un sujet non infesté. Il est difficile d'évaluer l'importance épidémiologique de ce mode de transmission.

III.2.2.2. Sensibilité aux insecticides des glossines infestées

G.m. morsitans infestée par *T. brucei* est plus sensible aux applications topiques d'endosulfan et de pyréthre naturel que les mouches non infestées. Les mâles infestés sont plus sensibles que les femelles.

III.2.3. Répartitions des vecteurs

T. brucei gambiense et *T.b. rhodesiense* peuvent expérimentalement se développer chez de nombreuses espèces de glossines. Cependant, dans les conditions naturelles, la transmission est limitée à 6 espèces (Pl. 10).

Trois espèces, appartenant au groupe *palpalis*, transmettent le type *gambiense* :

- *Glossina palpalis* en Afrique centrale et Afrique de l'Ouest,
- *Glossina tachinoïdes* en Afrique de l'Ouest,
- *Glossina fuscipes* en Afrique de l'Est et Centrale.

Les trois autres, du groupe *morsitans* transmettent le type *rhodesiense* :

- *Glossina morsitans* au Zimbabwe, Mozambique, Malawi et Botswana.
- *Glossina swynnertoni* au Kenya et Tanzanie,
- *Glossina pallidipes* en Uganda, Kenya, Tanzanie, Zambie, Malawi, Zimbabwe et Mozambique.

L'association du type gambien avec le groupe *palpalis* et celle du type rhodésien avec le groupe *morsitans* a été longtemps considérée comme caractéristique de ces infections. Cependant cette règle n'est pas absolue et dépend en fait des conditions épidémiologiques locales. Ainsi en Uganda et au Kenya le type rhodésien est transmis, entre autres, par *Glossina fuscipes*.

IV. COURS DE L'INFECTION

GORDON et WILLETT (1956-1958) et FAIRBAIRN et GODFREY (1957) ont décrit le développement de *T.b.g. rhodesiense* chez l'hôte mammifère. Ils ont montré que lorsqu'une tsé-tsé inocule des métatrypanosomes dans la peau d'un volontaire, les parasites sont localisés pendant les premiers jours dans le chancre qui apparaît à l'endroit de la piqûre. A la fin de cette période, les trypanosomes envahissent le courant sanguin et le système lymphatique.

GORDON et WILLETT (loc. cit.) ont observé la transformation des métatrypanosomes en trypanosomes sanguicoles à la fois dans la lésion primaire et in vitro. En huit heures, le corps s'allonge progressivement et un flagelle libre apparaît. Les premiers trypanosomes que l'on observe dans le sang sont donc des formes grêles, les formes trapues apparaissent quelques jours plus tard.

Tandis que les trypanosomes se multiplient dans le sang, l'hôte répond par une hyperthermie, que l'on prend souvent pour un accès palustre mais qui n'est pas, bien entendu, influencé par les antipaludiques.

Ensuite on observe des alternances d'augmentation et diminution de la parasitémie, se traduisant par des poussées de fièvre irrégulière, n'excédant pas 15 jours. Dans le type gambien la parasitémie décroît ensuite et les parasites demeurent parfois indétectables pendant des mois. Les poussées suivantes sont peu importantes.

Par contre dans le type rhodésien, la parasitémie est plus élevée et persiste tout au long de la maladie, avec toutefois de courtes périodes de rémission.

Souvent après s'être installés dans le sang, les trypanosomes qui circulent dans les canaux lymphatiques, envahissent les ganglions et provoquent leur hypertrophie.

Dans le type gambien, ce sont surtout les ganglions de la région susclaviculaire qui sont concernés, et les trypanosomes peuvent être trouvés dans ces ganglions mais rester indétectables dans le sang.

Par contre, dans le type rhodésien, les ganglions sont rarement hypertrophiés.

Au cours de l'affection, les trypanosomes disparaissent fréquemment des ganglions qui retrouvent leur taille normale.

La période lymphatico-sanguine de la trypanosomiase humaine peut durer plus de 2 ans dans le type gambien et seulement 3 ou 4 mois au maximum dans le type rhodésien.

Ensuite les trypanosomes envahissent le liquide céphalo-rachidien où ils se présentent sous la forme grêle.

Contrairement à l'infection sanguine, le nombre de trypanosomes dans le LCR ne montre pas de fluctuation et reste à un taux relativement bas pendant la 2ème période de la maladie.

Dans le cerveau, les trypanosomes se localisent dans les espaces intercellulaires. La présence de trypanosomes dans le cerveau se traduit par l'apparition de cellules de MOTT (morula cells) = lymphocytes différenciés, et la formation de " manchons périvasculaires " (vaisseaux sanguins entourés de cellules de la lignée blanche).

V. PATHOGENESE

La maladie du Sommeil se présente sous 2 types fondamentaux : le type gambien à caractère chronique et le type rhodésien à caractère aigu.

Dans les 2 cas, l'infection commence par une période de parasitémie fluctuante, en relation avec les poussées de fièvre. Cette période peut durer plusieurs mois ou même plusieurs années dans le type gambien, mais ne dépasse pas quelques semaines dans le type rhodésien.

Dans la trypanosomiase à *gambiense*, les trypanosomes envahissent le LCR et se développent dans le système nerveux ; cette atteinte se traduit par l'installation progressive d'une méningo-encéphalite provoquant un état léthargique.

Dans le type rhodésien, une pathologie évoquant une infection sévère s'installe rapidement à la phase de généralisation, quelquefois sans signe nerveux.

Lorsqu'elle n'est pas traitée, la trypanosomiase humaine a une issue fatale : dans la maladie de type gambien, la mort peut survenir plusieurs années après les premiers symptômes (cachexie sommeilleuse terminale - encéphalite démyélinisante). Dans le type rhodésien, la mort survient entre 6 et 9 mois ou même plus tôt.

Cependant, les caractères de virulence pour l'homme peuvent être moins tranchés et on peut voir des affections à *gambiense* ressemblant au type rhodésien et vice versa.

Dans certains cas, la maladie du sommeil de type gambien présente des formes parfaitement asymptomatiques, on parle alors de "porteurs sains" ou, selon BURKE, de "malades trypanotolérants".

Parmi les cas de trypanotolérance connus, le plus intéressant est celui de FEO, togolaise dont la maladie a été diagnostiquée lorsqu'elle était âgée de 4 ans. Toutes les tentatives de traitement ont échoué et, pendant 24 ans, elle a porté des trypanosomes sans jamais montrer des signes cliniques de maladie. A tel point que l'on pensait que le parasite était un trypanosome d'origine animale transmis accidentellement. Cependant l'étude d'une souche isolée sur rat a prouvé qu'il s'agit bien de *T.b. gambiense*.

Les recherches récemment menées au Congo, en particulier, ont démontré que cette trypanotolérance n'était pas une exception mais représentait certainement la règle générale dans les foyers endémiques.

Physiopathologie (d'après GENTILINI & DUFLO -1986).

Bien que le rôle des immun-complexes soit insuffisamment connu, on pense qu'ils sont responsables de la vascularite généralisée et des lésions rencontrées, en pathologie expérimentale et humaine, au niveau du coeur et du cerveau.. Des réactions auto-immunes contribueraient, également, à la pathogénèse de la panencéphalite trypanosomienne; enfin, au moins chez l'animal infesté, les dépôts d'immun-complexes dans les glomérules rénaux interviennent dans la production des lésions locales qui entraînent occasionnellement une insuffisance rénale.

Les signes cliniques

Il est très difficile, tout au moins en première période, de poser un diagnostic de trypanosomiase sur la base de signes cliniques. En effet la plupart de ces signes cliniques peuvent être imputés à d'autres maladies tropicales (paludisme, filarioses etc..)

Les signes les plus évocateurs sont les suivants : Céphalées, fièvre, ganglions, prurit, crampes, troubles du sommeil, paresthésie (fourmillements), hyperesthésie (signe de la clé de Kérandel), troubles sexuels, oedèmes, splénomégalie, hépatomégalie, anorexie (perte d'appétit), hébétude, réflexe cheiro-oraux, tremblements, excitation.

Le fameux chancre d'inoculation ou trypanome ne se rencontre en fait qu'exceptionnellement (tout au moins chez *T. gambiense*). Les trypanides (placards érythémateux) ne se perçoivent correctement que sur la peau blanche.

Le plus souvent la suspicion de trypanosomiase est provoquée par la présence simultanée de plusieurs de ces signes. Sur le terrain, le signe majeur reste la présence de ganglions caractéristiques, en "prune mûre", à la base du cou, ponctionnables immédiatement.

VI. TRYPANOSOMA BRUCEI GAMBIESE chez autres vertèbrés

Dans les conditions expérimentales, *T.b. gambiense* est susceptible de se développer dans des espèces très variées de vertèbrés (mammifères, oiseaux, reptiles) et même d'insectes (chenilles); cependant les mammifères constituent le terrain de choix.

Pour de mêmes hôtes de laboratoire (rats, cobayes, etc...), l'allure de l'infection dépend de la variante utilisée : *T.b. rhodesiense* est bien plus virulent que *T.b. gambiense* et se comporte en cela de la même façon que *T.b. brucei*.

La durée de l'incubation est fonction de la virulence de la souche et du nombre de parasites inoculés (BAKER, 1960).

VII. IMMUNITÉ

Il n'existe actuellement que des données fragmentaires sur l'immunité innée ou acquise dans la trypanosomiase humaine. Cependant, il faut essayer d'expliquer pourquoi certaines personnes montrent une grande tolérance à la trypanosomiase et ne présentent aucun symptôme, bien que les parasites soient présents dans le sang.

