

Trypanosomiase humaine africaine ou maladie du sommeil

Actualités 2014

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 14/10/2014

1. Généralités

La Trypanosomiase Humaine Africaine (THA) ou Maladie du Sommeil est une maladie parasitaire à transmission vectorielle. Le parasite est un **protozoaire** du genre *Trypanosoma* transmis à l'homme par la piqûre d'une mouche du genre **Glossina** (mouche tsé-tsé), qui se trouve uniquement en **Afrique subsaharienne**. C'est donc une maladie strictement africaine.

La première grande épidémie connue de THA a eu lieu entre 1898 et 1906, principalement en Ouganda et dans le bassin du Congo. Grâce aux équipes mobiles de lutte contre la maladie du sommeil, « inventées » par Jamot dès 1916, la THA avait pratiquement disparu entre 1960 et 1965. Puis la maladie a été oubliée, négligée. Un signal d'alarme a été lancé en 1994 dans l'indifférence générale par l'OMS sur la situation de la THA en Afrique centrale, la maladie étant de nouveau préoccupante. Ainsi, en 1998, près de 40 000 cas ont été notifiés, mais 300 000 cas n'avaient pas été diagnostiqués et donc traités.

Il a fallu attendre l'an 2000 pour qu'on s'intéresse de nouveau à la THA avec :

- l'accord le 03/05/2001 entre Aventis et l'OMS, Aventis accordant une subvention de 25 millions de dollars pour restructurer les équipes de lutte, fournir gratuitement les médicaments, développer de nouvelles molécules,
- la Campagne panafricaine d'éradication de la mouche tsé-tsé et des Trypanosomoses (PATTEC) initiée par les Chefs d'Etat de l'OUA (volonté politique) en juin 2001,
- le programme OMS d'élimination de la Maladie du Sommeil en 2002.

Grâce aux efforts de lutte, 27 millions de personnes ont été dépistées depuis 2001, plus de 175 000 patients traités. Le nombre de nouveaux cas identifiés a été de 6 228 en 2013 (données OMS avril 2014) : c'est le chiffre le plus bas jamais enregistré. Cependant, la THA est toujours d'actualité comme en témoigne la découverte d'un nouveau foyer au sud du Tchad en 2013. Sur 6 336 personnes examinées dans cette région, 17 cas de THA ont été dépistés, dont 12 au stade 2 (70,6%).

Le trypanosome est très virulent et la mortalité est de 100% en l'absence de traitement.

La lutte efficace contre la THA est basée sur les « postulats » de Jamot :

- surveillance active des populations à risque par le dépistage actif par les équipes mobiles et le traitement systématique des malades,
- réduction des populations de glossines par la lutte antivectorielle.

2. Qu'est-ce que la THA ?

2.1. C'est une maladie parasitaire due à un protozoaire flagellé appelé trypanosome, transmise par une mouche : la glossine ou mouche tsé-tsé. Il y a deux trypanosomes différents, tous deux agents de la THA :

- *Trypanosoma brucei gambiense* en Afrique de l'ouest et en Afrique centrale,
- *Trypanosoma brucei rhodesiense* en Afrique de l'est et en Afrique australe.

La ligne de démarcation entre les deux trypanosomes passe par la Vallée du Rift.

Tr. brucei gambiense regroupe 95% des cas notifiés et provoque une maladie chronique.

Tr. brucei rhodesiense regroupe moins de 5% des cas notifiés et provoque une maladie aiguë.

2.2. C'est une maladie strictement africaine

Dix-sept pays d'Afrique subsaharienne ont rapporté des cas de THA à l'OMS en 2009. Sept pays représentent 97% des rapportés : Angola; Ouganda, Soudan du sud, RCA, RDC, Congo, Tchad. La RDC représente à elle seule 74% des cas.

La THA sévit dans les zones rurales les plus pauvres, où la faiblesse des systèmes de santé et l'instabilité politique rendant la surveillance de la maladie et sa prise en charge difficiles. Ainsi, les activités de dépistage actif ont été interrompues en RCA en 2011.

Quel que soit le trypanosome en cause, dans chaque pays, la distribution spatiale de la maladie est très hétérogène et se répartit par foyers et micro foyers.

2.3. C'est une maladie évoluant classiquement en deux phases

Après une période d'incubation, qui peut durer des années en cas de THA à *T. b. gambiense*, on distingue deux phases :

- la phase lymphatico-sanguine : les trypanosomes se multiplient dans les tissus sous-cutanés, dans le système sanguin et lymphatique,
- la phase de polarisation cérébrale : les trypanosomes franchissent la barrière hémato-encéphalique et envahissent le système nerveux central (SNC).

