

SECTION B - RÉSUMÉS

1. GÉNÉRALITÉS (Y COMPRIS L'UTILISATION DES TERRES)

14341. **Alter, H. J., 2008.** Pathogen reduction: a precautionary principle paradigm. [Réduction des pathogènes: un paradigme du principe de précaution.] *Transfusion Medicine Reviews*, **22** (2): 97-102.

Department of Transfusion Medicine, Warren Grant Magnuson Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, E-U. [halter@dtm.cc.nih.gov].

Bien que des progrès remarquables aient été faits dans la prévention des principales maladies transmises par transfusion, de longs intervalles se sont écoulés entre le moment où l'on a reconnu pour la première fois le risque posé par les transfusions et la mise en œuvre d'une stratégie de prévention. Pour le virus de l'hépatite B, cet intervalle a été de 30 ans; pour le virus non A, non B de l'hépatite C, il a été de 15 ans et pour le virus de l'immunodéficience humaine, le virus du Nil occidental, *Trypanosoma cruzi*, et les bactéries, il a été de 3, 4, 5, et 18 ans, respectivement. Dans notre approche réactive, il y a un délai fondamental et inévitable avant que nous puissions réagir et, par conséquent, des infections sont destinées à se produire. L'émergence ou réémergence constante d'infections transmises par transfusion nécessite un nouveau paradigme de réduction préventive des pathogènes (RP). Deux systèmes de RP, psoralène/UV-A et riboflavine/UV-A, ont démontré une efficacité et une innocuité pour les plaquettes et le plasma; et la technologie de psoralène/UV-A a été mise en œuvre avec succès pour les plaquettes en Europe. La réduction des pathogènes peut éliminer ou réduire le risque de tout agent contenant de l'acide nucléique, y compris les bactéries, et sera par conséquent efficace contre toutes les maladies à l'exception des maladies à prions. Il est possible actuellement d'introduire une RP pour les plaquettes et le plasma et de concentrer les ressources sur le développement d'une réduction des pathogènes pour les érythrocytes. Cela nécessitera un engagement intellectuel et financier des Instituts nationaux de santé, de la Food and Drug Administration, de l'industrie et l'établissement d'une banque de sang, exactement comme cela a eu lieu pour la technologie du test de l'acide nucléique. Cela peut être fait s'il existe une volonté suffisante.

14342. **Baton, L. A., Garver, G., Zhiyong, X. et Dimopoulos, G., 2008** Functional genomics studies on the innate immunity of disease vectors. [Études de génomique fonctionnelle sur l'immunité innée des vecteurs de maladies.] *Insect Science*, **15**: 15-27.

[gdimopou@jhsph.edu].

La disponibilité croissante de séquences de génome et la mise au point de techniques de criblage de haut débit pour le profilage et la caractérisation fonctionnelle de l'expression du gène sont en train de transformer l'étude de l'immunité innée et d'autres domaines de la biologie des insectes. Les approches génomiques fonctionnelles ont déjà permis un progrès quantique de la caractérisation des réponses immunes du moustique à l'infection par le

parasite du paludisme, et on peut s'attendre à des études génomiques fonctionnelles à criblage de haut débit similaires portant sur d'autres interactions entre le vecteur et le pathogène dans un avenir proche. L'application d'analyses basées sur des microréseaux et d'autres analyses de l'expression fournit des profils transcriptionnels au niveau du génome qui peuvent être utilisés pour identifier les composantes du système immunitaire des insectes qui sont régulés de façon différentielle lorsqu'ils sont exposés à diverses catégories de pathogènes, y compris de nombreux agents étiologiques importants de maladies humaines et animales. Le rôle des gènes réagissant aux infections ou autres gènes immunitaires candidats identifiés par des approches génomiques comparatives peut alors être caractérisé de façon fonctionnelle, soit *in vivo*, par exemple chez les moustiques adultes, soit *in vitro* en utilisant des lignées cellulaires. Chez la plupart des insectes vecteurs de pathogènes humains, la transgénèse des lignées germinales reste difficile du point de vue technique et le maintien de lignées transgéniques multiples exigeant du point de vue logistique. Par conséquent, une déconnexion du gène facilitée par une interférence transitoire de l'ARN (ARNi) est rapidement devenue la méthode de choix pour une caractérisation fonctionnelle des gènes immunitaires innés candidats. L'association puissante du profilage transcriptionnel et des analyses utilisant l'ARNi pour déterminer la fonction d'un gène et identifier les voies régulatrices, ainsi que les approches de biologie cellulaire en aval pour déterminer la localisation des protéines et leurs interactions continueront à fournir de nouvelles connaissances sur le rôle de l'immunité innée des insectes dans une variété d'interactions entre le vecteur et le pathogène. Nous examinons ici les progrès des études de génomique fonctionnelle portant sur l'immunité innée des insectes vecteurs de maladies au cours de la dernière décennie en nous concentrant particulièrement sur le moustique *Anopheles* et ses réponses à une infection paludique.

14343. **Bletter, N., 2007.** A quantitative synthesis of the medicinal ethnobotany of the Malinke of Mali and the Ashaninka of Peru, with a new theoretical framework. [Synthèse quantitative de l'ethnobotanique médicinale des Malinke au Mali et des Ashaninka au Pérou, avec un nouveau cadre de travail théorique.] *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, **3**: 36.

Institute of Systematic Botany, New York Botanical Garden, New York, E-U.
[nbletter@yahoo.com].

Bien que des recherches de type ethnomédical et taxonomique pour de nouvelles plantes médicinales puissent améliorer le pourcentage de plantes s'avérant contenir des composés actifs par rapport à un échantillonnage aléatoire, l'ethnobotanique n'a pas tenu sa promesse au cours des dernières décennies de fournir une abondance de nouvelles plantes médicinales et de composés dont l'efficacité a été démontrée au laboratoire. Il est plutôt difficile de tester, d'isoler et d'élucider la structure et le mécanisme des composés de la pléthore de nouvelles utilisations de plantes médicinales décrites chaque année avec un temps et des ressources limitées au laboratoire et le coût élevé des essais cliniques des nouveaux médicaments candidats. Un nouveau cadre de travail théorique quantitatif de formules mathématiques appelé «efficacité relationnelle» est proposé pour concentrer cette recherche de nouveaux médicaments tirés de plantes. Il est basé sur l'hypothèse selon laquelle il est plus probable que des plantes étroitement apparentées utilisées pour traiter des maladies étroitement liées dans des cultures vaguement apparentées soient efficaces parce qu'il est plus probable qu'il s'agisse de découvertes indépendantes de composés végétaux et de mécanismes de maladie similaires. Une condition préalable à cette hypothèse, l'idée que des

tests empiriques en médecine traditionnelle conduiront au choix de plantes médicinales similaires et, par conséquent, que la flore médicinale de deux cultures distantes s'avèrera plus similaire que leur flore générale, est testée en utilisant des statistiques de rééchantillonnage sur des données de terrain transculturelles portant sur des plantes utilisées par les Malinke au Mali et les Ashaninka au Pérou pour traiter les maladies suivantes: le paludisme, la maladie du sommeil africaine, la maladie de Chagas, la leishmaniose, le diabète, l'eczéma, l'asthme et les fibromes utérins. Dans ce cas, la similitude des flores médicinales s'avère significativement plus grande que la similarité des flores générales mais seulement lorsque les maladies en question sont regroupées en catégories de maladies parasitaires et auto-immunes. Si on démontre que le cadre théorique central de cette hypothèse est vrai, il permettra la synthèse de l'information sur des plantes médicinales provenant du monde entier pour localiser les espèces présentant l'efficacité potentielle la plus grande à analyser au laboratoire. Cela fera gagner beaucoup de temps sur le terrain et au laboratoire et permettra d'économiser les ressources.

14344. **Brown, K., 2008.** From Ubombo to Mkhuzi: disease, colonial science, and the control of nagana (livestock trypanosomosis) in Zululand, South Africa, c. 1894-1953. [D'Ubombo à Mkhuzi: maladie, science coloniale et lutte contre le nagana (trypanosomose du bétail) au Zululand, en Afrique du Sud d'environ 1894 à 1953.] *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, **63**: 1-38.

Wellcome Unit for the History of Medicine, 45-47 Banbury Road, Oxford OX2 6PE, R-U. [karen.brown@wuhmo.ox.ac.uk].

Le présent article examine les études et débats scientifiques qui ont entouré la lutte contre le nagana (trypanosomose du bétail) au Zululand, en Afrique du Sud, de la fin du XIX^{ème} siècle aux années 1950. En 1953, la maladie semblait avoir été maîtrisée suite à l'utilisation de DDT pour exterminer les glossines qui propagent l'infection de la faune sauvage immune au bétail sensible. Il argumente que l'Afrique du Sud a contribué considérablement aux connaissances occidentales sur la trypanosomose en termes de son étiologie et des possibilités de lutte, un fait qui a souvent été négligé dans la documentation historique qui a eu tendance à se concentrer sur les événements en Afrique centrale et en Afrique de l'Est coloniale. Il explore les conceptualisations du nagana en Zoulou, qui ont influencé les premiers chercheurs, l'évolution des sciences vétérinaires, entomologiques et écologiques en tant qu'«outils» pour comprendre et éliminer la maladie ainsi que les difficultés consistant à réconcilier la conservation du gibier et la colonisation. L'article montre également comment une maladie animale a contribué au développement de la science coloniale et encouragé l'expansion de réseaux scientifiques avec les colonies africaines et au-delà de celles-ci.

14345. **Chaves, L. F., Cohen, J. M., Pascual, M. et Wilson, M. L., 2008.** Social exclusion modifies climate and deforestation impacts on a vector-borne disease. [L'exclusion sociale modifie les impacts du climat et du déboisement sur une maladie transmise par un vecteur.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **2** (1): e176.

Department of Ecology and Evolutionary Biology, Université du Michigan, Ann Arbor, Michigan, E-U.

L'émergence d'une leishmaniose cutanée américaine a été associée aux changements des rapports entre la population et les forêts, ce qui conduit à l'opinion que les écosystèmes forestiers accroissent le risque d'infection et à la proposition ultérieure que le déboisement pourrait réduire la réémergence de cette maladie. Nous avons analysé les taux d'incidence au niveau national de la maladie au Costa Rica (de 1996 à 2000) en tant que fonction de variables sociales et environnementales pertinentes pour l'écologie de la transmission avec des modèles statistiques qui incorporent les points optimaux. Lorsque l'on a tenu compte de la marginalité sociale, l'effet de vivre à proximité d'un forêt sur le risque d'infection était faible et diminuait de façon exponentielle au-dessus d'un point optimal. Le couvert forestier a été associé à la modulation des effets temporels de l'oscillation sud d'El Niño à de petites échelles spatiales, ce qui a révélé une interaction complexe supplémentaire des forces environnementales et des modèles de maladie. En conclusion, des facteurs sociaux qui n'avaient pas été évalués rigoureusement auparavant ainsi que des facteurs environnementaux et climatiques semblent jouer un rôle crucial qui peut finalement déterminer le risque de maladie.

14346. **Dacks, J. B., Walker, G. et Field, M. C., 2008.** Implications of the new eukaryotic systematics for parasitologists. [Implications de la nouvelle systématique eucaryote pour les parasitologues.] *Parasitology International*, **57** (2): 97-104.

The Molteno Building, Department of Pathology, Université de Cambridge, Tennis Court Road, Cambridge CB2 1QP, R-U.

