

## Pathologie de l'infection par *Trypanosoma evansi*

ANTOINE-MOUSSIAUX N.<sup>1</sup>, DESMECHT D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut Vétérinaire Tropical,

<sup>2</sup> Département de Morphologie et de Pathologie, Service de Pathologie spéciale,

Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster, 20, Bâtiment B43, 4000 Liège, Belgique

Correspondance : Dr Nicolas Antoine-Moussiaux, tél +32(0)4/366.41.42, Email : nantoine@ulg.ac.be

**RESUME :** *Trypanosoma evansi* est un parasite extracellulaire, sanguin et tissulaire des mammifères, causant principalement de l'anémie, de l'immunodépression et des atteintes du système nerveux central. Transmis mécaniquement, il se distingue des autres trypanosomes africains par une répartition géographique beaucoup plus large. Le présent article de synthèse reprend d'abord les données cliniques et pathologiques concernant *T. evansi* dans les différentes espèces affectées. Y sont ensuite présentées les connaissances de sa pathogénie dont de récents développements ouvrent de nouvelles perspectives en termes de contrôle de l'infection.

### 1. INTRODUCTION

*Trypanosoma evansi* est un parasite sanguin affectant de nombreuses espèces animales à travers le monde. Des espèces économiquement importantes sont ainsi affectées dont principalement le dromadaire et le chameau de Bactriane en Afrique et en Asie, le cheval en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud, le buffle et le bovin en Asie du Sud-Est, provoquant d'importantes pertes économiques, probablement sous-estimées. Des infections humaines ont récemment été décrites en Inde ; des études ultérieures ont démontré qu'une déficience du patient en lipoprotéines en était à l'origine (Joshi *et al.*, 2006 ; Vanhollebeke *et al.*, 2006). À la différence des autres trypanosomes dits « africains », notamment responsables de la maladie du sommeil chez l'Homme en Afrique sub-saharienne, *T. evansi* s'est affranchi de la zone de répartition de la mouche tsé-tsé par adaptation à la transmission purement mécanique. Il est dès lors transmis par de nombreuses espèces de mouches hématophages, notamment les tabanidés, mais également par carnivorisme, par voie iatrogène ou encore lors de contacts

sanguins lors de combats et même lors des repas de vampires en Amérique du Sud. Par son mode de transmission, son adaptation à de multiples espèces hôte et l'expression sub-clinique chez nombre d'entre elles, il possède les armes nécessaires à une dissémination réussie, tel que son passé et son présent épidémiologiques le prouvent clairement. La diversité des noms vernaculaires attribués à cette infection par un parasite identifié à travers le monde sous plus d'une cinquantaine de noms différents reflète à merveille le polymorphisme de cet agent pathogène redoutable (Mahmoud et Gray, 1980). L'infection par *T. evansi* étant probablement destinée à se disséminer plus avant, y compris sur le continent européen, comme le démontre le récent épisode français (Desquesnes *et al.*, 2008), un système de surveillance et de lutte épidémiologique efficace devra être mis en place au niveau mondial. Dans ce cadre, le présent article de synthèse se propose de revoir la pathologie de cette infection ; il présente également les avancées les plus récentes de la recherche et les perspectives offertes en matière de lutte contre *T. evansi* ainsi que contre les autres trypanosomes africains.

### 2. VOUS AVEZ DIT « SURRA » ?

La trypanosomose à *Trypanosoma evansi* porte de nombreux noms vernaculaires dont le plus usité est le nom indien de « surra » qui signifie « pourri », et reflète l'aspect des animaux en fin d'évolution chronique de la maladie (Vittoz, 1955). *El-debad*, son nom arabe, signifie « mouche », faisant ainsi référence à son mode de transmission vectoriel. Elle est également bien connue des éleveurs pastoraux de dromadaires, Touaregs au Niger et Somalis au Kenya, qui la diagnostiquent respectivement sous le nom de « menchach » et de « yudleye », le premier terme correspondant à la description d'un animal émacié malgré l'abondance de pâturage et le deuxième à celle d'un animal émacié avançant sans but (Dirie et Abdurahman, 2003 ; Antoine-Moussiaux *et al.*, 2005). Au Brésil, où l'infection provoque des ravages dans les élevages de chevaux, elle porte le nom de « mal de cadeiras », littéralement « maladie de la chaise » en portugais, à cause de la symptomatologie nerveuse caractéristique chez le cheval, consistant en une parésie

des membres postérieurs (Silva *et al.*, 1995). La formulation écrite « *mal de caderas* » peut également être rencontrée, ce qui en espagnol, est traduit par « maladie des hanches », portant dès lors sur la même symptomatologie.

### 3. SIGNES CLINIQUES

Les signes cliniques classiquement décrits dans l'infection par *T. evansi* et partagés par les principales espèces cibles que sont le dromadaire, le cheval et le buffle, sont de l'hyperthermie, de l'anémie, de la faiblesse, de l'anorexie et de la perte de poids avec évolution vers la cachexie (Mahmoud et Gray, 1980 ; Singh et Joshi, 1991 ; Silva *et al.*, 1995).

Chez le dromadaire, l'anémie et la cachexie dominent le tableau clinique de l'infection, qui présente un cours classiquement chronique (Raisinghani *et al.*, 1980 ; Atarhouch *et al.*, 2003). De l'urticaire, des oedèmes des parties déclives, des pétéchies des muqueuses et de l'opacité cornéenne sont en outre mentionnés (Raisinghani *et al.*, 1980 ; Al-Rawashdeh *et al.*, 1999 ; Haroun *et al.*, 2000). Les avortements constituent dans cette espèce une part importante des pertes engendrées par l'infection (Gutierrez *et al.*, 2005). Des atteintes des organes reproducteurs sont également décrites chez le dromadaire mâle (Al-Qarawi *et al.*, 2004). La mort est une issue fréquente de l'infection dans cette espèce (Raisinghani *et al.*, 1980).

Chez le cheval, les symptômes nerveux occupent une place importante dans le tableau clinique, dont une description détaillée a été publiée par Poursines et collaborateurs en 1943. Ainsi, la parésie des membres postérieurs est un signe constant de l'infection, à l'origine de son nom portugais, et de la somnolence est décrite (Hörchner *et al.*, 1983 ; Silva *et al.*, 1995). Des lésions oculaires sont également rapportées (Hörchner *et al.*, 1983). L'infection suit dans cette espèce un cours le plus souvent aigu et mortel (Silva *et al.*, 1995 ; Seidl *et al.*, 2001).

Chez le buffle, du point de vue clinique, du jetage nasal est fréquemment observé, tandis que les avortements et chutes de lactation sont une source importante de pertes économiques

(Lohr *et al.*, 1986 ; Singh et Joshi, 1991 ; Joshi *et al.*, 1993).

