

MICROBIOLOGIE/MICROBIOLOGY

La fièvre récurrente à tiques ouest africaine, une maladie négligée mais d'importance majeure en santé publique au Sénégal

West African tick-borne relapsing fever, a neglected disease of major public health importance in Senegal

El Hadji Ibrahima NDIAYE, Georges DIATTA, Cheikh SOKHNA, Philippe PAROLA*

RÉSUMÉ **Introduction.** La fièvre récurrente à tiques (FRT), est une zoonose causée par diverses espèces de *Borrelia* transmises aux humains à travers le monde, par la piqûre des tiques molles du genre *Ornithodoros*. Au Sénégal, comme dans les autres régions endémiques d'Afrique de l'Ouest, les cas de FRT, causés par *Borrelia crocidurae* et transmis par les tiques *Ornithodoros sonrai*, sont sous-diagnostiqués. La maladie reste peu connue des médecins, des infirmiers et des populations. Dans certaines régions, la FRT est devant le paludisme dans les causes de fièvre à transmission vectorielle.

Matériel et méthode. Cette revue narrative et systématique rapporte des données entomologiques, mammalogiques, épidémiologiques et les aspects cliniques connus de la maladie au Sénégal. Les petits mammifères sauvages, principaux hôtes réservoirs de *B. crocidurae* ont été répertoriés et cartographiés, ainsi que la répartition connue des tiques vectrices. Les méthodes de diagnostic classique comme la visualisation des spirochètes sur une goutte épaisse de sang et/ou un frottis sanguin, mais aussi les méthodes modernes de biologie moléculaire sont décrites, ainsi que le traitement antibiotique.

Conclusion. La stratégie de prévention et de lutte contre la FRT au Sénégal repose sur l'amélioration des conditions d'habitat traditionnel, le remblaiement des terriers et la capture des petits mammifères dans les habitations humaines. Ces méthodes doivent être mieux connues et vulgarisées à travers des campagnes de sensibilisation dans les régions endémiques par les autorités sanitaires.

Mots clés: *Ornithodoros*, *Borrelia crocidurae*, Fièvre récurrente à tiques, Sénégal, Afrique de l'Ouest

ABSTRACT **Introduction.** Tick-borne relapsing fever (TBRF) is a zoonotic disease caused by various species of *Borrelia* that are transmitted to humans worldwide through the bite of soft ticks belonging to the genus *Ornithodoros*. In Senegal, as in other endemic regions of West Africa, cases of TBRF caused by *B. crocidurae* and transmitted by *Ornithodoros sonrai* ticks are underdiagnosed. The disease is not well known among doctors, nurses, or the general population. In some regions, TBRF is the leading cause of vector-borne fever, surpassing malaria.

Materials and methods. This narrative and systematic review reports on the entomological, mammalogical, epidemiological, and clinical aspects of TBRF in Senegal. Small wild mammals, the main reservoir hosts of *B. crocidurae*, have been identified and mapped, along with the known distribution of the tick vectors. Conventional diagnostic methods, such as visualization of spirochetes on thick blood smears and/or blood smears, as well as modern molecular biology methods and antibiotic treatment, are described.

Conclusion. The strategy for preventing and controlling TBRF in Senegal involves improving living conditions, filling in burrows, and trapping small mammals in human dwellings. Health authorities in endemic regions need to better disseminate these methods through awareness campaigns.

Key Words: *Ornithodoros*, *Borrelia crocidurae*, Tick-borne relapsing fever, Senegal, West Africa

Introduction

Les *Borrelia* sont des bactéries spirochètes responsables des borrélioses, qui sont des zoonoses largement répandues dans le monde [27,29,118,119]. On distingue trois groupes principaux de maladies causées par des bactéries du genre *Borrelia* [11,96]. Le premier groupe correspond aux *Borrelia* responsables de la maladie de Lyme, également appelée borréliose de Lyme. Ce groupe comprend environ 20 espèces décrites à travers le monde. Parmi celles-ci, les plus fréquemment impliquées dans les pathologies humaines sont *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* et *Borrelia afzelii*. Ces espèces sont transmises par des tiques dures appartenant au genre *Ixodes* [11,96]. Le deuxième groupe rassemble les *Borrelia* responsables des fièvres récurrentes transmises principalement par les tiques molles [68,119]. Enfin, le troisième groupe correspond à la fièvre récurrente à poux, causée par *Borrelia recurrentis* transmise par les poux du corps (*Pediculus humanus humanus*) et peut-être ceux de la tête (*P. h. capitis*) [15,17,66,100].

Les formes cliniques de la FRT peuvent être bénignes ou sévères [29,68]. Plus de 14 espèces de *Borrelia* responsables de fièvres récurrentes à tiques sont connues à travers le monde. En Afrique orientale et australe, la FRT causée par *Borrelia duttonii* est bien connue et associée à une létalité significative. En Tanzanie la FRT fait partie des 10 premières causes de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans, avec un taux de létalité périnatale de 436/1 000 dans les régions d'endémie [28,73,79].

Elle est transmise par des tiques molles appartenant au groupe *Ornithodoros moubata*, (*O. moubata* et *O. porcinus*) [29,84]. En Afrique de l'Ouest et en Afrique du Nord, *Borrelia crocidurae*, *Borrelia hispanica* et *Borrelia merionesi* sont les agents de FRT. Ces agents pathogènes sont principalement transmis par plusieurs espèces de tiques molles: *Ornithodoros sonrai*, *O. maroccanus*, *O. merionesi* et *O. costalis* [117]. *Borrelia hispanica* se distribue dans les zones côtières de l'Afrique du Nord [29,117]. Enfin, *B. crocidurae* est plus répandue en Afrique de l'Ouest et sa distribution couvre également l'Afrique du Nord [29,117].

Les petits mammifères sauvages représentent les principaux réservoirs des *Borrelia* de FRT [38,117,118] à l'exception de *B. duttonii* dont les humains sont le réservoir principal [28].

Au Sénégal, *B. crocidurae* est le seul agent connu de FRT. Elle est transmise par des tiques *O. (Alectorobius) sonrai* qui vivent dans les terriers

Introduction

Borrelia are spirochete bacteria that cause borreliosis, a widespread zoonotic disease [27,29,118,119]. There are three main groups of diseases caused by *Borrelia* bacteria [11,96]. The first group corresponds to the bacteria responsible for Lyme disease, also known as Lyme borreliosis. This group includes approximately 20 described species worldwide. The most frequently implicated in human disease are *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, and *B. afzelii*. These species are transmitted by hard ticks belonging to the genus *Ixodes* [11,96]. The second group includes *Borrelia* species that cause relapsing fevers, which are mainly transmitted by soft ticks [68,119]. The third group corresponds to relapsing lice fever, which is caused by *Borrelia recurrentis* and transmitted by body lice (*Pediculus humanus humanus*) and possibly head lice (*P. h. capitis*) [15,17,66,100].

The clinical forms of TBRF can be mild or severe [29,68]. More than 14 species of *Borrelia* that cause tick-borne relapsing fever are known worldwide. In eastern and southern Africa, TBRF caused by *Borrelia duttonii* is well known and associated with significant case fatality rate (CFR). In Tanzania, it is one of the top 10 causes of death in children under five years of age, with a perinatal CFR of 436 per 1,000 in endemic regions [28,73,79].

It is transmitted by soft ticks belonging to the *Ornithodoros moubata* group, specifically *O. moubata* and *O. porcinus* [29,84]. In West and North Africa, the agents of TBRF are *Borrelia crocidurae*, *Borrelia hispanica*, and *Borrelia merionesi*. These pathogens are mainly transmitted by several species of soft ticks: *Ornithodoros sonrai*, *O. maroccanus*, *O. merionesi*, and *O. costalis* [117]. *Borrelia hispanica* is found in coastal areas of North Africa [29,117]. Finally, *B. crocidurae* is more widespread in West Africa and is also found in North Africa [29,117].

Small wild mammals are the main reservoirs of the *Borrelia* species that cause TBRF [38,117,118], with the exception of *B. duttonii*, for which humans are the main reservoir [28].

In Senegal, *B. crocidurae* is the only known agent of TBRF. It is transmitted by *O. (Alectorobius) sonrai* ticks that live in the burrows of small wild and semi-domestic mammals [87,117,118]. In rural, endemic areas of Senegal, TBRF accounted for 11% of consultations for febrile syndrome from 1990 to 2003, with a prevalence ranging from 13% in 2009 to 12% in 2016 [1,88,95,113,121].

des petits mammifères sauvages et péri-domestiques [87,117,118]. Dans des zones rurales endémiques du Sénégal, la FRT représentait 11 % des motifs de consultations pour syndrome fébrile de 1990 à 2003, avec une prévalence élevée variant de 13 % en 2009 à 12 % en 2016 [1,88,95,113,121]. *B. crocidurae* a été détectée pour la première fois au Sénégal en 1917 dans le sang d'une musaraigne [69]. Le rôle de la tique *O. sonrai* comme vecteur de la FRT, autrefois appelée fièvre récurrente dakaroise ou spirochétose dakaroise, a été suspecté dans les années 1930 [77]. Un regain d'intérêt pour la maladie et son épidémiologie a eu lieu à partir des années 1990 [36,54,118,121], alors que les cas de FRT étaient souvent cliniquement confondus avec des cas de paludisme [4,36,118]. Avec l'installation de petits laboratoires de diagnostic moléculaire de type *Point-Of-Care* (POC), en milieu rural au Sénégal pour l'identification des causes de fièvres d'origines indéterminées, la maladie a pu être diagnostiquée précocement avec une prise en charge plus rapide [111]. Toutefois, plus de 100 ans après la découverte de cette maladie, la FRT reste mal connue des personnels de santé et des populations du Sénégal [39,88]. Le diagnostic des cas humains reste encore rare en raison de l'absence d'expertise et/ou d'outils de diagnostic simples et accessibles [111]. Les cas humains confirmés sont ainsi le plus souvent rapportés dans des études sur l'identification des causes de fièvre d'origine indéterminée, et la maladie reste encore négligée au Sénégal [1,71,87,88,93,111]. Cette revue narrative et systématique vise à faire le point sur les connaissances actuelles des données cliniques, entomologiques, mammalogiques de la FRT au Sénégal, afin de proposer des méthodes de diagnostic adaptées, modernes et simples, et des programmes d'appropriation des stratégies de lutte dans les régions endémiques.

Méthodologie de collecte des données

Nous avons effectué une recherche systématique de la littérature dans plusieurs bases de données, notamment Medline, PMC, PubMed, Google, Google Scholar, ainsi que dans des ressources relationnelles et des bibliothèques universitaires pour accéder à des publications anciennes non disponibles en ligne, à partir du 16 octobre 2023. La recherche a été réalisée en utilisant les termes suivants: « tiques » OU « tiques *Ornithodoros* » OU « *Ornithodoros* Sénégal »

Borrelia crocidurae was first detected in Senegal in 1917 in the blood of a shrew [69].

The role of the tick *O. sonrai* was suspected in the 1930s as a vector of TBRF (formerly known as Dakar relapsing fever or Dakar spirochetosis) [77]. Interest in the disease and its epidemiology renewed in the 1990s [36,54,118,121], when TBRF cases were often clinically confused with malaria cases [4,36,118]. The establishment of small point-of-care (POC) molecular diagnostic laboratories in rural Senegal has allowed for the early diagnosis and treatment of fevers of unknown origin [111]. However, more than 100 years after its discovery, TBRF remains poorly understood by health workers and populations in Senegal [39,88]. Human cases are still rarely diagnosed due to a lack of expertise and/or accessible, simple diagnostic tools [111]. Therefore, confirmed human cases are most often reported in studies identifying causes of fever of unknown origin, and the disease remains neglected in Senegal [1,71,87,88,93,111]. The aim of this narrative and systematic review is to summarize the current knowledge of the clinical, entomological, and mammalogical data on TBRF in Senegal. The goal is to propose modern, simple, and appropriate diagnostic methods and programs for the adoption of control strategies in endemic regions.

Data collection methodology

Starting on October 16, 2023, we conducted a systematic literature search in several databases, including Medline, PMC, PubMed, Google, and Google Scholar, as well as relational resources and university libraries to access older publications not available online. The search was conducted using the following terms: “ticks” OR “*Ornithodoros* ticks” OR “*Ornithodoros senegalensis*” OR “*Ornithodoros sonrai*” OR “*Borrelia*” OR “*Borrelia senegalensis*” OR “*Borrelia recurrentis*” OR specific species names of *Borrelia*, such as

OU « *Ornithodoros sonrai* » OU « *Borrelia* » OU « *Borrelia* Sénégal » OU « *Borrelia* récurrente » OU des noms spécifiques d'espèce de *Borrelia*, comme « *Borrelia crocidurae* », etc.; et « fièvre récurrente » OU « fièvre récurrente à tiques » OU « fièvre récurrente à tiques d'Afrique de l'Ouest » OU « fièvre récurrente à tiques au Sénégal ». Ces termes ont été adaptés au format de recherche de chaque base de données.

Après avoir supprimé les doublons par Zotero (version 6.0.28) et par un tri manuel, nous avons présélectionné les publications en fonction de leur titre et du résumé. Les articles qui ne traitaient pas de la FRT ou qui n'étaient pas en lien avec les objectifs de notre étude (épidémiologie, mammalogie, entomologie, transmission, vecteurs, réservoirs, portage d'agents infectieux, clinique, diagnostic et traitement de la FRT en Afrique de l'Ouest) ont été exclus. Nous avons ensuite réalisé une revue complète des textes des 375 publications restantes. Les articles qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion (portant sur la FRT en Afrique de l'Ouest, particulièrement au Sénégal) ont été éliminés de l'analyse. Nous avons aussi exclu les publications que nous n'avons pas pu obtenir (Fig. 1).

Lors de la revue des textes, nous avons examiné les listes de référence des articles pour trouver d'autres publications pertinentes qui n'auraient pas été repérées dans la recherche initiale. Avec 123 articles éligibles finalement identifiés, nous avons extrait les informations suivantes : premier auteur, titre, année de publication, type et lieu de l'étude, période de l'étude, localisation de l'acquisition/infection par *Borrelia*, espèce de *Borrelia*, espèce de tique vectrice, pourcentage de tiques ou vecteurs infectés par *Borrelia*, petits mammifères réservoirs infectés par *Borrelia* ou non, méthode de diagnostic (microscopie, sérologie, diagnostic moléculaire, inoculation intra péritonéale à la souris blanche adulte *Mus musculus* variété albinos, souche SWISS), degré de certitude diagnostique, nombre de patients, âge (médiane et intervalle), sexe, symptômes, nombre de rechutes de fièvre, grossesses, complications, traitements utilisés et schémas thérapeutiques, nombre de patients traités ou non traités et moyens/méthodes de luttes contre la FRT.

“*Borrelia crocidurae*,” etc.; and “relapsing fever” OR “tick-borne relapsing fever” OR “West African tick-borne relapsing fever” OR “tick-borne relapsing fever in Senegal.” These terms were adapted to the search format of each database.

After removing duplicates using Zotero (version 6.0.28) and manually sorting the results, we pre-selected publications based on their titles and abstracts. Articles that did not address TBRF or were unrelated to the objectives of our study (epidemiology, mammalogy, entomology, transmission, vectors, reservoirs, carriage of infectious agents, clinical features, diagnosis, and treatment of TBRF in West Africa) were excluded. We then conducted a comprehensive review of the remaining 375 publications. Articles that did not meet the inclusion criteria (focusing on TBRF in West Africa, particularly Senegal) were eliminated from the analysis. We also excluded publications that we were unable to obtain (Fig. 1).

During our review of the texts, we examined the reference lists of the articles to identify other relevant publications that were not included in the initial search. Of the 123 eligible articles, we extracted the following information: first author; title; year of publication; type and location of study; study period; location of acquisition/infection with *Borrelia*; *Borrelia* species; tick vector species; percentage of ticks or vectors infected with *Borrelia*; small mammal reservoirs infected or not infected with *Borrelia*; diagnostic method (microscopy, serology, or molecular diagnosis); intraperitoneal inoculation in adult albino white mice (*Mus musculus*, SWISS strain), degree of diagnostic certainty, number of patients, median and range of age, sex, symptoms, number of fever relapses, pregnancies, complications, treatments used and treatment regimens, number of patients treated or not treated, and means/methods of TBRF control.

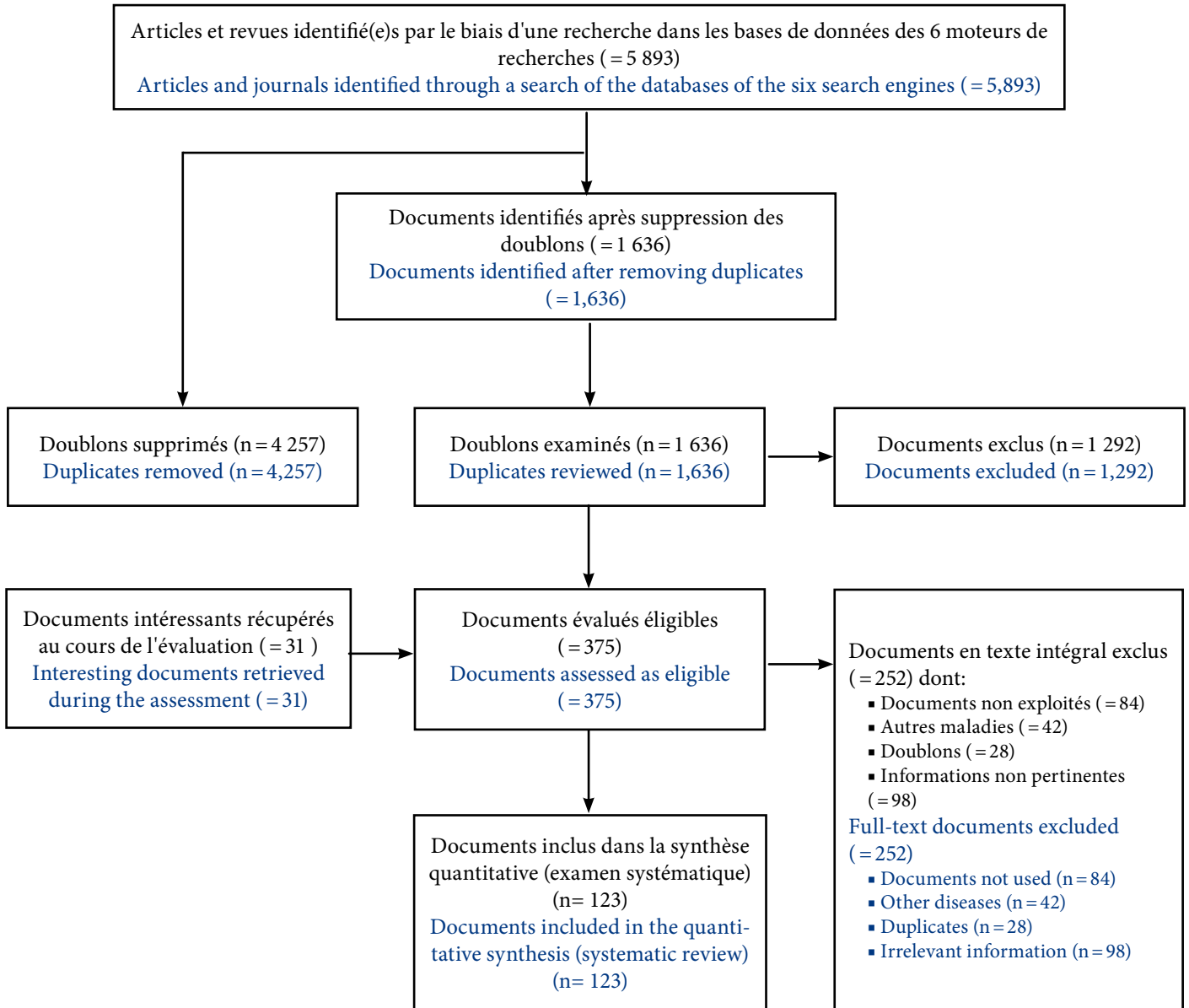


Figure 1 : Diagramme de flux du processus de sélection de la documentation pertinente dans la revue systématique
 Figure 1: Flow chart of the process of selecting relevant literature for systematic review

Historique de la fièvre récurrente à tiques au Sénégal

L'agent de la FRT a été visualisé et décrit pour la première fois en 1917 dans le sang d'un petit mammifère de l'ordre des Eulipotyphles, une musaraigne initialement identifiée *Crocidura stampflii*, prise au piège dans les égouts de la ville de Dakar [69]. Dans le cadre de ses recherches sur le rôle des animaux comme réservoirs de maladies parasitaires, André Léger a observé un spirochète dont la description différait de celle des autres bactéries connues. Sa particularité résidait dans la formation de chaînes composées de 3 à 6 spirochètes disposés bout à bout ou d'amas en écheveau. Chaque organisme visualisé au microscope se présentait sous forme d'un filament enroulé en spirales et terminé par des extrémités effilées, sans pour autant qu'il soit permis de trouver des cils ou des flagelles véritables. Il possédait 4 ou 5 ondulations sur le même plan et mesurait environ 14 à 16 μm de longueur et 2 à 5 μm de largeur [69]. Ainsi, il proposa de nommer « *Spirochaeta crociduræ* » ce spirochète qui sera renommé par la suite *Borrelia crociduræ*.

En 1920, des spirochètoses sanguicoles humaines ont été signalées à Dakar [90], et en 1923, des rongeurs ont été retrouvés également infectés par des spirochètes sanguicoles [70]. Mathis (1926) a démontré, à travers des infections expérimentales réalisées sur des animaux en laboratoire, que deux sujets humains avaient été contaminés par des spirochètes provenant de rats capturés à Dakar. Il a ainsi établi que les spirochètes sanguicoles identifiés chez la musaraigne pouvaient être pathogènes pour les humains. Les symptômes observés chez les sujets infectés étaient identiques à ceux du « typhus récurrent humain » [74]. À cette époque, un foyer endémique de cette maladie sévissait à Dakar dont l'agent était inconnu [75]. Il a ensuite mis en évidence la similitude entre les spirochètoses sanguicoles humaines et celles observées chez les petits mammifères. Il a également souligné le rôle de la musaraigne, ainsi que celui de divers petits rongeurs muridés, en tant que réservoirs de l'agent pathogène responsable du typhus récurrent humain. Il a proposé de désigner cette forme endémique observée à Dakar sous le nom de fièvre récurrente à tiques (FRT) dakaroise [76,77]. Une tique molle du complexe *Ornithodoros erraticus*, collectée dans les terriers des petits mammifères de Dakar, a été désignée comme responsable de la transmission aux humains de la FRT dans les années 30 [46,77].

History of tick-borne relapsing fever in Senegal

The TBRF agent was first visualized and described in 1917 in the blood of a small mammal of the order Eulipotyphla: a shrew initially identified as *Crocidura stampflii*. This shrew was trapped in the sewers of Dakar [69]. As part of his research into the role of animals as reservoirs of parasitic diseases, André Léger observed a spirochete whose description differed from that of other known bacteria. Its distinctive feature was the formation of chains composed of three to six spirochetes arranged end to end or in tangled clusters. Each organism viewed under a microscope appeared as a filament coiled in spirals and ending in tapered ends without visible cilia or flagella. The spirochete had four or five undulations on the same plane and measured approximately 14 to 16 μm in length and 2 to 5 μm in width [69]. Therefore, he proposed naming this spirochete "*Spirochaeta crociduræ*", which was later renamed "*Borrelia crociduræ*".

