

ETUDE EXPERIMENTALE DES EFFETS DE LA MOXIDECTINE SUR *Glossina palpalis gambiensis* ET *Glossina morsitans morsitans*

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2005
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Claire, Jeanne VERDIER

Née, le 23 décembre 1978 à TOULOUSE (Haute-Garonne)

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Philippe JACQUIET

JURY

PRESIDENT :

M. Alexis VALENTIN

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

M. Philippe JACQUIET
M. Philippe DORCHIES

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

M. Dominique CUISANCE

Docteur vétérinaire – Conseil Général Vétérinaire

Toulouse, 2005

NOM : VERDIER

PRENOM : Claire

Etude expérimentale des effets de la moxidectine sur *Glossina morsitans morsitans* et *Glossina palpalis gambiensis*

RESUME : Les trypanosomoses, animales et humaines, contribuent aux difficultés du développement agricole de l'Afrique. Ces maladies, transmises principalement par les glossines, sont en effet en recrudescence depuis quelques années sur le continent africain. Les moyens de lutte actuels contre les trypanosomes et ses vecteurs n'apportent pas de réponse suffisante. L'étude faite au CIRAD-EMVT en 2000 a testé les effets d'un endectocide, la moxidectine, sur les glossines.

Deux espèces de glossines (*Glossina morsitans morsitans*, glossine de savane, et *Glossina palpalis gambiensis*, glossine de galerie forestière) ont été nourries, sur membrane, de repas de sang mélangé à de la moxidectine à différentes concentrations (0, 5, 10, 20 ou 40 ng de moxidectine par mL de sang). Chaque lot de mouches a reçu deux repas médicamenteux de même concentration en moxidectine, puis a été observé pendant 30 jours.

La mortalité des glossines augmente avec les concentrations en moxidectine. Ceci est vrai dès les plus faibles concentrations (5ng/mL), quels que soient le sexe, l'âge et l'espèce des glossines étudiées. La fonction de reproduction connaît elle aussi des altérations : le poids moyen des pupes et le nombre de pupes par mouche diminuent, essentiellement avec les concentrations de 20 et 40 ng/mL. Enfin, il a été observé des modifications comportementales : incoordinations motrices pendant le vol et troubles lors de la digestion.

MOTS-CLES : glossine, *Glossina morsitans morsitans*, *Glossina palpalis gambiensis*, moxidectine, trypanosomoses, maladie du Sommeil, Nagana, mortalité, pupes

Experimental study of the moxidectin effects on *Glossina morsitans morsitans* and *Glossina palpalis gambiensis*

ABSTRACT : Animal and human trypanosomoses contribute to the difficulties of agricultural development in Africa. These diseases, mainly transmitted by tsetse flies, are expanding since a few years on the African continent. The present control techniques against trypanosomoses and their vectors are not sufficient enough. The CIRAD-EMVT study of 2000 tested the impacts of an endectocide, moxidectin, on tsetse flies.

Two species of tsetse flies (*Glossina morsitans morsitans*, savannah species and *Glossina palpalis gambiensis*, gallery forests species) have been fed on membranes with blood and moxidectin added at different concentrations (0, 5, 10, 20 and 40 ng of moxidectin per blood mL). Each set of flies was fed with two equal moxidectin concentration meals and then was observed for 30 days.

Glossina mortality increases with moxidectin concentrations. This occurs even with the lowest concentrations (5 ng/mL), disregarding sex, age and species of the tsetse flies. Reproduction is damaged as well: mean pupal weight and number of pupae per fly go down, mainly with 20 and 40 ng/mL concentrations. Furthermore, behaviour changes have been observed: uncoordinated movement in fly and digestive troubles.

KEY WORDS : tsetse fly, *Glossina morsitans morsitans*, *Glossina palpalis gambiensis*, moxidectin, trypanosomoses, sleeping sickness, Nagana, mortality, pupae

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	: M.	P. DESNOYERS
Directeurs honoraires.....	: M.	R. FLORIO
	M.	J. FERNEY
	M.	G. VAN HAVERBEKE
Professeurs honoraires.....	: M.	A. BRIZARD
	M.	L. FALIU
	M.	C. LABIE
	M.	C. PAVAU
	M.	F. LESCURE
	M.	A. RICO
	M.	A. CAZIEUX
	Mme	V. BURGAT
	M.	D. GRIESS
	M.	J. CHANTAL
	M.	J.-F. GUELFI
	M.	M. EECKHOUTTE

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy-Pierre**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

PROFESSEUR ASSOCIÉ

- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*

INGÉNIEUR DE RECHERCHES

- M. **TAMZALI Youssef**, *Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **BRET-BENNIS Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle **CADIERGUES Christelle**, *Dermatologie*
Mme **CAMUS-BOUCLAINVILLE Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **COLLARD-MEYNAUD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du bétail*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MARENDA Marc**, *Pathologie de la reproduction*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **RAYMOND-LETRON Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. **VALARCHER Jean-François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS

- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie du bétail*
M. **DESMAIZIERES Louis-Marie**, *Clinique équine*
M. **LEON Olivier**, *Elevage et santé en productions avicoles et porcines*

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

- M. **REYNOLDS Brice**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Melle **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique des animaux de rente*
Mme **MEYNADIER-TROEGELER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

REMERCIEMENTS

Je remercie :

Monsieur le Professeur Alexis VALENTIN, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, *Zoologie – Parasitologie*, pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse,

Monsieur le Docteur Philippe JACQUIET, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, *Parasitologie et maladies parasitaires*, pour m'avoir conseillée, aidée et soutenue lors de la préparation, de l'analyse et de l'écriture de ce travail,

Monsieur le Professeur Philippe DORCHIES, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, *Parasitologie et maladies parasitaires*, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et pour m'avoir aidé à préparer le protocole expérimental,

Monsieur le Docteur Dominique CUISANCE, Docteur Vétérinaire, Conseil Général Vétérinaire, pour m'avoir accueillie dans son équipe au CIRAD et m'avoir aidée à la réalisation des expérimentations.

Je remercie également :

Monsieur Jérôme JANELLE et Madame Bernadette TCHIKAIA, Technicien et technicienne de Laboratoire de l’Insectarium du CIRAD, pour m’avoir guidée et grandement aidée dans les manipulations réalisées à l’insectarium.

Monsieur le Professeur Didier CONCORDET, Professeur de l’Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, *Mathématiques, statistiques, modélisation*, pour sa patience et l’aide indispensable qu’il m’a apporté dans l’analyse statistique des données.

Monsieur le Professeur Pierre-Louis TOUTAIN, Professeur de l’Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, *Physiologie et thérapeutique*, pour m’avoir aidée à préparer ces expérimentations.

Mademoiselle Céline LAFFONT, Docteur vétérinaire au service de physiopathologie et toxicologie fondamentales, pour avoir préparé les produits testés au CIRAD de Montpellier Baillarguet.

Je remercie enfin tous ceux qui m’ont aidée et soutenue pendant tout le temps de l’expérimentation, de l’exploitation des données et de la rédaction de cette thèse...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	21
PARTIE I : Etude bibliographique sur les glossines et la moxidectine.....	23
Chapitre 1 : LES GLOSSINES.....	25
<u>1. PRESENTATION GENERALE DES GLOSSINES.....</u>	25
1.1. ESPECES ET MORPHOLOGIE.....	25
1.1.1. Espèces.....	25
1.1.1.1. Taxonomie.....	25
1.1.1.2. Distribution géographique.....	26
1.1.2. Morphologie.....	27
1.1.2.1. Caractéristiques des Glossinés.....	27
1.1.2.2. Spécificités de chaque espèce.....	27
1.2. VIE DE RELATION.....	28
1.2.1. Longévité.....	28
1.2.1.1. Les femelles.....	28
1.2.1.2. Les mâles.....	28
1.2.2. Occupation de l'espace.....	28
1.2.2.1. Habitats.....	28
1.2.2.2. Activités des glossines et dynamiques des populations.....	29
1.2.3. Vol et dispersion.....	31
1.2.3.1. Caractéristiques du vol.....	31
1.2.3.2. Dispersion des glossines.....	31
1.2.4. Prédation.....	31
1.2.5. Vie sensorielle.....	32
1.2.5.1. Odorat.....	32
1.2.5.2. Vue.....	32
1.3. VIE DE NUTRITION.....	33
1.3.1. Régime alimentaire et pratique de la chasse.....	33
1.3.1.1. Régime alimentaire.....	33
1.3.1.2. Chasse.....	33
1.3.1.3. Repos.....	34
1.3.2. Prise de nourriture et tractus digestif.....	34

1.4. REPRODUCTION ET CYCLE : INTERET POUR LA LUTTE.....	36
1.4.1. Cycle biologique et organes reproducteurs.....	36
1.4.1.1. Cycle biologique.....	36
1.4.1.2. Organes reproducteurs.....	36
1.4.2. Morphologie et biologie des larves III et des pupes.....	38
1.4.2.1. Morphologie.....	38
1.4.2.2. Biologie.....	39
<u>2. POURQUOI S'INTERESSER AUX GLOSSINES ?</u>	41
2.1. ROLE PATHOGENE : TRANSMISSION DES TRYPANOSOMOSES.....	41
2.1.1. Maladie du sommeil : conséquences médicales.....	42
2.1.1.1. Sensibilité de l'homme.....	42
2.1.1.2. Conséquences de la maladie.....	43
2.1.2. Trypanosomoses animales : conséquences économiques.....	43
2.1.2.1. Sensibilité des espèces hôtes.....	43
2.1.2.2. Conséquences de la maladie.....	44
2.2. SITUATION ACTUELLE.....	48
2.2.1. La maladie du sommeil.....	48
2.2.1.1. Répartition géographique.....	48
2.2.1.2. Population à risque et incidence annuelle.....	49
2.2.2. Les trypanosomoses animales.....	50
2.2.2.1. Répartition géographique.....	50
2.2.2.2. Population à risque et incidence annuelle.....	50
2.3. COMMENT SE FAIT LA CONTAMINATION ?.....	51
2.3.1. Contamination de la glossine par les trypanosomes.....	51
2.3.2. Cycles et transmission des trypanosomoses africaines.....	52
2.3.2.1. Trypanosomoses humaines.....	52
2.3.2.2. Trypanosomoses animales.....	54
2.3.3. Hôtes réservoirs.....	56
2.3.3.1. Trypanosomoses humaines.....	56
2.3.3.2. Trypanosomoses animales.....	58
<u>3. MOYENS UTILISES ACTUELLEMENT DANS LA LUTTE CONTRE LES TRYPANOSOMOSES ET LES GLOSSINES</u>	59
3.1. TRYPANOCIDES : TRAITEMENT DE LA TRYPANOSOMOSE.....	60
3.1.1. Traitement de la Maladie du Sommeil.....	60
3.1.1.1. Traitement de la première période.....	61
3.1.1.2. Traitement de la deuxième période.....	61
3.1.1.3. Traitement des rechutes.....	63
3.1.2. Traitement de la Nagana.....	63
3.1.2.1. Traitement curatif.....	65
3.1.2.2. Traitement préventif.....	65

3.2. LUTTE CONTRE LES GLOSSINES.....	66
3.2.1. Lutte physique par piègeage.....	66
3.2.1.1. Différents types de pièges et écrans.....	66
3.2.1.2. Facteurs de variation de l'efficacité du piègeage.....	67
3.2.1.3. Efficacité du piègeage.....	69
3.2.2. Lutte chimique.....	69
3.2.2.1. Utilisation d'insecticide.....	69
3.2.2.2. Utilisation d'attractifs chimiques.....	70
3.2.2.3. Utilisation d'inhibiteurs de la reproduction.....	71
3.2.3. Lutte écologique.....	71
3.2.3.1. Action sur les végétaux.....	71
3.2.3.2. Action sur la faune sauvage.....	72
3.2.4. Lutte biologique.....	72
3.2.4.1. Libération de mâles stériles.....	72
3.2.4.2. Utilisation d'ennemis naturels.....	73
3.3. DEVELOPPEMENT D'UN ELEVAGE RESISTANT A LA TRYPANOSOMOSE.....	73
3.3.1. Nomenclature et pratique actuelle de l'élevage en Afrique.....	73
3.3.1.1. Les bovins.....	73
3.3.1.2. Les petits ruminants.....	74
3.3.2. Développement de l'élevage de bovins trypanotolérants.....	74
3.4. CONSTAT ACTUEL ET NOUVELLES PERSPECTIVES DANS LA LUTTE CONTRE LES TRYPANOSOMOSES.....	75
3.4.1. Constat sur les moyens de lutte actuels.....	75
3.4.1.1. Résistance aux trypanocides.....	75
3.4.1.2. Limites des pièges et écrans.....	76
3.4.1.3. Limites des insecticides.....	76
3.4.1.4. Limites de la lutte écologique.....	77
3.4.1.5. Limites de la lutte biologique.....	77
3.4.1.6. Installation de la trypanotolérance dans le bétail africain.....	77
3.4.2. Nouvelles perspectives.....	78
3.4.2.1. La vaccination contre les antigènes intestinaux de glossines.....	79
3.4.2.2. Des molécules déjà utilisées à d'autres fins : les endectocides.....	79
Chapitre 2 : LA MOXIDECTINE.....	81
<u>1. PRESENTATION GENERALE.....</u>	81
1.1. LA MOXIDECTINE EST UN ENDECTOCIDE.....	81
1.1.1. Présentation des endectocides.....	81
1.1.2. La moxidectine et ses propriétés.....	81
1.1.2.1. La molécule moxidectine.....	81
1.1.2.2. Les propriétés de la moxidectine.....	82
1.2. PHARMACOCINETIQUE.....	82
1.2.1. Absorption.....	82
1.2.1.1. Chez les bovins.....	82
1.2.1.2. Chez les ovins.....	83
1.2.1.3. Chez les caprins.....	83
1.2.2. Distribution.....	84
1.2.2.1. Chez les bovins.....	84

1.2.2.2. Chez les ovins.....	87
1.2.2.3. Chez les caprins.....	88
1.2.3. Métabolisme.....	89
1.2.4. Elimination.....	89
1.2.4.1. Voies d'élimination.....	89
1.2.4.2. Chez les bovins.....	90
1.2.4.3. Chez les ovins.....	91
1.2.4.4. Chez les caprins.....	91
1.3. PHARMACODYNAMIQUE.....	92
1.3.1. Mode d'action de la moxidectine.....	92
1.3.2. Toxicité éventuelle pour les hôtes.....	93
1.3.2.1. Chez les bovins.....	93
1.3.2.2. Chez les ovins.....	93
<u>2. UTILISATION ACTUELLE</u>	94
2.1. SPECTRE D'ACTIVITE ET REMANENCE.....	94
2.1.1. Spectres d'activité des différentes formes galéniques.....	94
2.1.2. Rémanence et efficacité.....	95
2.2. ENDECTOCIDE ALTERNATIF LORS DE RESISTANCE.....	96
2.3. UTILISATION SUR D'AUTRES PARASITES HEMATOPHAGES.....	97
2.4. ENDECTOCIDE PLUS RESPECTUEUX DE L'ENVIRONNEMENT QUE L'IVERMECTINE	97

PARTIE II : Etude expérimentale des effets de la moxidectine sur deux espèces de glossines.....99

Chapitre 1 : MATERIELS ET METHODES.....101

<u>1. MATERIELS</u>	101
1.1. L'ENDECTOCIDE.....	101
1.2. LES GLOSSINES.....	102
1.2.1. Conditions d'élevage.....	102
1.2.2. Espèces étudiées.....	102
1.2.3. Age des mouches étudiées.....	103
1.2.4. Sexe des mouches étudiées.....	103
<u>2. METHODES</u>	105
2.1. LE NOURRISSAGE DES MOUCHES.....	105
2.1.1. Nourrissage sur membrane.....	105
2.1.2. Nourrissage sur lapin.....	105
2.2. MOYENS D'EVALUATION DES PARAMETRES ETUDIES.....	106
2.2.1. Evaluation de la mortalité.....	106
2.2.2. Evaluation du nombre de pupes pondues par mouche et du poids moyen d'une puce.....	106
2.2.3. Evaluation d'autres paramètres liés à la fonction de reproduction des glossines.....	107
2.2.4. Evaluation des modifications du comportement des glossines.....	107

Chapitre 2 : RESULTATS.....109

<u>1. RESULTATS QUANTITATIFS</u>	110
1.1. MORTALITE DES MOUCHES.....	110
1.1.1. Effets des concentrations en moxidectine du sang médicamenteux.....	111
1.1.2. Variations de la mortalité en fonction du sexe des glossines....	112
1.1.3. Variations de la mortalité en fonction de l'âge des glossines....	114
1.1.4. Variations de la mortalité en fonction de l'espèce des glossines.....	115
1.2. LA FONCTION DE REPRODUCTION DES MOUCHES.....	117
1.2.1. Nombre moyen de pupes par glossine sur un mois.....	117
1.2.2. Poids moyen d'une puce.....	119

1.2.3. Autres paramètres.....	123
1.2.3.1. Nombre d'avortons.....	123
1.2.3.2. Taux d'éclosion des pupes.....	123
1.2.3.3. Taux de viabilité des ténérales.....	123
<u>2. RESULTATS QUALITATIFS.....</u>	124
2.1. MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT DES MOUCHES.....	124
2.2. TROUBLES DANS LA DIGESTION DES MOUCHES.....	124
Chapitre 3 : DISCUSSION.....	127
<u>1. DISCUSSION DES RESULTATS.....</u>	127
1.1. MORTALITE DES MOUCHES.....	128
1.1.1. Effets des concentrations en moxidectine du sang médicamenteux.....	128
1.1.2. Variations de la mortalité en fonction du sexe des glossines....	129
1.1.3. Variations de la mortalité en fonction de l'âge et de l'espèce des glossines.....	129
1.2. LA FONCTION DE REPRODUCTION DES MOUCHES.....	130
1.2.1. Nombre moyen de pupes par glossine sur un mois.....	130
1.2.2. Poids moyen d'une pupe.....	131
1.2.3. Autres paramètres.....	131
1.2.3.1. Nombre d'avortons.....	131
1.2.3.2. Taux d'éclosion des pupes.....	131
1.3. MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT DES MOUCHES.....	132
1.4. TROUBLES DANS LA DIGESTION DES MOUCHES.....	133
<u>2. CE QUI POURRAIT ETRE ETUDIE ULTERIEUREMENT.....</u>	134
2.1. EN CE QUI CONCERNE LES RESULTATS QUANTITATIFS.....	134
2.2. EN CE QUI CONCERNE LES RESULTATS QUALITATIFS.....	135
CONCLUSION.....	137

ANNEXES.....139

ANNEXE 1 : Principaux pièges utilisés dans la lutte contre les glossines en Afrique.....141

ANNEXE 2 : Principaux écrans utilisés dans la lutte contre les glossines en Afrique.....143

ANNEXE 3 : Les conditions d'élevage des glossines.....145

ANNEXE 4 : Le nourrissage sur membrane.....147

ANNEXE 5 : Le nourrissage sur lapin.....151

ANNEXE 6 : Les pupes.....153

ANNEXE 7 : Résultats expérimentaux sur la mortalité des glossines.....155

ANNEXE 8 : Résultats expérimentaux sur le poids moyen d'une puce.....161

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES :

Figure 1 : <u>Répartition géographique des glossines en Afrique</u>	26
Figure 2 : <u><i>Glossina longipennis</i> au repos</u>	27
Figure 3 : <u>Tête de glossine</u>	34
Figure 4 : <u>Glossine prenant son repas sanguin sur un homme</u>	35
Figure 5 : <u>Jabot et intestin moyen de glossine</u>	35
Figure 6 : <u>Appareil génital interne mâle de glossine</u>	37
Figure 7 : <u>Appareil génital interne femelle de glossine</u>	37
Figure 8 : <u>Vues de larves III de glossines</u>	38
Figure 9 : <u>Vues d'une puppe et d'un imago sortant de sa puppe</u>	38
Figure 10 : <u>Trypanosomes sur un frottis sanguin de vertébré</u>	41
Figure 11 : <u>Répartition des foyers d'endémie de trypanosomoses humaines dues à <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> et <i>rhodosiense</i> (1995)</u>	48
Figure 12 : <u>Prévalence de la trypanosomose humaine africaine</u>	49
Figure 13 : <u>Cycles de <i>Trypanosoma brucei rhodosiense</i> et <i>Trypanosoma brucei gambiense</i></u> ...53	
Figure 14 : <u>Cycle de <i>Trypanosoma vivax</i>, <i>Trypanosoma congolense</i> et <i>Trypanosoma brucei brucei</i></u>	55
Figure 15 : <u>Répartition des bovins et des glossines en Afrique</u>	78
Figure 16 : <u>Formule de la moxidectine</u>	81
Figure 17 : <u>Concentrations plasmatiques de moxidectine, ivermectine et doramectine après administration sous-cutanée (200µg/kg) sur des bovins</u>	85
Figure 18 : <u>Concentrations de moxidectine dans le plasma et la peau après administration sous-cutanée (200µg/kg) sur des veaux</u>	85
Figure 19 : <u>Concentrations plasmatiques de moxidectine après administration pour-on (500µg/kg) sur des veaux allaitants et laitiers</u>	86
Figure 20 : <u>Concentrations plasmatiques de moxidectine après administration orale et sous-cutanée (200µg/kg) sur des ovins</u>	87
Figure 21 : <u>Concentrations plasmatiques de moxidectine après administration orale et sous-cutanée (200µg/kg) sur des caprins</u>	88
Figure 22 : <u>Concentrations de moxidectine dans le plasma, la bile et les fèces après administration sous-cutanée (200µg/kg) sur des veaux</u>	90
Figure 23 : <u>Effets du propylène glycol sur la mortalité des glossines en fonction de leur âge</u> 109	
Figure 24 : <u>Effets des concentrations en moxidectine sur la mortalité cumulée des mouches</u> 111	

Figure 25 : <u>Effets des concentrations en moxidectine dans le sang médicamenteux sur la mortalité des mouches en fonction du temps</u> (étude toutes mouches confondues).....	112
Figure 26 : <u>Effets du sexe des glossines sur leur mortalité</u>	112
Figure 27 : <u>Effets du sexe des mouches sur leur mortalité</u> (toutes concentrations en moxidectine confondues).....	113
Figure 28 : <u>Effets du sexe des mouches sur leur mortalité cumulée en fonction des concentrations en moxidectine dans le sang médicamenteux</u>	113
Figure 29 : <u>Effets de l'âge des mouches sur leur mortalité</u>	114
Figure 30 : <u>Effets de l'âge des mouches sur leur mortalité</u> (étude toutes concentrations en moxidectine confondues).....	114
Figure 31 : <u>Effets de l'âge des mouches sur leur mortalité en fonction des concentrations en moxidectine dans le sang médicamenteux</u>	115
Figure 32 : <u>Mortalité des mouches en fonction de leur espèce</u>	115
Figure 33 : <u>Mortalité des mouches en fonction de leur âge et de leur espèce</u>	116
Figure 34 : <u>Effets de la concentration en moxidectine et de l'espèce des glossines sur leur mortalité</u>	116
Figure 35 : <u>Nombre moyen de pupes par glossine en fonction du temps et des concentrations en moxidectine des repas médicamenteux pour les mouches ténérales <i>Glossina morsitans morsitans</i></u>	117
Figure 36 : <u>Nombre moyen de pupes par glossine en fonction du temps et des concentrations en moxidectine des repas médicamenteux pour les mouches ténérales <i>Glossina palpalis gambiensis</i></u>	118
Figure 37 : <u>Nombre moyen de pupes par glossine en fonction du temps et des concentrations en moxidectine des repas médicamenteux pour les mouches non ténérales <i>Glossina morsitans morsitans</i></u>	118
Figure 38 : <u>Nombre moyen de pupes par glossine en fonction du temps et des concentrations en moxidectine des repas médicamenteux pour les mouches non ténérales <i>Glossina palpalis gambiensis</i></u>	119
Figure 39 : <u>Effets de l'âge des glossines sur le poids moyen d'une puce</u>	120
Figure 40 : <u>Effets de la concentration en moxidectine du repas médicamenteux de la femelle sur le poids moyen d'une puce</u>	121
Figure 41 : <u>Poids moyen d'une puce en fonction de l'âge des glossines et de la concentration en moxidectine dans le repas médicamenteux</u>	121
Figure 42 : <u>Poids moyen d'une puce en fonction du temps</u>	122

TABLEAUX :

Tableau 1 : <u>Espèces et sous-espèces de glossines</u>	25
Tableau 2 : <u>Pouvoir pathogène de certains trypanosomes pour les animaux domestiques</u>	44
Tableau 3 : <u>Espèces de trypanosomes, durées d'évolution, tableaux cliniques et lésionnels des trypanosomoses humaines et animales</u>	46
Tableau 4 : <u>Compétences vectorielles de différentes espèces de glossines pour les principales espèces de trypanosomes</u>	52
Tableau 5 : <u>Hôtes réservoirs animaux de <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> et <i>Trypanosoma brucei rhodosiense</i></u>	57
Tableau 6 : <u>Présentation des principales molécules trypanocides utilisées en médecine humaine</u>	62
Tableau 7 : <u>Présentation des principales molécules trypanocides utilisés en médecine vétérinaire (limité aux bovins et petits ruminants)</u>	64
Tableau 8 : <u>Attractivité des glossines et efficacité des pièges en fonction de leur couleur</u>	68
Tableau 9 : <u>Molécules olfactives utilisées en pratique dans la lutte contre les glossines</u>	69
Tableau 10 : <u>Quelques exemples de bovins d'Afrique et leur sensibilité aux trypanosomes</u>	74
Tableau 11 : <u>Formes galéniques de la moxidectine et leurs utilisations chez les herbivores</u>	94
Tableau 12 : <u>Formes galéniques de la moxidectine et leur rémanence chez les herbivores</u>	94
Tableau 13 : <u>Schéma général de l'expérimentation sur les glossines</u>	104
Tableau 14 : <u>Table d'analyse de variance de la mortalité</u>	111
Tableau 15 : <u>Table d'analyse de variance du poids moyen d'une pupe</u>	120
Tableau 16 : <u>Nombre d'avortons pour une mouche au bout d'un mois d'observation après deux repas médicamenteux</u>	123

INTRODUCTION

Les glossines ou mouches tsé-tsé sont les vecteurs de trypanosomoses, maladies dues à des protozoaires, connues depuis des siècles en Afrique pour affecter l'homme et les animaux.

Depuis quelques décennies, le continent africain connaît une explosion démographique, ce qui pousse les populations à se déplacer et à exploiter des régions encore colonisées par les glossines [26]. Ainsi, les villes devenues de vraies mégapoles sont également atteintes par ce mal considéré comme uniquement rural il n'y a pas si longtemps [70]. Les régions assainies du risque trypanosomien font alors l'objet de surexploitation [26].

De plus, les moyens de lutte actuels contre ces protozoonoses et contre les glossines vectrices connaissent encore des limites.

La moxidectine, molécule endectocide qui est très utilisée dans la prévention des parasitoses internes et des parasites externes (gales, poux, tiques et insectes hématophages), reste une molécule peu étudiée dans le domaine de la lutte contre les glossines. Des résultats obtenus avec l'ivermectine ont motivés ces essais avec cette lactone macrocyclique peu nocive pour l'environnement.

Ainsi, les recherches dans le domaine de la prévention des trypanosomoses et des régulations des populations de glossines sont bien d'actualité.

La moxidectine, molécule endectocide, a donc été incorporée à différentes concentrations dans les repas de deux espèces de glossines d'écologie différente (*Glossina morsitans morsitans*, espèce de savane et *Glossina palpalis gambiensis*, espèce de galerie forestière), élevée au CIRAD-EMVT de Montpellier.

L'étude a été faite par nourrissage sur membrane et sur des glossines non parasitées par des trypanosomes, afin de ne considérer dans un premier temps que les seuls effets de la moxidectine sur les glossines. La mortalité et les perturbations de la fonction de reproduction (nombre de pupes pour une mouche sur un mois et poids moyen d'une puce) ont été étudiées. Les modifications comportementales des mouches traitées ont également été observées.

PARTIE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES GLOSSINES ET LA MOXIDECTINE

Chapitre 1 : LES GLOSSINES

1. PRESENTATION GENERALE DES GLOSSINES :

1.1. ESPECES ET MORPHOLOGIE :

1.1.1. Espèces :

1.1.1.1. Taxonomie :

Les glossines sont des insectes de l'ordre des Diptères, du sous-ordre des Brachycères, de la section des cycloraphes, de la famille des Glossinidae, de la sous-famille des Glossininae, comprenant un seul genre : le genre *Glossina*. [6], [25], [29]

Tableau 1 :
Espèces et sous-espèces de glossines [86]

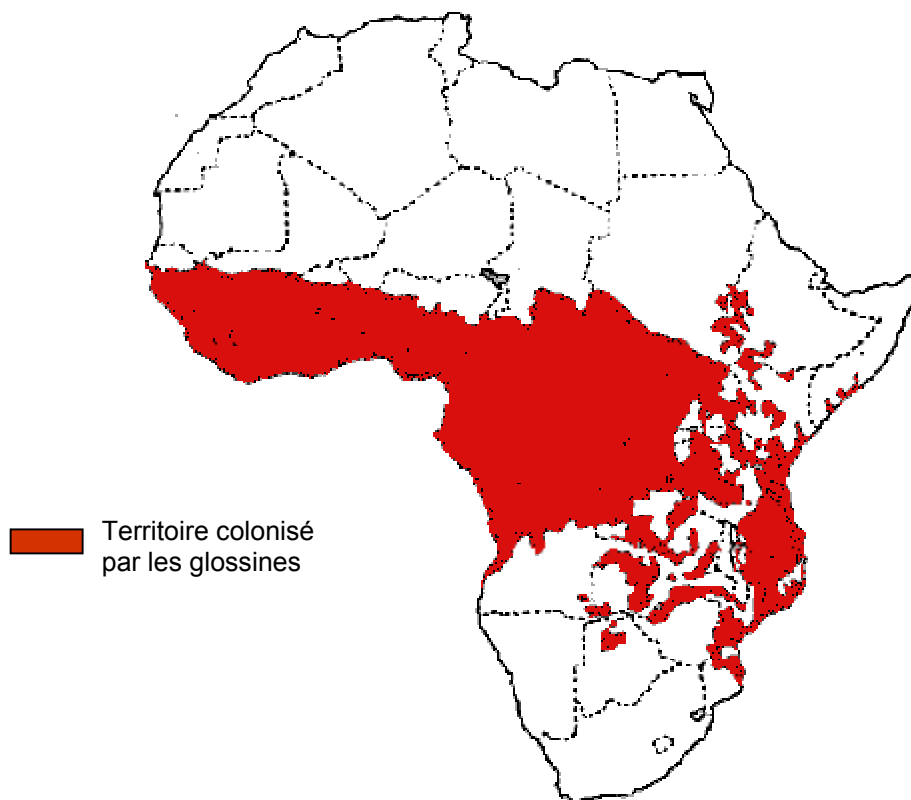
Sous- genre	Espèces	Sous-espèces
<i>Glossina</i> (groupe <i>morsitans</i>)	<i>Glossina morsitans</i> <i>Glossina austeni</i> <i>Glossina pallidipes</i> <i>Glossina longipalpis</i> <i>Glossina swynnertoni</i>	<i>Glossina morsitans morsitans</i> <i>Glossina morsitans centralis</i> <i>Glossina morsitans submorsitans</i>
<i>Nemorhina</i> (groupe <i>palpalis</i>)	<i>Glossina palpalis</i> <i>Glossina tachinoides</i> <i>Glossina pallicera</i> <i>Glossina fuscipes</i> <i>Glossina caliginea</i>	<i>Glossina palpalis palpalis</i> <i>Glossina palpalis gambiensis</i> <i>Glossina pallicera pallicera</i> <i>Glossina pallicera newsteadi</i> <i>Glossina fuscipes fuscipes</i> <i>Glossina fuscipes quanzensis</i> <i>Glossina fuscipes martinii</i>
<i>Austenina</i> (groupe <i>fusca</i>)	<i>Glossina fusca</i> <i>Glossina nigrofusca</i> <i>Glossina fuscipleuris</i> <i>Glossina haningtoni</i> <i>Glossina schwetzi</i> <i>Glossina tabaniformis</i> <i>Glossina nashi</i> <i>Glossina vanhoofi</i> <i>Glossina medicorum</i> <i>Glossina frezili</i> <i>Glossina severini</i> <i>Glossina brevipalpis</i> <i>Glossina longipennis</i>	<i>Glossina fusca fusca</i> <i>Glossina fusca congolensis</i> <i>Glossina nigrofusca nigrofusca</i> <i>Glossina nigrofusca hopkinsi</i>

Trente et une espèces de mouches tsé-tsé appartiennent au genre *Glossina*. Ces espèces ont été réparties en trois groupes en fonction de leurs exigences écologiques et de leurs capacités vectorielles. Ces différences ont des répercussions sur les moyens de lutte utilisés. [86]

1.1.1.2. Distribution géographique :

Ce genre est exclusivement limité à l'Afrique noire entre les latitudes 14°N et 29°S. Des cartes ont été produites par le Bureau interafricain pour les ressources animales (OAU/IBAR) pour tout le continent et certains pays plus particulièrement touchés. [86]

Figure 1 :
Répartition géographique des glossines en Afrique [124]



Les glossines sont inconnues à Madagascar, dans les îles voisines et dans les autres continents. [6]

En 1978, la superficie du continent africain occupée par les glossines correspondait à un tiers du continent, soit 10.000.000 km². Dans cet espace, les différentes espèces ont chacune une distribution particulière en fonction de leur besoins (température, humidité, végétation, ...). [6]

La répartition des populations de certaines espèces peut être modifiée : sécheresse et déforestation du milieu causent une diminution des populations de glossines, l'anthropisation du milieu peut expliquer en revanche leur extension. En zone forestière, aucune modification récente n'a été observée. [16], [86]

1.1.2. Morphologie :

Les glossines sont des mouches allongées, robustes, de coloration brun-noirâtre, parfois jaunâtre mais jamais métallique [29].

1.1.2.1. Caractéristiques des Glossinés [16] :

- Trompe ou proboscis : type piqueuse, rigide, portée horizontalement.
- Palpes maxillaires : aussi longs que la trompe, engainant celle-ci au repos.
- Arista : très caractéristique, portant dorsalement de longs poils.
- Ailes : au repos, elles sont repliées sur l'abdomen et se recouvrent presque totalement.
- Abdomen : 6 segments visibles.

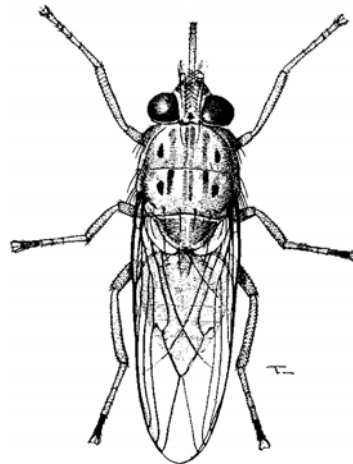


Figure 2 :
Glossina longipennis au repos [101]

1.1.2.2. Spécificités de chaque espèce [16], [107], [117] :

Espèces du groupe *morsitans* = sous-genre *Glossina* :

- taille : moyenne (entre 8 et 10 mm),
- tarse III : deux derniers articles noirs,
- abdomen : jaune tacheté de brun.

Espèces du groupe *palpalis* = sous-genre *Nemorhina* :

- taille : moyenne (entre 8 et 10 mm) ou petite (entre 6 et 8 mm),
- tarse III : cinq articles bruns ou noirs,
- abdomen : brun ou gris tacheté de gris plus sombre.

Espèces du groupe *fusca* = sous-genre *Austenina* :

- taille : grande (entre 11 et 16 mm),
- tarsi III : deux derniers articles bruns ou noirs,
- abdomen : brun foncé uniforme.

1.2. VIE DE RELATION :

1.2.1. Longévité :

Dans les conditions naturelles, les parasites et les prédateurs (cf. 1.2.4.) n'ont pas d'effet démontré sur la régulation des populations de glossines [86].

La longévité moyenne est maximale en saison des pluies, puis décroît en saison sèche froide. La longévité minimale est atteinte en saison sèche chaude. [26], [117]

1.2.1.1. Les femelles :

Avec un repas de sang tous les 2 à 3 jours ainsi qu'un gîte de repos suffisamment frais et humide pour la digestion et le développement optimal des larves, une femelle peut vivre jusqu'à 6 mois [86]. Le record, 9 mois, a été enregistré par *Glossina palpalis* au Sénégal [117].

1.2.1.2. Les mâles :

Ils vivent moins longtemps que les femelles, avec une moyenne de 2 à 3 mois. [81], [86], [117]

1.2.2. Occupation de l'espace :

1.2.2.1. Habitats [6], [16], [86] :

En fonction des groupes taxonomiques, les lieux d'habitats préférentiels diffèrent :

Espèces du groupe *morsitans* = « glossines de savane » :

Elles vivent dans les savanes arborées et les forêts claires pendant la saison des pluies et dans des gîtes primaires, sous les bosquets et les taillis des cours d'eau et des vallées humides, pendant la saison sèche. Bien qu'elles survivent aux écarts d'humidité relative, elles

ont besoin d'endroits ombragés. A cause de la déforestation intense de certaines zones de savane et à l'activité humaine, certaines espèces se sont adaptées à d'autres écosystèmes.

Espèces du groupe *palpalis* = « glossines riveraines » :

Elles vivent dans la forêt secondaire, dans la végétation le long des cours d'eau, dans les marécages et les mangroves. Dans les pays sub-sahariens et soudaniens, ces glossines peuvent habiter les galeries forestières dont la végétation est peu abondante. Certaines espèces s'adaptent facilement aux modifications anthropiques de l'environnement (établissements humains, zones d'agriculture intensive).

Espèces du groupe *fusca* = « glossines de forêt » :

Elles vivent dans les zones de forêt primaire : forêts denses du Golfe de Guinée, du Bassin du Congo (comprenant l'Angola et le Congo). A l'heure actuelle, leur rôle vecteur de trypanosomoses n'est qu'exceptionnel. En effet, la forêt équatoriale est peu fréquentée par les animaux domestiques et l'homme. Cependant, le soir ou la nuit pendant la saison des pluies, elles peuvent faire des déplacements de courte durée dans la savane.

1.2.2.2. Activités des glossines et dynamiques des populations :

Les facteurs ayant le plus d'influence sur la dynamique des populations ainsi que sur les activités propres des glossines sont la température et l'humidité, dépendantes elles-mêmes de la couverture végétale [86].

Facteurs climatiques :

- température : 25°C est la température optimale. Les glossines ne supportent pas les hautes et basses températures : elles ne survivent pas au dessus de 46°C ni au dessous de 0°C. Les glossines vivent dans des lieux où la température moyenne journalière reste inférieure à 37°C. Leur activité est variable en fonction de la température : au dessous de 30°C, les glossines montrent un phototropisme positif, on les retrouve alors en périphérie de leur habitat forestier ; en revanche, au dessus de 30°C, les glossines retournent vers le cœur de leur habitat, dans les lieux ombragés. La température joue un rôle sur les moments d'activité dans la journée, avec des variations inter-spécifiques. Cependant, de manière générale, les glossines sont plus nombreuses et plus actives en saison chaude qu'en saison fraîche. [6], [52], [103]

- humidité : 500 mm de pluies annuelles paraît être le minimum de pluviométrie nécessaire au développement des glossines. Cependant, certaines espèces survivent à des humidités relatives basses : 13% pour *Glossina tachinoïdes*, et *Glossina morsitans* se contente de 10%. Pour les espèces du groupe *fusca* et la plupart des espèces du groupe *palpalis*, une pluviométrie annuelle de 1000 à 2000 mm semble nécessaire. Pour le groupe *fusca*, l'humidité relative doit être au moins de 70%. [6]

- luminosité : on retrouve ici le phototropisme lié à la température. Les mouches des groupes *morsitans* et *palpalis* sont actives le jour alors que celles du groupe *fusca* le sont au crépuscule voire la nuit. [6]

- vents : trop violents, ils diminuent considérablement l'activité des glossines.

Couvert végétal [6], [117] :

Les glossines choisissent leur habitat végétal en fonction de critères spécifiques indispensables à leur survie. Ces critères de choix sont :

- l'ombrage qui conditionne les facteurs micro-climatiques vus précédemment,
- la présence de gibier dans le même biotope,
- la répartition des plantes dégageant ou non un espace suffisant pour la chasse d'animaux,
- la présence de refuge pendant la saison des pluies ou en cas de feux de brousse.

Ainsi, un buisson peut être envahi par des glossines alors qu'un autre n'en abritera pas s'il n'offre pas les conditions nécessaires au bon développement des mouches.

Dynamique des populations :

Les communautés de glossines sont estimées entre 500 et 10.000 individus/km² selon les périodes. La taille des populations est liée à la longévité des imagos et à la mortalité pupale. En fonction des saisons, les populations peuvent diminuer jusqu'à 16% de leur maximum en période défavorable. La densité de population est également fonction de l'existence d'hôtes et d'habitats appropriés, eux-mêmes fortement liés à l'exploitation du milieu par l'homme. [6], [117]

Ainsi, pendant la saison des pluies, la longévité des glossines est élevée et le cycle de reproduction rapide, les densités sont alors maximales. En saison sèche froide, les cycles de reproduction sont plus longs, les glossines sont moins actives et les populations vieillissent. En saison sèche chaude, la longévité est minimale. [26]

Cependant, la densité de population n'a pas toujours été mise en relation avec l'intensité de la transmission de la trypanosomose. En Afrique de l'Est, la transmission de *Trypanosoma brucei rhodesiense* semble directement liée à la population de glossines, mais ce n'est pas le cas en Afrique de l'Ouest ou en Afrique Centrale où la transmission de *Trypanosoma brucei gambiense* semble plutôt liée à l'intensité et la fréquence des contacts entre la mouche et l'hôte. Dans ces diverses zones, les techniques de lutte seront donc différentes. [86]

1.2.3. Vol et dispersion :

Le vol est indispensable pour les activités de chasse, de reproduction et pour atteindre les gîtes de repos.

1.2.3.1. Caractéristiques du vol [86] :

- vitesse moyenne : 25 km/h,
- altitude : 1 à 2 m du sol, sauf pour les *Glossina tachinoides* qui volent très bas,
- distance parcourue : jusqu'à 2500 m du gîte de repos pour aller chasser.

1.2.3.2. Dispersion des glossines [86], [117] :

Les glossines de savane sortent peu d'une aire de 40 Ha. Les espèces riveraines, par contre, peuvent effectuer des déplacements importants (17km en 3 jours pour *Glossina tachinoides* femelle). La dispersion active est en général de faible amplitude.

Une dispersion passive existe aussi : les mouches sont transportées par les véhicules, la végétation flottante et les animaux.

Cette capacité de déplacement rapide explique l'apparition de la trypanosomose dans de nouvelles zones ou dans des zones auparavant assainies et contrôlées.

1.2.4. Prédation :

Certains Hyménoptères (*Nesolynx glossinae*) et Diptères (*Exhyalanthrax* sp.) sont des parasites du stade pupal des glossines.

1.2.5. Vie sensorielle :

Ces données ont été recueillies suite à l'observation du comportement des mouches à la chasse et devant divers types de pièges.

1.2.5.1. Odorat :

Les glossines sont sensibles aux odeurs perçues par leurs antennes. [25]

De nombreuses substances olfactives sont ainsi connues pour augmenter l'efficacité des pièges avec des variations en fonction des espèces de glossines (cf. 3.2.1.1.). La plupart des molécules utilisées se retrouvent dans les odeurs animales (sécrétions cutanées, fèces, urine, haleine) [25]. De même, le sang des bovins renferme des stimulants olfactifs : l'1-octène, 3-ol, le dioxyde de carbone et l'acétone. [35], [45], [86], [112], [117]

1.2.5.2. Vue :

Glossina swynnertoni voit un bovin à une distance de 140m. Cependant, le mouvement et la couleur de la proie vont moduler la capacité de la glossine à la percevoir. [117]

De même, l'opacité des matériaux utilisés pour la fabrication d'un piège, leur couleur, leur brillance, leur réflectivité sont autant de facteurs ayant un rôle dans l'efficacité du piège. Tout matériel sera testé sur le terrain avant la fabrication d'un piège pour une espèce donnée sur un terrain donné, ainsi l'efficacité du piège sera maximale. [86]

Les pièges unis ont une efficacité supérieure au pièges rayés. Par contre, les pièges présentant deux couleurs en contraste semblent plus efficaces que des pièges unis. [25]

1.3. VIE DE NUTRITION :

Les glossines, mâles et femelles, sont strictement hématophages.

1.3.1. Régime alimentaire et pratique de la chasse :

1.3.1.1. Régime alimentaire :

Les habitudes alimentaires des mouches varient en fonction des trois groupes d'espèces. Pour de nombreuses espèces, le comportement alimentaire est bien connu. [86] Cependant, le choix préférentiel d'une espèce proie par une espèce de glossine dépend essentiellement de l'abondance et de la disponibilité de cette espèce proie dans l'habitat de la glossine. [6] Ceci est en effet démontré avec les espèces de glossines qui se développent en laboratoire, nourris sur du sang de lapins ou de hamsters, espèces que les mouches n'auraient pas rencontrées dans leur milieu naturel.

La présence de l'homme et les modifications de l'environnement qu'elle engendre (présence de bétail, par exemple) ont montré la grande capacité des glossines à adapter leur régime alimentaire en fonction des hôtes présents. [86]

1.3.1.2. Chasse :

Le « terrain de chasse » fait partie de l'habitat des glossines et se caractérise par une végétation moins dense. La quête de proie est plus intense chez les mouches ténérales et celles ayant vécu une période de jeûne. Les glossines utilisent leur vue et leur odorat pour chasser. [6]

La fréquence des repas sanguins est variable : de plusieurs repas par jour à un tous les deux jours voire plus [6]. En moyenne, les glossines prennent un repas sanguin tous les trois jours, suivi d'un séjour sur un gîte de repos [16].

1.3.1.3. Repos :

Une glossine passe la majeure partie de sa vie dans ses lieux de repos. En fonction des espèces et des moments de la journée, les gîtes de repos sont variables. Par exemple, *Glossina palpalis* se repose pendant la journée sur la végétation à faible hauteur (rarement au dessus de 1,5 m du sol) ; *Glossina tachinoides* se situe encore plus bas (de 15 à 30 cm du sol) tandis que *Glossina morsitans* se repose à des altitudes variables mais pouvant atteindre 4 m de hauteur [6], [47].