Comprendre précisément les rapports d'évolution est essentiel en biologie. Pour les parasitologues, comprendre les rapports entre les organismes eucaryotes permet de prédire les mécanismes de virulence, de reconstruire les voies métaboliques, d'identifier des cibles potentielles pour les médicaments, d'élucider les processus cellulaires spécifiques aux parasites et de comprendre les interactions avec l'hôte ou le vecteur. Nous examinons ici l'impact des révisions majeures récentes de la systématique et de la taxonomie eucaryote sur la parasitologie. Le modèle précédent en forme d'échelle plaçait certains protistes comme divergeant tôt, les eucaryotes restants «progressant» vers un «rayonnement en couronne» d'animaux, de végétaux, de champignons et de quelques lignages supplémentaires de protistes. Ce modèle a été réfuté de façon robuste. Le nouveau modèle est fondé sur des quantités accrues de données sur la séquence moléculaire, une intégration avec une information morphologique et l'application rigoureuse de méthodes phylogénétiques à ces données. Il divise maintenant les eucaryotes en six supergroupes principaux; les rapports entre ces groupes et l'ordre de ramification restent inconnus. Cette nouvelle phylogénie eucaryote souligne le fait que des organismes, y compris *Giardia*, *Trypanosoma* et *Trichomonas*, ne sont pas primitifs, mais plutôt très évolués et spécialisés pour leurs environnements spécifiques. L'abondance de données génomiques comparatives récemment disponibles a également permis de reconstruire les anciennes gammes de caractéristiques et de cartographier l'évolution d'un caractère chez divers parasites. Par exemple, le dernier ancêtre eucaryote commun était apparemment complexe, ce qui suggère que les adaptations spécifiques au lignage et que les pertes secondaires ont été importantes dans l'évolution des parasites protistes. Se référer aux meilleurs modèles factuels pour l'évolution des eucaryotes

permettra aux parasitologues de faire des déductions plus exactes et fiables au sujet des pathogènes qui causent une morbidité et une mortalité significatives.

14347. **Dodd, R. Y., 2007.** Current risk for transfusion transmitted infections. [Risque actuel d'infections transmises par transfusion.] *Current Opinion in Hematology*, **14** (6): 671-676.

Research and Development, American Red Cross, Rockville, Maryland 20855, E-U. [dodd@usa.redcross.org].

L'innocuité du sang est un sujet de préoccupation constant et beaucoup d'efforts sont déployés pour trouver des mesures qui diminuent le risque de transmission d'agents infectieux par transfusion. Simultanément, des infections émergentes peuvent menacer cette innocuité. Un examen périodique du risque est, par conséquent, approprié. Le risque d'infections majeures transmissibles par transfusion continue à diminuer suite aux interventions constamment renforcées et aux améliorations plus générales de la santé publique. On accorde plus d'attention aux infections émergentes et récemment le test des donneurs a été appliqué pour le virus du Nil occidental et *Trypanosoma cruzi*. Au cours de la période couverte par cet examen, la transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par transfusion a été confirmée. Notre compréhension des autres agents est en train de s'améliorer. En résumé, le risque estimé que des virus de l'hépatite et des rétrovirus soient transmis par transfusion est actuellement très faible mais les cliniciens devraient être conscients de la possibilité d'une infection avec des agents infectieux émergents car il est possible que des mesures de prévention n'existent pas dans tous les cas.

14348. **Esch, G., 2007.** *Parasites and infectious diseases: discovery by serendipity and otherwise.* [Parasites et maladies infectieuses: découverte par hasard et autre.] Cambridge University Press, 348 pp. Paperback ISBN-13: 9780521675390. Prix: 45 dollars E-U.

L'auteur de cet ouvrage raconte plusieurs histoires célèbres de découverte de maladies transmises par des vecteurs et de maladies parasitaires à partir de la perspective de certains des chercheurs les plus éminents travaillant dans ce domaine aujourd'hui. Il relie ces histoires à des contributions importantes plus récentes rapportées par le biais d'une série d'entretiens auxquels il fait référence tout au long du livre. Par exemple, il décrit la découverte de l'agent causant la maladie du sommeil africaine, *Trypanosoma gambiense*, et les contributions au début des années 1900 faites par Dutton, Castellani et Bruce. Il passe ensuite à des découvertes plus récentes sur l'immunité, la variation antigénique et le rôle des glycoprotéines variables de surface. Il décrit les études séminales qui ont été faites dans ce domaine par le biais d'entretiens avec des parasitologues éminents. Tout au long de ce processus, il tisse une tapisserie des faits anciens et nouveaux en racontant l'histoire de maladies tropicales importantes, telles que la trypanosomose africaine, le paludisme, la fièvre jaune, le VIH/SIDA, l'ankylostomiase et la bilharziose, qui continuent à tourmenter l'humanité.

14349. **Futse, J. E., Brayton, K. A., Dark, M. J., Knowles, D. P., Jr. et Palmer, G. H.,**

2008. Superinfection as a driver of genomic diversification in antigenically variant pathogens. [La surinfection en tant que moteur de la diversification génomique chez des pathogènes antigéniquement variants.] *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **105** (6): 2123-2127.

Program in Vector-Borne Diseases, College of Veterinary Medicine,
Washington State University, Pullman, WA 99164, E-U.

Une nouvelle souche de pathogène ne peut pénétrer dans une population d'hôtes immune que si elle peut échapper à l'immunité générée contre la souche d'origine. Ce modèle est le mieux compris avec les virus de l'influenza, dans lesquels la dérive génétique crée des souches distinctes antigéniquement qui peuvent se propager à travers les populations d'hôtes malgré la présence d'une immunité contre les souches précédentes. Il reste à prouver si ce modèle de sélection de nouvelles souches s'applique aux pathogènes complexes responsables d'infections endémiques persistantes telles que l'anaplasmose, les borrelioses et la maladie du sommeil. Ces pathogènes complexes subissent une variation antigénique rapide au sein de l'hôte en utilisant des jeux de variantes codées par des chromosomes. Par conséquent, une immunité est développée contre un vaste répertoire de variantes, ce qui modifie de façon spectaculaire le changement génétique nécessaire à une nouvelle souche pour échapper à l'immunité existante et établir une infection coexistante, appelée surinfection. Nous montrons ici que la diversité des allèles codant les variantes antigéniques entre les souches d'un pathogène très variant du point de vue antigénique était égale à la diversité au sein des souches, ce qui reflète une sélection équivalente pour les variantes afin de surmonter l'immunité au niveau de la population d'hôtes que chez un hôte pris individuellement. Cette diversité parmi les souches a résulté en l'expression de variantes non chevauchantes qui ont permis à une nouvelle souche d'échapper à l'immunité et d'établir une surinfection. En outre, nous avons démontré qu'un allèle distinct unique permet une surinfection par une souche. Ces résultats indiquent qu'il existe une forte pression de sélection pour accroître la diversité du répertoire des variantes au-delà de ce qui est nécessaire pour la persistance dans un hôte individuel et fournissent une explication, à savoir la concurrence au niveau de la population d'hôtes, du vaste engagement génomique à des familles de gènes variants chez les pathogènes persistants.

14350. **Gould, F., 2008** Broadening the application of evolutionarily based genetic pest management. [Élargir l'application de la lutte génétique contre les ravageurs basée sur l'évolution.] *Evolution*, **62**: 500-510.

Department of Entomology, North Carolina State University , Box 7634 ,
Raleigh , North Carolina 27695 , USA . Fred_Gould@NCSU.EDU

Les maladies transmises par des insectes et des tiques vecteurs telles que le paludisme, la dengue et la maladie de Lyme causent des souffrances chez les humains et les approches actuelles pour la prévention ne sont pas adéquates. Des plantes et des animaux envahissants tels que *Cytisus scoparius*, la dreissena polymorphe et la lymantride spongieuse continuent à causer des dégâts environnementaux et des pertes économiques en agriculture et sylviculture. Les rongeurs transmettent des maladies et causent des pertes majeures avant et après la récolte, en particulier dans les pays moins opulents. Chacun de ces problèmes pourrait

bénéficier du domaine en développement de la lutte génétique contre les ravageurs qui est basée sur les principes de la biologie évolutive. Cet article décrit brièvement l'histoire de ce domaine, les nouveaux outils moléculaires dans ce domaine et les applications potentielles de ces outils. Il sera nécessaire que les biologistes évolutifs interagissent avec les chercheurs et les praticiens dans une gamme d'autres domaines pour déterminer les cibles les plus appropriées pour la lutte génétique contre les ravageurs, les méthodes les plus appropriées pour des cibles spécifiques et le potentiel de la sélection naturelle à diminuer l'efficacité de la lutte génétique contre les ravageurs. En plus de la production de solutions de lutte contre les ravageurs qui soient durables, les efforts de recherche dans ce domaine pourraient conduire à de nouvelles connaissances sur l'évolution d'éléments génétiques égoïstes dans les systèmes naturels et fourniront aux étudiants l'occasion de développer une compréhension plus sophistiquée du rôle de la biologie évolutive pour résoudre des problèmes de société.

14351. **Greer, A., Ng, V. et Fisman, D., 2008.** Climate change and infectious diseases in North America: the road ahead. [Changement climatique et maladies infectieuses en Amérique du Nord: l'avenir.] *Canadian Medical Association Journal*, **178** (6): 715-722.

Research Institute of the Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.

Le changement climatique mondial est inévitable. La combustion de combustibles fossiles a résulté en une accumulation des gaz à effet de serre dans l'atmosphère, causant des changements sans précédents du climat de la terre. Le quatrième rapport d'évaluation du Groupe intergouvernemental sur le changement climatique suggère que l'Amérique du Nord va connaître des changements marqués des tendances météorologiques au cours des prochaines décennies, comprenant un accroissement des températures et de la pluviométrie, des sécheresses en été et des événements météorologiques extrêmes (par ex. tornades et ouragans). Bien que ces événements puissent avoir des conséquences directes pour la santé (par ex. les blessures et le déplacement des populations à cause du stress thermique), ils causeront probablement aussi des changements importants dans l'incidence et la répartition des maladies infectieuses, y compris les maladies transmises par des vecteurs et les maladies zoonotiques, les maladies transmises par l'eau et les aliments et les maladies ayant des réservoirs environnementaux (par ex. les mycoses endémiques). Les changements des tendances météorologiques et des écosystèmes et les conséquences du changement climatique pour la santé seront probablement les plus graves dans les régions situées le plus au nord (par ex. l'Arctique). Nous fournissons une vue d'ensemble de la nature et de la direction attendue de tels changements, qui posent des défis actuels et futurs aux prestataires de soins de santé et aux institutions de santé publique.

14352. **Jones, K. E., Patel, N. G., Levy, M. A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J. L. et Daszak, P., 2008.** Global trends in emerging infectious diseases. [Tendances mondiales des maladies infectieuses émergentes.] *Nature*, **451** (7181): 990-993.

Institute of Zoology, Zoological Society of London, Regents Park, Londres NW1 4RY, R.U.

Les maladies infectieuses émergentes sont un fardeau significatif pour les économies mondiales et la santé publique. On pense que leur émergence est régie en grande partie par des facteurs socioéconomiques, environnementaux et écologiques mais aucune étude comparative n'a analysé explicitement ces liens pour comprendre les tendances temporelles et spatiales mondiales des maladies infectieuses émergentes. Nous analysons ici une base de données de 335 «évènements» de maladies infectieuses émergentes (origines des maladies infectieuses émergentes) entre 1940 et 2004 et nous démontrons des tendances globales non aléatoires. Les évènements de maladies infectieuses émergentes se sont accrues significativement au cours du temps en tenant compte du biais de signalisation, le pic de leur incidence (dans les années 1980) étant concomitant avec la pandémie de VIH. Les évènements de maladies infectieuses émergentes sont dominés par des zoonoses (60,3 pour cent): la majorité de celles-ci (71,8 percent) provient de la faune sauvage (par exemple, le virus respiratoire aigu grave, le virus Ebola) et elles sont en train de s'accroître significativement au cours du temps. Nous trouvons que 54,3 pour cent des évènements de maladies infectieuses émergentes sont causés par des bactéries ou des rickettsies, ce qui reflète un grand nombre de microbes chimiorésistants dans notre base de données. Nos résultats confirmeront que les origines des maladies infectieuses émergentes sont corrélées de façon significative avec des facteurs socioéconomiques, environnementaux et écologiques et fournissent une base pour identifier les régions dans lesquelles il est le plus probable que de nouvelles maladies infectieuses émergentes émaneront («points chauds»). Ils révèlent un risque considérable de maladies infectieuses émergentes zoonotiques dans la faune sauvage et transmises par des vecteurs provenant d'altitudes plus basses dans lesquelles l'effort de signalisation est faible. Nous concluons que les ressources mondiales pour lutter contre l'émergence des maladies sont attribuées de façon médiocre, la majorité des efforts scientifiques et de surveillance étant concentrée sur des pays dont il est le moins probable que la prochaine maladie infectieuse émergente importante provienne.