Concernant les autres espèces domestiques, il est également fait mention dans la littérature de la diminution de la fertilité chez le bouc (Ngeranwa *et al.*, 1991) et de coagulopathie chez le chien, dont la grande sensibilité à l'infection est reconnue (Silva *et al.*, 1995 ; Silva *et al.*, 1996 ; Rue *et al.*, 1997). Chez le bovin, autrefois classiquement considéré comme porteur asymptomatique (Röttcher *et al.*, 1987), des cas cliniques aigus sont à présent fréquemment rapportés en Asie du Sud-Est (Reid, 2002).

Sans être un signe clinique à proprement parler, l'immunodépression, qui est une conséquence classique des trypanosomoses africaines en général, a été objectivée dans le cas de l'infection par *T. evansi* chez le buffle et le porc, interférant avec les schémas vaccinaux visant au contrôle d'autres maladies (Holland *et al.*, 2001 ; Holland *et al.*, 2003).

## 4. BIOLOGIE CLINIQUE

### 4.1. Hématologie

Si l'anémie et la leucocytose sont généralement reconnues comme les deux modifications hématologiques majeures de l'infection par *T. evansi*, un apparent désaccord existe concernant les comptages différentiels des populations leucocytaires, lymphopénie et neutrophilie ayant été mise en évidence au cours d'infections naturelles de dromadaires et de buffles (Chaudhary et Iqbal, 2000 ; Joshi et Bhoopsingh, 2001) tandis que lymphocytose et neutropénie caractérisent des infections expérimentales de mouton (Onah *et al.*, 1996). La lymphocytose est également rapportée lors d'infections expérimentales de buffles, ainsi que la monocytose, tandis que les neutrophiles et les éosinophiles ne présentent pas de variation notable (Hilali *et al.*, 2006). Des infections expérimentales de rats et de souris sont, quant à elles, caractérisées par de la lymphopénie et de la monocytose (Menezes *et al.*, 2004). S'il est clair que les modifications hématologiques rencontrées varient selon le moment de la mesure et tout spécialement selon la parasitémie (Geetika *et al.*, 2000), de possibles différences entre espèces affectées et souches parasitaires sont également à envisager.

### 4.2. Biochimie sanguine

Une diminution du rapport albumine/globuline est rapportée chez le dromadaire, le cheval, le buffle ainsi que le cochon d'Inde et le coati, cette diminution de rapport étant à la fois imputée à une augmentation du taux de globuline et à une diminution de celui d'albumine sérique (Boid *et al.*, 1980 ; Monzon et Villavicencio, 1990 ; Chaudhary et Iqbal, 2000 ; Herrera *et al.*, 2002 ; Hilali *et al.*, 2006). Une forte augmentation de la globulinémie, par production massive et aspécifique d'immunoglobulines M, est effectivement caractéristique des trypanosomoses africaines, y compris dues à *T. evansi* (Boid *et al.*, 1996). La diminution de l'albuminémie est, quant à elle, considérée comme signe de l'atteinte hépatique (Herrera *et al.*, 2002) bien que l'hémodilution puisse également y contribuer. Lors d'infections expérimentales, l'enzymologie clinique indique également de telles atteintes hépatiques à travers l'augmentation de l'activité sérique de la lactate déshydrogénase (LDH), l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST) ainsi que de la diminution de l'activité phosphatase alcaline sérique (PAL) (Boid *et al.*, 1980 ; Herrera *et al.*, 2002 ; Hilali *et al.*, 2006). L'augmentation des activités LDH, ALT et ASP pourraient également signer d'autres atteintes tissulaires, musculaires ou cardiaques. Chez le buffle, une diminution des taux de créatinine et d'urée est également observée, que les auteurs attribuent à une éventuelle dégénérescence tubulaire, une néphrite interstitielle ou un infiltrat mononucléaire des glomérules (Hilali *et al.*, 2006). Toutefois, un suivi de dromadaires de course naturellement infectés aux Emirats Arabes Unis n'a révélé aucune modification notable de la plupart des indicateurs biochimiques sanguins contrôlés (ALT, AST, Gamma-glutamyl-transférase, LDH, urée, créatinine) (Chaudhary et Iqbal, 2000). Une dernière modification notable à rapporter est l'hypoglycémie. Vraisemblablement liée à la forte consommation de glucose par les parasites, elle est donc plus prononcée chez les espèces présentant de fortes parasitémies, tel que lors d'infections expérimentales de souris (Menezes *et al.*, 2004).

## 5. LÉSIONS ANATOMO- ET HISTOPATHOLOGIQUES

Des études anatomo- et histopathologiques détaillées sont disponibles concernant le dromadaire (Raisinghani *et al.*, 1980 ; Wernery et Kaaden, 2002), le cheval (Seiler *et al.*, 1981 ; Quinones-Mateu *et al.*, 1994), le buffle (Damayanti *et al.*, 1994), le bovin (Verma et Gautam, 1979), la chèvre (Ngeranwa *et al.*, 1993 ; Morales *et al.*, 2006), le lapin (Uche et Jones, 1992b), le coati (Herrera *et al.*, 2002), la souris (Rossi *et al.*, 1999 ; Finol *et al.*, 2001), le rat épineux d'Amérique du Sud (Morales et Carreno, 1976) et le rat bandicoot du Bengale (Biswas *et al.*, 2001). Les descriptions qui suivent sont issues de l'ensemble de ces études. Il est à noter que nombre de ces lésions sont semblables à celles rapportées par Losos et Ikede (1972) après infection par *T. brucei brucei*.

Généralement, les lésions macroscopiques rapportées sont de la cachexie humide avec présence d'ascite et d'hydrothorax dans les cas chroniques. De l'alopécie, de l'hyperkératose de l'épiderme ainsi que de l'opacité cornéenne sont également rapportées. Le foie, la rate, le rein, le cœur, les ganglions lymphatiques et les poumons sont fréquemment congestifs et de taille augmentée.

*T. evansi* partageant avec les autres membres du sous-genre *Trypanozoon* la faculté de quitter le torrent sanguin pour pénétrer dans les tissus interstitiels, la présence de trypanosomes au sein du tissu conjonctif de nombreux organes est classique, alors accompagnée d'un infiltrat inflammatoire de type mononucléaire (macrophages, lymphocytes et plasmocytes). Les organes les plus souvent et sévèrement affectés sont le foie, les poumons, le myocarde et les muscles squelettiques, le rein et le système nerveux central. Outre les inflammations du tissu interstitiel de ces différents organes, d'autres lésions observées sont de la dégénérescence graisseuse et même de la nécrose au niveau du foie, de l'emphysème au niveau des poumons, des lésions dégénératives du myocarde, le dépôt de complexes immuns au niveau des glomérules rénaux, associés à de la glomérulonéphrite et de la tubulonéphrite. Le système nerveux central est fréquemment le siège de méningo-encéphalites non-suppurées à manchons périvasculaires, la présence de trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien est rapportée.