1.3.2. Prise de nourriture et tractus digestif [117] :

Les pièces buccales comprennent une partie piqueuse, le proboscis (composée lui-même du labium, du labre et de l'hypopharynx), engainée entre deux palpes maxillaires inarticulées.

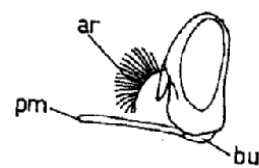
Au repos, l'ensemble des pièces buccales se situe dans le prolongement de la tête en avant.

Au moment de la prise de repas sanguin, le proboscis s'abaisse et passe en position verticale, les dents labellaires incisent la peau de l'hôte et créent une microhémorragie sous-cutanée dans laquelle la glossine va pomper.

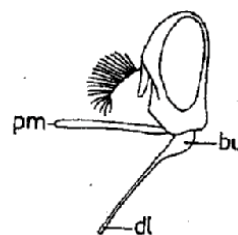
La salive hémolytante injectée par la mouche empêche la coagulation du sang et l'obstruction du canal alimentaire par un caillot.

Figure 3 :
Tête de glossine [37], [117]

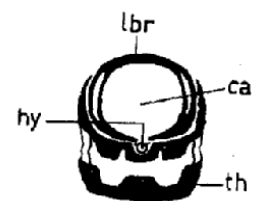
ar : arista
bu : bulbe
ca : canal alimentaire
dl : dents labellaires
hy : hypopharynx
lbr : labre
pm : palpe maxillaire
th : theca



Pièces buccales au repos



Position de piqûre
(trompe abaissée)



Coupe de la trompe

Une glossine est capable d'aspirer en 25 secondes une quantité de sang équivalente à son propre poids (7 à 24 mg) voire supérieure [117]. Sur des *Glossina palpalis* et *Glossina tachinoides* de 22 et 24 mg respectivement, des repas sanguins de 30 à 80 mg ont été observés [6].

Figure 4 :
Glossine prenant un repas
sanguin sur un homme
 [126]



Le sang passe directement à travers le proventricule pour être stocké vers le jabot, puis il repasse vers le proventricule.

Le proventricule contient un sphincter qui régule le passage du sang dans l'intestin moyen et un bourrelet annulaire qui sécrète la membrane péritrophique. Cette membrane forme un tube continu étendu sur toute la longueur de l'intestin moyen, elle sépare deux espaces dans l'intestin moyen :

- l'espace endopéritrophique : il contient le sang,
- l'espace ectopéritrophique : il contient les produits digérés.

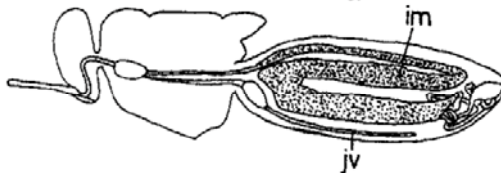
La membrane péritrophique ne joue qu'un rôle mécanique de rétention du sang, l'absorption de l'eau se faisant par les cellules épithéliales intestinales et l'absorption des nutriments se faisant dans le segment postérieur de l'intestin moyen.

Figure 5 :
Jabot et intestin moyen de glossine [37], [117]

immédiatement
 après le repas
 sanguin



quelques heures
 après le repas
 sanguin



im : intestin moyen
 jp : jabot plein
 jv : jabot vide

1.4. REPRODUCTION ET CYCLE : INTERET POUR LA LUTTE :

Le mode de reproduction de la glossine est particulier. En effet, la larviparité ou propupiparité d'une part et la faible quantité de descendants qu'une femelle engendre d'autre part, suscite la plus grand intérêt. Cette fonction de reproduction pourrait être un des maillons essentiels dans la lutte contre les glossines.

1.4.1 Cycle biologique et organes reproducteurs :

1.4.1.1. Cycle biologique :

L'accouplement a lieu dans la semaine qui suit l'éclosion des femelles, pour la plupart à l'âge de 3 jours : âge où elles attirent le plus les mâles (de la femelle à jeun, émanent des phéromones spécifiques [117]). Ces mâles sont âgés en moyenne de 7 à 15 jours. Une seule insémination est suffisante pour toute la vie de la femelle, les spermatozoïdes sont stockées dans les spermathèques de la femelle et peuvent survivre pendant 200 jours. Cependant, les femelles peuvent s'accoupler plusieurs fois. [6]

Les femelles sont larvipares (elles émettent une larve de troisième stade ou larve III) et extrêmement peu prolifiques. Elles ne produisent que 6 à 10 larves dans leur vie, avec une fréquence d'une ponte tous les 10 jours en moyenne [16]. La première larve est déposée à 16 jours d'âge en moyenne et il n'y a pas d'arrêt de la ponte avant la mort de la femelle [6].

La larve expulsée s'enfonce de 2 à 7 cm de profondeur dans le sol et se transforme en puppe en 15 minutes [6], [16].

La sortie du jeune adulte s'effectue environ 6 semaines plus tard. La glossine est alors appelée ténérale jusqu'à son premier repas sanguin.

1.4.1.2. Organes reproducteurs [117] :

Lors de l'accouplement, le mâle tient la femelle par ses pattes antérieures entre la tête et le thorax et par ses cerques enfoncées dans le tégument abdominal.

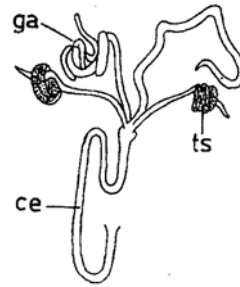
Appareil génital mâle :

Simple, il comprend deux testicules et deux glandes accessoires qui aboutissent au canal éjaculateur, débouchant lui-même dans le pénis.

Figure 6 :
Appareil génital interne mâle de glossine

[117]

ce : canal éjaculateur
ga : glandes accessoires
ts : testicules

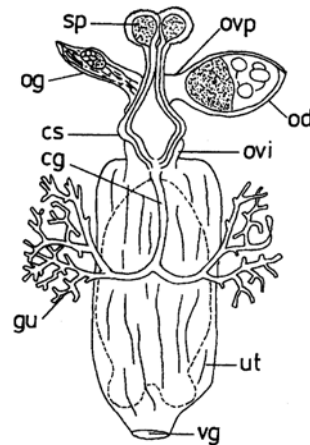


Appareil génital femelle :

Il comprend deux ovaires et oviductes, un utérus, une glande utérine lactifère et une paire de spermathèques.

Figure 7 :
Appareil génital interne femelle de glossine
[63], [117]

cg : canal des glandes
cs : canal des spermathèques
gu : glandes utérines
od : ovaire droit
og : ovaire gauche
ovi : oviducte impair
ovp : oviducte pair
sp : spermathèques
ut : utérus
vg : vagin



Chaque ovaire est composé de deux ovarioles (un interne et un externe) qui à tour de rôle produisent un œuf tous les 9 à 10 jours. Un même ovariole produit donc un œuf tous les quarante jours en moyenne.

Suite à l'ovulation, soit le passage de l'œuf à travers le follicule, l'œuf descend par l'oviducte jusque dans l'utérus. C'est à l'entrée dans l'utérus que l'œuf est fécondé par un spermatozoïde provenant des spermathèques. Il faut 4 jours avant que l'œuf ne se transforme en larve de premier stade.

La larve I ne vit qu'un jour, grandit, puis se débarrasse de son enveloppe pour donner une larve II qui est un stade de croissance et de développement accéléré. Au bout de 2 jours la larve II fait place à une larve III.

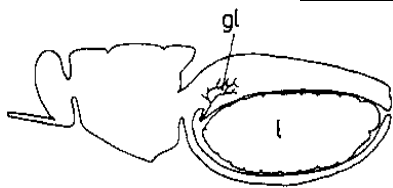
1.4.2. Morphologie et biologie des larves III et des pupes :

1.4.2.1. Morphologie :

Larve III :

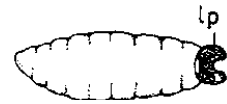
Il s'agit également d'un stade de croissance et de développement important. Ce stade dure un peu plus de 2 jours. A la larviposition, on peut observer que la larve III est très grosse (environ 10 mm [16]) et qu'elle présente deux renflements noirs à son extrémité postérieure, les lobes polypneustiques, percés de nombreux orifices par lesquels la larve respire. [117]

Figure 8 :
Vues de larves III de glossine [37], [117]



Vue latérale d'une larve de glossine dans l'utérus

gl : glande lactifère
l : larve, dans l'utérus
lp : lobes polypneustiques

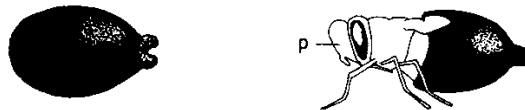


Vue après larviposition

Pupe :

Elle mesure 6 à 8 mm de longueur [16]. Elle est de couleur brune et striée transversalement. Elle présente à son extrémité les renflements des deux lobes polypneustiques. La pupa est enfermée dans une capsule dure appelée puparium. La durée de la nymphose varie, exclusivement en fonction de la température. [117]

Figure 9 :
Vues d'une pupa et d'un imago sortant de sa pupa [37], [117]



p : ptilinum gonflé

1.4.2.2. Biologie :

Nutrition [117] :

La larve est uniquement nourrie par les sécrétions de la glande lactifère qui se déversent dans l'utérus au niveau de la tête de la larve. L'air nécessaire à la respiration de la larve entre par la vulve de la femelle et pénètre dans les lobes polypneustiques.

Lieu de ponte [6] :

- caractéristiques générales :

Les gîtes de ponte doivent présenter :

- * une protection efficace contre une insolation trop intense,
- * un sol meuble en surface et humide en profondeur (humidité entre 48 et 84 %) [46].

- variations en fonction des diverses espèces de glossines :

- * *Glossina palpalis* : ombre et terrain sablonneux relativement secs sont indispensables. Les pieds de bananiers, de palmiers à huile ou de dattiers sont également décrits comme gîtes de ponte.

- * *Glossina morsitans* : ombre, fraîcheur et sol meuble sont les principaux facteurs de détermination du lieu de ponte. C'est le cas sous un tronc d'arbre tombé à terre, sous des feuilles mortes, dans des terriers de vertébrés, sous des rochers, à la base de certains palmiers.

- * *Glossina tachinoïdes* : terrains sablonneux et humidité sont nécessaires. On retrouve des pupes sous les feuilles mortes recouvrant les pieds de certains arbres, entre leurs racines, dans les talus des lits mineurs de rivières, dans les terriers de certains vertébrés [48].

Le lieu de ponte de certaines espèces n'est toujours pas connu, de même des gîtes atypiques ont été observés dans des espèces dont le comportement reproducteur est très bien connu [24].

- conclusion : conséquence sur la lutte :

La dispersion des lieux de ponte et le fait que les pupes soient enterrées font que la lutte contre le glossines est difficilement envisageable au stade pupal. La lutte contre les glossines est en effet limitée au stade adulte.

Déterminisme de la pupaison et de l'éclosion [6] :

- température : elle a un effet sur la durée de pupaison au sol. A 20°C, le stade pupal dure jusqu'à 83 jours, alors qu'il ne dure que 39 jours à 30°C. Une température trop élevée a un effet létal sur les pupes, lorsqu'elles sont laissées au soleil, par exemple.

- humidité relative : pour un bon développement des pupes, elle doit être comprise entre 48 et 84% en fonction des diverses espèces de glossines.

- luminosité : les larves fuient la lumière pour se transformer en pupes. Si elles sont exposées à la lumière, la pupaison n'a lieu que tardivement [109].

Éclosion imaginale[117] :

Le jeune imago éclate l'extrémité antérieure du puparium en gonflant son ptilinum. Toujours à l'aide de ce ptilinum, la glossine va sortir de son enveloppe et creuser dans la terre pour sortir du sol. Quelques minutes plus tard, les ailes se déplient pour atteindre leur taille normale.

Le jeune imago est alors appelé « mouche ténérale », sa cuticule est encore molle, ses muscles thoraciques ne sont pas totalement développés. Cette glossine est donc très vulnérable. Ses chances de survie dépendent alors de ses réserves de graisse.

2. POURQUOI S'INTERESSER AUX GLOSSINES ?

2.1. ROLE PATHOGENE : TRANSMISSION DES TRYPANOSOMOSES :

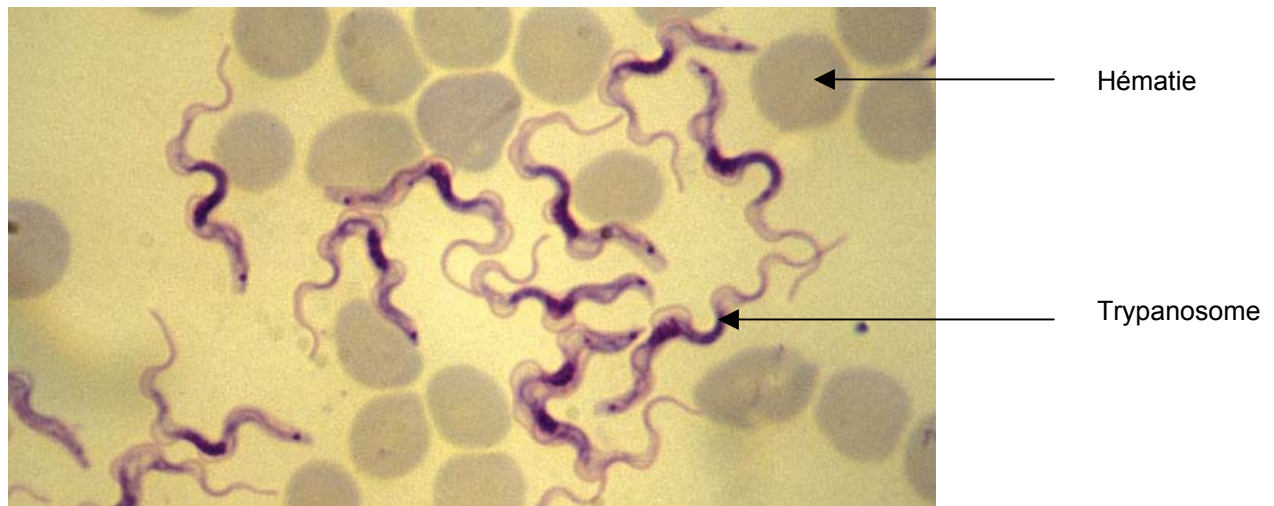
Le rôle pathogène direct des glossines, la spoliation sanguine, est peu important.

Le rôle pathogène indirect est capital car les glossines sont les vecteurs essentiels, presque exclusifs, de divers trypanosomes pathogènes pour l'homme et les animaux [16].

Les trypanosomes sont des protozoaires de l'embranchement des *Sarcomastigophora*, de la classe des *Zoomastigophora*, de l'ordre des *Kinetoplastida*, de la famille des *Trypanosomatidae* et du genre *Trypanosoma* [107], [111].

Le trypanosome est un parasite obligatoire. En général dixène, il doit passer chez la glossine par un stade non infectant avant de donner des stades infectants. Ces derniers évolueront dans un milieu liquide (sang, lymphe, humeur vitrée, liquide céphalo-rachidien) chez l'hôte définitif, un vertébré [74].

Figure 10 :
Trypanosomes sur un frottis sanguin de vertébré [125]



La forme du trypanosome varie en fonction des espèces mais aussi en fonction du stade du cycle où il se trouve. Le corps plus ou moins allongé est muni d'un flagelle, lié à un kinétoplaste. Les trypanosomes africains ont une forme fusiforme et mesurent de 10 à 40 μm de long sur 2 à 3 μm de large [19], [74].

La pullulation de ces trypanosomes dans le sang ou la lymphe des hommes ou des animaux est responsable d'une maladie appelée trypanosomose.

Dans les chapitres suivants, l'étude se limitera aux affections suivantes :

- « maladie du sommeil » ou « trypanosomose humaine africaine (THA) » : infestation chez l'homme par *Trypanosoma brucei gambiense* et *Trypanosoma brucei rhodesiense*,
- « nagana » : infestation chez les animaux par *Trypanosoma vivax*, *Trypanosoma congolense*, *Trypanosoma simiae*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma suis*. L'étude sera limitée aux ruminants.

Dans ces cas, la trypanosomose est une protozoose inoculable, non contagieuse, le plus souvent transmise par des insectes piqueurs, essentiellement les glossines. [6]

Le tableau 3 détaille les espèces de trypanosomes responsables des maladies humaines et animales, leurs évolutions ainsi que leurs tableaux cliniques et lésionnels.

2.1.1. Maladie du sommeil : conséquences médicales :

La maladie du sommeil est connue depuis plusieurs siècles sur le continent africain. Pendant le commerce des esclaves, ceux présentant une hypertrophie ganglionnaire et un état léthargique n'étaient pas achetés par les négriers. [117]

2.1.1.1. Sensibilité de l'homme [86] :

Les facteurs de sensibilité sont essentiellement l'exposition aux piqûres contaminantes, puis la résistance individuelle (l'âge et l'état de santé de chaque individu entrent en compte). Ainsi :

- dans les zones d'endémie¹ : les hommes touchés sont surtout les adultes qui pénètrent dans certains fourrés ou bois particulièrement denses en glossines.
- dans les zones d'épidémie² : les malades sont aussi bien des hommes que des femmes ou des enfants.

¹ Zone d'endémie [86] : zone dans laquelle le nombre de malades reste faible et constant sur une longue période.

² Zone d'épidémie [86] : zone dans laquelle le nombre de malades augmente rapidement par augmentation de la transmission ou par relâchement des mesures de protection.

2.1.1.2. Conséquences de la maladie [86] :

Au niveau individuel :

La mort est inévitable si le malade n'est pas traité. En cas de traitement tardif, des séquelles importantes peuvent empêcher la reprise du travail. De plus, les troubles mentaux et troubles gynécologiques chez la femme entraînent l'exclusion sociale du malade.

Au niveau familial :

Les malades, qui appartiennent essentiellement à la population active, deviennent improductifs et sont une charge supplémentaire (soins, garde, ...) pour la famille. D'autre part l'exclusion sociale du malade peut entraîner celle de toute sa famille. Ainsi, l'éducation des enfants et même la survie de la famille peuvent être menacés.

Au niveau de la communauté :

Lors d'épidémie, le dépeuplement de certaines régions entières a été causé par :

- la maladie : mortalité et avortements,
- la fuite des individus sains par peur de la maladie mais aussi à cause des croyances traditionnelles (sorcellerie, influence divine, punition, ...).

2.1.2. Trypanosomoses animales : conséquences économiques :

2.1.2.1. Sensibilité des espèces hôtes :

Variation de sensibilité en fonction de l'espèce et de la race des hôtes :

La résistance des animaux s'envisage à plusieurs niveaux :

- le contact hôte-parasite, lui-même fonction de l'attraction des glossines pour cette espèce hôte,
- le point d'inoculation du parasite, où une réaction cutanée importante (appelée le trypanome) peut intervenir dans l'évolution ultérieure de l'affection,
- l'évolution de la parasitémie, fonction de facteurs physiologiques et immunitaires de l'hôte. [9], [83]

Le phénomène de trypanotolérance¹, détaillé dans le chapitre 3.3., fait donc intervenir des mécanismes génétiques et environnementaux [29], [83].

¹ Trypanotolérance [9], [22], [89] : état de l'hôte chez lequel les trypanosomes n'entraînent qu'une infection latente, sans signes cliniques, avec production d'anticorps permettant de contrôler la parasitémie.

Variation de sensibilité en fonction des trypanosomes :

En fonction de l'espèce de trypanosome et de l'animal hôte, le pouvoir pathogène des trypanosomes n'est pas le même. [6]

Tableau 2 :
Pouvoir pathogène de certains trypanosomes pour les animaux domestiques [6]

Espèce de trypanosome	Chien	Cheval	Porc	Dromadaire	Bovins	Petits Ruminants
<i>T. brucei</i>	+++	+++	+	+++	+	+
<i>T. congolense</i>	+	++	+	+	+++	+
<i>T. evansi</i>	++	+++	0	++	0	+
<i>T. vivax</i>	-	++	-	++	+++	+

+, ++, +++ pathogène avec des degrés croissants

0 non pathogène

Chez les bovins, *Trypanosoma brucei* est peu pathogène, *Trypanosoma congolense* est le plus pathogène tandis que *Trypanosoma vivax* est le plus fréquemment rencontré [74]. Certains auteurs décrivent *Trypanosoma evansi* comme pathogène chez les bovins [107].

Chez les petits ruminants, les trypanosomoses à *Trypanosoma congolense* et *Trypanosoma vivax* sont chroniques. Les affections à *Trypanosoma brucei*, rares, peuvent guérir spontanément. [55]

Suivant les isolats d'une même espèce, la pathogénicité peut être variable. Par exemple, *Trypanosoma vivax* est plus pathogène en Afrique de l'Ouest qu'en Afrique de l'Est. Les mêmes observations ont été faites pour *Trypanosoma congolense*. [29], [55], [59], [75], [82]

Variation de sensibilité en fonction de l'âge et de l'état de santé des hôtes :

Les jeunes sont plus sensibles que les adultes [17], [107].

Les carences, la sous-alimentation, les maladies intercurrentes, les conditions climatiques, le travail, la transhumance, la gestation et la lactation contribuent à diminuer la résistance immunitaire des animaux vis à vis des trypanosomes. Cela est également vrai pour les hôtes dits trypanotolérants qui peuvent alors développer une trypanosomose. [2], [3], [27], [29], [57], [107]

2.1.2.2. Conséquences de la maladie :

Les conséquences sont essentiellement économiques. En effet, les adultes devenus cachectiques n'ont qu'une très faible résistance à l'effort : ils n'ont plus de valeur bouchère, ne peuvent plus travailler (traction) et leur fonction de reproduction est parfois totalement perturbée (agalaxie et avortements) [6]. Dans les zones où les trypanosomoses ont été éradiquées, le nombre de bovins de trait a été multiplié par deux et les surfaces agricoles par trois [26]. En 1987, les pertes annuelles dues aux trypanosomes ont été évaluées à 1.260.000 t/an en production laitière et 1.500.000 t/an en viande [56], [107]. En 2000, la FAO estimait que :

- dans une zone exposée aux glossines, la réduction de l'effectif du cheptel bovin était de 30 à 50%,

- dans l'hypothèse de l'élimination totale des glossines, le nombre de bovins pourrait augmenter de 200% [38], [44].

D'autre part, une infection par des trypanosomes rend les animaux plus sensibles aux autres affections :

- chez les adultes trypanosomés, la vaccination contre la péripneumonie contagieuse bovine peut être suivie par le développement de la maladie.

- les jeunes, qui souffrent du manque de lait, meurent en général suite à l'accumulation de facteurs défavorables à leur survie : hyperparasitisme gastro-intestinal, froid et humidité par manque d'abri pendant la saison des pluies, ... [6]

Enfin, quelques conséquences écologiques de la maladie sont à noter :

- peu d'introduction de races améliorées sensibles aux trypanosomes,
- transhumance imposées par les variations de pression glossinienne (lors de l'arrivée des pluies, en zone sahélo-soudanienne, les troupeaux doivent transhumer sur de longues distances pour fuir devant la progression des glossines.[16]),
- surexploitation et dégradation des pâturages sains. [29]

Tableau 3 : Espèces de trypanosomes, durées d'évolution, tableaux cliniques et lésionnels des trypanosomoses humaines et animales [1], [6], [9], [15], [16], [36], [38], [54], [55], [86], [106], [117]

	Trypanosomoses humaines africaines ou Maladie du sommeil	Trypanosomoses animales ou Nagana
Espèces de trypanosomes	<i>T. brucei gambiense</i> responsable du type gambien de la maladie <i>T. brucei rhodesiense</i> responsable du type rhodésien de la maladie	<i>T. brucei brucei</i> <i>T. congolense</i> <i>T. vivax</i>
Durée d'évolution	- <u>Type gambien</u> : évolution chronique, phase latente de 5 à 20 jours mais peut atteindre plusieurs mois voire des années, ce type de maladie peut guérir spontanément - <u>Type rhodésien</u> : évolution aiguë, phase latente de quelques jours, évolution vers la mort en 3 à 6 mois ne permettant pas l'apparition d'une phase méningo-encéphalique	<u>Période d'incubation</u> : 1 à quelques semaines <u>Evolution</u> : suraiguë : la 1 ^{ère} parasitémie est mortelle aiguë : plusieurs parasitémies de 3 à 6 j tous les 6 à 8 j, mortelle au bout de 7 à 8 semaines chronique : la plus fréquente : parasitémies légères séparées de longues périodes « silencieuses »
Tableau clinique	- <u>1^{ère} période = phase lymphatico-sanguine</u> : * signes et symptômes les plus courants : fièvre (des épisodes fébriles de 1 à 3 j, correspondant chacun à 1 épisode de parasitémie, se succèdent), céphalées intenses, douleurs musculaires et articulaires * signes et symptômes fréquents : chancre d'inoculation (apparition dans les 2 à 3 j sur le site de piqûre et disparition en 2 à 3 semaines), adénopathie, prurit, trypanides ⁱ , hépatomégalie, splénomégalie, anémie (peut entraîner 1 insuffisance cardiaque) * autres signes et symptômes : œdème des membres, troubles cardio-vasculaires (arythmie, souffles, hypotension, cardiomégalie), ascite, troubles endocriniens (cause d'œdème facial, d'aménorrhée, d'impuissance sexuelle et d'avortements), insuffisance rénale, infections intercurrentes - <u>2^{ème} période = phase méningo-encéphalique</u> : les signes et symptômes de la 1 ^{ère} période persistent et s'intensifient * signes et symptômes fréquents : troubles du sommeil (disparition du rythme nyctéméral), troubles du tonus (hypertonie ou hypotonie), troubles moteurs (tremblements des mains et doigts, choréo-athétose ⁱⁱ), troubles sensitifs (hyperesthésie profonde, paresthésie ⁱⁱⁱ , signe d'Hoffman ^{iv} , défaut de proprioception), troubles de la coordination (démarche anormale, ataxie), réflexes anormaux, altération de l'état mental (troubles de la personnalité, du comportement ou de l'humeur, désorientation spatio-temporelles) * autres signes et symptômes : convulsions, syndrome d'hypertension intra-crânienne (cause d'hémiplégie ou dysfonctionnement des nerfs crâniens), troubles neurovégétatifs (cause d'incontinence), apparition de réflexes archaïques (de préhension, péri-oraux ou cheiro-oraux ^v), altération de la conscience (jusqu'au coma, éventuellement)	- <u>Forme suraiguë</u> : signes généraux d'une septicémie - <u>Forme chronique</u> : * fièvre intermittente (40-41°C) * anémie * hypertrophie des nœuds lymphatiques * tachycardie et respiration dyspnéique parfois * poil piqué et chute de poil * larmolement * amaigrissement jusqu'à la cachexie (anorexie et diarrhée en phase terminale) : dans les zones exposées aux glossines, la production de viande est réduite de 20% * troubles nerveux : prostration, démarche lente et paresseuse, puis incoordination motrice et parésie * troubles de la reproduction : - chez la femelle : réduction du taux de vêlage de 1 à 20%, dysgalaxie voire agalaxie et donc mortalité élevée des veaux de 0 à 20% - chez le mâle : baisse de la libido, diminution du volume et de la qualité du sperme (pas de conséquence sur la fertilité des taureaux mais impossibilité de congélation de la semence)
Tableau lésionnel	- <u>lésions générales</u> : forme aiguë : pâleur des tissus, CIVD, pétéchies ou suffusions (péricarde, nœuds lymphatiques, muqueuses intestinale) formes chroniques : anémie et cachexie - <u>lésions focalisées à certains organes</u> : * myocarde : cause d'une dilatation des cavités cardiaques et d'un épanchement péricardique * poumon : congestionnés et plages d'atélectasie * rate : splénomégalie dans les formes aiguë et atrophie avec hyperplasie de la pulpe blanche dans les formes chroniques * moelle osseuse : atrophie et dégénérescence (aspect gélatineux)	* adénomégalie avec succulence et parfois , dans les formes chroniques, atrophie fibreuse * foie et reins : hypertrophie, congestion, foyers de nécrose et de dégénérescence * système nerveux : îlots de ramollissement cérébral, hyperhémie de la pie-mère * testicules atrophiées, sclérosées ; épидидymite et aspermie

ⁱ Trypanides [86] : éruptions cutanées, lésions érythémateuses cycliques de 1 à 10 cm de diamètre, parfois coalescentes. Leur observation n'est pas toujours aisée sur les peaux foncées.

ⁱⁱ Choréo-athétose : Chorée : maladie nerveuse caractérisée par des mouvements involontaires et irréguliers, tantôt lents, tantôt rapides, accompagnés d'hypotonie musculaire et de troubles de la coordination.

Athétose : trouble neurologique consistant en des mouvements involontaires, lents et ondulants, prédominant aux extrémités. Les excitations et les émotions amplifient les mouvements athétosiques qui s'atténuent au repos et disparaissent pendant le sommeil. L'athétose s'observe avec d'autres signes dans les affections touchant le thalamus ou l'hypothalamus.

ⁱⁱⁱ Paresthésie [95] : troubles subjectifs de la sensibilité à type de fourmillement, d'engourdissement, ... produits par l'atteinte d'une structure quelconque du système nerveux central ou périphérique participant à la sensibilité.

^{iv} Signe d'HOFFMAN [95] : flexion brève du pouce et des doigts par flexion brève et soudaine de la dernière phalange de l'index, traduisant une lésion pyramidale.

^v Réflexes de préhension, péri-oraux ou cheiri-oraux [95] : flexion des doigts provoquée par l'excitation mécanique de la paume de la main. Ce réflexe est observé chez le nouveau-né et chez les malades présentant certaines lésions des lobes frontaux.

2.2. SITUATION ACTUELLE :

Des régions entières d’Afrique restent sous-peuplées en hommes comme en animaux en raison, notamment, des trypanosomoses. Lorsque seules les maladies animales sont présentes, le faible développement de l’élevage ne permet pas aux populations humaines de se maintenir. [29]

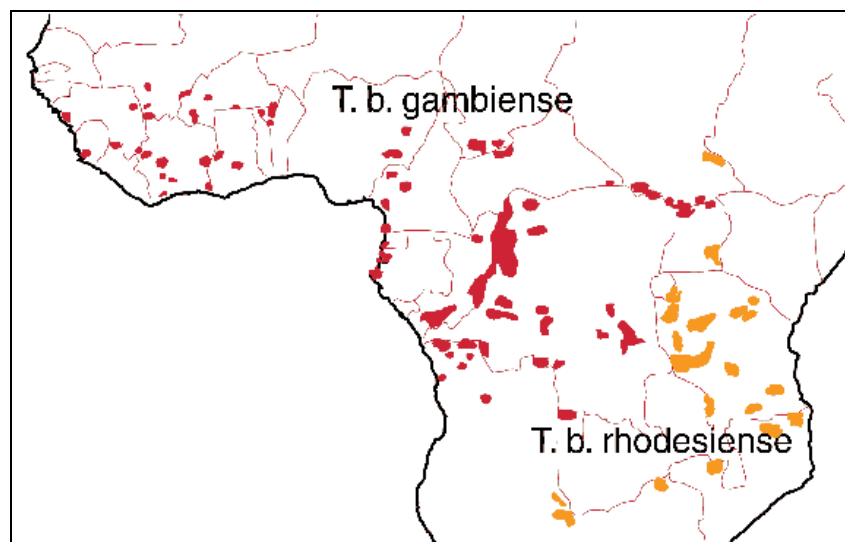
2.2.1. La maladie du sommeil :

2.2.1.1. Répartition géographique [86], [117] :

La trypanosomose humaine touche exclusivement l’Afrique sub-saharienne, entre le 14^{ème} degré de latitude Nord et le 29^{ème} degré de latitude Sud, ce qui correspond à peu près à la distribution géographique des glossines.

En 1969, un comité mixte FAO/OMS d’experts avait proposé d’établir des cartes des pays africains touchés par la maladie du sommeil pour être ensuite distribuées aux programmes nationaux de lutte contre la trypanosomose. Ainsi, la situation épidémiologique des pays étant connue, le travail de lutte serait facilité. Ces cartes ont ensuite été informatisées et complétées. Elles fournissent, à l’heure actuelle, de précieux renseignements sur les diverses zones d’endémie, la répartition des glossines, les secteurs où des activités de surveillance ou de lutte sont en cours.

Figure 11 :
Répartition des foyers d’endémie de trypanosomoses humaines dues à
***Trypanosoma brucei gambiense* et *rhodosiense* (1995) [86]**



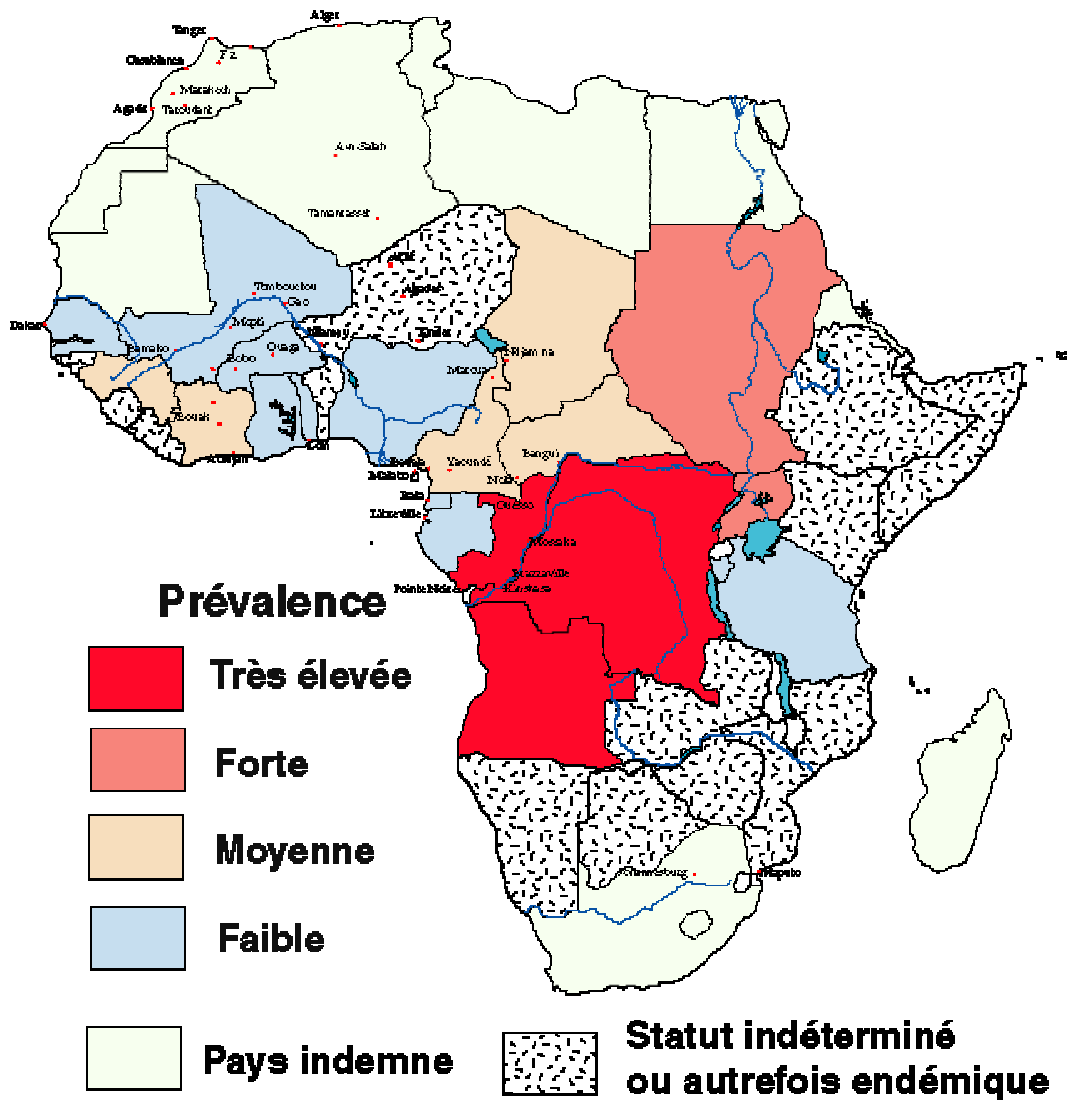
En 1995, l’OMS définissait près de 200 foyers d’endémie répartis dans 36 pays.

2.2.1.2. Population à risque et incidence annuelle :

En 1995, l’OMS considérait comme population à risque 60.000.000 d’afRICAINS avec environ 300.000 nouveaux cas par an. Cependant, les activités de surveillance ne concernaient que 4.000.000 de personnes et seulement 30.000 nouveaux cas par an étaient diagnostiqués et traités [86].

En 2003, d’après les rapports de la FAO et de l’OMS, entre 300.000 et 500.000 personnes souffraient de la maladie et plusieurs dizaines de milliers de décès étaient attribués à la trypanosomose humaine [38], [87].

Figure 12 :
Prévalence de la trypanosomose humaine africaine [124]



2.2.2. Les trypanosomoses animales :

2.2.2.1. Répartition géographique :

Les trypanosomoses animales sont rencontrées entre le 13^{ème} degré de latitude Nord et le 15^{ème} degré de latitude Sud. [54]

Trypanosoma vivax est largement répandu en Afrique tropicale [74]. En effet, on le retrouve en dehors de l'aire de distribution des glossines en raison de sa possibilité de transmission mécanique non-cyclique (du 12^{ème} degré de latitude Nord au 23^{ème} degré de latitude Sud [54]). Ceci est également vrai pour *Trypanosoma evansi*. [29]

La trypanosomose animale est constatée sur 10.000.000 km², soit 37% du territoire africain, répartis en 3.000.000 km² de forêt tropicale et 7.000.000 km² de zone à vocation pastorale où l'élevage est limité à cause de la maladie. Cela concerne 37 pays dont 13 presque totalement infestés. [38], [51], [54], [56], [107], [110]

2.2.2.2. Population à risque et incidence annuelle :

La morbidité des animaux est de 2,5% à 15% voire 25% des individus. Les trypanocides (utilisés préventivement et curativement) représentent 44% du marché total du médicament vétérinaire, soit la plus grosse part [28].

En 1982, 147.000.000 de bovins, 104.000.000 d'ovins et 125.000.000 de caprins étaient exposés à la nagana [29], [39]. Sa disparition permettrait l'élevage de 120.000.000 de bovins supplémentaires en Afrique tropicale [16]. Or les bovins africains ne sont pas simplement une source de protéines animales, mais de réels outils de travail, de transport, de mise en valeur des terrains (fertilisants, ...). Les trypanosomes et les glossines vectrices rendent inutilisables d'immenses territoires africains, aussi, la répartition du cheptel bovin africain est très irrégulier. [54]

Enfin, la mortalité par Nagana peut atteindre des proportions supérieures à certaines épidémies de peste bovine ou de péripneumonie contagieuse bovine, pourtant déjà très élevées.

2.3. COMMENT SE FAIT LA CONTAMINATION ?

2.3.1. Contamination de la glossine par les trypanosomes :

La glossine s'infeste lors d'un repas sanguin sur un animal parasité [6]. La glossine reste un hôte intermédiaire véritable chez lequel les trypanosomes n'atteignent leur stade infectant qu'après une phase de latence, avec multiplication. Les formes infestantes se retrouvent dans la trompe ou dans les glandes salivaires, elles sont ensuite inoculées par la mouche à un animal indemne lors d'un autre repas sanguin [16], [29].

La durée d'un cycle varie de 6 à 30 jours en fonction de l'espèce de trypanosomes et des conditions climatiques. Il suffit d'un seul trypanosome pour infester une glossine et la rendre infestante à vie. [27]

Une espèce de trypanosome n'est pas spécifique d'une espèce de glossine, ainsi une glossine peut transmettre plusieurs espèces de trypanosomes [6]. Chez l'insecte, une reproduction sexuée a été mise en évidence, rendant possible l'échange de matériel génétique entre deux souches de trypanosomes [117].

Le tableau 4 montre qu'en fonction des différentes espèces de trypanosomes et de glossines, la compétence vectorielle¹ d'une glossine pour un trypanosome est variable. [27], [29], [77], [78]

En général, le trypanosome d'un milieu donné n'est pas mieux transmis que par la glossine du même milieu. Cependant, *Trypanosoma vivax* reste le trypanosome avec les taux d'infestation les plus élevés. [27]

Enfin, toutes les glossines sensibles ne seront pas obligatoirement infestées. En effet, de nombreux facteurs entrent en jeu dans la réceptivité des mouches aux infestations trypanosomiennes. Citons, par exemple, :

- l'âge de la mouche,
- la qualité du sang prélevé lors du repas sanguin,
- la présence d'organismes rickettsia-like, ... [29]

¹ Compétence vectorielle [27] : aptitude physiologique d'un vecteur à acquérir l'agent pathogène et à le transmettre.

Tableau 4 :
Compétence vectorielle de différentes espèces de glossines pour les principales espèces de trypanosomes [29]

		TRYPANOSOME					
		<i>T. vivax</i>	<i>T. congolense</i>	<i>T. brucei</i>			
				<i>T. b. brucei</i>	<i>T. b. gambiense</i>	<i>T. b. rhodesiense</i>	
GLOSSINE	Groupe <i>Glossina</i>	<i>G. m. morsitans</i>	++	++	+++	?	+++
		<i>G. m. centralis</i>	++	++	++	?	?
		<i>G. m. submorsitans</i>	++	+	++	0	?
		<i>G. austeni</i>	++	++	++	++	++
		<i>G. pallidipes</i>	++	++	++	++	+++
		<i>G. longipalpalis</i>	++	+	?	?	?
	Groupe <i>Nemorhina</i>	<i>G. palpalis</i>	++	0	++	+++	++
		<i>G. tachinoides</i>	++	+	++	+++	?
		<i>G. fuscipes</i>	++	0	?	?	++
	Groupe <i>Austenina</i>	<i>G. fusca</i>	++	+	?	?	?

+++ : très bonne vectrice
+ : vectrice médiocre

++ : bonne vectrice
0 : réfractaire

2.3.2. Cycles et transmission des trypanosomoses d'Afrique :

L'étude de l'évolution de la prévalence entre deux dépistages dans un foyer permet de préciser le mode de transmission de la maladie : endémie ou épidémie. [86]

2.3.2.1. Trypanosomoses humaines [27], [86] :

Cycle :

Les cycles sont illustrés par la figure 13 (ceux de *Trypanosoma brucei gambiense* sont encore hypothétiques).

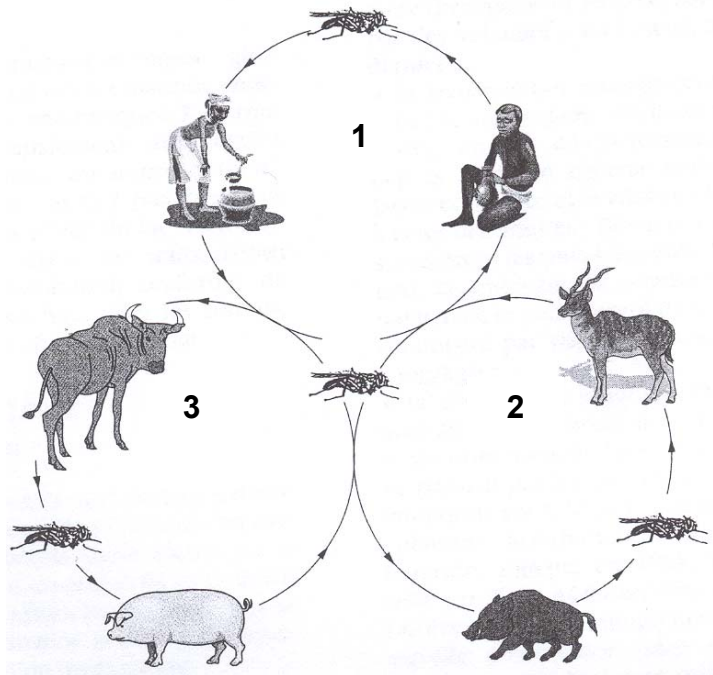
- maladie à *Trypanosoma brucei gambiense* : le cycle prédominant est homme-mouche-homme. Cependant, des trypanosomes présentant les mêmes caractéristiques biochimiques que *Trypanosoma brucei gambiense* ont été retrouvés sur des animaux domestiques et sauvages, ils joueraient donc un rôle de réservoir. Les principales espèces incriminées dans la transmission sont *Glossina fuscipes fuscipes*, *Glossina palpalis palpalis*, *Glossina palpalis gambiense* et *Glossina tachinoides*.

- maladie à *Trypanosoma brucei rhodesiense* :

* dans les zones d'endémie : le cycle habituel est animal sauvage-mouche-homme. La transmission se fait par les espèces et sous-espèces de glossines sylvicoles, à savoir principalement *Glossina morsitans centralis*, *Glossina morsitans morsitans*, *Glossina pallidipes* et *Glossina swynnertoni*, mais aussi par *Glossina fuscipes fuscipes*. Cette forme de maladie du sommeil atteint essentiellement les hommes adultes actifs.

* dans les zones d'épidémie : les cycles prédominants sont les cycles homme-mouche-homme ou animal domestique-mouche-homme. La transmission se fait par les espèces *Glossina morsitans* et *Glossina pallidipes*. Cette forme de maladie du sommeil atteint toutes les tranches d'âges de la population de la même façon (homme, femme, enfant, vieillard, ...).

Figure 13 :
Cycles de *Trypanosoma brucei gambiense* et de *Trypanosoma brucei rhodesiense* [27]



Trypanosoma brucei gambiense

- 1. cycle dans certaines zones d'endémie (homme-glossine strict)
- 2→1. cycle dans la savane (animal sauvage-glossine-homme)
- 3→1. cycle péri-domestique (animal domestique-glossine-homme)

Trypanosoma brucei rhodesiense

- Zone d'endémie :**
- 2→1. cycle animal sauvage-glossine-homme
- Zone d'épidémie :**
- 1. cycle homme-glossine-homme
- 3→1. cycle animal domestique-glossine-homme

Facteurs de variation de la transmission :

Des modifications mineures de l'écosystème (couverture végétale, température, hygrométrie) peuvent conduire à des épidémies de maladie du sommeil corrélées à une croissance exponentielle de la population de glossines (cf. 1.2.2.2.).

Les facteurs de variation de la transmission les plus importants restent le site, ainsi que l'intensité et la fréquence des contacts vecteurs-hommes. Plusieurs situations sont donc à envisager :

- dans la savane et le long des galeries forestières : les berges des rivières sont des lieux d'activités quotidiennes diverses (approvisionnement en eau, lessive, préparation du manioc, toilette, jeux, ...), mais aussi d'activités professionnelles (accostage d'un bateau, pêche, ...). La seule traversée de la rivière ou une simple promenade le long de ses berges suffisent à la transmission de la maladie.