L'immunité ne peut être acquise au cours de l'infection : des malades guéris ont été réinfectés et leur maladie a suivi une évolution similaire à la première. Toutefois, on a constaté que les peuples les plus sévèrement touchés par la trypanosomiase étaient ceux qui n'avaient pas été auparavant en contact avec cette maladie. Dans les régions endémiques, par contre, la maladie montre une évolution relativement moins sévère. Rappelons d'autre part le cas particulier de FEO, qui est née de parents trypanosomés.

BLAIR et al., (1968) suggèrent aussi que les inoculations répétées de trypanosomes animaux (*T. vivax*, *T. congolense* et *T.b. brucei*) peuvent faire apparaître une réponse immunologique suffisante pour neutraliser l'effet pathogène de *T.b. gambiense*; "ce phénomène serait à l'origine des porteurs sains". Cette hypothèse est étayée par le fait que *T.b. brucei* et *T. vivax* ont des antigènes communs (GRAY, 1967).

La réponse immunologique de l'hôte humain est surtout humorale (IgG, IgM); les phagocytes jouent un rôle secondaire. Elle est à l'origine des transformations pathologiques de la maladie.

Comme nous l'avons dit plus haut, l'infection humaine est caractérisé par la fluctuation du nombre des parasites. Après chaque augmentation de la parasitémie, on observe une

chute brutale due à la destruction de la plupart des trypanosomes par les anticorps trypanolytiques (crise trypanolytique). Les trypanosomes survivants se multiplient alors et provoquent la 2ème vague de parasitémie. Les parasites sont à nouveau détruits de la même façon et le processus recommence.

La réponse immunologique est compliquée par les variations antigéniques de *T.b. gambiense*. Les anticorps éliminent les trypanosomes pendant la crise trypanolytique, mais les survivants subissent une mutation au niveau de leurs antigènes de surface (VSG = variable surface glycoprotein), formant une enveloppe (coat) qui les protège de l'attaque des anticorps. Ils se multiplient alors jusqu'à ce que des anticorps spécifiques soient formés et les éliminent à leur tour.

Il est à noter que cette enveloppe protectrice disparaît pendant le cycle chez la glossine pour réapparaître chez les formes infectantes (métatrypanosomes) (Pl.14).

Cette variation antigénique explique les IgM en plateau, caractéristiques de la THA. Au cours de ces dernières années, on a pu entendre de nombreuses déclarations enthousiastes affirmant que le vaccin contre la T.H.A. était pratiquement acquis puisqu'on sait identifier le répertoire antigénique. Malheureusement, il s'avère que ce répertoire est tellement vaste et complexe (probablement plus de 1000 VATs = Variable Antigen Types) qu'on n'ose plus parler de vaccin disponible à moyen terme.

VIII. CULTURE

Depuis qu'on a réussi pour la première fois, il y a une dizaine d'années, à cultiver *T. brucei in vitro* à 37°, on a mis au point plusieurs systèmes de culture utilisant divers tapis nutritifs de fibroblastes et différents milieux à base de sérums. Des cellules humaines et des cellules de *Microtus montanus* de type fibroblastoïdes en combinaison avec différents sérums, ont donné de bons résultats pour la culture de *T.b. gambiense*. Cette méthode ainsi que l'emploi des systèmes de culture acellulaires récemment mis au point devraient permettre d'isoler des trypanosomes pathogènes pour l'homme chez divers hôtes.

Il existe un rapport étroit entre l'infectivité du trypanosome pour la glossine et sa capacité de se développer en culture à 25° ; les trypanosomes isolés de fraîche date peuvent se cultiver. Par contre, après quelques passages à la seringue sur animaux de laboratoire, ils sont incapables de se développer *in vitro*. Dans le même ordre d'idée, on a constaté que les souches fraîchement isolées, qui ne peuvent pas se développer chez la glossine, ne sont pas cultivables. Il est également remarquable que *T. evansi*, qui a perdu contact depuis longtemps avec l'ancêtre vecteur, ne soit plus capable de se cultiver ni de se développer chez la glossine.

IX. EPIDEMIOLOGIE DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE

Selon LABUSQUIERE et al. (1971) "la première épidémie contemporaine débute en 1885, au confluent de l'Oubangui et du Congo, et remonte par les affluents de l'Oubangui jusqu'au Lac Victoria, par les affluents du Chari jusqu'au Lac Tchad (1890).... Il y a eu 200 000 victimes en 1902 en Ouganda".

On estime que la maladie a provoqué 500 000 morts à la même époque dans le bassin du Congo.

La seconde épidémie a intéressé, en plus de l'Afrique centrale, l'Afrique de l'ouest, dès 1920, avec un maximum d'activité entre 1930 et 1939. Le service général autonome de la Maladie du Sommeil, créé par MURAZ à Bobo-Dioulasso dût faire face à 180 000 malades à traiter d'urgence.

Vingt ans plus tard, 80 millions de personnes ont été examinées ; 450 000 malades ont été traités. Au "Congo belge" (Zaïre), en 1960, après une même lutte, on observe un même succès. On ne rencontrait plus en 1960 dans toute l'Afrique qu'une "trypanosomiase résiduelle".

La troisième épidémie, quatre vingt ans après la première, quarante ans après la seconde, a débuté dans les années 70, sur l'emplacement de tous les anciens foyers historiques, avec parfois des situations dramatiques comme c'est le cas actuellement en Ouganda et au Zaïre.

Il semble toutefois, d'après les données de l'OMS, que la situation soit mieux contrôlée en Afrique de l'ouest qu'en Afrique centrale et de l'est.

Récemment, la recherche épidémiologique a progressé notablement grâce à l'élaboration de nouvelles techniques de diagnostic, d'isolement et d'identification du parasite, d'une part et de lutte antivectorielle d'autre part. Ces progrès ont ouvert de nouvelles perspectives et procuré des outils qui ont simplifié et, dans une certaine mesure, permis de normaliser les études de terrain.

IX.1. CYCLES DE TRANSMISSION

IX.1.1. *Trypanosoma brucei gambiense*

Le cycle de transmission classique homme-glossine-homme de la trypanosomiase à *T.b. gambiense*, tant en zone endémique qu'en zone épidémique, est probablement le principal en Afrique centrale et occidentale. L'homme est le réservoir important au stade précoce de la maladie (qui peut durer plusieurs années) puisque les sujets infestés peuvent poursuivre leurs activités normales lorsque le parasite est présent dans la circulation sanguine où il reste accessible au vecteur. En zone de savane, la transmission se fait en des points où les contacts homme-mouche

sont intenses, souvent à la fin de la saison chaude et sèche, alors que les glossines sont concentrées autour des points d'eau résiduels. Le contact homme-mouche est par contre moins intense dans la forêt où les glossines sont plus dispersées.

Bien qu'on puisse expliquer l'épidémiologie de la maladie en faisant uniquement appel au cycle de transmission homme-mouche-homme, il est maintenant clair que des parasites identiques du point de vue biochimique (comme le révèlent le typage iso-enzymatique et l'analyse de l'ADN) à ceux qui déterminent la trypanosomiase à *gambiense* chez l'homme sont également présents chez les animaux domestiques (chiens, bovins, ovins et porcs).

Les porcs sont probablement le plus importants des hôtes réservoirs potentiels. Certains animaux sauvages (Cobe, bubale) se révèlent également infestés et il est probable que d'autres espèces sauvages hébergent des parasites infectieux pour l'homme (voir tableau 1, Pl.11). A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'identifier la source exacte de l'infestation humaine, ni la fréquence des infestations humaines provoquées par des parasites du type *T.b. gambiense* hébergé par les animaux. Cependant, il est possible que la circulation de ces parasites se fasse selon trois cycles : un cycle particulier dans la savane (animaux sauvages - glossines), un cycle péri-domestique (animaux domestiques - glossines) et un cycle homme - glossine strict, au moins dans certaines zones d'endémie. Ces hypothèses sont corroborées par des études qui montrent que les formes sanguicoles de *T.b. gambiense* peuvent persister plusieurs mois chez le porc, la chèvre et le céphalophe. Un lien pourrait s'établir entre ces cycles, soit lorsque l'homme contracte l'infestation à partir de mouches qui entretiennent le cycle animaux sauvages-glossines, soit à partir des Guib ou autres animaux sauvages qui hantent les fourrés proches des habitations humaines dans toute l'Afrique centrale et occidentale.

L'abondance et la prévalence de *T. brucei* chez les animaux sont variables selon les régions d'Afrique. Par exemple, la prévalence de *T. brucei* chez les animaux est faible en Afrique centrale, contrairement à ce qui se passe en Afrique occidentale. Cette opposition n'est pas encore expliquée mais elle pourrait tenir à des différences de capacité vectorielle.

IX.1.2. *Trypanosoma brucei rhodesiense*

IX.1.2.1. Cycle endémique

La nature zoonotique de la trypanosomiase endémique à *T.b. rhodesiense* est connue depuis fort longtemps. Dans les zones d'endémie, l'infestation humaine est contractée à partir d'espèces de glossines de savane, principalement *G. morsitans*, *G. swynnertoni* et *G. pallidipes*, dont les préférences trophiques vont à de nombreux hôtes sauvages.