Les organes lymphoïdes montrent également de sévères modifications. La rate présente d'une part une activité érythrophagocytaire importante, à mettre en relation avec l'anémie observée cliniquement, et d'autre part une activité lymphoplasmocytaire accrue, également présente au sein des ganglions lymphatiques. Dans une phase plus tardive de l'infection, de manière générale, une déplétion des tissus lymphoïdes en cellules immunitaires, une désorganisation de la structure de ces tissus ainsi que des lésions de type dégénératif et nécrotique surviennent, l'immunodépression observée en cas de trypanosomose étant vraisemblablement liée à ces observations.

## 6. ÉLÉMENTS DE PATHOGÉNIE

### 6.1. Approche spécifique et comparée

La littérature se rapportant spécifiquement à la pathogénie de l'infection par *T. evansi* est quelque peu parcellaire. Classiquement, les éléments de pathogénie concernant les différentes trypanosomoses africaines sont envisagés ensemble. Les pathogénies présentées par les différentes espèces de trypanosomes africains étant toutefois diverses, l'approche conjointe des espèces membres des sous-genres *Trypanozoon* (*T. b. brucei*, *T. b. rhodesiense*, *T. b. gambiense*, *T. evansi*, *T. equiperdum*), *Nannomonas* (*T. congolense*, *T. simiae*) et *Duttonella* (*T. vivax*) doit être considérée comme une approche comparée, potentiellement riche d'enseignements. Une telle approche pourrait en outre être étendue à la trypanosomose américaine. Bien que le cycle du parasite concerné dans ce dernier cas, *T. cruzi*, soit significativement différent, les comparaisons avec les trypanosomoses africaines ne sont pas à exclure au vu de la grande proximité des génomes et protéomes de *T. cruzi* et *T. b. brucei* (El-Sayed *et al.*, 2005). Une telle approche élargie aux autres espèces de trypanosomes est celle qui a été adoptée par une récente revue de bibliographie retraçant les apports du modèle murin à la connaissance des trypanosomoses (Antoine-Moussiaux *et al.*, 2008). La présente synthèse se limitera dès lors à exposer les études se rapportant spécifiquement à *T. evansi*, restreignant les références à d'autres trypanosomes aux cas jugés particulièrement éclairants.

### 6.2. Anémie

La pathogénie de l'anémie associée à l'infection par *T. evansi* fait potentiellement intervenir différents mécanismes mutuellement non-exclusifs, tels que des mécanismes auto-immuns, une diminution de l'érythropoïèse et des effets toxiques directs s'exerçant sur les érythrocytes. L'infection expérimentale de rats par une souche africaine de *T. evansi* a conduit Assoku (1975) à privilégier la piste de l'altération de la surface des érythrocytes conduisant à leur phagocytose dans la rate, écartant à la fois les pistes de l'hémolyse intra-vasculaire et celle d'une diminution de l'érythropoïèse sur base d'examen histologiques du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Cette hypothèse générale est actuellement la plus communément acceptée. La phagocytose pourrait être, à l'instar de ce qui se passe dans les cas de *T. b. brucei* et *T. congolense*, liée à une hypersimulation des macrophages par certains composants parasitaires tels que les glycoprotéines variables de surface (GVS) ou certaines de leurs fractions (Magez *et al.*, 1998 ; Baetselier *et al.*, 2001). L'altération des érythrocytes est potentiellement causée par la fixation de complexes immuns lors des phases de lyse parasitaire massive, tel qu'initialement proposé par Assoku (1975). Ces complexes conduisent à l'opsonisation par le complément et à la phagocytose par les macrophages spléniques. Une autre hypothèse pourrait être un phénomène identique à celui observé chez *T. b. brucei* et consistant en l'insertion dans la membrane plasmique érythrocytaire de morceaux de membrane parasitaire conduisant à la reconnaissance des premiers par les anticorps dirigés contre les seconds (Rifkin et Landsberger, 1990). Une hypothèse plus récente fait intervenir des sialidases parasitaires, qui modifieraient la surface érythrocytaire par le découpage des acides sialiques qui la recouvrent (Nok *et al.*, 2003 ; Shehu *et al.*, 2006). Finalement, il a été démontré que le TNF-alpha joue un rôle dans l'anémie causée par *T. evansi* dans une phase tardive de l'infection en modèle murin (Baral *et al.*, 2007). L'implication du TNF-alpha dans l'anémie est à ce propos une différence majeure observée entre les infections par *T. congolense*, dans lesquelles le TNF-alpha ne joue pas de rôle pathogène majeur, et par *T. b. brucei*, dans lesquelles il joue un rôle important, aussi bien dans l'anémie que dans le



développement d'autres lésions, telle que la cachexie et les lésions tissulaires (Magez *et al.*, 2004).

### 6.3. Immunodépression

L'immunodépression causée par l'infection par *T. evansi* constitue une part importante de sa pathogénicité et des pertes liées à sa présence, y compris au sein d'espèces telles que le porc, ne présentant par ailleurs que peu de signes cliniques (Holland *et al.*, 2003). L'immunodépression, au travers de l'incapacité de l'animal infecté à répondre correctement à la présence d'antigènes hétérologues, que celle-ci résulte d'une infection naturelle ou d'un schéma vaccinal, a également été objectivée chez le buffle, le mouton et la souris (Onah *et al.*, 1998b ; Onah et Wakelin, 1999 ; 2000 ; Sharma *et al.*, 2000 ; Holland *et al.*, 2001). Comme dans le cas de l'anémie, la pathogénie de l'immunodépression due au surra est potentiellement multifactorielle. L'activation polyclonale des lymphocytes B, conduisant à une production non-contrôlée d'Ig M de faible affinité, aspécifiques de l'agent infectieux, voire auto-réactifs, pourrait dans ce cadre occuper une place centrale, à l'instar de ce qui se passe dans le cas de multiples autres agents infectieux, parmi lesquels *T. cruzi*, dont le rôle activateur est bien caractérisé (Reina-San-Martín *et al.*, 2000). Chez *T. evansi*, comme pour d'autres trypanosomes africains, cette activation polyclonale a pu être mise en évidence par la proportion exceptionnellement élevée de lymphocytes B exprimant le récepteur CD5, représentant plus de 70 % des lymphocytes B circulants chez les animaux infectés (Onah *et al.*, 1998). Signalons toutefois qu'un modèle murin de l'infection par *T. evansi* a clairement démontré le rôle prépondérant de la réponse à IgM dans le contrôle de la parasitémie, contrastant avec les observations faites dans des modèles de l'infection par *T. b. brucei* ou *T. congolense* (Baral *et al.*, 2007). La lymphopénie T serait également mise en cause. Tel que mentionné plus haut, la lymphopénie a été rapportée dans divers cas d'infection par *T. evansi*. C'est chez le mouton qu'elle fut le mieux caractérisée, une diminution étant dans ce cas observée à la fois chez les lymphocytes T auxiliaires (CD4+) et cytotoxiques (CD8+) et l'importance de la diminution des CD4+ étant tenue pour cruciale dans la pathogénie de l'infection (Onah *et al.*, 1998a ; 1999). Bien que les méca-