Ces deux phases peuvent s'intriquer et on distingue sur le plan thérapeutique 2 stades dépendant des résultats de l'examen du liquide céphalo-rachidien.

3. Rappel épidémiologique

3.1. Les parasites : les trypanosomes, protozoaires flagellés, extracellulaires :

- *Tr. brucei gambiense* est responsable de la THA dans sa forme chronique : un sujet peut être infecté pendant des mois, voire des années, sans présenter le moindre symptôme de la maladie qui est une fois déclarée constamment mortelle, si non traitée. Il sévit en Afrique de l'ouest et en Afrique centrale avec comme RdV les hommes et les animaux (porcs).

- *Tr. brucei rhodesiense* est responsable de la forme aiguë d'évolution rapide, mortelle si non traitée en quelques semaines ou quelques mois. Il sévit en Afrique de l'est et australe avec comme RdV les animaux, en particulier les antilopes, et les hommes.

3.2. Les vecteurs : les glossines ou mouches tsé-tsé sont des diptères hématophages. Les mouches tsé-tsé vivent en Afrique et leur distribution est liée à leur habitat : la végétation au bord des cours d'eaux et des lacs, des forêts-galeries et des vastes étendues de savane arbustive. On distingue : *Glossina palpalis*, *Glossina tachinoides* qui transmet *T. brucei gambiense* et *Glossina morsitans* qui transmet *T. brucei rhodesiense*.

La glossine s'infeste chez l'homme et chez un animal porteur de parasites pathogènes pour l'homme. L'inoculation se fait par piqûre infestante.

La présence des glossines dépend de quatre facteurs : la chaleur (température entre 25 et 30°C), l'humidité, l'ombrage, la présence de nourriture. La limite de distribution des glossines est entre deux lignes situées d'une part du 14^e au 10^e parallèle Nord (Sénégal / Somalie) et d'autre part sur le 20^e parallèle Sud, au nord du désert du Kalahari.

3.3. Les populations infectées. La THA frappe les populations rurales vivant dans les régions où a lieu la transmission, donc les plus exposées aux piqûres de la mouche tsé-tsé. Pour la première fois en 1999, des foyers urbains et périurbains ont été identifiés à Kinshasa (RDC). La THA devient une maladie rurale à extension urbaine.

4. Immunologie et neurophysiologie de la THA

Elles sont encore mal connues.

4.1. On sait actuellement que les trypanosomes secrètent un facteur activant les lymphocytes

T. Ceux-ci libèrent de l'interféron gamma (IFN gamma) qui favorise la croissance du parasite, active les macrophages et participe à l'immunodépression. Chez les souris, les macrophages activés par l'INF gamma synthétisent du monoxyde d'azote (No) qui exerce un effet antiparasitaire et participe également à l'immunodépression.

4.2. Les trypanosomes possèdent une glycoprotéine de surface variable (VSG) qui induit l'apparition d'auto-anticorps anti-tryptophane like par réaction croisée et de *tumor necrosis factor alpha* (TNF α). Celui-ci favorise la différenciation des lymphocytes B et le passage des anticorps dans le SNC. Les anticorps anti-galactocérébroside (Galc) et anti-neurofilaments (NF) sont dirigés contre les constituants du SNC, respectivement la myéline et le neurone. Ils seraient spécifiques de l'atteinte neurologique.

L'aboutissant est la méningo-encéphalite ou pan-encéphalite trypanosomienne ou leucoencéphalite démyélinisante par rupture de la barrière hémato-encéphalique.

5. Etude clinique de la THA à *T.brucei gambiense* d'Afrique de l'ouest et d'Afrique centrale

5.1. L'inoculation des trypanosomes : le chancre ou trypanome (furoncle sans tête) apparaît 8 à 10 jours après la piqûre.

5.2. La phase lymphatico-sanguine ou phase de généralisation : le délai d'apparition va de quelques semaines à plusieurs années (jusqu'à 5 à 8 ans).

Quatre signes sont essentiels

- une fièvre irrégulière, avec céphalées et arthralgies,
- un prurit intense,
- des trypanides : éruptions érythémateuses, maculeuses ou papuleuses, de 5 à 10 cm, disparaissant spontanément sans laisser de traces,
- des adénopathies cervicales postérieures et supra-claviculaires (triangle de Winterbotton), elles peuvent être généralisées.