In 1920, human blood spirochetosis was reported in Dakar [90], and in 1923, it was found that rodents were infected with blood-borne spirochetes [70]. Through experimental infections in laboratory animals, Mathis (1926) demonstrated that two human subjects had been infected with spirochetes from rats captured in Dakar. Thus, he established that the blood-borne spirochetes identified in shrews could be pathogenic to humans. The symptoms observed in infected subjects were identical to those of "human relapsing typhus" [74]. At that time, there was an endemic outbreak of this disease in Dakar, the cause of which was unknown [75]. Mathis then demonstrated the similarity between human blood-borne spirochetosis and those observed in small mammals. Mathis also highlighted the role of shrews and various small murid rodents as reservoirs of the pathogen responsible for human relapsing typhus. He proposed designating this endemic form observed in Dakar as Dakar tick-borne relapsing fever (TBRF) [76,77]. In the 1930s, a soft tick of the *Ornithodoros erraticus* complex was identified as the agent responsible for transmitting TBRF to humans [46,77]. These ticks were infected with a spirochete identical to those found in subjects with Dakar spirochetosis and in the blood of shrews and small murid rodents [76].

In 1949, Boiron stated that the rate of Dakar TBRF contamination by ticks of the *O. erraticus* complex depended on the type of housing and soil [13].

Ces tiques étaient infectées par un spirochète identique à celui retrouvé chez les sujets atteints de spirochétose dakaroise, ainsi que dans le sang de la musaraigne et de petits rongeurs muridés [76]. En 1949, Boiron a déclaré que l'indice de contamination de la FRT dakaroise par les tiques du complexe *O. erraticus* dépendait de la nature des habitations et de celle de leur sol [13].

À la fin des années 40, l'attention des médecins coloniaux d'Afrique occidentale est attirée par l'infection humaine causée par *Spirochaeta crocidurae*, l'agent de la FRT dakaroise. Les observations cliniques se multiplient, décrivant les différentes formes cliniques et les complications de la maladie [10]. La caractéristique la plus notable est l'aspect de la courbe thermique. Cette anomalie s'accompagne de manifestations hépato-vésiculaires, ictériques, rénales et neurologiques, comme des formes méningées pures, des troubles oculaires et des paralysies périphériques et médullaires [10]. La maladie est alors caractérisée par le syndrome de fièvre à rechutes de Larrey avec une succession périodique d'épisodes fébriles séparés par des intervalles d'apyrexie, d'où le futur nom de FRT donné à la maladie [101]. Bergeret et Raoult recommandaient sur la simple notion de récurrence fébrile d'un patient en zone endémique, de rechercher le spirochète de la FRT dakaroise [9,10]. En même temps, ils établissaient les bases thérapeutiques pour traiter les patients avec certaines molécules comme le novarsénobenzole, sulfarsénol, orsanine, tryparsamide, acétylarsan, diamidine et la pénicilline qui ont donné des résultats satisfaisants [10]. À Dakar, les cas annuels hospitalisés étaient passés de 26 en 1942 à 86 en 1946 [9,76,77]. Ainsi, les connaissances cliniques et épidémiologiques sur la FRT d'Afrique de l'Ouest et du Nord provenaient en grand partie des médecins et des hôpitaux de Dakar [10].

Après une longue période de diminution de l'activité de recherche sur la FRT, voire d'oubli, un regain d'intérêt pour cette maladie s'est manifesté dans les années 1990. De nouvelles études ont débuté avec le suivi des populations à l'aide de la goutte épaisse de sang. Entre 1989 et 1990, des infections à *B. crocidurae* ont été détectées chez 0,9 % des enfants de moins de 15 ans consultant au dispensaire de Keur Moussa, dans la région de Thiès [118]. Dans cette région, une prévalence de *B. crocidurae* de 4,2 % a été mise en évidence par la goutte épaisse chez des patients fébriles qui y étaient examinés [118]. De juin 1990 à mai 1992 à Dielmo, village dans la région de Fatick, le taux d'incidence annuel moyen de la FRT était

In the late 1940s, colonial doctors in West Africa began to pay attention to human infections caused by *Spirochaeta crocidurae*, the agent of Dakar TBRF. Clinical observations increased, describing the various forms and complications of the disease [10]. The most notable feature was the appearance of the temperature curve. This anomaly was accompanied by hepatic-vesicular, icteric, renal, and neurological manifestations, including pure meningeal forms, ocular disorders, and peripheral and medullary paralysis [10]. The disease was characterized by Larrey's relapsing fever syndrome, which is defined by periodic episodes of fever separated by periods without fever, hence the future name TBRF given to the disease [101]. Based solely on the recurrence of fever in a patient in an endemic area, Bergeret and Raoult recommended seeking the spirochete responsible for Dakar TBRF [9,10]. At the same time, they established the therapeutic basis for treating patients with molecules such as novarsenobenzole, sulfarsenol, orsanine, tryparsamide, acetylsalicylic acid, diamidine, and penicillin, which produced satisfactory results [10]. In Dakar, the number of annual hospitalizations increased from 26 in 1942 to 86 in 1946 [9,76,77]. Thus, clinical and epidemiological knowledge about TBRF in West and North Africa largely came from doctors and hospitals in Dakar [10].

After a long period of declining research activity on TBRF, and even oblivion, renewed interest in this disease emerged in the 1990s. New studies began with population surveillance using thick blood smears. Between 1989 and 1990, *B. crocidurae* infections were detected in 0.9% of children under 15 years of age attending the Keur Moussa health center in the Thiès region [118]. In this region, a prevalence of *B. crocidurae* of 4.2% was detected by thick smears in febrile patients examined there [118]. From June 1990 to May 1992 in Dielmo, a village in the Fatick region, the average annual incidence rate of TBRF was 5.2% among patients presenting with fever [36,120]. Depending on the year, clinical and parasitological follow-up of the village population of Dielmo, carried out over 14 years, showed that on average 11% of the population developed the disease, with the annual incidence rate of TBRF fluctuating between 4% and 25% [121]. The identification of *Borrelia* infections has been made easier with the introduction of POC molecular tools, a small diagnostic laboratory based on PCR or qPCR molecular biology analyses [111]. Thus, in 2010, the prevalence of TBRF was estimated at 13% by molecular biology analyses, whereas thick blood

de 5,2 % chez des malades présentant un accès fébrile [36,120]. Selon les années, le suivi clinique et parasitologique de la population villageoise de Dielmo, réalisé pendant 14 ans, a montré qu'en moyenne 11 % de la population développait la maladie, le taux d'incidence annuel de la FRT fluctuant de 4 % à 25 % [121]. L'identification des infections à *Borrelia* été rendue plus facile avec l'apport des outils moléculaires de type POC, un petit laboratoire de diagnostic basé sur des analyses de biologie moléculaire de type PCR ou qPCR [111]. Ainsi en 2010, une prévalence de la FRT a été évaluée à 13 % par les analyses de biologie moléculaire, alors que les examens par la goutte épaisse de sang n'avaient visualisé les *Borrelia* que chez 2 % des patients fébriles [95].

Au cours des 30 dernières années, les connaissances sur la FRT au Sénégal se sont encore précisées. Cela concerne plusieurs domaines: la bactériologie, l'épidémiologie, les aspects cliniques, entomologiques et mammalogiques [4,68,83,87,88,117]. La FRT a vraisemblablement représenté la deuxième cause de consultation pour maladies à transmission vectorielle, après le paludisme. Actuellement, et dans un contexte de lutte accrue contre le paludisme, elle constitue également la principale maladie vectorielle dans certaines zones rurales endémiques au Sénégal [27,29,118,120].

En septembre 2022, dans la zone de Niakhar à Fatik, l'incidence mensuelle des cas d'infection par la borreliose à tiques variait entre 11 et 23, avec une prévalence de 12 %. Une campagne de sensibilisation de masse a été menée auprès de la population, avec information sur les moyens de lutte. Grâce à cette intervention, l'incidence mensuelle des cas humains a diminué en 2023, passant à seulement 1 à 5 cas par mois, sur une population estimée à plus de 45 000 habitants (Diatta G, données non publiées) [33]. C'est au cours de ces rassemblements d'information et sensibilisation, qui réunissait tous les chefs de village ainsi que les autorités administratives et sanitaires, que l'assemblée constitutive a pris une décision importante. Elle a attribué l'appellation « Sibiru Magaré Ndioc » comme nom vernaculaire en langue sérère de la FRT due à l'infection à *Borrelia* chez les souris, c'est-à-dire les petits rongeurs.

smear tests had only detected *Borrelia* in 2% of febrile patients [95].

Over the past 30 years, our knowledge of TBRF in Senegal has become more precise. This applies to several areas, including bacteriology, epidemiology, clinical aspects, entomology, and mammalogy [4,68,83,87,88,117]. TBRF was likely the second most common reason to seek medical care for vector-borne diseases after malaria. Currently, in the context of increased malaria control efforts, TBRF is the primary vector-borne disease in certain rural, endemic areas of Senegal [27,29,118,120].

In September 2022, the monthly incidence of tick-borne borreliosis cases in the Niakhar area of Fatik ranged from 11 to 23, with a prevalence of 12%. A mass awareness campaign was conducted among the population, providing information on ways to combat the disease. Thanks to this intervention, the monthly incidence of human cases decreased in 2023 to only one to five cases per month out of an estimated population of more than 45,000 people (Diatta G, unpublished data) [33]. It was during these information and awareness-raising meetings, which brought together all the village chiefs as well as administrative and health authorities, that the constituent assembly took an important decision. The assembly assigned the name "Sibiru Magaré Ndioc" to the TBRF for infection with *Borrelia* in mice, or small rodents, in the Serer language.

Borrelia crocidurae

Anciennement connue sous le nom de « *Spirocheata crocidurae* » [69,110], cette bactérie a donc été officiellement rebaptisée *Borrelia crocidurae* par Davis [110]. Les *Borrelia* sont des bactéries spiralées (spirochètes), plus ondulées que spiralées, mesurant 3 à 25 µm de long sur 0,2 à 0,5 µm de large [47]. Elles sont toutes morphologiquement identiques et possèdent un corps grêle et des extrémités effilées (Fig. 2A et 2B). Les *Borrelia* ne possèdent pas de véritables flagelles, mais des endoflagelles, au nombre de 7 à 30, situées dans l'espace péri-plasmique. Ces endoflagelles forment une hélice flexible assurant leur mobilité caractéristique [107]. Ce sont des organismes dont le génome comprend un chromosome linéaire d'une taille allant de 900 000 à 920 000 paires de bases (pb), ainsi que plusieurs plasmides circulaires et linéaires, certaines espèces pouvant en posséder jusqu'à 20 différents [107]. Toutes les *Borrelia* ont le même cycle évolutif au cours de leur vie. Elles sont extra cellulaires et vivent en milieu liquide (plasma, hémolymphe de l'arthropode vecteur) ou dans les espaces intercellulaires des tissus [7,53]. La détection de ces spirochètes dans les tissus peut s'effectuer après imprégnation argentique. Elles réagissent à la coloration de Giemsa qui leur donne une teinte mauve ou bleu-violet [37]. *B. crocidurae* peut être cultivée *in vitro* sur milieu de Kelly modifié [32,95,117].

Le génome de *B. crocidurae* (1 557 560 pb, 27 % de GC) a été publié [62]. L'analyse des séquences partielles concaténées des *Borrelia* chez les tiques *Ornithodoros* a contribué à l'étude des relations phylogénétiques et de la répartition géographique de *B. crocidurae* en Afrique de l'Ouest (Fig. 3A et 3B) [117]. Le MALDI-TOF MS, une technologie de spectrométrie de masse devenue une référence pour l'identification rapide, fiable et à faible coût des bactéries, a été utilisée pour l'identification des *Borrelia*. Cette méthode repose sur l'ionisation douce des protéines par une matrice, suivie d'une séparation en fonction du rapport masse/charge dans un analyseur à temps de vol. Elle permet ainsi de générer des profils protéiques spécifiques, propres à chaque espèce, facilitant leur discrimination (Fig. 4A) [16,20]. Cet outil a également permis de distinguer des tiques *O. sonrai* infectées ou non par *B. crocidurae* (Fig. 4B) [50].

Borrelia crocidurae

This bacterium was formerly known as “*Spirocheata crocidurae*” [69,110], and was officially renamed *Borrelia crocidurae* by Davis [110]. *Borrelia* are spiral-shaped bacteria (spirochetes) that are wavier than spiral. They measure 3 to 25 µm in length and 0.2 to 0.5 µm in width [47]. They are morphologically identical, with slender bodies and tapered ends (Fig. 2A and 2B). *Borrelia* lack true flagella but have 7 to 30 endoflagella in the periplasmic space. These endoflagella form a flexible helix that ensures their characteristic mobility [107]. These organisms have a genome consisting of a linear chromosome ranging in size from 900,000 to 920,000 base pairs (bp), as well as several circular and linear plasmids. Some species have up to 20 different plasmids [107]. All *Borrelia* have the same life cycle. They are extracellular and live in liquid environments, such as plasma or the hemolymph of arthropod vectors, or in the intercellular spaces of tissues [7,53]. These spirochetes can be detected in tissues after silver impregnation. They react to Giemsa staining, which gives them a purple or blue-violet color [37]. *B. crocidurae* can be cultured *in vitro* on modified Kelly medium [32,95,117].

The genome of *B. crocidurae* (1,557,560 bp, 27% GC) has been published [62]. Analysis of concatenated partial sequences of *Borrelia* in *Ornithodoros* ticks has contributed to the study of the phylogenetic relationships and geographical distribution of *B. crocidurae* in West Africa (Fig. 3A and 3B) [117]. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS), a technology that has become a benchmark for the rapid, reliable, and low-cost identification of bacteria, was used to identify *Borrelia*. This method is based on gently ionizing proteins with a matrix and then separating them according to their mass-to-charge ratio in a time-of-flight analyzer. This generates specific protein profiles for each species, facilitating discrimination (Fig. 4A) [16,20]. This tool has also made it possible to distinguish between *O. sonrai* ticks that are infected and uninfected with *B. crocidurae* (Fig. 4B) [50].

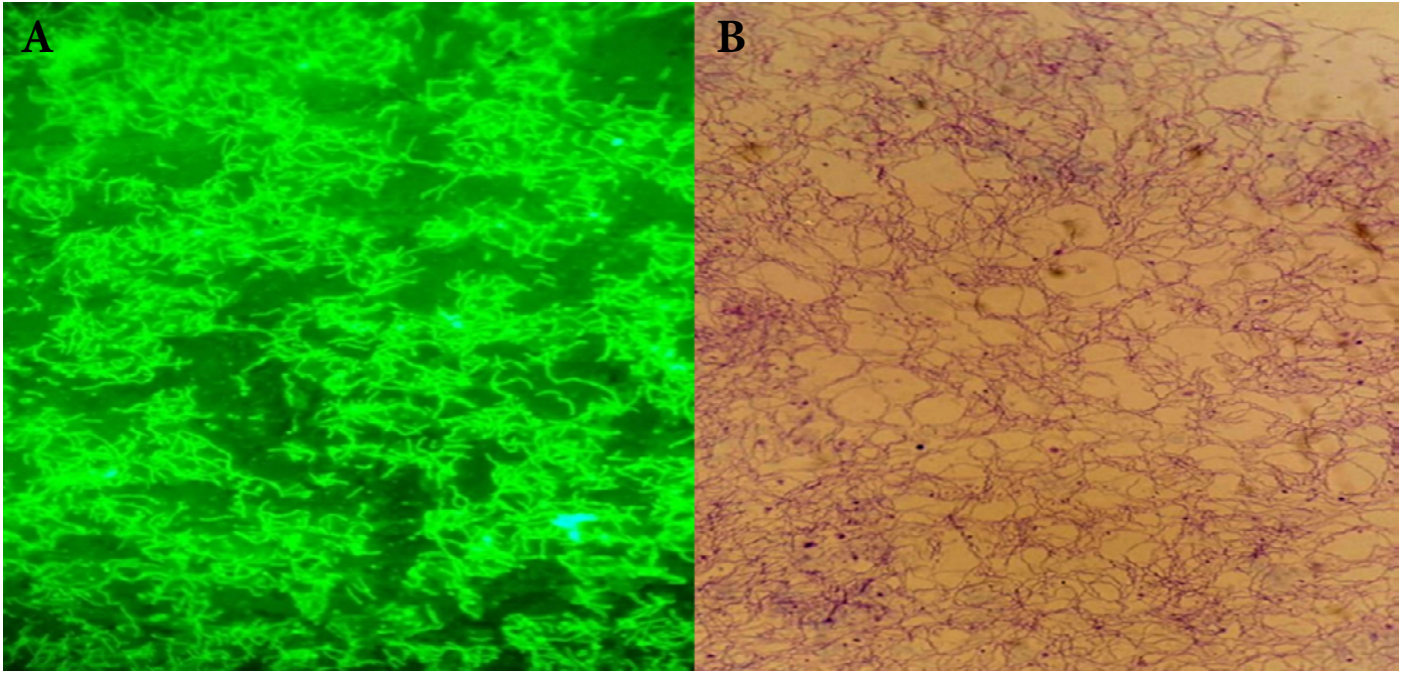


Figure 2A: Visualisation de *Borrelia crocidurae* cultivées au laboratoire de l'IHU Méditerranée Infection à Marseille: immunofluorescence indirecte (A) ; sérum de souris, objectif à filtre UV (x40) et coloration de Gimenez (B) ; objectif à immersion (x1000)

Figure 2A: Visualization of *Borrelia crocidurae* grown at the IHU Méditerranée Infection laboratory in Marseille: indirect immunofluorescence (A): mouse serum, (x40 UV filter objective) and Gimenez staining (B): (x1000 immersion objective)

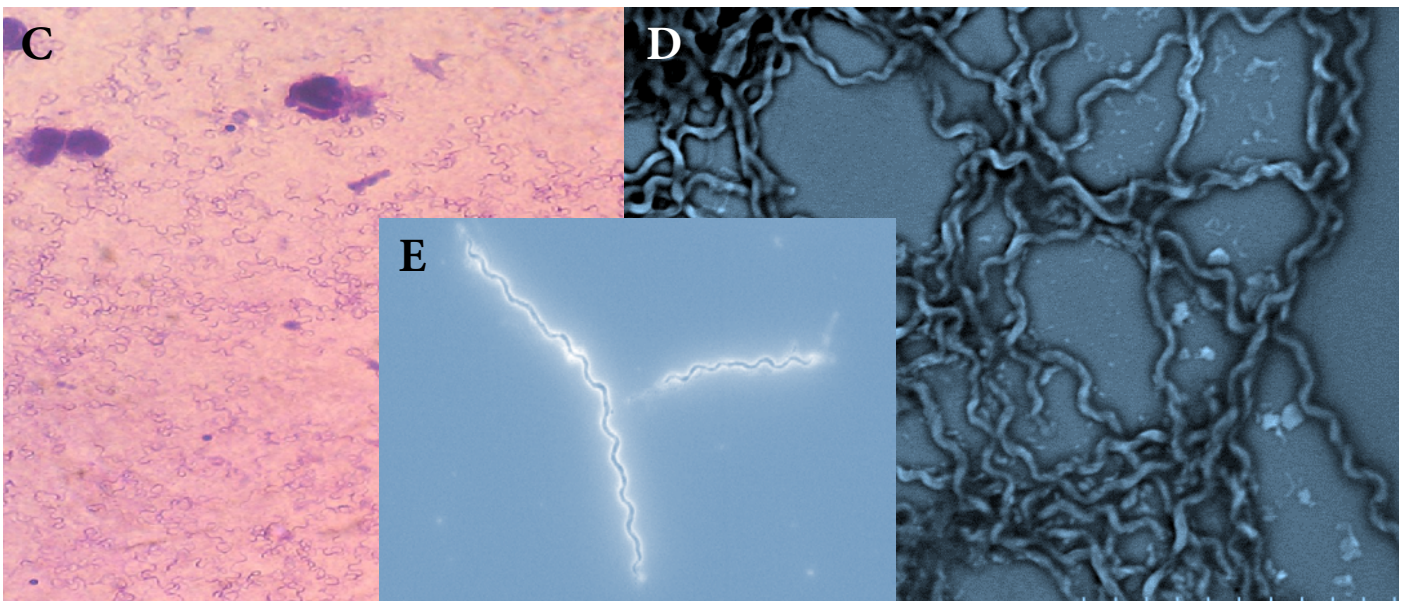
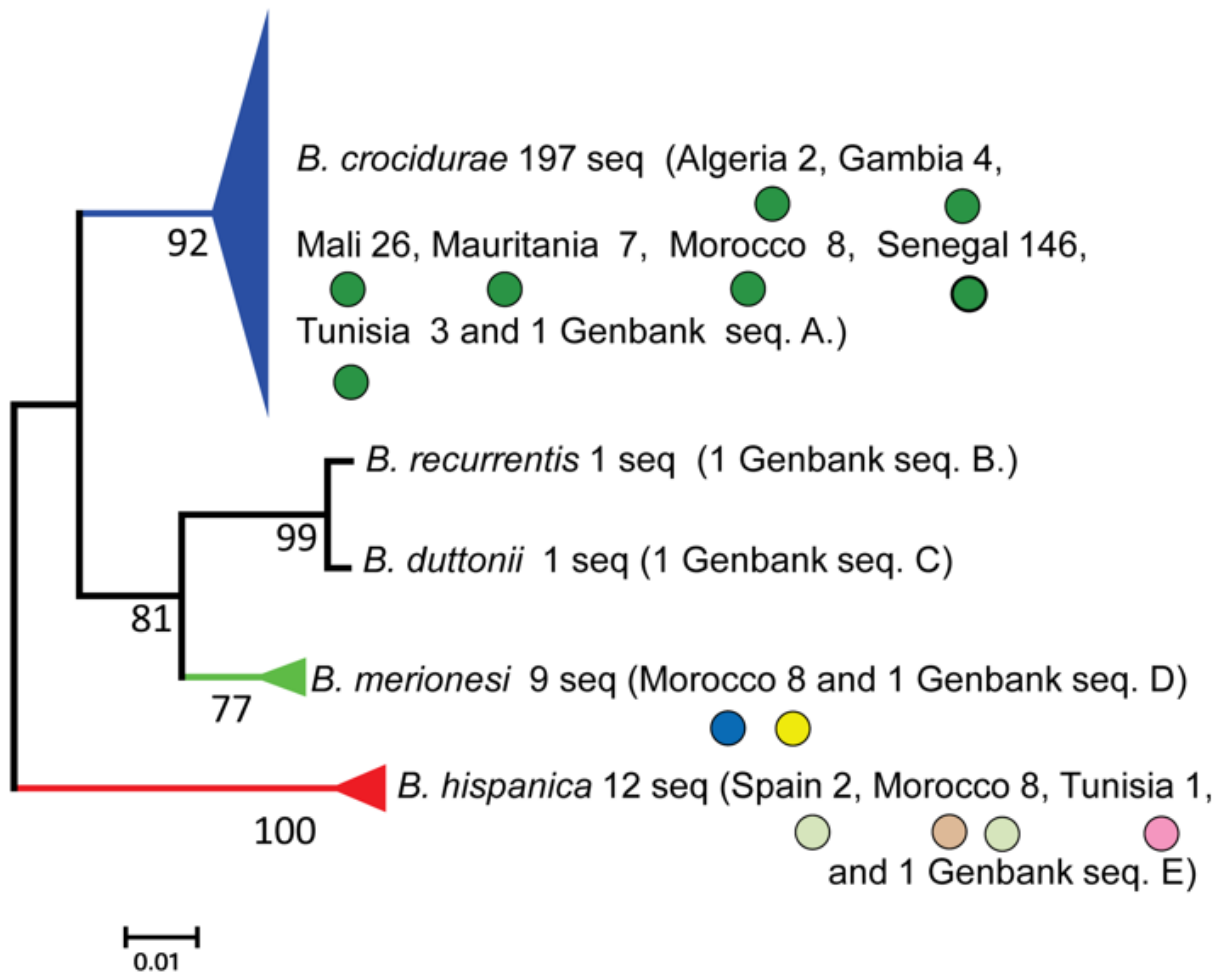