Tableau 1 : Hôtes réservoirs de trypanosomes humains

1. Hôtes réservoirs connus ou potentiels de parasites du type *T.b. rhodesiense*Animaux domestiques

Bovins
Ovins
Chiens
Caprins

Faune sauvage

Guib harnaché, *Tragelaphus scriptus*
Girafe, *Giraffa camelopardalis*
Bubale, *Alcelaphus buselaphus*
Hippopotame, *Hippopotamus amphibius*
Rédunca, *Redunca redunca*
Cobe onctueux, *Kobus defassa*
Phacochère, *Phacochoerus aethiopicus*
Hyène, *Crocuta crocuta**
Lion, *Panthera leo**

2. Animaux trouvés porteurs de parasites du type *T.b. gambiense* que les méthodes biochimiques existantes n'ont pas permis de distinguer des parasites isolés chez l'homme dans la même région.

Animaux domestiques

Porcs
Chiens
Ovins

Faune sauvage

Cobe de Buffon, *Kobus kob*
Bubale, *Alcelaphus buselaphus major*

*Ces animaux sont rarement piqués par les glossines. L'infestation est essentiellement contractée lorsqu'ils se nourrissent de la chair d'autres animaux infestés.

Les animaux connus comme réservoir de *T.b. rhodesiense* sont indiqués au tableau 1. Le Guib harnaché (*Tragelaphus scriptus*) est un hôte qui a particulièrement la faveur de *G. pallidipes* et constitue peut-être le réservoir le plus important, en particulier du fait qu'il vit à proximité immédiate de l'homme. Il peut par conséquent établir la liaison entre le cycle sauvage et le cycle domestique, et participer ainsi au développement d'une transmission de type épidémique.

Dans de nombreuses régions du sud et de l'est de l'Afrique, l'infestation humaine résulte de piqûres infestantes fortuites par des glossines de savane. La trypanosomiase endémique à *T.b. rhodesiense* se caractérise en effet par sa nature sporadique, sa distribution discontinue et une tendance à frapper essentiellement les hommes adultes : l'homme contracte la parasitose lorsqu'il pénètre dans les zones de brousse et s'interpose entre la glossine et ses hôtes naturels. C'est ainsi que l'infection apparaît le plus souvent associée à une activité particulière (chasse, pêche, collecte de miel etc..).

IX.1.2.2. Epidémies de trypanosomiase à *T.b. rhodesiense*

Contrairement au cycle animaux sauvages-glossine-homme qui caractérise les situations endémiques, la trypanosomiase épidémique à *T.b. rhodesiense* répond principalement aux cycles homme-glossine-homme ou animal domestique-glossine-homme, où *G.f. fuscipes* peut jouer le rôle de vecteur (rives du lac Victoria). Cette modification du cycle de transmission s'accompagne d'une distribution uniforme de l'infestation qui sévit aussi bien chez les adultes, hommes et femmes, que chez les enfants.

IX.2.3. Indicateurs du taux de transmission

Plusieurs indicateurs permettent d'évaluer le degré d'endémicité de la maladie : c'est ainsi qu'on peut considérer comme zone d'endémie toute région où le nombre de cas reste uniformément faible pendant une longue période ; en revanche, une épidémie se caractérise par l'augmentation brutale du nombre de cas dans les limites d'un foyer connu.

Dans le cas de la trypanosomiase humaine, les taux de prévalence renseignent mal sur la physionomie générale de la transmission. Seules des observations répétées sur plusieurs années fournissent des données permettant d'établir l'incidence véritable de l'infestation. La qualité des données dépend entièrement de la sensibilité des techniques diagnostiques employées, qui présentent toutes des insuffisances sur le plan clinique et épidémiologique.

Une bonne approche pour déterminer les taux de transmission consiste à effectuer une étude longitudinale sur les variations des résultats des enquêtes sérologiques. Dans les régions où l'on dispose de données démographiques de qualité et où l'on a appliqué des mesures de surveillance, de traitement, de chimioprophylaxie ou de lutte antivectorielle, cette méthode peut révéler une baisse du taux de transmission d'après la réduction du nombre de résultats séropositifs. En outre, les résultats peuvent être corrélés avec la baisse du taux d'anticorps chez les animaux domestiques, qui signerait le recul de la transmission.

X. CONCLUSION

Bien que la trypanosomiase humaine soit une maladie connue depuis plus d'un siècle et qu'elle ait fait l'objet de très nombreuses études, force est de constater l'immensité des lacunes qui demeurent dans le domaine de l'épidémiologie et des techniques de lutte, lacunes qui ont été d'ailleurs souvent mises en exergue par le développement des outils mis à la disposition des chercheurs.

Les efforts devraient notamment être accentués sur :

- l'étude du cycle du parasite chez le vecteur,
- l'identification des trypanosomes chez la glossine (sondes ?),
- la recherche de marqueurs de la trypanotolérance humaine,
- l'importance épidémiologique des réservoirs animaux,
- l'immunité de la parasitose,
- la systématique et l'identification des parasites
- la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques
- et, bien sûr, puisqu'il n'est pas interdit de rêver, la mise au point d'un vaccin

SOURCES ET REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- Anonyme, 1986. - La trypanosomiase africaine: épidémiologie et lutte.
OMS - Genève, Ser. rapp. techn., n° 739.
- DUTERTRE (J.), 1967. - La trypanosomiase humaine africaine.
Méd. Afrique noire, 4 : 147 - 177.
- FREZIL (J.L.), 1983. - La Trypanosomiase Humaine en République Populaire du Congo.
Trav.et Doc de l'ORSTOM, n° 155.
- GENTILINI (M.) & DUFLO (B.), 1986. -Médecine tropicale.
Flammarion, Ed.
- HOARE (C.A.), 1972.- The trypanosomes of mammals.
Blackwell Scientific Publications, Ed.
- ITARD (J.) , 1986. - Les glossines ou mouches tsé-tsé.
Etudes et synthèses de l'IEMVT, n°15.
- LABUSQUIERE (R.), DUTERTRE (J.) & GATEFF (C.), 1971.- Les trypanosomiasés
humaines africaines.
Encyclo.méd. chirurg., 8095 A10 : 1 - 14.
- LAVEISSIERE (C.), 1988.- Les glossine . Guide de formation et d'information.
OMS, ser. lutte antivectorielle, Division BVL.
- LAVEISSIERE (C.) & HERVOUET (J.P.), 1987.- Epidémiologie et contrôle de la
trypanosomiase humaine en Afrique de l'Ouest.
Etudes et thèses ORSTOM (sous presse).
- MOLYNEUX (D.H.) & ASHFORD (R.W.), 1983.- The biology of *Trypanosoma* and
Leishmania parasites of man and domestic animals.
Taylor and Francis, Ed (London).
- MULLIGAN (H.W), 1970 .- The african trypanosomiasis.
George Allen and Unwin, ed. London.
- STANGHELLINI (A.) & DUVALLET (G), non daté. - Guide pratique pour le dépistage de la
trypanosomiase humaine africaine.
Centre MURAZ, OCCGE, B.P. 153, Bobodioulasso.