nismes exacts sous-tendant la lymphopénie induite par *T. evansi* restent inconnus, un rôle majeur des macrophages a pu être mis en évidence, tel que décrit également lors d'infections par *T. b. brucei* et *T. congolense* (Onah *et al.*, 2000 ; Mansfield et Paulnock, 2005). L'hypocomplémentémie, particulièrement investiguée par Uche et collaborateurs par l'infection expérimentale de lapins, a également été mise en cause dans l'immunodépression en général et singulièrement dans le manque de développement de lymphocytes B mémoire (Uche et Jones, 1992a ; 1993). Il est à noter que très récemment la même absence de développement de populations B mémoires a été étudiée en modèle murin de l'infection par *T. b. brucei*, mettant en évidence le rôle majeur de l'apoptose induite dans les populations B (Radwanska *et al.*, 2008).

### 6.4. Désordres hormonaux

L'importance exacte des désordres hormonaux dans la pathologie des trypanosomes africains en général et du surra en particulier reste inconnue, tel qu'illustré par le récent article de Blum et collaborateurs rapportant la possibilité d'hypothyroïdie et hypoadrénocorticisme chez des patients infectés par *T. b. gambiense* (Blum *et al.*, 2007). Concernant *T. evansi*, son rôle perturbateur du cycle reproducteur est sujet à des rapports divergents entre espèces (Payne *et al.*, 1993 ; Al-Qarawi *et al.*, 2004). Chez le dromadaire, les études démontrent toutefois clairement la présence d'hypothyroïdie, et la perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez le mâle, avec diminution du taux de testostérone et augmentation ou diminution des taux d'oestradiol (Al-Qarawi *et al.*, 2001 ; Al-Qarawi *et al.*, 2004). S'il est raisonnable de penser qu'une part des dysfonctionnements endocriniens est liée aux lésions tissulaires observées au niveau glandulaire (Rossi *et al.*, 1999 ; Al-Qarawi *et al.*, 2004), de récentes avancées incriminent plus particulièrement la production par divers trypanosomes africains de protéases et peptidases clivant les hormones peptidiques relarguées dans le torrent sanguin. Dans le cas de *T. evansi*, une oligopeptidase a ainsi été décrite dont le substrat serait le facteur natriurétique atrial (atrial natriuretic factor, ANF) (Morty *et al.*, 2005). Conservant son activité à l'état libre dans le sang du fait de sa résistance aux anti-protéases

sériques (cystatine, alpha-macroglobuline et kininogène), l'oligopeptidase perturberait donc l'homéostasie du volume sanguin, annulant les activités vasodilatatrice, diurétique et natriurétique de l'ANF. Cette hormone peptidique démontre effectivement une baisse d'activité dans le sérum de rats infectés, en corrélation avec la charge parasitaire sanguine. L'injection d'inhibiteurs de peptidases à spectre large permettait de rétablir le taux sérique en ANF. Finalement, il est à noter que l'augmentation du volume sanguin est également rapportée lors d'infections par *T. congolense* (Valli et Mills, 1980). Ces facteurs pourraient donc être largement partagés par les différents trypanosomes africains. Dans le cadre de la diminution rapportée des taux en hormones thyroïdiennes lors de surra, un parallèle peut être fait avec la récente description chez *T. brucei* d'une peptidase (pyrami-glutamyl peptidase type 1, PGP) partageant avec l'oligopeptidase décrite ci-avant la propriété de résistance aux anti-protéases sériques (Morty *et al.*, 2006). Clivant à la fois l'hormone thyroïdienne (TRH) et la gonadotrophine (GnRH), la PGP est responsable de la diminution des taux de ces deux hormones observée chez des rats infectés, totalement dans le cas de la TRH et partiellement concernant la GnRH, tel que démontré par inhibition spécifique de la peptidase par l'injection d'anticorps. Ces différents facteurs de virulence sont actuellement considérés comme de prometteuses cibles thérapeutiques, voire vaccinales.

### 6.5. Homogénéité génétique et hétérogénéité biologique

Il est classiquement rapporté dans la littérature une grande homogénéité génétique des différentes souches de *T. evansi* isolées à travers le monde (Queiroz *et al.*, 2000 ; Omanwar *et al.*, 2001 ; De Oliveira *et al.*, 2008). Cette homogénéité ou 'micro-hétérogénéité' est tout aussi classiquement présentée comme étant paradoxale par rapport à l'extrême hétérogénéité des virulence et pathogénicité des différentes souches. Cette hétérogénéité apparaît en effet clairement lors d'infections expérimentales standardisées de lignées consanguines de souris ou de rat, les différences de virulence n'étant pas imputables aux différences d'hôtes d'origine (Queiroz *et al.*, 2001 ; Menezes *et al.*, 2004).

Toutefois, l'homogénéité génétique est actuellement sujette à controverse, ses détracteurs posant dès lors la question des méthodes aptes à démontrer la supposée hétérogénéité génétique. Ainsi, certains auteurs, se basant sur l'étude des variations au sein de loci particuliers de l'ADN ribosomal (régions ITS pour *Internal Transcribed Spacer*), technique largement utilisée dans les études de phylogénie en raison du taux élevé de mutations enregistrées en cet endroit, concluent à la présence d'une certaine diversité génétique au sein de souches de *T. evansi* isolées en une même région (Thaïlande) (Khuchareontaworn *et al.*, 2007 ; Areekit *et al.*, 2008) et parfois même chez un unique animal (Areekit *et al.*, 2008). Ces auteurs envisagent alors l'usage de ces marqueurs de diversité dans le cadre d'études d'épidémiologie moléculaire. À l'inverse, d'autres auteurs clament l'absence de mise en évidence d'hétérogénéité génétique par cette même méthode, usant de souches prélevées en Amérique du Sud, en Asie et en Afrique (De Oliveira *et al.*, 2008). Ces mêmes auteurs expliquent cette apparente homogénéité par l' inadéquation de l'étude des régions ITS dans le cas des trypanosomes en raison d'un taux de mutations plus élevé dans cette région au sein des trypanosomes, qui conduirait à une certaine homoplasie brouillant les études phylogéniques. Par ailleurs, d'autres méthodes ont été développées utilisant des microsatellites ainsi que la technique ISSR-PCR (*inter simple sequence repeat polymerase chain reaction*) permettant la mise en évidence de diversité génétique chez *T. evansi* (Li *et al.*, 2005 ; Njiru *et al.*, 2007). Une étude approfondie de la structure des populations de *T. evansi*, impliquant 112 stocks de régions et espèces hôtes différentes (majoritairement souches kenyanes isolées sur dromadaires), a été menée utilisant une séquence codante répétée (MORF2) ainsi que deux minisatellites (292 et CRAM) en tant que marqueurs génétiques (Njiru et Constantine, 2007). Cette étude a démontré avec succès et précision la diversité au sein de l'espèce *T. evansi*. Semblable diversité génétique et structure ont été préalablement démontrées au sein de trypanosomes transmis par les glossines (MacLeod *et al.*, 2001). Néanmoins, dans ce dernier cas, l'origine supposée de la diversité génétique est le phénomène de recombinaison entre génomes qui a lieu au sein du vecteur. Concernant