Figure 2B: Visualisation de *B. crocidurae* au microscope par coloration Giemsa (C): amplifiés dans le sang de souris blanche, variété albinos, souche SWISS, objectif à immersion (x1000) ; fixation au glutaraldéhyde (D&E) : souches de l'IHU Méditerranée Infection à Marseille, microscope électronique à balayage SU5000 BSE-ALL

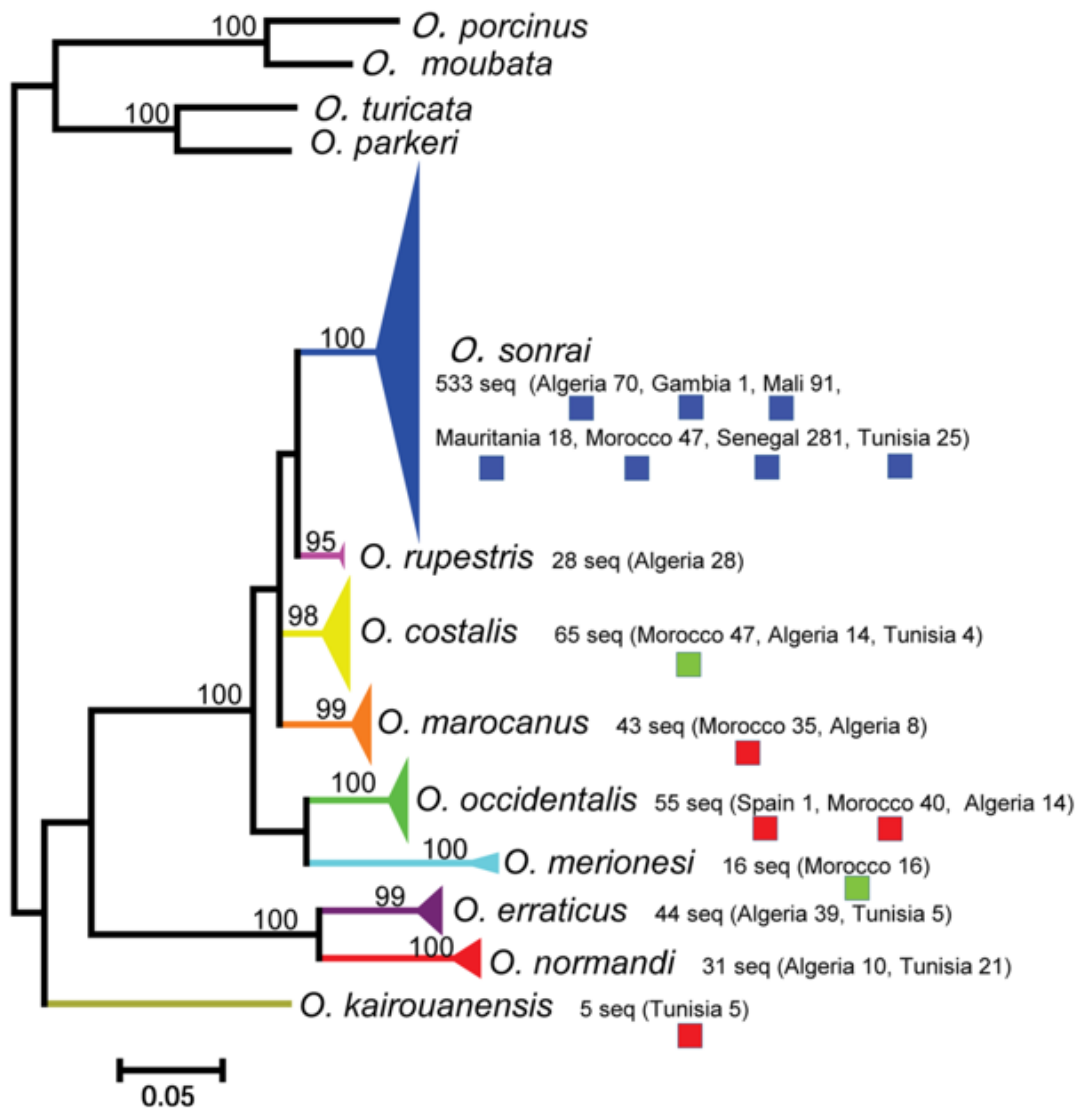
Figure 2B: Visualization of *B. crocidurae* under the microscope by Giemsa staining (C): amplified in the blood of white mice, albino variety, SWISS strain, (x1000 immersion objective); glutaraldehyde fixation (D&E): strains from the IHU Méditerranée Infection in Marseille, SU5000 BSE-ALL scanning electron microscope



Legend of *Ornithodoros* species: ● *O. sonrai* ● *O. costalis* ● *O. marocanus*
● *O. occidentalis* ● *O. merionesi* ● *O. kairouanensis*

Figure 3A: Relations phylogénétiques entre les espèces de *Borrelia* à l'aide de séquences concaténées d'espaces intergéniques partiels (IGS, 510 nucléotides) et de séquences concaténées de gènes FlaB partiels (FLA, 269 nucléotides) (PhyML 100 bootstraps, disponible sur <http://mobylye.pasteur.fr/cgi-bin/portal.py>). Le triangle coloré permet d'estimer la diversité des espèces de *Borrelia*. Trape *et al.*, 2104, ont inclus dans le clade *B. merionesi* (9 seq.) une *Borrelia* détectée chez un rongeur capturé à El Argoub (Maroc). Le cercle plein coloré correspond à l'espèce de tique déterminée par l'analyse phylogénétique 16S de cette étude. Le phylogramme a été construit en utilisant une méthode de vraisemblance maximale à partir de données de séquences concaténées (220 séquences incluant les séquences de référence GenBank, 779 nucléotides). Les valeurs de bootstrap >70 sont indiquées (échelle, 0,01 substitutions par site). Seq. A.: *B. crocidurae* (GU350723 et NC017808), seq. B.: *B. recurrentis* (DQ000277 et DQ346814), seq. C.: *B. duttonii* (DQ000279 et DQ346833), seq. D.: *B. merionesi* (JX257047 et JX257050), seq. E.: *B. hispanica* (GU350718 et GU357614) et les séquences concaténées ont été utilisées comme références. doi: 10.1371/journal.pone.0078473.g004, Trape *et al.*, 2013

Figure 3A: Phylogenetic relationships among *Borrelia* species using partial Intergenic spacer (IGS, 510 nucleotides) and partial FlaB gene (FLA, 269 nucleotides) concatenated sequences (PhyML 100 bootstraps, available at <http://mobylye.pasteur.fr/cgi-bin/portal.py>). The colored triangle estimated the *Borrelia* species diversity. Trape *et al.*, 2014, included in the *B. merionesi* clade (9 seq.) a *Borrelia* detected in a rodent captured in El Argoub (Morocco). The colored full circle correspond to the tick species determined by the 16S phylogenetic analysis of this study. The phylogram was constructed using a maximum-likelihood method from concatenated sequence data (220 sequences including GenBank reference sequences, 779 nucleotides). Bootstrap values >70 are shown (Scale bar, 0.01 substitutions per site). Seq. A.: *B. crocidurae* (GU350723 and NC017808), seq. B.: *B. recurrentis* (DQ000277 and DQ346814), seq. C.: *B. duttonii* (DQ000279 and DQ346833), seq. D.: *B. merionesi* (JX257047 and JX257050), seq. E.: *B. hispanica* (GU350718 and GU357614) and concatenated sequences were used as references. doi: 10.1371/journal.pone.0078473.g004 from Trape *et al.*, 2013



Legend of *Borrelia* species: ■ *B. crocidurae* ■ *B. merionesi* ■ *B. hispanica*

Figure 3B: Relations phylogénétiques entre les espèces d'*Ornithodoros* à l'aide de séquences d'ARNr 16S (820 seq.). Les triangles colorés indiquent la diversité génétique des séquences détectées pour chaque espèce d'*Ornithodoros*. Les points colorés correspondent aux espèces de *Borrelia* détectées dans chaque espèce de tique. Le phylogramme a été construit en utilisant une méthode de vraisemblance maximale à partir de données de séquences partielles 16S (457 nucléotides). Les valeurs Bootstrap > 90 sont indiquées (barre d'échelle, 0,05 substitutions par site). *Ornithodoros moubata* (numéro d'accès GenBank AB073679), *Ornithodoros porcinus* (numéro d'accès GenBank AB105451), *Ornithodoros turicata* (numéro d'accès GenBank L34327) et *Ornithodoros parkeri* (numéro d'accès GenBank EU009925) ont été traités comme des groupes externes. Cinq de ces espèces sont nouvellement décrites: *Ornithodoros occidentalis*, *Ornithodoros costalis*, *Ornithodoros rupestris*, *Ornithodoros kairouanensis* et *Ornithodoros merionesi* doi: 10.1371/journal.pone.0078473.g002, Trape et al., 2013

Figure 3B: Phylogenetic relationships among *Ornithodoros* species using 16S rRNA sequences (820 seq.). The colored triangles indicate the genetic diversity of the sequences detected for each *Ornithodoros* species. The colored-spots correspond to the *Borrelia* species detected in each tick species. The phylogram was constructed using a maximum-likelihood method from partial 16S sequence data (457 nucleotides). Bootstrap values >90 are shown (Scale bar, 0.05 substitutions per site). *Ornithodoros moubata* (GenBank accession number AB073679), *O. porcinus* (GenBank acc. no. AB105451), *O. turicata* (GenBank acc. no. L34327), and *O. parkeri* (GenBank acc. no. EU009925) were treated as outgroups. Five of these species are newly described: *O. occidentalis*, *O. costalis*, *O. rupestris*, *O. kairouanensis*, and *O. merionesi*. doi: 10.1371/journal.pone.0078473.g002 from Trape et al., 2013

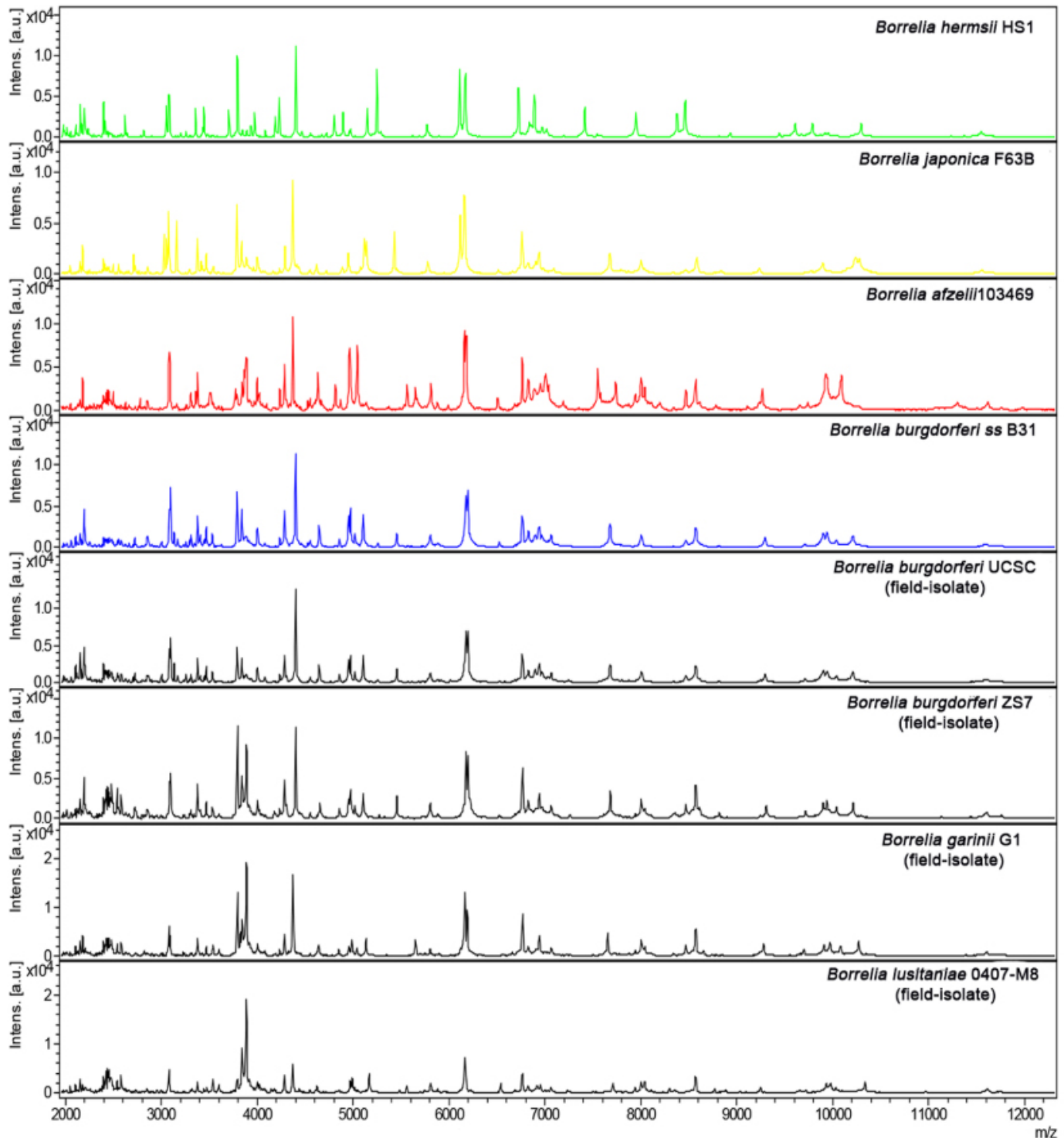


Figure 4A: Analyse MALDI-TOF MS des souches de référence de quatre espèces de *Borrelia* et d'isolats de terrain provenant à la fois d'humains et de tiques. Spectres obtenus par analyse MALDI-TOF MS des souches de référence de quatre espèces de *Borrelia* (*B. hermsii* HS1 en vert, *B. japonica* F63B en jaune, *B. afzelii* 103469 en rouge, *B. burgdorferi* ss B31 en bleu) et d'isolats de terrain d'origine humaine (*B. burgdorferi* ss UCSC et *B. garinii* G1) et de tiques (*B. burgdorferi* ZS7 et *B. lusitaniae* MT 0407-M8), tous en noir. doi: 10.1371/journal.pone.0088895.g001, Calderaro et al., 2014.

Figure 4A: MALDI-TOF MS analysis of the reference strains of four *Borrelia* spp. and field isolates of both human and tick origin. spectra obtained by MALDI-TOF MS analysis of the reference strains of four *Borrelia* spp. (*B. hermsii* HS1 in green, *B. japonica* F63B in yellow, *B. afzelii* 103469 in red, *B. burgdorferi* ss B31 in blue) and field isolates of both human (*B. burgdorferi* ss UCSC and *B. garinii* G1) and tick origin (*B. burgdorferi* ZS7 and *B. lusitaniae* MT 0407-M8), all in black. doi: 10.1371/journal.pone.0088895.g001 from Calderaro et al., 2014

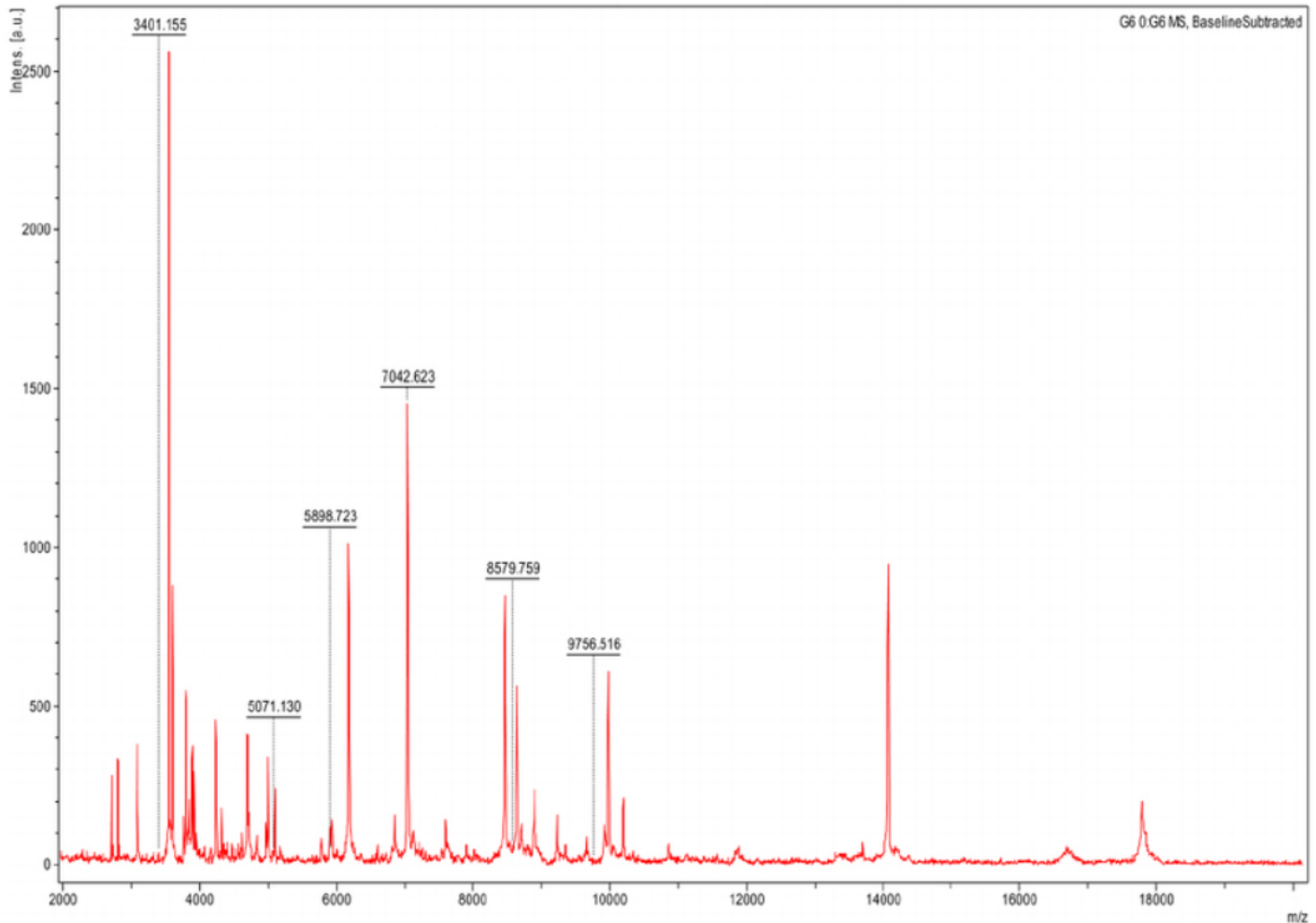


Figure 4B: Un modèle à 6 pics pour la détection spécifique de *B. crociduræ* chez les tiques *O. sonrai*. doi: 10.1371/journal.pntd.0002984.g002, Fotso Fotso *et al.*, 2014

Figure 4B: A 6-peak pattern for the specific detection of *Borrelia crociduræ* in *O. sonrai* ticks. doi: 10.1371/journal.pntd.0002984.g002 from Fotso Fotso *et al.*, 2014

Ornithodoros sonrai et transmission

Les tiques du genre *Ornithodoros* sont de la famille des Argasidés, encore appelées tiques molles. Leur corps épais, non segmenté, de forme ovale, est formé de deux régions: l'idiosome et le capitulum situé en position ventrale [36]. Elles n'ont pas d'yeux. Les adultes se différencient du stade nymphal notamment par la position ventrale du capitulum. Au stade larvaire, le capitulum est séparé de l'idiosome et en position terminale [103]. Le capitulum est situé dans une cavité de l'idiosome appelée le camérostome. Ce capitulum porte les organes des sens (palpes) et les pièces buccales (hypostome et chélicères), et le camérostome possède des expansions latérales appelées joues [36]. Le tégument de l'idiosome est pourvu de petits tubercules appelés mammillae [36]. Sur la face dorsale, la cuticule présente des zones plates où les mammillae sont effacées et correspondent aux insertions des muscles dorso-ventraux [36]. L'idiosome porte ventralement l'insertion des pattes et les orifices, génital et anal. Les pattes

Ornithodoros sonrai and transmission

Ticks of the genus *Ornithodoros* belong to the Argasidae family, also known as soft ticks. Their thick, unsegmented, oval-shaped bodies consist of two regions: the idiosoma and the capitulum, which is located in the ventral position [36]. They have no eyes. Adults differ from nymphs mainly by the ventral position of the capitulum. In the larval stage, the capitulum is separated from the idiosoma and located at the terminal end [103]. The capitulum is located in a cavity of the idiosoma called the camerostome. The capitulum bears sensory organs (palps) and mouthparts (hypostome and chelicerae). The camerostome has lateral expansions called cheeks [36]. The idiosome's integument is covered with small tubercles called mammillae [36]. On the dorsal side, the cuticle has flat areas where the mammillae are absent, corresponding to the insertions of the dorsoventral muscles [36]. The idiosoma bears the ventral insertion of the legs, as well as the genital and anal orifices. The legs (four pairs

(quatre paires chez les adultes et les nymphes et trois paires chez les larves) s'insèrent directement sur le tégument par une pièce fixe ou coxa [63,103] (Fig. 5).

La tique *O. sonrai* de petite taille (3 à 5 mm pour les adultes) est classée au sein du complexe *O. erraticus* actuellement composé de 9 espèces génétiquement différentes et morphologiquement proches [106,117,121]. Les tiques *O. sonrai* sont comme les autres ornithodores, des ectoparasites obligatoires. Elles sont endophiles, vivant dans la nature en colonisant les terriers des petits mammifères, ce qui leur procure des conditions de microclimat favorable à leur développement [103, 117]. On distingue trois stades (larvaire, nymphal et adulte) qui passent par plusieurs stades de métamorphose parfois appelées « mues » au cours de leur cycle de développement [36,103,119].

Le cycle de développement d'*O. sonrai* comporte deux phases, une parasitaire sur le rongeur-hôte et une libre, au sol (Fig. 6). La phase parasitaire est de courte durée, avec un nombre important de repas sanguins. Les adultes effectuent un repas sanguin avant chaque accouplement [102]. La piqûre des tiques *Ornithodoros* est indolore et se produit généralement la nuit pendant le sommeil dans les habitations traditionnelles au sol en terre battue et fréquentées par des rongeurs. Pendant le repas, le liquide coxal libéré est la source de la transmission des *Borrelia* [101]. Les tiques abandonnent l'hôte après leur repas qui dure environ 10 à 20 minutes pour poursuivre leur cycle de vie au sol [103]. Les femelles *O. sonrai* pondent des œufs au sol dans le terrier au bout de 13 jours maximum. En zone tropicale, la reproduction des tiques *O. sonrai* adultes se déroule toute l'année. La durée de vie des tiques *Ornithodoros* est longue (comprise entre 10 à 20 ans selon les espèces et les conditions de température et d'humidité relative), ce qui explique leur présence dans les terriers abandonnés par les rongeurs [38,103,119].