LES TRYPANOSOMIASES HUMAINES AFRICAINES

PLANCHES

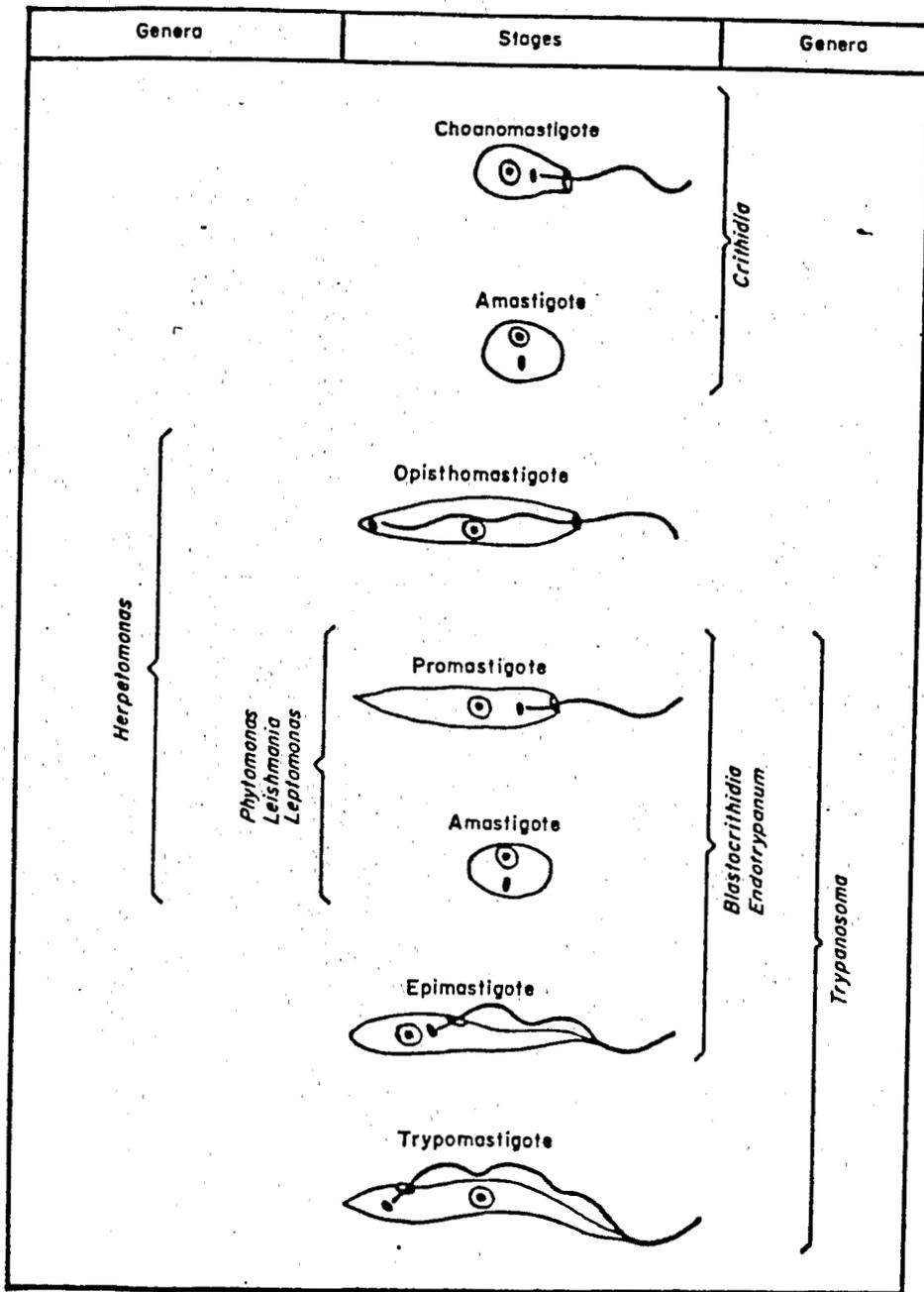
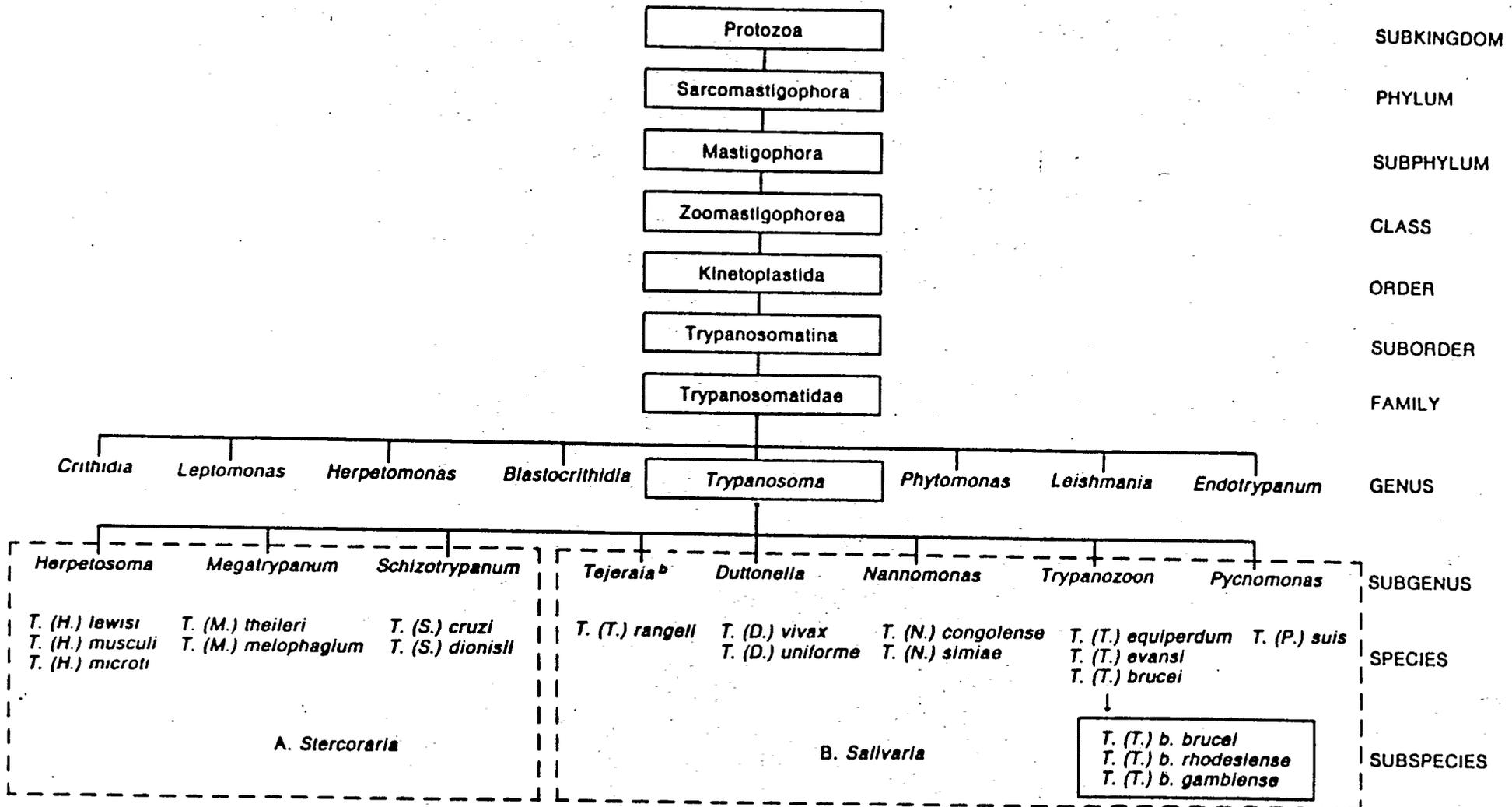


Fig. 19. Diagram of developmental stages and genera of Trypanosomatidae (Modified after Hoare 1967).

Fig. 1. Classification of mammalian trypanosomes*



*Based on LEVINE, N.D. ET AL. A newly revised classification of the Protozoa. *Journal of protozoology*, 27(1): 37-58 (1980).

^bAnez creates a new subgenus *Tejeraia*, removing *T. rangell* from the subgenus *Herpetosoma* and placing *Tejeraia* in the salivarian section. ANEZ, N. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 27, 405-415 (1982).

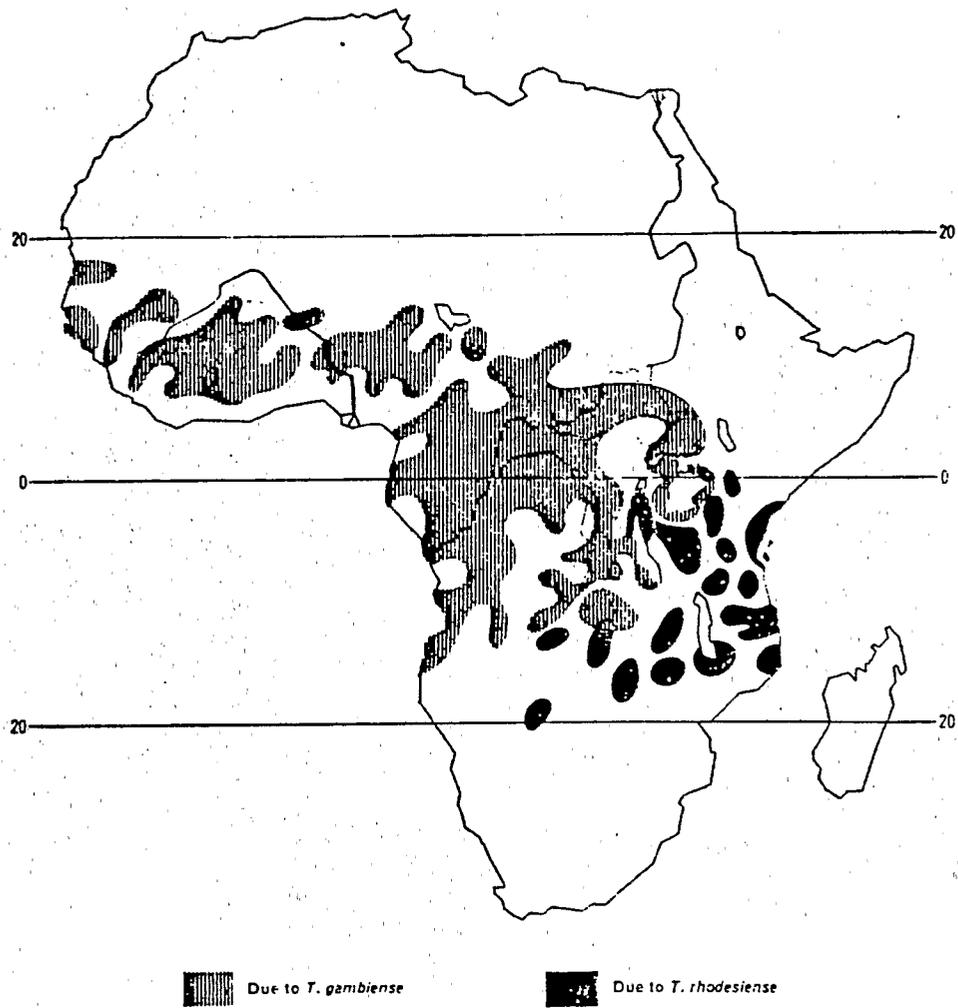
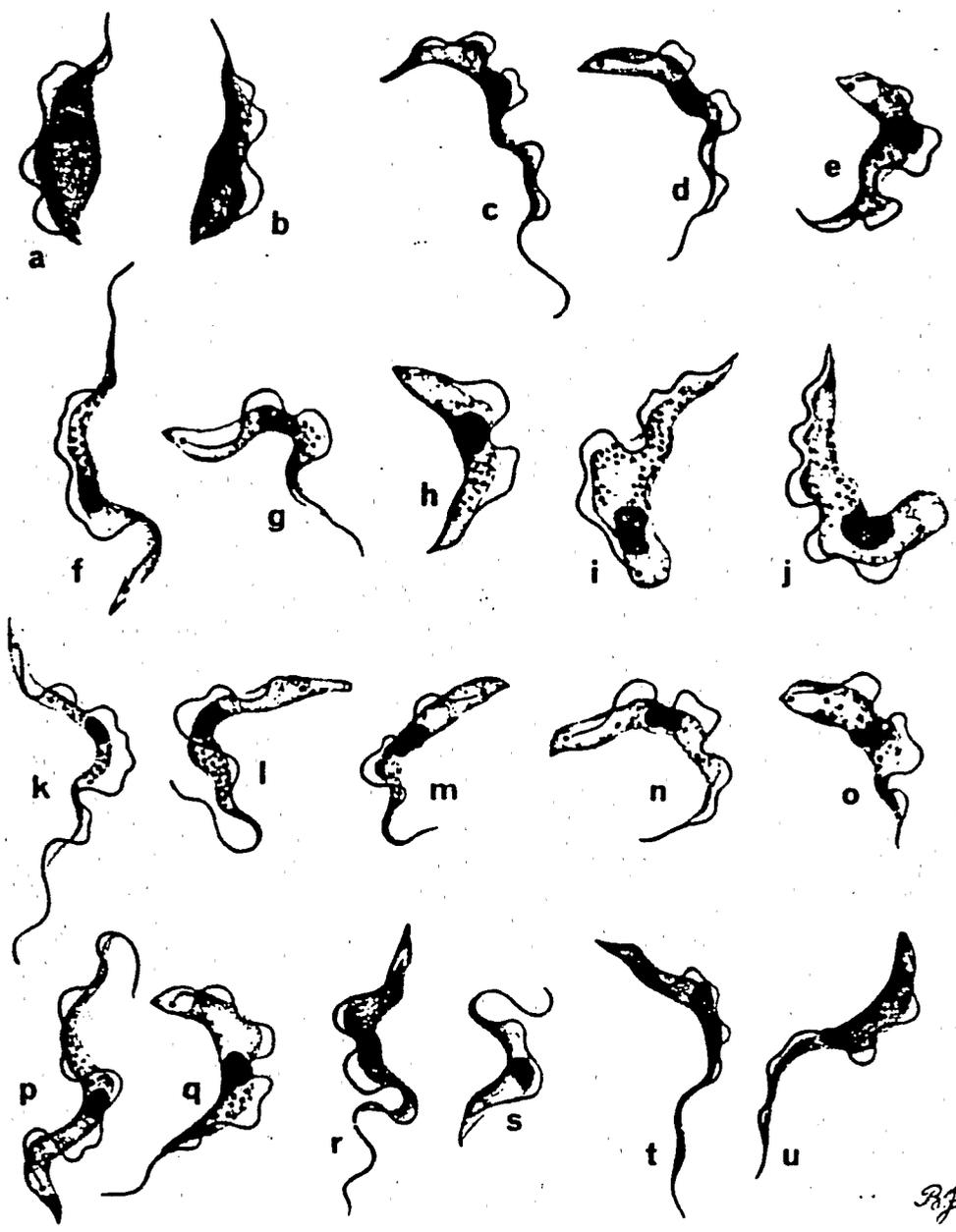