A ces quatre signes s'associent :

- une hépatomégalie, une splénomégalie,
- des troubles cardiovasculaires cliniques et/ou électrocardiographiques : troubles de la conduction et de la repolarisation,
- des œdèmes des bras et des jambes, souvent associés à une anémie,
- une bouffissure du visage et des paupières,
- des manifestations neurologiques latentes, mais à rechercher de manière systématique :
 - par l'interrogatoire : paresthésies, crampes, céphalées fronto-occipitales nocturnes, insomnie nocturne,
 - par l'examen clinique : réflexes anormaux, palmo-mentonnier, cheiro-oral (réflexes archaïques du tronc cérébral).

5.3. La phase de polarisation cérébrale

Aux signes de généralisation : fièvre, prurit, ganglions s'ajoutent les signes de méningo-encéphalite :

- des troubles de la vigilance, en particulier des troubles du sommeil : classiquement hypersomnie diurne, d'où le nom de « Maladie du Sommeil », en fait, alternance veille sommeil en cycles d'autant plus courts que les malades sont plus gravement atteints ;
 - des troubles moteurs, du tonus, des réflexes : tremblements, mouvements anormaux, troubles de la coordination (démarche ébrieuse, incoordination totale), hyper réflexivité,
 - des troubles sensitifs : hyperesthésie cutanée et profonde (signe de la clé de Kérandel),
 - des troubles psychiatriques : hallucinations, comportement imprévisible, asocial, troubles de l'humeur (indifférence, excitation), perturbation des instincts.
- Elle aboutit au coma et à la cachexie sommeilleuse terminale.

6. Formes cliniques

Alors que **la THA à *T. brucei gambiense*** est une maladie chronique, mais constamment mortelle si non traitée, **la THA à *T. brucei rhodesiense*** est une maladie aiguë de début brutal, avec atteinte cardiaque (myocardite) et rénale (protéinurie), d'évolution rapidement fatale.

La forme de l'enfant se caractérise par un début brutal à type de syndrome neurologique fébrile (convulsions, coma) et des séquelles neuropsychiatriques si le traitement est tardif.

Les formes selon la contamination

L'infection survient suite à la piqûre de la mouche tsé-tsé. D'autres modes de contamination sont possibles : la contamination de la mère à l'enfant et la contamination par contact accidentel : manipulation de sang contaminé en laboratoire.

7. Diagnostic de la THA : mise au point d'un arbre décisionnel

Le diagnostic de la THA est basé sur un dépistage actif en quatre étapes

Première étape : diagnostic indirect par tri de la population par des analyses sérologiques, en pratique par l'agglutination sur carte ou CATT (*Card Agglutination Test for Trypanosomiasis*) sur sang total, à lecture immédiate (sensibilité : 90%, spécificité : 95%).

Deuxième étape chez les sujets CATT positif (CATT +) : palpation-ponction ganglionnaire (ppg). Résultats : si présence de trypanosomes (**T +** à la ppg), le diagnostic de THA est confirmé.

Troisième étape si absence de trypanosomes à la ppg (**T -** à la ppg), titration du CATT par dilution. Si titration > 1/8 (spécificité proche de 100%), poursuivre le bilan par la recherche des trypanosomes, si titration < 1/8 le sujet est considéré comme indemne.

Quatrième étape : recherche parasitologique sur sang veineux si CATT > 1/8 par centrifugation sur tube capillaire héparine (CTC). Si CTC négative : recherche parasitologique par minicolonne échangeuse d'anions (*mini Anion Exchange Centrifugation Technique* ou mAECT).

A l'issue de ces quatre étapes, quatre catégories de sujets sont définies :

- sujets indemnes : CATT négatif, ou CATT positif mais **T -** et titration du CATT < 1/8
- sujets malades : **T +** à la ppg, à la CTC ou à la mAECT,
- sujets malades : CATT > 1/8
- sujets sérologiques : CATT = 1/8, **T -**, sujets classés « à suivre ».

Le deuxième enjeu du diagnostic de laboratoire est le diagnostic de l'atteinte neurologique. Le diagnostic de THA posé, le diagnostic de stade détermine alors le traitement à prescrire par l'examen du LCR. Trois paramètres conventionnels sont utilisés sur le terrain : la cytorachie > 10 cellules/ μ L, la protéinorachie > 37 mg/100 mL, la recherche directe du parasite.