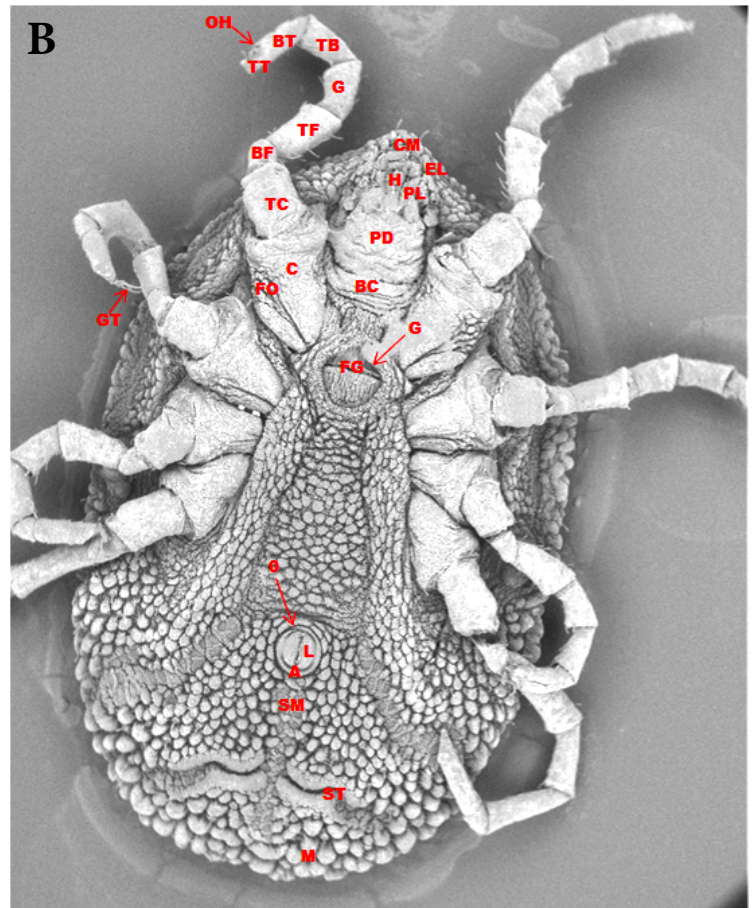
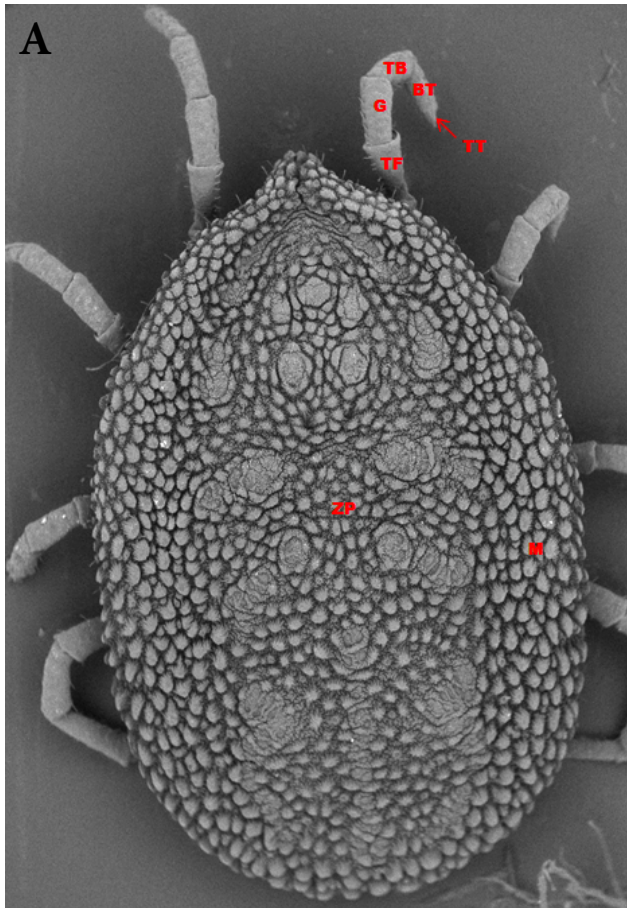
Les *O. sonrai* peuvent ingérer des *Borrelia* (Fig. 6) durant leur repas de sang à partir d'un vertébré infecté, le plus souvent des petits mammifères qui représentent les principaux réservoirs de bactéries [68]. Les *Borrelia* ingérées se développent dans l'intestin de la tique au contact de la muqueuse intestinale, puis migrent activement vers les glandes salivaires et coxales [51,107]. La transmission de l'infection au vertébré intervient au cours d'un repas sanguin de la tique infectée par l'intermédiaire des sécrétions des glandes salivaires et coxales [21,107]. Le passage de *B. crocidurae* de la tique *O. sonrai* aux principaux hôtes vertébrés réservoirs, et *vice versa*, est nécessaire à la propagation de l'agent pathogène *B. crocidurae* et à l'établissement d'une endémicité [38,88,117].

in adults and nymphs, and three pairs in larvae) are inserted directly into the tegument by a fixed part called the coxa [63,103] (Fig. 5).

The small tick *O. sonrai* (3 to 5 mm in adults) is classified within the *O. erraticus* complex, which currently comprises nine genetically distinct and morphologically similar species [106,117,121]. *Ornithodoros sonrai* ticks, like other ornithodores, are obligate ectoparasites. They are endophilic living in the wild by colonizing the burrows of small mammals, which provide them with microclimate conditions favorable to their development [103,117]. There are three stages—larval, nymphal, and adult—that undergo several stages of metamorphosis, sometimes called “moult,” during their development cycle [36,103,119].

The development cycle of *O. sonrai* has two phases: a parasitic phase on the rodent host and a free phase on the ground (Fig. 6). The parasitic phase is brief and involves a large number of blood meals. Adults feed on blood before each mating [102]. *Ornithodoros* ticks bite painlessly, usually at night while the host is sleeping in traditional dwellings with earthen floors frequented by rodents. The coxal fluid released during the meal is the source of *Borrelia* transmission [101]. After their meal, which lasts about 10 to 20 minutes, the ticks abandon the host to continue their life cycle on the ground [103]. Female *O. sonrai* lay eggs on the ground in burrows after a maximum of 13 days. In tropical areas, adult *O. sonrai* ticks reproduce throughout the year. *Ornithodoros* ticks have a long lifespan (between 10 and 20 years, depending on the species, temperature, and relative humidity), which explains their presence in abandoned rodent burrows [38,103,119].

Ornithodoros sonrai can ingest *Borrelia* (Fig. 6) during their blood meal from an infected vertebrate, most often small mammals, which are the main reservoirs of bacteria [68]. The ingested *Borrelia* develop in contact with the intestinal mucosa and then actively migrate to the salivary and coxal glands [51,107]. The infection is transmitted to vertebrates during a blood meal via secretions from the salivary and coxal glands [21,107]. The passage of *B. crocidurae* from the tick *O. sonrai* to the main vertebrate reservoir hosts, and vice versa, is necessary for the spread of the pathogen *B. crocidurae* and the establishment of endemicity [38,88,117]. There is also transovarian and transstadial transmission of *Borrelia* in ticks. During this process, the offspring of the infected female *O. sonrai* become infectious themselves. The infection is also transmitted from one stage of development to another, ensuring



Ornithodoros sonrai (face dorsale) / *Ornithodoros sonrai* (dorsal side)
M = Mammillae / Mammillae

ZP = Zones plates correspondant aux insertions des muscles dorso-ventraux / Flat areas corresponding to dorso-ventral muscle insertions

Détails d'une patte de la 1^{re} paire / Details of a leg from the 1st pair

TF = Télo-fémur / Telofemur

G = Genu (génual ou patella) / Genu (genuel or patella)

TB = Tibia / Tibia

BT = Basi-tarse / Basi-tarsus

TT = Télo-tarse / Telotarsus

Ornithodoros sonrai femelle (face ventrale) / Female *O. sonrai* (ventral side)
Détails de la partie distale du capitulum / Details of the distal part of the capitulum

PL = Palpes latéraux (1 paire) / Lateral palps (pair)

H = Hypostome / Hypostome

EL = Expansions latérales (joues) / Lateral expansions (cheeks)

CM = Camérostome / Camerostome

BC = Basis capituli / Basis capituli

PD = Partie distale du capitulum / Distal part of the capitulum

Détails du gonopore femelle / Details of the female gonopore

G = Gonopore / Gonopore

FG = Fente génitale / Genital slit

Détails de la partie postérieure de l'idiosome / Details of the posterior part of the idiosome

O = Orifice anal / Anal opening

A = Anilus (anneau sclérifié) / Anilus (sclerified ring)

L = Lèvres de l'anilus / Lips of the anilus

SM = Sillon médian postanal / Postanal median groove

ST = Sillon transverse postanal / Postanal transverse groove

M = Mammillae / Mammillae

Détails d'une patte de la 1^{re} paire / Details of a leg from the 1st pair

C = Coxa / Coxa

FO = Fente oblique dense des mammillae / Dense oblique slit of mammillae

TC = Trochanter / Trochanter

BF = Basi-fémur / Basifemur

TF = Télo-fémur / Telofemur

G = Genu (génual ou patella) / Genu (genuel or patella)

TB = Tibia / Tibia

BT = Basi-tarse / Basi-tarsus

TT = Télo-tarse / Telotarsus

OH = Organe de Haller / Haller's organ

Détails d'une patte de la 2^e paire / Details of a leg from the 2nd pair

GT = Griffes du tarse / Tarsal claws

Figure 5: Détails des caractéristiques morphologiques dorso-ventrale d'une tique *O. sonrai* du Sénégal au microscope électronique à balayage

Figure 5: Details of the dorso-ventral morphological features of an *O. sonrai* tick from Senegal under the scanning electron microscope

Il existe aussi chez les tiques une transmission trans-ovarienne et trans-stadiale des *Borrelia*. Au cours de ce processus, les descendants de la femelle *O. sonrai* infectée deviennent eux-mêmes infectants. L'infection se transmet également d'un stade de développement à l'autre, ce qui permet d'assurer le maintien de l'agent pathogène *B. crocidurae* chez les tiques *O. sonrai* (Fig. 6). Les tiques peuvent donc également jouer le rôle de réservoir de bactérie. Les *Borrelia* peuvent se maintenir plusieurs années dans la tique sans perdre leur pouvoir pathogène [68,112]. La longévité des tiques *Ornithodoros* et le maintien de leur potentiel vectoriel ont été démontrés chez la tique *Ornithodoros tholozani* capable de transmettre les *Borrelia* après 11 ans [98]. Cependant, la transmission chez les tiques peut s'accompagner d'une diminution progressive de la charge bactérienne au fil du temps [51,107].

the maintenance of the *B. crocidurae* pathogen in *O. sonrai* ticks (Fig. 6). Therefore, ticks can also act as reservoirs for bacteria. *Borrelia* can remain inside ticks for several years without losing their pathogenicity [68,112]. The longevity of *Ornithodoros* ticks and maintenance of vector potential has been demonstrated in *Ornithodoros tholozani* ticks, which can transmit *Borrelia* after 11 years [98]. However, transmission in ticks may be accompanied by a gradual decrease in bacterial load over time [51,107].

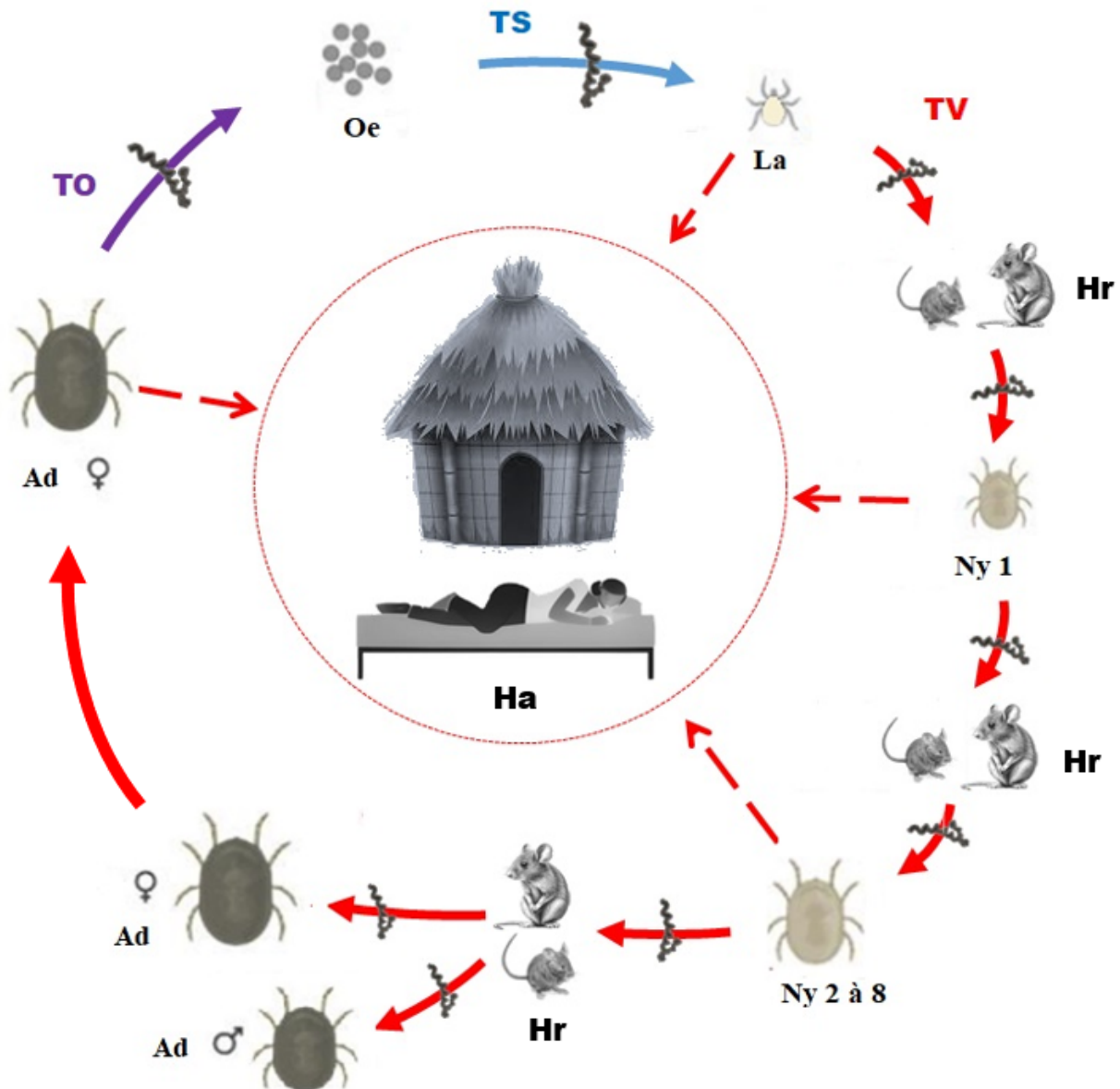


Figure 6: Circulation de *B. crocidurae* dans le cycle parasitaire de la tique *O. sonrai* et transmission accidentelle de la fièvre récurrente à tiques aux humains

Figure 6: Circulation of *B. crocidurae* in the parasite cycle of the *O. sonrai* tick and accidental transmission of tick-borne relapsing fever to humans

Ornithodoros sonrai et les micro-organismes associés au Sénégal

Au Sénégal, *O. sonrai* colonise les terriers de petits rongeurs des régions saharienne, sahélienne, et une partie de ceux situés au nord de l'isohyète 750 mm de pluie en région soudano-sahélienne [117]. La limite de distribution sud se situe à la frontière entre le Sénégal et la Gambie et correspond à la position de l'isohyète 750 mm (Fig. 7) [117]. La tique est absente dans les régions où la pluviométrie est supérieure à l'isohyète 750 mm notamment à Ziguinchor, Kolda, Sédhiou, Kédougou et au sud de la région de Tambacounda, correspondant approximativement à la latitude 13°15'N [117]. *Borrelia crocidurae* a été retrouvée chez les tiques *O. sonrai* collectées dans les 2/3 nord du Sénégal [10,37,77,117,120]. Les outils de biologie moléculaire ont permis de préciser la distribution géographique de *B. crocidurae* chez les tiques *O. sonrai* collectées dans les zones endémiques du Sénégal (Fig. 7) [42,88,117]. En plus de son rôle de porteur de l'infection à *B. crocidurae*, *O. sonrai* peut héberger d'autres micro-organismes comme *Coxiella burnetii*, l'agent de la fièvre Q, ainsi que des bactéries des genres *Bartonella*, *Wolbachia*, *Ehrlichia*, et *Anaplasma*. Elle héberge également *Occidentia massiliensis*, un membre de la famille des Rickettsiaceae dont la pathogénicité demeure inconnue [80–82,86].

Borrelia crocidurae chez les humains

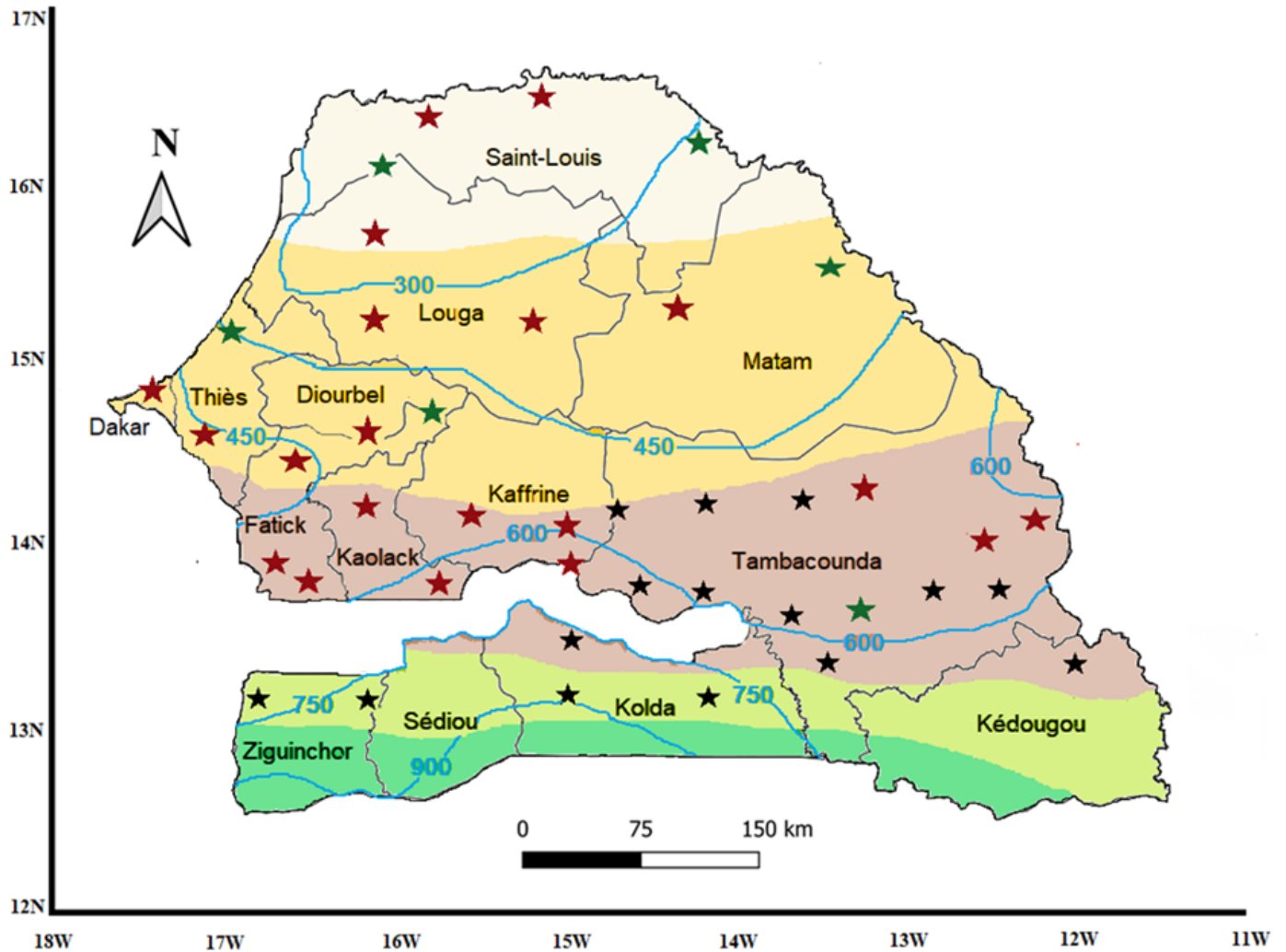
Le cycle de développement des *Borrelia* chez les humains commence par une multiplication active de la bactérie dans le compartiment vasculaire. Les *Borrelia* présentent un tropisme préférentiel pour l'endothélium vasculaire, le système nerveux central, le foie, la rate et la moelle osseuse dont le mécanisme n'a pas été encore élucidé [19,99,105]. *Borrelia crocidurae* a la capacité de s'agréger aux érythrocytes de l'hôte, ce qui conduit à la formation d'agrégats appelés rosettes érythrocytaires. Ces structures perturbent l'interaction entre les cellules immunitaires et les bactéries, entraînant ainsi un retard de la réponse immunitaire. Par ailleurs, la présence de ces agrégats peut provoquer des micro-embolies, à l'origine de lésions tissulaires [18,109]. En outre, *B. crocidurae* a, en commun avec les *Borrelia* du complexe *B. burgdorferi*, la capacité d'activer les cellules de l'endothélium vasculaire et de favoriser la migration trans-endothéliale des polynucléaires neutrophiles [109]. Ces événements entraînent des lésions vasculaires et des réactions inflammatoires qui représentent, avec la formation des micro-embolies, la base de la physiopathologie de la FRT à *B. crocidurae*.

Ornithodoros sonrai and associated microorganisms in Senegal

In Senegal, *O. sonrai* colonizes the burrows of small rodents in the Saharan and Sahelian regions, as well as some located north of the 750 mm isohyet in the Sudano-Sahelian region [117]. Its southern distribution limit is at the Senegal-Gambia border, corresponding to the 750 mm isohyet (Fig. 7) [117]. The tick is absent in regions where rainfall exceeds the 750 mm isohyet, particularly in Ziguinchor, Kolda, Sédhiou, Kédougou, and the southern part of the Tambacounda region. This area corresponds to approximately latitude 13°15'N [117]. *Borrelia crocidurae* has been found in *O. sonrai* ticks collected in the northern two-thirds of Senegal [10,37,77,117,120]. Molecular biology tools have made it possible to refine the geographical distribution of *B. crocidurae* in *O. sonrai* ticks collected in endemic areas of Senegal (Fig. 7) [42,88,117]. In addition to its role as a vector for *B. crocidurae* infection, *O. sonrai* can harbor other microorganisms, such as *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever, as well as bacteria of the genera *Bartonella*, *Wolbachia*, *Ehrlichia*, and *Anaplasma*. It also harbors *Occidentia massiliensis*, a member of the Rickettsiaceae family whose pathogenicity remains unknown [80–82,86].