14353. **Kalluri, S., Gilruth, P., Rogers, D. et Szczer, M., 2007.** Surveillance of arthropod vector-borne infectious diseases using remote sensing techniques: a review. [Surveillance des maladies infectieuses transmises par des arthropodes vecteurs à l'aide de techniques de télédétection: un examen.] *PLoS Pathogens*, **3** (10): 1361-1371.

Raytheon Company, Upper Marlboro, Maryland, E-U.
[satya_kalluri@raytheon.com].

Les épidémiologistes sont en train d'adopter de nouvelles techniques de télédétection pour étudier une variété de maladies transmises par des vecteurs. Les associations entre les variables environnementales satellitaires telles que la température, l'humidité et le type de couvert végétal et la densité des vecteurs sont utilisées pour identifier et caractériser les habitats des vecteurs. La convergence des facteurs tels que l'existence de données satellitaires multitemporelles et de données épidémiologiques géoréférencées, la collaboration entre les scientifiques de télédétection et les biologistes, et l'existence d'un système d'information géographique statistique sophistiqué et d'algorithmes de traitement des images au bureau crée un environnement de recherche fertile. L'utilisation de techniques de télédétection pour cartographier les maladies transmises par des vecteurs a évolué significativement au cours des 25 dernières années. Dans la présente communication, nous examinons l'état des études

de télédétection des maladies transmises par des moustiques, des tiques, des simules, des glossines et des phlébotomes qui sont responsables de la majorité des maladies transmises par des vecteurs dans le monde. Des exemples de techniques simples de classification des images qui associent les types d'utilisation des terres et de couvert végétal aux habitats des vecteurs ainsi que des modèles statistiques complexes qui lient les observations météorologiques multitemporelles satellitaires à la biologie et à l'abondance des vecteurs sont discutés ici. Les améliorations futures des applications de télédétection en épidémiologie sont également discutées.

14354. **Karp, C. L. et Auwaerter, P. G., 2007.** Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. I. Protozoal pathogens. [Co-infection avec le VIH et des maladies infectieuses tropicales. I. Pathogènes protozoaires.] *Clinical Infectious Diseases*, **45** (9): 1208-1213.

Division of Molecular Immunology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center and the University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH 45229, E-U. [chris.karp@chmcc.org].

Le plus gros de la pandémie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a affecté d'une façon disproportionnée les régions pauvres en ressources du monde, où les maladies infectieuses tropicales continuent à avoir le plus d'emprise. Par conséquent, notre compréhension des interactions épidémiologiques, biologiques et cliniques entre le VIH et les pathogènes tropicaux est à la traîne par rapport à notre compréhension des interactions entre le VIH et les pathogènes courants dans le monde industrialisé. A cause de l'expansion rapide actuelle des soins contre le VIH dans les tropiques, avec l'accroissement des ressources disponibles, un examen des données existantes est opportun. Les protozoaires tropicaux sont discutés ici; d'autres pathogènes tropicaux sont discutés dans un mini-examen lié dans ce numéro de *Clinical Infectious Diseases*.

14355. **Lebarbenchon, C., Brown, S. P., Poulin, R., Gauthier-Clerc, M. et Thomas, F., 2008.** Evolution of pathogens in a man-made world. [Évolution des pathogènes dans un monde fabriqué par l'homme.] *Molecular Biology* **17** (1): 475-484.

Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses, UMR CNRS/IRD 2724, IRD, 911 Avenue Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier cedex 5, France, Station Biologique de la Tour du Valat, Le Sambuc, 13200 Arles, France, Section of Integrative Biology, Université du Texas, Austin, TX 78712, E-U, Department of Zoology, Université d'Otago, PO Box 56, Dunedin 9015, Nouvelle Zélande. [frederic.thomas@mpl.ird.fr].

Les activités humaines ont résulté en des modifications environnementales considérables à grande échelle, en particulier au cours du dernier siècle. Les écologistes et les spécialistes de la biologie évolutive réalisent de plus en plus que les parasites et les pathogènes, comme les organismes non parasitaires, évoluent suite à ces changements anthropogéniques. Bien que ce domaine ait maintenant attiré l'attention de divers chercheurs, un cadre de travail prédictif étendu fait défaut, principalement parce que les liens entre les activités humaines, l'environnement et l'évolution des parasites sont complexes. A partir

d'exemples empiriques et théoriques sélectionnés dans la littérature scientifique, nous donnons un aperçu des façons dont les humains peuvent influencer directement ou indirectement l'évolution de différentes caractéristiques des parasites (par ex. la spécificité, la virulence, le polymorphisme). Nous discutons le rôle de facteurs directs et indirects aussi divers que la fragmentation de l'habitat, la pollution, la perte de biodiversité, le changement climatique, l'introduction d'espèces, l'utilisation de vaccins et d'antibiotiques, le vieillissement de la population, etc. Nous présentons également des questions stimulantes à des fins de recherche ultérieure. Comprendre les liens entre les changements anthropogéniques et l'évolution des parasites doit devenu la pierre angulaire de la planification de la santé publique, du développement économique et de la biologie de la conservation.

14356. **MacGregor, P. et Matthews, K. R., 2008.** Modelling trypanosome chronicity: VSG dynasties and parasite density. [Modéliser la chronicité des trypanosomes: dynasties de VSG et densité des parasites.] *Trends in Parasitology*, **24** (1): 1-4.

Institute of Immunology and Infection Research, Université d'Édimbourg, West Mains Road, Édimbourg, EH9 3JT, R-U.

Un nouveau modèle mathématique mis au point par Lythgoe *et al.* indique que l'ordre semi-prévisible de la variation antigénique des trypanosomes peut être généré par deux facteurs intrinsèques au parasite. Le premier consiste en les différentes probabilités d'une activation du gène produisant l'antigène qui résulte des différents mécanismes moléculaires par lesquels les gènes deviennent exprimés. Le deuxième est la différenciation des cellules minces en cellules trapues qui dépend de la densité. L'étude a des implications importantes pour comprendre la dynamique de la variation antigénique et pour modéliser les conséquences des stratégies thérapeutiques contre les trypanosomes.

14357. **Myler, P. J., 2008.** Searching the Tritryp genomes for drug targets. [Examiner les génomes de Tritryp pour trouver des cibles pour les médicaments.] *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **625**: 133-140.

Seattle Biomedical Research Institute, 307 Westlake Ave N., Suite 500, Seattle, Washington 98109-5219, E-U. [peter.myler@sbri.org].

La publication récente des séquences complètes du génome de *Leishmania major*, *Trypanosoma brucei* et *Trypanosoma cruzi* a révélé que chaque génome contient entre 8 300 et 12 000 gènes codant les protéines, dont 6 500 environ sont communs aux trois génomes et marque le début d'une nouvelle ère post-génomique pour la découverte de médicaments antitrypanosomatides. Cette vaste quantité d'information nouvelle permet une identification plus complète et exacte des cibles à l'aide de plusieurs nouvelles approches de calcul, y compris l'identification de «goulets d'étranglement» métaboliques, la recherche de protéomes de parasites pour trouver des orthologues de cibles de médicaments connus et l'identification des protéines des parasites interagissant probablement avec des médicaments connus et des petites molécules similaires à des médicaments. Ce chapitre décrit plusieurs bases de données (telles que Genedb, Brenda, Kegg, Metacyc, the Therapeutic Target Database et ChEMBL) et algorithmes (y compris Pathologic, Pathway Hunter Tool et

Autodock) qui ont été mis au point pour faciliter les analyses bioinformatiques à la base de ces approches. Alors que l'identification des cibles n'est que la première étape dans la filière du développement de médicaments, ces nouvelles approches engendrent un nouvel optimisme pour la découverte de nouveaux médicaments afin de combattre les maladies dévastatrices causées par ces parasites. Traditionnellement, la découverte de médicaments contre les trypanosomatides (et d'autres organismes) a émané de deux points de départ différents: le criblage de grands nombres de composés existants pour détecter une activité contre les parasites entiers ou un criblage plus focalisé des composés pour déceler une activité contre des cibles moléculaires définies. La plupart des médicaments antitrypanosomatides existants ont été développés avec la première approche, bien que la deuxième ait reçu beaucoup d'attention au cours des vingt dernières années sous la rubrique de «conception rationnelle des médicaments». Jusqu'à récemment, un des principaux goulets d'étranglement du développement de médicaments contre les trypanosomatides a été notre capacité d'identifier de bonnes cibles puisque seul un très petit pourcentage du nombre total de gènes des trypanosomatides était connu. Cela a maintenant changé avec la publication récente (en juillet 2005) des séquences des génomes «Tritryp» (*Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi* et *Leishmania major*). Ce vaste volume d'information rend maintenant plusieurs nouvelles approches possibles pour l'identification des cibles et marque le début d'une ère post-génomique pour la découverte de médicaments contre les trypanosomatides.

14358. **Nesse, R. M., Stearns, S. C., 2008.** The great opportunity: evolutionary applications to medicine and public health. [La grande opportunité: applications de l'évolution à la médecine et à la santé publique.] *Evolutionary Applications*, **1** (1): 28-48.

Université du Michigan et Université de Yale. [nesse@umich.edu].

La biologie évolutive est une science fondamentale essentielle à la médecine mais peu de médecins et de chercheurs connaissent ses principes les plus pertinents. La plupart des facultés de médecine comporte des généticiens qui comprennent l'évolution mais peu d'entre elles comporte même un spécialiste de la biologie évolutive pour suggérer d'autres applications possibles. Le fossé entre la biologie évolutive et la médecine est vaste. La question est de savoir si elles ont suffisamment à offrir l'une à l'autre pour que cela vaille la peine de jeter un pont entre elles. Quels avantages pouvons-nous attendre de l'application de l'évolution aux problèmes de la médecine? Comment l'étude de problèmes médicaux peut-elle faire progresser la recherche sur l'évolution? Les médecins doivent-ils étudier l'évolution ou celle-ci n'est-elle utile qu'aux chercheurs? Quelles mesures pratiques promouvoir l'application de la biologie évolutive dans les domaines de la médecine où elle a le plus à offrir? Pour aborder ces questions, nous examinons les applications actuelles et potentielles de la biologie évolutive à la médecine et à la santé publique. Certaines technologies de l'évolution comme la génétique des populations, la production de vaccins à virus vivants par transfert en série et l'analyse phylogénétique, ont été largement appliquées. D'autres domaines comme la recherche sur les maladies infectieuses et le vieillissement, illustrent les progrès spectaculaires récents rendus possibles par des connaissances sur l'évolution. Dans d'autres domaines encore tels que l'épidémiologie, la psychiatrie, et la compréhension de la régulation des défences corporelles, l'application des principes de l'évolution reste inexploitée. En plus de l'utilité d'applications spécifiques, une perspective évolutive conteste fondamentalement la métaphore prévalente mais fondamentalement incorrecte du corps en

tant que machine conçue par un ingénieur. Le corps est vulnérable aux maladies et remarquablement résistant, précisément parce qu'il n'est pas une machine construite à partir d'un plan. Il est plutôt un paquet de compromis façonnés par la sélection naturelle en petits accroissements pour maximiser la reproduction, pas la santé. Comprendre le corps comme étant un produit de la sélection naturelle et pas d'un plan, suscite de nouvelles questions pour la recherche et un cadre de travail pour rendre l'éducation médicale plus cohérente. Nous concluons avec des recommandations d'actions qui connecteraient mieux la biologie évolutive et la médecine de façons qui bénéficient à la santé publique. Nous espérons que le corps enseignant et les étudiants enverront cet article aux étudiants de premier cycle et aux doyens des facultés de médecine pour qu'il suscite des discussions sur le fossé, la grande opportunité et des plans d'action afin que la pleine puissance de la biologie évolutive soit appliquée aux problèmes de la santé humaine.

14359. **Simarro, P. P., Jannin, J. et Cattand, P., 2008.** Eliminating human African trypanosomiasis: where do we stand and what comes next? [Éliminer la trypanosomose humaine africaine: situation actuelle et future.] *PLoS Medicine*, **5** (2): e55.