- dans les forêts : l'activité humaine y est moins importante, cependant certains sites à haut risque existent. Ce sont les campements dans les plantations, les points d'eau et les cultures de riz. En effet, certaines espèces se sont adaptées à la présence humaine.

- dans les zones de mangrove : la situation est mal connue mais semble assimilable aux schéma forestier. Les zones dangereuses sont les campements saisonniers, les lieux où les arbres ont été abattus ou les zones navigables dans lesquelles s'aventurent les pêcheurs et les voyageurs.

Possibilités de régulation de la transmission :

- dans la savane et le long des galeries forestières : en limitant l'accès de la rivière à un seul endroit, près d'une installation humaine, où des moyens de lutte antivectorielle seront mis en œuvre, le contrôle de la contamination sera aisé.

- dans la forêt et les zones de mangrove : les sites de transmission sont nombreux et ne sont pas toujours très accessibles, ce qui rend la lutte contre les glossines difficile.

Conclusion :

La transmission de la trypanosomose augmente avec l'augmentation des contacts entre les glossines et l'homme.

Les guerres et conflits dans les pays africains des dernières années poussent les populations infectées à se déplacer dans des zones contrôlées ou inversement poussent les populations saines à entrer dans des zones infestées. De plus, les systèmes de santé de ces pays se retrouve désorganisés. Ce fut le cas lors des guerres civiles de l'Ouganda, du Soudan, de l'Angola et du Rwanda.

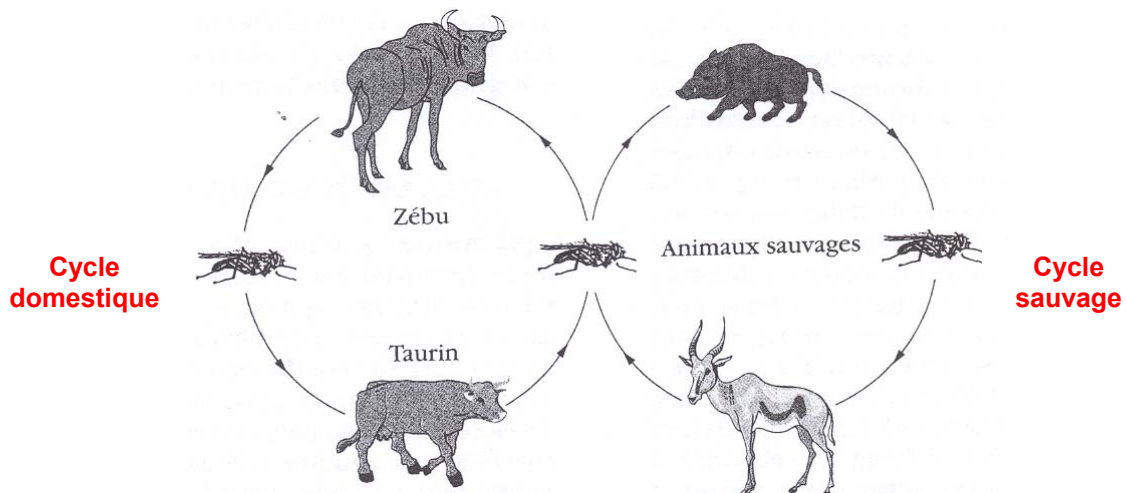
2.3.2.2. Trypanosomoses animales :

Transmission cyclique par les glossines [27] :

Comme pour les trypanosomoses humaines, c'est le mode de transmission le plus important. Avec *Glossina morsitans*, le risque trypanosomien chez les bovins est proportionnel à la densité de glossines. En Afrique centrale, avec les glossines du groupe *palpalis*, ce n'est pas aussi simple.

Fréquemment, les animaux présentent des infestations multiples sans que l'on sache alors quel trypanosome est responsable de tel ou tel signe clinique. La figure 14 présente le cycle des principaux trypanosomes responsables de la Nagana.

Figure 14 :
Cycles de *Trypanosoma vivax*, *Trypanosoma congolense* et *Trypanosoma brucei brucei* [27]



Transmission non-cyclique par les insectes piqueurs autres que les glossines :
 Tabanidés essentiellement ou Stomoxes :

Les *Stomoxiinae* et les *Tabanidae* peuvent être des vecteurs mécaniques lors de repas sanguin interrompu. Le trypanosome prélevé lors de ce repas sanguin est alors inoculé sans évolution, ni multiplication à un nouvel hôte. L'infestation de l'insecte piqueur, toujours une femelle, est donc de courte durée. [6], [27], [29]

Le risque de transmission mécanique est accru lorsque la sensibilité cutanée de l'hôte est grande, la piqûre de l'insecte est douloureuse, ses pièces buccales sont grandes (volume de sang piégé important), la densité d'hôtes est élevée. En effet, si la distance entre deux hôtes excède 100 mètres et si le temps entre deux piqûres dépasse quelques minutes, l'infestation ne peut avoir lieu. Ce mode de transmission n'est donc valable qu'au sein d'un même troupeau. [27]

La transmission de trypanosomes par des mouches suceuses de plaies est également possible. [27]

La transmission mécanique de trypanosomes peut expliquer la présence de Nagana dans des régions où il n'y a pas de glossine : c'est le cas pour des infestations à *Trypanosoma vivax*. Ce phénomène reste mineur par rapport à la transmission par les glossines pour *Trypanosoma congolense*. [6], [27], [107]

Facteurs de variation de la transmission :

Le mode d'élevage joue un rôle considérable dans la régulation de la transmission de la Nagana.

- élevage nomade :

* en saison sèche : les glossines sont réduites à de petits foyers en savane, ce qui permet la transhumance sans trop de contacts (ils seront limités essentiellement aux zones d'abreuvement en galeries forestières),

* en saison des pluies : les troupeaux transhument et arrivent à des latitudes et des altitudes où les glossines sont peu existantes. La transmission mécanique par les taons et les stomoxes permet d'entretenir la Nagana dans un troupeau donné,

- élevage sédentaire villageois : en saison sèche, les animaux sont exposés aux glossines du groupe *palpalis* dans les galeries forestières et en saison des pluies à celles du groupe *morsitans* dans les savanes,

- élevage intensif (« ranching ») : les animaux sensibles sont en général bien protégés.

Conclusion :

La croissance démographique et les conflits armés de nombreux pays africains ont déplacé l'élevage vers des zones autrefois considérées comme dangereuses, la trypanosomose animale est ainsi elle-aussi en expansion.

2.3.3. Hôtes réservoirs :

2.3.3.1. Trypanosomoses humaines :

Maladie à *Trypanosoma brucei gambiense* [27], [86] :

L'homme est le réservoir principal car avant d'être malade, un individu peut héberger le trypanosome pendant plusieurs années. Pendant ce temps, l'homme sera infestant pour les mouches qui le piquent.

Les animaux domestiques tels que les chiens, les porcs, les moutons et les bovins sont également des réservoirs potentiels. Il a été montré, en effet, que ces animaux peuvent héberger ce parasite et le transférer aux glossines lors de piqûre. [10], [43], [80], [117]

La transmission en dehors des activités humaines dans les galeries forestières semble peu importante : elle est observée lorsque l'environnement domestique est peu favorable au développement des glossines ou lorsqu'il y a peu d'hôtes animaux. Les animaux sauvages prendraient alors le relais (des trypanosomes avec des caractéristiques antigéniques comparables à celles de *Trypanosoma brucei gambiense* ont été trouvées sur des animaux sauvages).

Le rôle des animaux sauvages en tant que réservoir dans cette maladie n'a été que peu étudié, il serait peut-être responsable du caractère endémique que peut parfois prendre cette maladie.

Maladie à *Trypanosoma brucei rhodesiense* [27], [35], [86], [117] :

Ce trypanosome est essentiellement zoophile. Les hôtes principaux sont les ruminants et carnivores sauvages (lors d'endémie), plus rarement les ruminants domestiques (lors d'épidémie). L'un des réservoirs les plus importants de ce trypanosome est le guib harnaché, hôte nourricier principal de *Glossina pallidipes*, qui vit à proximité de l'homme.

Tableau 5 :
Hôtes réservoirs animaux de *Trypanosoma brucei gambiense* et *Trypanosoma brucei rhodosiense* [86]

Espèce de trypanosome	Hôtes réservoirs animaux ^{a,b}	
	Domestiques	Sauvages
<i>T. b. rhodesiense</i>	Bovins Moutons Chiens Chèvres	Guib harnaché, <i>Tragelaphus scriptus</i> Girafe, <i>Giraffa camelopardalis</i> Bubale, <i>Alcelaphus buselaphus</i> Hippopotame, <i>Hippopotamus amphibius</i> Antilope des roseaux, <i>Redunca redunca</i> Kob onctueux, <i>Kobus defassa</i> Phacochère, <i>Phacochoerus aethiopicus</i> Hyène, <i>Crocuta crocuta</i> ^c Lion, <i>Panthera leo</i> ^c
<i>T. b. gambiense</i>	Porcs ^d Chiens Bovins Moutons	Kob, <i>Kobus kob</i> Bubale, <i>Alcelaphus buselaphus</i>

Le passage chez l'homme est possible car le parasite peut franchir le filtre physiopathologique¹ qui arrête *Trypanosoma brucei brucei*, exclusivement zoophile et qui est détruit, chez l'homme, par un « facteur trypanolytique ». *Trypanosoma brucei rhodesiense* est d'ailleurs considéré comme une variante de *Trypanosoma brucei brucei* ayant acquis un pouvoir de résistance à ce « facteur trypanolytique », suite à des échanges avec *Trypanosoma brucei gambiense*. En effet, ces deux espèces coexistent dans certains pays, comme l'Ouganda.

¹ Filtre physio-pathologique [35] : constitué par les réactions, cellulaires ou humorales, qu'opposent l'homme à l'infection ou à l'infestation parasitaire, il s'agit de l'immunité naturelle

Maladie due à d'autres *Trypanosoma brucei* [35], [86] :

Certains parasites, présentant les mêmes caractéristiques que *Trypanosoma brucei brucei*, ont été retrouvés chez l'homme, bien que normalement isolés sur les animaux sauvages en Afrique de l'Ouest. L'activité trypanolytique ne se manifeste pas chez les individus souffrant d'hépatite infectieuse ou d'ictère par obstruction. En effet, le « facteur trypanolytique », constitué de lipoprotéines, est synthétisé dans l'intestin et le foie.

2.3.3.2. Trypanosomoses animales [27] :

La faune sauvage joue un rôle très important de réservoir, essentiellement les suidés (phacochères) et les bovidés (koudous et guibs) sauvages. Avec l'anthropisation et la déforestation, ce réservoir est en diminution, les glossines s'adaptent alors aux animaux domestiques et à l'homme.

3. MOYENS UTILISES ACTUELLEMENT DANS LA LUTTE CONTRE LES TRYPANOSOMOSES ET LES GLOSSINES :

Avant de lancer un programme de lutte, il est important d'analyser la situation initiale. Pour cela des outils mathématiques sont utilisés et certaines mesures de terrain effectuées, permettant ainsi de constater l'évolution de la situation, de la comparer à celle d'autres régions et d'évaluer l'efficacité des moyens de lutte employés. Les études devront se faire sur une grande proportion de la population (plus de 80% de la population d'un foyer villageois, par exemple) et avec toujours les mêmes tests standardisés.

Au sein même d'un foyer de trypanosomose, les informations suivantes seront utiles :

- la population à risque : il s'agit en général de la population totale.

-la prévalence¹ : nombre de malades détectés à un moment donné quel que soit le stade.

- l'incidence² : nombre de nouveaux cas apparus sur une période donnée.

L'incidence ne doit pas prendre en compte les cas de rechute ou d'échecs thérapeutiques, mais ces derniers ne sont pas toujours faciles à différencier des nouveaux cas. [86]

La difficulté dans le diagnostic des trypanosomoses humaines et animales en Afrique est due à la fréquence d'infections mixtes par plusieurs espèces de trypanosomes et d'autres protozoaires sanguins. [97]

Les stratégies de lutte seront différentes en fonction des différents cycles de transmission. Ainsi,

- pour la maladie du sommeil à *Trypanosoma brucei rhodesiense*, la lutte contre le réservoir sauvage paraît difficilement réalisable, la lutte contre les vecteurs sera utilisée,

- pour la maladie du sommeil à *Trypanosoma brucei gambiense*, l'homme est le réservoir principal, un dépistage et traitement régulier des populations à risque et la lutte contre les vecteurs alentour seront utilisés,

- pour la Nagana, les réservoirs sont les animaux domestiques et sauvages, difficilement contrôlables, la lutte passera donc par une chimioprévention sur le bétail manipulable et une lutte contre les vecteurs. [28]

¹ Prévalence [86] : nombre total de cas détectés à un moment donné divisé par la population totale du foyer ou du village. Elle est exprimée en pourcentage.

² Incidence annuelle [86] : nombre total de nouveaux cas de maladie du sommeil détectés dans un foyer ou un village sur une année divisé par la population totale du foyer ou du village. Elle est exprimée en pourcentage.

3.1. TRYPANOCIDES : TRAITEMENT DE LA TRYPANOSOMOSE :

Les trypanosomes peuvent échapper à la réponse immunitaire de l'hôte grâce à un système d'antigènes variables multiples (AVM) à la surface. En effet, lors de sa multiplication chez l'hôte, le trypanosome initial peut modifier ses antigènes de surface créant ainsi une génération de trypanosomes antigéniquement différents. C'est ce que l'on appelle la variation antigénique de surface des trypanosomes. A l'heure actuelle, la complexité de ces antigènes variables multiples (AVM) ainsi que le nombre inconnu de souches différentes d'une même espèce de trypanosome ne permettent pas d'envisager une vaccination contre cette maladie parasitaire. [21], [29]

3.1.1. Traitements de la Maladie du Sommeil :

Les trypanocides ne sont utilisés chez l'homme qu'à des fins curatives car ils sont toxiques et, utilisés en chimioprophylaxie, ils pourraient masquer certains signes d'une infestation de stade tardif et sélectionner des résistances [86]. Dans les régions faiblement exposées au risque de trypanosomose, la méthode curative par les trypanocides reste la plus économique dans un plan de lutte contre la maladie [14], [38].

Les molécules utilisées pour traiter la maladie du sommeil n'ont pas fait l'objet de nouveauté depuis les années 1950. En effet, commercialement parlant, les laboratoires pharmaceutiques n'y trouveraient que peu d'intérêts. A l'heure actuelle, les trypanocides sont donc encore des traitements administrés par voie parentérale et doivent être répétés plusieurs fois. Ces traitements ne sont pas sans effets secondaires, ils peuvent même parfois engendrer la mort de l'individu. [86]

En fonction du stade de la maladie, les traitements recommandés sont différents. C'est pourquoi, le diagnostic seul de la trypanosomose n'est pas suffisant, il faut également identifier le stade dans lequel se trouve l'individu. [30], [86], [115], [117]

Les principales molécules trypanocides, leur modes d'action, posologies, et effets secondaires sont présentés dans le tableau 6.

3.1.1.1. Traitements de la première période [86] :

Ces molécules sont inefficaces en deuxième période. En effet, en raison de leur poids moléculaire élevé, elles ne peuvent traverser la barrière hémato-méningée en quantité suffisante pour avoir une activité trypanocide.

Isétionate de pentamidine :

Cette molécule est surtout utilisée dans le traitement des infestations à *Trypanosoma brucei gambiense*. Elle a remplacé le mésilate de pentamidine au début des années 1990. La pentamidine est employée depuis 1937.

Suramine sodique :

Cette molécule est surtout utilisée dans le traitement des infestations à *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Son lancement pour cette indication date de 1922.

3.1.1.2. Traitements de la seconde période :

Mélarsoptol [86] :

Le mélarsoptol est un composé arsenical utilisé dans le traitement de la maladie du sommeil depuis 1949.

Cette molécule serait également efficace en première période, mais compte tenu des effets secondaires importants, elle n'est utilisée que pour traiter les patients entrés en deuxième période de la maladie du sommeil.

En général, l'administration de cette molécule suit un traitement de première période pour éliminer les trypanosomes circulants.

Alpha-difluorométhyl-ornithine (α -DFMO) [31], [86], [117] :

Autorisée en Europe en 1991, ce n'est qu'en 1995 que l' α -DFMO est homologuée pour le traitement de la maladie du sommeil dans sept pays africains.

Cette molécule pourrait également être utilisée dans les deux stades de la maladie.

Des études faites *in vitro* et sur des rongeurs montrent que *Trypanosoma brucei rhodesiense* ne serait pas sensible au DFMO.

Nifurtimox [86] :

Il s'agit d'un nitrofuranne de synthèse développé pour le traitement de la maladie de Chagas, infestation due à *Typanosoma cruzi*, en Amérique latine. Aujourd'hui, il est utilisé en Afrique.

Tableau 6 :
Présentation des principales molécules trypanocides utilisés en médecine humaine [86]

	Traitement de la première période		Traitement de la deuxième période		
	Isétionate de pentamidine	Suramine sodique	Mélarsochol	α - DFMO	Nifurtimox
Mode d'action	Peu connu. Expérimentalement, a été observé : - la diminution de la glycémie (action trypanocide) - la fixation de la pentamidine sur l'ADN, son accumulation dans les lysosomes et son inhibition des Ca ²⁺ -ATPases de la membrane plasmique des trypanosomes.	Interaction avec les enzymes de la voie glycolytique du trypanosome	Inhibition de la trypanothion réductase (après formation d'1 complexe avec le trypanothion) : ainsi, le trypanosome n'est plus protégé contre les radicaux libres	Inhibition de l'ornithine décarboxylase : la synthèse des polyamines du trypanosome est impossible	Inconnu
Posologie	- IM (douloureux) : 4mg/kg/j pendant 7 j - IV (matériel et personnel qualifié pour la surveillance) : perfusion de 4mg/kg sur 1 à 2 h	IV lente (réaction inflammatoire trop importante lors d'IM) : 5mg/kg puis 20mg/kg à J3, J10, J17, J24 et J31, plafonner à 1g <i>in toto</i>	- IV stricte - fréquence : tous les jours, pendant 3 à 4 j, renouvelé 3 à 4 fois tous les 7 à 10 j - dose : variable en fonction du parasite, de l'avancement du traitement, du pays et du centre de soins	- adulte : IV : 400mg/kg/j en 4 fois pendant 14 j - enfant : IV : 4g/m ² /j ¹ en 4 fois pendant 14 j	15 à 20mg/kg/j en 3 fois pendant 30 à 60 j en fonction des centres de traitement
Effets secondaires	- dus à la voie d'administration : * IM : douleur, abcès stérile, nécrose * IV : risques de nausées, d'hypertension, de tachycardie, de syncopes \Rightarrow position allongée et surveillance obligatoire durant au moins 1 h - dus à la molécule : * couramment : douleurs abdominales et thoraciques, nausées, hypersalivation, vertiges, hypotension, néphrotoxicité modérée et réversible (20 à 100%), hypoglycémie (5 à 40%) * rarement : pancréatite, hyperglycémie, arythmie ventriculaire, choc anaphylactique, convulsions, syndrome de Stevens-Johnson ²	- immédiatement : nausées, urticaire, vomissements, perte de conscience - après quelques heures : fièvre (40°C), photophobie, larmoiments - après quelques jours : peu fréquemment : agranulocytose, anémie hémolytique, dermite exfoliative, ulcère gastrique, néphrotoxicité	- durant tout le traitement : céphalées, hyperthermie, malaises, conjonctivites aiguës, diarrhées aiguës, vomissements, douleurs abdominales - durant les 15 premiers jours de traitement : 5 à 10 % d'encéphalopathie réactionnelle : hyperthermie, céphalées, troubles de la parole, tremblements, convulsions tonico-cloniques, coma et mort en 1 à 2 j (10 à 20 %) - en fin de traitement : dermite exfoliative (1%), réaction d'hyper-sensibilité, agranulocytose, insuffisance hépatique ou rénale, lésion du myocarde, hypertension, neuropathie périphérique (paresthésie, parésie ou paralysie), encéphalopathie arsenicale (rare mais fatale)	- fréquemment : anémie (arrêt de l'activité médullaire), leucopénie et thrombopénie - plus rarement : fièvre, diarrhée, convulsions Toutes ces complications sont réversibles à l'arrêt du traitement.	Atteinte du système nerveux central et périphérique : convulsions, polynévrite, nystagmus, vertiges, rashes ³ , troubles de l'équilibre, troubles gastro-intestinaux, réactions psychotiques
Traitement associé	Pour améliorer son état, le patient est traité avec des anthelminthiques et des antipaludiques.		L'administration de corticoïdes par voie orale évite ou diminue fortement les effets secondaires du traitement. La prednisolone donne de bons résultats à la posologie de 1mg/kg/j, plafonné à 40 mg <i>in toto</i> . Le traitement est commencé la veille de la 1 ^{ère} administration de trypanocide et est continué pendant tout le traitement. Les doses administrées seront réduites progressivement afin d'éviter l'arrêt brutal de la corticothérapie.		

¹ m² = surface corporelle, ce qui prend mieux en compte la vitesse d'élimination de la molécule

² Syndrome de STEVENS-JOHNSON [95] : forme grave d'érythème polymorphe caractérisé par des lésions cutanées maculo-vésiculeuses ou bulleuses avec atteinte simultanée des muqueuses (conjonctivite, stomatite, urétrite) et symptômes généraux (fièvre, anorexie).

³ Rashes [95] : éruptions cutanées passagères, de causes diverses (maladies infectieuses, réactions allergiques, ...).

3.1.1.3. Traitements des rechutes [86] :

Elles apparaissent chez 5 à 20% des malades traités. Elles peuvent être dues à un mauvais diagnostic du stade de la maladie, à la présence de trypanosomes dans des sites inaccessibles par la molécule utilisée, à la variabilité individuelle de la pharmacocinétique du médicament.

Lors de maladie à *Trypanosoma brucei gambiense* :

S'il y a réapparition de parasites après un traitement de première période, on traitera comme pour une deuxième période : il se peut, en effet, qu'il y ait eu une erreur d'évaluation du stade.

S'il s'agit d'un échec de traitement de deuxième période, un second traitement sera envisagé avec une autre molécule de traitement de deuxième période.

Lors de maladie à *Trypanosoma brucei rhodesiense* :

Dans ce cas, l' α -DFMO n'est pas efficace. S'il y a réapparition de parasites après un traitement de première période, on traitera avec le mélarsoprol ou le nifurtimox.

Dans un cas d'échec de traitement avec le mélarsoprol, un second traitement avec la même molécule est envisageable. Si le patient rechute à nouveau, le nifurtimox sera utilisé.

Conclusion : suivi des patients après traitement :

Les patients seront suivis pendant deux ans tous les 3 mois, puis tous les 6 mois pendant une année supplémentaire. A chaque visite, un examen clinique et des prélèvements de sang et de liquide céphalo-rachidien seront réalisés. La présence de trypanosomes, la leucorachie et la protéinorachie seront contrôlés.

3.1.2. Traitements de la Nagana [28] :

Les trypanocides vétérinaires sont plus nombreux que ceux utilisés en médecine humaine. A l'heure actuelle, neuf trypanocides sont encore utilisés. Les plus courants sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 7 : Présentation des principales molécules trypanocides utilisés en médecine vétérinaire (limité aux bovins et petits ruminants) [28]

	Mélarsonine	Homidium		Chlorhydrate de chlorure d'isoméamidium	Acéturate de diminazène	Quinapyramine	
Description	Famille chimique du Mélarsozol Injectable en sous-cutané ou intra-musculaire en solution aqueuse à 0,5%.	Bromure d'homidium Soluble dans l'eau tiède	Mélange de bromure et de chlorure d'homidium Soluble dans l'eau froide	Injectable en intramusculaire ou intraveineuse en solution aqueuse à 1 ou 2%	Injectable en sous-cutané ou intramusculaire en solution aqueuse à 7%	Méthylsulfate de quinapyramine Injectable en sous-cutané en solution aqueuse à 10%	Mélange de sulfate et de chlorure de quina-pyramine : pro-salt Implant sous-cutané de ce produit pratiquement insoluble (2,5g dans 15mL d'eau)
Spectre d'activité	Très actif sur <i>T. b. brucei</i> et <i>T. evansi</i>	Très actif contre <i>T. vivax</i> , un peu moins sur <i>T. congolense</i> Nombreuses souches résistantes		Très actif contre <i>T. vivax</i> et <i>T. congolense</i> Actif contre <i>T. brucei</i> et <i>T. evansi</i> Détruit les parasites présent dans les mouches se nourrissant sur un hôte traité Nombreuses souches résistantes	Actif contre la plupart des souches résistantes aux autres trypanocides Actif contre <i>Babesia bigemina</i> Quelques cas de résistances simples et croisées avec l'isoméamidium chez <i>T. congolense</i>	Actif contre <i>T. vivax</i> , <i>T. congolense</i> et <i>T. brucei</i> Très nombreuses souches résistantes, produit non recommandé chez les bovins	
Effets secondaires	Pas de réaction générale Parfois tuméfaction ou œdème local et fugace	Produit irritant (injection en intramusculaire très profondes uniquement)		A partir de 1 mg/kg, symptômes généraux fugaces et, localement, induration persistante (épluchage du point d'injection sur les carcasses)	Légères réactions locales lors d'injections sous-cutanées Parfois, chez les bovins, lésions hépatiques si associées avec l'isoméamidium à forte dose	Quelques minutes après l'injection, réactions générales fugaces d'hyper-salivation, dyspnée, coliques, sudation Localement, œdème réversible	Sur le site d'injection, une réaction kystique peut laisser irréversiblement un nodule sclérosé
Traitement curatif	0,25 à 0,5 mg/kg	Très actif : 1 mg/kg		Très actif : 0,5 mg/kg 0,5 à 1 mg/kg	Molécule de choix : 3,5 mg/kg 7 mg/kg		
Traitement préventif		1 mg/kg (protection d'1 mois)		0,25 à 0,5 mg/kg en intra-veineuse (protection de 2 mois) 0,5 à 1 mg/kg tous les 4 mois 0,5 à 1 mg/kg au départ (protection de 4 mois)	+ 1 injection une fois par an + 1 injection une fois par an		

Etude curative pour les trypanosomoses bovines, ovines et caprines dues à *T. vivax* et *T. congolense* ou à *T. brucei* et *T. evansi*

Etude préventive pour **le bétail de boucherie**, **le bétail vivant dans des fermes ou ranches** ou **les zébus en transhumance**

3.1.2.1. Traitement curatif :

Il est préférable d'administrer des doses faibles et les renouveler ultérieurement plutôt que des doses massives, ces dernières peuvent provoquer un choc anaphylactique par destruction massive des parasites.

Tout traitement trypanocide est accompagné d'un traitement symptomatique non-spécifique, notamment contre l'anémie, les infections intercurrentes, le parasitisme, ...

3.1.2.2. Traitement préventif :

En fonction de l'utilisation et du mode d'élevage du bétail le traitement préventif ne sera pas le même :

Bétail de boucherie :

Il doit être protégé pour traverser des zones infestées avant les abattoirs.

Bétail vivant en ranches :

Ce genre d'élevage peut être exposé à un risque élevé et constant d'infestation : les animaux doivent donc être traités toute l'année. Lorsque le risque n'est pas constant, le nombre de traitements sera réduit pour couvrir les animaux à la saison des pluies et au début de la saison sèche suivante.

Les veaux, si la protection colostrale n'est pas suffisante, seront traités entre le 15^{ème} et le 45^{ème} jour après la naissance. En cas de risque élevé d'infestation, un autre traitement sera administré vers 6 mois d'âge.

Bétail en transhumance :

Avant le départ en transhumance, les animaux seront traités avec des trypanocides à effets rémanent, pour pouvoir traverser les galeries forestières sans risque d'infestation.

Conclusion :

Dans tous les cas, pour éviter l'apparition de nouvelles souches de trypanosomes résistants, il est important de varier les traitements (ne pas utiliser toujours la même molécule), de bien respecter les protocoles (ne pas sous-évaluer le poids des animaux et augmenter l'intervalle entre deux traitement préventifs) et traiter uniquement des animaux en bon état général.

3.2. LUTTE CONTRE LES GLOSSINES :

L'éradication totale des glossines est impossible, le but de la lutte est alors de diminuer suffisamment la population de mouches de manière à limiter voire arrêter la transmission cyclique des trypanosomes. En ce qui concerne les vecteurs mécaniques de trypanosomes responsables de Nagana, aucune étude n'a prouvé que la lutte contre ces insectes avait un effet sur la transmission des trypanosomes (cette lutte est toutefois bénéfique car elle limite la transmission de l'anaplasnose).

Lorsqu'un foyer de glossines est identifié, l'efficacité et la rapidité d'installation du moyen de lutte sont les deux critères principaux de son choix. [28], [86]

3.2.1. Lutte physique par piégeage :

3.2.1.1. Différents types de pièges et écrans [25] :

Lors de piégeage¹, des cibles sont utilisées pour attirer les mouches, puis

- pour les capturer : piège,
- pour les tuer : écrans et pièges contenant des insecticides,
- pour perturber leur reproduction : écrans et pièges avec des « substances stérilisantes ».

Dans les deux derniers cas, la dénomination de « Systèmes Attractifs Toxiques » est utilisée dans la mesure où la substance employée modifie la vie ou la reproduction des glossines.

Les écrans sont des formes simplifiées de pièges.

Ces moyens de lutte sont très variés et ont fait l'objet de nombreuses recherches depuis le début du siècle.

Les annexes 1 et 2 présentent les outils les plus employés à l'heure actuelle dans le piégeage des glossines.

¹ Piégeage [86] : ensemble des méthodes qui permet de retirer d'une population le maximum d'individus, soit de façon temporaire en vue d'expérimentations, soit de façon définitive en vue de leur élimination.

3.2.1.2. Facteurs de variation de l'efficacité du piégeage [25] :

Facteurs intrinsèques à la mouche tsé-tsé :

- espèce : en fonction des espèces, la quantité de pièges nécessaires sur une surface donnée n'est pas la même. Par exemple, il faut 1 écran/km² pour *G. pallidipes* mais 3 à 5 écrans/km² pour *G. m. morsitans*. Enfin, certaines espèces ne sont que très peu attirées par les pièges actuels.

- activité : les glossines viennent aux pièges lorsqu'elles sont en activité. Elle peuvent être en chasse, à la recherche de lieu de larviposition ou de repos (les pièges peuvent convenir de lieu de repos durant les heures chaudes de la journée).

- état nutritionnel : une glossine affamée à la recherche d'un hôte est plus active, et donc plus attirée par un piège ou un écran (surtout s'il est mobile) qu'une glossine non affamée.

- sexe : la plupart des pièges attraperait plus de femelles que les captureurs à pied (*G. p. palpalis* et *G. p. gambiensis*). Cependant les pièges biconiques, jouant le rôle de lieux de rencontre entre mâles et femelles, piégeraient plus de mâles que de femelles (1,4 fois plus avec *G. pallidipes*).

- âge et état de gravidité : les glossines piégées sont les plus actives, nous retrouvons alors une majorité de femelles gestantes de larves de type I, II ou III, avec des pics de capture au moment des recherches de repas sanguins juste après la larviposition (jour 1 du cycle) et au moment du passage de la larve du stade II au stade III. De plus, les pièges peuvent correspondre à des lieux de larviposition.

- état sensoriel : la vision et l'odorat sont deux sens particulièrement développés chez la glossine (cf. 1.2.5.1. et 1.2.5.2.) et qui ont une très grande importance dans l'attrait que montre un piège pour la glossine.

Facteurs intrinsèques au piège :

- description visuelle :

* forme : il n'y a pas de forme efficace pour toutes les espèces, mais, les formes d'animaux, tridimensionnelles, semblent être les plus efficaces.

* taille : l'efficacité du piège augmente avec sa taille.

* nature des mouvements : les femelles sembleraient plus sensibles aux mouvements interrompus, les mouvements réguliers attirant plutôt les mâles en essaim. D'autre part, la sensibilité au mouvement du piège varie beaucoup en fonction de l'espèce de glossine.

* couleur : la couleur externe est un facteur de variation de l'attractivité mais aussi de l'entrée de la glossine dans le piège, marqueur de son efficacité proprement dite. Ainsi, à l'heure actuelle, le bleu royal est retenu pour son attractivité et le noir pour l'atterrissage des glossines sur le piège.

**Tableau 8 :
Attractivité des glossines et efficacité des pièges en fonction de leur couleur [25]**

	Jaune	Vert	Noir	Rouge	Blanc	Bleu
Attractivité	-	-	++	++	+	++
Efficacité	-	-	-	-	+++	++

* contraste : il augmente l'efficacité d'un piège, notamment avec la superposition du bleu et du noir. Les proportions de tissu de chaque couleur ont également une importance capitale dans l'efficacité du piège.

* nature de la surface interceptrice : les glossines, attirées par le piège sont capturées par la surface interceptrice. Cette dernière est d'autant plus efficace qu'elle est transparente (la glossine la voit mal), elle est donc souvent en tulle moustiquaire.

* un dispositif anti-retour prolongé par une cage de capture sont indispensables pour que le piégeage soit définitif.

- description olfactive : en présence d'attractifs olfactifs, les différences entre les stimuli visuels (couleur, contraste, nature, ...) deviennent moins importantes voire non significatives.

* odeur d'animaux : elle permet de multiplier jusqu'à 30 le nombre de glossines piégées.

* molécules issues du métabolisme animal : en fonction des espèces de glossines, certaines sont connues pour augmenter non seulement l'attractivité des pièges mais aussi leur efficacité. Elles sont utilisées seules ou simultanément.

* diffusion des molécules : des bouteilles à bouchon percé, des sachets de polyéthylène, ... nombreux sont les systèmes utilisés pour permettre la diffusion lente des molécules (parfois répulsives si en concentration trop élevée) et une bonne rémanence.

Tableau 9 :
Molécules olfactives utilisées en pratique dans la lutte contre les glossines [25]

	Glossines de savane	Glossines riveraines
Molécules augmentant l'efficacité des pièges	<ul style="list-style-type: none"> - acétone - 4-méthylphénol - 3-n-propylphénol - octénol - urine de bovin après vieillissement en bouteille - CO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> - 3-méthylphénol (Métacrésol) - octénol

- conclusion : sur le terrain, l'observation du comportement d'une glossine à l'approche d'un piège montre qu'à longue distance, elle remonte, contre le vent, la traînée d'odeurs (une glossine tourne à 180° lorsqu'elle a perdu la traînée d'odeur) ; puis, à faible distance, 10 à 20 mètres suivant les espèces, les facteurs visuels semblent prendre le relais des stimuli olfactifs.

3.2.1.3. Efficacité du piégeage [25] :

D'après les études menées, une disparition journalière de 4% des glossines femelles (en plus de la mortalité naturelle, 3% approximativement) provoque l'extinction de la population. Une disparition journalière de 2,5% suffit à réduire cette population à 95% en un an, ce qui permet de prendre le relais avec d'autres moyens de lutte.

3.2.2. Lutte chimique :

Les glossines infestées par des trypanosomes semblent plus sensibles aux effets des insecticides. [29]

3.2.2.1. Utilisation d'insecticides :

Divers insecticides (pyréthrinoïdes, organo-chlorés et organo-phosphorés) sont utilisés. A l'heure actuelle, aucune résistance aux insecticides n'a été relevée chez les glossines. [28]

Utilisés seuls ou sur support inerte :

On parle alors d'insecticides :

- persistants :

* imprégnation de pièges ou de panneaux, appelés alors « pièges tueurs » : ils tuent les glossines par contact et leur action se poursuit durant des semaines voire des mois.

* pulvérisation par voie terrestre directement sur la végétation servant de lieux de repos des glossines (un seul traitement avec des insecticides dont la rémanence est supérieure à la durée de pupaison).

Cette méthode est utilisée dans des lieux bien précis tels que les galeries forestières dans la lutte contre les espèces riveraines. Dans ce cas, les pyréthriinoïdes semblent être les plus intéressants (car moins toxiques pour l'environnement mais 2 à 4 fois plus chers que le DDT, par exemple) avec une efficacité variable en fonction de nombreux facteurs tels que : le produit et la formulation employés, la saison, la capacité de fixation et d'imprégnation de l'insecticide sur le support et le mode d'imprégnation (le trempage est plus efficace que la pulvérisation). [16], [25], [28], [29], [85]

- non persistants : utilisés en épandage à partir d'avions, de bateaux ou du sol, ils nécessitent des applications fréquentes car n'ont pas d'effet résiduel (5 à 6 pulvérisations toutes les 2 à 3 semaines pour éradiquer une population de glossines). Des gouttelettes d'insecticides en suspension tuent les glossines par contact. Cette méthode rapide, nécessitant peu de personnel, est essentiellement employée dans la lutte contre les espèces de savane. [16], [28], [29], [85]

Utilisés par l'intermédiaire de l'animal :

Des insecticides peuvent être imprégnés dans le pelage d'animaux domestiques, qui constituent alors des appâts vivants. Plusieurs techniques sont utilisées :

- le bain ou les pulvérisations sur l'animal,
- la dispersion lente épicutanée : boucles d'oreilles, « pour-on » ou « spot-on » [25], [28]. Notons que les plaquettes d'oreilles n'assurent pas une protection suffisante contre les glossines [16]. Ce type de techniques ne demande pas d'infrastructure coûteuse.

3.2.2.2. Utilisation d'attractifs chimiques :

Certaines substances (acétone, octénol, ...) attirent les glossines, leur utilisation augmente l'efficacité des pièges (cf. 3.2.1.2.)

3.2.2.3. Utilisation d'inhibiteurs de la reproduction [25], [28] :

Ces molécules modifient, par contact, le potentiel reproducteur des glossines. Il s'agit de chimiostérilisants (peu utilisés car dangereux pour les mammifères), d'inhibiteurs de la métamorphose ou de la synthèse de la chitine.

Un contact de quelques minutes entre la mouche et la molécule annule la viabilité de tous ses descendants (ceci est vrai pour une glossine femelle mais aussi pour les mâles qui transmettent la molécule stérilisante à la femelle lors de la copulation).

3.2.3. Lutte écologique :

Il s'agit de tous les moyens qui modifient les conditions écologiques (végétation, micro-climat, présence d'hôtes nourriciers, ...) des habitats des glossines. Ces modifications rendront ces lieux inaptés au bon développement des mouches. [6]

3.2.3.1. Action sur le couvert végétal [6], [16], [28] :

Les végétaux atténuent énormément les variations de température et d'humidité au niveau du sol, ils procurent également des zones ombragées et de nombreux lieux de repos pour les mouches.

La technique utilisée est l'éclaircissement de la végétation de manière à faire pénétrer la lumière et l'air dans les habitats de mouches. Cela agit également sur les pupes en leur imposant des conditions thermiques défavorables à leur bon développement.

L'association de ce défrichage et de la mise en culture est encore appelée prophylaxie agronomique.

Eclaircissement total :

La totalité de la végétation est détruite sur une surface donnée. Cette action protège les régions assainies par d'autres moyens, en formant des zones barrières où les glossines ne peuvent survivre. Les villageois peuvent déboiser les cours d'eau ou autres lieux de contact homme-glossine ou bétail-glossine.

Récemment, la sécheresse, la pression démographique et les feux de brousse ont généré un déboisement intensif.

Eclaircissement sélectif :

Il s'agit de l'élimination des végétaux qui assurent la persistance de gîtes de repos, de zones de repas et surtout de gîtes primaires pendant la saison sèche. En pratique, seuls certains sous-bois ou arbres sont arrachés.

Eclaircissement discriminatif :

Ce mode de lutte consiste en l'élimination de la végétation basse en épargnant tous les grands arbres.

3.2.3.2. Action sur la faune sauvage [6], [16], [28] :

Dans les zones d'élevage, le gros gibier constitue, en effet, des sources de nourriture pour les glossines mais également des sources de trypanosomes.

L'élimination de ce gibier éliminerait les glossines. Le braconnage en Afrique occidentale et centrale serait à l'origine de la quasi-disparition de *Glossina morsitans submorsitans*.

3.2.4. Lutte biologique :

3.2.4.1. Libération de mâles stériles :

Principe [6], [16], [28] :

Dans une population naturelle, des individus de la même espèce, stériles ou stérilisés par des moyens physiques ou chimiques sont lâchés en grand nombre de manière à compromettre la descendance et à éliminer avec le temps cette population. En effet, l'accouplement n'ayant lieu qu'une seule fois pour les femelles, celles-ci resteront sans descendance si le mâle avec lequel elle s'accouple est stérile.

En pratique [6], [16] :

L'élevage de glossines doit être fait en grande quantité, ce qui n'est pas encore possible pour toutes les espèces de glossines.

La stérilisation des mâles se fait physiquement, par rayonnement gamma (7.000 rd/pupe) ou chimiquement, avec de l'aphoxide (TEPAND) ou avec du métaphoxide (METEPAND). Le but est d'obtenir des mâles stériles mais qui gardent un comportement sexuel normal et qui entrent en compétition avec les mâles non stériles.

Cette méthode donne de bons résultats mais demande un investissement important.

3.2.4.2. Utilisation de pathogènes pour les glossines :

Ceci n'a pas d'application pratique à l'heure actuelle.

Prédateurs [16], [28] :

- des adultes : certaines araignées, Azilides, guêpes fossoyeuses,
- des pupes : fourmis, oiseaux, mangoustes.

Parasites :

- des adultes : nématodes et arthropodes [6], [60],
- des pupes : certains hyménoptères et diptères : ils pondent leurs œufs dans les pupes et les dévorent pour arriver à maturité [16], [28].

Bactéries :

La recherche s'oriente beaucoup sur *Bacillus* spp. et ses toxines qui seraient utilisées dans la régulation des populations de glossines. Cette bactérie et ses toxines sont sans effet sur les vertébrés et les arthropodes non-cibles. [6], [73], [97]

3.3. DEVELOPPEMENT D'UN ELEVAGE RESISTANT A LA TRYPANOSOMOSE :

3.3.1. Nomenclature et pratique actuelle de l'élevage en Afrique :

3.3.1.1. Les bovins :

On rencontre en Afrique des taurins (*Bos taurus taurus*, sans bosse) et des zébus (*Bos taurus indicus*, avec bosse). Le tableau 10 présente les bovins sensibles et tolérants aux trypanosomes en Afrique.

Les taurins, depuis des millénaires sur des terres infestées de glossines, ont développé une certaine trypanotolérance. Les zébus, dont l'arrivée sur le continent africain est plus récente, sont trypanosensibles. Ces sensibilités présentent cependant des variations suivant les races et les individus. [7]

Tableau 10 :
Quelques exemples de bovins d'Afrique et leur sensibilité aux trypanosomes
[6], [7], [9], [108]

		Nature	Description	Utilisation	Effectif	
TRYPANO-SENSIBLE	Mbororo	Zébu 200 à 400 kg de PV	Robe blanche		La majorité des bovins domestiques d'Afrique	
TRYPANO-TOLERANT 5% des bovins en zone sub-saharienne	Ndama	Taurin à longues cornes en lyre 230 à 300 kg de PV	Rectiligne, médioligne, ellipométrique Robe froment à muqueuses claires ou foncées	Force de traction (rendement boucherie = 50% environ)	5 millions de têtes, soit 50% du bétail trypanotolérant	
	Lagune	Taurin à cornes courtes 100 à 120 kg de PV	Rectiligne, bréviligne, ellipométrique Robe brune ou pie-noire	Boucherie avec un rendement > 60%	1% du bétail trypanotolérant en voie d'extinction	
	Somba	Taurin de savane à cornes courtes 120 à 150 kg de PV	Rectiligne, bréviligne, ellipométrique Robe noire ou pie-noire	Boucherie		20% du bétail trypanotolérant
	Baoulé	Taurin de savane à cornes courtes 175 à 270 kg de PV	Rectiligne, médioligne, ellipométrique Robe noire, pie-noire, fauve ou pie-fauve	Traction car docile et facile à dresser (rendement boucherie = 50% environ)	1 million de têtes	
	Borgo	Taurin 220 à 300 kg de PV		Force de traction		
	Produit métis zébu x taurin	Avec les races Mbororo et Borgo au Bénin pour augmenter le format et l'aptitude laitière des Borgo mais cela diminue aussi sa trypanotolérance			30% du bétail trypanotolérant	

3.3.1.2. Les petits ruminants [7] :

Les races naines des régions soudaniennes présentent une certaine trypanotolérance contrairement aux animaux sahéliens trypanosensibles. Contrairement aux bovins, les parasitémies et anémies des animaux trypanotolérants sont élevées mais sans conséquences sur la productivité.

3.3.2. Développement de l'élevage bovin trypanotolérant :

La résistance aux trypanosomoses comprend une composante innée (démontrée lors de primoinfestations) et potentiellement transmissible génétiquement. L'amélioration de la productivité de l'élevage africain dans les zones infestées par les glossines passe donc par le renforcement du caractère de trypanotolérance de certaines races et par son induction dans les races autochtones trypanosensibles. A l'heure actuelle, la productivité des races trypanotolérantes est jugée médiocre, c'est pourquoi ces races sont croisées avec des races plus productives mais ceci augmente leur sensibilité à la trypanosomose [7], [9].

La sélection génétique de la trypanotolérance se fait sur trois caractères :

- l'aptitude à contrôler la parasitémie,
- l'aptitude à résister à l'anémie,
- l'aptitude à développer une réponse immunitaire efficace. [9], [83]

En effet, lors d'infestations répétées, les taurins développent une anémie de moins en moins sévère (certains taurins continuent à gagner du poids et conservent leur activité sexuelle alors qu'ils sont infestés par les trypanosomes) ; les zébus, par contre, montrent une anémie toujours aussi sévère avec perte de productivité. [7]

Cependant, les facteurs environnementaux (pression glossinienne, facteurs climatiques, alimentation, maladies intercurrentes, ...) modifient ces aptitudes sur un même animal.

Les races trypanotolérantes présentent également une résistance contre les tiques des genres *Amblyomma* et *Hyalomma*, certaines maladies infectieuses (dermatophilose) et parasitaires (strongyloses). [7]

3.4. CONSTAT ACTUEL ET NOUVELLES PERSPECTIVES DANS LA LUTTE CONTRE LES TRYPANOSOMOSES :

3.4.1. Constat sur les moyens de lutte actuels :

3.4.1.1. Résistance aux trypanocides :

Les résistances apparaissent en général dans les zones à forte pression trypanosomienne.