Pour simplifier, on retient classiquement : stade 1 < 10 cellules/ μ L, stade 2 > 10 cellules/ μ L. Mais actuellement, une cellularité > 5 cellules/ μ L (et non pas > 10 cellules/ μ L) doit faire classer le malade au stade 2.

Actuellement, le diagnostic est compliqué. La démarche diagnostique doit être repensée, les procédures invasives conduisant à des algorithmes de diagnostic conçus pour le dépistage de masse par des équipes mobiles spécialisées. La démarche diagnostique doit être simplifiée pour permettre l'intégration des activités liées à la THA dans les infrastructures sanitaires publiques.

D'autres techniques ont été développées, comme la recherche d'une synthèse intra-thécale d'IgM par les techniques d'agglutination de particules de latex (positif si > 1/8) et la recherche d'anticorps spécifiques de la phase nerveuse : le dot-ELISA détecte les anti-Galc et les anti-NF spécifiques de l'atteinte neurologique. Ces techniques sérologiques ont montré une sensibilité de plus de 80% et une spécificité de 100%.

Plus adapté au terrain, un test de diagnostic rapide pour *T. brucei gambiense* est développé pour la détection des IgG, IgM et IgA dont la sensibilité et la spécificité seraient de 92%.

8. Traitement

8.1. Médicaments : l'arsenal thérapeutique est toujours très réduit. Cinq médicaments peuvent être prescrits, dont trois sont anciens.

8.1.1. La pentamidine (1929).

Elle se présente sous deux formes :

- pentamidine iséthionate : flacon de 300 mg (Pentacarinat®)
- pentamidine iséthionate : flacon de 200 mg fabriqué spécialement pour l'OMS et fourni gratuitement.

La posologie est de 4 mg/kg/j en IM, 7 à 10 injections.

Les effets indésirables sont rares et réversibles : hypotension artérielle, hypoglycémie.

C'est un médicament actif à la phase lymphatico-sanguine de *T. brucei gambiense*.

8.1.2. Le mélarsoprol (1949) est une association de mélarsen-oxyd, composé arsenical et de dimercaprol : Arsobal®

- présentation : ampoule de 5 ml contenant 180 mg de produit actif;
- posologie : soit 3 à 4 séries d'injections réalisées avec une période de repos de 8 à 10 jours entre chaque série, une série est constituée d'une injection de 3,6 mg/kg/j pendant 3 à 4 jours consécutifs, en IV lente; soit 10 injections consécutives.
- effets indésirables : médicament très toxique, la complication majeure étant l'encéphalopathie réactive (5 à 10% des patients traités) entre la fin de la 1^{ère} série et la fin de la 2^{ème} série. Si convulsions, coma ou troubles neurologiques : arrêt immédiat du médicament.

- autres réactions adverses : polyneuropathies (10%), dermatites exfoliatrices (syndrome de Lyell) (1%).
 - taux de létalité global de 3 à 5%.
 - contre indication absolue : la grossesse.
 - résistance à l'Arsobal® : taux d'échec jusqu'à 30% des malades traités en Ouganda (mécanisme mal connu)
- C'est un médicament de la phase encéphalo-méningée de la THA.

8.1.3. La DL- α -difluoromethylornithine ou DFHO ou éflornithine (1985): Ornidy®

- présentation : poudre blanche, soluble dans l'eau, à diluer dans 250 cc de solution saline, flacon de 100 ml contenant 200 mg/ml d'éflornithine, soit 20 g de produit actif isotonique (produit de maniement difficile et coûteux),
- posologie et durée du traitement : 400 mg/kg/j, 4 perfusions intraveineuses lentes (durée 2 heures), toutes les 6 heures pendant 14 jours, soit au total 56 perfusions sur une période de 14 jours, ce qui nécessite l'hospitalisation en continu des malades et la présence d'agents de santé qualifiés,
- peu toxique, mais effets indésirables fréquents : anémie, leucopénie, thrombopénie, diarrhée, convulsions, vomissements,
- médicament de la phase encéphalo-méningée de l'infection par *Tr. b. gambiense*,

8.2.4. Suramine (Germanine®) (1921)

- présentation : flacon de 1 g de produit actif en poudre. Une solution à 10% dans de l'eau distillée est préparée immédiatement avant l'injection.
- posologie : 20 mg/kg/j (maximum : 1g par injection) en IV, une par semaine, total : 5 injections (5 semaines de traitement).
- effets indésirables : réactions anaphylactiques sévères (commencer par une injection-test de 0,2 ml en IV).
- médicament de la phase lymphatico-sanguine de la THA à *Tr. br. rhodesiense*.