Organisation mondiale de la santé, Lutte contre les maladies tropicales négligées, Prise en charge novatrice et intensifiée des maladies, Genève, Suisse. [simarro@who.int].

Tandis que le nombre de nouveaux cas de THA détectés est en train de diminuer, la maladie du sommeil pourrait souffrir de son succès en recevant un rang de priorité faible de la part des institutions de santé publiques et privées au risque de perdre la capacité de maintenir la lutte contre la maladie. En attendant de nouveaux outils pour la lutte contre la maladie du sommeil, le plus grand défi pour les prochaines années sera d'accroître et de maintenir les efforts actuels de lutte au moyen des outils existants. Une surveillance et une lutte efficaces suivies par une bonne signalisation seront essentielles. En outre, le lobbying dans les pays endémiques devrait se poursuivre face à la diminution des cas signalés; la maladie du sommeil devrait garder son rang de priorité élevé auprès des décideurs et des planificateurs. La recherche doit être encouragée pour résoudre les problèmes techniques qui empêchent le développement d'une nouvelle approche à une surveillance et à une lutte qui pourrait être maintenue par les pays eux-mêmes. Puisque l'élimination de la maladie a été jugée possible, l'OMS adoptera les conclusions des pays dans lesquels la THA est endémique, qui ont démontré que: (i) la participation des systèmes de santé existants est non seulement souhaitable mais essentielle pour la durabilité de la surveillance et de la lutte; (ii) le développement de nouveaux outils de diagnostic et médicaments est crucial pour garantir la participation efficace des structures sanitaires existantes; et (iii) le maintien d'une structure centrale spécialisée au niveau national est nécessaire pour assurer la coordination et l'assistance technique générale requise. Dans ce contexte, l'OMS est prête à relever le défi et à continuer à mener les pays, en appuyant et en coordonnant les travaux de tous les protagonistes.

14360. **Steverding, D., 2008.** The history of African trypanosomiasis. [L'histoire de la trypanosomose africaine.] *Parasites and Vectors*, **1** (1): 3.

BioMedical Research Centre, School of Medicine, Health Policy and Practice,
Université d'East Anglia, Norwich NR4 7TJ, R-U.
[dsteverding@hotmail.com].

La préhistoire de la trypanosomose africaine indique que la maladie peut avoir été un facteur de sélection important dans l'évolution des hominides. L'histoire ancienne et l'histoire médiévale révèlent que de tout temps la trypanosomose africaine a affecté les vies des populations qui vivaient en Afrique subsaharienne. L'histoire moderne de la trypanosomose africaine porte sur l'identification des agents causals et du mode de transmission de l'infection ainsi que sur le développement de médicaments pour le traitement et de méthodes de lutte contre la maladie. L'histoire récente de la maladie du sommeil nous apprend que la maladie peut être contrôlée mais probablement pas éradiquée. L'histoire actuelle de la trypanosomose humaine africaine a montré que la production de médicaments contre la maladie du sommeil n'est pas toujours garantie et que, par conséquent, de nouveaux médicaments améliorés et plus abordables sont nécessaires de façon urgente.

14361. **Stuart, K., Brun, R., Croft, S., Fairlamb, A., Gurtler, R. E., McKerrow, J., Reed, S. et Tarleton, R., 2008.** Kinetoplastids: related protozoan pathogens, different diseases. [Kinétoplastides: pathogènes protozoaires apparentés, maladies différentes.] *Journal of Clinical Investigation*, **118** (4): 1301-1310.

Seattle Biomedical Research Institute et Université de Washington, Seattle, Washington, E-U.; Institut Tropical Suisse, Bâle, Suisse; Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, R-U.; School of Life Sciences, Université de Dundee, Dundee, R-U.; Departamento de Ecología, Genética y Evolución, Université de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentine; Sandler Center for Basic Research in Parasitic Diseases, UCSF, San Francisco, Californie, E-U.; Infectious Disease Research Institute, Seattle, Washington, E-U.; Center for Tropical and Emerging Global Diseases, Université de Géorgie, Athens, Géorgie, E-U. [ken.stuart@sabri.org].

Les kinétoplastides sont un groupe de protozoaires flagellés qui incluent les espèces *Trypanosoma* et *Leishmania*, qui sont des pathogènes humains ayant des effets dévastateurs sur la santé et l'économie. Le séquençage des génomes de certaines de ces espèces a mis en évidence leur parenté génétique et souligné les différences au niveau des maladies qu'elles causent. Comme nous en discutons dans cet examen, des progrès constants à l'aide d'une combinaison d'approches moléculaires, génétiques, immunologiques et cliniques ont accru notre compréhension de ces pathogènes et des aspects importants des maladies qu'ils causent. Par conséquent, les voies pour développer des mesures supplémentaires pour lutter contre ces «maladies négligées» sont en train de devenir de plus en plus claires et nous pensons que les opportunités de mettre au point les médicaments, les diagnostics, les vaccins et autres outils nécessaires pour agrandir l'arsenal thérapeutique afin de lutter contre ces maladies n'ont jamais été meilleures.

2. BIOLOGIE DE LA TSÉ-TSÉ

(a) ÉLEVAGE DE MOUCHES TSÉ-TSÉ

(b) TAXONOMIE, ANATOMIE, PHYSIOLOGIE, BIOCHIMIE

[Voir **31**: 14369, 14370, 14374]

(c) RÉPARTITION, ÉCOLOGIE, COMPORTEMENT, ÉTUDES DE POPULATION

[Voir aussi **31**: 14368, 14371, 14372, 14375, 14376, 14377, 14378, 14379]

14362. **Abd-Alla, A. M., Cousserans, F., Parker, A. G., Jehle, J. A., Parker, N. J., Vlak, J. M., Robinson, A. S. et Bergoin, M., 2008.** Genome analysis of a *Glossina pallidipes* salivary gland hypertrophy virus reveals a novel, large, double-stranded circular DNA virus. [L'analyse du génome d'un virus de l'hypertrophie des glandes salivaires de *G. pallidipes* révèle un nouveau virus de grande taille de l'ADN circulaire double brin.] *Journal of Virology*, **82** (9): 4595-4611.

Unité d'entomologie, Laboratoire FAO/AIEA d'agriculture et de biotechnologie, Laboratoires de l'AIEA, A-2444 Seibersdorf, Autriche. [a.m.m.abd-alla@iaea.org].

Plusieurs espèces de glossines peuvent être infectées par le virus de l'hypertrophie des glandes salivaires de *Glossina pallidipes* (GpSGHV). L'infection cause une hypertrophie des glandes salivaires et réduit aussi considérablement la fécondité des glossines infectées. Pour mieux comprendre la base moléculaire sous-jacente à la pathogénèse de ce virus inhabituel, nous avons séquencé et analysé son génome. Le génome de GpSGHV est une molécule d'ADN circulaire double brin de 190 032 paires de base contenant 160 cadres ouverts de lecture non chevauchants, qui sont répartis également sur les deux brins avec une densité de gènes d'un gène par 1,2 kb. Elle a une teneur élevée d'A+T de 72 pour cent. Environ 3 pour cent du génome de GpSGHV est composé de 15 répétitions de séquence, réparties dans tout le génome. Bien qu'il partage les mêmes caractéristiques morphologiques (nucléocapside en forme de tige munie d'une enveloppe) que les baculovirus, les nudiviruses et les nimavirus, l'analyse de son génome a révélé que GpSGHV diffère significativement de ces virus au niveau de ses gènes. Des comparaisons de séquences ont indiqué que 23 pourcent seulement des gènes de GpSGHV présentaient des homologies modérées avec les gènes d'autres virus d'invertébrés, principalement les baculovirus et les entomopoxvirus. Ce qui est le plus frappant, c'est que le génome de GpSGHV code des homologues pour les quatre facteurs d'infectivité par voie buccale des baculovirus (p74 [pif-0], pif-1, pif-2, et pif-3). La polymérase de l'ADN codée par GpSGHV est de type B et semble être distante phylogénétiquement de toutes les polymérases de l'ADN codées par les virus d'ADN double brin de grande taille. La plupart des cadres ouverts de lecture restants ne pouvait pas être attribuée par une comparaison des séquences. En outre, aucun homologue aux sous-unités de

polymérase d'ARN dépendant de l'ADN n'a été détecté. Ensemble, ces données indiquent que GpSGHV est le membre prototype d'un nouveau groupe de virus chez les insectes.

14363. **Parker, N. J. et Parker, A. G., 2008.** Simple tools for assembling and searching high-density picolitre pyrophosphate sequence data. [Outils simples pour assembler et examiner les données des séquences du pyrophosphate à densité élevée en picolitre.] *Source Code for Biology and Medicine*, **3** (1): 5.

Unité d'entomologie, Laboratoire FAO/AIEA d'agriculture et de biotechnologie, Laboratoires de l'AIEA, A-2444 Seibersdorf, Autriche.

L'avènement du séquençage du pyrophosphate rend de grandes quantités de données de séquençage disponibles à un coût plus faible que cela était possible auparavant. Toutefois, les courtes longueurs de lecture sont difficiles à assembler et le vaste jeu de données est difficile à manipuler. Au cours du séquençage d'un virus de *Glossina pallidipes*, nous avons trouvé que des outils étaient nécessaires pour examiner rapidement un jeu de lectures pour trouver des appariements de texte presque exacts. Un jeu d'outils est fourni pour examiner un grand jeu de données des lectures de séquence du pyrophosphate dans une version opérationnelle de Linux sur CD pour PC standard, qui peut être utilisé par tout le monde sans connaissance préalable de Linus et sans devoir installer un montage de Linux sur l'ordinateur. Les outils permettent un assemblage de courtes longueurs *de novo*, la vérification des séquences assemblées existantes, la sélection et l'affichage de lectures à partir du jeu de données et le regroupement du dénombrement des séquences dans les lectures. Des démonstrations de l'utilisation des outils sont fournies pour faciliter la vérification d'un assemblage par rapport au jeu de fragment de données, examiner les longueurs des homopolymères, les régions de répétition et les polymorphismes; et résoudre les bases insérées causées par un prolongement incomplet de la chaîne. L'information supplémentaire contenue dans un jeu de données de séquençage du pyrophosphate au-delà d'un assemblage de base est difficile à accéder à cause du manque d'outils. Le jeu d'outils simples présenté ici permettra à toute personne ayant des compétences de base en informatique et un PC standard d'accéder à cette information.

14364. **Siozios, S., Sapountzis, P., Ionnidis, P. et Bourtzis, K., 2008.** *Wolbachia* symbiosis and insect immune response. [Symbiose de *Wolbachia* et réaction immunitaire des insectes.] *Insect Science*, **15**: 89-100.

[kbourtz@uoi.gr].

Une symbiose bactérienne intracellulaire est très courante chez les insectes et a des conséquences significatives dans la promotion de l'évolution de la vie et de la diversité biologique. Le groupe de bactéries ayant récemment attiré une attention particulière est *Wolbachia pipientis* qui représente probablement l'endosymbiote le plus omniprésent sur la planète. *W. pipientis* est une protéobactérie α Gram-négative essentiellement intracellulaire et transmise maternellement qui est capable d'établir des associations symbiotiques avec les arthropodes et les nématodes. Dans les arthropodes, les infections à *Wolbachia pipientis* ont été décrites chez les Arachnides, les Isopodes et principalement les Insectes. Elles ont été signalées dans presque tous les ordres principaux d'insectes y compris les Diptères, les Coléoptères, les Hémiptères, les Hyménoptères, les Orthoptères et les Lépidoptères. Pour accroître sa transmission, *W. pipientis* peut manipuler la reproduction de l'hôte en induisant

une parthénogenèse, une féminisation, l'élimination des mâles et une incompatibilité cytoplasmique. Plusieurs études de l'amplification en chaîne par la polymérase ont indiqué que jusqu'à 70 pour cent de toutes les espèces d'insectes peuvent être infectées avec *W. pipientis*. Comment *W. pipientis* arrive-t-elle à s'établir chez diverses espèces d'insectes hôtes? Comment ce symbiote bactérien intracellulaire réussit-il si bien à échapper à la réaction immunitaire de l'hôte? Le présent examen présente les progrès récents et les efforts scientifiques en cours dans ce domaine. Le volume de connaissances actuel dans ce domaine est résumé, des révélations à partir de l'information génomique disponible sont présentées et des questions jusqu'à présent sans réponse sont discutées pour essayer de présenter un tableau complet de la capacité unique de *W. pipientis* à établir une symbiose et à manipuler la reproduction tout en échappant au système immunitaire de l'hôte.