Fig. 101. Distribution of human trypanosomiasis (Sleeping Sickness) in Africa. (From WHO Chronicle 1963.)



R.F.

PLATE II. (> 1800):

a, b. *Trypanosoma (Pycnomonas) suis* from pig (Original); c, d, e. *Trypanosoma (Trypanozoon) brucei brucei* from cattle: slender, intermediate and stumpy forms (After Bruce *et al.* 1911); f-j. *T. (T.) b. gambiense* (var. *rhodesiense*) from man: slender (f), intermediate (g) and stumpy forms (h = typical, i = posteronuclear, j = 'hippo-headed') (After Hoare 1949, Bruce *et al.* 1914); k-o. *T. (T.) b. gambiense* (var. *gambiense*) from monkey: slender (k, l), intermediate (m, n) and stumpy (o) forms (After Bruce *et al.* 1912 and Original); p, q. *T. (T.) evansi* from various mammals: slender and intermediate forms (After Bruce 1911); r, s. *T. (T.) evansi* (var. *equinum*) from experimentally infected mouse (Original); t, u. *T. (T.) equiperdum* from experimentally infected rodents (After Blacklock & Yorke 1913).

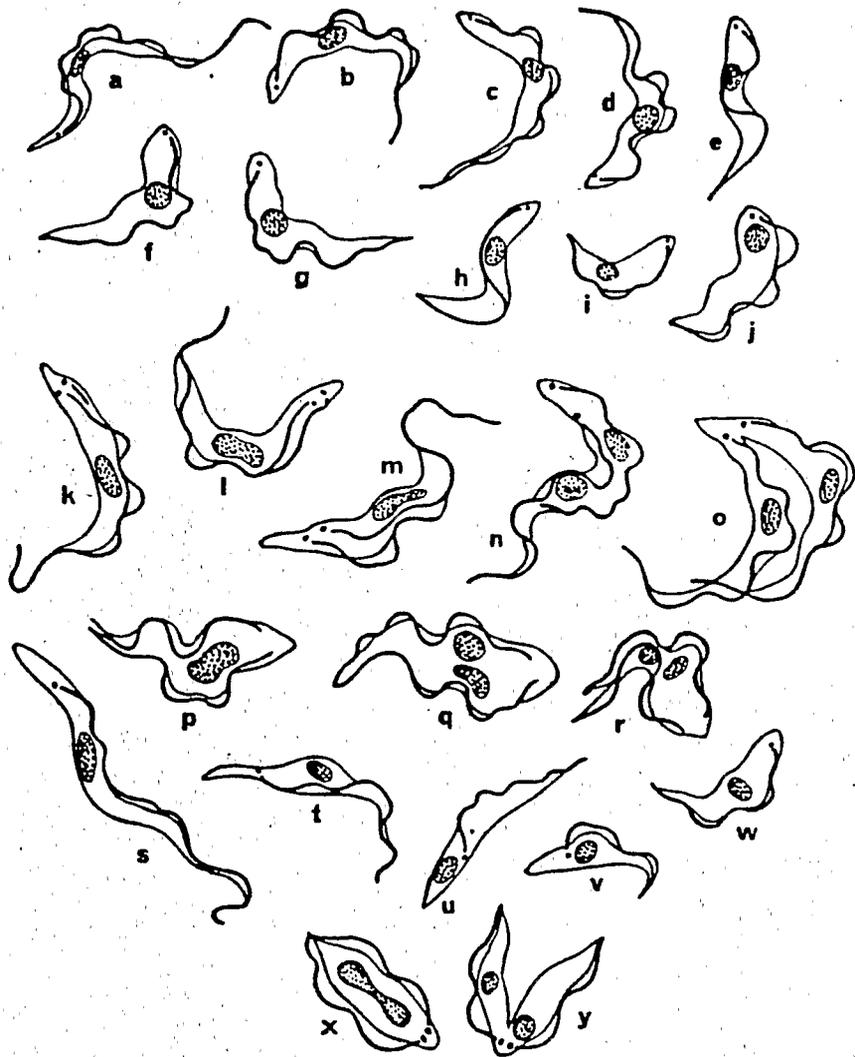


Fig. 98. a-o, s-w. *Trypanosoma (Trypanozoon) brucei brucei* ($\times 1600$). a-j. Canine strain from Uganda, blood trypanosomes: a-c. Slender forms; d, e. Intermediate forms; f-i. Stumpy forms, j. Posteronuclear form (Original); k-o. Division of slender forms; k. Early stage, bipartition of kinetoplast, new flagellum emerging; l, m. New flagellum growing in length; n. Nucleus divided, growth of new flagellum continuing; o. Final stage of division, fully formed daughter-trypanosomes separating (After Schuurmans-Stekhoven 1919).—p-r. *T. evansi* (dyskinetoplastic strain), division of stumpy forms (From Hoare 1956). s-w. *T. b. brucei*, asinine strain from Zululand, developmental stages in *Glossina*: s. 'Proventricular' trypomastigote form from cardia; t-w. Stages from salivary glands: t. Trypomastigote in transition to u. Epimastigote form; v. Immature and w. Mature metatrypanosomes (After Bruce *et al.* 1914); x, y. Division of stumpy form (*T. brucei*) giving rise to one typical and one posteronuclear forms (From Hoare 1949).