Chez les insectes, une reproduction sexuée entre différentes souches de trypanosomes a été montrée, permettant ainsi l'échange de matériel génétique. Cela expliquerait l'extension de résistance aux trypanocides à plusieurs souches de trypanosomes. [42], [117]

Trypanocides humains :

En Afrique Centrale, des souches résistantes au Mélarsozol étaient connues dès 1992 [92], [117]. En 1999, plus de 20% des patients de second stade de trypanosomose présentaient une résistance au Mélarsozol. [8], [104]

Trypanocides animaux :

Les résistances simples ou croisées entre plusieurs molécules sont fréquentes. [28]

3.4.1.2. Limites des pièges et écrans [25], [117] :

Bien que cette méthode soit efficace, rapide à mettre en place (en galerie forestière, deux hommes peuvent traiter 15 km par jour) et sans danger pour l'homme, le coût du renouvellement des tissus et des insecticides, ainsi que les déplacements humains que ces opérations nécessitent sont de réelles limites au maintien d'une pression glossinienne basse.

De plus, en fonction de l'accessibilité du terrain, des conditions climatiques (les crues pendant la saison des pluies entraînent les pièges), puis de l'entretien des pièges (la pousse de la végétation réduit voire rend nulle la visibilité des pièges), les résultats sont très variables.

Enfin, malgré les nombreuses campagnes d'information sur les risques des trypanosomoses et donc du danger que représentent les glossines, les pièges n'en restent pas moins une source de tissu et de fer pour les villageois.

3.4.1.3. Limites des insecticides :

Insecticides utilisés seuls ou par l'intermédiaire de supports inertes [28] :

- persistants : les traitements et installations sont coûteux et demandent de la main d'œuvre, le travail est pénible et la progression dans les galeries forestières est lente.

- non persistant : cette méthode est chère et ne peut être appliquée par avion que dans les régions à bas relief, à végétation ouverte et dans des conditions climatiques clémentes.

Insecticides utilisés par l'intermédiaire des animaux :

D'une part, le coût des produits, ainsi que leur effet néfaste sur la stabilité endémique de maladies dues à d'autres parasites (tiques, par exemple) font que leur utilisation n'est faite que sur un bétail sédentaire pour lequel un suivi dans le traitement est assuré [25].

D'autre part, si le bétail n'est pas suffisamment abondant (moins de 10 animaux traités/km²), les glossines se nourriront sur les animaux sauvages et le cycle ne sera pas interrompu [28].

3.4.1.4. Limites de la lutte écologique [28] :

L'action sur la végétation est très onéreuse (elle nécessite un entretien constant) et a des répercussions néfastes sur l'environnement (érosion du sol). Elle n'est donc pratiquée que pour valoriser certaines terres par la mise en culture.

L'action sur la faune sauvage n'a connue que quelques résultats relatifs. En effet, les préférences trophiques des glossines évoluent en fonction des hôtes présents, ce qui augmente les risques de transmission des trypanosomes à l'homme et au bétail. D'autre part, il n'est plus envisageable à l'heure actuelle de détruire entièrement certaines espèces de grands mammifères.

3.4.1.5. Limites de la lutte biologique :

Dans les régions où la pression glossinienne est élevée, cette méthode est rentable si elle est appliquée sur le long terme (10 à 15 ans) [14], [38]. Elle a même permis, en combinaison avec d'autres moyens de lutte, d'éradiquer la trypanosomose à Zanzibar [97].

Cette méthode n'est intéressante que dans des régions où les populations glossiniennes sont réduites, sur des superficies limitées : abords d'un ranch, zones pastorales par exemple. [28]

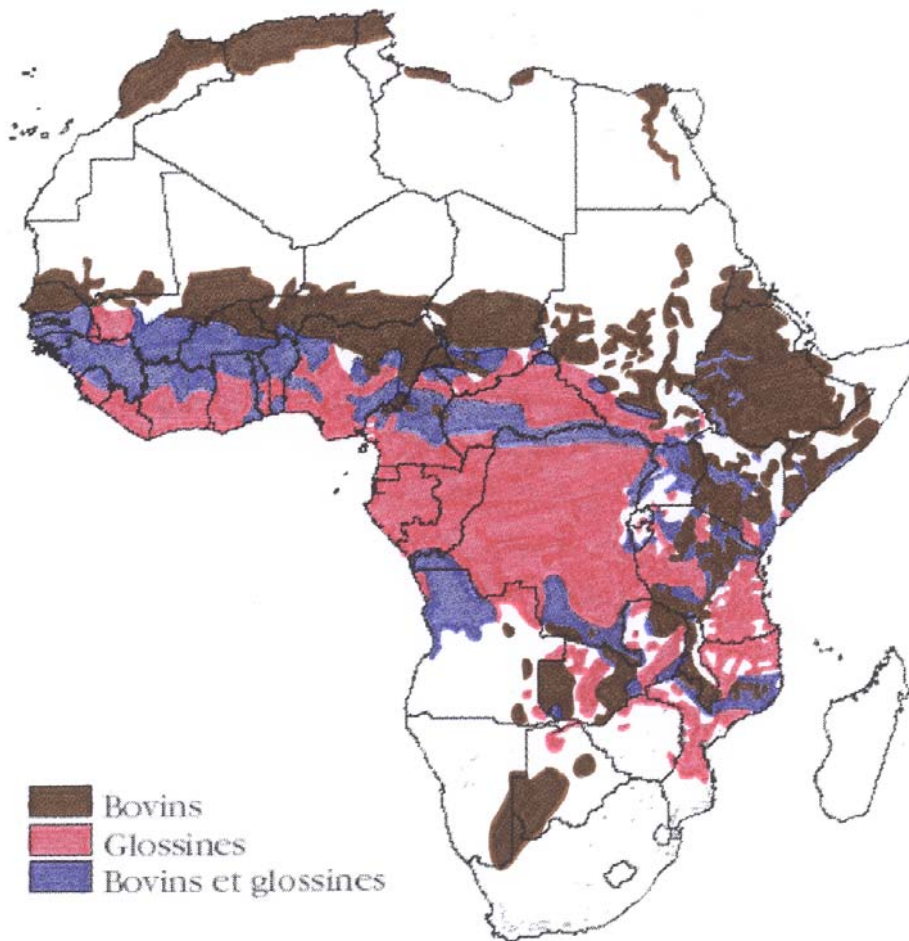
3.4.1.6. Installation de la trypanotolérance dans le bétail africain :

La figure 16 montre que la trypanotolérance n'est pas encore très développée. Les bovins et les glossines ne cohabitent pas encore. En effet, la trypanotolérance s'exprime différemment en fonction du trypanosome responsable de l'infestation et des contraintes que subit l'hôte (carence, parasitisme, stress, gestation, lactation, travail, ...).

A l'heure actuelle, aucun marqueur génétique de trypanotolérance n'a été mis en évidence et le métissage des races trypanotolérantes avec des zébus plus grands tend à faire disparaître la diversité génétique des races résistantes.

Enfin, ce facteur de trypanotolérance renvoie les bovidés domestiques à un rôle de réservoir de trypanosomes, sur le plan épidémiologique, menace pour les animaux trypanosensibles et pour l'homme [7].

Figure 15 :
Répartition des bovins et des glossines en Afrique [7], [96]



Conclusion :

De nos jours, aucun moyen de lutte contre les glossines et les trypanosomes n'est totalement efficace sans être trop onéreux et sans danger pour les hôtes et l'environnement.

3.4.2. Nouvelles perspectives :

A l'heure actuelle, la lutte contre les glossines et la trypanosomose se fait en lutte intégrée, plusieurs moyens sont utilisés simultanément pour un même foyer. Cela limite les résistances et les échappements de quelques sujets qui suffiraient à reconstruire un foyer plus difficile encore à combattre.

La recherche s'oriente vers d'autres moyens de lutte : vaccination et utilisation de molécules endectocides.

3.4.2.1. La vaccination contre les antigènes intestinaux de glossines :

La vaccination contre les trypanosomoses n'est pour l'instant pas envisageable compte tenu des antigènes variables au cours de la multiplication du parasite. En revanche, la technique de l'immunisation des espèces hôtes contre les glossines est très intéressante.

Des essais ont été menés sur des bovins immunisés avec des antigènes d'intestin moyen de glossines. Une différence significative entre la mortalité, le nombre et le poids des pupes des mouches nourries sur bovins immunisés et ceux des mouches nourries sur bovins non immunisés a été observée. [118] Malheureusement, dans une étude ultérieure, ces résultats n'ont pas pu être reproduits.

Cette technique reste encore du domaine de la recherche.

3.4.2.2. Des molécules déjà utilisées à d'autres fins : les endectocides :

Les endectocides ont, grâce à leur spectre d'activité très large, prouvé leur efficacité sur des insectes, notamment sur des insectes hématophages. Ces produits sont déjà utilisés en Afrique dans la lutte contre les endo et ectoparasites, c'est pourquoi, bien qu'ils soient coûteux, il est intéressant d'étudier leurs effets sur les glossines.

Chapitre 2 : LA MOXIDECTINE

1. PRESENTATION GENERALE :

1.1. LA MOXIDECTINE EST UN ENDECTOCIDE :

1.1.1. Présentation des endectocides :

Par définition, les endectocides sont des molécules actives sur certains endoparasites (les nématodes gastro-intestinaux, par exemple) et sur certains ectoparasites (certains arthropodes, par exemple).

Les endectocides sont issus de la modification chimique de molécules synthétisées par des bactéries filamenteuses du genre *Streptomyces*. [11]

Deux familles d'endectocides existent :

- les avermectines : l'ivermectine (première molécule endectocide commercialisée en France pour usage vétérinaire en 1981), l'abamectine, la doramectine et l'éprinomectine appartiennent à cette famille,

- les milbémycines : la moxidectine appartient à cette famille.

1.1.2. La moxidectine et ses propriétés :

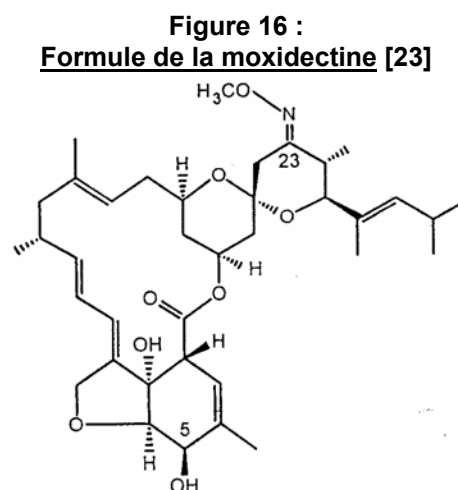
1.1.2.1. La molécule moxidectine :

C'est un composé de semi-synthèse, obtenu en 1989, à partir de la némadectine, une autre milbémycine et commercialisé en France depuis 1995. [11]

Sa formule moléculaire est : $C_{37}H_{53}NO_8$.

Son poids moléculaire est de 639,84 g/mol.

La moxidectine est une lactone pentacyclique de la seconde génération des milbémycines. [100]



1.1.2.2. Les propriétés de la moxidectine :

Cette molécule est lipophile, elle est donc relativement soluble dans les solvants organiques.

Sa solubilité dans l'eau (0,51mg/L) est plus grande que celle de l'ivermectine (0,006 à 0,009mg/L). Cette solubilité n'est pas affectée par les variations de pH. [62], [100]

1.2. PHARMACOCINETIQUE :

Les différences de propriétés physico-chimiques entre les molécules d'endectocides font que leur formulation, leur cinétique et leur activité endectocide sont bien différentes [62]. De plus, le phénomène de résistance actuel que développent certains nématodes gastro-intestinaux vis à vis des endectocides n'est pas simple. En effet, certaines études montrent que les strongles résistants à l'ivermectine seraient, en partie au moins, résistants à la moxidectine. D'autres études montrent que certains strongles résistants à l'ivermectine resteraient sensibles à la moxidectine (cf. 2.2.), ces essais suggèreraient que, malgré un mode d'action biochimique similaire, ces deux molécules auraient des cibles et un métabolisme différents [88].

1.2.1. Absorption :

1.2.1.1. Chez les bovins :

Après administration sous-cutanée [62], [65] :

Dans cette formulation, la moxidectine est dans une solution aqueuse. Son absorption est donc plus rapide que pour l'ivermectine ou la doramectine. En effet, le pic de concentration plasmatique se fait bien plus tôt pour la moxidectine (8 heures) que pour l'ivermectine (4 jours) ou la doramectine (6 jours).

Après administration pour-on [102] :

Le caractère lipophile de la moxidectine facilite son absorption à travers la peau. Pourtant, celle-ci reste limitée et très variable en fonction des races mais aussi des individus. En réalité, les différences observées dans l'absorption percutanée sont expliquées par les différences dans le nombre de glandes sébacées associées aux follicules pileux et dans la quantité de matériel lipidique qui sert à protéger la peau de l'individu. En effet, les propriétés émulsifiantes de ces sécrétions exocrines entraînent la dissolution et facilitent l'absorption percutanée de la moxidectine.

L'absorption tardive entraîne un retard dans l'obtention du pic plasmatique de moxidectine par rapport à une injection sous-cutanée.

1.2.1.2. Chez les ovins [4] :

Après administration orale :

Le pic plasmatique de 28,1 ng/mL est atteint 5,5 heures après l'administration.

Après administration sous-cutanée :

L'absorption est plus lente. Le pic plasmatique de 8,3 ng/mL est atteint 21,1 heures après l'administration, il est donc plus faible et plus tardif qu'avec l'administration orale.

1.2.1.3. Chez les caprins [34] :

Après administration orale :

Le pic de concentration plasmatique en moxidectine est de 15,5 ng/mL.

Après administration sous-cutanée :

L'absorption est plus rapide pour la moxidectine que pour la doramectine, ce qui est essentiellement dû aux différences de formulation (excipient aqueux pour la moxidectine et huileux pour la doramectine). Le pic de concentration plasmatique est plus précoce et plus grand qu'avec la doramectine.

Le pic de concentration plasmatique en moxidectine est de 25,4 ng/mL.

1.2.2. Distribution :

La distribution se fait dans tous les tissus avec un passage *in utero* possible. Il y a, par ailleurs, une grande corrélation entre les concentrations plasmatiques de moxidectine et celles obtenues dans de nombreux tissus tels que la peau [66].

Le caractère lipophile très important ainsi que son association avec des excipients tensio-actifs (propylène glycol, huile de sésame, ...) favorise son stockage dans le tissu adipeux ainsi que dans certains viscères comme le foie [11].

La grande lipophilie de la moxidectine faciliterait son dépôt dans le tissu adipeux [62]. En effet, quelles que soient les espèces, la plus faible quantité de résidus se trouve dans l'encéphale et la plus forte dans le gras, des quantités intermédiaires sont mesurées dans le foie, le rein et le muscle [62], [123]. La quantité de résidus diminue avec le temps, il n'y a donc pas de bioaccumulation de la moxidectine dans les tissus [100].

La graisse serait donc un réservoir de moxidectine permettant la longue persistance de cette molécule dans l'organisme traité [62].

La persistance d'activité de la moxidectine, que ce soit après une administration sous-cutanée ou en « pour-on », est supérieure à celle de l'ivermectine et de l'abamectine ; elle varie entre 3 et 5 semaines selon les parasites (recherches menées sur les strongles gastro-intestinaux) contre 2 semaines seulement pour ces deux autres endectocides. [11]

1.2.2.1. Chez les bovins :

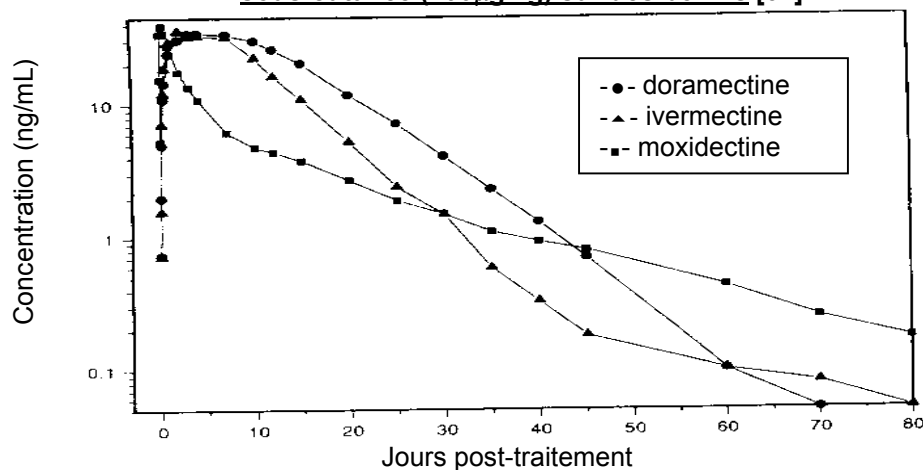
Après injection sous-cutanée :

Le volume de distribution de la moxidectine (13,6 L/kg) est plus important que pour l'ivermectine (3,4 L/kg) ou la doramectine (2,9 L/kg). Ceci peut expliquer la large répartition de la moxidectine dans le tissu adipeux et le foie. [62], [65]

La concentration de moxidectine dans le gras, 28 jours post-traitement, est 90 fois supérieure à celle du plasma. La durée de demi-vie dans le gras des lombes est bien supérieure pour la moxidectine (14 jours) que pour l'ivermectine (7 jours) [62]. Les temps de demi-vie de la moxidectine dans les différents tissus sont de 12 jours pour le tissu graisseux de l'omentum, 11 jours pour le foie et le rein et 9 jours pour le muscle [100], [123].

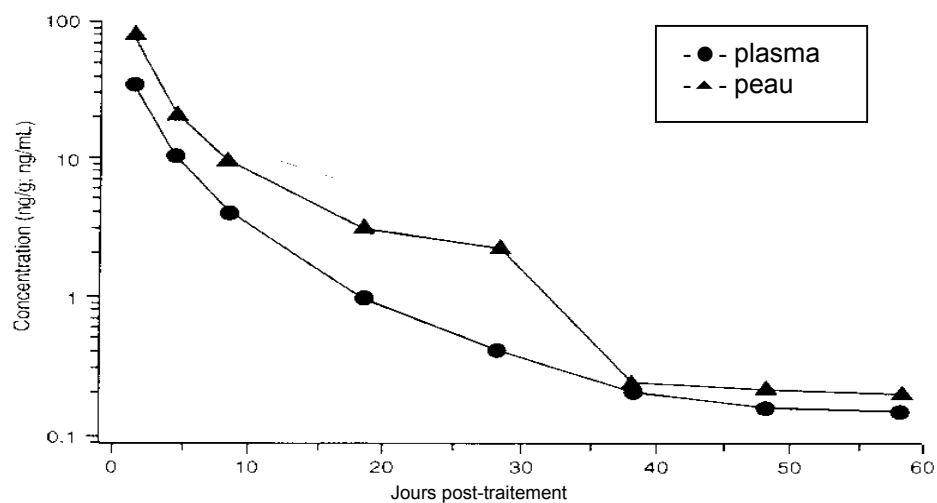
La moxidectine aurait une meilleure affinité pour le tissu adipeux et serait donc stockée en plus grande proportion dans le gras que les avermectines. Ceci expliquerait qu'après un pic précoce, la concentration plasmatique diminue rapidement mais reste significative pendant un long moment post-traitement. [62]

Figure 17 :
Concentrations plasmatiques de moxidectine, ivermectine et doramectine après administration sous-cutanée (200µg/kg) sur des bovins [62]



De même, les concentrations en moxidectine des tissus (muqueuse abomasale, omasale, peau, poumons) sont toujours significativement supérieures aux concentrations plasmatiques. Dans la peau d'animaux traités par administration sous-cutanée de moxidectine, des concentrations supérieures à 9 ng/g sont détectées durant les 8 premiers jours qui suivent l'injection avec un pic à 84,2 ng/g le lendemain de l'injection. [65]

Figure 18 :
Concentrations de moxidectine dans le plasma et la peau après administration sous-cutanée sur des veaux (200µg/kg) [65]



Ceci est d'autant plus intéressant que la biodisponibilité de la moxidectine présente dans la peau (derme et épiderme) serait 6 fois supérieure à celle présente dans le tissu sous-cutané. Les arthropodes ectoparasites sont exposés aux molécules systémiques durant leur repas ; ainsi, la nature de leur source d'alimentation (sang, lymphes, sérosités, ...), la fréquence et la durée du repas sont autant de facteurs qui modifient l'absorption et l'efficacité de la moxidectine. [65]

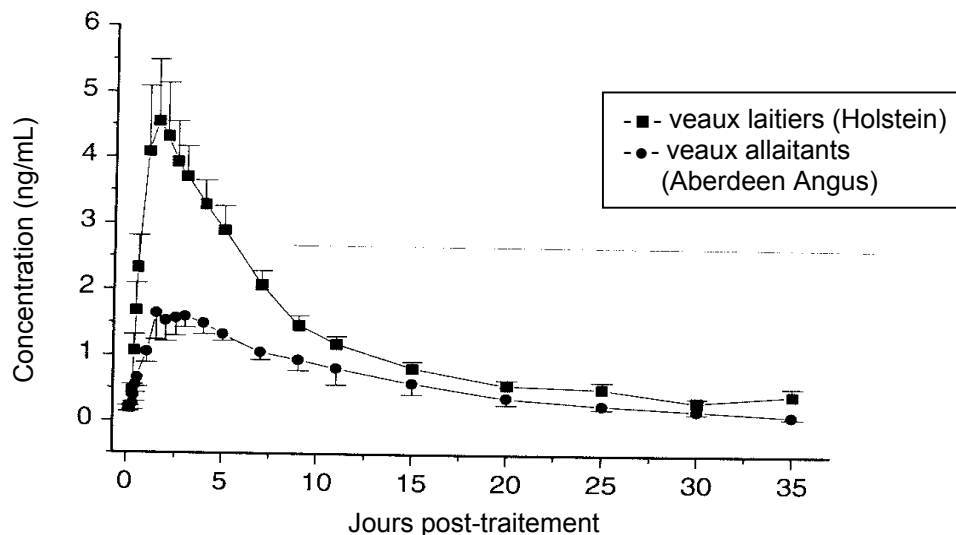
Après administration intra-veineuse [66] :

Les concentrations plasmatiques en moxidectine sont comprises entre 870 ng/mL (10 minutes après l'administration) et 0,7 ng/mL (20 jours après l'administration).

Après administration pour-on [102] :

La biodisponibilité de la moxidectine chez les bovins traités en pour-on à la posologie de 500 µg/kg est moins importante que sur les bovins traités par injection sous-cutanée à la posologie de 200 µg/kg. La biodisponibilité chez les veaux de races allaitantes est plus faible que chez les veaux de races laitières. Ceci est probablement dû au fait que les races allaitantes déposent plus de gras dans leur hypoderme que les races laitières, ce qui en fait un plus grand réservoir pour la moxidectine.

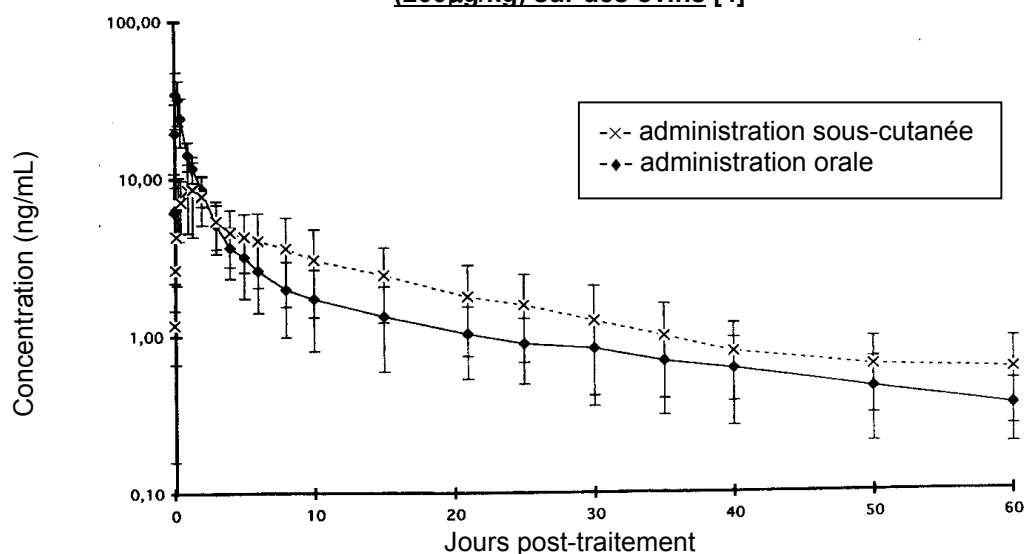
Figure 19 :
Concentrations plasmatiques de moxidectine après administration pour-on (500µg/kg) sur des veaux allaitants ou laitiers [102]



1.2.2.2. Chez les ovins :

Que ce soit après une administration orale ou sous-cutanée, à la posologie de 200 µg/kg, la moxidectine est détectée dans le plasma 1 heure après l'administration et pendant plus de 60 jours. Les temps de demi-vie de la moxidectine sont identiques par ces deux voies d'administration. La rémanence de la moxidectine est, comme dans les autres espèces, supérieure à celle de l'ivermectine.

Figure 20 :
Concentrations plasmatiques de moxidectine après administration orale et sous-cutanée (200µg/kg) sur des ovins [4]



Ces deux voies génèrent la même quantité de moxidectine dans l'organisme mais avec des cinétiques différentes.

Après une administration orale [4] :

Le temps de rémanence est de 12,55 jours post-administration.

Après une injection sous-cutanée [4] :

Le temps de rémanence est par contre bien plus important, soit 16,8 jours. Comme l'efficacité de la moxidectine est corrélée avec sa concentration plasmatique, ceci est vérifié par le fait que cette voie d'administration permet le maintien d'une concentration efficace plus longtemps que l'administration orale.

1.2.2.3. Chez les caprins [34] :

Quelle que soit la voie d'administration, la rémanence de la moxidectine est plus grande que celle de la doramectine.

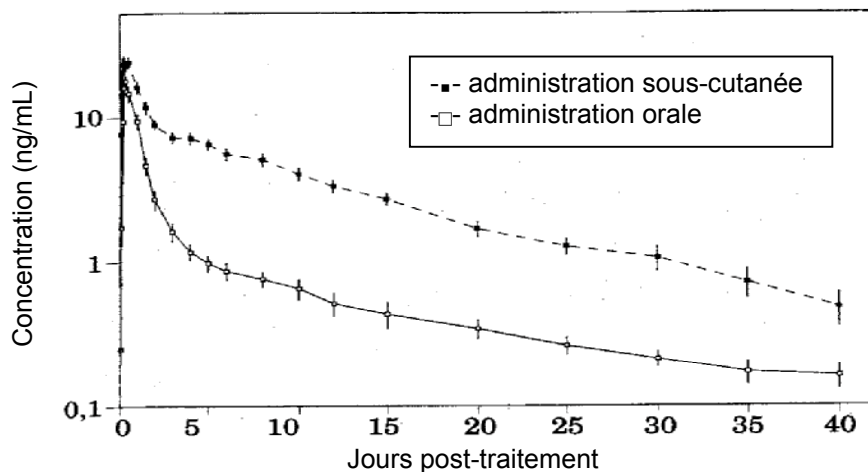
Après administration orale :

La quantité de moxidectine circulant au total est la même qu'après l'administration orale d'ivermectine à des caprins mais inférieure à celle obtenue après l'administration orale de moxidectine à des ovins.

Après administration sous-cutanée :

Les concentrations plasmatiques de moxidectine sont supérieures avec une administration sous-cutanée que lors d'une administration orale.

Figure 21 :
Concentrations plasmatiques de moxidectine après administration orale et sous-cutanée (200µg/kg) sur des caprins [34]



Dans ces deux voies d'administration de la moxidectine sur les caprins, les différences de biodisponibilité sont dues aux différences d'absorption.

1.2.3. Métabolisme :

Le premier résidu quel que soit le tissu analysé est la molécule de moxidectine elle-même. En effet, suivant les espèces et les voies d'administration, la moxidectine représente 35 à 60% des résidus du foie, 55 à 80% des résidus du rein, 40 à 90% des résidus du muscle et 75 à 95% des résidus du gras [100]. Ces pourcentages sont plus importants que pour l'ivermectine, ceci pourrait expliquer le fait que la moxidectine persiste plus longtemps dans le plasma que l'ivermectine [62].

Seuls deux de ces métabolites ont été retrouvés dans les tissus à des taux avoisinant les 2% des résidus, il s'agit de dérivés monohydroxylés de la moxidectine avec des hydroxylations sur les groupements méthyl de C₁₄ ou de C₂₉. Jusqu'à cinq autres métabolites mineurs ont été identifiés, ce sont principalement des dérivés mono- ou di-hydroxylés de la moxidectine [100]. Les métabolites non-polaires sont négligeables [123].

Une proportion significative de la moxidectine biodisponible est sécrétée dans la bile, réabsorbée et recyclée par le système entéro-hépatique [66].

1.2.4. Elimination :

1.2.4.1. Voies d'élimination :

Elimination dans le lait :

A cause de ses propriétés lipophiles, l'élimination de la moxidectine dans le lait est possible [18]. En effet, pendant plusieurs semaines après l'administration du produit, la moxidectine est éliminée dans le lait sous forme native et active (chez les bovins, on retrouve 76% de moxidectine, 3,8% de C₂₉-hydroxyméthyl-moxidectine et 2,7% de C₁₄-hydroxyméthyl-moxidectine [100]), avec une concentration qui peut être supérieure à celle du plasma. C'est pourquoi la moxidectine est interdite chez les femelles en lactation. [11]

Excrétion :

L'excrétion de ces molécules à gros poids moléculaire se fait principalement sous forme native ou hydroxylée dans les fèces, après passage par la bile. La C₂₉-hydroxyméthyl-moxidectine est le métabolite majeur dans les fèces et un des plus importants dans le foie. La C₁₄-hydroxyméthyl-moxidectine est le métabolite majeur dans le foie mais retrouvé en faible quantité dans les fèces. Les métabolites dihydroxylés sont mineurs et ne représentent qu'un pourcentage inférieur à 10 % de l'ensemble des résidus des fèces. [123]

Une très faible quantité est éliminée dans les urines (moins de 2%). [11], [66]

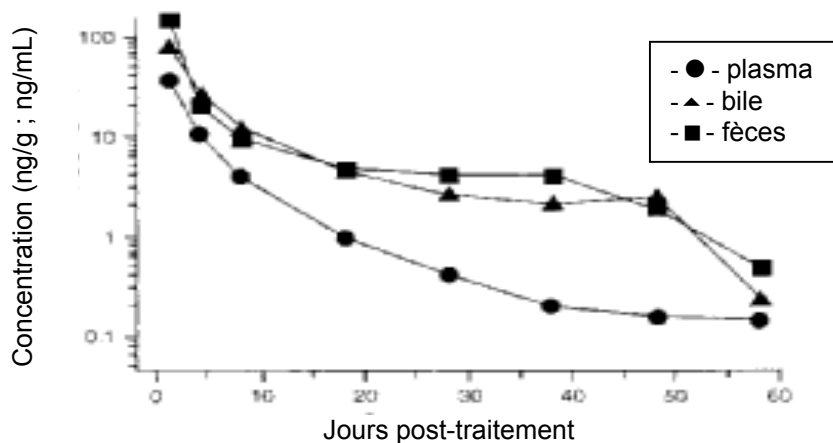
1.2.4.2. Chez les bovins :

Après administration sous-cutanée :

Les concentrations observées dans la bile et les fèces reflètent celles observées dans le plasma. Des concentrations en moxidectine supérieures à 2 ng/g ont été relevées dans la bile et les fèces jusqu'à 48 jours post-traitement. [65]

En effet, 32% de la dose administrée par voie sous-cutanée est excrétée dans les fèces après 7 jours, 41% après 14 jours et 58% après 28 jours. Seules 3% est rejeté dans les urines après 28 jours. [123]

Figure 22 :
Concentrations de moxidectine dans le plasma, la bile et les fèces après administration sous-cutanée sur des veaux (200µg/kg) [65]



Après administration pour-on [99] :

En administrant 1,5 fois la dose préconisée, soit 750 µg/kg, les résidus obtenus dans le lait étaient en dessous de la limite de détection pendant les 5 premiers jours post-traitement, puis augmentent et atteignent un pic de 10,9 ppm après 8 jours de traitement.

1.2.4.3. Chez les ovins [100] :

Sept jours après une administration orale, 43 à 77% de la dose initiale de moxidectine se retrouve dans les fèces sous forme de moxidectine et de métabolites. Moins de 1% de ces molécules sont éliminées dans les urines après le même temps post-traitement.

1.2.4.4. Chez les caprins [18] :

Après administration orale :

La concentration de moxidectine dans le lait suit la concentration plasmatique, c'est pourquoi l'élimination dans le lait après une administration orale est plus faible qu'après une administration parentérale.

Après administration sous-cutanée :

La rémanence de la moxidectine dans le lait est 3 fois plus longue et la quantité totale de résidus est 7,7 fois plus grande que pour la doramectine. De même, pour des quantités de molécules administrées identiques, la quantité de moxidectine éliminée dans le lait est supérieure à la quantité d'ivermectine éliminée par cette voie.

Conclusion :

Suite à une administration sous-cutanée, la moxidectine est rapidement et complètement absorbée sur le site d'injection, elle passe alors dans la circulation sanguine et est transportée dans le sérum sans se lier aux composants cellulaires du sang. La moxidectine et ses métabolites ont une durée de demi-vie de 3 jours dans le sérum. Elle est ensuite stockée dans le gras et métabolisée dans le foie. La moxidectine et ses métabolites sont enfin excrétés dans la bile et éliminés dans les fèces.

L'administration parentérale de moxidectine sur les caprins semble être la plus recommandée par rapport aux autres voies d'administration en raison de sa meilleure absorption, plus grande biodisponibilité et rémanence dans l'organisme [34].

1.3. PHARMACODYNAMIQUE :

1.3.1. Mode d'action de la moxidectine :

Le mode d'action des avermectines et milbémécines est le même [5].

Les endectocides se fixent sur les récepteurs au glutamate présents sur certains canaux à chlore. Ces canaux à chlore ont une action sur les tissus neuronaux et musculaires des insectes, crustacés, mollusques et nématodes [13]. L'intérêt est que ce type de canaux n'existe pas chez les vertébrés, espèces hôtes. Il y a par ailleurs une excellente corrélation entre l'activité biologique des endectocides et leur capacité à activer ou potentialiser les canaux chlore dépendant de récepteurs au glutamate [5].

A faible concentration, les endectocides potentialisent ces canaux mais à plus forte concentrations, ils les ouvrent directement et ce de façon irréversible. Les endectocides ont donc un effet GABA-mimétique [11]. Ainsi, un flux entrant d'ions chlorures dans les cellules nerveuses des parasites crée une hyperpolarisation cellulaire, ce qui bloque toute activité nerveuse et entraîne une paralysie flasque du parasite cible. Ces canaux étant situés au niveau des muscles du pharynx des parasites, les parasites ne peuvent plus s'alimenter. Des canaux à chlore sensibles aux endectocides sont également exprimés sur quelques neurones de la partie antérieure et sur certains neurones moteurs ventraux : la musculature du corps entier peut ainsi être paralysée à cause des canaux à chlore ou des récepteurs GABA.

En réalité, ces canaux à chlore seraient hétéromériques, ils comprennent deux types de sous-unités : les sous-unités α sensibles à la moxidectine et des sous-unités β qui ne le sont pas. Une mutation quelconque du gène des sous-unités α se traduirait par un phénomène de résistance aux endectocides [13].

Chez les mammifères, la moxidectine serait un substrat connu de la P-glycoprotéine, protéine de la membrane plasmique qui serait capable de transporter des molécules médicamenteuses [13]. Cette P-glycoprotéine serait également impliquée dans le développement de résistances aux lactones macrocycliques [100].

Les endectocides semblent avoir d'autres sites d'action : des canaux à chlore non GABA dépendants.

1.3.2. Toxicité éventuelle pour les hôtes :

1.3.2.1. Chez les bovins :

Suite à l'injection de fortes doses de moxidectine (800 µg/kg) pendant trois jours consécutifs, des signes cliniques sont apparus : oreilles tombantes, membres ankylosés et salivation.

L'administration de moxidectine à de fortes doses en pour-on (jusqu'à 2,5 mg/kg pendant 5 jours consécutifs, ou 5 mg/kg pendant 2 jours consécutifs, ou enfin 12,5 mg/kg en une fois) n'a pas engendré d'effets indésirables sur l'animal et ses fonctions de reproduction.

1.3.2.2. Chez les ovins :

Comme chez les bovins, l'injection de fortes doses de moxidectine est suivie de signes cliniques :

- à la dose de 2,5 mg/kg en une administration : pendant une période de 8 heures, l'animal salive puis revient à l'état normal.

- à la dose de 3 mg/kg en une administration : pendant une période de 48 à 72 heures, salivation, diurèse, tremblements musculaires, prostration et ataxie.

L'injection de 2 mg/kg de moxidectine à des agneaux de 4 à 29 jours d'âge les rend léthargique, les signes disparaissent au bout de 12 heures.

Conclusion :

La moxidectine est très peu toxique pour les hôtes et l'indice thérapeutique est grand.

2. UTILISATION ACTUELLE :

2.1. SPECTRE D'ACTIVITE ET REMANENCE :

2.1.1. Spectre d'activité des différentes formes galéniques :

Nous ne verrons ici que les formes galéniques utilisées sur les animaux de rente.

Tableau 11 :
Formes galéniques de la moxidectine et leurs utilisations chez les herbivores
[11], [20], [41], [49], [50], [64], [67], [68], [69], [91], [93], [96], [99], [121]

	Formes galéniques employées	Efficacité sur les nématodes	Efficacité sur les parasites externes
Bovins	Voie injectable « Pour-on »	Efficacité sur les adultes mais aussi sur les larves : - nématodes digestifs (<i>Cooperia</i> (efficacité de 95%), <i>Ostertagia</i> (dont les larves en hypobiose), <i>Trichostrongylus</i> , <i>Nematodirus</i> , <i>Bunostomum</i> , <i>Œsophagostomum</i> , <i>Trichuris</i>) - nématodes respiratoires (<i>Dictyocaulus</i>) - nématodes à localisation interne : filaires de tous stades (<i>Parafilaria</i>), microfilaires (<i>Setaria</i> , <i>Onchocerca</i>)	Avec la forme injectable (1 administration de 200µg/kg) : - poux piqueurs (<i>Linognathus</i> , <i>Solenopotes</i> , <i>Haematopinus</i>) - agents de gales (<i>Sarcoptes</i> (1 injection à 500µg/kg est nécessaire), <i>Psoroptes</i>) - tiques (<i>Boophilus microplus</i>) - larves d'hypodermes (<i>Hypoderma lineatum</i> et <i>Hypoderma bovis</i>) Avec la forme « pour-on » (500µg/kg), on ajoute : - poux broyeur (<i>Bovicola</i> , <i>Damalinia</i> (peu efficace)) - poux piqueurs - <i>Chorioptes</i> (agent de gale)
Ovins Caprins	Solution orale Voie injectable Pas d'AMM pour les caprins	Efficacité sur les adultes mais aussi sur les larves entrant en hypobiose : - strongles digestifs (<i>Cooperia</i> , <i>Haemonchus</i> , <i>Teladorsagia</i> , <i>Trichostrongylus</i> , <i>Nematodirus</i> ,) - strongles respiratoires (<i>Dictyocaulus</i> , <i>Protostrongylus</i> , <i>Muellerius</i>) - anguillules (<i>Strongyloides</i>) - trichures	Uniquement avec la forme injectable (2 injections de 200µg/kg à 8 j d'intervalle, 3 pour l'élimination des arthropodes) : - poux piqueurs (<i>Linognathus</i> , <i>Solenopotes</i> , <i>Haematopinus</i> , <i>Melagophagus ovinus</i>) - agents de gales (<i>Sarcoptes</i> , <i>Psoroptes</i>) - <i>Oestrus ovis</i>

2.1.2. Rémanence et efficacité :

La moxidectine est utilisée à des fins thérapeutiques mais aussi prophylactiques compte tenu de sa longue rémanence, quelle que soit la forme galénique utilisée. [11]

Tableau 12 :
Formes galéniques de la moxidectine et leur rémanence chez les herbivores
[11], [20], [49], [58], [67], [68], [69], [79], [88], [91], [94], [96], [99], [121]

	Formes galéniques employées	Efficacité sur les parasites internes	Efficacité sur les parasites externes
Bovins	Injectable à la posologie de 200 µg/kg	- nématodes digestifs : 98-100% d'efficacité pendant au moins 2 semaines et 95-97% pendant au moins 63 jours	- larves de premier stade d'hypoderme : au moins 2 semaines (une stimulation antigénique a tout de même eu lieu) - poux piqueurs : <i>Linognathus</i> : prévention pendant au moins 42 jours (contre 14 jours pour l'ivermectine et 35 jours pour la doramectine) <i>Solenoptes</i> : prévention pendant au moins 27 jours - gale sarcoptique : prévention jusqu'à 56 jours - gale psoroptique : traitement et prévention jusqu'à 56 jours - tiques (<i>Boophilus microplus</i>) : prophylaxie jusqu'à 28 jours
	pour-on à la posologie de 500 µg/kg		- poux piqueurs (<i>Linognathus</i>) : prévention pendant au moins 42 jours - poux broyeurs (<i>Bovicola</i>) : prévention pendant au moins 42 jours - gale psoroptique : traitement et prévention jusqu'à 56 jours - tiques (<i>Boophilus microplus</i>) : efficacité supérieure à 95% entre le 7 ^{ème} et le 21 ^{ème} jour post-traitement
Ovins	injectable à la posologie de 200µg/kg répété après 8 jours		- gales psoroptique : traitement et prévention pendant au moins 28 jours - gales sarcoptique : traitement et prévention pendant au moins 25 jours
	voie orale à la posologie de 200µg/kg	nématodes digestifs	

L'efficacité du traitement peut également être mesurée par le gain de poids :

- sur des veaux atteints de parasitisme digestif : les veaux traités montrent un gain de poids supérieur aux veaux témoins en 13 jours post-traitement seulement [122],
- sur des jeunes bovins atteints de gale sarcoptique : l'administration sous-cutanée de moxidectine à la posologie de 200 µg/kg fut associée à un gain de poids dès le 28^{ème} jour post-traitement [68],
- sur des bovins infestés par des tiques (*Boophilus microplus*) : le gain de poids des animaux traités par administration sous-cutanée de moxidectine à la posologie de 200 µg/kg et de ceux traités par administration pour-on de moxidectine à la posologie de 500 µg/kg fut supérieur au gain de poids des animaux témoins [99],
- sur des brebis allaitantes atteintes de gale sarcoptique : les brebis traitées (2 injections de moxidectine à la posologie de 200 µg/kg à 10 jours d'intervalle) avaient significativement plus de lait et plus d'agneaux (jusqu'à 10% de plus), ceux-ci étaient significativement plus gros par rapport aux brebis non traitées [41].

2.2. ENDECTOCIDE ALTERNATIF LORS DE RESISTANCE :

Suite à l'utilisation répétée des antiparasitaires dans les élevages intensifs, des résistances à certaines molécules sont apparues, notamment en Amérique du Sud, Grande Bretagne et Nouvelle Zélande [90].

La moxidectine administrée par voie orale à la posologie de 200 µg/kg sur des ovins a une efficacité maximale (100% de réduction d'œufs par gramme de fèces) sur des souches :

- d'*Ostertagia* résistantes à l'ivermectine (27% d'efficacité), l'oxfendazole (82% d'efficacité) et le lévamisole (42 à 79% d'efficacité suivant les études) [12], [94],
- de *Cooperia curticei* et de *Teladorsagia circumcincta* résistantes au fenbendazole (respectivement 25 et 43% d'efficacité) [58],
- de *Trichostrongylus colubriformis* résistants au fenbendazole (29% d'efficacité) et à l'oxfendazole (9% d'efficacité) [12], [58],
- de *Nematodirus spathiger* résistants à l'oxfendazole (46% d'efficacité) [12],
- d'*Haemonchus contortus* résistantes à l'ivermectine (de 28 à 64% d'efficacité suivant les études) et à l'albendazole (49% d'efficacité) [88], [90].

Rappelons, qu'il existe d'autres études qui montrent des résultats différents, avec des résistances comparables entre la moxidectine et l'ivermectine.

2.3. UTILISATION SUR D'AUTRES PARASITES HEMATOPHAGES :

L'efficacité sur les tiques *Boophilus microplus* est limitée dans les 7 premiers jours post-traitement avec de la moxidectine en pour-on à la posologie de 500 µg/mL mais dès le 1^{er} jour post-traitement, des effets sur la reproduction des femelles gorgées sont observés :

- le nombre de tiques immatures est en baisse [49],
- la production d'œufs et le taux d'éclosion des œufs sont fortement diminués [99].

La moxidectine est une aide au contrôle des populations de tiques plus qu'un traitement acaricide.

2.4. ENDECTOCIDE PLUS RESPECTUEUX DE L'ENVIRONNEMENT QUE L'IVERMECTINE :

La moxidectine est utilisée pour sa facilité d'utilisation, sa faible toxicité pour l'éleveur et car elle est moins polluante pour l'environnement que d'autres antiparasitaires comme les organophosphorés [41].

Le recyclage des bouses est un processus complexe et long mettant en jeu des micro-organismes et la faune intervenant à la surface du sol (Scarabaeidae, Hydrophilidae, Staphylinidae, larves de Diptera). L'importance relative des différents intervenants varie en fonction des conditions climatiques. Depuis quelques années, les endectocides font l'objet d'études sur leur effets sur la dégradation des bouses et donc la qualité des pâtures. D'autre part si la faune invertébrée est touchée, cela peut avoir des conséquences sur tout un écosystème constituée d'oiseaux, de petits mammifères, ... [71]

Par rapport à l'ivermectine, la moxidectine est excrétée dans les fèces durant une plus longue période (75 jours contre 40 après une administration orale chez le cheval) mais à des concentrations inférieures (90% de l'ivermectine excrétée se fait en 4 jours contre 8 jours pour la moxidectine) et surtout elle est éliminée sous forme inactive. [71]

Devant une espèce de coléoptère (*Onthophagus gazella*) et une de diptère (*Haematobia irritans exigua*) la moxidectine est moins larvicide que l'abamectine. Des concentrations en moxidectine 64 fois plus fortes qu'en abamectine (128 contre 4 µg/kg respectivement) sont nécessaires pour produire les mêmes effets. Sur ces deux espèces ni la moxidectine ni l'abamectine administrées *in vitro* à la concentration de 4 à 512 µg/kg de bouse (ce qui correspond aux concentrations suite à l'administration sous-cutanée de 200 µg/kg de moxidectine à un bovin) ne produisent aucun effet sur les adultes [33].