14365. **Zézé, G.D., N'dri, L., Coulibaly, B. et Sane, B. 2007.** Ongoing research and perspectives on the heterogeneity of the populations of *Glossina palpalis palpalis* in Côte d'Ivoire. [Recherche en cours et perspectives sur l'hétérogénéité des populations de *G. p. palpalis* en Côte d'Ivoire.] *Belgian Journal of Entomology*, **9**: 29-39

Université d'Abobo-Adjamé, Abidjan, Côte d'Ivoire, Institut Pierre Richet, Bouaké, Abidjan, Côte d'Ivoire. [zg_david@yahoo.fr].

La comparaison des forcipules inférieurs des organes génitaux mâles de *G. p. palpalis*, provenant de différents sites de son aire de répartition, a montré que l'espèce est représentée par trois types morphologiques (le type «palette arrondie», le type «marteau» et le type «intermédiaire») dans la zone de forêt de Côte d'Ivoire. Néanmoins, ces types morphologiques ne constituent pas des sous-populations différentes. Du point de vue génétique, les points d'accumulation, identifiés comme composant l'espèce *G. p. palpalis* dans la même zone géographique (c'est-à-dire le foyer de Bonon, dans le centre-ouest de la Côte d'Ivoire) semblent consister en des populations différenciées. Mais des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer efficacement ces unités reproductrices ou sous-populations de *G. p. palpalis*.

3. LUTTE CONTRE LA TSÉ-TSÉ (Y COMPRIS EFFETS SECONDAIRES SUR L'ENVIRONNEMENT)

[Voir aussi **31**: 14342, 14344, 14350, 14351]

14366. **Green, K. K. et Venter, G. J., 2007.** Evaluation and improvement of sticky traps as monitoring tools for *Glossina austeni* and *G. brevipalpis* (Diptera: *Glossinidae*) in north-eastern KwaZulu-Natal, South Africa. [Évaluation et amélioration des pièges poisseux en tant qu'outils de surveillance pour *G. austeni* et *G. brevipalpis* (Diptera: *Glossinidae*) dans le nord-est du KwaZulu-Natal, en Afrique du Sud.] *Bulletin of Entomological Research*, **97** (6): 545-553.

Entomology Division, ARC-Onderstepoort Veterinary Institute, Onderstepoort, Afrique du Sud. [karinkgreen@yahoo.com].

L'attrait de diverses couleurs, combinaisons de couleurs et les tailles des pièges poisson de type piège tridimensionnel (3DT), cible en forme de croix (XT), écran rectangulaire (RT) et panneaux simples ont été évalués pour leur efficacité à capturer *Glossina austeni* Newstead et *G. brevipalpis* Newstead dans le nord-est du KwaZulu-Natal, en Afrique du Sud. Les formes tridimensionnelles de XT et de 3DT de couleur bleu ciel et blanche étaient significativement (près de 3,1 à 6,9 fois) plus efficaces que le RT pour *G. austeni*. Sur les XT bicolores, *G. austeni* atterrissait de préférence sur les surfaces de couleur bleu électrique (58 pour cent) et noire (63 pour cent) quand l'autre couleur utilisée était le blanc; tandis que significativement plus de *G. brevipalpis* atterrissaient sur les surfaces de couleur bleu électrique (60 à 66 pour cent) quand l'autre couleur utilisée était le bleu ciel, le noir ou le blanc. Une taille accrue du piège accroissait significativement les captures de femelles de *G. brevipalpis* et des deux sexes de *G. austeni*. Les matériaux poisson de temoocid et de polybutène étaient également efficaces et duraient 2 à 3 semaines. L'aspect brillant des surfaces des pièges n'avait pas d'effet significatif sur l'attrait ni les réactions d'atterrissage des deux espèces. L'efficacité globale de XT bleu électrique/bleu ciel était de 23 pour cent pour *G. brevipalpis* et de 28 pour cent pour *G. austeni*, et celle de XT bleu électrique/noir était de 16 pour cent pour *G. brevipalpis* et de 51 pour cent pour *G. austeni*. Les panneaux simples de plus grande taille, dont les deux côtés avaient été peints en bleu électrique/noir, augmentaient significativement les captures des femelles de *G. austeni* (de plus de quatre fois) par rapport au XT standard bleu électrique/noir. L'utilisation de ce panneau simple sera recommandée en tant qu'outil simple et rentable de prospection pour les deux espèces en Afrique du Sud.

14367. **Kinung'hi, S. M., Malele, II, Kibona, S. N., Matemba, L. E., Sahani, J. K., Kishamawe, C. et Mlengeya, T. D., 2006.** Knowledge, attitudes and practices on tsetse and sleeping sickness among communities living in and around Serengeti National Park, Tanzania. [Connaissances, attitudes et pratiques dans le domaine des glossines et de la maladie du sommeil parmi les communautés vivant dans le Parc national du Serengeti, en Tanzanie et autour de celui-ci.] *Tanzanian Health Research Bulletin*, **8** (3): 168-172.

National Institute for Medical Research, Mwanza Centre, P.O. Box 1462, Mwanza, Tanzanie. [kinunghi_csm@hotmail.com].

Une étude visant à examiner les connaissances, attitudes et pratiques dans le domaine de la maladie du sommeil (trypanosomose humaine africaine) parmi les communautés vivant dans et autour du Parc national du Serengeti (SENAPA) a été effectuée. Des questionnaires structurés ont été distribués à un total de 1 490 participants consentants. Parmi les répondants, 924 (62 pour cent) connaissaient la maladie du sommeil et 807 (87,3 pourcent) savaient exactement où aller chercher des soins de santé. Sur les 924 personnes qui connaissaient la maladie du sommeil, 386 (42 pour cent) ont dit que la maladie était présente dans les régions où elles habitent. La plupart des répondants (85,4 pour cent) savaient que les infections causant la maladie du sommeil étaient contractées dans la brousse et dans la forêt. Les sources d'information les plus courantes (69,3 pour cent) sur la maladie du sommeil étaient les parents et les amis. Les symptômes de la maladie du sommeil mentionnés incluaient un sommeil anormal (45,2 pour cent), une fièvre (35,3 pour cent), un malaise (14,5 pour cent),

des maux de tête (7,6 pour cent) et un grossissement des ganglions lymphatiques (6,1 pour cent). Sur les 1 490 personnes interrogées, 90,4 pour cent connaissaient les glossines et 89,8 pour cent avaient été piquées par des glossines. La majorité (86,6 pour cent) des répondants savait que la maladie du sommeil est transmise par une piqûre de glossine. Les activités qui exposaient la population aux piqûres de glossines incluaient travailler dans la brousse/forêt infestée, faire paître le bétail dans les zones infestées et chasser le gibier. En conclusion, les communautés vivant dans et aux alentours du SENAPA étaient bien informées au sujet des glossines et de la maladie du sommeil. Les communautés peuvent, par conséquent, comprendre et appuyer les programmes de lutte contre les glossines et la maladie du sommeil basés dans la communauté pour en assurer le succès.

4. ÉPIDÉMIOLOGIE: INTERACTIONS VECTEUR-HOTE ET VECTEUR-PARASITE

[Voir aussi 31: 14353, 14403]

14368. **Cano, J., Descalzo, M. A., Ndong-Mabale, N., Ndong-Asumu, P., Bobuakasi, L., Nzambo-Ondo, S., Benito, A. et Roche, J., 2007.** Predicted distribution and movement of *Glossina palpalis palpalis* (Diptera: *Glossinidae*) in the wet and dry seasons in the Kogo trypanosomiasis focus (Equatorial Guinea). [Répartition et déplacement prédits de *G. p. palpalis* (Diptera: *Glossinidae*) au cours de la saison sèche et de la saison des pluies dans le foyer de trypanosomose de Kogo (Guinée équatoriale).] *Journal of Vector Ecology*, **32** (2): 218-225.

National Centre for Tropical Medicine and International Health, Instituto de Salud Carlos III, Sinesio Delgado 6, 28029, Madrid, Espagne.

L'objectif de la présente étude était de prédire la répartition et le déplacement des populations de *Glossina palpalis palpalis* (Diptera: *Glossinidae*) au cours de la saison sèche et de la saison des pluies et d'analyser l'impact de l'utilisation des pièges mono-pyramidaux sur les populations de glossines dans le foyer de Kogo en 2004 et 2005. Trois espèces de *Glossina* sont présentes à Kogo: *Glossina palpalis palpalis*, le principal vecteur de la THA en Afrique du centre-ouest, *Glossina caliginea* et *Glossina tabaniformis*. La densité apparente de *G. p. palpalis* diminuait clairement d'1,23 glossine/piège/jour en juillet 2004 à 0,27 en décembre 2005. Une réduction significative de la densité apparente moyenne de cette espèce a été notée entre les saisons et les années. La diversité des espèces de *Glossina* était relativement faible à tous les points d'échantillonnage; *G. p. palpalis* prédominait nettement par rapport aux autres espèces et ses effectifs diminuaient significativement suite aux activités de lutte. Les modèles prédictifs générés pour la densité saisonnière indiquaient des différences notables non seulement au niveau de la densité mais aussi de la répartition de la population de *G. p. palpalis* entre la saison des pluies et la saison sèche. Les pièges mono-pyramidaux se sont avérés être un instrument efficace pour réduire la densité des populations de glossines bien que, puisque le foyer de trypanosomose de Kogo s'étend du sud de la Guinée équatoriale au nord du Gabon, les interventions doivent être planifiées sur une plus grande échelle avec la participation des deux pays pour garantir le succès à long terme de la lutte.

14369. **Coustou, V., Biran, M., Breton, M., Guegan, F., Riviere, L., Plazolles, N., Nolan, D., Barrett, M. P., Franconi, J. M. et Bringaud, F., 2008.** Glucose-induced remodelling of intermediary and energy metabolism in procyclic *Trypanosoma brucei*. [Remodélisation induite par le glucose du métabolisme intermédiaire et énergétique chez *T. brucei* procyclique.] *Journal of Biological Chemistry*. **Sous presse; épreuve corrigée.**

Centre de Résonance Magnétique des Systemes Biologiques, UMR5536, CNRS, Université Segalen de Bordeaux 2, Bordeaux 33076, France. [bringaud@rmsb.u-bordeaux2.fr].

La forme procyclique de *Trypanosoma brucei* est un protozoaire parasitaire qui réside normalement dans le mésogastre de son insecte vecteur. *In vitro*, ce parasite préfère le glucose D à la proline L comme source de carbone, bien que cet acide aminé soit la principale source de carbone disponible dans son habitat naturel. Nous étudions ici comme la proline L est métabolisée dans des conditions riches et appauvries en glucose. Une analyse des produits finaux excrétés du métabolisme de la proline N enrichie de ¹³C a indiqué que l'acide aminé est converti en succinate ou en alanine L selon la présence ou l'absence de glucose D, respectivement. Le fait que la voie du métabolisme de la proline L était tronquée dans des conditions riches en glucose a été confirmé par l'analyse de 13 lignées cellulaires séparées comportant de l'ARNi ou dans lesquelles l'ARNi a été désactivé affectant différentes étapes de cette voie. Par exemple, les études d'interférence de l'ARN ont révélé que la perte d'une activité de déshydrogénase de succinate était seulement létale en l'absence de glucose D, ce qui confirme que dans des conditions appauvries en glucose, la proline L doit être convertie au-delà du succinate. En outre, un appauvrissement de l'activité de synthase F0/F1-ATP par l'interférence de l'ARN conduisait à la mort des cellules dans un milieu appauvri en glucose mais pas dans des conditions riches en glucose. Cela implique qu'en présence de glucose D l'importance de la synthase F0/F1-ATP est réduite et que l'ATP est produite par une phosphorylation au niveau du substrat. Nous concluons que les trypanosomes développent une adaptation élaborée de leurs voies de production d'énergie en réponse à la disponibilité de la source de carbone.