ULTRASTRUCTURE OF TRYPANOSOMA AND RELATION TO FUNCTION

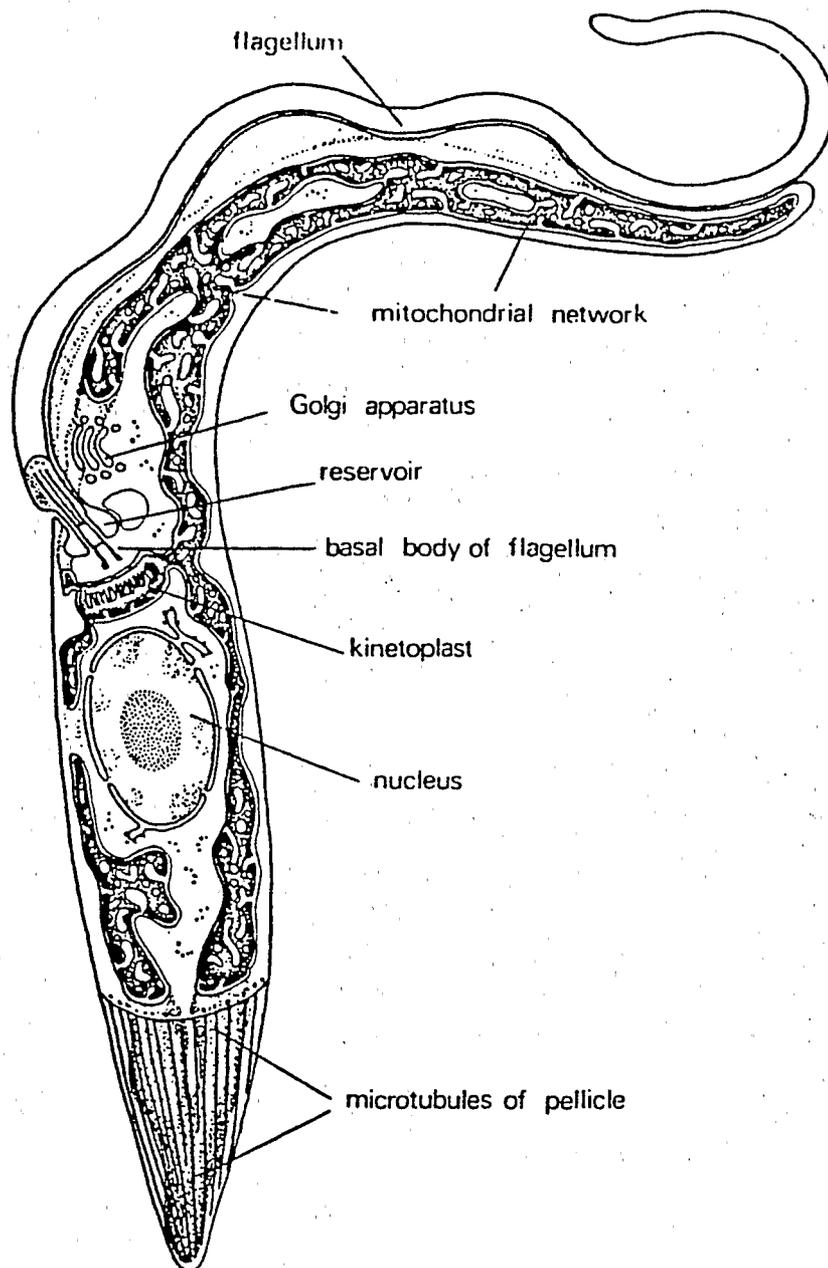


Fig. 3.8 Diagram of epimastigote stage of *Trypanosoma rhodesiense* as seen at the level of the electron microscope. Pellicular microtubules are shown only at the posterior end of the body. Note that the mitochondrion is now a well developed network of canals.

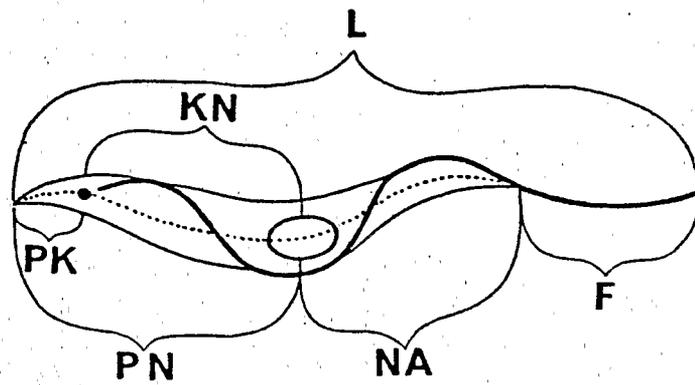


Fig. 18. Measurements of Trypanosomes. L=total length (including free flagellum); PK=distance from posterior end to kinetoplast; KN=from kinetoplast to middle of nucleus; PN=from posterior end to middle of nucleus; NA=from nucleus to anterior end; F=length of free flagellum. (Hoare 1970.)

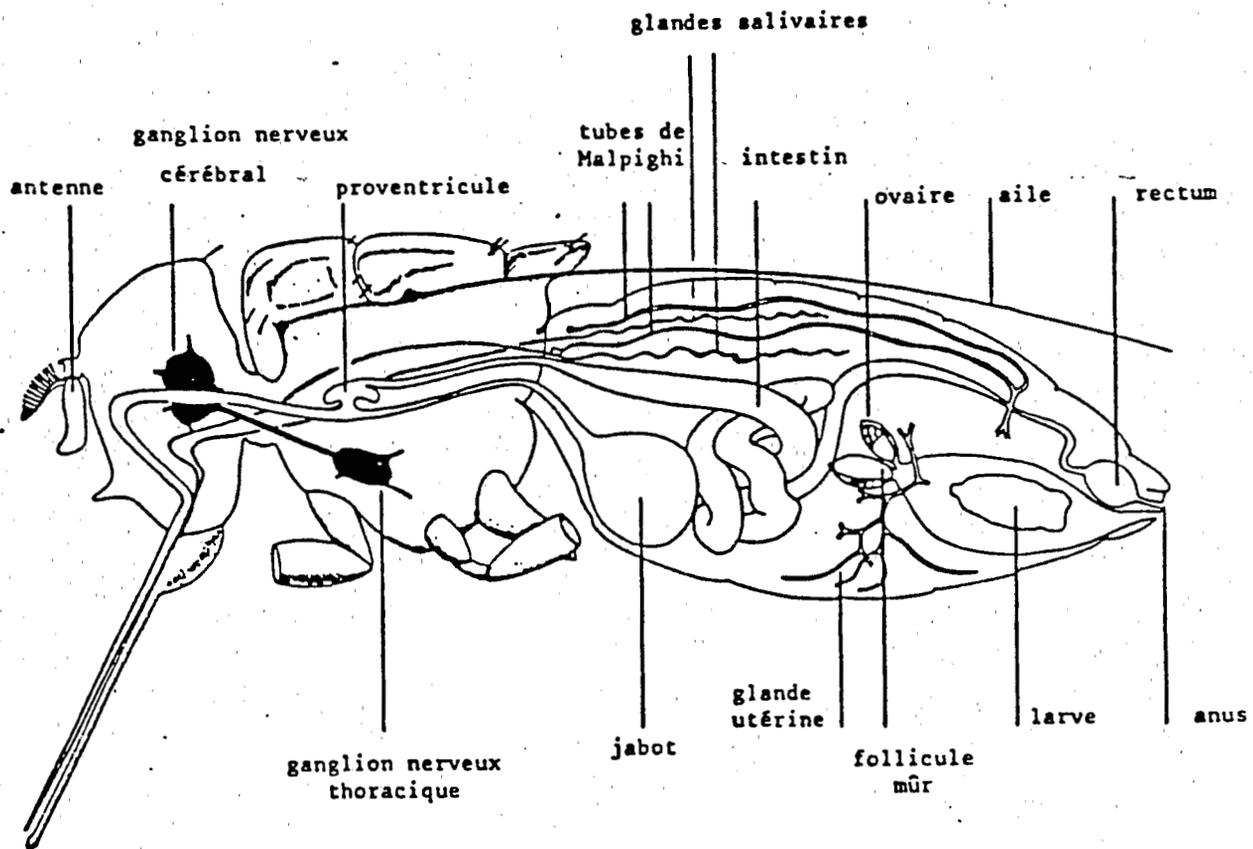


Fig. n°10 - Schéma de l'anatomie interne d'une glossine femelle
 (d'après The Tsetse Research Laboratory Lanford, 1979)

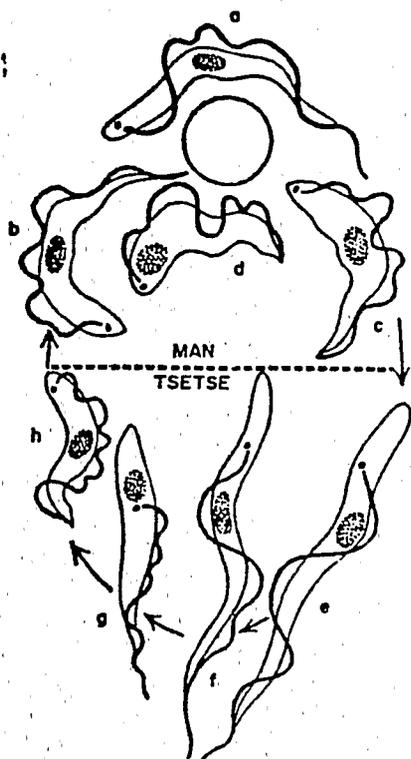


Fig. 99. Life cycle of *Trypanosoma (Trypanozoon) brucei* ($\times ca. 1600$). a-d. Blood trypanosomes: a. Slender form; b. Intermediate form; c. Stumpy form; d. Posteronuclear form.—e-h. Stages in Tsetse-fly: e. Trypomastigote in stomach; f. 'Proventricular' trypomastigote form in cardia; g, h. Epimastigote and metatrypanosome in salivary glands (From Hoare 1949).