De même, ni les résidus de l'ivermectine, ni ceux de la moxidectine n'affectent les bousiers adultes (*Aphodius* spp.). Cependant, l'ivermectine administrée sur des bovins en sous-cutanée à la posologie de 200 µg/kg, empêche l'éclosion des larves de ce scarabée pendant au moins 7 jours mais aussi celle des larves de diptères cyclorhaphes pendant au moins 14 jours. Par contre, aucune différence significative n'est observée sur l'éclosion des larves entre les bouses issues de bovins traités avec la moxidectine et celles d'animaux non traités. [105]

D'autre part, sur deux espèces de bousiers (*Onthophagus gazella* et *Euoniticellus intermedius*) après injection sous-cutanée à des bovins à la posologie de 200 µg/kg [40], la moxidectine n'a aucun effet sur les adultes, sur l'éclosion des larves et sur la formation de "boules de couvée". Les mêmes observations ont été faites avec une autre espèce de bousier (*Onthophagus taurus*) après administration pour-on de moxidectine à des bovins à la posologie de 500 µg/kg [119]. L'ivermectine en sous-cutanée réduit considérablement pendant 1 à 2 semaines l'émergence d'adulte des "boules de couvée" formées à partir de bouses issues de bovins traités à la posologie recommandée [40]. L'éprinomectine en pour-on réduit l'éclosion d'adultes et supprime chez ceux qui survivent le comportement de fabrication des "boules de couvée", ceci est observé sur les bouses de 3 à 7 semaines post-traitement [119].

Enfin, les bouses issues de bovins traités à l'ivermectine en sous-cutanée à la posologie de 200µg/kg ne permettent pas la survie de larves de *Musca vertustissima* ni celles de *Musca domestica* jusqu'à 14 jours post-traitement. La moxidectine suivant la même voie d'administration et la même posologie n'a aucun effet sur ces deux espèces de diptères. [71]

Cependant, cet effet limitant du développement d'insectes coprophages pourrait avoir des intérêts dans la lutte contre certaines myiases, par exemple. C'est le cas avec *Chrysomia bezziana* qui sévit en Afrique centrale et du Sud ainsi qu'en Asie du Sud. Sur ces diptères, l'ivermectine et la doramectine ont une certaine efficacité, la moxidectine n'en a pas. [120]

PARTIE II

ETUDE EXPERIMENTALE DES
EFFETS DE LA MOXIDECTINE SUR
DEUX ESPECES DE GLOSSINES

Chapitre 1 : MATERIELS ET METHODES

1. MATERIELS :

1.1. L'ENDECTOCIDE :

Nous avons utilisé la moxidectine (Cydectin®), de la famille des milbémycines, avec des concentrations variables. La forme commerciale injectable à 1% fut diluée dans du propylène glycol à la concentration de 16µg/mL. A partir de cette solution, de plus fortes dilutions ont été obtenues : 2µg/mL, 4µg/mL et 8µg/mL de moxidectine dans du propylène glycol. Ces dilutions furent préparées dans le laboratoire du service de Physiologie de l'ENVT avant le début des expérimentations au CIRAD de Baillarguet.

Durant le stage, en additionnant 50µL de ces dernières solutions à 20 mL de sang, on a ainsi obtenu des sangs médicamenteux, préparés au jour le jour, aux concentrations en moxidectine de 5ng/mL, 10ng/mL (la concentration plasmatique, suite à l'administration de moxidectine à la posologie de 200µg/kg, chez les bovins est 10ng/mL), 20ng/mL et 40ng/mL. Afin de vérifier ces concentrations de moxidectine dans le sang, nous avons prélevé environ 1,5mL de sang médicamenteux après chaque préparation, ces échantillons ont été congelés et ramenés au service de physiologie de l'ENVT. Les techniques d'analyse étant très onéreuses, les échantillons ne seront analysés que si les résultats montrent un doute quant aux réelles concentrations des sangs médicamenteux utilisés (le produit aurait pu se répartir hétérogènement dans le sang, par exemple).

En parallèle de toutes ces expériences avec le sang médicamenteux, nous vérifierons, sur un lot témoin, que les effets du propylène glycol seul (50µL dans 20mL de sang) sont nuls. Pour les résultats d'un lot témoin sur sang sans propylène glycol, nous utiliserons les normes classiques de l'insectarium de Bobo Dioulasso au Burkina Faso.

Nous avons pensé à expérimenter également une avermectine, comme la doramectine (Dectomax®), mais nous avons eu un problème de précipitation lors de la dilution de la solution injectable dans le propylène glycol.

1.2. LES GLOSSINES :

1.2.1. Conditions d'élevage :

cf. Annexe 3.

Les glossines étudiées, ténérales ou non, sont classées dans des cages, elles-mêmes disposées sur des étagères dans une salle climatisée, séparée du reste de l'insectarium. Dans cette salle et dans la salle destinée à l'élevage des mouches adultes dans l'insectarium, la température est de $24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, l'hygrométrie relative est de 75 à 80%.

Dans la salle des pupes, où sont entreposées les pupes de l'insectarium et les pupes des mouches étudiées, la température est de $24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, l'hygrométrie relative est augmentée pour atteindre 85 à 90%.

Ces températures et valeurs d'hygrométrie relative sont les valeurs pour lesquelles l'élevage des glossines présente les performances optimales. [53]

Tous les jours, avant chaque manipulation, la température et l'hygrométrie relative des différentes pièces sont vérifiées.

1.2.2. Espèces étudiées :

Deux espèces de glossines, dont les exigences écologiques sont différentes, ont été étudiées :

- une espèce de savane : *Glossina morsitans morsitans*.
- une espèce de galeries forestières : *Glossina palpalis gambiensis*.

Ces deux espèces ont été retenues, car toutes deux se développent bien en élevage, sont présentes à l'insectarium du CIRAD de Montpellier et sont vecteurs de trypanosomoses animales et humaines (pour *Glossina palpalis gambiensis*). Cependant, dans cette étude, les diptères étudiés ne seront pas parasités par les trypanosomes.

Le fait que les glossines s'élèvent bien en insectarium est primordial dans le choix des espèces étudiées ; en effet, si les glossines n'étaient pas parfaitement adaptées à l'insectarium, elles seraient beaucoup plus sensibles à n'importe quel facteur défavorable à leur développement tel que les endectocides, les résultats de notre étude ne seraient pas extrapolables aux glossines sauvages.

1.2.3. Age des mouches étudiées :

On a étudié deux catégories d'âges de mouches :

- les ténérales, qui sont les jeunes mouches qui viennent d'éclore et qui n'ont pas encore pris de repas sanguin. Ces mouches prendront leurs deux premiers repas sanguins sur membranes, avec du sang mélangé à la moxidectine, pour les lots de mouches testées ou avec du sang mélangé au propylène glycol, pour les lots de mouches témoins. Ces deux repas sanguins seront espacés dans le temps de 48h, 72h ou 96h suivant les cas. Puis, les mouches seront nourries quotidiennement avec du sang non médicamenteux sur lapin, *in vivo*.

- les mouches non ténérales, âgées de un mois et demi à deux mois, accouplées et en reproduction, prendront deux repas à 48h d'intervalle minimum sur membrane, avec du sang mélangé à la moxidectine, pour les lots de mouches testées ou avec du sang mélangé au propylène glycol, pour les lots de mouches témoins, comme pour les mouches ténérales. Puis, les mouches seront nourries quotidiennement avec du sang non médicamenteux sur lapin, comme avant l'expérience.

1.2.4. Sexe des mouches étudiées :

Nous avons pris des mâles et des femelles ténérales, mais uniquement des femelles pour les mouches de plus d'un mois.

Sur les mouches femelles, nous étudierons la mortalité et les effets de l'endectocide sur la fonction de reproduction, alors que seule la mortalité sera étudiée sur les mouches mâles. On accorde une plus grande importance à l'étude des mouches femelles, car ce sont elles qui larviposent, elles vivent plus longtemps, elles se dispersent plus dans la nature et elles ont de plus grandes réserves de graisses (ce qui pourrait permettre l'accumulation des produits lipophiles comme la moxidectine dans l'organisme de l'insecte même).

En effet, à J₄, si les femelles ténérales ne sont pas mortes, elles sont accouplées avec des mâles de 7 jours nourris uniquement sur lapin non traité à la moxidectine à raison d'un mâle pour trois femelles (ces jours ont été retenus, car ce sont les âges optimaux pour l'accouplement) [53]. Pour les mâles ténéraux, l'étude s'arrêtera à leur mortalité et morbidité, jusqu'à J₃₀ également.

Tableau 13 :
Schéma général de l'expérimentation sur les glossines

1 produit : Moxidectine à la concentration souhaitée (5ng/mL ; 10ng/mL ; 20ng/mL ; 40ng/mL).
Témoin (propylène glycol).

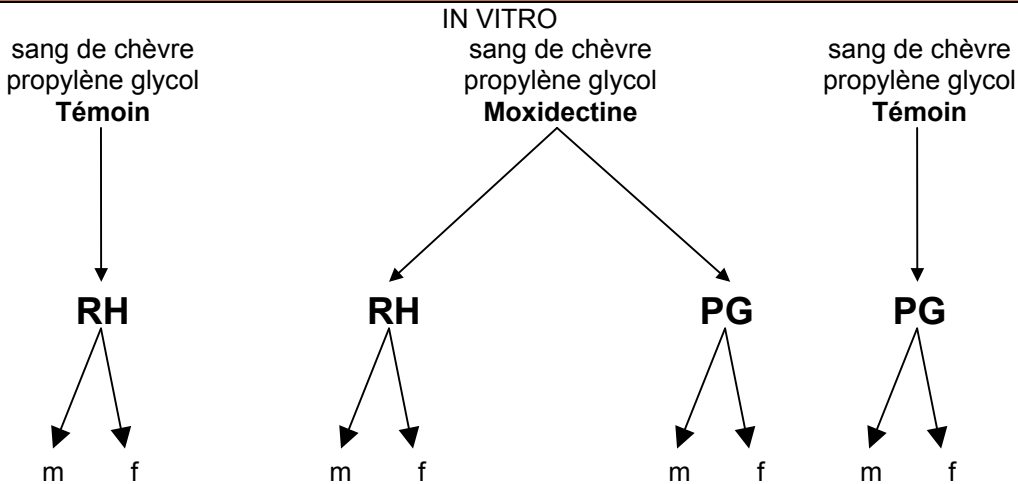
2 espèces : **RH** : *Glossina morsitans morsitans*.

PG : *Glossina palpalis gambiensis*.

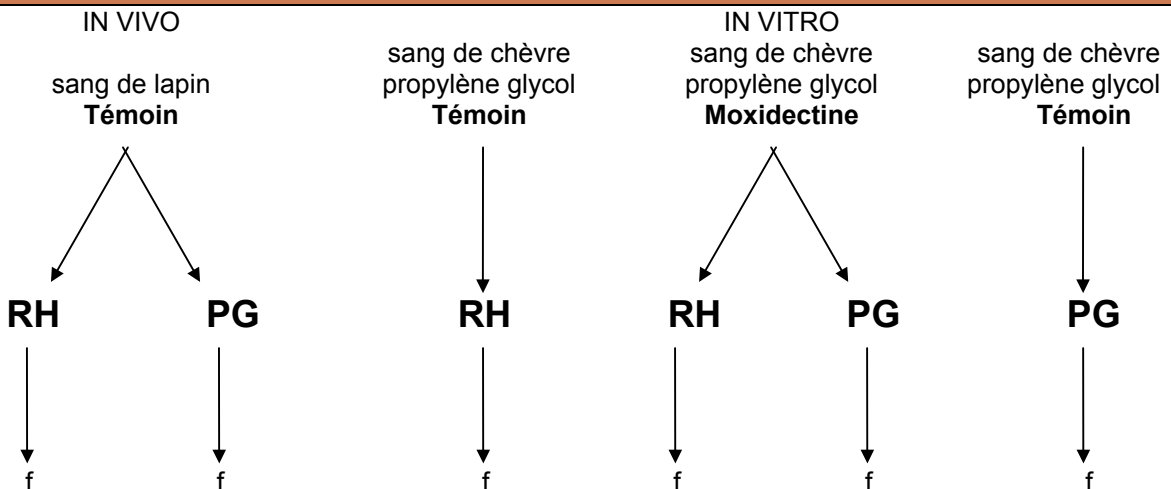
2 sexes et 2 âges : Mâles et femelles, pour les mouches ténérales.

Femelles, pour les mouches en ponte.

Glossines ténérales



Glossines non ténérales



Nous veillerons à ce que chaque lot de mouches prenne ces deux repas médicamenteux avec le sang de la même chèvre et sur la même membrane, pour éviter l'effet de ces facteurs externes.

2. METHODES :

2.1. LE NOURRISSAGE DES MOUCHES :

2.1.1. Nourrissage sur membrane :

cf. Annexe 4.

Ce type de nourrissage a été retenu pour les deux repas médicamenteux. En effet, il permet de supprimer tous les problèmes liés au métabolisme de la moxidectine par l'animal (bioactivation ou dégradation). La quantité de produit ingéré par la mouche est ainsi connue, la concentration en moxidectine dans le sang étant connue.

Les mouches, dans leurs cages, sont déposées sur un système « plaque chauffante-support-membrane » rempli de sang et y restent pendant 15 à 30 minutes : elles mangent ou elles ne mangent pas. Pour augmenter le réflexe de piquûre, les mouches seront dans l'obscurité pendant le temps du repas. On sépare ensuite les glossines qui ont mangé de celles qui n'ont pas mangé (celles qui ont mangé ont l'abdomen « rouge-sang »). On représente, le lendemain, la membrane à celles qui n'ont pas mangé la veille. On veille aussi, tout particulièrement, à bien respecter le délai de 48h minimum entre les deux repas médicamenteux. Ainsi, on travaille avec un facteur supplémentaire qui est le temps d'attente entre les deux repas (48h, 72h ou 96h).

2.1.2. Nourrissage sur lapin :

cf. Annexe 5.

Lorsque les mouches ont pris leurs deux repas sur membrane, elles passent (pour les ténérales) ou repassent (pour les mouches non ténérales) sur lapin. Un lapin, n'ayant jamais reçu d'endectocides, est mis dans une cage à contention, ses oreilles sont prises en « sandwich » entre un coussin (face interne de l'oreille) et une cage de mouches (face externe de l'oreille). La cage est laissée pendant environ 5 minutes, les mouches piquent plus

rapidement sur les oreilles de lapins que sur le système artificiel de la membrane en silicone. Le lapin est effectivement le meilleur hôte pour l'élevage de glossines [53].

Après l'absorption de deux repas médicamenteux, les glossines sont nourries sur lapin quotidiennement pendant environ un mois, temps nécessaire pour évaluer les effets éventuels sur la fonction de reproduction.

2.2. PARAMETRES ETUDIES :

2.2.1. Evaluation de la mortalité :

Les mouches mortes ne sont comptabilisées qu'à partir du moment où elles ont pris deux repas contenant la moxidectine à 48h d'intervalle minimum. Chaque jour, avant de nourrir les mouches sur lapin, les mouches mortes sont retirées des cages et comptabilisées en fonction de leur espèce, de leur âge, de leur sexe, de la concentration du sang en moxidectine et de l'intervalle de temps séparant les deux repas de sang médicamenteux qu'elles ont reçus.

2.2.2. Evaluation du nombre de pupes pondues par mouche et du poids moyen d'une puce :

cf. Annexe 6.

Chaque jour, après avoir décompté les mouches mortes, nous relevons les pupes que nous déposons dans des borels. Chaque borel est identifié par le jour de ponte et le nombre de pupes, ainsi que l'espèce, l'âge, la concentration et le temps d'intervalle entre les deux repas de sang médicamenteux des « mères ». Les pupes sont ensuite pesées et amenées dans le puparium où les conditions d'élevages sont optimales pour le stockage des pupes en attendant leurs éclosions.

2.2.3. Evaluation d'autres paramètres liés à la fonction de reproduction des glossines :

Le nombre d'avortons, le taux d'éclosion, ainsi que le pourcentage de viabilité des mouches ténérales issues de mouches traitées sont des paramètres intéressants à observer. On admet qu'une mouche qui vient d'éclore est viable si elle se suspend au tulle du borel qui la contient, en effet une mouche ira toujours, spontanément, vers le « haut », comme pour sortir de terre [117].

2.2.4. Evaluation des modifications du comportement des glossines :

Ces modifications du comportement peuvent être de différents ordres : de la simple agitation des mouches dans la cage à la léthargie. Pour évaluer ces paramètres plus qualitatifs que quantitatifs, seule la comparaison des mouches traitées avec des mouches non traitées peut nous aider. L'observation simple des mouches dans leurs cages fut donc un des caractères primordiaux de cette étude.

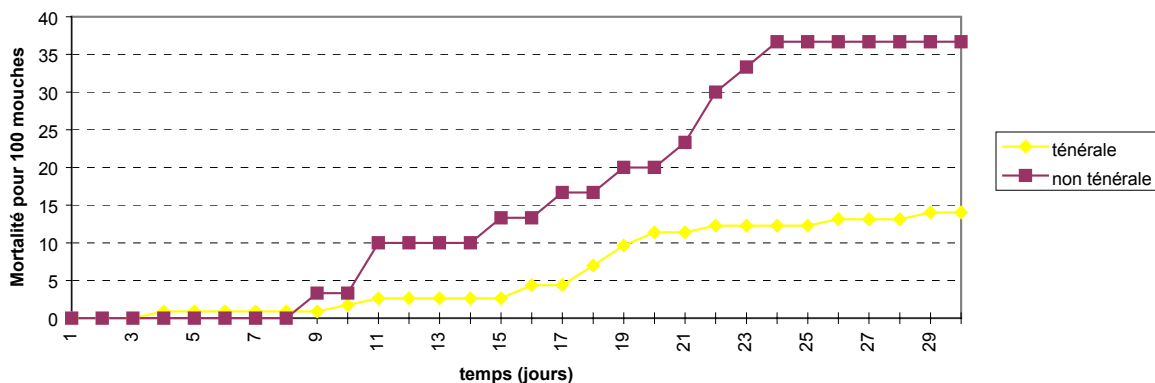
Chapitre 2 : RESULTATS

Le tensio-actif utilisé pour mélanger la moxidectine au sang est le propylène glycol. Nous allons, tout d'abord, voir si le propylène glycol a des effets sur les glossines.

La mortalité cumulée, toutes glossines confondues, au bout de 30 jours d'observation après la prise de deux repas médicamenteux (sang + propylène glycol), est de 17,4%. Dans l'élevage de glossines du CIRAD-EMVT, la mortalité cumulée pour le mois d'avril 2000 est 26,9% pour *Glossina morsitans morsitans* et 25,6% pour *Glossina palpalis gambiensis*. Les populations de mouches de l'expérimentation sont relativement jeunes (les mouches non-ténérales sont âgées de 30 et 60 jours) alors que celles de l'élevage sont plus âgées (les ténérales de ce mois ont été retirées en parties pour être utilisées dans les essais avec la moxidectine), ce qui peut expliquer une telle différence.

En effet, la figure 23 montre bien une différence majeure dans la mortalité entre les ténérales et les non-ténérales.

Figure 23 :
Effets du propylène glycol sur la mortalité des glossines en fonction de leur âge



Les mouches ténérales ont une mortalité rapidement dépassée par celle des mouches non ténérales. Ce type de graphique est classique, les ténérales connaissent une période critique, une phase d'adaptation, les premiers jours de leur vie, puis il est tout à fait normal d'observer une mortalité cumulée supérieure chez les mouches les plus âgées.

Néanmoins, une étude montre que des mouches *Glossina morsitans* nourries régulièrement avec du sang à 0.2% de DMSO ont eu une réduction de vie de 15 jours par rapport à des mouches se nourrissant sur sang seul [61]. Le propylène glycol, excipient lipophile et qui se fixe sur les corps gras, pourrait donc avoir un faible effet sur la mortalité des mouches.

La quantité de propylène glycol mêlé au sang est la même pour tous les repas médicamenteux, quelle que soit la concentration en moxidectine utilisée. Ainsi, si le propylène glycol a un effet sur les glossines, on retrouvera cet effet identique dans tous les lots de glossines de l'expérimentation.

1. RESULTATS QUANTITATIFS :

Chaque lot de mouche fut étudié au jour le jour pendant un mois. Or pour certains lots, le nombre de glossines était trop faible pour tenir compte des résultats : c'est le cas pour les mouches ayant pris deux repas médicamenteux à 72h et 96h d'intervalle. On ne considérera donc par la suite que les lots de glossines ayant reçu deux repas de sang médicamenteux à 48h d'intervalle.

Les données ont été présentées sous forme de graphiques. Puis, le modèle statistique qui découlait de chaque variable réponse a été recherché afin de mettre en évidence les effets significatifs.

1.1. MORTALITE DES MOUCHES :

cf. Annexe 7.

Nous avons étudié une mortalité cumulée dans le temps et ramenée à un lot de 100 glossines. Ce choix fut motivé par l'hétérogénéité des effectifs de chaque lot, la volonté de vouloir les comparer entre eux et dans le temps.

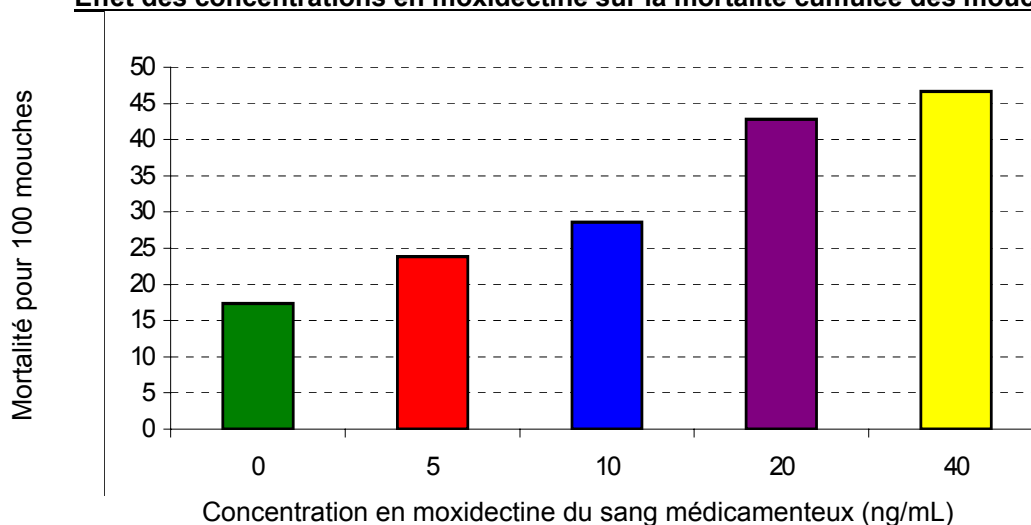
La variable réponse « mortalité » suit une régression logistique et l'étude de ce modèle statistique détaillée dans le tableau 14, nous permet de considérer par la suite si tel ou tel facteur ou interaction entre facteurs a un effet significatif sur la variable réponse « mortalité ».

Tableau 14 :
Table d'analyse de variance de la mortalité

source	ddl	F	p	
E	1	35,2	2,9752E-09	
A	1	59,2	1,4243E-14	
S	1	31,4	2,0998E-08	
C	1	1566	0	Avec
T	1	2151	0	E : espèce
A*E	1	58,8	1,7454E-14	A : âge
S*E	1	150,7	1,2189E-34	S : sexe
C*E	1	110,5	7,6145E-26	C : concentration
C*A	1	148,4	3,8788E-34	T : temps
C*S	1	12,88	0,00033211	
T*E	1	0	1	Et
T*A	1	161,9	4,3505E-37	ddl : degré de liberté
T*S	1	35,4	2,6849E-09	F : déviance
T*C	1	80,6	2,7636E-19	
C*A*E	1	9,43	0,0021364	
C*S*E	1	9,6	0,00194577	
T*A*E	1	10,07	0,00150703	
T*S*E	1	5,87	0,01540105	

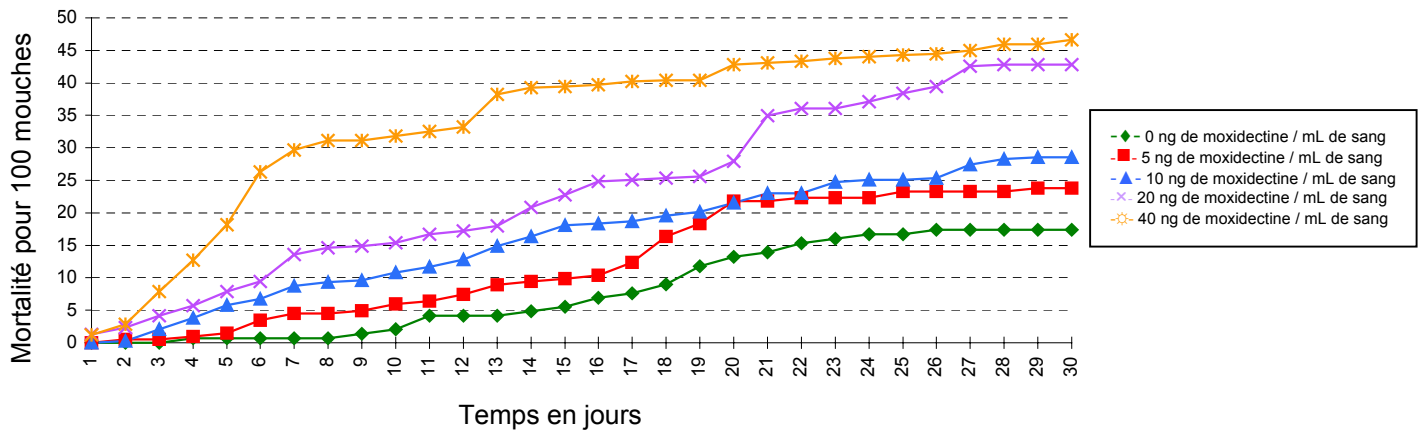
1.1.1. Effets des concentrations en moxidectine dans le sang médicamenteux :

Figure 24 :
Effet des concentrations en moxidectine sur la mortalité cumulée des mouches



Les graphiques des figures 24 et 25 montrent que, quels que soient l'espèce, l'âge ou le sexe des mouches, celles-ci sont sensibles à la moxidectine et leur mortalité augmente avec des concentrations croissantes.

Figure 25 :
Effets des concentrations en moxidectine dans le sang médicamenteux sur la mortalité des mouches en fonction du temps (étude toutes mouches confondues)



Ainsi la moxidectine a un effet sur la mortalité des glossines.

1.1.2. Variations de la mortalité en fonction du sexe des glossines :

Figure 26 :
Effet du sexe des glossines sur leur mortalité

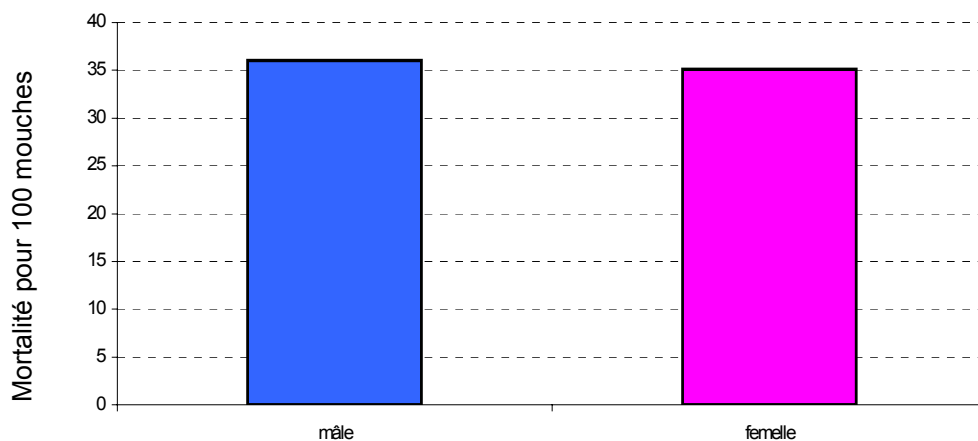
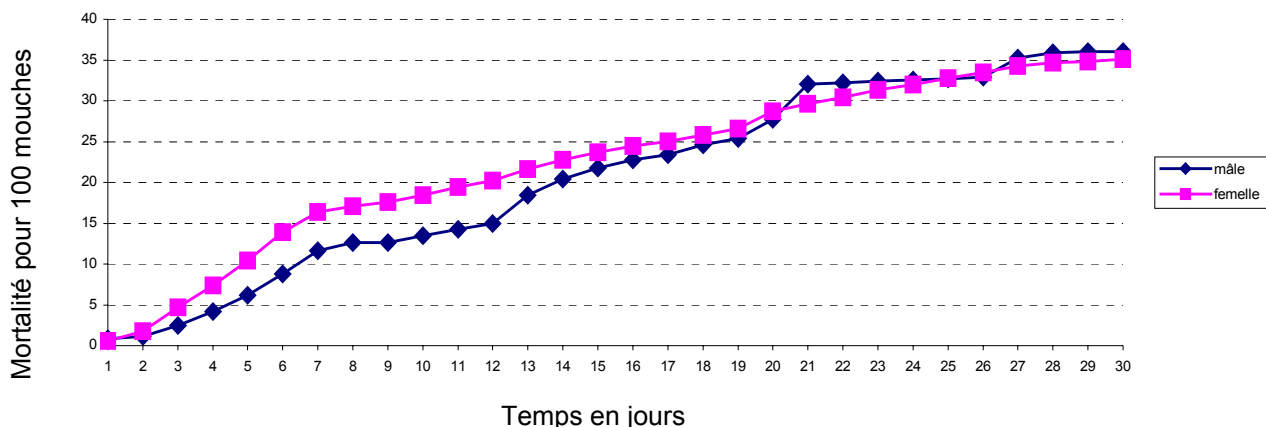
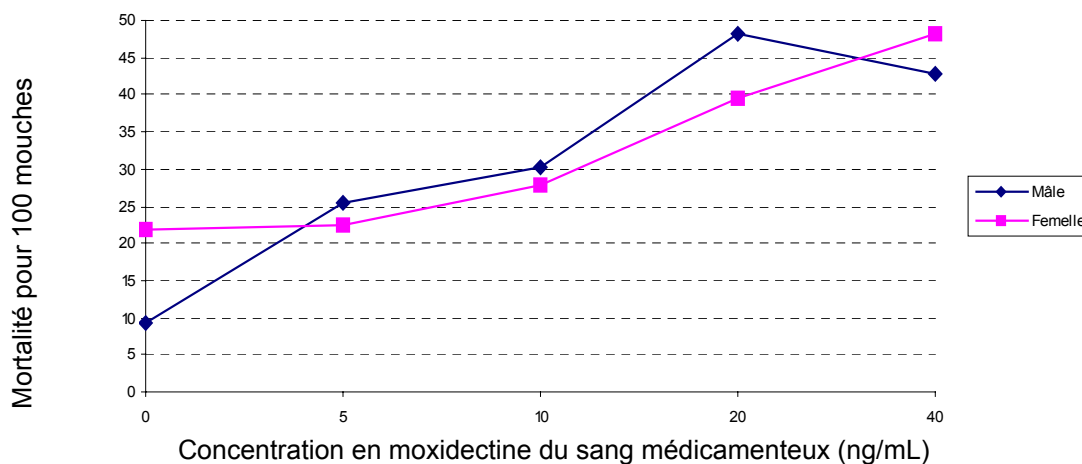


Figure 27 :
Effets du sexe des mouches sur leur mortalité en fonction du temps
(étude toutes concentrations en moxidectine confondues)



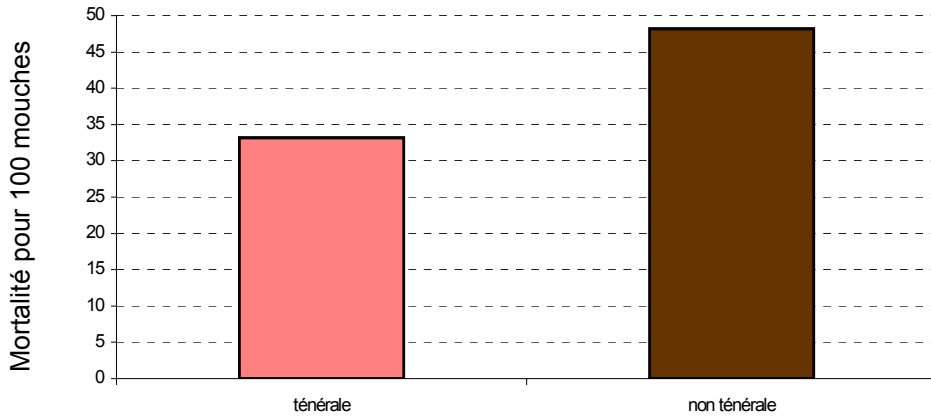
Les résultats présentés dans les figures 26, 27 et 28 ne mettent pas en évidence de différence significative entre les mâles et les femelles et donc d'effet du facteur sexe sur la variable mortalité. En effet, les courbes pour les mâles et les femelles sont similaires que ce soit sur la mortalité cumulée, par rapport aux concentrations de moxidectine ou par rapport au temps.

Figure 28 :
Effets du sexe des mouches sur leur mortalité en fonction des concentrations en moxidectine dans le sang médicamenteux



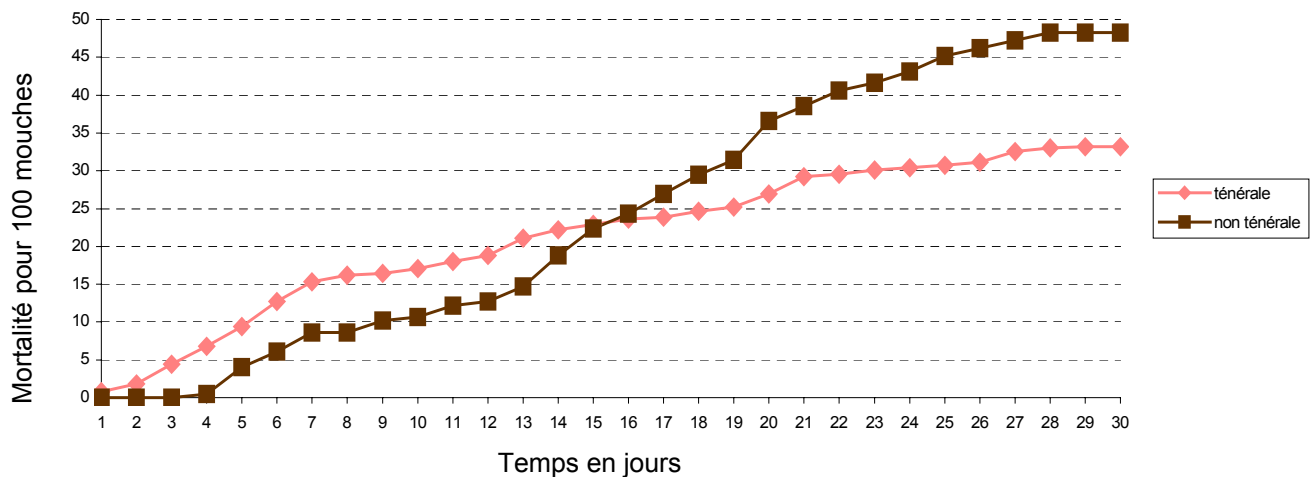
1.1.3. Effets de l'âge des glossines sur leur mortalité :

Figure 29 :
Effets de l'âge des mouches sur leur mortalité



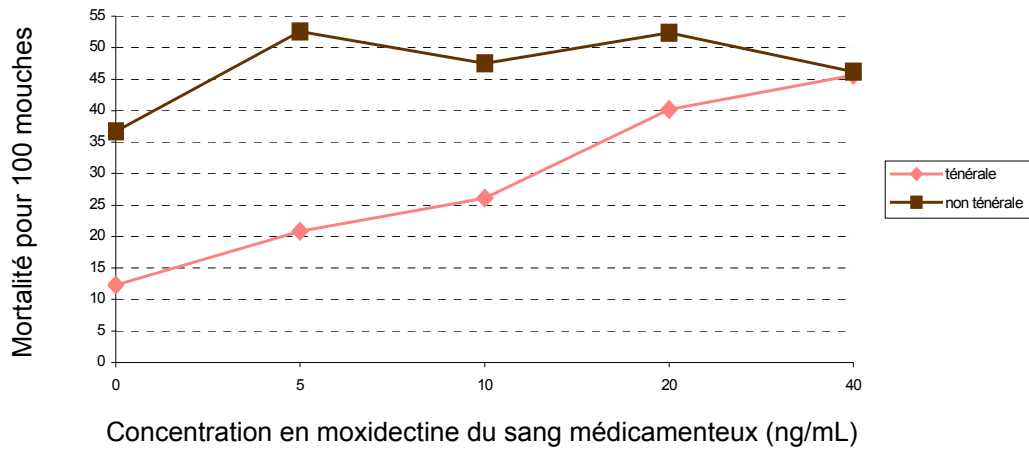
Le graphique de la figure 30 montre que la mortalité cumulée augmente plus vite chez les ténérales que chez les non-ténérales dans les 15 premiers jours du suivi, puis cette tendance s'inverse et la mortalité cumulée des non-ténérales augmente plus vite dans la deuxième partie du suivi.

Figure 30 :
Effets de l'âge des mouches sur leur mortalité en fonction du temps
(étude toutes concentrations en moxidectine confondues)



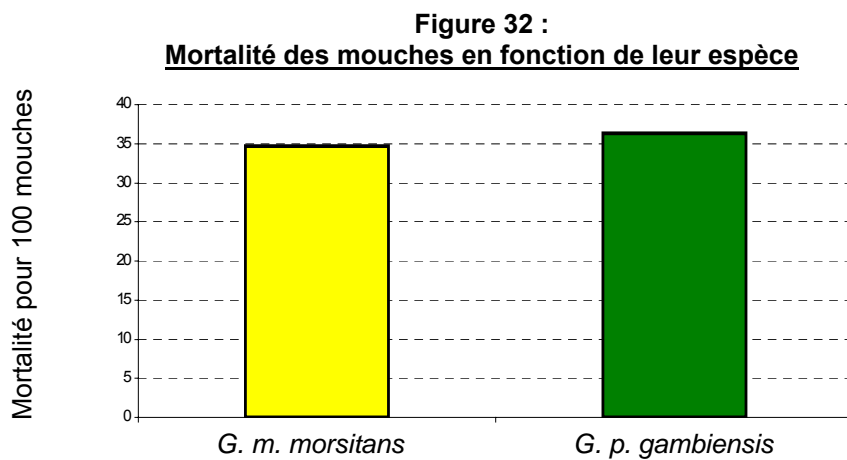
Le graphique de la figure 31 montre que les mouches non ténérales sont bien plus sensibles quelles que soient les concentrations de moxidectine sauf à 40ng/mL, concentration pour laquelle l'âge ne semble pas avoir d'effets.

Figure 31 :
Effets de l'âge des mouches sur leur mortalité en fonction des concentrations en moxidectine dans le sang médicamenteux



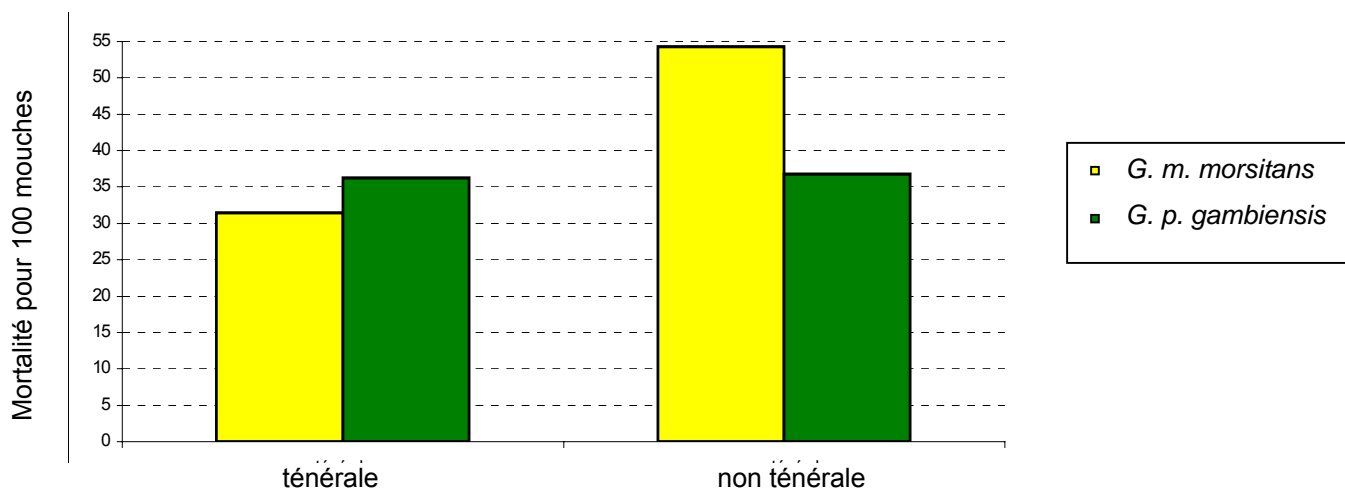
Les mouches plus âgées sont plus sensibles à des concentrations faibles en moxidectine.

1.1.4. Effets de l'espèce des glossines sur leur mortalité :



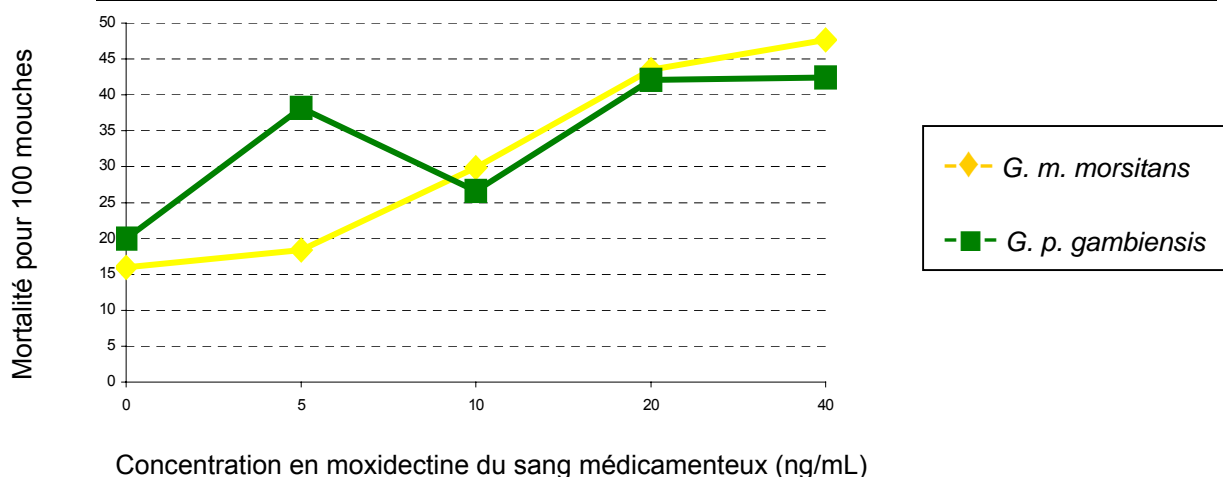
Le graphique de la figure 32 montre les mortalités des mouches *Glossina morsitans morsitans* et *Glossina palpalis gambiensis*, sans distinction des concentrations, des âges et des sexes. Les mortalités sont très proches et il n'y a pas de différence significative suivant les espèces, dans la réponse au produit.

Figure 33 :
Mortalité des mouches en fonction de leur âge et de leur espèce



Le graphique de la figure 33 montre, en effet, une faible sensibilité des mouches *Glossina palpalis gambiensis* au facteur âge ; leur mortalité reste constante entre les mouches ténérales et les mouches non ténérales. Cependant, les mouches *Glossina morsitans morsitans* présentent une grande augmentation de la mortalité avec l'âge. Ce résultat est à nuancer car, ici, on observe des résultats toutes concentrations confondues : en effet les mouches non ténérales ont une mortalité bien plus élevée que celle des ténérales et ce quelle que soit la concentration étudiée, même pour le sang mélangé au propylène glycol seul.

Figure 34 :
Effets de la concentration en moxidectine et de l'espèce des glossines sur leur mortalité



Le graphique de la figure 34 ne révèle pas de différence majeure entre les deux espèces. Chacune montre une mortalité croissante avec les concentrations croissantes en moxidectine dans le sang médicamenteux.

1.2. LA FONCTION DE REPRODUCTION DES MOUCHES :

Les données recueillies dans cette partie ne sont pas toujours suffisantes pour être exploitées. Ceci est essentiellement dû à la durée de l'expérimentation bien trop courte pour l'observation d'effets de certains paramètres relatifs à la fonction de reproduction des glossines. En effet, nous avons vu précédemment que les glossines déposent une larve III tous les 10 jours, cette larve III se transforme en pupes très vite (en quelques heures), cette pupes reste enfouie sous terre pendant environ un mois avant de donner une jeune mouche ténérale. Ainsi, pour la fonction de reproduction les seuls paramètres pris en compte ont été le nombre moyen de pupes produites par mouche sur un mois et le poids moyen d'une pupes, les autres paramètres seront rapidement évoqués à la fin de ce chapitre.

1.2.1. Nombre moyen de pupes par glossine sur un mois :

Nous avons relevé ici, pendant un mois, le nombre de pupes déposées par lot de glossines. Ce résultat fut ensuite transformé en "nombre de pupes par mouche". Ce choix fut motivé par les mêmes raisons que pour la mortalité, soient l'hétérogénéité des effectifs de chaque lot et la volonté de vouloir les comparer entre eux et dans le temps.