*T. evansi*, aucune recombinaison ne pouvant se dérouler au sein du vecteur, la diversité génétique est à mettre sur le compte de mutations, de dérive génétique et/ou d'effets fondateurs (Njiru et Constantine, 2007 ; Lai *et al.*, 2008 ; Jensen *et al.*, 2008). Certains auteurs associent en outre certains génotypes avec les foyers d'infection déclarés, retraçant même la parenté les unissant et illustrant par là l'usage potentiel de ces marqueurs génétiques dans des études d'épidémiologie moléculaire.

## 7. PERSPECTIVES

Devant l'extension géographique de l'infection par *T. evansi* et les risques épidémiologiques réels encourus dans de nombreux pays actuellement indemnes, il est primordial qu'elle soit prise en compte dans le diagnostic différentiel lorsque des signes cliniques correspondants sont observés dans un contexte d'importation d'animaux exotiques, tel que des dromadaires, chameaux de Bactriane ou camélidés du Nouveau Monde. Du point de vue de la lutte organisée contre cet agent, une surveillance épidémiologique accrue des animaux transportés de zones infectées vers des zones indemnes est en outre souhaitable. Par ailleurs, le mode de lutte préférentiellement utilisé étant actuellement la chimiothérapie et des souches résistantes aux trypanocides se disséminant, il est important de développer de nouvelles méthodes de contrôle. Dans un plus proche avenir, la connaissance des interactions entre l'hôte et le parasite dans laquelle de notables progrès ont été récemment enregistrés devrait amener à l'identification de cibles thérapeutiques ou même vaccinales.

*T. evansi* a jusqu'ici bénéficié de peu d'intérêt de la part du monde scientifique comparé aux autres trypanosomes africains, y compris animales, malgré son extension géographique et par là sa grande importance économique. Un certain regain d'intérêt est à présent observé qui devrait conduire aux progrès nécessaires.

## Abstract

*Trypanosoma evansi* is an extracellular parasite, found in blood and tissues of mammals, mainly causing anaemia, immune depression and central nervous system disorders. Contrary to other African trypanosomes, *T. evansi* is mechanically transmitted and thus presents a worldwide distribution. This review aims at summarizing clinical and pathological data about *T. evansi* infections in its various hosts. It presents the actual knowledge on pathogenesis and the recent development of which open new ways for infection control.

- AL-QARAWI A.A., ABDEL-RAHMAN H., ELMOUGY S.A. Impairment in the pituitary-thyroid axis of the *Camelus dromedarius* infected with *Trypanosoma evansi*. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.*, 2001, **108**, 172-174.
- AL-QARAWI A.A., OMAR H.M., ABDEL-RAHMAN H.A., EL-MOUGY S.A., EL-BELELY M.S. Trypanosomiasis-induced infertility in dromedary (*Camelus dromedarius*) bulls: changes in plasma steroids concentration and semen characteristics. *Anim. Reprod. Sci.*, 2004, **84**, 73-82.
- AL-RAWASHDEH O.F., SHARIF L.A., AL-QUDAH K., AL-ANI F.K. *Trypanosoma evansi* infection in camels in Jordan. *Rev. Elev. Méd. Vet. Pays Trop.*, 1999, **52**, 233-237.
- ANTOINE-MOUSSIAUX N., FAYE B., VIAS G.F. Tuareg ethnodagnostic skill of camel diseases in Agadez area (Niger). *J. Camel Pract. Res.*, 2005, **12**, 85-93.
- ANTOINE-MOUSSIAUX N., MAGEZ S., DESMECHT D. Contributions of the mouse model to understanding African trypanosomiasis. *Trends Parasitol.*, 2008, **24**, 411-418.
- AREEKIT S., SINGHAPHAN P., KANJANAVAS P., KHUCHAREONTAWORN S., SRIYAPAIT., PAKPITCHAROEN A., CHANSIRI K. Genetic diversity of *Trypanosoma evansi* in beef cattle based on internal transcribed spacer region. *Infect. Genet. Evol.*, 2008, **8**, 484-488.
- ASSOKU R. Immunological studies of the mechanism of anaemia in experimental *Trypanosoma evansi* infection in rats. *Int. J. Parasitol.*, 1975, **5**, 137-145.
- ATARHOUGH T., RAMI M., BENDAHMAN M.N., DAKKAK A. Camel trypanosomiasis in Morocco 1: results of a first epidemiological survey. *Vet. Parasitol.*, 2003, **111**, 277-286.
- BAETSELIER P., NAMANGALA B., NOËL W., BRYNS L., PAYS E., BESCHIN A. Alternative versus classical macrophage activation during experimental African trypanosomiasis. *Int. J. Parasitol.*, 2001, **31**, 575-587.
- BARAL T., DE BAETSELIER P., BROMBACHER F., MAGEZ S. Control of *Trypanosoma evansi* infection is IgM mediated and does not require a type I inflammatory response. *J. Infect. Dis.*, 2007, **195**, 1513-1520.
- BISWAS D., CHOUDHURY A., MISRA K. Histopathology of *Trypanosoma* (Trypanozoon) *evansi* infection in bandicoot rat. I. visceral organs. *Exp. Parasitol.*, 2001, **99**, 148-159.
- BLUM J.A., SCHMID C., HATZ C., KAZUMBA L., MANGONI P., RUTISHAUSER J., LA TORRE A., BURRI C. Sleeping glands? - The role of endocrine disorders in sleeping sickness (Tb. gambiense human African trypanosomiasis). *Acta Trop.* 2007, **104**, 16-24.
- BOIDR., HUNTER A.G., JONEST.W., ROSS C.A., SUTHERLAND D., LUCKINS, A.G. Trypanosomiasis research at the Centre for Tropical Veterinary Medicine (CTVM) 1970 to 1995. *Trop. Anim. Health Prod.*, 1996, **28**, 5-22.
- BOID R., MAHMOUD M.M., GRAY, A.R. Changes in the levels of serum enzymes in dromedary camels infected with *Trypanosoma evansi*. *Res. Vet. Sci.*, 1980, **28**, 336-340.
- CHAUDHARY Z.I., IQBAL J. Incidence, biochemical and haematological alterations induced by natural trypanosomiasis in racing dromedary camels. *Acta Trop.*, 2000, **77**, 209-213.
- DAMAYANTI R., GRAYDON R.J., LADDS P.W. The pathology of experimental *Trypanosoma evansi* infection in the Indonesian buffalo (*Bubalus bubalis*). *J. Comp. Pathol.*, 1994, **110**, 237-252.
- DE OLIVEIRA L.A.N., DA SILVA SANTOS S., HERRERA H.M., GAMA C., CUPOLILLO E., JANSEN A.M., FERNANDES O. *Trypanosoma evansi*: Molecular homogeneity as inferred by phenetical analysis of ribosomal internal transcribed spacers DNA of an eclectic parasite. *Exp. Parasitol.*, 2008, **118**, 402-407.
- DESQUESNES M., BOSSARD G., PATREL D., HERDER S., PATOUT O., LEPETITCOLIN E., THEVENON S., BERTHIER D., PAVLOVIC D., BRUGIDOU R., JACQUIET P., SCHELCHER F., FAYE B., TOURATIER L., CUNY G. First outbreak of *Trypanosoma evansi* in camels in metropolitan France. *Vet. Rec.*, 2008, **162**, 750-752.
- DIRIE M.F., ABDURAHMAN O. Observations on little known diseases of camels (*Camelus dromedarius*) in the Horn of Africa. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 2003, **22**, 1043-1049.
- EL-SAYED N., MYLER P., BLANDIN G., BERRIMAN M., CRABTREE J., AGGARWAL G., CALER E., RENAULD H., WORTHEY E., HERTZFOWLER C., GHEDIN E., PEACOCK C., BARTHOLOMEU D., HAAS B., TRAN A., WORTMAN J., ALSMARK U., ANGIUOLI S., ANUPAMA A., BADGER J., BRINGAUD F., CADAG E., CARLTON J., CERQUEIRA G., CREASY T., DELCHER A., DJIKENG A., EMBLEY T., HAUSER C., IVENS A., KUMMERFELD S., PEREIRA-LEAL J., NILSSON D., PETERSON J., SALZBERG S., SHALLOM J., SILVA J., SUNDARAM J., WESTENBERGER S., WHITE O., MELVILLE S., DONELSON J., ANDERSSON B., STUART K., HALL N. Comparative genomics of trypanosomatid parasitic protozoa. *Science*, 2005, **309**, 404-409.
- FINOL H.J., BOADA-SUCRE A., ROSSI M., TEJERO F. Skeletal muscle ultrastructural pathology in mice infected with *Trypanosoma evansi*. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 2001, **33**, 65-71.
- GEETIKA R., GUPTA M.L., KUMAR D., SWARNKAR C.P. Haemato-biochemical studies of *Trypanosoma evansi* in paroxysmal and non-paroxysmal phases of infection in albino rats. *Int. J. Anim. Sci.*, 2000, **15**, 225-231.