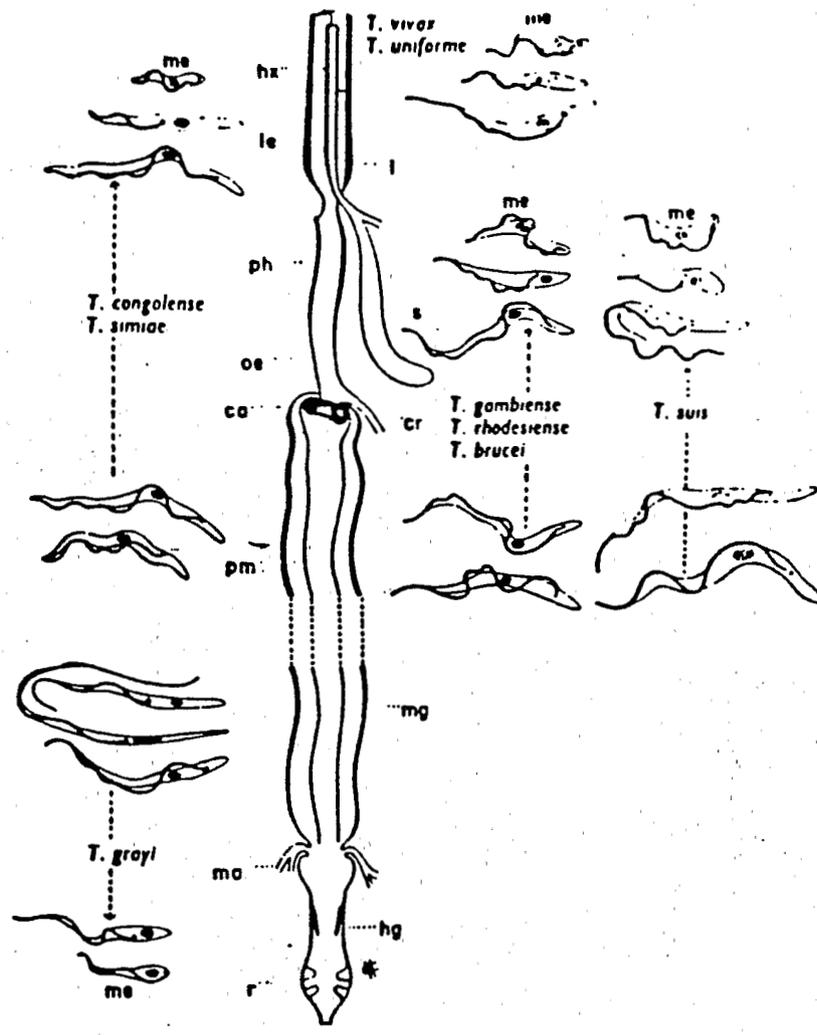


Figure 14. Developmental patterns of trypanosomes in tsetse fly. ca = cardia (= proventriculus); cr = crop duct; hg = hindgut; hx = hypopharynx; l = labium; le = labrum-epipharynx (hx + l + le = proboscis); ma = Malpighian tubules; me = metatrypanosomes; mg = midgut; oe = oesophagus; ph = pharynx; pm = peritrophic membrane; r = rectum; s = salivary glands (one cut off). *T. grayi* illustrates the stercorarian pattern; others are salivarian.

Courtesy of Academic Press, from Hoare, 1967, *Advances in Parasitology*, Volume 5.

LISTE DES ESPECES ET SOUS-ESPECES DE GLOSSINES
AVEC LES SYMBOLES INTERNATIONAUX ET COULEURS
DE REFERENCE

Liste des espèces et sous-espèces. La liste
ci-après contient toutes les espèces et sous-espèces
de glossines connues à ce jour.

Groupe Morsitans (= sous-genre Glossina B.str.)

- Glossina longipalpis
- Glossina pallidipes
- Glossina morsitans morsitans
- Glossina morsitans submorsitans
- Glossina morsitans centralis
- Glossina swynnertoni
- Glossina austeni

Groupe Palpalis (= sous-genre Nemorhina)

- Glossina palpalis palpalis
- Glossina palpalis gambiensis
- Glossina fuscipes fuscipes
- Glossina fuscipes martinii
- Glossina fuscipes quanzensis
- Glossina tachinoides
- Glossina pallicera pallicera
- Glossina pallicera newsteadi
- Glossina caliginea

Groupe Fusca (= sous-genre Austenina)

- Glossina nigrofusca nigrofusca
- Glossina nigrofusca hopkinsi
- Glossina fusca fusca
- Glossina fusca congolensis
- Glossina fuscipleuris
- Glossina harringtoni
- Glossina schwetzi
- Glossina tabaniformis
- Glossina nashi
- Glossina vanhoofi
- Glossina medicorum
- Glossina severini
- Glossina brevipalpis
- Glossina longipennis
- Glossina frezili

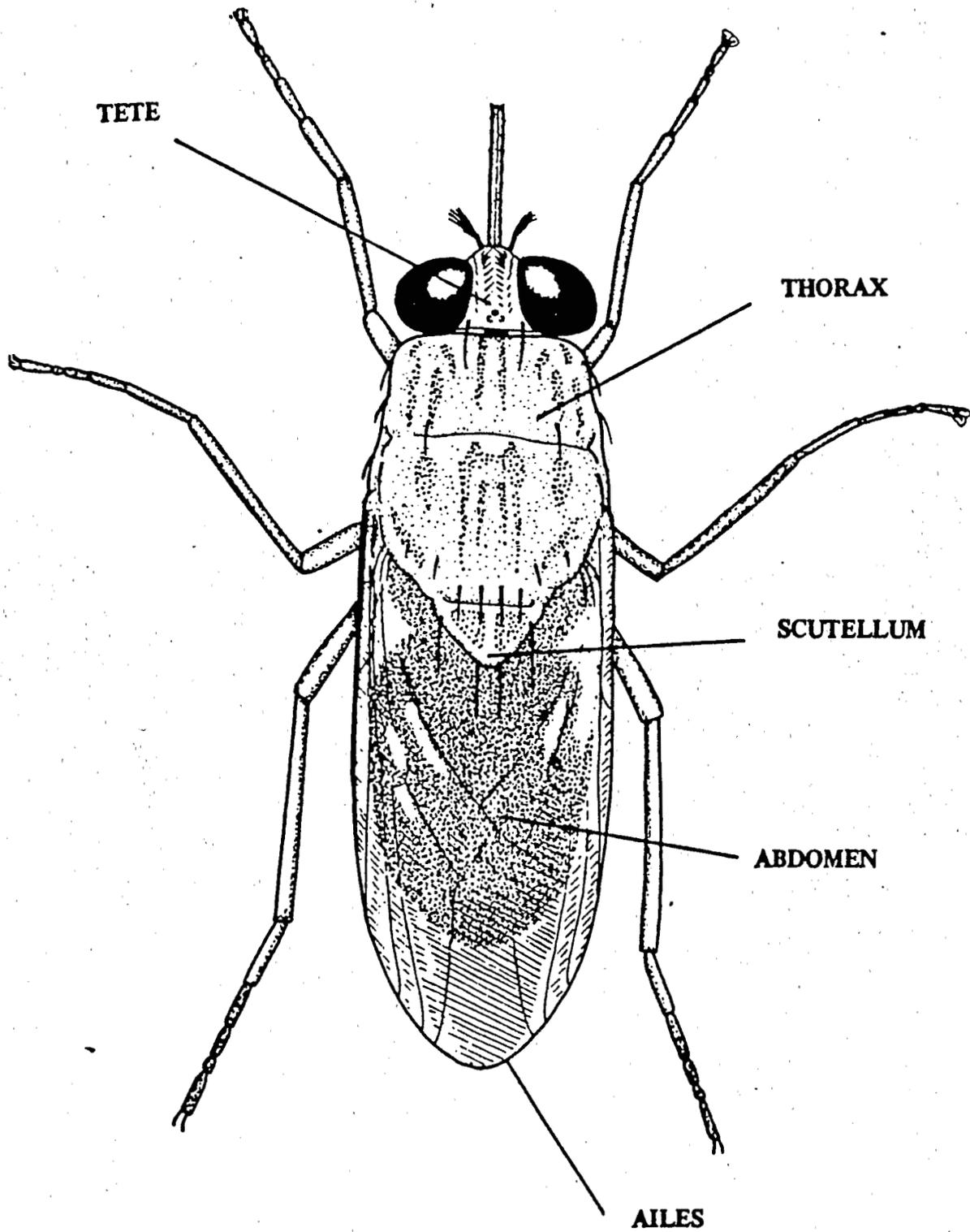


Fig. 1.3 Glossine vue par sa face dorsale, ailes repliées.

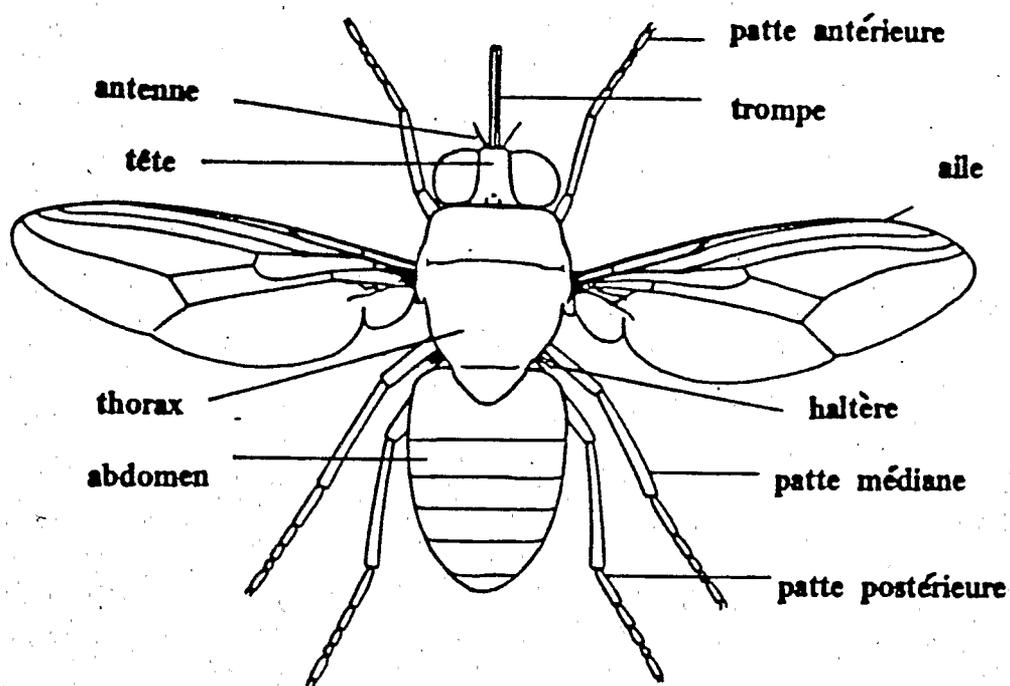


Fig. 1.1 Représentation schématique d'une glossine vue par sa face dorsale, ailes écartées.