Figure 35 :
Nombre moyen de pupes par glossine en fonction du temps et des concentrations en moxidectine des repas médicamenteux pour les mouches ténérales *Glossina morsitans morsitans*

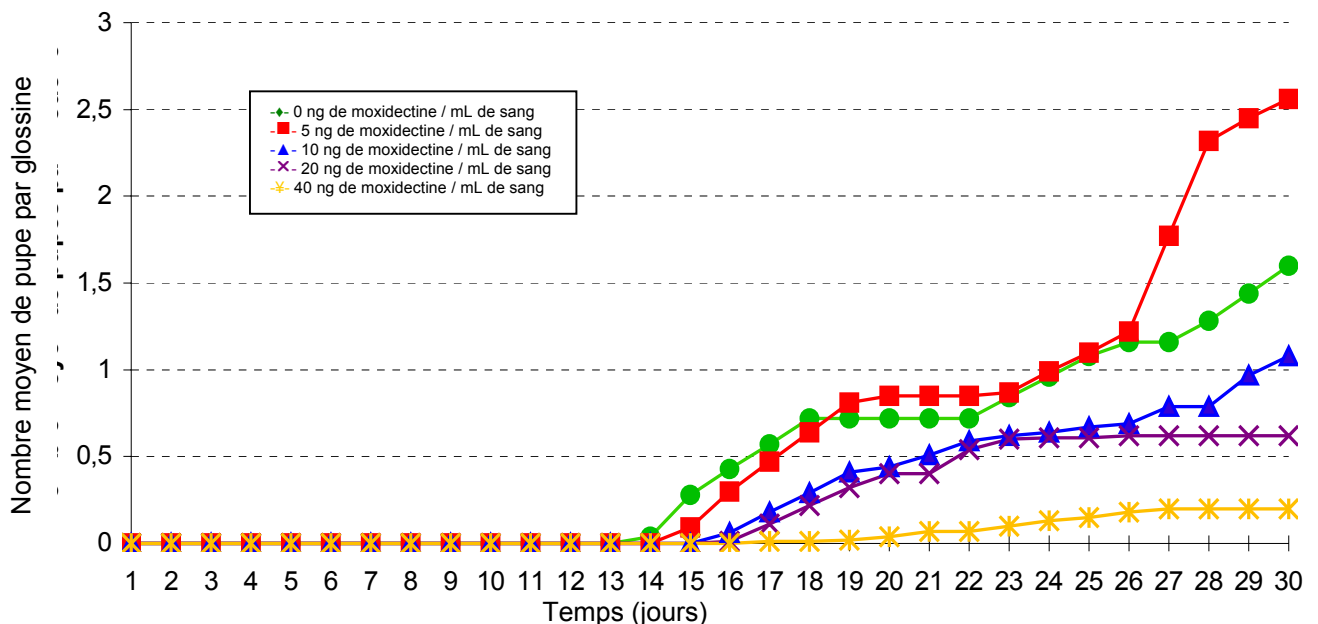


Figure 36 :

Nombre moyen de pupes par glossine en fonction du temps et des concentrations en moxidectine des repas médicamenteux pour les mouches ténérales *Glossina palpalis gambiensis*

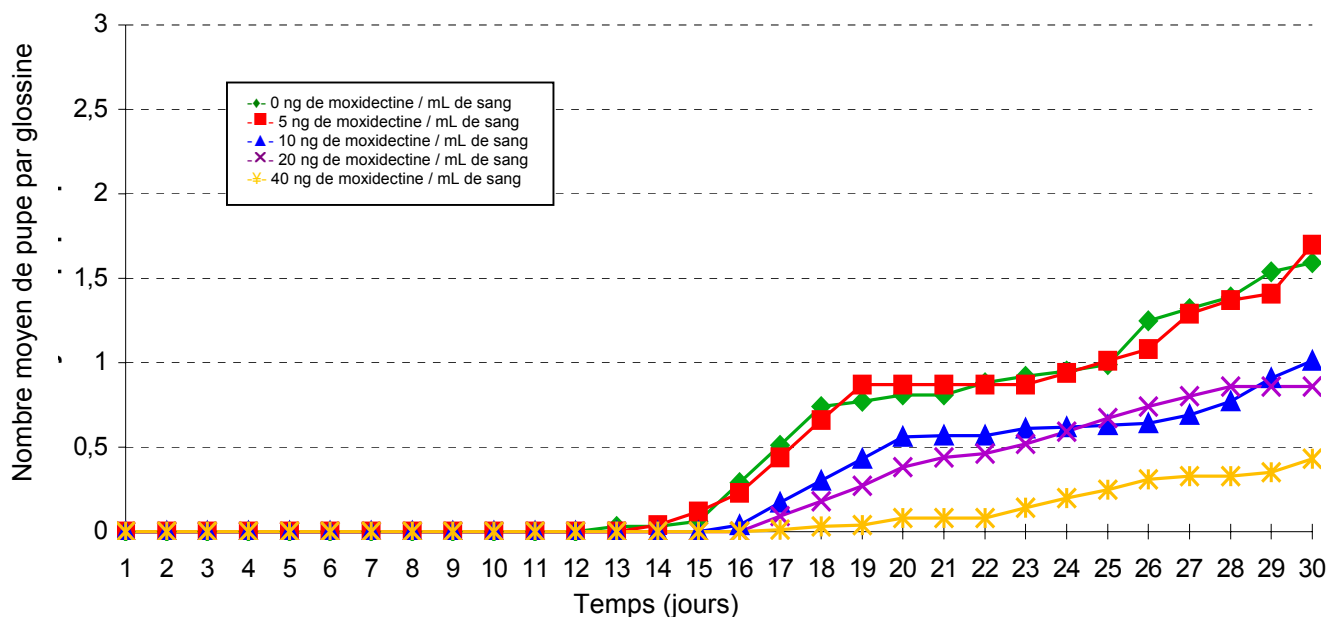


Figure 37 :

Nombre moyen de pupes par glossine en fonction du temps et des concentrations en moxidectine des repas médicamenteux pour les mouches non ténérales *Glossina morsitans morsitans*

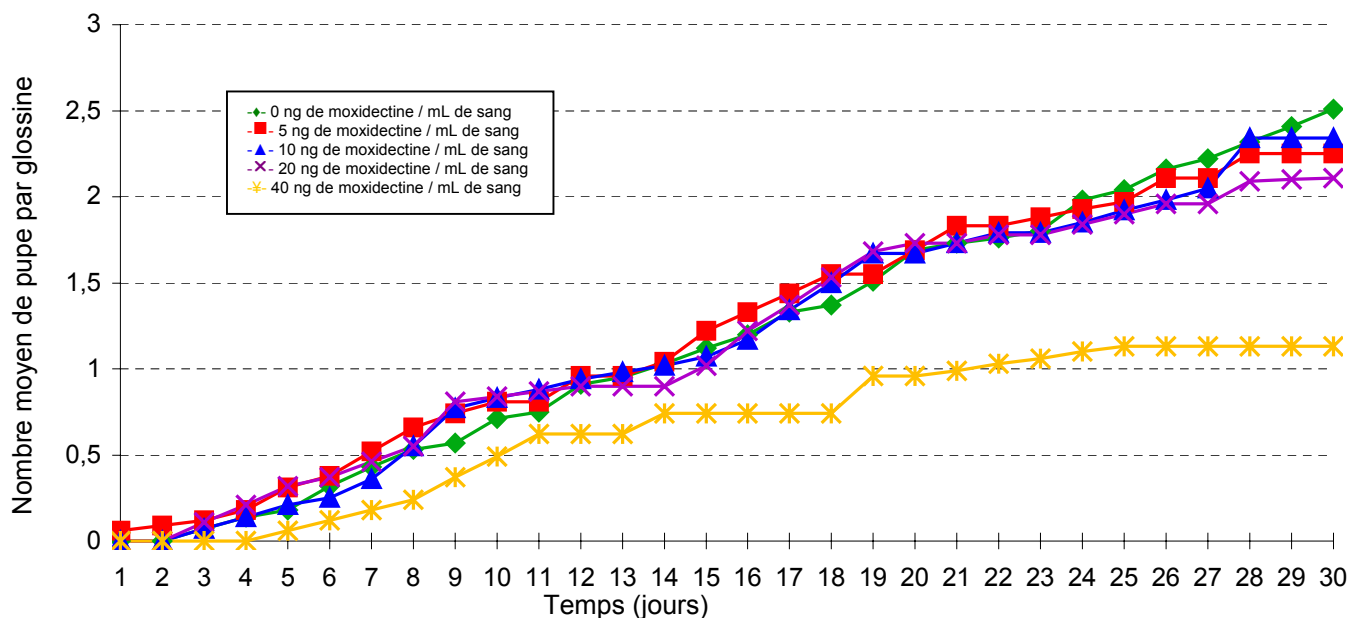
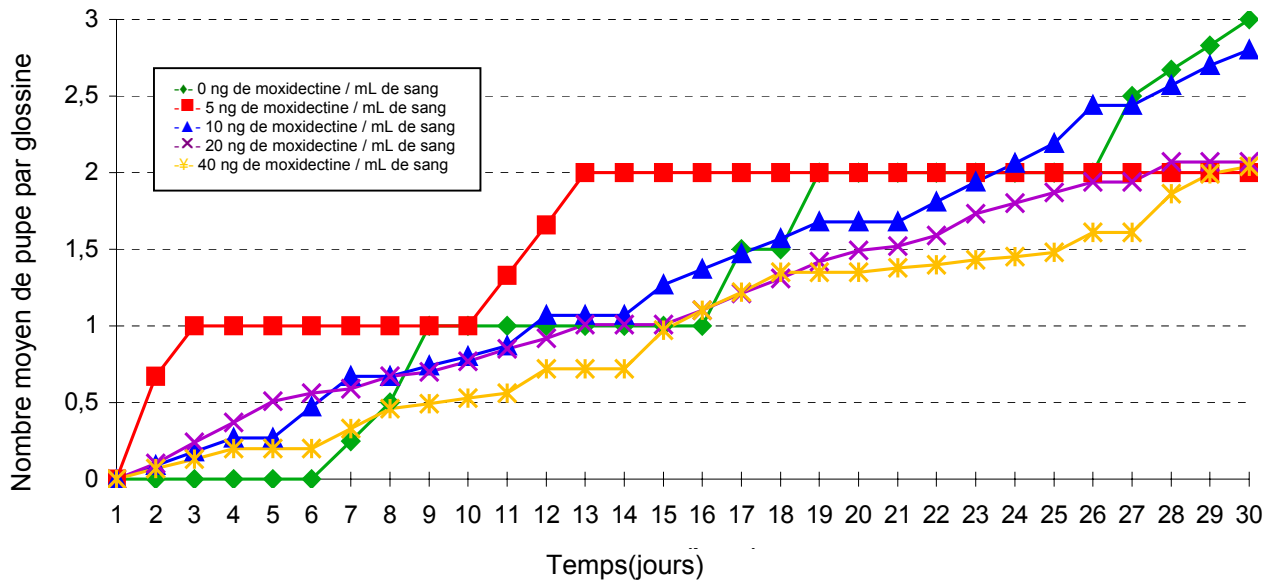


Figure 38 :

Nombre moyen de pupes par glossine en fonction du temps et des concentrations en moxidectine des repas médicamenteux pour les mouches non ténérales *Glossina palpalis gambiensis*



La variable réponse « nombre moyen de pupes par glossine » suit une loi stochastique, aussi l'étude de ce modèle étant très compliqué, il n'a pas été développé.

Cependant, les graphiques des figures 35, 36, 37 et 38, obtenus à partir des données expérimentales, nous permettent d'émettre plusieurs hypothèses :

- les mouches ténérales sont plus sensibles que les mouches non ténérales et l'on observe notamment, pour les mouches ténérales, un retard de la première larviposition croissant avec les concentrations et ce quelle que soit l'espèce.

- les concentrations en moxidectine, surtout les plus fortes (20ng/mL et 40ng/mL), freinent la larviposition des glossines par rapport à des concentrations nulles ou très faibles (5ng/mL), ces deux dernières montrent des résultats relativement similaires.

1.2.2. Poids moyen d'une pupé :

cf. Annexe 8.

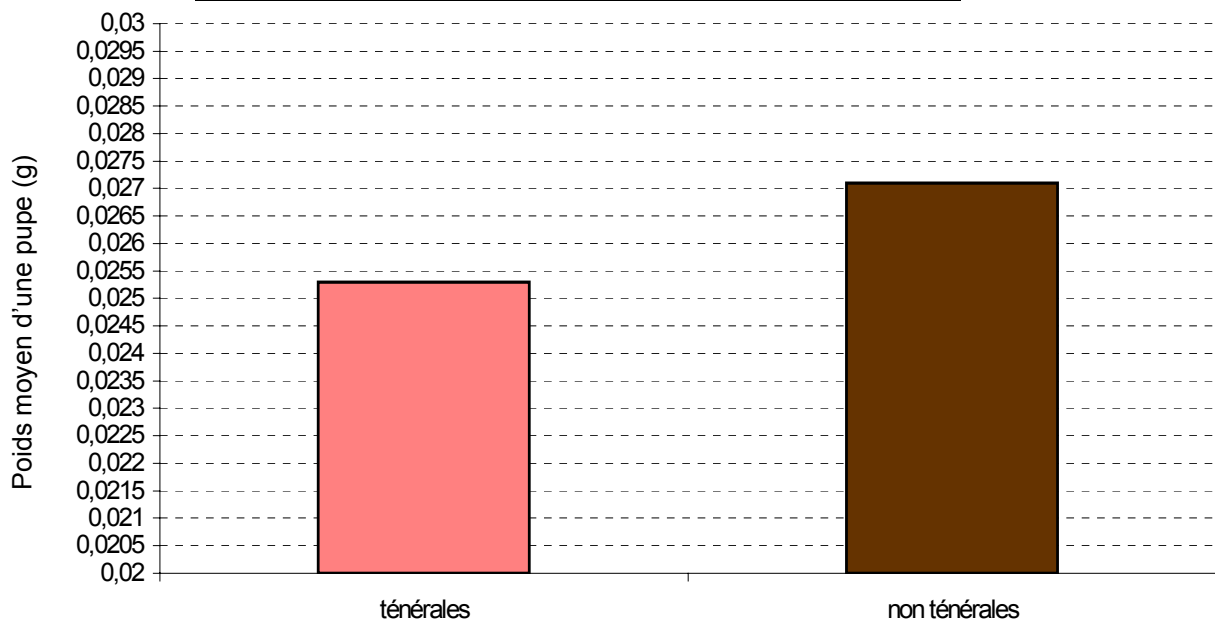
Les données sur le poids moyen des pupes, reflets de la viabilité des futurs imagos, montrent des variations. Le tableau 15 détaille l'analyse statistique de la variable réponse « poids moyen d'une pupé » et permettra de considérer si tel ou tel facteur ou interaction entre facteurs a un effet significatif statistiquement sur cette variable réponse.

Tableau 15 :
Table d'analyse de variance du poids moyen d'une pupe

source	ddl	F	p	
E	1	2,378	0,124	Avec E : espèce A : âge S : sexe C : concentration T : temps
A	1	31,014	0	
C	1	25,63	0	
T	1	4,628	0,032	
A*E	1	1,467	0,227	
C*E	1	1,055	0,305	
C*A	1	3,409	0,066	
T*E	1	1,329	0,25	
T*C	1	11,656	0,001	
C*A*E	1	5,992	0,015	
T*C*E	1	0,960	0,328	Et ddl : degré de liberté F : déviance

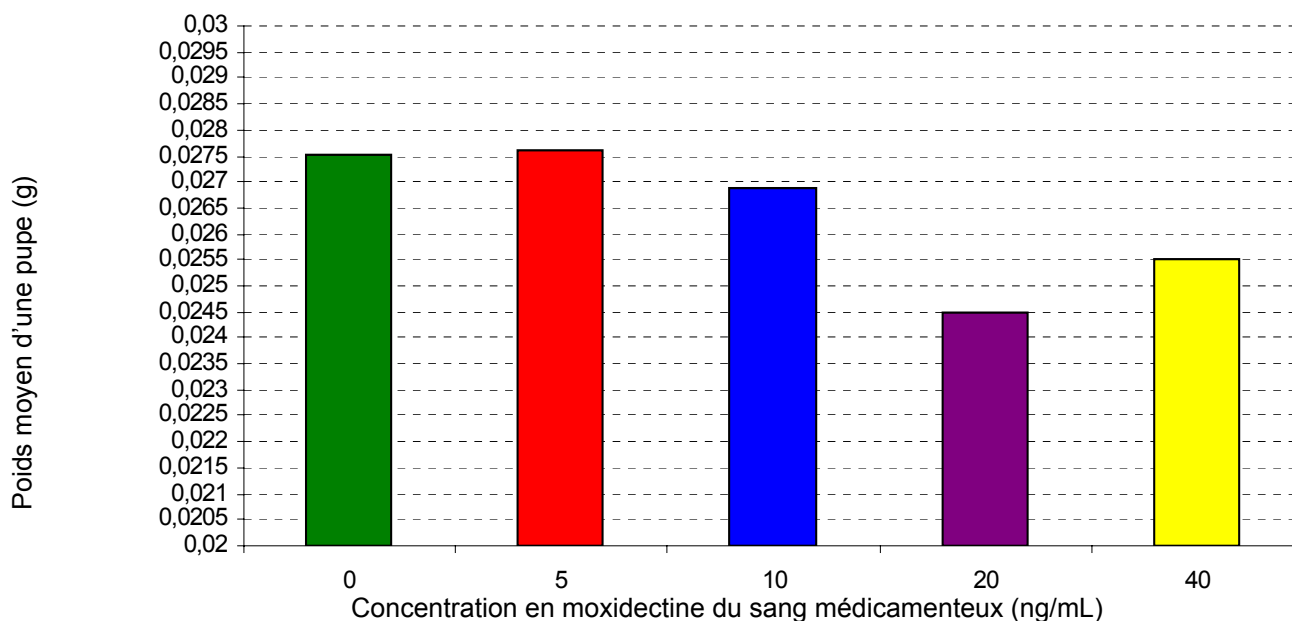
Avec $p = 0$, les effets des facteurs « âge de la glossine » et « concentration en moxidectine du repas médicamenteux » sont les effets les plus importants sur la variable réponse « poids moyen d'une pupe ».

Figure 39 :
Effets de l'âge des glossines sur le poids moyen d'une pupe



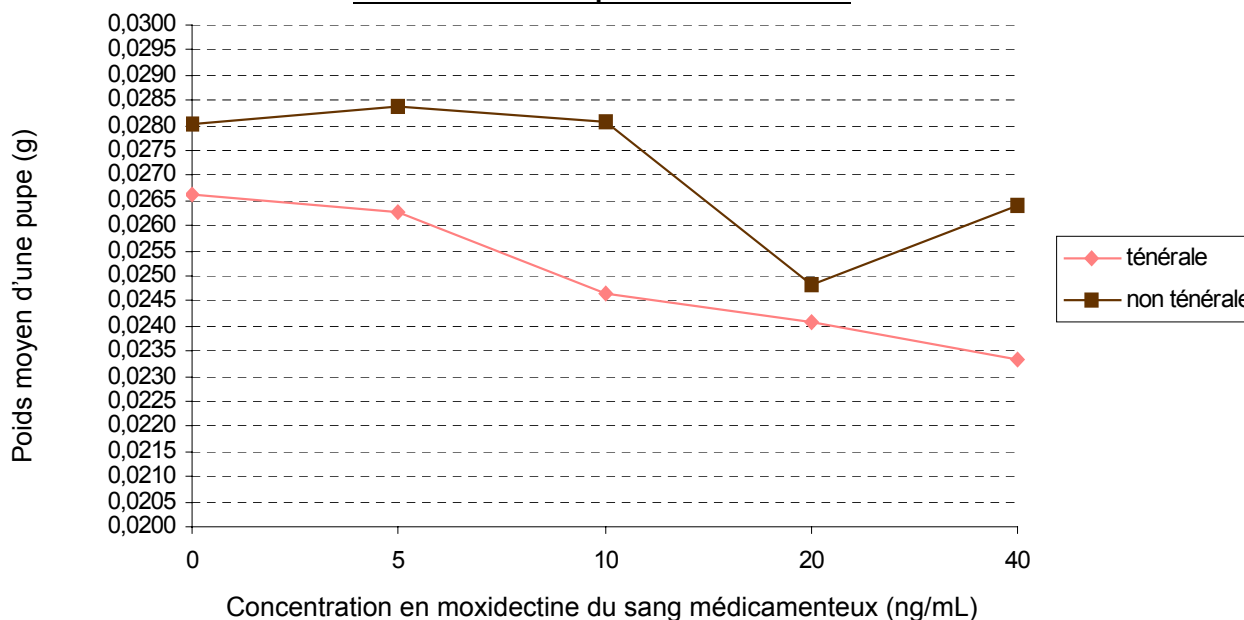
Le graphique de la figure 39 montre que les glossines ténérales toutes concentrations en moxidectine et toutes espèces confondues donnent des pupes de poids moyen inférieur aux non-ténérales.

Figure 40 :
Effets de la concentration en moxidectine du repas médicamenteux de la femelle sur le poids moyen d'une pupe



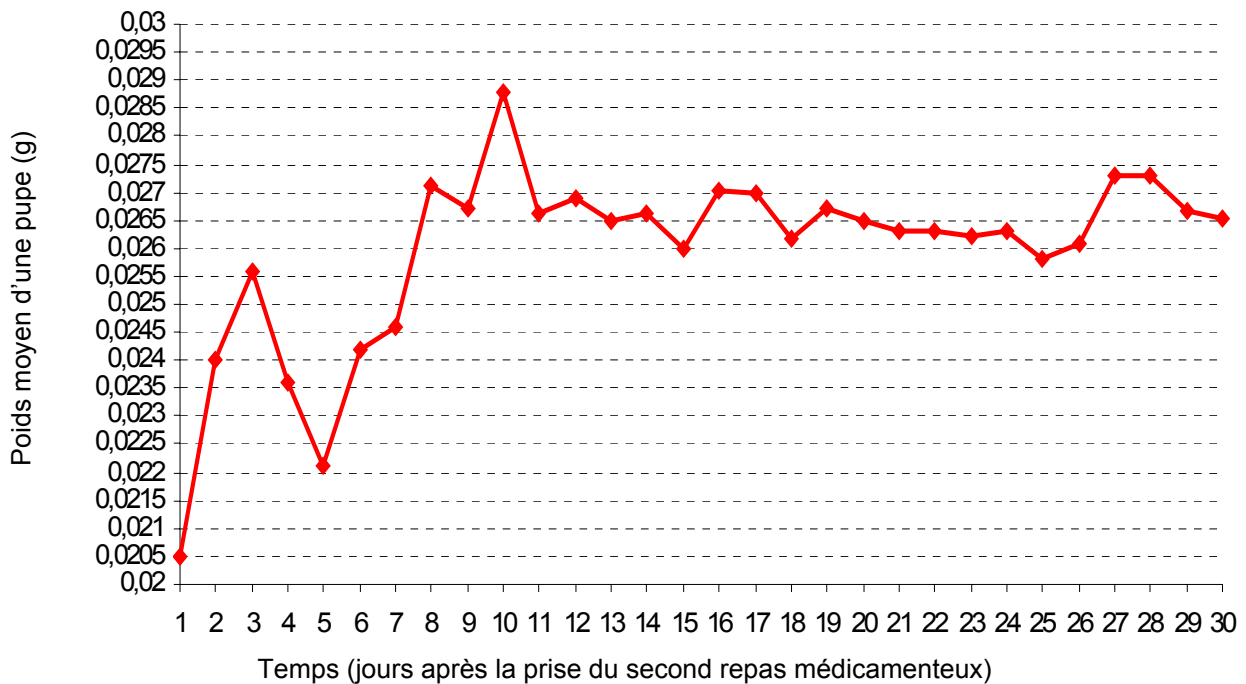
Le graphique de la figure 40 illustre la diminution globale du poids moyen d'une pupe issue de mouche se nourrissant de repas de plus en plus concentré en moxidectine. Ce résultat est observé toutes espèces et tous âges confondus.

Figure 41 :
Poids moyen d'une pupe en fonction de l'âge des glossines et de la concentration en moxidectine des repas médicamenteux



La figure 41 montre, tout d'abord, que toutes concentrations de moxidectine confondues, les pupes des mouches ténéales ont un poids plus faible que celles des mouches non ténéales. D'autre part, le poids des pupes diminue avec des concentrations en moxidectine croissante. Ceci est vrai pour les pupes issues de mouches ténéales ou non.

Figure 42 :
Poids moyen d'une puce en fonction du temps



La figure 42 retrace l'évolution jour après jour du poids moyen d'une puce après administration de deux repas médicamenteux aux glossines. Le poids moyen augmente progressivement avant d'atteindre un plateau vers le 7^{ème} jour. Ainsi, l'effet est maximal dans les 7 jours qui suivent le dernier repas, puis cet effet semble s'estomper.

1.2.3. Autres paramètres :

1.2.3.1. Nombre d'avortons :

Tableau 16 :
Nombre d'avortons pour une mouche au bout d'un mois d'observation après deux repas médicamenteux

	Glossines ténérales		Glossines non ténérales		total
	RH	PG	RH	PG	
0ng/mL	0	0,0882	0,0357	0	0,1249
5ng/mL	0,0175	0	0	0,3333	0,3508
10ng/mL	0,0109	0,0109	0,0345	0	0,0563
20ng/mL	0,0349	0	0,05	0,0238	0,0849
40ng/mL	0,0172	0	0,125	0,1	0,2422

Le faible nombre d'avortons relevé durant cette étude ne permet pas d'exploiter ces résultats. Cependant, il semble qu'il y ait une augmentation importante du nombre d'avortons chez les mouches non ténérales, quelle que soit leur espèce, ayant reçu deux repas médicamenteux à la concentration de 40 ng/mL en moxidectine.

1.2.3.2. Taux d'éclosion des pupes :

Les pupes récoltées au cours de l'étude ont éclos dans le délai de un mois avec une variabilité de quelques jours seulement.

1.2.3.3. Taux de viabilité des ténérales :

Toutes les pupes qui ont éclos ont donné, sans exception, des glossines viables. Ceci fut observé sur 255 pupes des deux espèces étudiées et issues de mouches, ténérales ou non, ayant reçu deux repas de sang médicamenteux ou mélangés au propylène glycol.

2. RESULTATS QUALITATIFS :

Des modifications du comportement des mouches ainsi que des troubles dans la digestion ont été observés durant le mois d'expérimentation.

2.1. MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT DES MOUCHES :

Dès la concentration de 10ng/mL, les premiers troubles de comportement apparaissent.

En effet, lorsque l'on prend une cage entre les mains, les glossines restent habituellement agrippées aux parois de la cage. Or, lors de manipulations similaires sur des mouches ayant ingéré du sang médicamenteux, certaines mouches tombent au fond de leur cage et restent sur le dos en bougeant les pattes. Ce phénomène dure quelques secondes avant que les mouches ne se remettent sur leurs pattes.

A 10ng/mL, une glossine sur deux montre des troubles de cet ordre avec des degrés divers : cela va d'un "atterrissage" sur le côté avec un rééquilibrage presque immédiat, à la chute de la mouche sur le dos à partir des parois de la cage, la mouche reste inerte, comme morte, pendant un temps variable.

2.2. TROUBLES DANS LA DIGESTION DES MOUCHES :

Avec les concentrations 20ng/mL et 40ng/mL, apparaissent des troubles relatifs à la digestion des mouches. Les mouches présentent un abdomen qui reste rouge pendant un temps bien plus long qu'à la normale, c'est pourquoi, nous pensons à des troubles digestifs.

Par exemple, 4 à 6 jours après les deux repas médicamenteux à la concentration de 20ng/mL pris à 48h d'intervalle, 10 mouches *Glossina morsitans morsitans* sur un lot de 66, soit 15,2% des glossines, n'ont pas digéré leur repas pris sur lapin la veille.

Pour les glossines traitées avec deux repas de sang à la concentration de 40ng/mL à 48h d'intervalle, 100% des mouches (étude faite avec 156 glossines des deux espèces) n'ont pas digéré leur repas 24h après. Comme les mouches sont déposées sur oreilles de lapin tous les jours, il nous est difficile de savoir si les mouches ont mangé ou non. En effet, les abdomens de glossines restent rouges du sang de la veille, nous ne pouvons donc pas savoir avec ce protocole si ces problèmes de digestion durent plus de 24h.

Chapitre 3 : DISCUSSION

1. DISCUSSION DES RESULTATS :

Les mesures de mortalité, du nombre et du poids des pupes ont été réalisées chaque jour pendant environ deux mois. L'étude n'a pas pu être commencée en même temps pour toutes les concentrations de moxidectine pour des raisons de disponibilité de mouches, de membranes et de temps.

Ainsi, l'expérimentation se déroula en plusieurs étapes :

- semaine 1 :

- nourrissage sur membrane avec du sang médicamenteux à la concentration en moxidectine de 5ng/mL,
- nourrissage sur membrane avec du sang mélangé au propylène glycol (lot témoin).

- semaine 2 :

- nourrissage sur membrane avec du sang médicamenteux à la concentration en moxidectine de 10ng/mL,
- nourrissage sur membrane avec du sang mélangé au propylène glycol (lot témoin).
- nourrissage sur lapin des lots de la semaine 1.

- semaine 3 :

- nourrissage sur membrane avec du sang médicamenteux à la concentration en moxidectine de 20ng/mL,
- nourrissage sur lapin des lots des semaines 1 et 2.

- semaine 4 :

- nourrissage sur membrane avec du sang médicamenteux à la concentration en moxidectine de 40ng/mL,
- nourrissage sur lapin des lots des semaines 1, 2 et 3.

C'est pourquoi, les résultats connaissent certaines variations (cf. graphiques de la mortalité des mouches en fonction de leur sexe), nous avons travaillé avec des lots d'éclosions différents, dans des conditions expérimentales non identiques d'un lot à un autre puisque espacées dans le temps.

1.1. MORTALITE :

Les glossines élevées en insectarium vivent dans des conditions optimales de température, d'hygrométrie relative, de nutrition (elles sont nourries 5 à 6 fois par semaine alors que dans la nature le nombre de repas hebdomadaires est plus proche de 2 [117]) et de sécurité (il n'y a pas de prédateurs dans un insectarium !). De plus, les mouches n'ont aucun effort à fournir pour rechercher un hôte. Ainsi, des mouches peuvent très bien être affectées par le produit, mais elles survivront grâce à ces conditions optimales. Dans la nature, ces glossines n'auraient peut-être pas survécues [28] et le taux de mortalité serait donc bien supérieur à celui observé dans l'insectarium.

1.1.1. Effets des concentrations en moxidectine du sang médicamenteux :

De nombreuses études de l'effet de l'ivermectine sur les glossines ont montré les effets de cette avermectine sur la mortalité des mouches [32], [61], [117]. Cependant, ces études ont été faites avec des concentrations entre 5 et 50 fois supérieures à la concentration plasmatique obtenue après administration à la posologie recommandée. Van den Abbeele et al., 1988, ont montré que le traitement des mouches avec 2 fois la posologie d'ivermectine n'a pas d'effet sur la mortalité de *Glossina palpalis palpalis* [113].

La moxidectine est plus lipophile que l'ivermectine. Par ailleurs, des effets de la moxidectine sur la mortalité ont été observés à des concentrations plasmatiques proches de celle issu d'un traitement usuel chez un bovin (10ng/mL). Dès lors, on peut se demander si le produit n'est pas stocké dans les corps gras des mouches et relargué ensuite dans son organisme. Cette hypothèse a déjà été émise dans d'autres études [61].

1.1.2. Variations de la mortalité en fonction du sexe des glossines :

Dans les conditions normales d'élevage, les mâles semblent plus sensibles que les femelles et ont une espérance de vie plus courte. On retrouve, en effet, ce type d'observation dans d'autres publications à propos d'ivermectine testée sur *Glossina morsitans* [61] ou *Glossina tachinoides* [114]. Ces phénomènes sont expliqués par le fait que les femelles exportent et concentrent le produit dans l'appareil génital, la glande utérine et dans la larve. Ainsi, elles éliminent le produit plus facilement par la larve et sont ainsi beaucoup moins sensibles.

Nous avons donc axé notre recherche sur les femelles, moins sensibles que les mâles a priori et ayant un rôle déterminant dans le passage de la moxidectine dans les larves. Dans notre étude, nous ne trouvons cependant pas de différence entre mâles et femelles.

1.1.3. Variations de la mortalité en fonction de l'âge et de l'espèce des glossines :

Tout d'abord, dans une foyer trypanosomien, les mouches ténérales sont des mouches non infestantes. Un premier repas contaminant est, en effet, obligatoire pour rendre les mouches infestantes. Celles à caractère infestant possible sont donc les mouches non ténérales. Il est alors intéressant de constater que ce sont bien ces mouches non ténérales qui sont les plus sensibles à la moxidectine.

Les quinze premiers jours suivant l'éclosion correspondent à la période critique pour les mouches ténérales, c'est une phase d'adaptation [117]. Pendant cette période on note une mortalité plus élevée dans tous les insectariums, qui se stabilise ensuite.

Pour le moment, seul le facteur « âge » corrélé au facteur « espèces » a montré des effets.

Par rapport aux résultats observés toutes concentrations en moxidectine confondues, on peut se demander si la mortalité n'est pas corrélée à la quantité de corps gras présents dans les mouches. En effet, la quantité de corps gras est plus importante chez les mouches non ténérales par rapport aux ténérales et chez les espèces de savanes (*Glossina morsitans morsitans*) par rapport aux espèces de galeries forestières (*Glossina palpalis gambiensis*). Or, pour les mouches non ténérales, *Glossina morsitans morsitans* semble plus sensible à la moxidectine que *Glossina palpalis gambiensis*, c'est un résultat que l'on retrouve dans la littérature [114]. Les produits lipophiles se fixent donc plus dans l'espèce *Glossina morsitans morsitans*.

1.2. REPRODUCTION DES MOUCHES :

La fonction de reproduction connaît également des modifications suite à la prise de repas sanguins mélangés à la moxidectine. D'après les études menées avec l'ivermectine, des effets sont observés sur la fonction de reproduction à des concentrations bien plus faibles que pour la mortalité. Cette fonction serait donc une des premières perturbées par les endectocides [61], [113], [114]. L'ivermectine, lipophile, est transportée des corps gras jusque dans la larve par l'intermédiaire de la glande lactifère. Avec l'ivermectine, les perturbations semblent être plus marquées sur les mouches non ténérales de l'espèce *Glossina palpalis palpalis* [113].

1.2.1. Nombre moyen de pupes par glossine sur un mois :

Le taux de larviposition des mouches traitées à la moxidectine est plus faible que celui des mouches témoins. Les mêmes observations avaient été faites avec l'ivermectine [61], [113], [114].

La première larve déposée par les mouches ténérales nourries sur sang médicamenteux est plus tardive de plusieurs jours que celle déposée par les mouches ténérales témoins. Ce retard est retrouvé dans les deux espèces.

1.2.2. Poids moyen d'une pupe :

Les pupes issues de mouches ayant reçu deux repas médicamenteux sont plus légères que celles des lots témoins. Ces observations ont été faites également avec l'ivermectine [61], [113], [114].

Dans cette étude, les mouches ténérales et non ténérales sont également sensibles. La sensibilité à la moxidectine semble surtout marquée dans la première semaine qui suit la prise des deux repas médicamenteux. En effet, après le 7^{ème} jour, le poids moyen d'une pupe en fonction du temps semble stationnaire aux alentours de 26,5 mg. Des mouches *Glossina morsitans morsitans*, nourries quotidiennement, produisent des pupes de 23-24 mg dans une autre étude [72]. Or, le poids des pupes est directement fonction des conditions micro-climatiques de l'élevage. La différence de poids des pupes entre les deux espèces n'est pas ici significative.

Ce poids moyen d'une pupe est très intéressant car il est corrélé avec l'espérance de vie de la future mouche ténérale. Plus la pupe est grosse, plus l'espérance de vie de la future mouche est grande. [117], [118]

1.2.3. Autres paramètres :

1.2.3.1. Nombre d'avortons :

Le taux d'avortement n'est pas exploitable dans cette étude. Il semblerait supérieur sur les mouches traitées avec de fortes concentrations en moxidectine. Cette observation a été faite également avec l'ivermectine [61], [113].

1.2.3.2. Taux d'éclosion des pupes :

Le taux d'émergence dans cette étude ne montre pas de différence significative entre les lots testées et les lots témoins. Il n' a donc pas d'effet sur la viabilité des mouches. Même avec les pupes de faible poids, l'effet de la moxidectine semble s'être estompé.

Sur des mouches *Glossina palpalis palpalis* testées avec de l'ivermectine, le taux d'émergence de ces mouches était de 90%, semblable au lot témoin [113].

Conclusion :

Les perturbations de la fonction de reproduction sont très importantes à prendre en compte pour des insectes tels que les glossines qui ont un potentiel de reproduction très faible. Si un seul des cycles larvaires est perturbé, cela aura un impact considérable sur les populations de glossines.

1.3. MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT DES MOUCHES :

Ces troubles du comportement sont tout à fait intéressants car ils peuvent, en perturbant les mouches, les rendre plus sensibles à leurs prédateurs.

Ces troubles ont déjà été observés avec l'ivermectine : certains parlent de troubles nerveux, d'autres de paralysie des muscles alaires puis locomoteurs [61], ou les deux [32]. En effet, le mécanisme d'action des endectocides reste sensiblement le même que ce soit une avermectine (ivermectine) ou une milbémycine (moxidectine).

Des études faites avec les pyréthrinoïdes ont également montré des incoordinations motrices et de rapides paralysies des glossines [28].

Sur le terrain, ces mouches tombent au sol, même pour un temps très court et deviennent les proies d'animaux insectivores, d'arthropodes entomophages ou les victimes des intempéries. Lors de cette étude au CIRAD, faite en laboratoire, la mortalité a donc été sous-évaluée car les troubles nerveux transitoires n'ont eu aucune conséquence sur ce facteur de mortalité, fautes de prédateurs ! [28]

1.4. TROUBLES DANS LA DIGESTION DES MOUCHES :

Ces troubles sont fréquemment évoqués ; les mots "ballonnés", "gonflés", "distendus" sont employés à propos de l'abdomen des mouches traitées. Nous pensons à la paralysie du muscle du jabot qui empêcherait la remontée du sang dans le tube digestif pour la digestion proprement dite, le sang resterait donc "prisonnier" du jabot.

D'après une étude où l'ivermectine est utilisée à forte concentration (30 fois la concentration plasmatique usuelle), les mouches semblent mourir de faim, mais les auteurs précisent bien que cela reste difficile à prouver.

2. PERSPECTIVES :

2.1. POUR LES CARACTERES QUANTITATIFS :

Dans un premier temps, il paraît important de recommencer le même type d'expérimentation pour se consacrer aux descendants : nous pourrions ainsi continuer les observations à partir de l'étude des éclosions, de la viabilité et de l'étude de la fonction de reproduction sur ces mouches F1. En effet, les effets de la moxidectine pourraient se concentrer sur la deuxième génération ; cette molécule n'en resterait pas moins intéressante.

Il faudrait aussi reprendre l'étude avec en parallèle un lot témoin sur lapin dans les mêmes conditions environnementales que les mouches traitées. Ceci devait être fait dans cette étude mais une « erreur » de communication entre les techniciens de laboratoire et moi-même a rendu ces lots témoins inexploitable.

Nous pourrions également recommencer cette étude avec des glossines infestées par des trypanosomes, car ce sont ces mouches-là qui sont à combattre ou au moins à réguler. Bien qu'une étude ait montrée que l'ivermectine n'avait aucun effet supplémentaire sur les mouches *Glossina palpalis palpalis* infestées par *Trypanosoma brucei brucei* [61] par rapport aux mouches de la même espèce non parasitées, il n'en est peut-être pas de même avec la moxidectine.

Enfin, il serait intéressant de passer à une étude des effets de la moxidectine sur les glossines *in vivo*. Les recherches faites pendant ce mois au CIRAD n'étaient de toute façon qu'une étude préliminaire à un travail *in vivo*.

2.2. POUR LES CARACTERES QUALITATIFS :

Il serait intéressant de pouvoir rendre quantitatifs ces caractères qualitatifs ! Pour cela, il faut pouvoir identifier chaque mouche afin de voir si c'est toujours la même qui présente les mêmes troubles ou si ce sont plusieurs mouches, qui à tour de rôle, pendant un bref instant, vont présenter ces signes. Ainsi, on peut déjà restreindre le nombre de mouches par cage (ici, la densité était parfois de 40 mouches par cage, il faut dire que sur cette étude nous travaillions avec 1490 glossines sans compter les mâles utilisés à l'accouplement des ténérales). On peut aussi, comme il est fait en Afrique pour l'étude des glossines en liberté, identifier chaque glossine à l'aide de points de couleur sur leur thorax [25]. Il s'agit de gouttes de peinture que l'on applique sur des repères anatomiques précis et ainsi avec 5 couleur et 5 repères anatomiques, on peut identifier un grand nombre de glossines.

La dissection des mouches nous permettrait de voir si les troubles de la digestion observés proviennent d'une paralysie du jabot ou de l'intestin ou encore de l'éclatement du jabot. Lors de cette dissection, nous pourrions aussi prélever différents organes pour connaître, après HPLC, les lieux de fixation préférentiels de la moxidectine. Les tissus et organes à prélever seraient les corps gras, l'utérus et la glande lactifère des femelles, les glandes salivaires, l'hémolymphe et le tissu nerveux.

En ce qui concerne les troubles dits « nerveux » des glossines, il aurait été intéressant de faire voler les glossines présentant ces troubles dans un tunnel de vol. En effet, on aurait peut-être reconnu alors les signes de paralysie des muscles alaires ou alors de simples troubles dans la coordination des mouvements des mouches sans atteinte des muscles.

Enfin, pour l'étude des troubles digestifs, nous aurions pu relever le nombre de déjections quotidiennes par lot de mouches afin de visualiser s'il y a un éventuel arrêt du transit digestif. Cette manipulation serait très aisée étant donné que les cages reposent sur un papier fin pour faciliter le nettoyage des ravieres, il suffirait de relever tous les jours ces papiers et de compter le nombre de déjections.

CONCLUSION

La moxidectine pourrait montrer une certaine efficacité dans la lutte contre les glossines. En effet, dans cette étude, des résultats intéressants ont été observés sur la mortalité et la fonction de reproduction des mouches.

Même à des concentrations faibles (5 à 10 ng/mL de sang, concentration plasmatique obtenue avec la moxidectine à la posologie usuelle), des augmentations de mortalité des mouches ont été observées et ce sans distinction de sexe, d'âge et d'espèce. A deux ou quatre fois la concentration plasmatique obtenue avec la moxidectine à la posologie usuelle (20 ou 40 ng/mL), on obtient plus de 40% de mortalité en un mois contre 18% chez les lots témoins.

Le nombre moyen de pupes par glossine diminue avec les concentrations croissantes de moxidectine. L'intervalle éclosion-première larviposition semble également être augmenté chez les femelles nourries sur sang médicamenteux à 20 ou 40 ng/mL en moxidectine. Aucune étude statistique n'a cependant été faite sur ces deux variables.

Le poids moyen d'une pupe issue d'une mouche traitée diminue notablement. Cette diminution est d'autant plus importante que les mouches sont traitées avec des concentrations fortes en moxidectine (20 ou 40 ng/mL). Néanmoins, dans cette étude, l'éclosion de ces pupes n'a montré aucune diminution par rapport aux lots témoins. Le comportement des jeunes ténéales n'a cependant pas été étudié ; sont-elles capables de survivre et de se reproduire ?

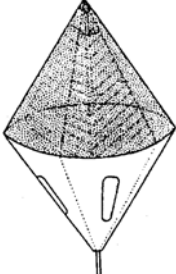
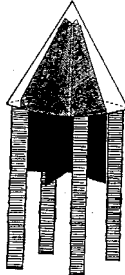
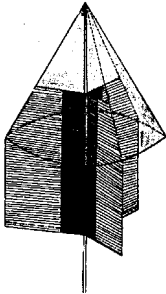
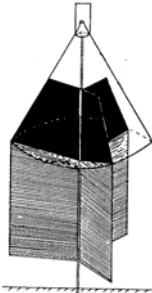
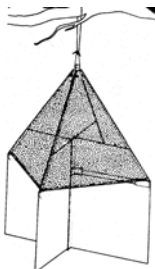
Enfin, des modifications du comportement lors du vol et lors de la digestion des mouches ont été notés et présentent une intensité qui augmente avec les concentrations en moxidectine des repas médicamenteux. Ces modifications comportementales pourraient, en milieu naturel, accroître la mortalité.

Pour l'instant, la limite principale d'utilisation des endectocides en Afrique est leur coût élevé. A l'heure où les endectocides commencent à être commercialisés sous forme générique, et où la moxidectine va prochainement exister sous forme longue action, cette méthode de lutte contre les glossines reste très intéressante et mérite d'être approfondie.