Borrelia crocidurae in humans

The development cycle of *Borrelia* begins with the active multiplication of bacteria in the vascular compartment. *Borrelia* have a preferential tropism for the vascular endothelium, central nervous system, liver, spleen, and bone marrow; however, the mechanism has not yet been elucidated [19,99,105]. *Borrelia crocidurae* can aggregate with erythrocytes, forming aggregates called erythrocyte rosettes. These structures disrupt the interaction between immune cells and bacteria, delaying the immune response. Additionally, the presence of these aggregates can cause micro-embolisms, resulting in tissue damage [18,109]. Furthermore, *B. crocidurae* shares with *Borrelia* of the *B. burgdorferi* complex the ability to activate vascular endothelial cells and promote transendothelial migration of neutrophils [109]. Together, these events lead to vascular damage and inflammatory reactions, forming the basis of the pathophysiology of TBRF caused by *B. crocidurae*. *Borrelia* are most often visible in peripheral blood during periods of fever. They disappear or become rare during periods of normothermia, and



- ★ Sites où des tiques *O. sonrai* ont été trouvées / Sites where *O. sonrai* ticks have been found
- ★ Sites où des tiques *O. sonrai* ont été trouvées infectées par *B. crocidurae* / Sites where *O. sonrai* ticks have been found infected by *B. crocidurae*
- ★ Sites où aucune tique *O. sonrai* n'a été trouvée / Sites where *O. sonrai* ticks have not been found

Grands domaines climatiques / Major climatic zones

- ☐ Sahélien / Sahelian
- ☐ Sahélo-soudanien / Sahelo-Sudanese
- ☐ Soudanien / Sudanese
- ☐ Soudano-guinéen / Sudanese-Guinean
- ☐ Sub-guinéen / Sub-Guinean

N
W
Coordonnées géographiques / Geographical coordinates

- Moyenne pluviométrique (1970-1999) / Average rainfall (1970-1999)
- Limite de région / Region border

Figure 7 : Distribution de *B. crocidurae* détectée chez des tiques *O. sonrai* de 1991-2022 au Sénégal
 Figure 7: Distribution of *B. crocidurae* detected in *O. sonrai* ticks from 1991-2022 in Senegal

Ces *Borrelia* sont le plus souvent visibles dans le sang périphérique durant les périodes de fièvre. Elles disparaissent ou sont très rares pendant les périodes d'apyrexie, et la récurrence thermique correspond à une récurrence de bactériémie [5]. Les *Borrelia* sont capables de modifier leur structure antigénique de surface et d'échapper pour un temps au système immunitaire [5]. Les anticorps spécifiques qui apparaissent lors du premier épisode bactériémique permettent la destruction de la quasi-totalité des *Borrelia* présentes dans le sang [89]. Cependant, ces anticorps ne seraient actifs que pour une seule récurrence, et ne peuvent être dirigés contre les antigènes d'une nouvelle protéine de surface [8]. Ce phénomène d'échappement immunitaire est à l'origine des récurrences bactériennes. L'incubation dure sept jours en moyenne, et la maladie débute par un frisson suivi d'une poussée fébrile à 40 °C [47,123]. Les épisodes de fièvre peuvent être accompagnés de céphalées, de douleurs articulaires, musculaires et osseuses, et fréquemment de troubles digestifs tels que des douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées [68,91,97]. On peut également observer une hépato-splénomégalie et une anémie [68,91,97]. Après une période de fièvre de 3 à 4 jours, l'accès fébrile se termine par une chute thermique rapide et sudorale, et une chute tensionnelle [47,68,97]. Ensuite, suit une période d'apyrexie de 2 à 10 jours au cours de laquelle le patient continue de sentir des douleurs musculaires et osseuses [47,68]. Les patients non traités présentent alors jusqu'à neuf récurrences sur plusieurs mois, des épisodes de fièvre espacés de quelques jours [9,47]. Les signes neurologiques apparaissent généralement au cours du deuxième épisode fébrile [19]. Des complications de méningo-encéphalites, d'hépatonéphrites, d'atteintes oculaires et d'avortements spontanés chez les femmes enceintes peuvent survenir à tout moment de l'évolution de la maladie [10,23,49,55,56,68,102]. Cependant, la paralysie faciale, souvent observée comme parmi les principaux signes et symptômes de neuro-borreliose causés par les espèces du complexe *B. burgdorferi* *sl.*, n'a pas été observée avec *B. crociduræ* [19]. En pratique, le cadre clinique est souvent celui d'une « fièvre d'étiologie indéterminée », bien connu en zone tropicale.

fever recurrence corresponds to a recurrence of bacteremia [5]. These *Borrelia* can modify their surface antigenic structure to temporarily evade the immune system [5]. The specific antibodies that appear during the first bacteremia episode destroy almost all of the *Borrelia* present in the blood [89]. However, these antibodies are only active for one recurrence and cannot target antigens of new surface proteins [8]. This phenomenon of immune escape is responsible for bacterial recurrences. The average incubation period is seven days, and the disease begins with chills followed by a 40°C fever [47,123].

Fever episodes may be accompanied by headaches, joint pain, muscle pain, bone pain, and digestive disorders such as abdominal pain, vomiting, and diarrhea [68,91,97]. Hepatosplenomegaly and anemia may also be observed [68,91,97]. After a feverish period of 3 to 4 days, the episode ends with a rapid drop in temperature, sweating, and a drop in blood pressure [47,68,97]. This is followed by a fever-free period of 2 to 10 days during which patients continue to experience muscle and bone pain [47,68]. Untreated patients may experience up to nine recurrences over several months, with fever episodes occurring every few days [9,47]. Neurological signs generally appear during the second fever episode [19]. Complications such as meningoencephalitis, hepatorenal syndrome, eye damage, and spontaneous abortions in pregnant women can occur at any time during the course of the disease [10,23,49,55,56,68,102]. However, facial paralysis, which is often observed as a main sign of neuroborreliosis caused by species of the *B. burgdorferi sensu lato* (sl.) complex, has not been observed with *B. crociduræ* [19]. In practice, the clinical picture is often that of "fever of unknown origin," which is well known in tropical areas.

Le réservoir naturel de *B. crociduræ* au Sénégal

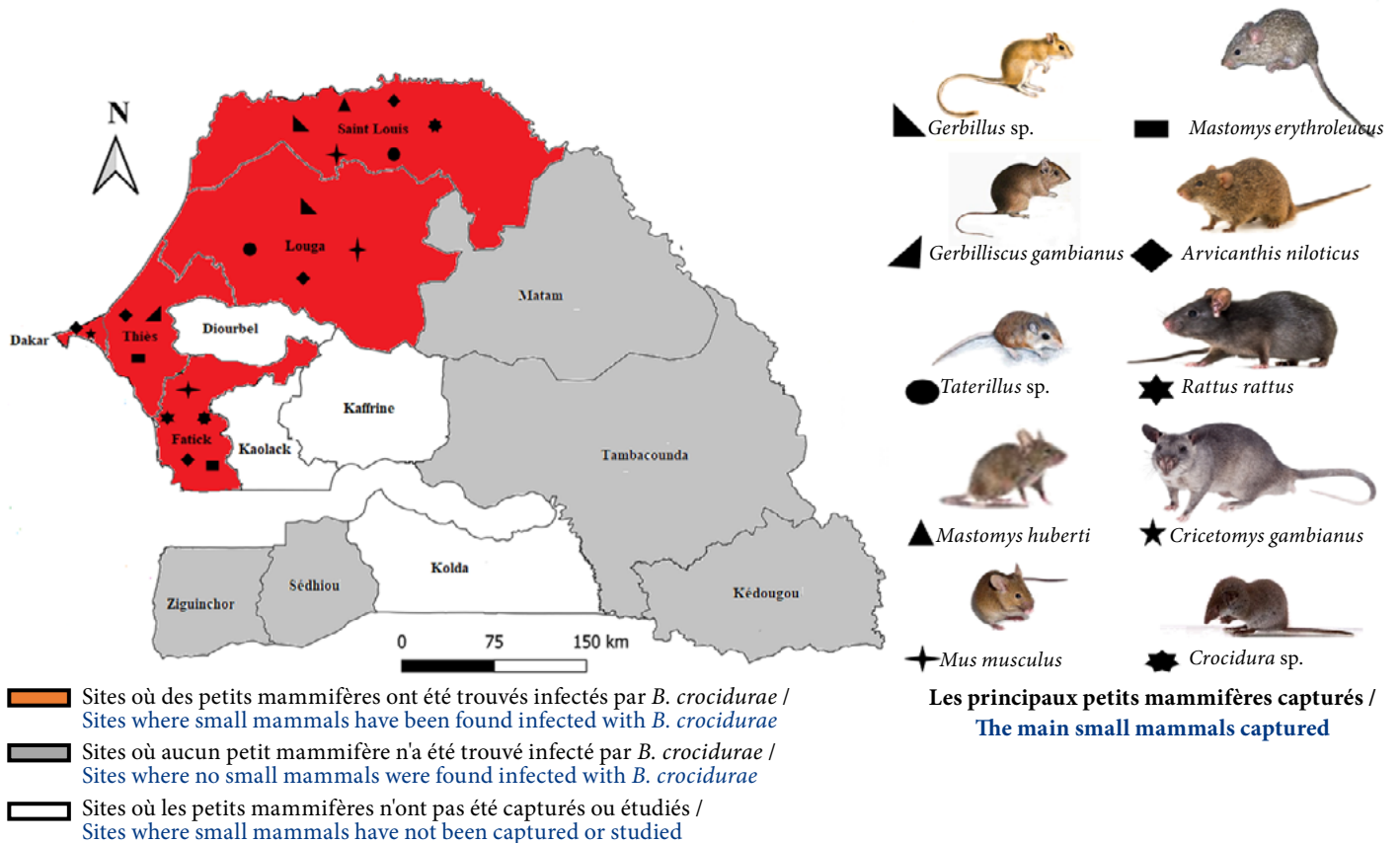
Si la transmission verticale des *Borrelia* de la FRT chez les tiques pérennise le maintien des foyers endémiques de borreliose dans l'environnement [98,108], les petits mammifères sauvages et péri-domestiques constituent des réservoirs [13,22,41,88,114,117,119,120]. Au Sénégal, plus de 30 espèces de petits rongeurs et d'eulipotyphles ont été trouvées naturellement infectées par *B. crociduræ* [38,41,59,117–121], ainsi que par d'autres micro-organismes [30,38,45,59]. Au Sénégal, plus de quatorze espèces de rongeurs, ainsi qu'une musaraigne et un hérisson (eulipotyphle) ont été répertoriées comme porteurs de *B. crociduræ* [37,38,54,119].

On peut notamment citer les rongeurs *Mus musculus domesticus*, *Mastomys erythroleucus*, *Mastomys natalensis*, *Mastomys huberti*, *Rattus rattus*, *Rattus norvegicus* *Arvicanthis niloticus*, *Cricetomys gambianus*, *Heliosciurus gambianus*, *Desmodilliscus braueri*, *Tatera gambiana* (*Gerbilliscus gambianus*), *Taterillus gracilis* (complexe), *Dasymys incommutatus* et *Myomys daltoni*. Chez les eulipotyphles, les espèces *Crociodura olivieri* et *Atelerix albiventris* sont concernées [38,41,42,54,117–120]. Les populations de rongeurs sont étroitement liées au couvert végétal, où elles se déplacent et se nourrissent, ainsi qu'à la nature du sol dans lequel la plupart des espèces creusent des terriers pour s'abriter (Fig. 8) [59]. La petite souris domestique grise *M. musculus domesticus*, espèce envahissante majeure à l'échelle mondiale, trouve refuge dans les habitations, meubles et équipements domestiques [31,38,59]. Le rat indigène à mamelles multiples (10 paires) *M. erythroleucus*, présent dans tout le pays mais plus fréquent dans les zones sahéliennes, occupe à la fois les habitations péri-domestiques et les zones sauvages de savanes soudanaises où il creuse des terriers plus ou moins profonds [43–45,59]. Le rat roussard *A. niloticus* habite principalement à proximité des habitations et dans les zones cultivées. Ne creusant pas de terriers, il utilise les clôtures de champs et les buissons touffus pour y installer son nid, et peut également occuper des terriers abandonnés [43–45,59]. Le rat noir commensal *R. rattus*, introduit au Sénégal par les marins portugais au 15^e siècle, a pénétré à l'intérieur du pays en utilisant les voies commerciales (fleuves et routes). Il fréquente les milieux sahéliens mais peut aussi être présent dans les zones soudanaises. Le rat de Gambie ou ratoto *C. gambianus*, anthropophile est largement distribué dans les milieux sahéliens et guinéens.

The natural reservoir of *B. crociduræ* in Senegal

While vertical transmission of TBRF *Borrelia* in ticks perpetuates endemic foci of borreliosis in the environment [98,108], small wild and peridomestic mammals constitute reservoirs [13,22,41,88,114,117,119,120]. In Senegal, more than 30 species of small rodents and eulipotyphles have been found to be naturally infected with *B. crociduræ* [38,41,59,117–121], as well as other microorganisms [30,38,45,59]. More than fourteen species of rodents, as well as a shrew and a hedgehog, have been listed as carriers of *B. crociduræ* in Senegal [37,38,54,119].

These include the rodents *Mus musculus domesticus*, *Mastomys erythroleucus*, *Mastomys natalensis*, *Mastomys huberti*, *Rattus rattus*, *Rattus norvegicus* *Arvicanthis niloticus*, *Cricetomys gambianus*, *Heliosciurus gambianus*, *Desmodilliscus braueri*, *Tatera gambiana* (*Gerbilliscus gambianus*), *Taterillus gracilis* complex, *Dasymys incommutatus*, and *Myomys daltoni*. Among eulipotyphles, the species *Crociodura olivieri* and *Atelerix albiventris* are included [38,41,42,54,117–120]. Rodent populations are closely linked to vegetation cover and the nature of the soil, where most species dig burrows for shelter (Fig. 8) [59]. The Western European house mouse, *M. musculus domesticus*, a major invasive species worldwide, finds refuge in dwellings, furniture, and domestic equipment [31,38,59]. The native reddish-white multimammate mouse *M. erythroleucus*, which has multiple udders (10 pairs) and is found throughout the country but is more common in Sahelian areas, inhabits both peri-domestic dwellings and wild areas of Sudanese savannah, where it digs burrows of varying depths [43–45,59]. The African grass rat *A. niloticus* lives mainly near dwellings and in cultivated areas. It does not dig burrows but uses field fences and dense bushes to build nests and may occupy abandoned burrows [43–45,59]. The black commensal rat, *R. rattus*, was introduced to Senegal by Portuguese sailors in the 15th century and spread inland via trade routes (rivers and roads). It is common in Sahelian environments, but it can also be found in Sudanian areas. The Gambian pouched rat, also known as the African giant pouched rat (*C. gambianus*), is anthropophilic and widely distributed in Sahelian and Guinean environments. The Natal multimammate mouse (*M. natalensis*) is common in Sahelian and Sudanian areas, where it lives exclusively inside dwellings. The insectivorous and carnivorous shrew *C. olivieri* is mainly found in wetlands and inside dwellings [43–45,59,115].

Figure 8 : Distribution de *B. crocidurae* détectée chez différentes espèces de micromammifères au SénégalFigure 8: Distribution of *B. crocidurae* detected in different species of small mammals in Senegal

Le mastomys du Natal ou rat à mamelles multiples du Natal *M. natalensis* est commun dans les zones sahéniennes et soudaniennes où il vit exclusivement à l'intérieur des habitations. Les musaraignes *C. olivieri*, au régime insectivore et carnivore, sont principalement trouvées dans les zones humides et à l'intérieur des habitations [43–45,59,115].

Chez les principaux réservoirs de *Borrelia* identifiés au Sénégal (Tableau I, Fig. 8), une prévalence de 9,2% de l'infection à *Borrelia* a été observée. Cette prévalence concerne à la fois des espèces saharo-sahéliennes, telles que *Gerbillus gerbillus*, *G. occiduus* et *G. tarabuli*, et des espèces soudano-sahéliennes, notamment *A. niloticus*, *M. erythroleucis* et *M. huberti* [42]. Des petits mammifères capturés dans la région de Fatick ont montré un taux de portage de 17,5% chez deux espèces de petits rongeurs, *A. niloticus* et *M. musculus domesticus* [88]. Un taux d'infection de 15,2% par *B. crocidurae* a été identifié chez cinq espèces de rongeurs: *M. musculus domesticus*, *G. nigeriae*, *Taterillus* sp., *A. niloticus* et *M. erythroleucis* [30]. Par ailleurs, une prévalence de 12% a été détectée spécifiquement chez les souris domestiques envahissantes, *M. musculus domesticus* dans la région de Saint-Louis (Fig. 8) [94]. Aucun cas d'infection à *B. crocidurae* n'a

Among the main *Borrelia* reservoirs identified in Senegal (Table I, Fig. 8), a 9.2% prevalence of *Borrelia* infection was observed. This prevalence was found in both Saharo-Sahelian species, such as *Gerbillus gerbillus*, *G. occiduus*, and *G. tarabuli*, as well as Sudano-Sahelian species, including *A. niloticus*, *M. erythroleucis*, and *M. huberti* [42]. Small mammals captured in the Fatick region exhibited a carriage rate of 17.5% in two species of small rodents: *A. niloticus* and *M. musculus domesticus*. [88]. An infection rate of 15.2% by *B. crocidurae* was identified in five rodent species: *M. musculus domesticus*, *G. nigeriae*, *Taterillus* sp., *A. niloticus*, and *M. erythroleucis* [30]. Additionally, a prevalence of 12% was detected in invasive house mice (*M. musculus domesticus*) in the Saint-Louis region (Fig. 8) [94]. No cases of infection with *B. crocidurae* have been reported in vertebrate animal reservoirs outside the geographical range of *O. sonrai* ticks [38,117]. Data collected in Senegal, based on testing of at least 100 specimens per species, reveal that the overall prevalence of *Borrelia* infection varies by species. The prevalence was 15.3% (139/906) in *A. niloticus*; 14.7% (14/95) in *Crocidura* sp.; 11.5% (103/897) in *Mastomys* sp.; 5.7% (30/523) in *M. musculus domesticus*; and 5% (5/100) in *Gerbillus* sp. (Table I).

été rapporté chez le réservoir animal vertébré en dehors de l'aire de répartition géographique des tiques *O. sonrai* [38,117]. Les données recueillies au Sénégal, portant sur au moins 100 spécimens testés par espèce, révèle une prévalence globale d'infection à *Borrelia* variant selon les espèces. Une prévalence de 15,3 % (139/906) a été observée chez *A. niloticus*, 14,7 % (14/95) chez *Crocidura* sp., 11,5 % (103/897) chez *Mastomys* sp., 5,7 % (30/523) chez *M. musculus domesticus*, et 5 % (5/100) chez *Gerbillus* sp. (Tableau I).

Tableau I: Distribution de la prévalence de l'infection à *Borrelia* chez des espèces de petits mammifères en fonction de la pluviométrie, du domaine climatique (DC) et de la localité, au Sénégal

Table I: Distribution of *Borrelia* infection prevalence in small mammal species according to rainfall, climatic region (CD) and locality, Senegal

Pluviométrie (mm) / Precipitation (mm)	DC / CD	Région / Region	Famille / Family	Petits mammifères / Small mammals	I/T	%	Référence / Reference
50 - 250	Sahélien / Sahelian	Saint-Louis	Muridae	<i>Arvicanthis niloticus</i>	88/630	13,9 %	38
				<i>Mastomys huberti</i>	37/235	15,7 %	38
				<i>Mus musculus</i>	23/319	7,2 %	38,94
				<i>Taterillus</i> sp.	1/10	10 %	38
				<i>Gerbillus</i> sp.	1/20	5 %	30
250 - 500	Sahélo- soudanien / Sahelo- Sudanese	Dakar	Nesomyidae	<i>Cricetomys gambianus</i>	3/15	20 %	38
			Muridae	<i>Arvicanthis niloticus</i>	4/18	22,2 %	38
		Thiès	Muridae	<i>Mastomys erythroleucus</i>	24/136	17,6 %	38
				<i>Arvicanthis niloticus</i>	13/94	13,8 %	38
				<i>Gerbilliscus gambianus</i>	3/7	42 %	38
		Louga	Muridae	<i>Mus musculus</i>	5/159	3,1 %	38
				<i>Arvicanthis niloticus</i>	16/96	16,6 %	30,38,72
				<i>Taterillus</i> sp.	10/53	18,8 %	30,38,72
				<i>Gerbillus</i> sp.	4/80	5 %	30
500 - 750	Soudanien / Sudanese	Fatick	Muridae	<i>Arvicanthis niloticus</i>	18/68	26,5 %	38,88
				<i>Mastomys erythroleucus</i>	42/526	7,9 %	38
				<i>Rattus</i> spp.	2/6	33 %	38
				<i>Mus musculus</i>	2/45	4,7 %	38,88
			Soricidae	<i>Crocidura</i> spp.	10/40	25 %	38,88

Pluviométrie: Moyenne annuelle des précipitations de 1970 à 1999

I/T = Nombre de spécimens infectés (I)/Testés (T)

Precipitation: Average annual precipitation from 1970 to 1999

I/T = Number of specimens infected (I)/Tested (T)

Climat et environnement

La distribution des tiques *O. sonrai* au Sénégal dépend des conditions climatiques liées à la fréquence de la pluviométrie, à la température, au type de sol ainsi qu'aux paramètres du sol favorables à leur implantation [37,40,117]. Dans la moitié ouest de l'Afrique de l'Ouest, la distribution des tiques *O. sonrai* apparaît indépendante des cours d'eau et d'autres facteurs environnementaux, tels que la végétation, la topographie, les zones montagneuses, l'activité agricole ou encore la densité de population. En revanche, dans la partie est de la région, notamment au Mali, la présence de *O. sonrai* est étroitement liée au réseau hydrographique, en particulier au fleuve Niger et à ses principaux affluents [117]. Les sols composés de sable fin associés à de l'argile à limon gros sont particulièrement plus adaptés à l'installation des tiques *Ornithodoros* [37,40,120]. Ce type de sol garde l'humidité et participe au maintien des foyers de la borreliose à tiques dans la nature. Les modifications des caractéristiques du sol peuvent avoir un impact négatif sur la survie des tiques dans leur environnement. Des études ont en effet montré l'absence du vecteur de la borreliose à tiques dans certaines zones localisées au sein de régions pourtant endémiques, suggérant que des conditions édaphiques défavorables peuvent limiter leur présence [37,42,85].

Les variations climatiques observées depuis 1970 au Sénégal liées au déficit pluviométrique, ajoutées à l'action anthropique ont entraîné des modifications remarquables sur les écosystèmes [120]. La persistance de la sécheresse en région subsaharienne a permis à la tique *O. sonrai* de coloniser de nouveaux territoires en zone soudanienne avec, en conséquence, l'extension vers le sud de l'aire d'endémie de la FRT [85,104,117,120]. L'étude de 66 stations météorologiques au Sénégal a révélé une extension de la répartition des tiques *O. sonrai*, corrélée à la pluviométrie et à la migration vers le sud de l'isohyète 750 mm en zone de savane soudanienne [37,117,120,121].

Climate and environment

The distribution of *O. sonrai* ticks in Senegal depends on climatic conditions related to rainfall frequency, temperature, soil type, and soil parameters favorable to their establishment [37,40,117]. In the western half of West Africa, the distribution of *O. sonrai* ticks appears to be independent of watercourses and other environmental factors such as vegetation, topography, mountainous areas, agricultural activity, and population density. In contrast, in the eastern part of the region, particularly in Mali, the presence of *O. sonrai* is closely linked to the river network, particularly the Niger River and its main tributaries [117]. Soils composed of fine sand mixed with coarse silt are particularly suitable for the establishment of *Ornithodoros* ticks [37,40,120]. This type of soil retains moisture, which helps maintain tick-borne borreliosis foci in the wild. Changes in soil characteristics can negatively impact the survival of ticks in their environment. Studies have shown an absence of the tick-borne borreliosis vector in certain localized areas within endemic regions, suggesting that unfavorable soil conditions may limit their presence [37,42,85].