8.2.5. Le Nifurtimox (Lampit®)

C'est un médicament de la Maladie de Chagas dans laquelle il est prescrit par voie orale en phase aiguë à la dose de 10 à 12 mg/kg/j en 3 prises si le malade pèse moins de 40 kg, de 8 mg/kg/j s'il pèse plus de 40 kg, pendant 30 à 60 jours.

Son efficacité est insuffisante en monothérapie dans la THA, d'où son emploi en association.

L'équipe de MSF/Epicentre a testé dans les conditions locales une association nifurtimox oral et éflornithine IV (NECT pour *Nifurtimox Eflornithine Combination Therapy*) dans la phase encéphalo-méningée de la THA à *Tr. brucei. gambiense* en RDC. L'éflornithine est prescrite à la dose de 400 mg/kg toutes les 12 heures et pendant une durée de 7 jours et le nifurtimox à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours. Cette association permet la réduction des doses d'éflornithine et une durée plus courte du traitement. L'association nifurtimox - eflornithine figure sur la liste OMS des médicaments essentiels. Elle doit permettre d'attendre la découverte de nouvelles molécules.

8.2.6. Les candidats-médicaments

Deux candidats-médicaments sont à l'étude :

- le flexinidazole en essais cliniques (phase 2), administré par voie orale, utilisé à la fois au stade 1 et 2 de la THA. Il évitera les procédures de dépistage et de traitement lourdes. Le médicament est développé conjointement par Sanofi et le DNDi. Les études sont menées par le Programme national de lutte/THA de la RDC et de la RCA et par MSF.
- l'oxaborole en essais cliniques (phase 1), administré par voie orale, utilisé à la fois au stade 1 et 2 de la THA.

8.3. Conduite pratique du traitement

8.3.1. Traitement de la THA à *Tr. brucei. gambiense*

Une période préparatoire commune à tous les stades est nécessaire : il faut traiter notamment les infections parasitaires (paludisme, parasitoses intestinales...), les troubles nutritionnels et l'anémie sévère, les infections bactériennes et virales aiguës. On recommande la mise sous antipaludéens, mébendazole, vitamine B, diclofénac, amoxicilline si infection bactérienne.

La pentamidine est utilisée dans le traitement de la THA à *T.b. gambiense* au stade 1, l'arsobal et éflornithine sont les traitements du stade 2.

Mais, les études menées par MSF/Epicentre ont modifié les traitements classiques de la THA :

- tout patient présentant des symptômes de THA avec une cellularité > 5 cellules/ μ L ne doit pas recevoir de pentamidine, mais le mélarsoprol ou l'éflornithine.

- le mélarsozol doit devenir le traitement d'exception laissant la place à l'éflornithine, qui doit être le traitement de première intention au stade 2. A la fin de l'année 2010, seulement 1 patient sur 10 était traité par le mélarsozol.
- l'association nifurtimox - éflornithine (NECT) est sûre, aussi efficace et mieux tolérée que l'éflornithine seule : hospitalisation plus courte et nombre de perfusions plus limité. Le taux de mortalité hospitalière est inférieur à 0,5%. C'est la combinaison de l'avenir immédiat, ou du moins à moyen terme.

8.3.2. Traitement de la THA à *Tr. brucei rhodesiense*

La suramine est utilisée pour traiter le THA à *T. b. rhodesiense* au stade 1.

Le traitement au stade 2 est le mélarsozol. L'éflornithine et le nifurtimox ne sont pas actifs contre *Tr. brucei rhodesiense*.

Tous ces médicaments (pentamidine, mélarsozol, éflornithine, nifurtimox, suramine) sont fournis à l'usage exclusif de la THA sous forme de donation à l'OMS par Aventis ou par Bayer.

9. Prophylaxie

Elle repose sur quatre objectifs

- la mise en place d'équipes mobiles pour un dépistage actif,
- le traitement systématique des malades,
- la lutte contre les glossines par les pièges à glossines, moyen rudimentaire, mais très actif,
- la protection individuelle contre les piqûres de glossines.

L'OMS apporte un soutien et une assistance technique aux programmes de lutte nationaux.

Le réveil de la trypanosomiase humaine africaine : un nouveau défi pour une maladie oubliée.