ANNEXES

ANNEXE 1

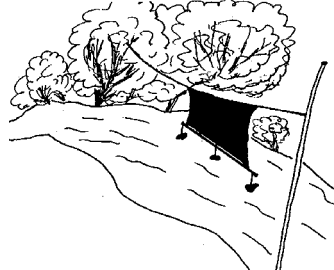

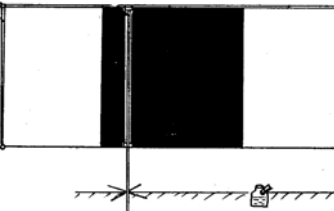
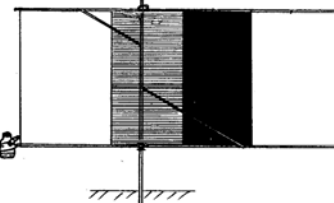
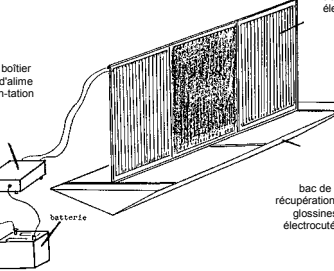
Principaux pièges utilisés dans la lutte contre les glossines en Afrique [25], [86]

Nom	Utilisation	Description	Schéma
<p>Piège biconique de CHALLIER-LAVEISSIERE (1974)</p> <p>Simple, léger, pliable (donc transportable), bon marché</p>	<p>Afrique de l'Est : <i>G. pallidipes</i></p> <p>Afrique de l'Ouest : <i>G. tachinoides</i> <i>G. p. gambiensis</i> <i>G. longipalpis</i> <i>G. m. submorsitans</i></p> <p>toutes les glossines du groupe <i>fusca</i></p>	<p>Axés sur 1 tige verticale et 1 cône de soutien, 2 cônes reliés à leur base (diamètre : 80 cm) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 en tulle - 1 en toile bleue, percée de 4 ouvertures elliptiques. <p>A l'intérieur, 2 écrans noirs verticaux se coupent en angle droit.</p>	
<p>Piège monoconique de LANCIEN (1981)</p>	<p>Afrique centrale : <i>G. p. palpalis</i> <i>G. f. quanzensis</i> <i>G. f. fuscipes</i></p>	<p>1 seul cône supérieur en matière transparente plastifiée (protection contre la pluie).</p> <p>Plusieurs bandes de tissu bleues et noires sont suspendues à ce cône.</p>	
<p>Piège monoconique « Vavoua » de LAVEISSIERE</p>	<p>En période sèche, efficacité supérieure à celle du piège biconique pour :</p> <p><i>G. tachinoides</i> <i>G. m. submorsitans</i></p>	<p>Axé sur 1 tige verticale, sous 1 cône en tulle, 3 écrans en étoile :</p> <ul style="list-style-type: none"> - partie centrale : noire - partie extérieure (2 fois plus grande) : bleue <p>Des baguettes enfilées dans des ourlets sur les écrans assurent leur rigidité.</p>	
<p>Piège monoconique de MEROT (1987)</p>	<p>Par rapport au piège :</p> <ul style="list-style-type: none"> - biconique, efficacité en période sèche, supérieure pour : <i>G. tachinoides</i> <i>G. m. submorsitans</i> - Vavoua, efficacité : * supérieure pour <i>G. m. submorsitans</i> * identique pour <i>G. tachinoides</i> 	<p>Axé sur 1 tige verticale, sous 1 cône en tulle, 3 écrans en étoile :</p> <ul style="list-style-type: none"> - partie supérieure : noire - partie inférieure (2 plus importante) : bleue 	
<p>Piège pyramidal de GOUTEUX et LANCIEN (1986)</p>	<p>Espèces du groupe <i>palpalis</i></p>	<p>Fixés par des baguettes en bois, 2 écrans noirs et bleus se croisent en un angle droit. Le tout est coiffé d'1 pyramide en tulle.</p>	

Nom	Utilisation	Description	Schéma
Piège « alpha » de VALE (1981)	Espèces de savane	<p>1 prisme recouvert de tulle blanc avec dans sa partie supérieure 1 système de non-retour.</p> <p>Plusieurs pans de tissu noir s'abouchent sur des ouvertures triangulaires.</p> <p>Des attractifs olfactifs sont associés.</p>	
Piège mobile de VALE type R	<i>G. pallidipes</i> <i>G. m. morsitans</i>	<p>Sur 1 cadre métallique pivotant, 2 écrans perpendiculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 noir - 1 mi noir, mi tulle noir. <p>Le piège s'oriente en fonction du vent.</p> <p>En haut du piège, dans 1 ou 2 bouteilles, des substances odorantes attractives, diffusent dans le vent.</p>	
Piège cubique de FLINT (1983)	Par rapport au piège biconique, efficacité : - 10 fois plus importante pour <i>G. pallidipes</i> - 4 fois plus importante pour <i>G. m. morsitans</i>	<p>Sur 1 armature métallique, 1 cube (90 cm de côté) en tissu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - blanc : modèle F2 - bleu : modèle F3 <p>1 entrée sur le côté.</p> <p>L'intérieur est partiellement noir, 1 pyramide de tulle constitue 1 système de « non-retour »</p>	<p>Modèle</p>
Piège NG-2B de BRIGHTWELL (1987)	3 fois plus efficace que le piège biconique pour <i>G. pallidipes</i> .	<p>Maintenues par 3 piquets plantés dans le sol, 2 parois verticales en tissu bleu forment 1 V, 2 écrans noirs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 à l'extérieur au dessus de la porte d'entrée, - 1 à l'intérieur dans le fond. <p>1 cône en tulle et 1 sac de capture coiffe le tout.</p>	

ANNEXE 2

Principaux écrans utilisés dans la lutte contre les glossines en Afrique [25], [86]

Nom	Utilisation	Description	Schéma
Ecran de RUPP (1952)	G. f. martinii	Suspendu à des cordes au dessus d'1 rivière, 1 rectangle de tissu noir (50 cm sur 140 cm)	
Ecran de CHALLIER et GOUTEUX (1978) puis LAVEISSIERE (1981-1987) facile à fabriqué, bon marché	Efficacité inférieure à celle du piège biconique pour les espèces riveraines.	1 rectangle de tissu « bleu électrique » (90 cm sur 100 cm), parfois fendu par 2 ou 3 traits verticaux. Imprégné d'1 insecticide à effet brutal (pyréthri-noïdes).	 Ecran suspendu Ecran sur potence
Ecran de VALE (1983)	Au Zimbabwe, contre les glossines de savane, en y associant des produits odorants au sol ou fixés sur l'écran.	1 carré (70 cm de côté) de tissu noir entre 2 rectangles de tulle noir (50 cm sur 70 cm) imprégnés d'insecticide. 1 cadre métallique pivotant sur 1 axe vertical entoure le tout.	
Ecran de MEROT et FILLEDIER (1985)	Efficacité supérieure à celle de l'écran de Vale pour <i>G. m. submorsitans</i>	1 carré (70 cm de côté) de tissu moitié noir, moitié bleu, entre 2 rectangles de tulle noir (50 cm sur 70 cm) imprégnés d'insecticide. 1 cadre métallique pivotant sur 1 axe vertical entoure le tout.	
Treillis électriques de VALE (1969)	Ce sont des écrans d'interception fixes. Ils peuvent être portés à dos d'homme ou sur des véhicules.	Fils de cuivre fins, verticaux et horizontaux, espacés de 8 mm, tendus sur des cardes métalliques. Ils sont parcourus par 1 courant de 40000 v.	 boîtier d'alimentation batterie treillis électrisé bac de récupération des glossines électrocutées

ANNEXE 3

Les conditions d'élevage des glossines



Dans l'insectarium, les mouches sont élevées dans des cages faites de tiges métalliques inoxydables, pour les armatures, et de tulle, pour les parois.

Les cages sont entreposées sur des ravers métalliques et classées par espèces, par âge, par sexe. Ces ravers permettent de récupérer aisément les pupes et, nettoyés régulièrement, ils permettent d'éviter l'accumulation de déjections et ainsi de trop fortes concentrations en composés ammoniacaux.

Les ravers sont disposés par espèces sur des étagères métalliques. Ces étagères sont très simples, ce qui limite les endroits où les mouches, qui s'échappent, peuvent se cacher.

Dans chaque salle, sont présents un thermomètre et un hygromètre, souvent combinés en un seul appareil (cf. ci-dessous). Cet appareil relève continuellement la température et l'hygrométrie de la pièce. Ces données sont relevées hebdomadairement et permettent de faire d'éventuels liens entre des "accidents" atmosphériques et des perturbations de l'élevage.



Ci-contre est photographiée l'étagère sur laquelle les mouches de l'étude étaient élevées. Dans des ravieres individuelles, en verre, sont déposées les cages contenant les femelles. Les cages des mâles sont déposées dans de simples bacs en plastique.

Chaque cage est étiquetée, chaque ravier est identifié de la même façon que la cage de femelles correspondante. Les bacs et ravieres sont regroupés par âge et par concentration sur des étagères différentes.

Les cages de mouches ne quittaient l'étagère que pour le nourrissage sur membrane ou lapin, ou, régulièrement dans une journée, pour l'observation comportementale des mouches.

ANNEXE 4

Le nourrissage sur membrane

Deux à trois heures avant la manipulation, la plaque chauffante est branchée afin d'être à 38-39°C au moment du nourrissage.

Le contrôle de la température se fait par un thermostat et un thermomètre.



La membrane en silicone est stérilisée à 90°C pendant 100 minutes dans un autoclave.

La plaque alvéolée en aluminium est stérilisée à 180°C pendant 3 heures dans un four Pasteur.

La plaque alvéolée, encore enveloppée dans son papier, est déposée sur la plaque chauffante pour la maintenir à 38-39°C.



Les seringues qui vont contenir les sangs médicamenteux sont préparées suivant un protocole très strict. L'extrémité d'un flacon d'héparine (Héparine choay® 25000UI/5mL) est désinfectée avec un coton imbibé d'alcool à 90°C. A l'aide d'une petite aiguille, une infime quantité d'héparine est prélevée et répartie dans une seringue stérile de 20mL (4UI/mL suffisent), l'excédant est rejeté. On prélève le sang au niveau de la jugulaire d'une chèvre après avoir nettoyé la peau avec de l'alcool. Puis, on homogénéise le sang pour répartir la moxidectine dans les 20mL de sang.



Le mélange sang-héparine-moxidectine à la concentration voulue est étalé sur la plaque alvéolée de façon homogène afin de remplir toutes les alvéoles.



La membrane en silicone est lentement déposée sur la plaque alvéolée, de façon à éviter l'apparition de bulles d'air. Ces éventuelles bulles sont repoussées vers l'extérieur de la membrane à l'aide d'un coton propre.

Si, comme c'est le cas ici, plusieurs sangs médicamenteux, de chèvres ou de concentrations différentes, sont utilisés, il faut bien veiller à ce qu'ils ne se mélangent pas.

Les cages de glossines sont déposées sur la membrane, les lumières sont éteintes dans la salle et les couloirs avoisinants afin de maintenir les mouches dans l'obscurité.



Les cages sont retirées au bout d'environ 15 à 30 minutes.
Les mouches gorgées de sang sont triées de celles qui n'ont pas mangé à l'aide d'un tube à essai.



ANNEXE 5

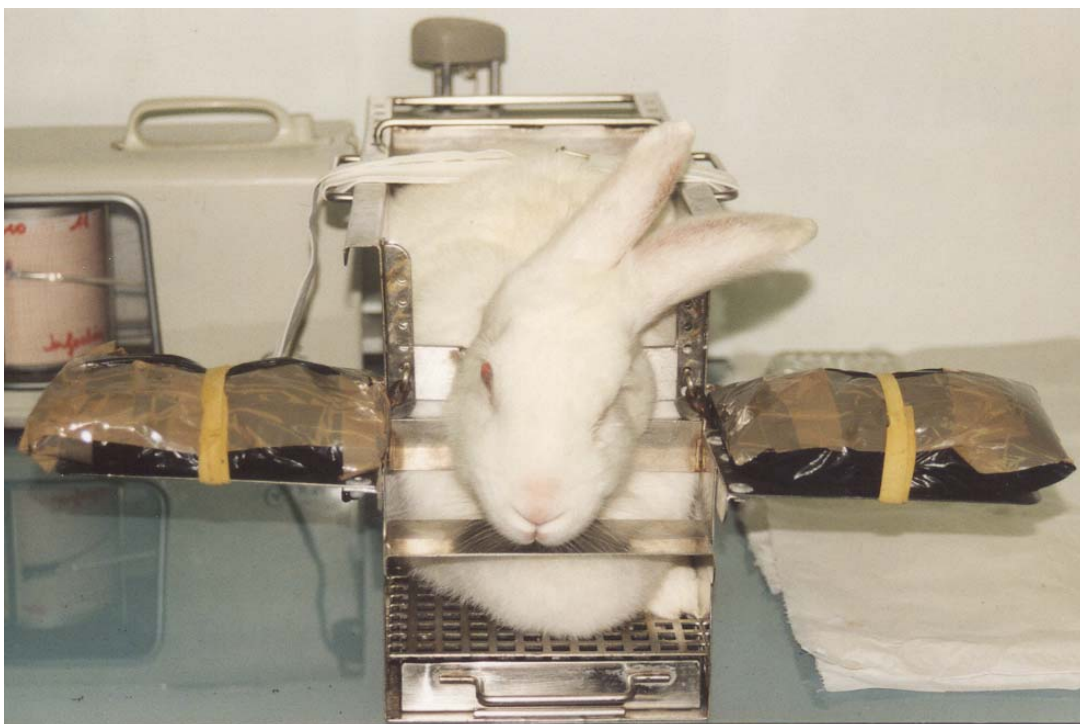
Le nourrissage sur lapin

Les lapins utilisés pour l'expérience, tous de race néo-zélandaise, sont mis à part des lapins utilisés pour le nourrissage des mouches de l'insectarium.

Ils sont tatoués, ce qui permet un suivi précis des lapins quant aux produits qu'ils ont reçus et c'est aussi ce qui nous a permis de noter sur un cahier de laboratoire, rempli quotidiennement, quel était le lapin utilisé.

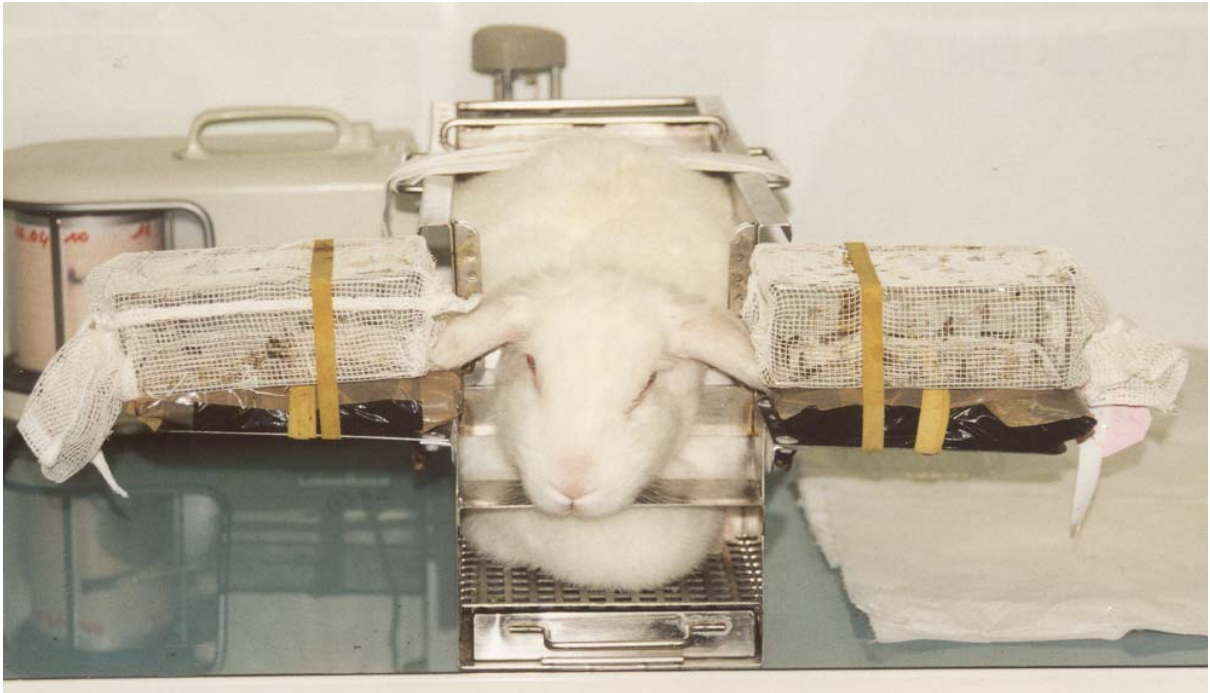


Le lapin est attaché dans une cage de contention. Sur des plateaux latéraux, des coussins sont fixés à l'aide d'élastiques.



Les oreilles du lapin sont aplaties sur les coussins et sur chaque oreille est plaquée une cage de glossines.

Le tout est maintenu par un élastique qui relie la cage de glossines au plateau latéral.



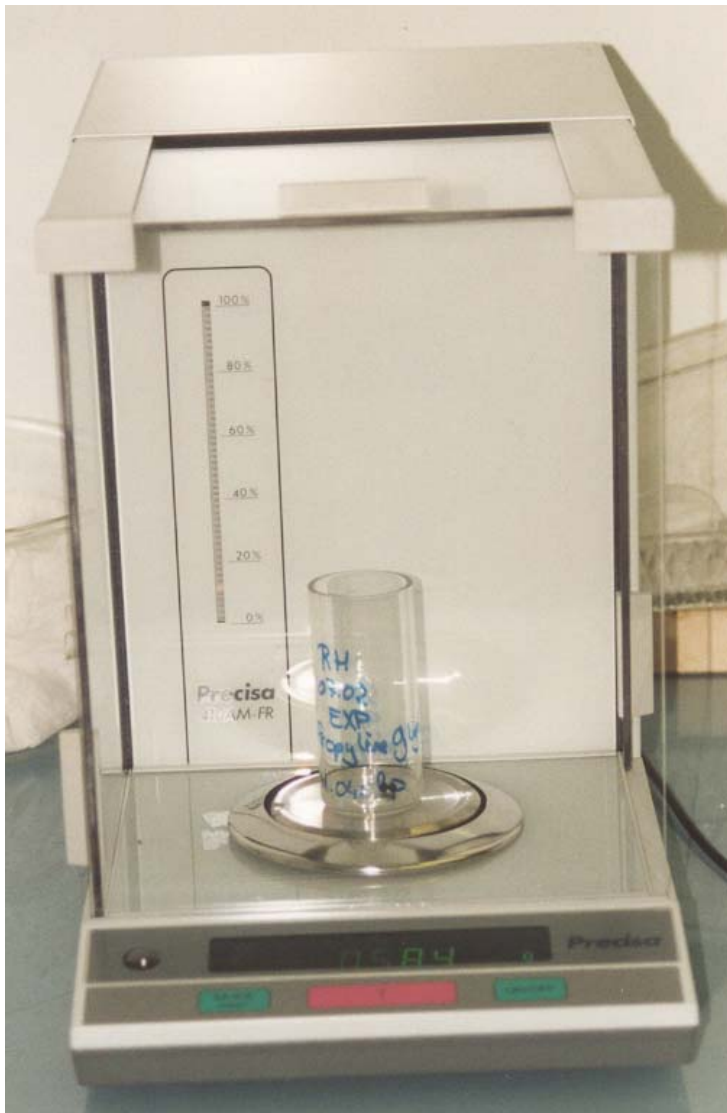
Les cages sont retirées au bout d'environ 5 minutes : les glossines « préfèrent » le sang de lapin au sang de chèvre, ainsi que la peau des oreilles de lapin à la membrane de silicone.

On vérifie que les mouches ont à peu près toutes mangé dans chaque cage.



ANNEXE 6

Les pupes

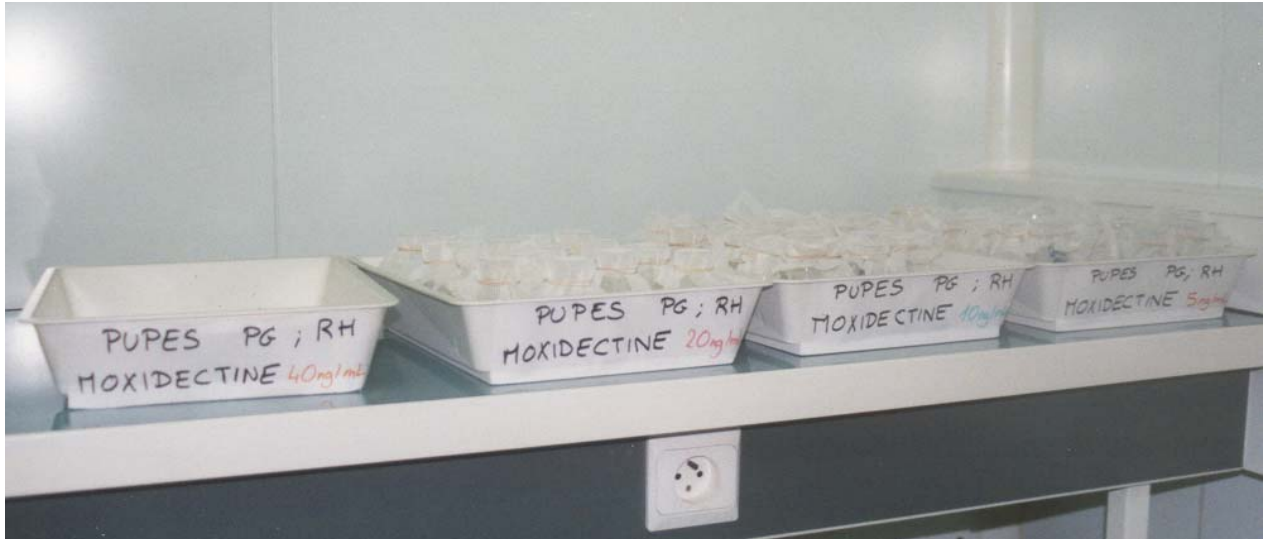


Quotidiennement, les pupes des mouches qui ont mangé deux repas de sang médicamenteux sont ramassées dans les ravers et déposées dans des borels. Ces borels sont identifiés avec le jour de ponte ainsi que toutes les caractéristiques des « glossines-mères » de ces pupes.

Les pupes sont ensuite rapidement pesées à l'aide d'une balance de précision.

Si on attendait trop avant de les peser, les pupes qui ne sont pas encore dans leurs conditions optimales d'hygrométrie et de température pourraient se déshydrater et l'analyse des pesées n'aurait plus aucune signification.

Les pupes sont entreposées dans le puparium de l'insectarium car c'est la seule salle qui dispose de conditions climatiques adaptées au stockage des pupes.
De plus, les échanges entre pupes de l'élevage et pupes de l'expérience sont nuls.



Dans ces borels, nous observons des glossines qui viennent juste d'éclore. Il s'agit de mouches de l'espèce *Glossina fuscipes fuscipes*, espèce qui s'élève très bien en insectarium mais qui ne fut pas utilisée dans cette étude.

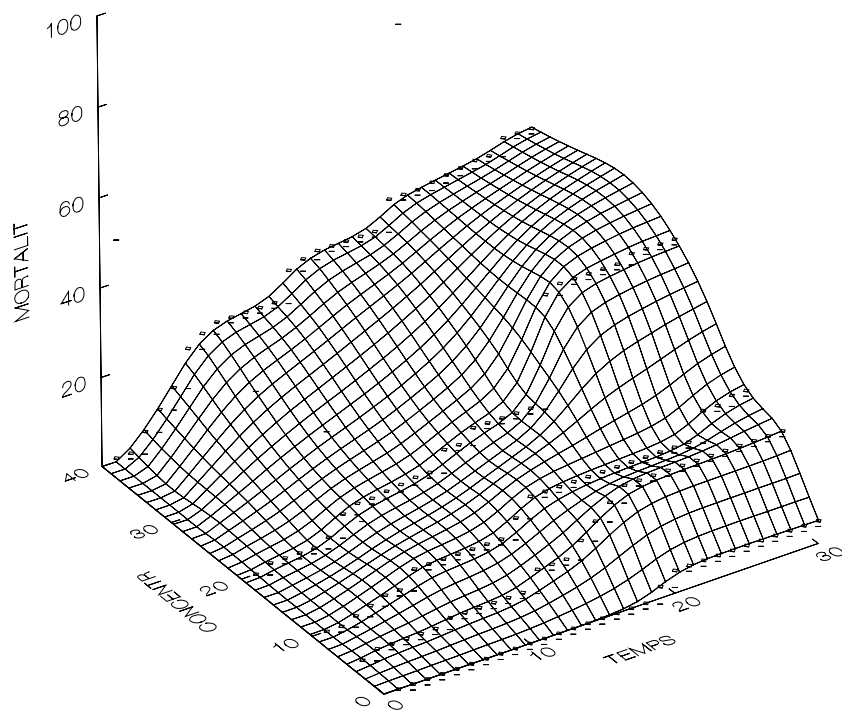
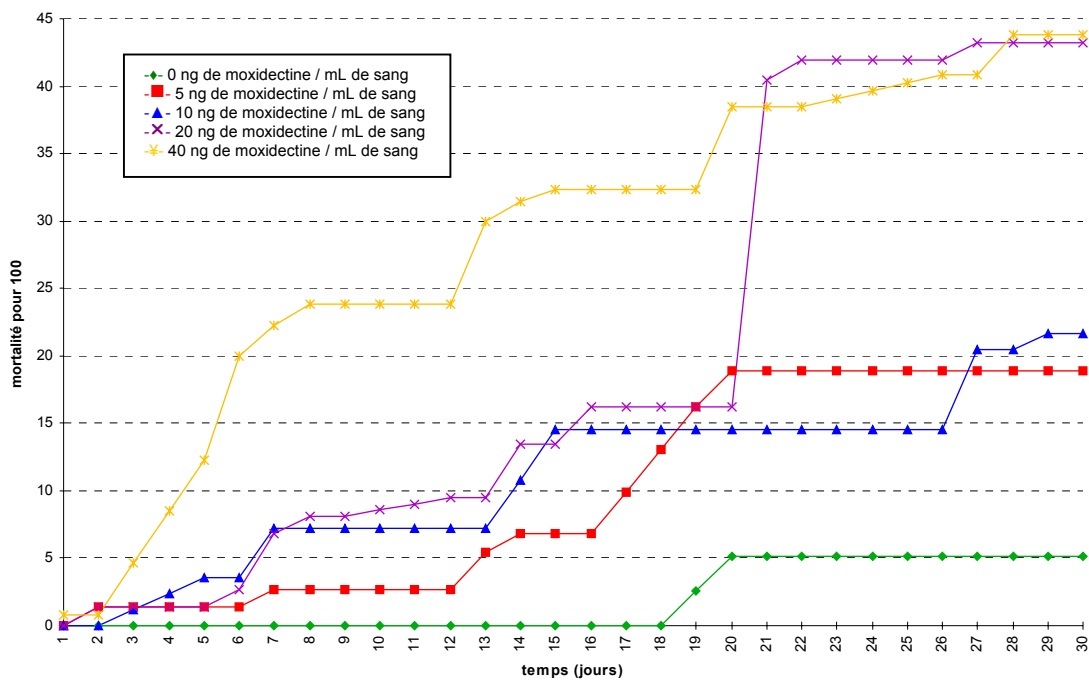
Les mouches ténérales ne restent pas, en condition normale, au fond du borel, elles remontent les parois du borel ou volent jusqu'au tulle.



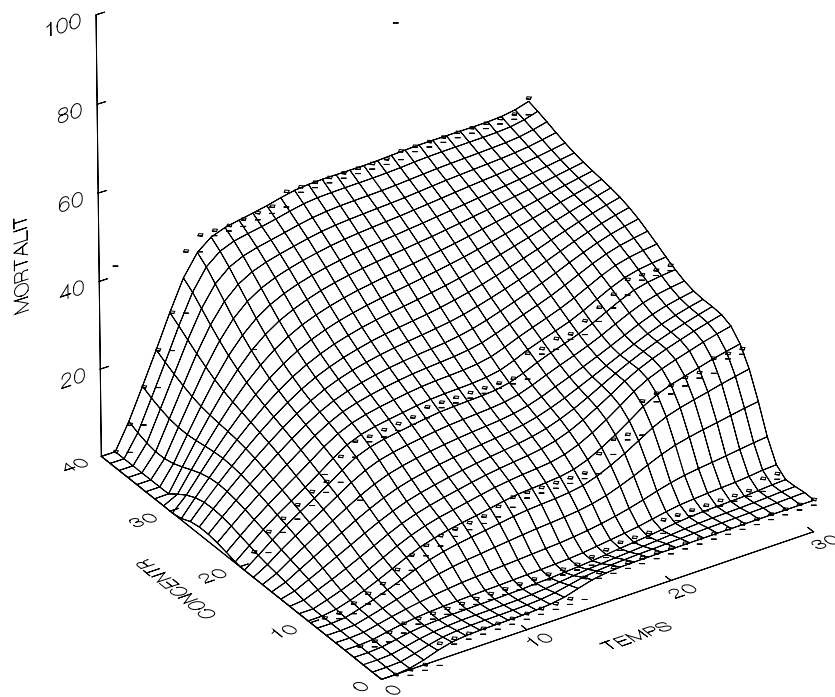
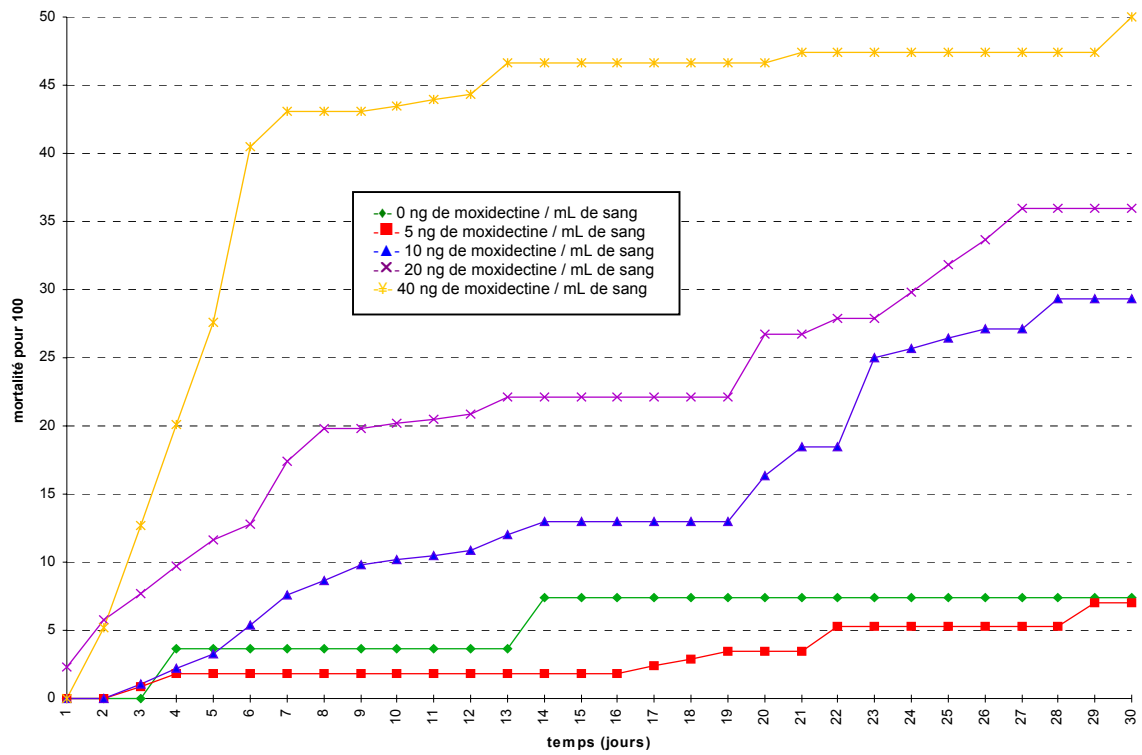
ANNEXE 7

Résultats expérimentaux sur la mortalité des glossines

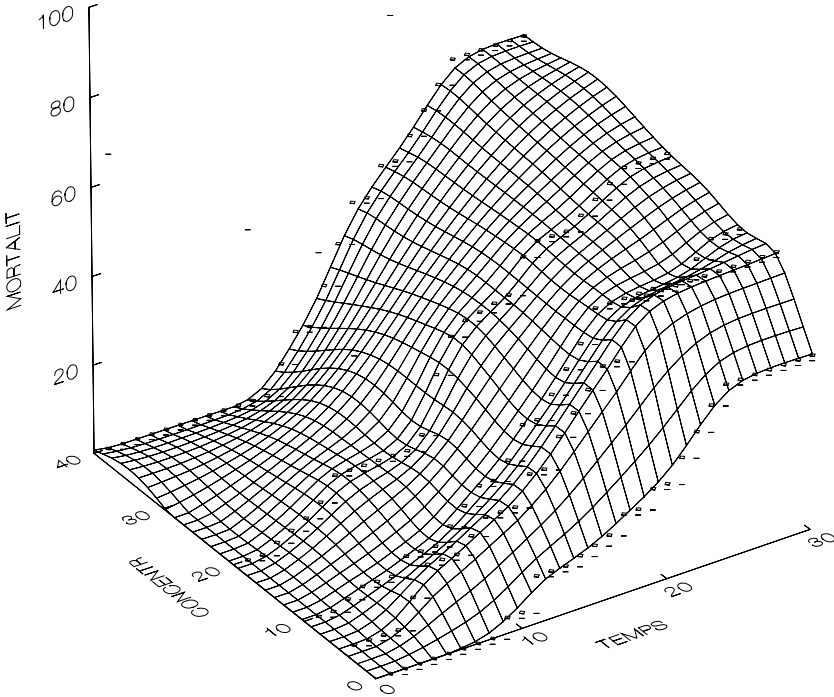
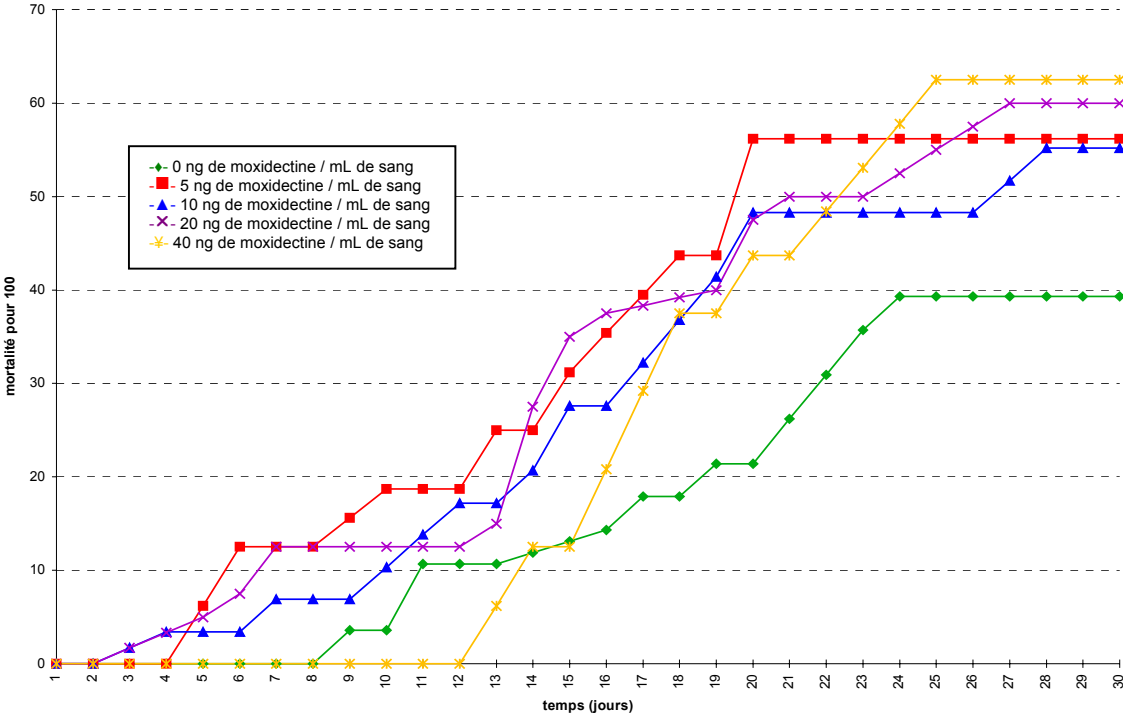
Mouches *Glossina morsitans morsitans* ténérales mâles



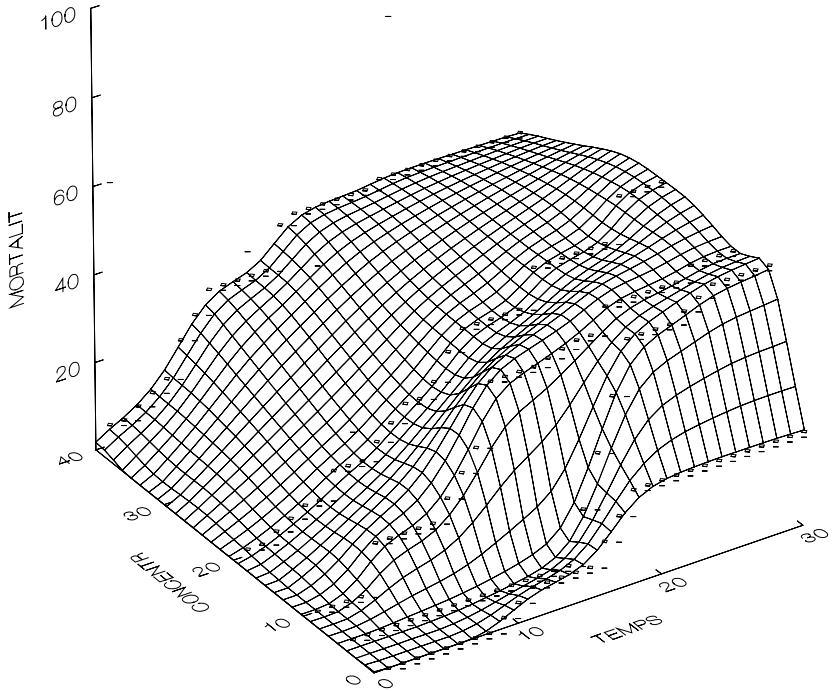
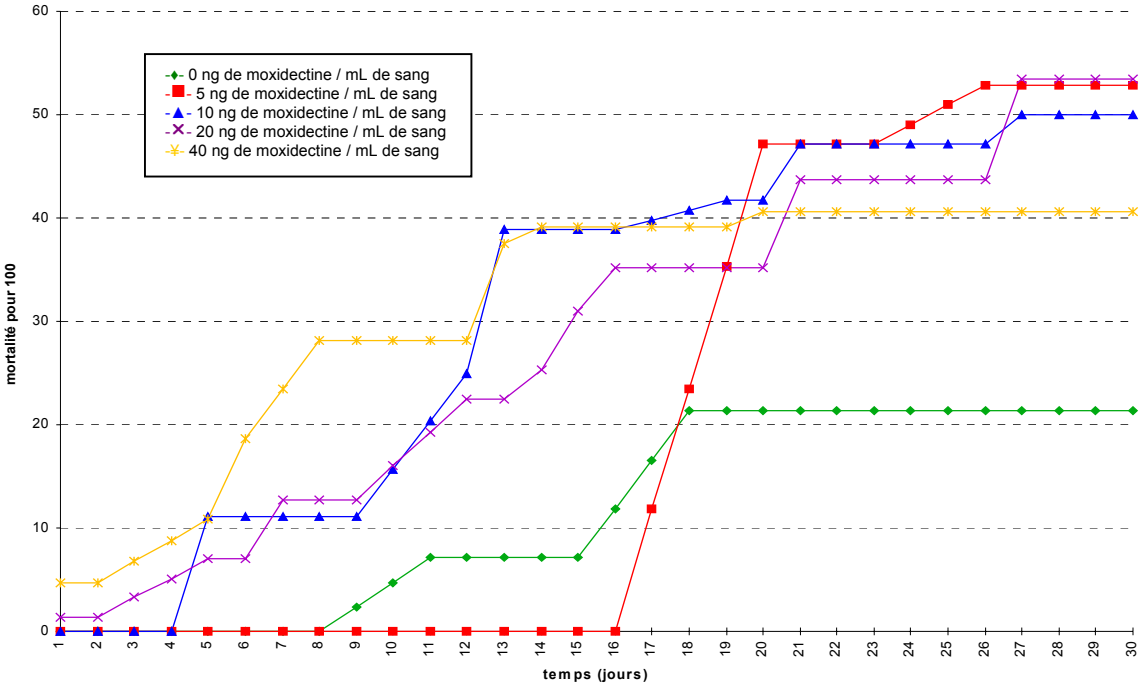
Mouches *Glossina morsitans morsitans* ténérales femelles



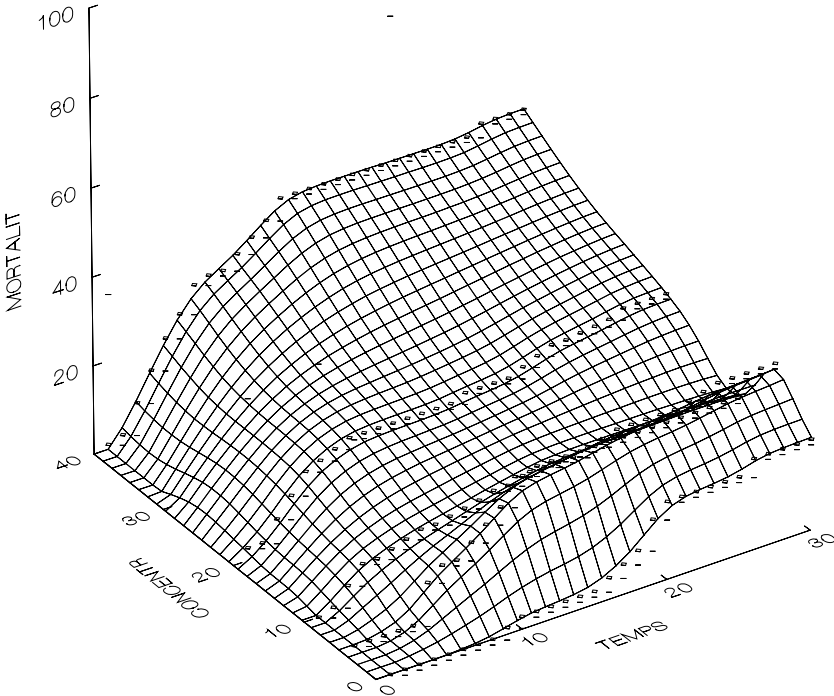
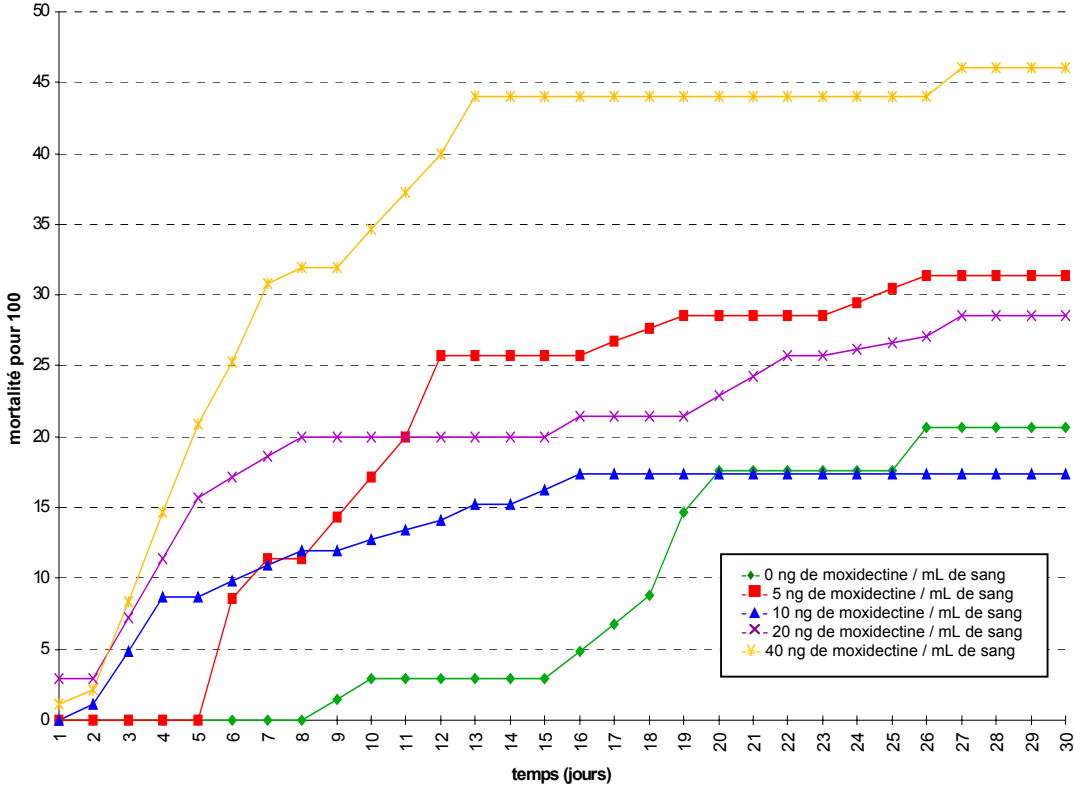
Mouches *Glossina morsitans morsitans* non ténéales femelles



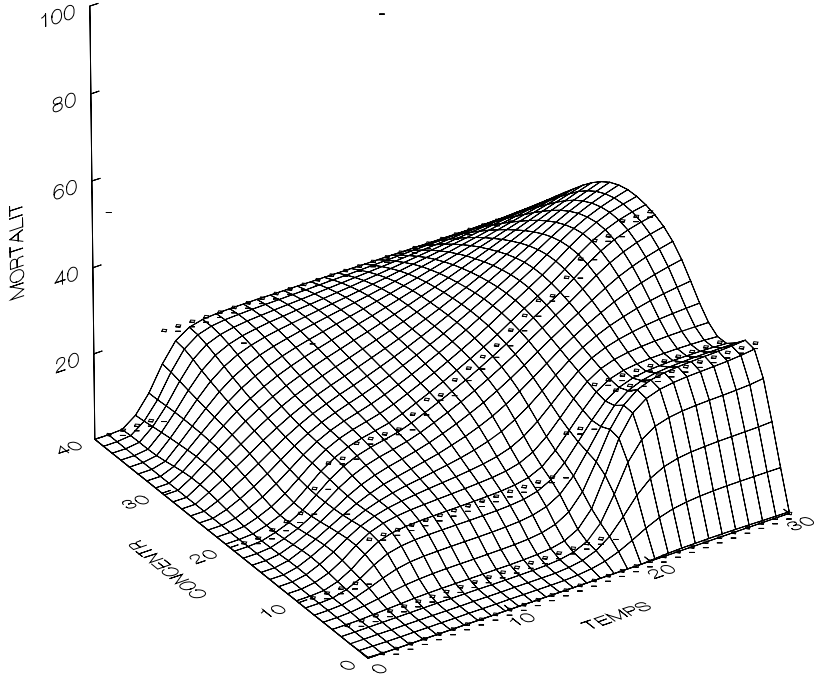
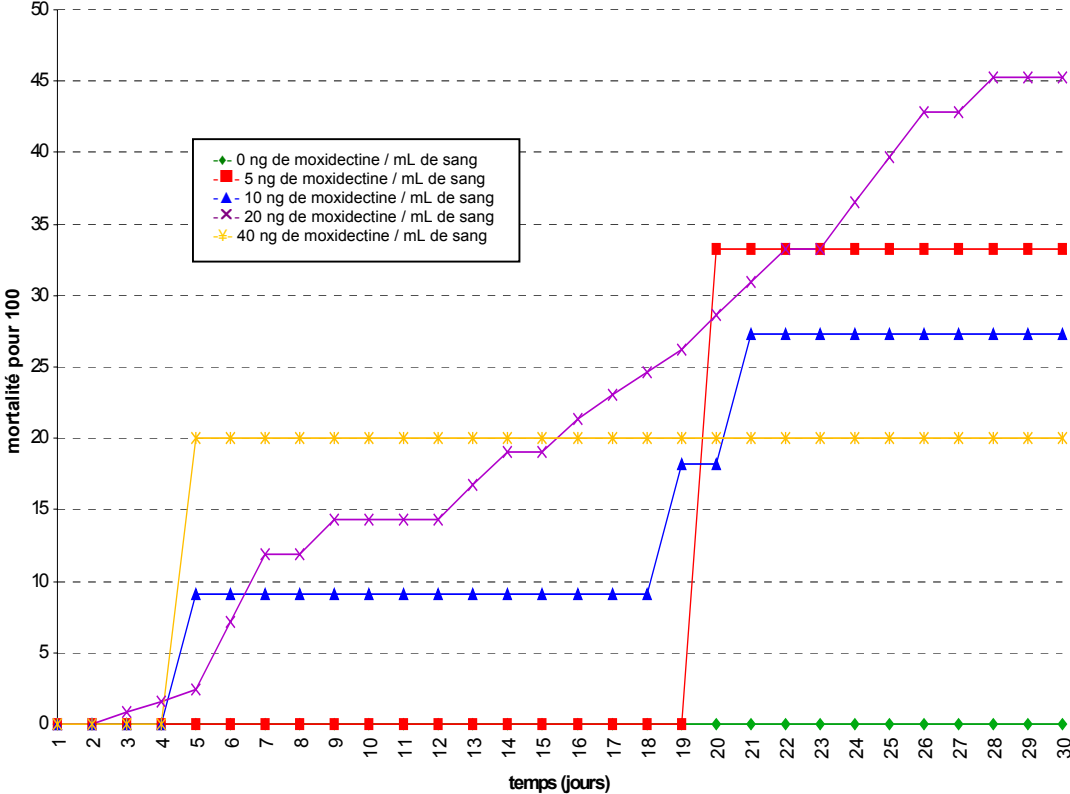
Mouches *Glossina palpalis gambiensis* ténérables mâles