14370. **Fridberg, A., Olson, C. L., Nakayasu, E. S., Tyler, K. M., Almeida, I. C. et Engman, D. M., 2008.** Sphingolipid synthesis is necessary for kinetoplast segregation and cytokinesis in *Trypanosoma brucei*. [Une synthèse des sphingolipides est nécessaire pour la ségrégation des cinétoplastes et la cytokinèse chez *T. brucei*.] *Journal of Cell Science*, **121** (4): 522-535.

Department of Pathology and Microbiology-Immunology, Feinberg School of Medicine, Université du Nord-ouest, Chicago, IL 60611, E-U.

Les sphingolipides et leurs métabolites ont été considérés essentiels pour la croissance des cellules et la progression du cycle cellulaire, le trafic des membranes et des protéines, la transduction des signaux et la formation des radeaux lipidiques. Toutefois, des études récentes sur les trypanosomes indiquent que l'on peut se passer des sphingolipides dans certains de ces processus. Dans la présente étude, nous explorons les conditions nécessaires pour une biosynthèse *de novo* des sphingolipides dans le stade du cycle biologique

procyclique du trypanosome africain *Trypanosoma brucei* en inhibant l'enzyme sérine palmitoyltransférase (SPT2) en utilisant l'interférence de l'ARN ou un traitement avec de la myriocine, un inhibiteur puissant de SPT2. La spectrométrie de masse a révélé que lors de l'inhibition de SPT2, les parasites contenaient des niveaux considérablement réduits d'inositolphosphorylcéramide. Bien que les niveaux de phosphatidylcholine et de cholestérol soient accrus pour compenser pour cette perte, les cellules n'étaient en fin de compte pas viables. Le résultat le plus frappant de la réduction des sphingolipides chez *T. brucei* procyclique était une cytokinèse aberrante, caractérisée par une formation incomplète du sillon de clivage, une ségrégation retardée des cinétoplastes et l'émergence de cellules dont la teneur en ADN était anormale. La réplication des organelles se poursuivait malgré l'appauvrissement en sphingolipides, ce qui indique que les sphingolipides agissent en tant que messagers secondaires régulant la prolifération cellulaire et l'achèvement de la cytokinèse. Une dilatation de la membrane mitochondriale, une formation de structures multilamellaires dans la mitochondrie et près du noyau, une accumulation de corps lipides et, moins fréquemment, une perturbation du complexe de Golgi ont été observées après un appauvrissement prolongé en sphingolipides. Ces résultats suggèrent que certains aspects du trafic vésiculaire peuvent être compromis. Toutefois, le ciblage de la membrane flagellaire et l'association de la protéine de la membrane flagellaire, la calflagine, aux membranes résistantes à un détergent n'étaient pas affectés, ce qui indique que les anomalies du trafic vésiculaire étaient légères. Nos études indiquent que la biosynthèse des sphingolipides est essentielle pour la progression du cycle cellulaire et la survie des cellules mais pas pour le trafic normal des protéines associées à la membrane flagellaire ou pour la formation des radeaux lipidiques dans la forme procyclique de *T. brucei*.

14371. **Gibson, W., Peacock, L., Ferris, V., Williams, K. et Bailey, M., 2008.** The use of yellow fluorescent hybrids to indicate mating in *Trypanosoma brucei*. [Utilisation d'hybrides de couleur jaune fluorescent pour indiquer un accouplement chez *T. brucei*.] *Parasites and Vectors*, **1** (1): 4.

School of Biological Sciences, Université de Bristol, Bristol BS8 1UG, R-U.
[w.gibson@bris.ac.uk].

Trypanosoma brucei fait l'objet d'un échange génétique dans son insecte vecteur, la glossine, par le biais d'un mécanisme inconnu. La difficulté du travail avec ce système expérimental d'échange génétique a entravé les études, en particulier parce que les stades du cycle biologique du trypanosome impliqués ne peuvent pas être cultivés *in vitro* et doivent donc être examinés dans l'insecte. Chercher un petit nombre de trypanosomes hybrides directement dans la glossine est devenu possible grâce à l'incorporation de gènes indicateurs fluorescents et nous avons réussi un croisement en utilisant la stratégie de répresseur d'indicateur. Toutefois, nous ne pouvions pas être certains que tous les trypanosomes fluorescents observés dans ce croisement étaient des hybrides, à cause des mutations du répresseur entraînant une fluorescence spontanée et nous avons, par conséquent, mis au point une autre stratégie. Pour visualiser la production d'hybrides dans la glossine, des clones des trypanosomes parents ont été transfectés avec un gène codant une protéine de couleur vert fluorescent (GFP) ou une protéine de couleur rouge fluorescent (RFP). Une co-infection des glossines avec des trypanosomes parentaux verts et rouges fluorescents produisait des hybrides de couleur jaune fluorescent, qui étaient facilement observés dans les glandes

salivaires des glossines. Des trypanosomes jaunes n'ont pas été observés dans les échantillons du mésogastre ou du proventricule et apparaissaient d'abord dans les glandes sous forme d'épimastigotes dès le 13^{ème} jour de l'infection des glossines. La progéniture clonée provenant de glandes salivaires individuelles présentait une fluorescence jaune, rouge, verte ou pas de fluorescence et il a été confirmé qu'elle consistait d'hybrides par des analyses des microsattellites, du caryotype moléculaire et de l'ADN mitochondrial des cinétoplastes. Les clones hybrides présentaient une hérédité biparentale à la fois des génomes nucléaires et des cinétoplastes. Alors que la ségrégation et le réassortiment des gènes indicateurs et des allèles microsattellites correspondaient à une hérédité mendélienne, la mesure de la cytométrie en flux de la teneur en ADN a révélé à la fois des trypanosomes diploïdes et polyplloïdes parmi les clones de la progéniture hybride. La stratégie consistant à utiliser la production d'hybrides jaunes pour indiquer un accouplement chez les trypanosomes fournit un système robuste et sans équivoque pour analyser l'échange génétique. Un accouplement se produisait avec une fréquence élevée dans ces croisements expérimentaux et n'était limité que par la capacité des deux trypanosomes parents à envahir les glandes salivaires. Des hybrides jaunes apparaissaient dès que les trypanosomes envahissaient les glandes salivaires, ce qui implique l'épimastigote court non fixé en tant que stade sexuel. La récupération d'hybrides diploïdes, triploïdes et tétraploïdes dans ces croisements était surprenante car les marqueurs génétiques semblaient avoir été hérités selon les règles mendéliennes. Comme les hybrides polyplloïdes pouvaient avoir été produits à partir d'une fusion de gamètes non réduites, il n'y a pas de conflit fondamental avec un modèle d'échange génétique impliquant une méiose.

14372. **Hu, C., Rio, R. V., Medlock, J., Haines, L. R., Nayduch, D., Savage, A. F., Guz, N., Attardo, G. M., Pearson, T. W., Galvani, A. P. et Aksoy, S., 2008.** Infections with immunogenic trypanosomes reduce tsetse reproductive fitness: potential impact of different parasite strains on vector population structure. [Des infections avec des trypanosomes immunogènes réduisent l'adaptation reproductive des glossines: impact potentiel des différentes souches de parasite sur la structure de la population du vecteur.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **2** (3): e192.

Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, E-U.

Le parasite *Trypanosoma brucei rhodesiense* et son insecte vecteur *Glossina morsitans morsitans* ont été utilisés pour évaluer l'effet de l'élimination des parasites (résistance) ainsi que le coût des infections du mésogastre sur l'adaptation de la glossine hôte. Les glossines sont vivipares et leur capacité de reproduction est faible puisque qu'elles donnent naissance à une progéniture de 6 à 8 larves au cours de leur vie. Par conséquent, de petites perturbations de leur adaptation reproductive peuvent avoir un impact majeur sur les densités de population. Nous avons mesuré la fécondité (nombre de larves pondues) et la mortalité chez des glossines femelles résistantes aux parasites et chez des glossines témoins non traitées et nous n'avons pas trouvé de différence. Il y avait toutefois un impact spécifique aux trypanosomes sur les infections du mésogastre. Des infections avec une lignée de parasite immunogène qui résultaient en une activation prolongée du système immunitaire des glossines retardaient le développement larvaire intra-utérin, ce qui résultait en la production d'un nombre inférieur de larves au cours de la durée de vie des glossines. Par contre, le

parasitisme avec une seconde lignée qui échouait à activer le système immunitaire n'imposait pas un coût pour la fécondité. Les co-infections favorisaient l'établissement des parasites immunogènes dans le mésogastre. Nous montrons qu'une réduction de la synthèse de la protéine des glandes nourricières (*GmmMgp*) de *Glossina*, une protéine majeure des glandes accessoires des femelles associée à la larvagenèse, contribuait probablement au retard de la reproduction observé chez les glossines infectées. Une analyse mathématique de nos résultats empiriques indiquait qu'une infection avec les trypanosomes immunogènes réduisait la fécondité des glossines de 30 pour cent par rapport aux infections avec la souche non immunogène. Nous estimons qu'une prévalence modérée d'infection avec des parasites immunogènes d'environ 26 pour cent a le potentiel de réduire les populations de glossines. Les répercussions potentielles pour la croissance de la population du vecteur, la co-évolution du parasite et de l'hôte et la prévalence de la maladie sont discutées.

14373. **Konnai, S., Mekata, H., Odbileg, R., Simuunza, M., Chembensof, M., Witola, W. H., Tembo, M. E., Chitambo, H., Inoue, N., Onuma, M. et Ohashi, K., 2008.** Detection of *Trypanosoma brucei* in field-captured tsetse flies and identification of host species fed on by the infected flies. [Détection de *T. brucei* dans des glossines capturées sur le terrain et identification des espèces d'hôtes sur lesquelles les glossines infectées s'étaient nourries.] *Vector Borne and Zoonotic Diseases*. **Sous presse; épreuve corrigée.**

Department of Disease Control, Graduate School of Veterinary Medicine, Université d'Hokkaido, Sapporo, Japon.

La prévalence des infections trypanosomiennes chez les glossines dans la région de Chiawa sur le cours inférieur du Zambèze en Zambie, où la trypanosomose est endémique, a été déterminée par une méthode d'amplification en chaîne par la polymérase (ACP) qui permettait la détection de l'ADN des trypanosomes et la détermination du type d'animal hôte sur lequel les glossines *Glossina pallidipes* s'étaient nourries, en utilisant des extraits d'ADN tirés des glossines en tant que matrice. Quatre-vingt dix *G. pallidipes* (82 femelles et 8 mâles; 18,3 pour cent) des 492 glossines capturées dans des pièges biconiques appâtés testaient positives pour la présence de l'ADN du génome de l'espèce *Trypanosoma brucei*. Sur les 90 glossines positives pour *T. brucei*, 47 (52,2 pour cent) testaient également positives pour l'ADN mitochondrial de vertébrés. Une analyse de la séquence des amplicons de l'ADN mitochondrial des vertébrés a établi qu'ils provenaient de 8 espèces différentes de vertébrés, à savoir, les humains (*Homo sapiens*), l'éléphant africain (*Loxodonta cyclotis*), le buffle africain (*Syncerus caffer*), le cob des marais (*Kobus ellipsiprymus*), l'hippotrague (*Hippotragus equinus*), le grand koudou (*Tragelaphus strepsiceros*), le phacochère (*Phacochoerus africanus*) et les caprins (*Capra hircus*). En outre, pour étudier la prévalence des infections trypanosomiennes chez les caprins domestiques dans la même zone où des trypanosomes avaient été détectés chez des glossines, 86 caprins au total ont été sélectionnés de façon aléatoire à partir de six troupeaux différents. Parmi les caprins sélectionnés, 36 (41,9 pour cent) s'avéraient positifs pour l'espèce *T. brucei*. Cette méthode de détection combinée serait une approche idéale non seulement pour le dépistage en masse de la prévalence d'une infection dans les populations de glossines mais aussi pour prédire les réservoirs naturels dans les zones où la trypanosomose est endémique.