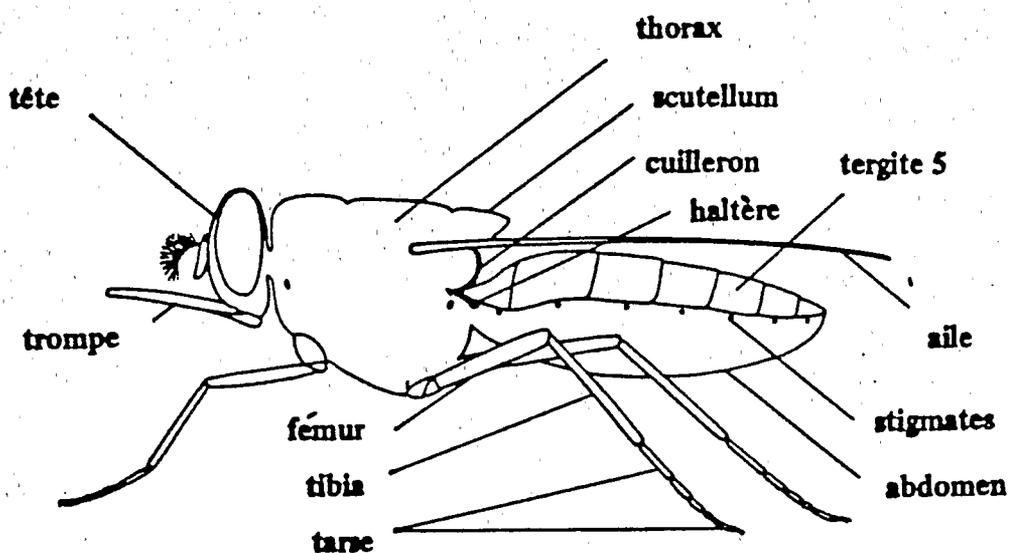
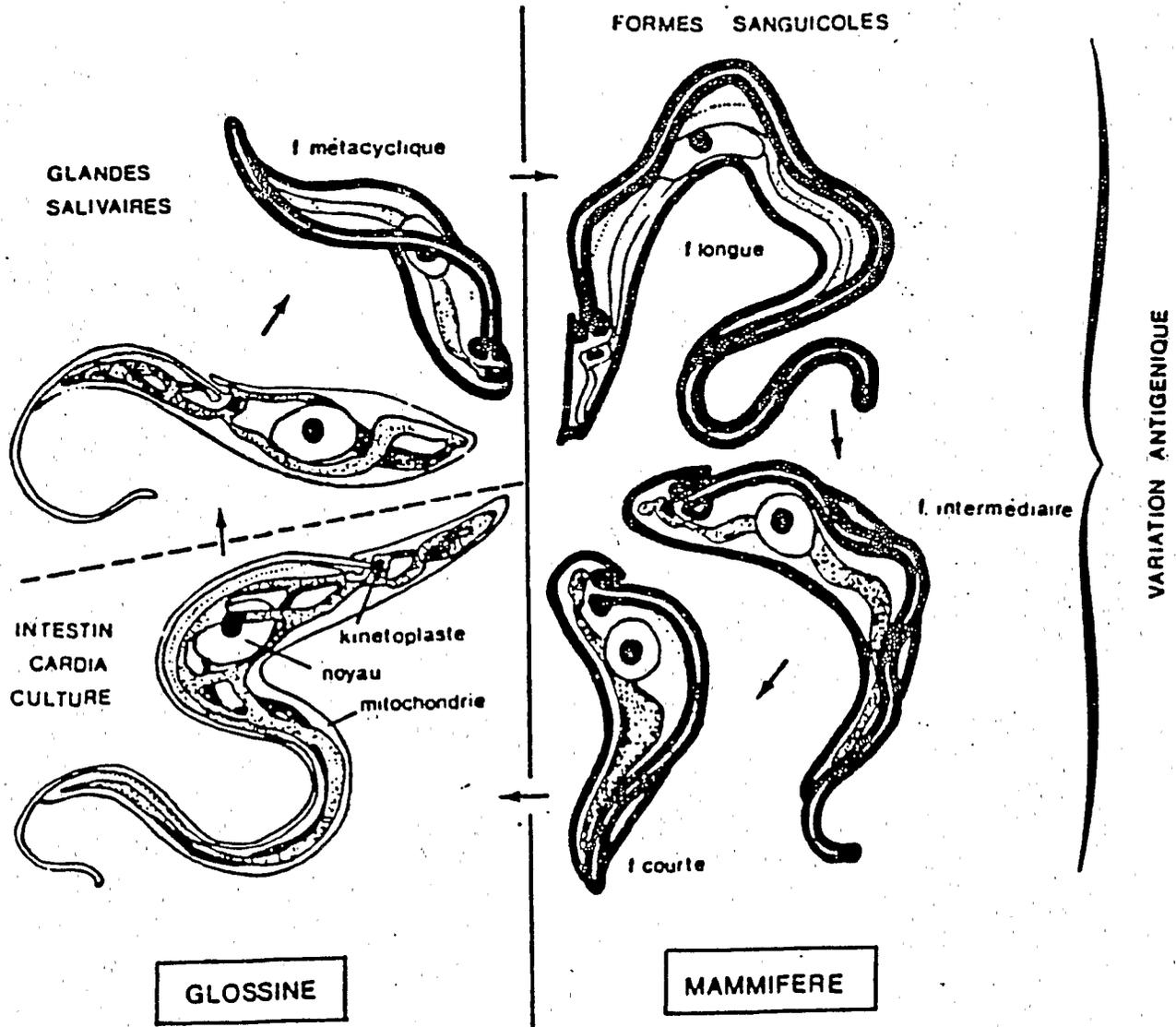


Fig. 1.2 Représentation schématique d'une glossine vue par sa face latérale, ailes repliées.

CYCLE EVOLUTIF DE Trypanosoma brucei
(VICKERMAN, 1969)



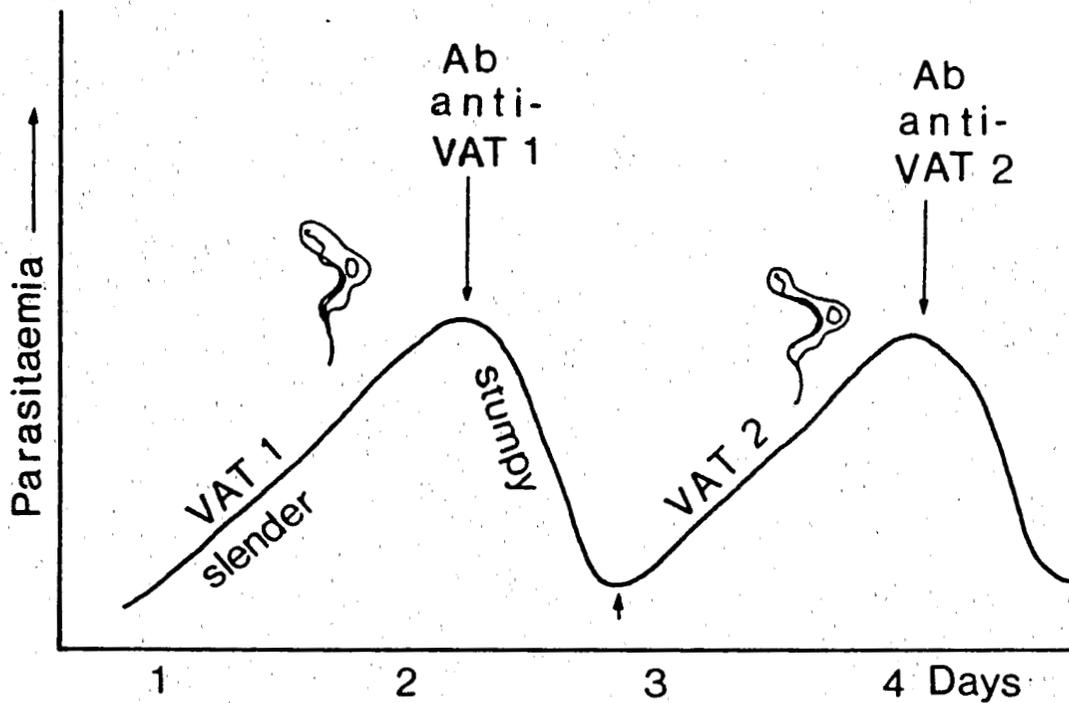


Figure 39. Diagram of events in a parasitaemic wave in a *Trypanosoma brucei* infection. Multiplication of the antigenic variant VAT 1 on slender forms leads to a peak of parasitaemia. Specific anti-VAT 1 antibody (Ab) is produced which rapidly kills the slender forms, but the stumpy forms are more resistant to antibody. Slender forms are less infective to the fly. A reduction in the proportion of slender forms leads to an increase in stumpy forms as the parasitaemia recedes. The emergence of small numbers of heterotypes of VAT 2 or other VAT at the arrows initiates a new wave of parasitaemia.