Since 1970, climate variations in Senegal have been linked to rainfall deficits and anthropogenic action, leading to remarkable changes in ecosystems [120]. Persistent drought in the sub-Saharan region has enabled the tick *O. sonrai* to colonize new territories in the Sudanese zone, resulting in the southward expansion of the TBRF endemic area [85,104,117,120]. A study of 66 weather stations in Senegal revealed an expansion in the distribution of *O. sonrai* ticks correlated with rainfall and the southward migration of the 750 mm isohyet in the Sudanese savannah zone [37,117,120,121].

Fièvre récurrente à tiques au Sénégal

C'est au Sénégal que la plupart des données relatives aux infections humaines à *B. crocidurae* ont été établies (Tableau II). La létalité attribuable à la FRT y est cependant mal connue [49,68,121], probablement d'environ 0,5 %, mais elle reste inférieure à celle due à *B. duttonii* qui est comprise entre 2 et 5 % en Afrique de l'Est, du Sud et Centre [55,56,78]. Un seul cas mortel a été rapporté dans la littérature [55] et un autre cas de FRT détecté chez une femme enceinte a été associé à une fausse couche en zone rurale [49]. Des études longitudinales sur la borreliose à tiques ont été menées dans la zone de Dielmo-Ndiop, située à 280 km au sud-est de Dakar, et à Niakhar dans la région de Fatick. La végétation et le climat de la zone correspondent à la savane soudanienne, et la population est composée d'un mélange d'ethnies wolofs et sérères, dont l'agriculture constitue l'activité principale. La surveillance médicale et épidémiologique de la population des villages de Dielmo-Ndiop a débuté en juin 1990 à Dielmo et en juillet 1993 à Ndiop. Les données épidémiologiques et cliniques sur la FRT ont été rapportées par plusieurs travaux de recherche [36,37,39,82,88,95,121]. Les patients atteints de FRT présentaient des symptômes non spécifiques dont une fièvre élevée (38 °C à 40 °C), des maux de tête (céphalées), des vomissements, de la diarrhée, des douleurs dorsales, des arthralgies, des courbatures, ou des douleurs abdominales [68,91,97]. Entre 2011 et 2016, les données recueillies au niveau du POC de Niakhar, dans la région de Fatick, ont montré que la FRT était la principale cause des motifs de consultation pour syndrome fébrile par structure sanitaire avec le paludisme et la grippe [1,111]. Une prévalence élevée de 11,7 % y a été rapportée [88]. Les cas humains de FRT ont été enregistrés plus fréquemment entre juillet et septembre [36,88,121]. Dans la région de Thiès, une étude rétrospective d'une cohorte de patients fébriles, basée sur la détection des échantillons de plasma par la qPCR entre 2018 et 2019 a montré une prévalence de 15 % [71].

Dans une étude innovante réalisée de janvier à décembre 2019, le dépistage par qPCR de *B. crocidurae* à partir de cassettes de test de diagnostic rapide (TDR) négatif pour *P. falciparum* dans quatre régions du Sénégal a indiqué que le taux d'infection chez les patients fébriles non palustres était de 7,22 % [87]. La prévalence de l'infection à *Borrelia* la plus élevée était notée dans la zone soudano-sahélienne des régions de Fatick (16 %)

Tick-Borne Relapsing Fever in Senegal

Most data on human *B. crocidurae* infections have been collected in Senegal (Table II). However, the CFR attributable to TBRF is not well understood [49,68,121], probably around 0.5%, but remains lower than the CFR due to *B. duttonii*, which ranges from 2 to 5% in East, South, and Central Africa [55,56,78]. Only one fatal case has been reported in the literature [55], and another case of TBRF in a pregnant woman was associated with a miscarriage in a rural area [49]. Longitudinal studies on tick-borne borreliosis have been conducted in the Dielmo-Ndiop area, located 280 km southeast of Dakar, and in Niakhar, in the Fatick region. The area's vegetation and climate correspond to the Sudanese savannah. The population is a mixture of Wolof and Serer ethnic groups whose main activity is agriculture. Medical and epidemiological surveillance of the population in the Dielmo-Ndiop villages began in June 1990 in Dielmo and in July 1993 in Ndiop. Epidemiological and clinical data on TBRF have been reported in several research studies [36,37,39,82,88,95,121]. Patients with TBRF presented with nonspecific symptoms, including high fever (38°C to 40°C), headache, vomiting, diarrhea, back pain, arthralgia, myalgia, and abdominal pain [68,91,97].

Between 2011 and 2016, data collected at the Niakhar POC in the Fatick region showed that TBRF was the main reason for seeking care at health facilities, along with malaria and influenza [1,111]. A high prevalence of 11.7% was reported [88]. Human cases of TBRF were recorded more frequently between July and September [36,88,121]. In the Thiès region, a retrospective study of a cohort of febrile patients based on qPCR detection of plasma samples between 2018 and 2019 showed a 15% prevalence [71].

An innovative study conducted from January to December 2019 used qPCR to screen *B. crocidurae* in rapid diagnostic test (RDT) cassettes that were negative for *P. falciparum* in four regions of Senegal. The study indicated that the infection rate among non-malarial febrile patients was 7.22% [87]. The highest prevalence of *Borrelia* infection was noted in the Sudano-Sahelian zone of the Fatick (16%) and Kaffrine (10%) regions, followed by the Sahelo-Sudanese zone of the Thiès region (6%). The lowest prevalence was observed in the Sahelian zone of the Saint-Louis region (4%) [87], and cases of TBRF were observed in all seasons [1,36,87,88,111,121] (Fig. 9).

La fièvre récurrente à tiques ouest africaine, une maladie négligée mais d'importance majeure en santé publique au Sénégal
West African tick-borne relapsing fever, a neglected disease of major public health importance in Senegal

Tableau II : Prévalence et/ou nombre de cas de fièvre récurrente à tiques enregistrés au Sénégal de 1928 à 2022
Table II: Prevalence and/or number of cases of tick-borne relapsing fever recorded in Senegal from 1928 to 2022

Année / Year	Région / Region	Zone / Area	Méthodes de détection / Detection methods	Nombre de cas ou prévalence / Number of cases or prevalence	Référence / Reference
1928	Dakar	Centre-ville / Town center	Goutte épaisse et frottis / Thick and thin blood films	1 cas d'infection spirochétiennne / 1 case of spirocheal infection	76
1932	Dakar	Centre-ville / Town center	Goutte épaisse et frottis / Thick and thin blood films	16 cas d'infection spirochétiennne / 16 case of spirocheal infection	77
1934	Dakar	Centre-ville / Town center	Goutte épaisse et frottis / Thick and thin blood films	46 cas de spirochétiennne / 46 cases of spirochetosis	2
1942-1945	Dakar	Centre-ville / Town center	Goutte épaisse et frottis / Thick and thin blood films	198 cas de spirochétiennne / 198 cases of spirochetosis	10
1946	Dakar	Centre-ville / Town center	Goutte épaisse et frottis / Thick and thin blood films	85 cas hospitalisés / 85 hospitalized cases	9
1947	Dakar	Centre-ville et Medina / Town center and Medina	Goutte épaisse et frottis / Thick and thin blood films	92 cas hospitalisés / 95 hospitalized cases	13
1983	Dakar	Centre-ville / Town center	Goutte épaisse et frottis / Thick and thin blood films	23 cas hospitalisés / 23 hospitalized cases	6
1989-1990	Thiès	Keur Moussa	Goutte épaisse et frottis / Thick and thin blood films	4,2 % des enfants de 10-14 ans / 4.2% of children aged 10-14	118
1991	Thiès	Diakhao Thialy	Goutte épaisse et frottis / Thick and thin blood films	10 % de cas de borréliose / 10% of borreliosis cases	36
1990-1992	Fatick	Dielmo-Ndiop	Goutte épaisse et frottis / Thick and thin blood films	5,2 % de cas de borréliose / 5,2% of borreliosis cases	119
1996	Fatick	Dielmo-Ndiop	Goutte épaisse et frottis / Thick and thin blood films	10 % de cas de borréliose / 10% of borreliosis cases	119
1990-2003	Fatick	Dielmo-Ndiop	Goutte épaisse et frottis / Thick and thin blood films	11 % de la population par an / 11% of the population per year	121
2006	Fatick	Dielmo	Goutte épaisse et frottis / Thick and thin blood films	11 % de cas de borréliose / 11% of borreliosis cases	121
2008-2009	Fatick	Dielmo-Ndiop	PCR sang capillaire du doigt / Finger capillary blood PCR	11 % de cas de borréliose / 11% of borreliosis cases	34
2011	Fatick	Dielmo	PCR sang capillaire du doigt / Finger capillary blood PCR	13 % de cas de borréliose / 13% of borreliosis cases	95
2010-2011	Fatick	Niakhar	PCR sang capillaire du doigt / Finger capillary blood PCR	19 % de cas de borréliose / 19% of borreliosis cases	82
2010-2011	Louga	Keur Momar Sarr	PCR sang capillaire du doigt / Finger capillary blood PCR	6 % de cas de borréliose / 6% of borreliosis cases	82

La fièvre récurrente à tiques ouest africaine, une maladie négligée mais d'importance majeure en santé publique au Sénégal
West African tick-borne relapsing fever, a neglected disease of major public health importance in Senegal

Tableau II : Prévalence et/ou nombre de cas de fièvre récurrente à tiques enregistrés au Sénégal de 1928 à 2022 (suite)

Table II: Prevalence and/or number of cases of tick-borne relapsing fever recorded in Senegal from 1928 to 2022 (continued)

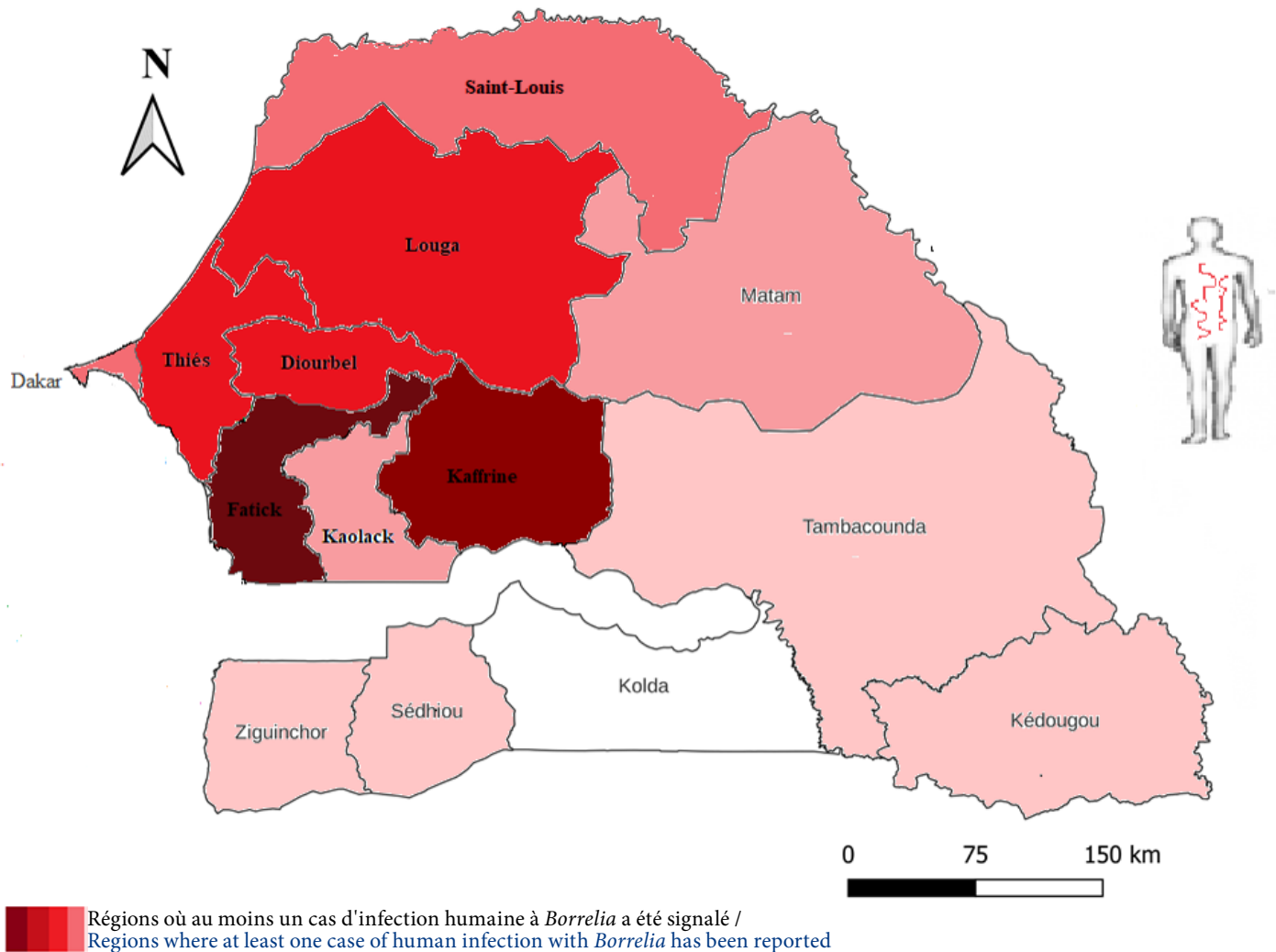
Année / Year	Région / Region	Zone / Area	Méthodes de détection / Detection methods	Nombre de cas ou prévalence / Number of cases or prevalence	Référence / Reference
2010-2011	Fatick	Dielmo-Ndiop	PCR sang capillaire du doigt / Finger capillary blood PCR	9,7 % de cas de borréliose / 9.7% of borreliosis cases	82
2011-2012	Fatick	Dielmo-Ndiop	PCR sang capillaire du doigt / Finger capillary blood PCR	10 % de cas de borréliose / 10% of borreliosis cases	111
2013-2015	Fatick	Dielmo-Ndiop	CR sang capillaire du doigt / Finger capillary blood PCR	40 cas de borréliose / 40 borreliosis cases	39
2016	Dakar	Pikine	Goutte épaisse et PCR / Thick blood films and PCR	1 cas hospitalisé / 1 hospitalized case	35
2016	Fatick	Niakhar	PCR sang capillaire du doigt / Finger capillary blood PCR	11,7 % de cas de borréliose / 11.7% of borreliosis cases	88
2011-2016	Fatick	Dielmo-Ndiop	PCR sang capillaire du doigt / Finger capillary blood PCR	4,8 % de cas de borréliose / 4.8% of borreliosis cases	1
2019	Fatick	Niakhar & Touba-Couta	PCR sur <i>P. f</i> TDR / PCR on <i>P. f</i> TDR	16 % de cas de borréliose / 16% of borreliosis cases	87
2018-2019	Thiès	Thiès	PCR sang veineux / Venous blood PCR	15,5 % de cas de borréliose / 15.5% of borreliosis cases	71
2019	Thiès	Keur Moussa	PCR sur <i>P. f</i> TDR / PCR on <i>P. f</i> TDR	6 % de cas de borréliose / 6% of borreliosis cases	87
2019	Saint-Louis	Richard-Toll	PCR sur <i>P. f</i> TDR / PCR on <i>P. f</i> TDR	4 % de cas de borréliose / 4% of borreliosis cases	87
2019	Kaffrine	Kaffrine	PCR sur <i>P. f</i> TDR / PCR on <i>P. f</i> TDR	10 % de cas de borréliose / 10% of borreliosis cases	87
2018-2021	Diourbel	Touba	PCR sur sang / Blood PCR	5,7 % des pèlerins du Grand Magal de Touba / 5.7% of pilgrims at the Grand Magal of Touba	57
2020-2022	Sedhiou	Boukiling	NGS sur plasma / NGS on plasma	2,4 % de cas de borréliose / 2.4% of borreliosis cases	93
2020-2022	Thiès	Tivaouane	NGS sur plasma / NGS on plasma	6 % de cas de borréliose / 6% of borreliosis cases	93
2022	8 régions testées au Sénégal / 8 tested regions in Senegal	Régions endémiques / Endemic regions	PCR sur <i>P. f</i> TDR / PCR on <i>P. f</i> TDR	216 cas de borréliose 0,18 % à 17,5 % selon la localité / 216 cases of borreliosis 0.18% to 17.5% depending on locality	113

NGS: Next-generation sequencing

et de Kaffrine (10%), puis dans la zone sahélo-soudanienne de la région de Thiès (6%). La plus faible prévalence était observée dans la zone sahélienne de la région de Saint-Louis (4%) [87], et les cas de FRT ont été observés en toute saison [1,36,87,88,111,121] (Fig. 9).

Des cas de FRT ont été détectés au Sénégal par des techniques de biologie moléculaire en dehors de l'aire de répartition connue de la tique vectrice *O. sonrai* et de celle des petits mammifères réservoirs trouvés naturellement infectés par *B. crocidurae* [26,38,80,93,117]. Il est probable que ces cas ne soient pas autochtones, mais plutôt importés, les patients fébriles ayant séjourné dans des zones endémiques du Sénégal ou d'Afrique de l'Ouest. Cela souligne l'importance de toujours investiguer la notion de voyage chez les patients fébriles présentant une fièvre récurrente d'origine inconnue.

Cases of TBRF have been detected in Senegal using molecular biology techniques outside the known range of the vector tick *O. sonrai* and of small mammals naturally infected with *B. crocidurae* [26,38,80,93,117]. These cases are likely imported, as the patients had stayed in endemic areas of Senegal or West Africa. This underscores the importance of investigating travel history in patients with relapsing fever of unknown origin. Finally, cases of TBRF have been reported in travelers from endemic areas in Africa [65], with the highest number of cases identified in Senegal (Fig. 10). Between 1990 and 2021, 20 cases of imported TBRF due to *B. crocidurae* were detected, including 14 in France, 2 in Italy, 2 in Belgium, 1 in the Netherlands, and 1 in Canada (Fig. 10) [3,14,24–26,32,48,52,58,60,61,83,97,116].



ont été détectées chez des patients fébriles de Dielmo, en utilisant la méthode classique de la goutte épaisse. Ces détectations ont eu lieu avant l'avènement des techniques de biologie moléculaire plus sensibles, déployées dans les POC de Niakhar et Dielmo. Du fait de l'absence de signes cliniques spécifiques, il est indispensable d'établir un diagnostic différentiel de la borréliose à tiques [19, 68, 91, 97].

La détection des *Borrelia* de la FRT est un réel défi en Afrique, à cause de l'absence de techniciens microscopistes bien formés, particulièrement depuis l'avènement des TDR. Le diagnostic de la FRT repose sur l'observation des spirochètes ou *Borrelia* lors de l'examen d'une goutte épaisse de sang ou d'un frottis sanguin coloré au Giemsa, une technique identique à celle utilisée pour détecter les hématozoaires du paludisme [41]. Cette technique présente une faible sensibilité et nécessite une expertise ainsi qu'un technicien averti, pour rechercher spécifiquement les *Borrelia* [41,95]. À titre d'exemple, sur 27 échantillons positifs à *Borrelia* détectés par qPCR, seulement 4 ont été identifiés comme positifs par la goutte épaisse réalisée en dispensaire. En revanche, 15 échantillons ont été reconnus positifs par des microscopistes bien qualifiés, également *via* la goutte épaisse. La technique d'inoculation intrapéritonéale de sang de patients fébriles ou d'organes suspects à la souris blanche demeure plus sensible que la goutte épaisse et le frottis sanguin [41]. Cependant, cette méthode n'est pas adaptée au diagnostic dans les établissements de santé.

Ces dernières années, l'apport des techniques de la biologie moléculaire pour la détection des spirochètes a été majeur. La PCR ou la qPCR sont les méthodes de diagnostic moderne les plus sensibles [95]. Ces techniques ont été mises en place par nos équipes, dans de petits laboratoires POC de proximité, installés en zone rurale au Sénégal, tout d'abord dans la station de recherche de Dielmo-Ndiop [111], puis à Niakhar. Ces POC ont permis de détecter des agents pathogènes responsables de fièvres d'origine inconnue et l'instauration de traitements thérapeutiques appropriés [111]. Le dépistage moléculaire de ces micro-organismes pathogènes dans les POC a contribué à mieux évaluer la prévalence et l'incidence de la FRT dans les zones endémiques du Sénégal [1,82,88,95,113]. Plus récemment, l'identification des *Borrelia* par l'outil MALDI-TOF MS, a été appliquée sur des souches en culture ou pour différencier des tiques infectées ou non (Fig. 4) [20,50]. Enfin, une nouvelle technique de diagnostic spécifique pour la détection rapide des *Borrelia* de la FRT

classic TBS method. These detections occurred before the advent of more sensitive molecular biology techniques, which were implemented in POCs in Niakhar and Dielmo. Due to the absence of specific clinical signs, establishing a differential diagnosis of tick-borne borreliosis is essential [19,68,91,97].

Detecting TBRF *Borrelia* is challenging in Africa due to the shortage of skilled microscopists, especially since the introduction of RDTs. Tick-borne relapsing fever (TBRF) diagnosis is based on observing spirochetes or *Borrelia* in a thick or Giemsa-stained blood smear. This technique is identical to that used to detect malaria parasites [41]. However, this technique has low sensitivity and requires a skilled technician to specifically search for *Borrelia* [41, 95]. For example, out of 27 *Borrelia*-positive samples detected by qPCR, only four were identified as positive by the thick smear performed in the clinic. In contrast, 15 samples were recognized as positive by well-qualified microscopists using the same technique. Intraperitoneal inoculation of blood from febrile patients or suspicious organs into white mice is a more sensitive technique than thick and blood smears [41]. However, this method is not suitable for use in healthcare facilities.

In recent years, molecular biology techniques have greatly advanced the detection of spirochetes. PCR and qPCR are the most sensitive modern diagnostic methods [95]. Our teams have implemented these techniques in small, local (POC) laboratories set up in rural areas of Senegal, first at the Dielmo-Ndiop research station [111], then in Niakhar. These POCs have enabled the detection of pathogens responsible for fevers of unknown origin and the initiation of appropriate treatments [111]. Molecular screening of these microorganisms in POCs has improved the assessment of the prevalence and incidence of TBRF in Senegal's endemic areas [1,82,88,95,113]. Recently, MALDI-TOF MS has been used to identify *Borrelia* in cultured strains and differentiate between infected and uninfected ticks (Fig. 4) [20,50]. Finally, a new, specific diagnostic technique for rapidly detecting TBRF *Borrelia* in regions with limited resources has proven its worth [64]. These tests are called loop-mediated isothermal amplification (LAMP) and can be used in POCs set up in rural areas. The LAMP technique uses six specific primers and the necessary reagents for amplification over 60 minutes [64,92]. The high sensitivity and specificity of this test, as well as the simplicity of the DNA extraction procedure, make the LAMP technique a reliable and effective tool for diagnosing TBRF [64].

dans les régions endémiques à revenus limités a fait toutes ses preuves [64]. Il s'agit de tests d'amplification isothermique en boucle (LAMP) que l'on peut utiliser dans les POC installés en zones rurales [64,92]. La technique LAMP repose sur l'utilisation de six amorces spécifiques et des réactifs nécessaires à leur amplification, pendant 60 minutes. La grande sensibilité et la spécificité de ce test, ainsi que la simplicité de la procédure d'extraction de l'ADN font de la technique LAMP un outil fiable et efficace pour diagnostiquer la FRT [64].