14374. **MacLeod, E. T., Maudlin, I. et Welburn, S. C., 2008.** Effects of cyclic nucleotides on midgut infections and maturation of *T. b. brucei* in *G. m. morsitans*. [Effets des nucléotides cycliques sur les infections dans le mésogastre et la maturation de *T. b. brucei* chez *G. m. morsitans*.] *Parasites and Vectors*, **1**: 5.

Centre for Infectious Diseases, Université d'Édimbourg, Édimbourg, EH25 9RG, R-U.

On pense que la signalisation des nucléotides cycliques par le biais du monophosphate cyclique de l'adénosine (cAMP) joue un rôle important dans la transformation de la forme longue et mince (se divisant) en la forme courte et trapue (stabilisée) dans la circulation sanguine des mammifères mais le rôle des nucléotides cycliques dans la partie du cycle biologique du trypanosome basée dans la glossine reste inconnu. Dans une série d'expériences *in vivo*, nous avons trouvé que le monophosphate cyclique de la guanosine (cGMP) mais pas cAMP pouvait induire des taux significativement plus élevés d'infection du mésogastre chez les glossines. Une alimentation constante des glossines avec soit cGMP, soit cAMP n'avait pas d'effet sur les taux de maturation des infections du mésogastre établies, ce qui suggère que ces deux parties du cycle biologique dans les glossines ne sont pas liées.

14375. **Malele, II, Kinung'hi, S. M., Nyingilili, H. S., Matemba, L. E., Sahani, J. K., Mlengeya, T. D., Wambura, M. et Kibona, S. N., 2007.** *Glossina* dynamics in and around the sleeping sickness endemic Serengeti ecosystem of northwestern Tanzania. [Dynamique de *Glossina* dans et aux alentours de l'écosystème du Serengeti, dans le nord-ouest de la Tanzanie, où la maladie du sommeil est endémique.] *Journal of Vector Ecology*, **32** (2): 263-268.

Tsetse & Trypanosomiasis Research Institute, P. O. Box 1026, Tanga, Tanzanie.

Nous avons étudié la dynamique des espèces de *Glossina* et leur rôle dans la transmission de la trypanosomose dans l'écosystème du Serengeti, dans le nord-ouest de la Tanzanie, où la maladie du sommeil est endémique. L'étude portait sur la composition des espèces de *Glossina*, leur densité dans les pièges, leurs taux d'infection trypanosomienne et la diversité des trypanosomes infectant les espèces. Les glossines étaient piégées au moyen de pièges monopyramidaux le matin entre 6 heures et 11 heures et transportées au laboratoire vétérinaire dans le Parc national du Serengeti où elles étaient triées par espèces et par sexe et disséquées sous microscope pour déterminer les taux d'infection trypanosomienne. Une estimation de l'âge des glossines disséquées a aussi été effectuée simultanément. Les échantillons de glossines positifs pour les trypanosomes ont fait l'objet d'une ACP afin de déterminer l'identité des trypanosomes détectés. Sur les 2 519 glossines piégées, 1 522 (60,42 pour cent) consistaient en *G. swynnertoni*, 993 (39,42 pour cent) en *G. pallidipes*, trois (0,12 pour cent) en *G. m. morsitans*, et une (0,04 pour cent) en *G. brevipalpis*. La densité dans les pièges pour *G. swynnertoni* était de 1,40 à 14,17 tandis que celle de *G. pallidipes* était de 0,23 à 9,70. Sur les 677 *G. swynnertoni* disséquées, 63 (9,3 pour cent) étaient infectées, dont 62 (98,4 pour cent) étaient des femelles. Au total, 199 *G. pallidipes* ont également été disséquées mais aucune n'était infectée. Il n'y avait pas de différence significative entre la densité apparente de *G. swynnertoni* et celle de *G. pallidipes* ($t = 1,42$, $p = 0,18$). Une caractérisation moléculaire des mésogastres des 63 *G. swynnertoni* infectées indiquait que 19

(30,2 pour cent) étaient des trypanosomes associés aux suidés alors que neuf (14,3 pour cent) étaient des trypanosomes associés aux bovidés et cinq échantillons (7,9 pour cent) comportaient l'ADN du génome de *T. brucei s.l.* Trente échantillons (47,6 pour cent) de glossines ne pouvaient pas être identifiés. Une ACP ultérieure pour différencier entre *T. b. brucei* et *T. b. rhodesiense* a indiqué que les cinq échantillons qui contenaient l'ADN génomique de *T. brucei s.l.* testaient positifs pour le marqueur moléculaire de SRA, ce qui indique qu'il s'agissait de *T. b. rhodesiense*. Ces résultats indiquent que *G. swynnertoni* joue un rôle majeur dans la transmission de la trypanosomose dans la région et que des mesures de lutte délibérée et durable devraient être prises et leur échelle accrue.

14376. **Mamoudou, A., Zoli, A., Hamadama, H., Abah, S., Geerts, S., Clausen, P. H., Zessin, K. H., Kyule, M. et van den Bossche, P., 2008.** Seasonal distribution and abundance of tsetse flies (*Glossina* spp.) in the Faro and Deo Division of the Adamaoua Plateau in Cameroon. [Répartition et abondance saisonnières des glossines (*Glossina* spp.) dans le District de Faro et de Deo sur le Plateau d'Adamaoua au Cameroun.] *Medical and Veterinary Entomology*, **22** (1): 32-36.

Faculté d'Agronomie et de Sciences agricoles, Université de Dschang, Dschang, Cameroun, and Institute for Parasitology and Tropical Veterinary Medicine, Université Libre de Berlin, Berlin, Allemagne.

Dix ans après les campagnes de lutte antiglossinaire de grande envergure effectuées dans les zones importantes d'élevage de bovins du District de Faro et de Deo sur le Plateau d'Adamaoua au Cameroun, la répartition et l'abondance saisonnière des glossines (*Glossina* spp.) ont été déterminées. Pendant 12 mois consécutifs (de janvier à décembre 2005), la population de glossines a fait l'objet d'un suivi le long de quatre transects de pièges consistant en un total de 32 pièges et de deux transects de circuit de capture traversant la zone d'étude, qui comprenait la vallée infestée de glossines, une zone tampon et le plateau supposément sans glossines. Tout au long de la période d'étude, un total de 2 195 *Glossina morsitans submorsitans* et de 23 *Glossina tachinoides* a été capturé dans les pièges et 1 007 *G. m. submorsitans* (78,8 pour cent de glossines mâles) ont été capturées le long des transects de circuit de capture. Toutes les *G. tachinoides* et presque toutes les *G. m. submorsitans* ont été capturées dans la vallée. Cinq *G. m. submorsitans* ont été capturées dans les pièges situés dans la zone tampon tandis qu'aucune glossine n'était capturée dans les pièges situés sur le plateau. L'indice d'abondance apparente (IAA) de *G. m. submorsitans* était considérablement plus élevé dans les zones proches des réserves d'animaux sauvages. Dans le reste de la vallée, où la faune sauvage est rare et les bovins sont présents pendant la transhumance (saison sèche), l'IAA des glossines était considérablement plus faible. Dans cette partie de la vallée, l'abondance des glossines semblait associée à la présence des bovins, l'IAA le plus élevé étant obtenu au cours de la transhumance lorsque les bovins sont présents et l'abondance apparente la plus faible étant obtenue lors de la saison des pluies lorsque les bovins se sont rendus sur le plateau. Nous concluons que la répartition des glossines dans une partie de la vallée est sujette à des changements saisonniers considérables selon la présence ou l'absence de bovins. Les répercussions de ces résultats pour la lutte antiglossinaire dans la vallée et la probabilité d'une réinvasion du plateau sont discutées.

14377. **Otranto, D., Stevens, J. R., Cantacessi, C. et Gasser, R. B., 2008.** Parasite transmission by insects: a female affair? [Transmission des parasites par les insectes: le domaine des femelles?] *Trends in Parasitology*, **24** (3): 116-120.

Department of Veterinary Public Health, Université de Bari, 70010, Valenzano (Bari), Italie. [d.otranto@veterinaria.uniba.it].

Comprendre le rapport entre le sexe des insectes et leur capacité d'agir en tant que vecteurs de maladies transmises par les insectes pourrait nous fournir des indications de l'origine de l'interaction intime entre les insectes, les pathogènes et les hôtes vertébrés. L'activité vectorielle de plusieurs espèces d'insectes hématophages est liée aux femelles adultes. Il est intéressant que la seule exception connue soit la transmission de la thélaziose canine et humaine par une Diptère mâle. Cette différence biologique soulève la question de savoir si le comportement parasitaire des insectes mâles et femelles transmettant des maladies est une expression de la co-évolution des vecteurs et des pathogènes.

14378. **Simo, G., Njiokou, F., Mbida Mbida, J. A., Njitchouang, G. R., Herder, S., Asonganyi, T. et Cuny, G., 2008.** Tsetse fly host preference from sleeping sickness foci in Cameroon: epidemiological implications. [Préférence des glossines pour des hôtes dans les foyers de maladie du sommeil au Cameroun: implications épidémiologiques.] *Infection, Genetics and Evolution*, **8** (1): 34-39.

Centre de recherches médicales, Institut de recherches médicales et d'étude de plantes médicinales (IMPM/MINRESI), Boîte postale: 6163 Yaoundé, Cameroun. [gustavsca@yahoo.fr].

Pour déterminer les préférences des glossines pour des hôtes dans deux foyers de maladie du sommeil dans le sud du Cameroun, quatre prospections entomologiques (deux dans chaque foyer) ont été effectuées. Pour l'ensemble de l'étude, 4 929 glossines ont été capturées: 3 933 (79,8 pour cent) *Glossina palpalis palpalis*, 626 (12,7 pour cent) *Glossina pallicera pallicera*, 276 (5,6 pour cent) *Glossina nigrofusca* et 94 (1,9 pour cent) *Glossina caliginea*. Cent trente huit repas de sang ont été recueillis et l'origine de 118 (85,5 pour cent) repas a été identifiée: 38,4 pour cent provenaient des humains, 23,9 pour cent des porcins, 20,3 pour cent des sítatunga (*Tragelaphus spekeii*), 2,2 pour cent des ovins et 0,7 pour cent du chat doré (*Profilis aurata*). Le nombre de *Glossina palpalis palpalis* contenant un repas de sang humain est plus important dans le foyer de THA présentant une évolution endémique (Campo) que dans le foyer (Bipindi) présentant une recrudescence de la maladie. L'examen à la fois des résultats de la prévalence de *Trypanosoma brucei gambiense* dans les hôtes vertébrés et des préférences des glossines pour des hôtes indique un réservoir de la maladie du sommeil *gambiense* chez les animaux sauvages et trois cycles de transmission (humains, animaux domestiques et faune sauvage) dans les foyers de THA du sud du Cameroun.

14379. **Torr, S. J., Prior, A., Wilson, P. J. et Schofield, S., 2007.** Is there safety in numbers? The effect of cattle herding on biting risk from tsetse flies. [Plus on est nombreux et plus on est en sécurité? L'effet de l'élevage de bovins en troupeaux sur le risque de piqûre par des glossines.] *Medical and Veterinary Entomology*, **21** (4): 301-311.

Natural Resources Institute, Université de Greenwich, Chatham, R-U.
[s.torr@greenwich.ac.uk].