Mouches *Glossina palpalis gambiensis* ténérals femelles



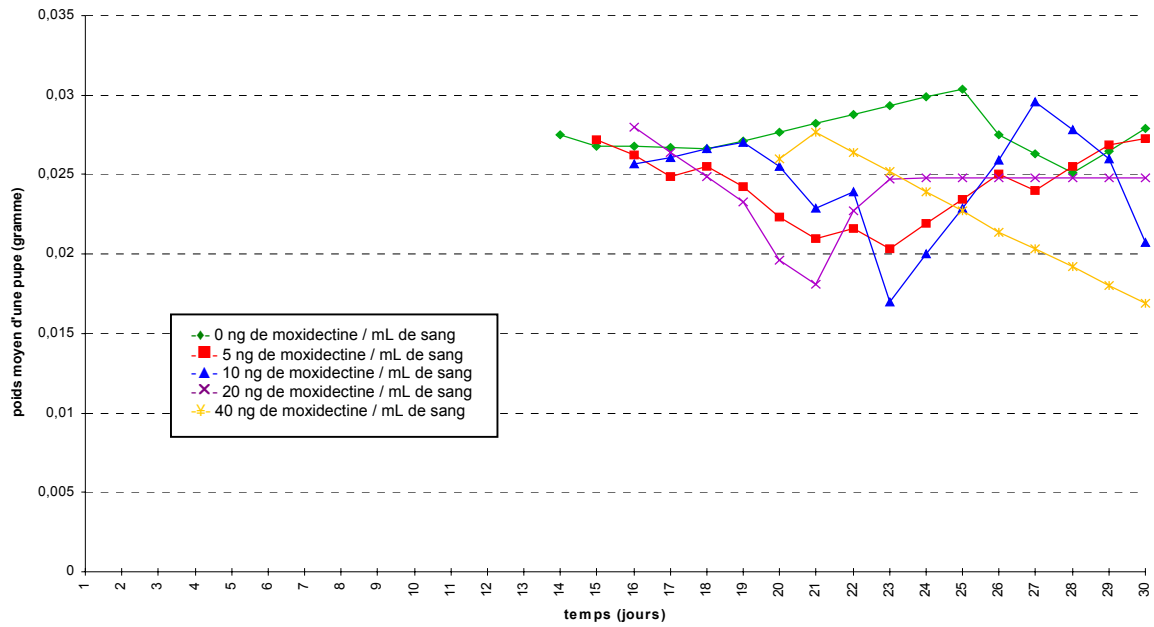
Mouches *Glossina palpalis gambiensis* non ténérales femelles



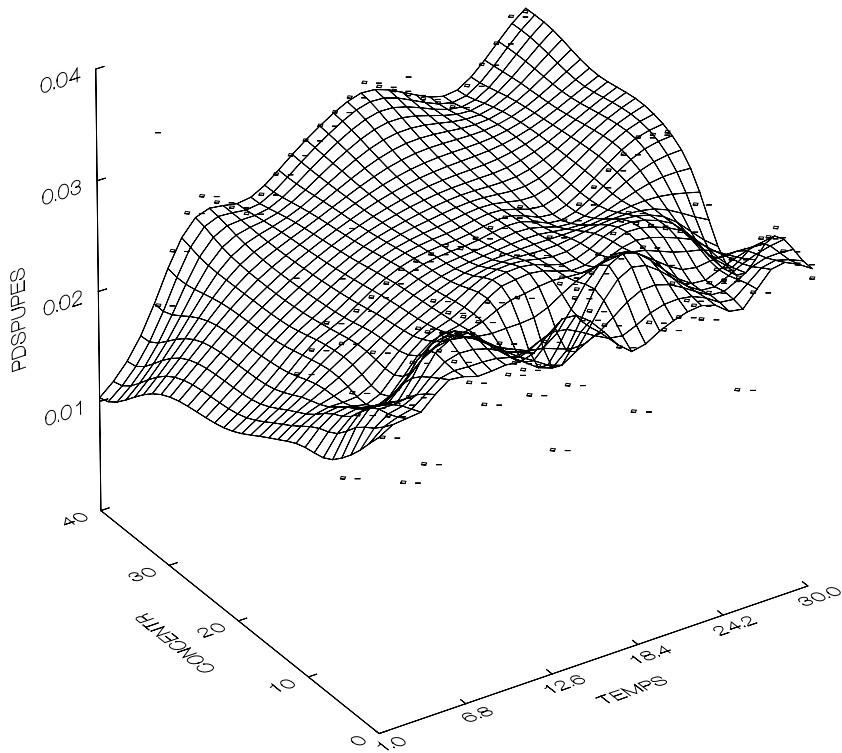
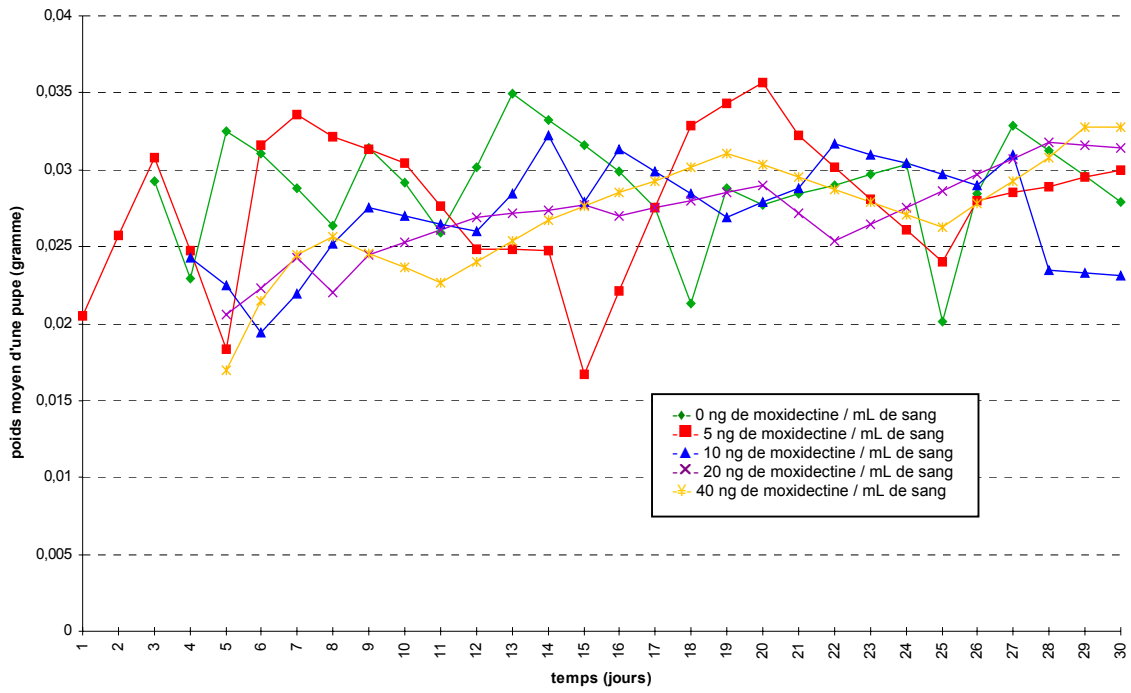
ANNEXE 8

Résultats expérimentaux sur le poids moyen d'une puppe

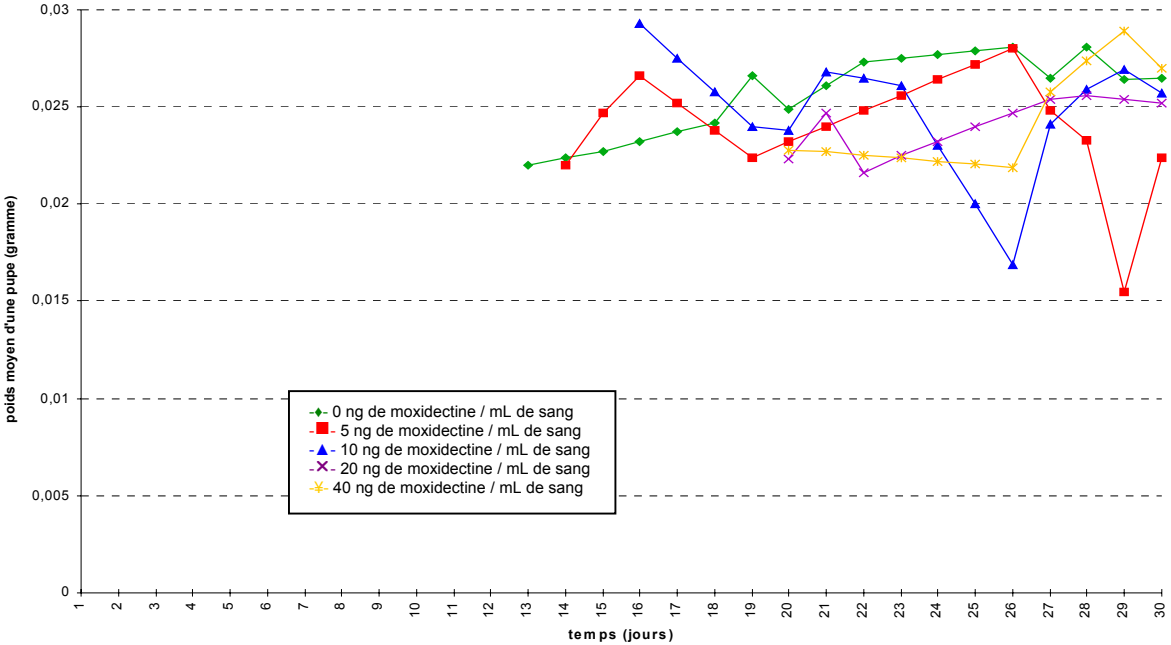
Mouches *Glossina morsitans morsitans* ténérales



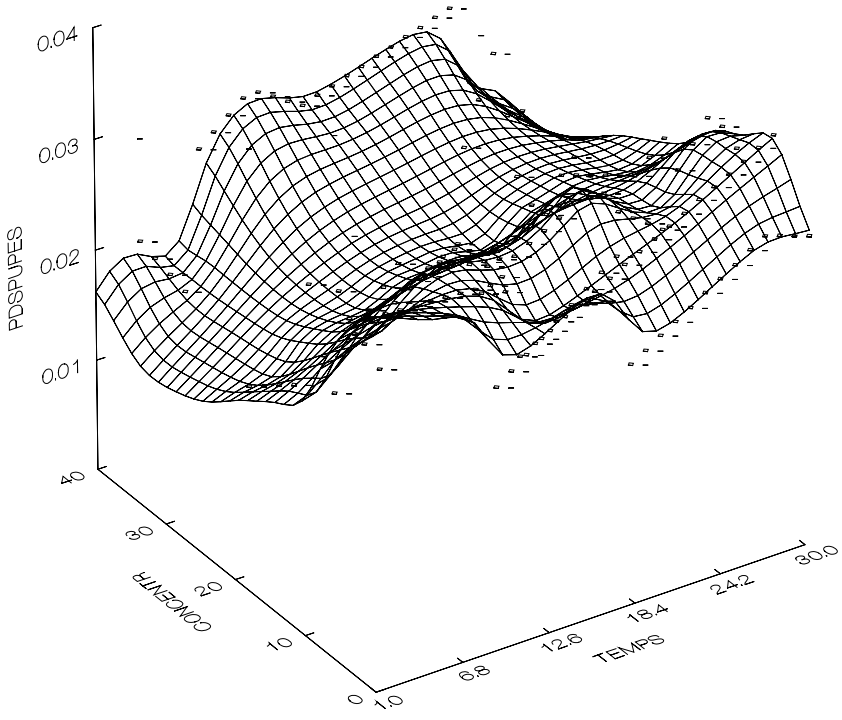
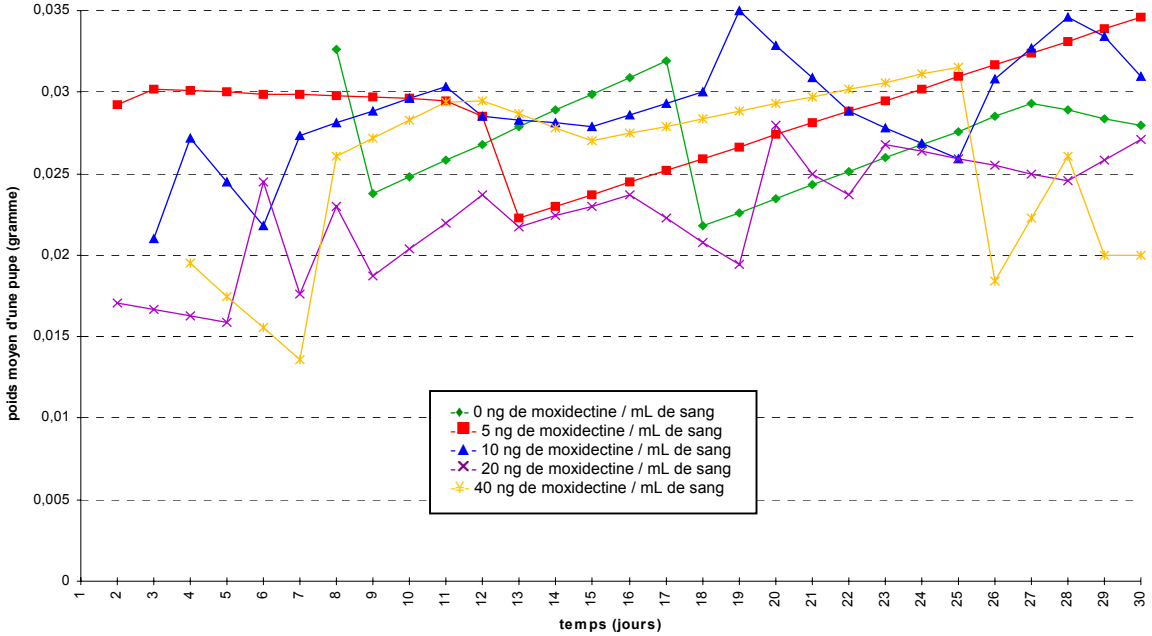
Mouches *Glossina morsitans morsitans* non ténérales



Mouches *Glossina palpalis gambiensis* ténérales



Mouches *Glossina palpalis gambiensis* non ténérales



agrément administratif

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ACHA (P. N.), SZYFRES (B.). Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux. Office Internationale des Epizooties, 1989 (deuxième édition), 1063 pages.
- [2] AGYEMANG (K.), DWINGER (R. H.), LITTLE (D. A.), LEPERRE (P.) and GRIEVE (A. S.). Interaction between physiological status in Ndama cows and trypanosome infections and its effect on health and productivity of cattle in the Gambia. Acta tropica, 1991, 1, 70, 1-9.
- [3] AGYEMANG (K.), DWINGER (R. H.), TOURAY (B. N.), JEANNIN (P.), FOFANA (D.) and GRIEVE (A. S.). Effect of nutrition on degree of anaemia and liveweight changes in Ndama cattle infected with trypanosomes. Livestock Production Science, 1990, 26 (1) : 39-51.
- [4] ALVINERIE (M.), ESCUDERO (E.), SUTRA (J. F.), EECKHOUTTE (C.), GALTIER (P.). The pharmacokinetics of moxidectin after oral and subcutaneous administration to sheep. Veterinary Research, 1998, 28 : 113-118.
- [5] ARENA (J. P.), LIU (K. K.), PARESS (P. S.), FRAZIER (E. G.), CULLY (D. F.), MROZIK (H.), SCHAEFFER (J. M.). The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans* : correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. Journal of Parasitology, 1995, 81 (2) : 286-294.
- [6] ATREVY (F.). Les glossines en République Populaire du Bénin : importance pour l'élevage, principe et méthodes d'éradication. Thèse de Doctorat Vétérinaire – Dakar, n° 3, 1978, 115 pages.
- [7] AUTHIE (E.), MAILLARD (J.-C.), HANOTTE (O.). Trypanosomoses. Trypanotolérance. In : LEFEVRE (P.-C.), BLANCOU (J.), CHERMETTE (R.). Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. Europe et régions chaudes. 2 : Maladies bactériennes. Mycoses. Maladies parasitaires. Editions Médicales Internationales, Lavoisier, 2003 : Paris, 1725-1737.
- [8] BARRETT (M. P.). The fall and rise of sleeping sickness. Lancet, 1999, 353 : 1113-1114.
- [9] BATAILLE (J.-L.). Impact d'une trypanosomose expérimentale sur la fonction de reproduction sexuelle du taureau Baoulé. Thèse de Doctorat Vétérinaire – Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, n° 90, 1990, 74 pages.
- [10] BERL (D.), CARRIE (J.), LEMASSON (J.-J.). Etude sur l'existence possible d'un réservoir animal dans la trypanosomose à *T. gambiense*. Cahiers de l'O.R.S.T.O.M., Série Entomologie Médicale et Parasitologie, 1982, 20 : 247-251.
- [11] BEUGNET (F.), GEVEY (J.), KERBOEUF (D.). Les endectocides : mode d'action et d'utilisation. Le Point Vétérinaire, 1997, 28 (numéro spécial) : 1915-1919.
- [12] BISSET (S. A.), VLASSOFF (A.), MAC MURTRY (L. W.), ELLIOTT (D. C.), COBB (R. M.), KIERAN (P. J.), WOOD (I. B.). An evaluation of an oral formulation of moxidectin against selected anthelmintic-resistant and -susceptible strains of nematodes in lambs. New Zealand Veterinary Journal, 1992, 40 : 97-100.
- [13] BLACKHALL (W. J.), POULIOT (J.-F.), PRINCHARD (R. K.), BEECH (R. N.). *Haemonchus contortus* : Selection at a glutamate-gated channel gene in ivermectin- and moxidectin-selected strains. Experimental Parasitology, 1998, 90 : 42-48.

- [14] BRANDL (F. E.). Economics of trypanosomiasis control in cattle. Farming systems and resource economics in the tropics. Volume 1. Wissenschaftsverlag Vauk, 1988 : Kiel (Allemagne).
- [15] BUDD (L. T.). DFID-funded tsetse and trypanosomoses research and development since 1980. Volume 2. Economic Analysis. Avant-projet préalable à la publication. DFID, 1999 : Londres.
- [16] BUSSIERAS (J.), CHERMETTE (R.). Parasitologie Vétérinaire. Entomologie. Service de Parasitologie. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 1991 : Maisons Alfort, 163 pages.
- [17] CAMUS (E.). Epidémiologie et incidence clinique de la trypanosomose bovine dans le nord de la Côte-d'Ivoire. Revue d'Elevage et de Médecine vétérinaire des Pays tropicaux, 1981, 34 (3) : 289-295.
- [18] CARCELES (C. M.), DIAZ (M. S.), VICENTE (M. S.), SUTRA (J. F.), ALVINERIE (M.), ESCUDERO (E.). Milk kinetics of moxidectin and doramectin in goats. Research in Veterinary Science, 2001, 70 : 227-231.
- [19] CHARTIER (C.), ITARD (J.), MOREL (P.-C.), TRONCY (P.-M.). Précis de parasitologie vétérinaire tropicale. Editions Technique et Documentation, 2000 : Paris, 774 pages.
- [20] COLWELL (D. D.). Persistent activity of moxidectin pour-on and injectable against sucking and biting louse infections of cattle. Veterinary Parasitology, 2002, 104 : 319-326.
- [21] COMBES (C.). Interactions durables. Ecologie et évolution du parasitisme. Collection écologie n°26, Masson, 1995 : Paris, .524 pages.
- [22] COULOMB (J.), GRUVEL (J.), MOREL (P. C.), PERREAU (P.), QUEVAL (R.), TIBAYRENC (R.). La trypanotolérance, synthèse des connaissances actuelles. I.E.M.V.T., 1977 : 45-49.
- [23] COURTNEY (C. H.), ROBERSON (E. L.). Antinematodal drugs. In : ADAMS (H. R.). Veterinary pharmacology and therapeutics. Iowa State University Press, 1995 : Ames, 923-925.
- [24] CUISANCE (D.). Evolution sous l'action de la sécheresse d'une population de *Glossina tachinoides* West (Région du Bas-Logone, Tchad). Revue d'Elevage et de Médecine vétérinaire des Pays tropicaux, 1974, 27 (1) : 95-107.
- [25] CUISANCE (D.). Le piégeage des tsé-tsé. Institut d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des Pays tropicaux, 1989 : Maisons-Alfort, 172 pages.
- [26] CUISANCE (D.), DE LA ROCQUE (S.). Trypanosomoses. Environnement. In : LEFEVRE (P.-C.), BLANCOU (J.), CHERMETTE (R.). Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. Europe et régions chaudes. 2 : Maladies bactériennes. Mycoses. Maladies parasitaires. Editions Médicales Internationales, Lavoisier, 2003 : Paris, 1651-1656.
- [27] CUISANCE (D.), ITARD (J.), DESQUESNES (M.), FREZIL (J.-L.), DE LA ROCQUE (S.). Trypanosomoses. Epidémiologie. In : LEFEVRE (P.-C.), BLANCOU (J.), CHERMETTE (R.). Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. Europe et régions chaudes. 2 : Maladies bactériennes. Mycoses. Maladies parasitaires. Editions Médicales Internationales, Lavoisier, 2003 : Paris, 1627-1650.
- [28] CUISANCE (D.), ITARD (J.), SOLANO (P.), DESQUESNES (M.), FREZIL (J.-L.), AUTHIE (E.). Trypanosomoses. Méthodes de lutte. In : LEFEVRE (P.-C.), BLANCOU (J.), CHERMETTE (R.). Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. Europe et régions chaudes. 2 : Maladies bactériennes. Mycoses. Maladies parasitaires. Editions Médicales Internationales, Lavoisier, 2003 : Paris, 1695-1724.

- [29] DANIEL (M.). Les méthodes de lutte et de contrôle des trypanosomoses animales en Afrique de l'Est en regard de leur efficacité économique. Thèse Doctorat Vétérinaire – Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, n°96, 1992, 97 pages.
- [30] DE GROOF (D.), BRUNEEL (H.), MUNGOMA (K.), RUPPOL (J.-F.). Une stratégie de lutte contre la trypanosomose à *T. gambiense* dans un foyer du Zaïre. Tests sérologiques et traitement précoce. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, 1993, 86 : 260-264.
- [31] DE GROOF (D.), BRUNEEL (H.), MUSUMARI (T.-S.), RUPPOL (J.-F.). Traitement de la maladie du sommeil à *T. gambiense* avec le DFMO dans un hôpital du Zaïre. Médecine Tropicale, 1992, 52 : 373-375.
- [32] DISTELMANS (W.), D'HAESELEER (F.), MORTELMANS (J.). Efficacy of systemic administration of ivermectin against tsetse flies. Annales de la Société belge de Médecine tropicale, 1983, 63 : 119-125.
- [33] DOHERTY (W. H.), STEWART (N. P.), COBB (R. M.), KEIRAN (P. J.). *In-vitro* comparison of the larvicidal activity of moxidectin and abamectin against *Onthophagus gazella* (F.) (Coleoptera : Scarabaeidae) and *Haematobia irritans exigua* De Meijere (Diptera : Muscidae). Journal of the Australian Entomological Society, 1994, 33 : 71-74.
- [34] ESCUDERO (E.), CARCELES (C. M.), DIAZ (M. S.), SUTRA (J. F.), GALTIER (P.), ALVINERIE (M.). Pharmacokinetics of moxidectin and doramectin in goats. Research in Veterinary Science, 1999, 67 : 177-181.
- [35] EUZEBY (J.). La spécificité parasitaire et ses incidences sur l'Etiologie et l'Epidémiologie des Parasitoses Humaines d'Origine Zoonosique. Collection Fondation Marcel Mérieux, 1997 : Lyon, 153 pages.
- [36] FAO. Le coût de la trypanosomiase. Agriculture 21, 1998 : Rome.
- [37] FAO. Manuel de la lutte contre la mouche tsé tsé. Volume 1. Food and Alimentation Organisation of the United Nations, 1982 : Rome, 308 pages.
- [38] FAO. Mieux exploiter le potentiel de l'eau en agriculture. FAO, 2003 : Rome. CD-ROM.
- [39] FAO-OMS-OIE. Animal Health Yearbook 1982. N° 19. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1983 : Rome.
- [40] FINCHER (G. T.), WANG (G. T.). Injectable moxidectin for cattle : effects on two species of dung-burying beetles. Southwestern Entomology, 1992, 17 (4) : 303-306.
- [41] FTHENAKIS (G. C.), PAPADOPOULOS (E.), HIMONAS (C.), LEONTIDES (L.), KRITAS (S.), PAPATSAS (J.). Efficacy of moxidectin against sarcoptic mange and effects on milk yield of ewes and growth of lambs. Veterinary Parasitology, 2000, 87 : 207-216.
- [42] GIBSON (W.). Genetic exchange in *Trypanosoma brucei* : evidence for meiosis from analysis of a cross between drug-resistant transformants. Molecular and Biochemical Parasitology, 1994, 64 : 241-252.
- [43] GIBSON (W.-C.), MEHLITZ (D.). An identification of *T. gambiense* in Liberian pigs and dogs by isoenzymes and by resistance to human plasma. Tropenmedizin und Parasitologie, 1978, 29 : 335-345.
- [44] GILBERT (M.), JENNER (C.), PENDER (J.), ROGERS (D.), SLINGENBERGH (J.), WINT (W.). The development and use of the Programme Against African Trypanosomiasis Information

System. Exposé préparé pour la conférence du Comité scientifique international de recherche et de lutte contre le trypanosomose (CSIRTC), 27 septembre-1er octobre 1999 : Mombasa (Kenya).

- [45] GREEN (C. H.). Bait methods for tsetse fly control. Parasitology Today, 1996, 12 : 229.
- [46] GRUVEL (J.). Données générales sur l'écologie de *Glossina tachinoides* Westwood, 1850, dans la réserve de Kalamaloué. Vallée de Bas-Chari. (I). Revue d'Elevage et de Médecine vétérinaire des Pays tropicaux, 1975, 28 (1) : 27-40.
- [47] GRUVEL (J.). Lieux de repos de *Glossina tachinoides* Westwood (IV). Revue d'Elevage et de Médecine vétérinaire des Pays tropicaux, 1975, 28 (2) : 153-172.
- [48] GRUVEL (J.). Vie pré-maginale de *Glossina tachinoides* Westwood, larve libre, pupaison, lieux de ponte. (II). Revue d'Elevage et de Médecine vétérinaire des Pays tropicaux, 1975, 28 (1) : 41-48.
- [49] GUGLIELMONE (A. A.), MANGOLD (A. J.), MUÑOZ COBEÑAS (M. E.), SCHERLING (N.), GARCÍA POSSE (F.), ANZIANI (O. S.), IOPPOLO (M.). Moxidectin pour-on for control of natural populations of the cattle tick *Boophilus microplus* (Acarina : Ixodidae). Veterinary Parasitology, 2000, 87 : 237-241.
- [50] HUBERT (J.), KERBOEUF (D.), LE STANG (J. P.), CARDINAUD (B.), BLOND (F.). Efficacy of moxidectin pour-on against nematode infections in cattle. Veterinary Record, 1995, 136 : 632-634.
- [51] ILRAD. Estimating the costs of animal trypanosomiasis in Africa. ILRAD Reports, avril 1993 : Nairobi (Kenya), 6 pages.
- [52] International Scientific Council for Trypanosomiasis Research and Control. Fourteenth meeting. 1975 : Dakar (Sénégal). Publication n°109/O.A.U./S.T.R.C.
- [53] ITARD (J.), BAUER (B.). Elevages de glossines. Synthèse. Revue d'Elevage et de Médecine vétérinaire des Pays tropicaux, 1984, 37 (N° spécial) : 143-175.
- [54] ITARD (J.), CUISANCE (D.), TACHER (G.). Trypanosomoses. Historique – Répartition géographique. In: LEFEVRE (P.-C.), BLANCOU (J.), CHERMETTE (R.). Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. Europe et régions chaudes. 2 : Maladies bactériennes. Mycoses. Maladies parasitaires. Editions Médicales Internationales, Lavoisier, 2003 : Paris, 1607-1615.
- [55] ITARD (J.), FREZIL (J.-L.). Trypanosomoses. Symptômes et lésions. In: LEFEVRE (P.-C.), BLANCOU (J.), CHERMETTE (R.). Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. Europe et régions chaudes. 2 : Maladies bactériennes. Mycoses. Maladies parasitaires. Editions Médicales Internationales, Lavoisier, 2003 : Paris, 1657-1667.
- [56] JAHNKE (H. E.), TACHER (G.), KEIL (P.), and ROJAT (D.). Livestock production in tropical Africa, with special reference to the tsetse affected zone. In : Proceedings of the meeting held, 23-27 novembre 1987 : Nairobi, 3-21.
- [57] KAUFMANN (J.), DWINGER (R. H.), HALLEBEEK (A.), DIJK (B.), PFISTER (K.). The interaction of *Trypanosoma congolense* and *Haemonchus contortus* infections in trypanotolerant Ndama cattle. Veterinary Parasitology, 1992, 43 (3-4) : 157-170.
- [58] KERBOEUF (D.), HUBERT (J.), CARDINAUD (B.), BLOND (F.). Efficacy of oral moxidectin against benzimidazole-resistant isolates of gastrointestinal nematodes in sheep. Veterinary Record, 1995, 136 : 16-17.

- [59] KILGOUR (V.), GODFREY (D. G.), NA'ISA (B.). Isoenzymes of two aminotransferases among *Trypanosoma vivax* in Nigerian cattle. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 1975, 69 : 329-335.
- [60] LAIRD (M.). Tsetse : the future for biological methods in integrated control. The Memorial University of Newfoundland, Ottawa IDRC, 1977 : Ottawa, 220 pages.
- [61] LANGLEY (P. A.), ROE (J. M.). Ivermectin as a possible control agent for the tsetse fly, *Glossina morsitans*. Entomol. Exp. Appl., 1984, 36 : 137-143.
- [62] LANUSSE (C.), LIFSCHITZ (A.), VIRKEL (G.), ALVAREZ (L.), SANCHEZ (S.), SUTRA (J. F.), GALTIER (P.), ALVINERIE (M.). Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 1997, 20 : 91-99.
- [63] LAVEISSIERE (C.). Les glossines vectrices de la trypanosomiase humaine africaine. 1988. DOC. WHO/VBC/88.958. 91 pages. 19 figures.
- [64] LE STANG (J.-P.), CARDINAUD (B.). Efficacité de la moxidectine 1% injectable dans le traitement de l'hypodermose bovine. Bulletin des GTV, 1995, 505 (1) : 55-57.
- [65] LIFSCHITZ (A.), VIRKEL (G.), IMPERIALE (F.), SUTRA (J. F.), GALTIER (P.), LANUSSE (C.), ALVINERIE (M.). Moxidectin in cattle : correlation between plasma and target tissues disposition. Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 1999, 22 : 266-273.
- [66] LIFSCHITZ (A.), VIRKEL (G.), SALLOVITZ (J.), IMPERIALE (F.), PIS (A.), LANUSSE (C.). Loperamide-induced enhancement of moxidectin availability in cattle. Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2002, 25 : 111-120.
- [67] LONNEUX (J.-F.), LOSSON (B.). Field efficacy of injectable and pour-on moxidectin in cattle naturally infested with *Psoroptes ovis* (Acarina : Psoroptidae). Veterinary Parasitology, 1992, 45 : 147-152.
- [68] LOSSON (B.), LONNEUX (J.-F.). Field efficacy of injectable moxidectin in cattle naturally infested with *Chorioptes bovis* and *Sarcoptes scabiei*. Veterinary Parasitology, 1993, 51 : 113-121.
- [69] LOSSON (B.), LONNEUX (J.-F.). Une estimation de l'activité rémanente de la moxidectine 1% injectable chez le bétail infesté par le premier stade larvaire d'*Hypoderma sp.*. Annales de Médecine Vétérinaire, 1993, 137 : 105-108.
- [70] LOUIS (F. J.), MIA BILENGE (C. M.), SIMARRO (P. P.), KANDE BETU KU MESO (V.), LUCAS (P.), JANNIN (J.). Trypanosomose humaine africaine en milieu urbain : une problématique émergente ? Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, 2003, 96 (3) : 205-208.
- [71] LUMARET (J.-P.), ERROUISSI (F.). Use of anthelmintics in herbivores and evaluation of risks for the non-target fauna of pastures. Veterinary Research, 2002, 33 : 547-562.
- [72] MADUBUNYI (L. C.). Performance of the tsetse, *Glossina morsitans morsitans* reared under various regimens in Zambia. Entomologia experimentalis et applicata, 1988, 48 (1) 3-8.
- [73] MAILLARD (J. C.), PROVOST (A.). Recherche du pouvoir pathogène de *Bacillus thuringiensis* sur les glossines (Diptera-Muscidae). Etude sur *Glossina tachinoides* en République du Tchad. Revue d'Elevage et de Médecine vétérinaire des Pays tropicaux, 1975, 28 (1) : 61-65.

- [74] MAINGUET (J.-M.). Apport d'une étude sur le terrain dans le choix d'une stratégie de lutte contre les trypanosomoses bovines en République Centrafricaine. Thèse de Doctorat Vétérinaire - Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 2000, 262 pages.
- [75] MAJIWA (P. A. O.) and WEBSTER (P.). A repetitive deoxyribonucleic acid sequence that distinguishes *Trypanosoma simiae* from *Trypanosoma congolense*. Parasitology, 1986, 95 : 543-558.
- [76] MARTIN (R. J.), ROBERTSON (A. P.), WOLSTENHOLME (A. J.). Mode of action of the macrocyclic lactones. In : VERCRUYSSSE (J.), REW (R. S.). Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy. CABI Publishing, 2002 : Oxon, 125-140.
- [77] MAUDLIN (I.). Inheritance of susceptibility to trypanosomes in tsetse flies. Parasitology Today, 1985, 1 (2) : 59-60.
- [78] MAUDLIN (I.), DUKES (P.). Extrachromosomal inheritance of susceptibility to trypanosome infection in tsetse flies. I. Selection of susceptible and refractory lines of *Glossina morsitans morsitans*. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 1985, 79 (3) : 317-324.
- [79] MEEUS (P. F. M.), DE BONT (J.), VERCRUYSSSE (J.). Comparison of the persistent activity of ivermectin, abamectin, doramectin and moxidectin in cattle in Zambia. Veterinary Parasitology, 1997, 70 : 219-224.
- [80] MEHLITZ (D.). The domestic pigs as a carrier of *T. gambiense* in West Africa. Tropical Medicine and Parasitology, 1985, 36 (supplément II) : 1-18.
- [81] MOULINIER (C.). Parasitologie et mycologie médicales. Eléments de morphologie et de biologie. Editions Médicales Internationales, 2003 : Paris, 796 pages.
- [82] MURRAY (A. K.) Characterization of stocks of *Trypanosoma vivax*. I. Isoenzyme studies. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 1982, 76 (3) : 275-282.
- [83] MURRAY (M.), MORISSON (W. I.), WITHELAW (D. D.). Host susceptibility to African Trypanosomiasis : Trypanotolerance. Advances in Parasitology, 1982, 21 : 1-68.
- [84] NJOGU (A. R.), DOLAN (R. B.), WILSON (A. J.) and SAYER (P. D.). Trypanotolerance in East Orma Boran Cattle. Veterinary Record, 1985, 117 : 632-636.
- [85] OMS. Méthodes chimiques de lutte contre les arthropodes vecteurs et nuisibles importants en santé publique. O. M. S., 1988 : Genève, 119 pages.
- [86] OMS. Rapport sur la santé dans le monde, 2000. OMS, 2000 : Genève.
- [87] OMS : Rapport d'un Comité d'experts. La trypanosomiase africaine : lutte et surveillance. OMS, Série de Rapports techniques, 1998 : Genève, 881, 123 pages.
- [88] OOSTHUIZEN (W. T. J.), ERASMUS (J. B.). Efficacy of moxidectin against a strain of *Haemonchus contortus* resistant to ivermectin, a benzimidazole and a salicylanilide. Journal of the South African Veterinary Association, 1993, 64 (1) : 9-12.
- [89] PALING (R. W.). Studies using N'Dama at ILRAD. Scientific Seminar at ITC, Banjul (Gambie), 23-27 mars 1987.
- [90] PANKAVICH (J. A.), BERGER (H.), SIMKINS (K. L.). Efficacy of moxidectin, nemadectin and ivermectin against an ivermectin-resistant strain of *Haemonchus contortus* in sheep. Veterinary Record, 1992, 130 : 241-243.

- [91] PARKER (L. D.), O'BRIEN (D. J.), BATES (P. J.). The use of moxidectin for the prevention and treatment of psoroptic mange (scab) in sheep. Veterinary Parasitology, 1999, 83 : 301-308.
- [92] PEPIN (J.), MILORD (F.), MEURICE (F.), ETHIER (L.), LOKO (L.), MPIA (B.). High-dose of nifurtimox for arseno-resistant *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness : an open trial in central Zaïre. Transactions of the Royal Society of the Tropical Medicine and Hygiene, 1992, 86 : 254-256.
- [93] POLLEY (L. R.), WAGNER (B. A.), WARD (T. I.), CAMPBELL (J. R.). Effect of topical ivermectin and moxidectin for naturally acquired *Damalinia bovis* infestations in cattle treated under winter conditions in Canada. Veterinary Record, 1998, 143 : 80-81.
- [94] POMROY (W. E.), WHELAN (N.), ALEXANDER (A. M.), WEST (D. W.), STAFFORD (K.), ADLINGTON (B.A.), CALDER (S. M.). Multiple resistance in goat-derived *Ostertagia* and the efficacy of moxidectin and combinations of other anthelmintics. New Zealand Veterinary Journal, 1992, 40 : 76-78.
- [95] QUEVAUVILLIERS (J.), FINGERHUT (A.). Dictionnaire médical. Masson, 1997, troisième édition 2001 : Paris, 1536 pages.
- [96] RANJAN (S.), TRUDEAU (C.), PRINCHARD (R. K.), VON KUTZLEBEN (R.), CARRIER (D.). Efficacy of moxidectin against naturally acquired nematode infections in cattle. Veterinary Parasitology, 1992, 41 : 227-231.
- [97] REICHARD (R. E.). Area-wide biological control of disease vectors and agents affecting wildlife. Revue Scientifique et Technique – Office International des Epizooties, 2002, 21 (1) : 179-185.
- [98] REID (R. S.), KRUSKA (R. L.), DEICHMANN (U.), THORNTON (P. K.), LEAK (S.G.A.). Human population growth and the extinction of the tsetse fly. Agriculture, Ecosystems and Environment, 2000, 77 : 227-236.
- [99] REMINGTON (B.), KIERAN (P.), COBB (R.), BODERO (D.). The application of moxidectin formulations for control of the cattle tick (*Boophilus microplus*) under Queensland field conditions. Australian Veterinary Journal, 1997, 75 (8) : 588-591.
- [100] ROCK (D. W.), DELAY (R. L.), GLIDDON (M. J.). Chemistry, pharmacology and safety : moxidectin. In : VERCRUYSSSE (J.), REW (R. S.). Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy. CABI Publishing, 2002 : Oxon, 75-123.
- [101] ROMOSER (W. S.). Introduction to Arthropods : Systematics, Behavior and Ecology. In : ELDRIDGE (B. F.), EDMAN (J. D.). Medical Entomology. A Textbook on Public Health and Veterinary Problems Caused by Arthropods. Kluwer Academic Publishers, 2000 : Dordrecht (The Netherlands), 53-97.
- [102] SALLOVITZ (J.), LIFSCHITZ (A.), IMPERIALE (F.), PIS (A.), VIRKEL (G.), LANUSSE (C.). Breed differences on the plasma availability of moxidectin administered pour-on to calves. The Veterinary Journal, 2002, 164 : 47-53.
- [103] SARR (M.). La lutte contre les glossines. Diplôme de l'O.R.S.T.O.M., Section Entomologie Médicale et Vétérinaire, 1974, 32 pages.
- [104] SEED (J. R.). African trypanosomiasis research : 100 years of progress, but questions and problems still remains. International Journal for Parasitology, 2001, 31 : 434-442.

- [105] STRONG (L.), WALL (R.). Effects of ivermectin and moxidectin on the insects of cattle dung. Bulletin of Entomological Research, 1994, 84 : 403-409.
- [106] SWALLOW (B.). Impacts of trypanosomiasis on African agriculture. International Livestock Research Institute, 1999 : Nairobi (Kenya).
- [107] TAIGUE (Z.). Chimio-prévention contre les trypanosomoses animales par l'utilisation du bromure d'homidium au Sénégal. Thèse de Doctorat Vétérinaire – Dakar, n° 3, 1994, 77 pages.
- [108] TIDORI (E.), SERRES (H.), RICHARD (D.). Etude d'une population taurine de race Baoulé en Côte d'Ivoire. Revue d'Élevage et de Médecine vétérinaire des Pays tropicaux, 1975, 28 (4) : 499-511.
- [109] TOURE (S.M.). Ecologie des glossines. Conférence aux élèves médecins de la faculté de Médecine de Dakar. 5 mars 1974.
- [110] TRAIL (J. C. M.), SONES (K.), JIBBOT (J. M. C.), DURKIN (J.), LIGHT (D. E.), MURRAY (M.). Productivity of Boran cattle maintained by chemoprophylaxis under trypanosomiasis risk. ILCS Research Report N°9. International Livestock Centre for Africa, 1985 : Addis-Abeba (Ethiopie).
- [111] TRONCY (P. M.), ITARD (J.), MOREL (P. C.). Précis de parasitologie vétérinaire tropicale. République française, Ministère de la Coopération et du Développement, 1981 : Paris, 717 pages.
- [112] VALE (G. A.), HALL (D. R.). The use of 1-octen-3-ol, acetone and carbon dioxide to improve baits for tsetse flies, *Glossina ssp.* (Diptera, Glossinidae). Bulletin of Entomological Research, 1985, 75 : 219-231.
- [113] VAN DEN ABEELE (J.), VAN DEN BOSSCHE (P.), MORTELMANS (J.), DECLEIR (W.). Effect of ivermectin and isometamidium chloride on *Glossina palpalis palpalis* (Diptera : Glossinidae). Annales de la Société belge de Médecine tropicale, 1988, 68 : 53-59.
- [114] VAN DEN BOSSCHE (P.), GEERTS (S.). The effects on longevity and fecundity of *Glossina tachinoides* after feeding on pigs treated with ivermectin. Annales de la Société belge de Médecine tropicale, 1988, 68 : 133-139.
- [115] VAN NIEUWENHOVE (S.). Advances in sleeping sickness therapy. Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale, 1992, 72 (suppl.1) : 39-51.
- [116] VERCRUYSSSE (J.), REW (R. S.). General efficacy of the macrocyclic lactones to control parasites of cattle. In : VERCRUYSSSE (J.), REW (R. S.). Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy. CABI Publishing, 2002 : Oxon, 185-222.
- [117] VINCENDEAU (P.), PAJOT (F.-X.). Trypanosomoses humaines africaines. In : RIPERT (C.), PAJOT (F.-X.), VINCENDEAU (P.), ESQUERDO GÓMEZ (F.). Epidémiologie des maladies parasitaires. Protozooses et helminthoses, réservoirs, vecteurs et transmission. Tome 1. Protozooses. Editions Médicales Internationales, 1996 : Paris, 181-252.
- [118] WANE (S.). Essai d'immunisation de bovins contre *Glossina palpalis gambiensis* (Diptère, Glossinidae) à partir d'antigènes intestinaux. Mémoire de stage pour le Certificat d'Etudes Approfondies Vétérinaires (Pathologie Animale en Région Chaude), 2001, 49 pages.
- [119] WARDHAUGH (K. G.), LONGSTAFF (B. C.), MORTON (R.). A comparison of the development and survival of the dung beetle, *Onthophagus taurus* (Schreb.), when fed on the faeces of cattle treated with pour-on formulations of eprinomectin or moxidectin. Veterinary Parasitology, 2001, 99 : 155-168.

- [120] WARDHAUGH (K. G.), MAHON (R. J.), BIN AHMAD (H.). Efficacy of macrocyclic lactones for the control of larvae of the Old World Screw-worm Fly (*Chrysomya bezziana*). Australian Veterinary Journal, 2001, 79 (2) : 120-124.
- [121] WEBB (J. D.), BURG (J. G.), KNAPP (F. W.). Moxidectin evaluation against *Solenoptes capillatus* (Anoplura : Linognathidae), *Bovicola bovis* (Mallophaga : Trichoectidae), and *Musca autumnalis* (Diptera : Muscidae) on cattle. Journal of Economic Entomology, 1991, 84 : 1266-1269.
- [122] WILLIAMS (J. C.), NAULT (C.), RAMSEY (R. T.), WANG (G. T.); Efficacy of Cydectin[®] moxidectin 1% injectable against experimental infections of *Dictyocaulus viviparus* and *Bunostomum phlebotomum* superimposed on natural gastrointestinal infections in calves. Veterinary Parasitology, 1992, 43 : 293-299.
- [123] ZULALIAN (J.), STOUT (S. J.), DA CUNHA (A. R.), GARCES (T.), MILLER (P.). Absorption, tissue distribution, metabolism and excretion of moxidectin in cattle. Journal of Agriculture and Food Chemistry, 1994, 42 (2) : 381-387.
- [124] www.trypano-humaine.com/cadre_cartes.htm consulté le 30 octobre 2004.
- [125] www.yamagiku.co.jp/pathology/case/case207.htm consulté le 30 octobre 2004.
- [126] <http://www.museum.kyushu-u.ac.jp/INSECT/10/10.html> consulté le 30 octobre 2004.