Traitement

Comme les autres agents responsables de FRT, *B. crociduræ* est sensible à de nombreux antibiotiques facilement disponibles en pharmacie. Le traitement antibiotique de choix pour la FRT est la doxycycline. Chez l'adulte, la posologie recommandée est de 100 mg deux fois par jour. Pour l'enfant, la dose est de 4 mg/kg en une seule prise [68]. L'érythromycine a été utilisée chez les femmes enceintes et les enfants de moins de huit ans [16,68]. Concernant l'azithromycine ou l'amoxicilline, les preuves concernant leur efficacité sont limitées. Dans les formes sévères ou neurologiques de FRT ou en cas de vomissements, la ceftriaxone en intraveineuse et/ou intramusculaire en fonction du stade de la maladie est une option thérapeutique de choix [12,67]. Les *Borrelia* sont résistantes à la rifampicine, au métronidazole et aux sulfamides [68].

Lutte contre la fièvre récurrente à tiques au Sénégal

Les méthodes classiques de lutte contre les maladies à transmission vectorielle reposent souvent sur l'utilisation d'insecticides et/ou d'acaricides chimiques par la pulvérisation ou le saupoudrage afin de réduire ou combattre le vecteur. Ces méthodes classiques présentent des risques de contamination pour les populations rurales exposées, souvent mal informées des risques liés à leur utilisation. À cela s'ajoutent les contraintes écologiques spécifiques aux tiques ornithodores qui vivent à l'intérieur des terriers (endophiles), et les problématiques de résistance. C'est la raison pour laquelle une stratégie alternative non chimique a été développée pour lutter contre la borreliose à tiques en zones endémiques au Sénégal.

De 2013 à 2015, elle a été mise en place à Dielmo et Ndiop [39]. Dans les zones rurales africaines,

Treatment

Like other agents responsible for TBRF, *B. crociduræ* is sensitive to many antibiotics readily available at pharmacies. The preferred antibiotic treatment for TBRF is doxycycline. For adults, the recommended dosage is 100 mg twice daily. For children, the dose is 4 mg/kg in a single dose [68]. Erythromycin has been used to treat pregnant women and children under eight years of age [16,68]. There is limited evidence regarding the efficacy of azithromycin or amoxicillin. For severe or neurological forms of TBRF, or in cases of vomiting, a treatment option is intravenous and/or intramuscular ceftriaxone, depending on the stage of the disease [12,67]. *Borrelia* are resistant to rifampicin, metronidazole, and sulfonamides [68].

Control of tick-borne relapsing fever in Senegal

Traditional methods of controlling vector-borne diseases often rely on chemical insecticides and/or acaricides for spraying or dusting to reduce or control vectors. These methods pose contamination risks to rural populations who are often poorly informed about the associated risks. Added to this are the specific ecological constraints of *Ornithodoros* ticks, which are ticks that live inside burrows (endophiles), and resistance issues. For this reason, a non-chemical alternative strategy has been developed to control tick-borne borreliosis in endemic areas of Senegal.

From 2013 to 2015, it was implemented in Dielmo and Ndiop [39]. In rural areas of Africa, traditional houses are made of rammed earth with unpaved floors, sometimes paved but often in poor condition [39]. The goal of this strategy

l'habitat traditionnel des maisons est en terre battue avec un sol non cimenté, parfois cimenté mais souvent dégradé [39]. Cette stratégie visait à cimenter le sol des chambres de couchage, des greniers et de la cuisine. L'objectif principal était d'éliminer les terriers de petits rongeurs, afin de réduire les risques de contact avec la tique vectrice [39]. La stratégie ciblait trois actions principales : premièrement, éliminer le contact humain-tiques en remblayant tous les terriers et anfractuosités au sol avec un mélange de ciment et d'argile, sur une épaisseur d'environ 5 cm. Deuxièmement, surveiller de façon régulière et systématique l'apparition de nouveaux terriers et crevasses, pour les refermer rapidement [39]. Troisièmement, capturer les petits mammifères à l'aide d'une colle liquide non toxique, afin de réduire leur présence dans les habitations et ainsi limiter la propagation des tiques. Parallèlement, une sensibilisation à l'hygiène sanitaire a été menée, notamment par le balayage régulier de l'intérieur des habitations, pour éliminer les tiques errantes à l'extérieur des terriers et réduire le risque de contact humain-tique [39]. Ces mesures, mises en œuvre avec l'implication collective des populations, ont permis une réduction significative de l'incidence de la fièvre récurrente à tiques. Ainsi, à Dielmo, l'incidence a diminué de 89,8 %, passant de 10,55 à 2,63 cas pour 100 personnes-année. À Ndiop, la baisse a été de 81,5 %, de 3,79 à 1,39 cas pour 100 personnes-année [39]. Au total, 36 cas d'infection de borreliose ont été évités, pour un coût économique de 526 €, soit 345 033 FCFA par infection évitée. Depuis janvier 2016, cette stratégie et ses mesures d'accompagnement ont été transférées au niveau communautaire [39]. La dotation en matériel (colle liquide et ciment) a continué d'être fournie pour capturer les petits mammifères et refermer les terriers dans les habitations. En 2017, cette dotation a été interrompue, mais les populations se sont définitivement approprié la stratégie de lutte préventive [39]. Aujourd'hui, dans ces deux villages, les cas humains de borreliose sont devenus rares, voire absents.

was to cement the floors of bedrooms, attics, and kitchens. The main objective was to eliminate small rodent burrows to reduce the risk of contact with tick vectors [39]. The strategy targeted three main actions. First, it aimed to eliminate human-tick contact by filling all burrows and crevices in the ground with a cement and clay mixture about 5 cm thick. Second, it involved regularly and systematically monitoring the appearance of new burrows and crevices in order to quickly close them [39]. Third, small mammals were captured using non-toxic liquid glue to reduce their presence in homes and thus limit the spread of ticks. At the same time, awareness of sanitary hygiene was raised by regularly sweeping the inside of dwellings to eliminate stray ticks outside burrows and reduce the risk of human-tick contact [39]. These measures, implemented with collective involvement from the population, led to a significant reduction in relapsing tick fever incidence. In Dielmo, for instance, the incidence rate decreased by 89.8%, dropping from 10.55 to 2.63 cases per 100 person-years. In Ndiop, the decline was 81.5%, from 3.79 to 1.39 cases per 100 person-years [39]. A total of 36 borreliosis infections were prevented at an economic cost of €526 (345,033 CFA francs) per infection prevented. Since January 2016, this strategy and its accompanying measures have been transferred to the community level [39]. Equipment, such as liquid glue and cement, continues to be provided to capture small mammals and seal burrows in homes. In 2017, this provision was discontinued, but the population permanently adopted the preventive control strategy [39]. Today, human cases of borreliosis are rare or nonexistent in these two villages.

Conclusion

Dans un contexte de pré-élimination du paludisme, la FRT représente le premier motif de consultation pour syndrome fébrile dans de nombreuses structures sanitaires en zones rurales endémiques du Sénégal. Les études menées dans ce pays sur la borréliose à tiques au cours des 30 dernières années montrent que cette maladie doit être une préoccupation sanitaire en milieu rural. Cependant, la FRT reste méconnue des cliniciens et des autorités. Elle reste peu suspectée et rarement diagnostiquée dans les causes de fièvres, en dehors des centres pilotes où des laboratoires POC sont installés. Cette revue s'adresse aux décideurs et autorités sanitaires, tant nationaux qu'internationaux. Elle appelle à un plaidoyer fort pour une meilleure prise en compte de cette maladie, qui reste un problème de santé publique négligé. Les deux tiers nord du territoire national, soit dix régions (Dakar, Thiès, Diourbel, Louga, Saint-Louis, Matam, Fatick, Kaolack, Kaffrine et Tambacounda), sont endémiques, caractérisées par une présence massive des tiques vectrices *O. sonrai*, infectées par *B. crocidurae*, dans la nature et les habitations humaines. De plus, on y observe une fréquentation constante des petits mammifères réservoirs de l'infection à l'intérieur des maisons, ce qui favorise la persistance de la maladie. Cette situation souligne l'importance d'intégrer la fièvre récurrente à tiques (FRT) due à *B. crocidurae* dans la liste des maladies tropicales négligées (MTN). Il est également crucial de mettre en place un programme de surveillance épidémiologique de cette maladie. Enfin, une sensibilisation de masse des populations vivant dans les régions endémiques doit être organisée pour mieux prévenir et contrôler la borréliose. (Fig. 9). La stratégie de lutte préventive mise en place à Dielmo et Ndiop, accompagnée de mesures d'appui, a permis une réduction significative de l'incidence de la maladie. Cette réussite est due à l'implication et à l'adhésion des populations locales. Cette approche mérite d'être étendue à grande échelle dans toutes les régions rurales endémiques du Sénégal et de l'Afrique de l'Ouest. Elle pourrait s'inscrire dans un programme national, voire sous-régional, visant à limiter les pertes économiques liées à l'absentéisme des malades et aux prises en charge inadaptées des fièvres non palustres.

Enfin, pour une meilleure prise en charge rapide et efficace des cas de FRT au Sénégal, il serait idéal d'implanter des POC dans les régions endémiques en priorité, puis dans les autres régions. Cela

Conclusion

In the context of malaria pre-elimination, TBRF is the primary reason for seeking medical attention for fever-related symptoms in many health facilities in rural, endemic areas of Senegal. Studies conducted in Senegal over the past 30 years on tick-borne borreliosis show that this disease is a significant health concern in rural areas. However, TBRF is not well known among clinicians and authorities. It is rarely suspected or diagnosed as the cause of fever, except in pilot centers where POC laboratories have been set up. This review is intended for decision-makers and health authorities, both national and international. It emphasizes the need for greater awareness of this neglected public health problem. The northern two-thirds of the country, comprising ten regions (Dakar, Thiès, Diourbel, Louga, Saint-Louis, Matam, Fatick, Kaolack, Kaffrine, and Tambacounda), are endemic, characterized by a massive presence of *O. sonrai* ticks infected with *B. crocidurae* in the wild and in human dwellings. Additionally, small mammals that carry the infection are constantly present in houses, favoring the persistence of the disease. This situation underscores the importance of including tick-borne relapsing fever (TBRF) caused by *B. crocidurae* in the list of neglected tropical diseases (NTDs). It is also crucial to establish an epidemiological surveillance program for this disease. Finally, mass awareness campaigns must be organized among populations living in endemic regions to better prevent and control borreliosis (Fig. 9).

The preventive control strategy implemented in Dielmo and Ndiop, along with supporting measures, has significantly reduced the incidence of the disease. This success is due to the involvement and commitment of the local populations. This approach should be scaled up in all endemic rural areas of Senegal and West Africa. It could be incorporated into a national or sub-regional program aimed at minimizing economic losses related to absenteeism and the improper treatment of non-malaria fevers.

To better manage TBRF cases rapidly and effectively in Senegal, POCs should be established as a priority in endemic regions, followed by other regions. This would enable more precise monitoring and management of TBRF cases, especially among patients presenting with non-malaria fever. Additionally, there is ongoing advanced thinking on the development of a rapid diagnostic test (RDT) specific to *B. crocidurae*. This easy-to-use, accessible device would facilitate rapid diagnosis

permettrait un suivi plus précis et un contrôle de la survenue des cas de FRT, notamment chez les patients consultant pour fièvre non palustre. Enfin, une réflexion avancée porte actuellement sur la mise au point d'une cassette de test rapide (TDR) spécifique à *B. crocidurae*. Ce dispositif, simple d'utilisation et accessible partout, faciliterait le diagnostic rapide et améliorerait la prise en charge des cas de FRT dans les principaux foyers endémiques du Sénégal, ainsi que dans d'autres pays d'Afrique de l'Ouest et du Nord.

Remerciements

Les auteurs remercient Jean-François Trape et Didier Raoult pour leur aide précieuse dans la recherche d'informations, de publications et d'articles scientifiques anciens non disponibles en ligne, ainsi que pour leur contribution à la connaissance de l'épidémiologie de la FRT au Sénégal et, plus largement, pour l'ensemble de leurs travaux sur cette maladie.

Financement

Cette étude a été soutenue par l'Institut hospitalo universitaire (IHU) Méditerranée Infection, l'Agence nationale de la recherche (ANR) dans le cadre du programme « Investissements d'avenir », référence ANR-10-IAHU-03, et la région Provence-Alpes-Côte d'Azur.

Déclaration du comité d'examen institutionnel

Le Comité national d'éthique pour la recherche en santé du Sénégal (CNERS) a approuvé cette étude dans le cadre du protocole « Agents pathogènes responsables des fièvres (IDEPATH) » SN21/09 SN37/09 en 2012, sous le numéro 00081MSAS/DGS/DS/CNERS.

Déclaration éthique

Les auteurs déclarent que toutes les données ont été collectées, traitées et analysées conformément aux réglementations éthiques et aux lois en vigueur en matière de protection des données personnelles. Toutes les informations permettant d'identifier les participants à l'étude ont été anonymes afin de garantir leur confidentialité

and improve the management of TBRF cases in Senegal's main endemic areas, as well as in other West and North African countries.

Acknowledgments

The authors would like to thank Jean-François Trape and Didier Raoult for their invaluable assistance in locating information and publications, including older scientific articles that are not available online. We are also grateful for their contributions to our understanding of the epidemiology of TBRF in Senegal, as well as for all of their work on this disease.

Funding

This study was supported by the Institut Hospitalo Universitaire (IHU) Méditerranée Infection; the Agence Nationale de la Recherche (ANR), as part of the "Investissements d'Avenir" program (reference ANR-10-IAHU-03); and the Alpes-Côte d'Azur Region.

Institutional review board statement

The Senegalese National Ethics Committee for Health Research (CNERS) approved this study under protocol number 00081MSAS/DGS/DS/CNERS in 2012.

Ethical statement

The authors declare that all data were collected, processed, and analyzed in accordance with ethical regulations and applicable laws on personal data protection. All information that could identify study participants has been anonymized to ensure their confidentiality and privacy, in accordance with institutional guidelines and

et leur vie privée, conformément aux directives institutionnelles et aux protocoles approuvés pour le traitement des données sensibles. Les sources des données utilisées ont été correctement citées dans le manuscrit.

Contribution des auteurs

NDIAYE El Hadji Ibrahima: Collecte des données, méthodologie et rédaction.

DIATTA Georges: Méthodologie, validation des données.

SOKHNA Cheikh: Conceptualisation, méthodologie, validation des données

PAROLA Philippe: Conceptualisation, méthodologie, validation des données et supervision

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

approved protocols for processing sensitive data. The sources of the data have been properly cited in the manuscript.

Authors' Contributions

NDIAYE El Hadji Ibrahima: Data collection, methodology, and writing.

DIATTA Georges: Methodology and data validation.

SOKHNA Cheikh: Conceptualization, methodology, and data validation.

PAROLA Philippe: conceptualization, methodology, data validation, and supervision.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Auteurs / Authors

El Hadji Ibrahima NDIAYE (1,2,3, El-hadji-ibrahima.ndiaye@inserm.fr), Georges DIATTA (3, georges.diatta@ird.fr), Cheikh SOKHNA (1,2,3, cheikh.sokhna@ird.fr), Philippe PAROLA (1,2)*

1. Aix Marseille Univ, RITMES, Marseille, France

2. IHU Méditerranée Infection, Marseille, France

3. Campus IRD-UCAD Hann, MINES, IRD 279, Dakar, Sénégal

*Auteur correspondant: philippe.parola@univ-amu.fr - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1061-1927>

Références / References

- Abat C, Colson P, Chaudet H, Rolain JM, Bassene H, Diallo A, Mediannikov O, Fenollar F, Raoult D, Sokhna C. Implementation of Syndromic Surveillance Systems in Two Rural Villages in Senegal. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Dec 7;10(12):e0005212. doi: 10.1371/journal.pntd.0005212.
- Advier KL, Alain HL, Riou M. Fréquence et aspects cliniques de la fièvre récurrente à spirochète de Dutton en A.O.F. *Bull Soc Pathol Exot*. 1934;27: 593-598.
- Ahmed Yahia S, Faibis F, Benmoussa M, Lantohasina N, Dupont A, Ait Abdesselam T. La fièvre récurrente à tiques : une cause méconnue de fièvre du voyageur. *Rev Med Interne*. 2020 Jun;41(6):418-420. doi: 10.1016/j.revmed.2019.12.022.
- Aubry P. Fièvre récurrente dakaroise : cas clinique. *Med Trop*. 2004;1.
- Aubry P. Fièvres récurrentes. *Méd Trop*. 2017;1-7.
- Aubry P, Renambot J, Teyssier J, Buisson Y, Granic G, Brunetti G, Dano P, Bauer P. Les borrélioses à tiques au Sénégal : à propos de 23 observations. *Dakar Med*. 1983;28(3):413-20.
- Barbour AG, Schwan TG. *Borrelia*. In: Whitman WB, éditeur. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea, Bacteria*. Wiley, 2018, 1re éd., 1-22.
- Berche P, Gaillarg JL, Simonet M. Bactériologie. Bactéries des infections humaines. *Flamm. Méd.-Sci.*, 04/1991, Collection : de la biologie à la clinique.
- Bergeret C, Raoult A. Notes sur les formes nerveuses de la fièvre récurrente à tiques en Afrique Occidentale Française. *Bull Med AOF*. 1948. vol 5;271-83.
- Bergeret C, Raoult D. La fièvre récurrente à tiques à Dakar. *Bull Med AOF*. 1946;3: 29-56

- Berthold A, Faucillion ML, Nilsson I, Golovchenko M, Lloyd V, Bergström S, Rudenko N. Cultivation Methods of Spirochetes from *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Complex and Relapsing Fever *Borrelia*. *J Vis Exp*. 2022 Nov 25;(189). doi: 10.3791/64431.
- Bockenstedt LK, Gonzalez DG, Haberman AM, Belperron AA. Spirochete antigens persist near cartilage after murine Lyme borreliosis therapy. *J Clin Invest*. 2012 Jul;122(7):2652-60. doi: 10.1172/JCI58813.
- Boiron H. Considérations sur la fièvre récurrente à tiques au Sénégal. L'importance du rat comme réservoir de virus. *Bull Soc Path Exot*. 1949; 42 (1),62-70.
- Bottieau E, Verbruggen E, Aubry C, Socolovschi C, Vlieghe E. Meningoencephalitis complicating relapsing fever in traveler returning from Senegal. *Emerg Infect Dis*. 2012 Apr;18(4):697-8. doi: 10.3201/eid1804.111771.
- Boutellis A, Mediannikov O, Bilcha KD, Ali J, Campelo D, Barker SC, Raoult D. *Borrelia recurrentis* in head lice, Ethiopia. *Emerg Infect Dis*. 2013 May;19(5):796-8. doi: 10.3201/eid1905.121480.
- Boyer PH, Boulanger N, Nebbak A, Collin E, Jaulhac B, Almeras L. Assessment of MALDI-TOF MS biotyping for *Borrelia burgdorferi* sl detection in *Ixodes ricinus*. *PLoS One*. 2017 Sep 26;12(9):e0185430. doi: 10.1371/journal.pone.0185430.
- Brouqui P, Stein A, Dupont HT, Gallian P, Badiaga S, Rolain JM, Mege JL, La Scola B, Berbis P, Raoult D. Ectoparasitism and vector-borne diseases in 930 homeless people from Marseilles. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jan;84(1):61-68. doi: 10.1097/01.md.0000152373.07500.6e.
- Burman N, Shamaei-Tousi A, Bergström S. The spirochete *Borrelia crociduræ* causes erythrocyte rosetting during relapsing fever. *Infect Immun*. 1998 Feb;66(2):815-9. doi: 10.1128/IAI.66.2.815-819.1998.
- Cadavid D, Barbour AG. Neuroborreliosis during relapsing fever: review of the clinical manifestations, pathology, and treatment of infections in humans and experimental animals. *Clin Infect Dis*. 1998 Jan;26(1):151-64. doi: 10.1086/516276.
- Calderaro A, Gorrini C, Piccolo G, Montecchini S, Buttrini M, Rossi S, Piergianni M, Arcangeletti MC, De Conto F, Chezzi C, Medici MC. Identification of *Borrelia* species after creation of an in-house MALDI-TOF MS database. *PLoS One*. 2014 Feb 12;9(2):e88895. doi: 10.1371/journal.pone.0088895.