Note : les trypanosomiases humaines atypiques (THa)t

La trypanosomiase à *Trypanosoma evansi* a été identifiée en 1880 chez le cheval et le chameau au Punjab en Inde. Elle est connue chez l'animal en Afrique, en Asie, en Amérique du sud sous le nom de *surra*. Le premier cas humain a été diagnostiqué en Inde en 2004. La transmission se fait par des insectes hématophages ou par l'intermédiaire de plaies des mains lors de la délivrance d'un animal infecté (cas en Inde). La maladie se caractérise par des poussées fébriles. Il n'y a pas d'atteinte du LCR. Le diagnostic est parasitologique et biomoléculaire. Le traitement fait appel à la suramine (Germanine®) à la dose de 1 g IV par semaine x 5 semaines (20 mg/kg). Un foyer a été recensé en octobre 2000 chez des dromadaires d'élevage en France dans l'Aveyron.

La trypanosomiase à *Tr. lewisi*, parasite naturel du rat, transmis par la puce. L'homme est un hôte accidentel chez lequel l'infection ne dure qu'un temps très court et ne nécessite pas de traitement. Cependant, chez des sujets immunodéprimés, ou fortement dénutris, ce parasite pourrait devenir opportuniste. Un déficit spécifique du facteur sérique trypanolytique, l'apolipoprotéine L1, a été évoqué.

Références

- Ensemble d'auteurs. Maladie du sommeil : le renouveau. *Med. Trop.*, 2001, 61, 309-448
- Wery M. Trypanosomiasis africaines, maladie du sommeil. *Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses*, 8504 A-20, 2000, 20 p.
- Louis F.J., Simarro P.P., Lucas P. Maladie du sommeil : cent ans d'évolution des stratégies de lutte. *Bull. Soc. Path. Exot.* 2002, 95, 331-336.
- Dumas M., Bouteille B. La trypanosomiase humaine africaine : propos sur le traitement actuel et les perspectives. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2002, 95, 341-344.
- Simarro P.P., Louis F.J., Jannin J. Maladie du sommeil, maladie oubliée. Quelles conséquences sur le terrain. *Med. Trop.*, 2003, 63, 231-235.
- Louis F.J., Keiser J., Simarro P.P., Jannin J. L'éflornithine dans le traitement de la maladie du sommeil. *Med. Trop.*, 2003, 63, 559-563.
- Ensemble d'auteurs. Premier Congrès International de Brazzaville sur la mouche tsé-tsé et les trypanosomoses (23-25 mars 2004). *Med. Trop.*, 2004, 64, 115-126

- OMS. La trypanosomiase africaine ou la maladie du sommeil -aide-mémoire. *REH*, 2004, 79, 297-300.
- OMS. Nouvelle forme de trypanosomiase humaine en Inde. *REH*, 2005, 80, 62-63.
- OMS. Mise au point et évaluation de nouveaux tests de diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine. *REH*, 2006, 81, 59-60.
- OMS. Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil). Mise à jour épidémiologique. *REH*, 2006, 81, 71-80.
- Shekogar V.R. Short report : human trypanosomiasis caused by *Trypanosoma evansi* in a village in India: preliminary serologies survey of the local population. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2006, 75, 869-870.
- Louis F.J., Kohagne Tongue L., Eboo Eyenza V. Simarro P.P. Organisarion d'une campagne de dépistage de la Trypanosomiase humaine africaine à *Trynasoma brucei gambensae* . *Med. Trop.*, 2008, 68, 11-16.
- Courtioux B., Pervieux L., Bisser S., Bouteille B. Marqueurs du stade neurologique de la trypanosomiase humaine africaine : actualités et perspectives. *Med. Trop.*, 2008, 68, 17-23.
- D'Alessandro E. Médecins sans frontières (MSF) et la lutte contre la Maladie du Sommeil. De la brousse à l'espace sanitaire international. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2009, 102, 41-48...
- Vanhecke C., Guevart E., Ezzedine K. et coll. La trypanosomiase humaine africaine dans en facies épidémiologique de mangrove. Présentation, déterminants et prise en charge dans le contexte de la Guinée (2005 à 2007). *Pathologie Biologie*, 2010, 58, 110-116.
- OMS. La trypanosomiase africaine (maladie du sommeil). Aide-mémoire n° 259, octobre 2010.
- Kennedy P.G. Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *Lancet Neurol.*, 2013, 12, 186-194.
- Truc P., Nzoumbou-Boko R., Desquenes M., Semballa S., Vincendeau P. Les trypanosomoses humaines atypiques. *Méd Santé Trop* 2014, 24,1-4.