- GUTIERREZ C., CORBERA J.A., JUSTE M.C., DORESTE F., MORALES I. An outbreak of abortions and high neonatal mortality associated with *Trypanosoma evansi* infection in dromedary camels in the Canary Islands. *Vet. Parasitol.*, 2005, **130**, 163-168.
- HAROUN E.M., MAGZOUN M., MAHMOUD O.M., AL-QARAWI A.A., AL-HAWAS A.M., OMER O.H. Some clinico-pathological aspects of experimental *Trypanosoma evansi* infection in Najdi camels (*Camelus dromedarius*). *J. Camel Pract. Res.*, 2000, **7**, 101-106.
- HERRERA H.M., ALESSI A.C., MARQUES L.C., SANTANA A.E., AQUINO L., MENEZES R.F., MORAES M.A.V., MACHADO R.Z. Experimental *Trypanosoma evansi* infection in South American coati (*Nasua nasua*): hematological, biochemical and histopathological changes. *Acta Trop.*, 2002, **81**, 203-210.
- HILALI M., ABDEL-GAWAD A., NASSAR A., ABDEL-WAHAB A. Hematological and biochemical changes in water buffalo calves (*Bubalus bubalis*) infected with *Trypanosoma evansi*. *Vet. Parasitol.*, 2006, **139**, 237-243.
- HOLLAND W., DO T., HUONG N., DUNG N., THANH N., VERCRUYSE J., GODDEERIS B. The effect of *Trypanosoma evansi* infection on pig performance and vaccination against classical swine fever. *Vet. Parasitol.*, 2003, **111**, 115-123.
- HOLLAND W., MY L., DUNG T., THANH N., TAM P., VERCRUYSE J., GODDEERIS B. The influence of *Trypanosoma evansi* infection on the immunoresponsiveness of experimentally infected water buffaloes. *Vet. Parasitol.*, 2001, **102**, 225-234.
- HORCHNER F., SCHONEFELD A., WUST B. Experimental infection of horses with *Trypanosoma evansi*. 1. Parasitological and clinical results. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1983, **63**, 127-135.
- JENSEN R.E., SIMPSON L., ENGLUND P.T. What happens when *Trypanosoma brucei* leaves Africa. *Trends Parasitol.*, 2008, doi:10.1016/j.pt.2008.06.007
- JOSHI P.P., CHAUDHARI A., SHEGOKAR V.R., POWAR R.M., DANI V.S., SORNALWAR A.M., JANNIN J., TRUC P. Treatment and follow-up of the first case of human trypanosomiasis caused by *Trypanosoma evansi* in India. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2006, **100**, 989-991.
- JOSHI S.S., BHOOPS., ANANTWAR L.G., AWAZ K.B., RAJGURU D.N., ALI M.S. Clinico-pathology and biochemical alterations in *Trypanosoma evansi* infection (surra) in buffaloes. *J. Bombay Vet. Coll.*, 1993, **4**, 33-35.
- JOSHI S.S., BHOOPSINGH A. Clinico-pathology and biochemical alterations in clinical cases of *Trypanosoma evansi* infection in buffaloes and effect of treatment thereon. *Indian Vet. J.*, 2001, **78**, 643-644.
- KHUCHAREONTAWORN, S., SINGHAPHAN P., VISESHAKUL N., CHANSIRIK. Genetic diversity of *Trypanosoma evansi* in Buffalo based on internal transcribed spacer (ITS) regions. *J. Vet. Med. Sci.*, 2007, **69**, 487-493.
- LAI D.H., HASHIMI H., LUN Z.R., AYALA F.J., LUKE J. Adaptations of *Trypanosoma brucei* to gradual loss of kinetoplast DNA: *Trypanosoma equiperdum* and *Trypanosoma evansi* are petite mutants of T-brucei. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, **105**, 1999-2004.
- LI F., GASSER R., ZHENG J., CLAES F., ZHU X., LUN Z. Application of multiple DNA fingerprinting techniques to study the genetic relationships among three members of the subgenus *Trypanozoon* (Protozoa: *Trypanosomatidae*). *Mol. Cell. Probes*, 2005, **19**, 400-407.
- LOHRK.F., PHOLPARKS., SIRIWAN P., SIRIKUL L., SRIKITJAKARN N., UPATOOM N., LEIDL K., STAAK C. *Trypanosoma evansi* infection, a frequent cause of abortion in buffaloes. In : Kuil H., Paling R.W., Huhn J.E., Livestock production and diseases in the Tropics: proceedings of the 5<sup>th</sup> International Conference, Kuala Lumpur, Malaysia, 18-22 August 1986, 71-72.
- LOSOS G.J., IKEDE B.O. Review of pathology of diseases in domestic and laboratory animals caused by *Trypanosoma congolense*, *T. vivax*, *T. brucei*, *T. rhodesiense* and *T. gambiense*. *Vet. Pathol.*, 1972, **9 Suppl.**, 71 p.
- MACLEOD A., TURNER C., TAIT A. The detection of geographical substructuring of *Trypanosoma brucei* populations by the analysis of minisatellite polymorphisms. *Parasitology*, 2001, **123**, 475-482.
- MAGEZ S., STIJLEMANS B., RADWANSKA M., PAYS E., FERGUSON M., DE BAETSELIER P. The glycosyl-inositol-phosphate and dimyristoylglycerol moieties of the glycosylphosphatidylinositol anchor of the trypanosome variant-specific surface glycoprotein are distinct macrophage-activating factors. *J. Immunol.*, 1998, **160**, 1949-1956.
- MAGEZ S., TRUYENS C., MERIMI M., RADWANSKA M., STIJLEMANS B., BROUCKAERT P., BROMBACHER F., PAYS E., DE BAETSELIER P. P75 tumor necrosis factor-receptor shedding occurs as a protective host response during African trypanosomiasis. *J. Infect. Dis.*, 2004, **189**, 527-539.
- MAHMOUD M.M., GRAY A.R. Trypanosomiasis due to *Trypanosoma evansi* (Steel, 1885) Balbiani, 1888 : review of recent research. *Trop. Anim. Health Prod.*, 1980, **12**, 35-47.
- MANSFIELD J., PAULNOCK D. Regulation of innate and acquired immunity in African trypanosomiasis. *Parasite Immunol.*, 2005, **27**, 361-371.
- MENEZES V.T.D., QUEIROZ A.O., GOMES M.A.M., MARQUES M.A.P., JANSEN A.M. *Trypanosoma evansi* in inbred and Swiss-Webster mice: distinct aspects of pathogenesis. *Parasitol. Res.*, 2004, **94**, 193-200.
- MONZON C.M., VILLAVICENCIO V.I. Serum proteins in guinea pigs and horses infected with *Trypanosoma evansi* (Steel, 1885). *Vet. Parasitol.*, 1990, **36**, 295-301.