21. Calia KE, Calia FM. Tickborne relapsing fever. In: Cunha BA, ed. Tickborne infectious diseases: diagnosis and management. New-York: Marcel Dekker, 2000: 169-83.
22. Capizzi D, Bertolino S, Mortelliti A. Rating the rat: global patterns and research priorities in impacts and management of rodent pests. *Mammal Review*. 2014; 44, 148-162. doi: 10.1111/mam.12019.
23. Charmot G, Rodhain F, Dupont B, Sansonetti P, Lapresle C. Méningo-encéphalite chez un rapatrié du Sénégal. Pensez à une borreliose. *Presse Med*. 1986 May 24;15(21):979.
24. Chatel G, Gulletta M, Matteelli A, Marangoni A, Signorini L, Oladeji O, Caligaris S. Short report: Diagnosis of tick-borne relapsing fever by the quantitative buffy coat fluorescence method. *Am J Trop Med Hyg*. 1999 May;60(5):738-9. doi: 10.4269/ajtmh.1999.60.738.
25. Centre national de référence (CNR) des *Borrelia*. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Rapport d'activité 2012-2015. 2022.
26. Colebunders R, De Serrano P, Van Gompel A, Wynants H, Blot K, Van den Enden E, Van den Ende J. Imported relapsing fever in European tourists. *Scand J Infect Dis*. 1993;25(4):533-6. doi: 10.3109/00365549309008539.
27. Cutler SJ. Relapsing Fever *Borreliae*: A Global Review. *Clin Lab Med*. 2015 Dec;35(4):847-65. doi: 10.1016/j.cll.2015.07.001.
28. Cutler SJ. Possibilities for relapsing fever reemergence. *Emerg Infect Dis*. 2006 Mar;12(3):369-74. doi: 10.3201/eid1203.050899.
29. Cutler SJ, Abdissa A, Trape JF. New concepts for the old challenge of African relapsing fever borreliosis. *Clin Microbiol Infect*. 2009 May;15(5):400-6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02819.x.
30. Dahmana H, Granjon L, Diagne C, Davoust B, Fenollar F, Mediannikov O. Rodents as Hosts of Pathogens and Related Zoonotic Disease Risk. *Pathogens*. 2020 Mar 10;9(3):202. doi: 10.3390/pathogens9030202.
31. Dalecky A, Bà K, Piry S, Lippens C, Diagne CA, Kane M, Sow A, Diallo M, Niang Y, Konečný A, Sarr N, Artige E, Charbonnel N, Granjon L, Duplantier JM, Brouat C. Range expansion of the invasive house mouse *Mus musculus domesticus* in Senegal, West Africa: a synthesis of trapping data over three decades, 1983-2014. *Mammal Rev*. 2015; 45(3):176-90. doi: 10.1111/mam.12043.
32. van Dam AP, van Gool T, Wetsteyn JC, Dankert J. Tick-borne relapsing fever imported from West Africa: diagnosis by quantitative buffy coat analysis and in vitro culture of *Borrelia crocidurae*. *J Clin Microbiol*. 1999 Jun;37(6):2027-30. doi: 10.1128/JCM.37.6.2027-2030.1999.
33. Delaunay V. La situation démographique dans l'observatoire de Niakhar 1963-2014. 2017 ; 90.
34. Delaunay V, Desclaux A, Sokhna CS. Niakhar, mémoires et perspectives. *Recherches pluridisciplinaires sur le changement en Afrique*. IRD et L'Harmattan Sénégal. 2018 ; 535.
35. Diallo MA, Kane BS, Ndiaye M, Dieng M, Diongue K, Badiane AS, Seck MC, Ndiaye D. Plasmodium falciparum malaria co-infection with tick-borne relapsing fever in Dakar. *Malar J*. 2017 Jan 11;16(1):24. doi: 10.1186/s12936-017-1682-6.
36. Diatta G. Étude épidémiologique de la borreliose dans deux régions du Sénégal. Mémoire de DEA de biologie animale. Univ. Cheikh Anta Diop, Dakar. 1992, 82 p.
37. Diatta G. Épidémiologie de la borreliose à tiques en Afrique de l'Ouest et du Nord. Thèse de doctorat. doc Parasitol. Univ. Cheikh Anta Diop, Dakar. 2016; ths_2017_0048, 325 p.
38. Diatta G, Duplantier JM, Granjon L, Bà K, Chauvancy G, Ndiaye M, Trape JF. *Borrelia* infection in small mammals in West Africa and its relationship with tick occurrence inside burrows. *Acta Trop*. 2015 Dec;152:131-140. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.08.016.
39. Diatta G, Mediannikov O, Boyer S, Sokhna C, Bassène H, Fenollar F, Chauvancy G, Ndiaye AA, Diene F, Parola P, Raoult D. An Alternative Strategy of Preventive Control of Tick-Borne Relapsing Fever in Rural Areas of Sine-Saloum, Senegal. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 Sep 7;95(3):537-45. doi: 10.4269/ajtmh.15-0776.
40. Diatta G, Souidi Y, Granjon L, Arnathau C, Durand P, Chauvancy G, Mané Y, Sari M, Belghyti D, Renaud F, Trape JF. Epidemiology of tick-borne borreliosis in Morocco. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(9):e1810. doi: 10.1371/journal.pntd.0001810.
41. Diatta G, Trape JF, Legros F, Rogier C, Duplantier JM. A comparative study of three methods of detection of *Borrelia crocidurae* in wild rodents in Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994 Jul-Aug;88(4):423-4. doi: 10.1016/0035-9203(94)90412-x.
42. Diatta G, Vial L, Niang O, Bouganali C, Trape JF. Enquête sur la borreliose à tiques à *Borrelia crocidurae* au Sénégal. DAK, Fonds IRD. 2005;33 p. multigr. + 8 p. multigr.
43. Duplantier JM, Granjon L. Rythmes d'activité chez 6 espèces de Muridés du Sénégal appartenant aux genres *Mastomys*, *Arvicanthis*, *Praomys* (*Myomys*) et *Dasymys*. *Mammalia*. 1990;54(2):173-182.
44. Duplantier JM, Granjon L. Liste révisée des rongeurs du Sénégal. *Mammalia*. 1992;425-31.
45. Duplantier JM, Granjon L, Ba K. Répartition biogéographique des petits rongeurs au Sénégal. *J. Afr. Zool*. 1997;17-26.
46. Durieux C. Cas de fièvre récurrente observés à Dakar et dans ses environs. Découverte de l'ornithodore agent de transmission de l'infection. *Bull Soc Pathol Exo*. 1932;13-88.
47. Dworkin MS, Schwan TG, Anderson DE Jr, Borchardt SM. Tick-borne relapsing fever. *Infect Dis Clin North Am*. 2008 Sep;22(3):449-68, viii. doi: 10.1016/j.idc.2008.03.006.
48. Eckbo EJ, Charles M, Wolber R, Yu G. Relapsing fever in a traveler returning from Senegal. *CMAJ*. 2021 Feb 22;193(8):E285-E288. doi: 10.1503/cmaj.201644.
49. Fall NS, Diagne N, Mediannikov O, Fenollar F, Parola P, Sokhna C, Raoult D, Lagier JC. Detection of *Borrelia crocidurae* in a vaginal swab after miscarriage, rural Senegal, Western Africa. *Int J Infect Dis*. 2020 Feb;91:261-263. doi: 10.1016/j.ijid.2019.12.020.
50. Fotso Fotso A, Mediannikov O, Diatta G, Almeras L, Flaudrops C, Parola P, Drancourt M. MALDI-TOF mass spectrometry detection of pathogens in vectors: the *Borrelia crocidurae*/*Ornithodoros sonrai* paradigm. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Jul 24;8(7):e2984. doi: 10.1371/journal.pntd.0002984.
51. Gaber MS, Khalil GM, Hoogstraal H, Aboul-Nasr AE. *Borrelia crocidurae* localization and transmission in *Ornithodoros erraticus* and *O. savignyi*. *Parasitology*. 1984 Jun;88 (Pt 3):403-13. doi: 10.1017/s0031182000054676.
52. Gallien S, Sarfati C, Haas L, Lagrange-Xelot M, Molina JM. Borreliosis: a rare and alternative diagnosis in travellers' febrile illness. *Travel Med Infect Dis*. 2007 Jul;5(4):247-50. doi: 10.1016/j.tmaid.2007.01.002.
53. Gern L. Life cycle of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and transmission to humans. *Curr Probl Dermatol*. 2009;37:18-30. doi: 10.1159/000213068.
54. Godeluck B, Duplantier JM, Ba K, Trape JF. A longitudinal survey of *Borrelia crocidurae* prevalence in rodents and insectivores in Senegal. *Am J Trop Med Hyg*. 1994 Feb;50(2):165-8. doi: 10.4269/ajtmh.1994.50.165.
55. Gonet C. Complications méningées et oculaires de la fièvre récurrente africaine. *Med Trop*. 1942;2. 1942;895-902.
56. Goubau PF. Relapsing fevers. A review. *Ann Soc Belg Med Trop*. 1984;64(4):335-64. PMID: 6397148.
57. Goumballa N, Sambou M, Samba DF, Bassene H, Bedotto M, Aidara A, Dieng M, Hoang VT, Parola P, Sokhna C, Gautret P. PCR investigation of infections in patients consulting at a healthcare centre over a four-year period during the Grand Magal of Touba. *Travel Med Infect Dis*. 2023 Mar-Apr;52:102515. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102515.
58. Goutier S, Ferquel E, Pinel C, Bosseray A, Hoen B, Couetdic G, Bourahoui A, Lapostolle C, Pelloux H, Garnier M, Sertour N, Pelloux I, Pavese P, Cornet M. *Borrelia crocidurae* meningoencephalitis, West Africa. *Emerg Infect Dis*. 2013 Feb;19(2):301-4. doi: 10.3201/eid1902.121325.
59. Granjon L, Duplantier JM. Les rongeurs de l'Afrique sahélo-soudanienne. IRD, Marseille, 2009;43:242.
60. Gras E, Bailly E, Le Brun C, Lemaigen A, Lanotte P. *Borrelia crocidurae* tick-borne relapsing fever upon return from Senegal. *Med Mal Infect*. 2019 Nov;49(8):624-625. doi: 10.1016/j.medmal.2019.05.005.
61. Guiheneuf E, Desjardins N, Guiheneuf R. It is not always malaria: diagnosis of *Borrelia* recurrent fever on blood smear. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018 Jan 1;76(1):118-119. doi: 10.1684/abc.2017.1320.
62. Elbir H, Gimenez G, Sokhna C, Bilcha KD, Ali J, Barker SC, Cutler SJ, Raoult D, Drancourt M. Multispacer sequence typing relapsing fever *Borreliae* in Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(6):e1652. doi: 10.1371/journal.pntd.0001652. Erratum in: *PLoS Negl Trop Dis*. 2012 Jun;6(6). doi: 10.1371/annotation/5b575a3d-79c6-4450-9410-225e554da42d. Haitham, Elbir.

63. Hoogstraal H. Argasid and nuttalliellid ticks as parasites and vectors. *Adv Parasitol.* 1985;24:135-238. doi: 10.1016/s0065-308x(08)60563-1.
64. Houmansadr F, Soleimani M, Naddaf SR. Development of A Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay for Detection of Relapsing Fever *Borreliae*. *J Arthropod Borne Dis.* 2020 Mar 31;14(1):47-55. doi: 10.18502/jad.v14i1.2703.
65. Jakab Á, Kahlig P, Kuenzli E, Neumayr A. Tick borne relapsing fever - a systematic review and analysis of the literature. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022 Feb 16;16(2):e0010212. doi: 10.1371/journal.pntd.0010212.
66. Kahlig P, Paris DH, Neumayr A. Louse-borne relapsing fever-A systematic review and analysis of the literature: Part 1-Epidemiology and diagnostic aspects. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Mar 11;15(3):e0008564. doi: 10.1371/journal.pntd.0008564.
67. Koetsveld J, Draga ROP, Wagemakers A, Manger A, Oei A, Visser CE, Hovius JW. In Vitro Susceptibility of the Relapsing-Fever Spirochete *Borrelia miyamotoi* to Antimicrobial Agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Aug 24;61(9):e00535-17. doi: 10.1128/AAC.00535-17.
68. Lecompte Y, Trape JF. La fièvre récurrente à tiques d'Afrique de l'Ouest. *Ann Biol Clin (Paris).* 2003 Sep-Oct;61(5):541-8.
69. Léger A. Spirochète de la musaraigne (*Crocidura stampli*, Jentink.) *Bull. Soc. Path. Exot, Paris,* 1917 Avril 11;10(4): 280-281.
70. Léger M. Spirochètes sanguicoles au Sénégal, de l'homme, de la musaraigne et de divers muridés. Premier Congrès de médecine tropicale de l'Afrique occidentale. *Rev Med Angola.* 1923;279.
71. Levine ZC, Sene A, Mkandawire W, Deme AB, Ndiaye T, Sy M, Gaye A, Diedhiou Y, Mbaye AM, Ndiaye I, Gomis J, Ndiop M, Sene D, Paye MF, MacInnis B, Schaffner SF, Park DJ, Badiane AS, Colubri A, Ndiaye M, Sy N, Sabeti PC, Ndiaye D, Siddle KJ. Improving diagnosis of non-malarial fevers in Senegal: *Borrelia* and the contribution of tick-borne bacteria. medRxiv [Preprint]. 2023 Aug 25:2023.08.24.23294564. doi: 10.1101/2023.08.24.23294564.
72. Mangombi-Pambou JB, Granjon L, Flirlden F, Kane M, Niang Y, Davoust B, Fenollar F, Mediannikov O. Molecular Survey of Rodent-Borne Infectious Agents in the Ferlo Region, Senegal. *Genes (Basel).* 2023 May 18;14(5):1107. doi: 10.3390/genes14051107.
73. Marti Ras N, Postic D, Foretz M, Baranton G. *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, a bacterial species "made in the U.S.A."? *Int J Syst Bacteriol.* 1997 Oct;47(4):1112-7. doi: 10.1099/00207713-47-4-1112.
74. Mathis C. Virulence pour l'homme du spirochète de la musaraigne. *Compte rendu Acad Sci.* 1926;183:574-6.
75. Mathis C. Foyer endémique de typhus récurrent à Dakar. *Bull Soc Pathol Exot.* 1927;20(7):700-4.
76. Mathis C. Identité à Dakar, du spirochète des rats, du spirochète de la musaraigne et du spirochète récurrent humain. *Bull Soc Pathol Exot.* 1928;21(6):472-85.
77. Mathis C, Durieux C, Advier M. Transmission naturelle et expérimentale à l'homme du spirochète infectant dans la nature, à Dakar, la tique : *Ornithodoros erraticus* var. *maroccanus*. *Ann Inst Pasteur.* 1934;52(2):166-78.
78. Mayegga E, Ljøstad U, Mygland A, Monstad P. Absence of focal neurological involvement in tick-borne relapsing fever in northern Tanzania. *Eur J Neurol.* 2005 Jun;12(6):449-52. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01003.x.
79. McConnell J. Tick-borne relapsing fever under-reported. *Lancet Infect Dis.* 2003 Oct;3(10):604. doi:10.1016/s1473-3099(03)00787-4.
80. Mediannikov O, Diatta G, Kasongo K, Raoult D. Identification of Bartonellae in the soft tick species *Ornithodoros sonrai* in Senegal. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014 Jan;14(1):26-32. doi: 10.1089/vbz.2013.1326.
81. Mediannikov O, El Karkouri K, Diatta G, Robert C, Fournier PE, Raoult D. Non-contiguous finished genome sequence and description of Bartonella senegalensis sp. nov. *Stand Genomic Sci.* 2013 Jun 6;8(2):279-89. doi: 10.4056/signs.3807472.
82. Mediannikov O, Socolovschi C, Bassene H, Diatta G, Ratmanov P, Fenollar F, Sokhna C, Raoult D. High incidence of *Borrelia crocidurae* in acute febrile patients in Senegal. *Int J Infect Dis.* 2014 Avr 1;12:218. doi: 10.1016/j.ijid.2014.03.876.
83. Million M, Cazorla C, Doudier B, La Scola B, Parola P, Drancourt M, Brouqui P. Molecular identification of *Borrelia crocidurae* in a patient returning from Senegal. *BMJ Case Rep.* 2009;bcr06.2008.0298. doi: 10.1136/bcr.06.2008.0298cor1.
84. Mitani H, Talbert A, Fukunaga M. New World relapsing fever *Borrelia* found in *Ornithodoros porcinus* ticks in central Tanzania. *Microbiol Immunol.* 2004;48(7):501-5. doi: 10.1111/j.1348-0421.2004.tb03545.x.
85. Morel P. Les tiques d'Afrique et du Bassin Méditerranéen. *Maisons-Alfort: CIRAD-EMVT,* 2003. 1965.
86. Ndiaye EHI, Diarra AZ, Diouf FS, Bouganali C, Almeras L, Sokhna C, Diatta G, Parola P. *Ornithodoros sonrai* Soft Ticks and Associated Bacteria in Senegal. *Pathogens.* 2023 Aug 24;12(9):1078. doi: 10.3390/pathogens12091078.
87. Ndiaye EHI, Diatta G, Diarra AZ, Bassene H, Sokhna C, Parola P. Quantitative Polymerase Chain Reaction from Malaria Rapid Diagnostic Tests to Detect *Borrelia crocidurae*, the Agent of Tick-Borne Relapsing Fever, in Febrile Patients in Senegal. *Am J Trop Med Hyg.* 2023 Mar 13;108(5):968-976. doi: 10.4269/ajtmh.22-0342.
88. Ndiaye EHI, Diouf FS, Ndiaye M, Bassene H, Raoult D, Sokhna C, Parola P, Diatta G. Tick-borne relapsing fever Borreliosis, a major public health problem overlooked in Senegal. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Apr 22;15(4):e0009184. doi: 10.1371/journal.pntd.0009184.
89. Newman K Jr, Johnson RC. In vivo evidence that an intact lytic complement pathway is not essential for successful removal of circulating *Borrelia turicatae* from mouse blood. *Infect Immun.* 1981 Jan;31(1):465-9. doi: 10.1128/iai.31.1.465-469.1981.
90. Noc F. Les Spirochètes humaines à Dakar (Sénégal). *Bull Soc Path Exot.* 1920 Jan 1;13(8):672-9.
91. Nordstrand A, Bunikis I, Larsson C, Tsogbe K, Schwan TG, Nilsson M, Bergström S. Tickborne Relapsing Fever Diagnosis Obscured by Malaria, Togo. *Emerg Infect Dis.* 2007 Jan;13(1):117-23. doi: 10.3201/eid1301.060670.
92. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, Hase T. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000 Jun 15;28(12):E63. doi: 10.1093/nar/28.12.e63.
93. GS, Ahouidi AD, Mata M, Diedhiou C, Mboup A, Padane A, Manga NM, Dela-Del Lawson AT, Averhoff F, Berg MG, Cloherty GA, Mboup S. Next-generation sequencing survey of acute febrile illness in Senegal (2020-2022). *Front Microbiol.* 2024 Apr 9;15:1362714. doi: 10.3389/fmicb.2024.1362714.
94. Ouarti B, Sall M, Ndiaye EHI, Diatta G, Zan Diarra A, Berenger JM, Sokhna C, Granjon L, Le Fur J, Parola P. Pathogen Detection in *Ornithodoros sonrai* Ticks and Invasive House Mice *Mus musculus domesticus* in Senegal. *Microorganisms.* 2022 Nov 30;10(12):2367. doi: 10.3390/microorganisms10122367.
95. Parola P, Diatta G, Socolovschi C, Mediannikov O, Tall A, Bassene H, Trape JF, Raoult D. Tick-borne relapsing fever borreliosis, rural Senegal. *Emerg Infect Dis.* 2011 May;17(5):883-5. doi: 10.3201/eid1705.100573.
96. Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis.* 2001 Mar 15;32(6):897-928. doi: 10.1086/319347. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2001 Sep 1;33(5):749.
97. Patrat-Delon S, Drogoul AS, Le Ho H, Biziraguzenyuka J, Rabier V, Arvieux C, Michelet C, Chevrier S, Tattevin P. Fièvre récurrente à tiques : un diagnostic non rare au décours d'un séjour touristique au Sénégal. *Med Mal Infect.* 2008 Jul;38(7):396-9. doi: 10.1016/j.medmal.2008.03.005.
98. Pavlovsky EN, Shrynnik AN. An experimental analysis of the significance of the various phases of metamorphosis in *Ornithodoros pallipes* in the transmission of the spirochetes of tick-borne relapsing fever. *Parasitol Sborn Zool Inst Akad NauK SSR.* 1952;47-55.
99. Ramesh G, Didier PJ, England JD, Santana-Gould L, Doyle-Meyers LA, Martin DS, Jacobs MB, Philipp MT. Inflammation in the pathogenesis of Lyme neuroborreliosis. *Am J Pathol.* 2015 May;185(5):1344-60. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.01.024.
100. Raoult D, Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin Infect Dis.* 1999 Oct;29(4):888-911. doi: 10.1086/520454. Raoult D, Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin Infect Dis.* 1999 Oct;29(4):888-911. doi: 10.1086/520454.
101. Reynes V. Précis d'épidémiologie et prophylaxie des grandes endémies tropicales. Masson, Paris, 1955, 418 p.
102. Rodhain F. *Borrelia* et fièvres récurrentes : aspects épidémiologiques actuels. *Bull Inst Pasteur.* 1976; 74:173-218.
103. Rodhain F, Perez C. Précis d'entomologie médicale et vétérinaire. Notion d'épidémiologie des maladies à vecteurs. Maloine Éditions, Paris. 1985; 458 p.

104. Rodhain F, Poupel O, Jacques J. Les *Borrelia* d'ornithodores de la région afro-tropicale : intérêt et limites des essais de protection croisée chez la souris. *Bull Soc Path Exot.* 1991;84(1):30-45.
105. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. *Mol Med.* 2008 Mar-Apr;14(3-4):205-12. doi: 10.2119/2007-00091.Rupprecht.
106. Santos-Silva MM, Estrada-Peña A. *Ornithodoros erraticus* complex (Fig. 23 and 24). In: Estrada-Peña A, Mihalca AD, Petney TN, éd. *Ticks of Europe and North Africa.* Springer Cham, 2017:71-74. doi: 10.1007/978-3-319-63760-0_17.
107. Schramm F, Grillon A, Martino SD, Jaulhac B. La borréliose de Lyme. *Revue francophone des laboratoires.* 2013 déc;(457):35-49. doi: 10.1016/S1773-035X(13)72265-2.
108. Schwan TG, Raffel SJ. Transovarial Transmission of *Borrelia hermsii* by Its Tick Vector and Reservoir Host *Ornithodoros hermsi*. *Microorganisms.* 2021 Sep 17;9(9):1978. doi: 10.3390/microorganisms9091978.
109. Shamaei-Tousi A, Collin O, Bergh A, Bergström S. Testicular damage by microcirculatory disruption and colonization of an immune-privileged site during *Borrelia crociduræ* infection. *J Exp Med.* 2001 May 7;193(9):995-1004. doi: 10.1084/jem.193.9.995.
110. Skerman VBD, McGowan V, Sneath PHA, editors. *Approved Lists of Bacterial Names (Amended).* Washington (DC): ASM Press; 1989.
111. Sokhna C, Mediannikov O, Fenollar F, Bassene H, Diatta G, Tall A, Trape JF, Drancourt M, Raoult D. Point-of-care laboratory of pathogen diagnosis in rural Senegal. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(1):e1999. doi: 10.1371/journal.pntd.0001999.
112. Sonenshine DE, Roe RM. *Biology of Ticks Volume 2.* OUP USA; 2014. 504 p.
113. Sow A. Étude de la prévalence de la borréliose à tiques à *Borrelia crociduræ* dans les régions endémiques du Sénégal. Mémoire de master de biologie animale Univ. Cheikh Anta Diop de Dakar 2023.
114. Taylor PJ, Arntzen L, Hayter M, Iles M, Frean J, Belmain S. Understanding and managing sanitary risks due to rodent zoonoses in an African city: beyond the Boston Model. *Integr Zool.* 2008 Mar;3(1):38-50. doi: 10.1111/j.1749-4877.2008.00072.x.
115. Thiam M, Bâ K, Duplantier JM. Impacts of climatic changes on small mammal communities in the Sahel (West Africa) as evidenced by owl pellet analysis. *Afr Zool.* 2008;43:135-43. doi: 10.3377/1562-7020-43.2.135.
116. Tordini G, Giaccherini R, Corbisiero R, Zanelli G. Relapsing fever in a traveller from Senegal: determination of *Borrelia* species using molecular methods. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 Oct;100(10):992-4. doi: 10.1016/j.trstmh.2005.11.002.
117. Trape JF, Diatta G, Arnathau C, Bitam I, Sarih M, Belghyti D, Bouattour A, Elguero E, Vial L, Mané Y, Baldé C, Prugnolle F, Chauvancy G, Mahé G, Granjon L, Duplantier JM, Durand P, Renaud F. The epidemiology and geographic distribution of relapsing fever borreliosis in West and North Africa, with a review of the *Ornithodoros erraticus* complex (Acari: Ixodida). *PLoS One.* 2013 Nov 4;8(11):e78473. doi: 10.1371/journal.pone.0078473. Erratum in: *PLoS One.* 2014;9(1). doi: 10.1371/annotation/20b57909-df52-4073-a93f-a6689f84389d.
118. Trape JF, Duplantier JM, Bouganali H, Godeluck B, Legros F, Cornet JP, Camicas JL. Tick-borne borreliosis in west Africa. *Lancet.* 1991 Feb 23;337(8739):473-5. doi: 10.1016/0140-6736(91)93404-w.
119. Trape JF, Godeluck B, Diatta G, Rogier C, Legros F, Albergel J, Pepin Y, Duplantier JM. Tick-borne borreliosis in west Africa: recent epidemiological studies. *Rocz Akad Med Bialymst.* 1996;41(1):136-41.
120. Trape JF, Godeluck B, Diatta G, Rogier C, Legros F, Albergel J, Pepin Y, Duplantier JM. The spread of tick-borne borreliosis in West Africa and its relationship to sub-Saharan drought. *Am J Trop Med Hyg.* 1996 Mar;54(3):289-93. doi: 10.4269/ajtmh.1996.54.289.
121. Vial L, Diatta G, Tall A, Ba el H, Bouganali H, Durand P, Sokhna C, Rogier C, Renaud F, Trape JF. Incidence of tick-borne relapsing fever in West Africa: longitudinal study. *Lancet.* 2006 Jul 1;368(9529):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68968-X.
122. Wotodjo AN, Doucoure S, Gaudart J, Diagne N, Diene Sarr F, Faye N, Tall A, Raoult D, Sokhna C. Malaria in Dielmo, a Senegal village: Is its elimination possible after seven years of implementation of long-lasting insecticide-treated nets? *PLoS One.* 2017 Jul 5;12(7):e0179528. doi: 10.1371/journal.pone.0179528.
123. Zenone T. Démarche diagnostique des fièvres récurrentes prolongées chez l'adulte. *La Rev Méd Int.* 2015 Jul;36(7):457-66. doi: 10.1016/j.revmed.2014.11.010.