- MORALES G.A., CARRENO F. The proechimys rat a potential laboratory host and model for the study of *Trypanosoma evansi*. *Trop. Anim. Health Prod.*, 1976, **8**, 122-124.
- MORALES I., DE LEON M., MORALES M., DALLA F., GUTIERREZ C. Ocular lesions associated with *Trypanosoma evansi* in experimentally infected goats. *Vet. Parasitol.*, 2006, **141**, 325-329.
- MORTY R., BULAU P., PELLÉ R., WILK S., ABE K. Pyroglutamyl peptidase type I from *Trypanosoma brucei*: a new virulence factor from African trypanosomes that de-blocks regulatory peptides in the plasma of infected hosts. *Biochem. J.*, 2006, **394**, 635-645.
- MORTY R., PELLÉ R., VADÁSZ I., UZCANGA G., SEEGER W., BUBIS J. Oligopeptidase B from *Trypanosoma evansi*: a parasite peptidase that inactivates atrial natriuretic factor in the bloodstream of infected hosts. *J. Biol. Chem.*, 2005, **280**, 10925-10937.
- NGERANWA J.J.N., GATHUMBI P.K., MUTIGA E.R., AGUMBAH G.J.O. Pathogenesis of *Trypanosoma (brucei) evansi* in small East-African goats. *Res. Vet. Sci.*, 1993, **54**, 283-289.
- NGERANWA J.J.N., MUTIGA E.R., AGUMBAH G.J.O., GATHUMBI P.K., MUNYUA W.K. The effects of experimental *Trypanosoma (Trypanozoon) (brucei) evansi* infection on the fertility of male goats. *Vet. Res. Comm.*, 1991, **15**, 301-308.
- NJIRU Z.K., CONSTANTINE C.C. Population sub-structuring among *Trypanosoma evansi* stocks. *Parasitol. Res.*, 2007, **101**, 1215-1224.
- NJIRU Z.K., CONSTANTINE C.C., GITONGA P.K., THOMPSON R.C.A., REID S.A. Genetic variability of *Trypanosoma evansi* isolates detected by inter-simple sequence repeat anchored-PCR and microsatellite. *Vet. Parasitol.*, 2007, **147**, 51-60.
- NOK A., NZELIBE H., YAKO S. *Trypanosoma evansi* sialidase: surface localization, properties and hydrolysis of ghost red blood cells and brain cells-implications in trypanosomiasis. *Z. Naturforsch., C, Biosci.*, 2003, **58**, 594-601.
- OMANWAR S., RAO J.R., SINGH R.K., BUTCHAIHAH G. DNA polymorphism in *Trypanosoma evansi* isolates defined by randomly amplified polymorphic DNA-PCR. *Vet. Rec.*, 2001, **148**, 244-246.
- ONAH D., HOPKINS J., LUCKINS A. Induction of CD4+CD8+ double positive T cells and increase in CD5+ B cells in efferent lymph in sheep infected with *Trypanosoma evansi*. *Parasite Immunol.*, 1998a, **20**, 121-134.
- ONAH D., HOPKINS J., LUCKINS A. Effects of the depletion of CD8(+) T cells and monocytes on the proliferative responses of peripheral blood leucocytes from *Trypanosoma evansi*-infected sheep. *Vet. Parasitol.*, 2000, **92**, 25-35.
- ONAH D., WAKELIN D. Trypanosome-induced suppression of responses to *Trichinella spiralis* in vaccinated mice. *Int. J. Parasitol.*, 1999, **29**, 1017-1026.
- ONAH D., WAKELIN D. Murine model study of the practical implication of trypanosome-induced immunosuppression in vaccine-based disease control programmes. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2000, **74**, 271-284.
- ONAH D.N., HOPKINS J., LUCKINS A.G. Haematological changes in sheep experimentally infected with *Trypanosoma evansi*. *Parasitol. Res.*, 1996, **82**, 659-663.
- ONAH D.N., HOPKINS J., LUCKINS A.G. Increase in CD5(+) B cells and depression of immune responses in sheep infected with *Trypanosoma evansi*. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1998b, **63**, 209-222.
- ONAH D.N., HOPKINS J., LUCKINS A.G. Changes in peripheral blood lymphocyte subpopulations and parasite-specific antibody responses in *Trypanosoma evansi* infection of sheep. *Parasitol. Res.*, 1999, **85**, 263-269.
- PAYNE R.C., SUKANTO I.P., BAZELEY K., JONES T.W. The effect of *Trypanosoma evansi* infection on the oestrus cycle of Friesian Holstein heifers. *Vet. Parasitol.*, 1993, **51**, 1-11.
- POURSINES Y., PIGOURY L., BORDE R., BERNARD M. Trypanosomose expérimentale du cheval à *Trypanosoma evansi* (souche syrienne) I. étude clinique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1943, **36**, 235-244.
- QUEIROZ A.O., LEGEY A.P., XAVIER S.C.C., JANSEN A.M. Specific antibody levels and antigenic recognition of Wistar rats inoculated with distinct isolates of *Trypanosoma evansi*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2001, **96**, 965-972.
- QUEIROZ A.O., NEHME-RUSSELL N.S., BRANDAO A., JANSEN A.M. Homogeneity of *Trypanosoma evansi* isolates from domestic and sylvatic mammals from the Pantanal of Mato Grosso. *Microbios*, 2000, **103**, 27-30.
- QUINONES-MATEU M.E., FINOL H.J., SUCRE L.E., TORRES S.H. Muscular changes in Venezuelan wild horses naturally infected with *Trypanosoma evansi*. *J. Comp. Pathol.*, 1994, **110**, 79-89.
- RADWANSKA M., GUIRNALDA P., DETREZ C., RYFFEL B., BLACK S., MAGEZ S. Trypanosomiasis-induced B cell apoptosis results in loss of protective anti-parasite antibody responses and abolishment of vaccine-induced memory responses. *PLoS Pathog.*, 2008, **4**, e1000078. doi:10.1371/journal.ppat.1000078
- RAISINGHANI P.M., BHATIA J.S., VYAS U.K., ARYA P.L., LODHA K.R. Pathology of experimental surra in camels. *Indian J. Anim. Sci.*, 1980, **50**, 966-969.
- REID S.A. *Trypanosoma evansi* control and containment in Australasia. *Trends Parasitol.*, 2002, **18**, 219-224.
- REINA-SAN-MARTÍN B., DEGRAVE W., ROUGEOT C., COSSON A., CHAMOND N., CORDEIRO-DA-SILVA A., ARALA-CHAVES M., COUTINHO A., MINOPRIO, P.A. B-cell mitogen from a pathogenic trypanosome is a eukaryotic proline racemase. *Nat. Med.*, 2000, **6**, 890-897.



- RIFKIN M.R., LANDSBERGER F.R. Trypanosome variant surface glycoprotein transfer to target membranes - a model for the pathogenesis of trypanosomiasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, **87**, 801-805.
- ROSSI M., BOADA-SUCRE A., FINOL H., TEJERO F., BELLO B., ASO P., HERNANDEZ G. Ultrastructural alterations in the adrenal gland cortex of mice experimentally infected with a Venezuelan isolate of *Trypanosoma evansi*. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 1999, **31**, 509-513.
- ROTTCHER D., SCHILLINGER D., ZWEYGARTH E. Trypanosomiasis in the camel (*Camelus dromedarius*). *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 1987, **6**, 463-470.
- RUE M.L., SILVA R.A.S., CARLI G.A.D. Coagulopathy in dogs infected with *Trypanosoma* (Trypanozoon) *evansi* (Steel, 1995) Balbiani, 1888. *Parasitol. al Dia*, 1987, **21**, 92-96.
- SEIDL A.F., MORAES A.S., SILVA R. *Trypanosoma evansi* control and horse mortality in the Brazilian Pantanal. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2001, **96**, 599-602.
- SEILER R.J., OMAR S., JACKSON A.R.B. Meningoencephalitis in naturally occurring *Trypanosoma evansi* infection (surra) of horses. *Vet. Pathol.*, 1981, **18**, 120-122.
- SHARMA D.K., CHAUHAN P.P.S., AGRAWAL R.D. Interaction between *Trypanosoma evansi* and *Haemonchus contortus* infection in goats. *Vet. Parasitol.*, 2000, **92**, 261-267.
- SHEHU S.A., IBRAHIM N.D.G., ESIEVO K.A.N., MOHAMMED G. Neuraminidase (sialidase) activity and its role in development of anaemia in *Trypanosoma evansi* infection. *J. Appl. Sci.*, 2006, **6**, 2779-2783.
- SILVA R., HERRERA H.M., DOMINGOS L.B.D.S., XIMENES F.A., DAVILA A.M.R. Pathogenesis of *Trypanosoma evansi* infection in dogs and horses: haematological and clinical aspects. *Ciencia Rural*, 1995, **25**, 233-238.
- SILVA R., SAHIB C.A., DELARUE M., HERRERA H.M., FERREIRA M.J., DAVILA A.M.R. Coagulopathy due to *Trypanosoma evansi* acute infection in a dog. *Arq. Bras. Med. Vet. E Zootecnia*, 1996, **48**, 485-489.
- SINGH B., JOSHI S.J. Epidemiology, clinico-pathology and treatment of clinical *Trypanosoma evansi* infection in buffalo (*Bubalus bubalis*). *Indian Vet. J.*, 1991, **68**, 975-979.
- UCHE U.E., JONES T.W. Complement (C3) levels and activation in rabbits experimentally infected with *Trypanosoma evansi*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1992a, **86**, 475-480.
- UCHE U.E., JONES T.W. Pathology of experimental *Trypanosoma evansi* infection in rabbits. *J. Comp. Pathol.*, 1992b, **106**, 299-309.
- UCHE U.E., JONES T.W. Effect of complement (C3) depletion on the generation of memory in rabbits primed with antigens of *Trypanosoma evansi*. *Vet. Parasitol.*, 1993, **47**, 205-213.
- VALLI V., MILLS J. The quantitation of *Trypanosoma congolense* in calves. 1. Hematological changes. *Tropenmed. Parasitol.*, 1980, **31**, 215-231.
- VANHOLLEBEKE B., TRUC P., POELVOORDE P., PAYS A., JOSHI P.P., KATTI R., JANNIN J.G., PAYS E. Brief report: human *Trypanosoma evansi* infection linked to a lack of apolipoprotein L-I. *N. Engl. J. Med.*, 2006, **355**, 2752-2756.
- VERMA B.B., GAUTAM O.P. Observations on pathological changes in experimental surra in bovines. *Indian Vet. J.*, 1979, **56**, 13.
- VITTOZ R. Prophylaxie du surra en Asie. *Bull. Off. Int. Epiz.*, 1955, **44**, 83-106.
- WERNERY U., KAADEN O.R. Infectious diseases in camelids. 2nd edition. Blackwell Wissenschafts: Berlin, 2002, 404 p.