En Afrique subsaharienne, les glossines (*Glossina* spp.) transmettent des espèces de *Trypanosoma* qui menacent 45 à 50 millions de bovins de trypanosomose. Ce bétail fait l'objet de diverses pratiques d'élevage en troupeaux qui peuvent affecter les taux de piqûres des bovins pris individuellement et, par conséquent, la probabilité d'une infection. Au Zimbabwe, des études de l'effet de la taille des troupeaux et de leur composition sur les taux de piqûres individuels ont été faites en capturant les glossines qui approchaient et qui quittaient les groupes de 1 à 12 bovins. Les glossines ont été capturées à l'aide de filets d'électrocution disposés en cercle et les repas de sang ont été analysés pour identifier quel bovin avait été piqué. L'accroissement de la taille d'un troupeau de 1 à 12 bovins adultes faisait quadrupler le nombre moyen de glossines visitant le troupeau et faisait passer la probabilité moyenne d'une alimentation de 54 pour cent à 71 pour cent. La probabilité accrue avec les troupeaux de plus grande taille résultait probablement d'un nombre plus faible de glossines par hôte, qui réduisait, à son tour, le comportement défensif des hôtes. En ce qui concerne les adultes et les jeunes bovins élevés en groupes de quatre à huit animaux, > 89 pour cent des repas de sang provenaient des adultes même lorsqu'ils ne constituaient que 13 pour cent du troupeau. Pour les groupes comprenant deux bœufs, quatre vaches/génisses et deux veaux, un regroupement qui reflète la composition typique des troupeaux communaux au Zimbabwe, 80 pour cent environ des repas de sang provenant des bœufs. Des modèles simples des taux d'inoculation entomologique suggèrent que des pratiques d'élevage des bovins en troupeaux peuvent réduire le risque individuel de trypanosomose de 90 pour cent. Ces résultats ont plusieurs implications épidémiologiques et pratiques. Premièrement, la nature grégaire des hôtes doit être prise en considération lorsque l'on estime les taux d'inoculation entomologique. Deuxièmement, les hétérogénéités des taux de piqûre sur différents bovins peuvent aider à expliquer pourquoi la prévalence de la maladie est souvent plus faible chez les bovins plus jeunes/de plus petite taille. Troisièmement, le coût et l'efficacité de la lutte antiglossinaire utilisant des bovins traités avec un insecticide peuvent être améliorés en traitant les hôtes plus âgés/de plus grande taille au sein d'un troupeau. En général, les tendances observées avec les glossines semblent s'appliquer à d'autres genres de Diptères se nourrissant sur les bovins (*Stomoxys*, *Anopheles*, *Tabanidae*) et peuvent donc être importantes pour la mise au point de stratégies de lutte contre d'autres maladies affectant le bétail.

5. TRYPANOSOMOSE HUMAINE

(a) SURVEILLANCE

[Voir aussi 31: 14345, 14348, 14359]

14380. **Courtin, F., Jamonneau, V., Duvallet, G., Garcia, A., Coulibaly, B., Doumenge, J. P., Cuny, G. et Solano, P., 2008.** Sleeping sickness in West Africa (1906-2006): changes in spatial repartition and lessons from the past. [Maladie du sommeil en Afrique de l'Ouest (de 1906 à 2006): changements de la répartition spatiale et

leçons tirées du passé.] *Tropical Medicine and International Health*, **13** (3): 334-344.

Centre International de Recherche Développement sur l'Élevage en zone Subhumide (CIRDES), Institut de Recherche pour le Développement (IRD) UMR 177, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

L'objectif du présent article est d'examiner la géographie et l'histoire de la maladie du sommeil (Trypanosomose humaine africaine, THA) au cours des 100 dernières années en Afrique de l'Ouest, d'identifier les zones prioritaires pour la surveillance de la maladie du sommeil et les zones dans lesquelles la THA ne semble plus active. L'histoire et la géographie de la THA ont été résumées sur la base d'un examen d'anciens rapports et de publications récentes ainsi que des résultats récents obtenus lors des prospections médicales effectuées en Afrique de l'Ouest jusqu'en 2006. Les foyers actifs de THA semblent s'être déplacés du nord au sud. La THA endémique semble actuellement être limitée aux zones dans lesquelles la pluviométrie annuelle dépasse 1 200 mm, bien que les raisons expliquant ce fait restent inconnues. Il y a également eu un mouvement vers le sud des isohyètes et de la limite nord de la répartition des glossines. Actuellement les pays les plus gravement affectés sont la Guinée et la Côte d'Ivoire, tandis que les pays du nord de l'Afrique de l'Ouest semblent moins touchés. Toutefois, de grandes parties d'Afrique de l'Ouest manquent encore d'information sur la THA et restent à étudier. Les conséquences de la crise politique récente en Côte d'Ivoire et des déplacements en masse de la population qui en ont résulté suscitent un intérêt particulier, étant donné les conséquences possibles sur la THA dans les pays voisins.

14381. **Elrayah, I. E., Rhaman, M. A., Karamalla, L. T., Khalil, K. M. et Buscher, P., 2007.** Evaluation of serodiagnostic tests for *T. b. gambiense* human African trypanosomiasis in southern Sudan. [Évaluation des tests de sérodiagnostic pour la trypanosomose humaine africaine à *T. b. gambiense* dans le sud du Soudan.] *Eastern Mediterranean Health Journal*, **13** (5): 1098-1107.

Trypanosomiasis Unit, Tropical Medicine Research Institute, Khartoum, Soudan. [intisara62@yahoo.com].

Une enquête a été effectuée dans une zone à endémie faible et dans une zone non endémique du Soudan pour évaluer la spécificité et l'efficacité de différentes techniques sérologiques de détection des anticorps à *Trypanosoma brucei gambiense*. Nous avons comparé le test d'agglutination sur carte pour la trypanosomose (CATT) sur du sang dilué, sur du plasma dilué et sur des éluats provenant de sang séché sur du papier filtre, le test LATEX sur du plasma dilué et un test ELISA sur du plasma dilué et du papier filtre. Les spécificités de tous les tests sérologiques n'étaient pas significativement différentes du test CATT sur du sang dilué (99,5 pour cent). La spécificité du test CATT sur du sang dilué était similaire (99,3 pour cent). Les sensibilités les plus élevées (100 pour cent) ont été observées avec le test CATT sur du sang dilué et avec le test CATT et le test LATEX sur du plasma dilué. Le test CATT sur du sang dilué était plus rentable que le test classique CATT sur du sang entier.

14382. **Fevre, E. M., Odiit, M., Coleman, P. G., Woolhouse, M. E. et Welburn, S. C., 2008.** Estimating the burden of *rhodesiense* sleeping sickness during an outbreak in Serere, eastern Uganda. [Estimer le fardeau de la maladie du sommeil à *rhodesiense* au cours d'une résurgence à Serere, dans l'est de l'Ouganda.] *BMC Public Health*, **8**: 96.

Centre for Infectious Diseases, Université d'Édimbourg, Ashworth
Laboratories, West Mains Road, Édimbourg, EH9 3JT, R-U.
[Eric.Fevre@ed.ac.uk].

La maladie du sommeil zoonotique ou THA (Trypanosomose humaine africaine), causée par une infection avec *Trypanosoma brucei rhodesiense*, est une maladie tropicale négligée dont on omet de signaler les cas. Les évaluations précédentes du fardeau de la maladie exprimé en années de vie ajustées sur l'incapacité (AVAI) pour cette infection n'ont pas distingué *T. b. rhodesiense* d'une infection avec la forme apparentée, mais distincte du point de vue clinique, *Trypanosoma brucei gambiense*. *T. b. rhodesiense* est présent dans des foyers et il est important d'évaluer le fardeau de la maladie à l'échelle à laquelle les décisions au sujet de l'affectation des ressources sont prises. Le fardeau de *T. b. rhodesiense* a été estimé au cours d'une résurgence de la THA à Serere, en Ouganda. Nous avons identifié les caractéristiques uniques qui affectent le fardeau de la THA *rhodesiense* telles que l'âge, la gravité, le niveau d'omission de signalisation et la durée de l'hospitalisation, et nous avons utilisé des données de terrain et des estimations empiriques de celles-ci pour modéliser le fardeau imposé par cette maladie et d'autres maladies importantes dans cette population étudiée. Alors que nous modélisons les AVAI au moyen de méthodes standard, nous avons également modélisé l'incertitude de nos estimations des paramètres grâce à une approche de simulation. Nous distinguons entre la morbidité de la THA au stade précoce et au stade avancé et nous avons utilisé des coefficients de pondération pour l'incapacité appropriés pour la forme *T. b. rhodesiense* de la THA. Nous utilisons également un modèle d'omission de la signalisation de la THA pour estimer la contribution de la mortalité non signalée au fardeau global de la maladie dans cette communauté et la rentabilité d'une lutte contre la THA basée à l'hôpital. Les résultats ont indiqué que l'omission de signalisation des cas compte pour 93 pour cent de l'estimation d'AVAI pour la THA *rhodesiense*. Le rapport de cas de paludisme signalés par rapport aux cas de THA signalés dans la même formation sanitaire était de 133:1, toutefois le rapport d'AVAI était de 3:1. La courbe de productivité en fonction de l'âge avait une correspondance étroite avec la répartition des cas de THA et les cas de THA prenaient plus de temps d'admission à Serere en 1999 que toutes les maladies infectieuses autres que le paludisme. L'estimation d'AVAI pour la THA à Serere indique que le fardeau est beaucoup plus lourd que prévu d'après son incidence relative. La lutte basée à l'hôpital dans ce contexte semble très rentable, ce qui met en évidence l'importance d'accroître la couverture de la thérapie et de réduire l'omission de signalisation des cas. Les résultats démontrent l'utilité de calculer l'AVAI pour les maladies négligées au niveau local de prise de décisions et soulignent l'importance de systèmes de signalisation améliorés pour mieux comprendre le fardeau des maladies zoonotiques négligées.

14383. **Lutumba, P., Meheus, F., Robays, J., Miaka, C., Kande, V., Buscher, P., Dujardin, B. et Boelaert, M., 2007.** Cost-effectiveness of algorithms for

confirmation test of Human African Trypanosomiasis. [Coût-efficacité des algorithmes pour le test de confirmation de la trypanosomose humaine africaine.] *Emerging Infectious Diseases*, **13** (10): 1484-1490.

Programme National de Lutte contre la Trypanosomiase Humaine Africaine, Kinshasa, République démocratique du Congo; Institut de Médecine tropicale, Anvers, Belgique; Royal Tropical Institute, Amsterdam, Pays-Bas; et École de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique. [mboelaert@itg.be].

La lutte contre la trypanosomose humaine africaine (THA) à *Trypanosoma brucei gambiense* est compromise par la faible sensibilité des tests parasitologiques de confirmation utilisés couramment. Des alternatives plus sensibles telles que la technique de la mini-colonne échangeuse d'ions (mAECT) ou la centrifugation dans des tubes capillaires (CTC) sont plus onéreuses. Nous avons utilisé une analyse de décision formelle pour évaluer le coût-efficacité d'algorithmes alternatifs de confirmation de la THA en termes de coût par vie sauvée. L'efficacité de la méthode standard, une combinaison de ponction des ganglions lymphatiques (LNP), d'examen du sang frais (FBE) et de frottis épais (TBF), était de 36,8 pour cent; la séquence LNP-FBE-CTC-mAECT atteignait près de 80 pour cent. Le coût par personne examinée allait d'1,56 Euros pour LNP-FBE-TBF à 2,99 Euros pour LNP-TBF-CTC-mAECT-CATT (test d'agglutination sur carte pour la trypanosomose). La séquence LNP-TBF-CTC-mAECT était la plus rentable en termes de coût par vie sauvée. Les algorithmes de confirmation de la THA qui incorporent des techniques de concentration sont plus efficaces que les algorithmes utilisés actuellement par plusieurs programmes de lutte contre *T. b. gambiense*.

14384. **Maclean, L., Odiit, M., Macleod, A., Morrison, L., Sweeney, L., Cooper, A., Kennedy, P. G. et Sternberg, J. M., 2007.** Spatially and genetically distinct African trypanosome virulence variants defined by host interferon-gamma response. [Variantes de la virulence des trypanosomes africains distinctes du point de vue spatial et génétique définies par la réaction de l'hôte à l'interféron gamma.] *Journal of Infectious Diseases*, **196** (11): 1620-1628.

School of Biological Sciences, Université d'Aberdeen, Aberdeen, AB24 2TZ, R-U.

Nous décrivons deux foyers de trypanosomose humaine africaine distincts du point de vue spatial dans l'est de l'Ouganda. Les foyers de l'infection à *Trypanosoma brucei rhodesiense* de Tororo et de Soroti sont distincts du point de vue génétique tel que caractérisé par six marqueurs microsatellites et un marqueur polymorphe minisatellite et ont été caractérisés par des différences au niveau de la progression de la maladie et de la réaction immunitaire de l'hôte. En particulier, les infections avec le génotype de Sororo présentaient une fréquence accrue de progression vers le stade méningoencéphalitique et de gravité de ce stade et une concentration plus élevée d'interféron gamma (IFN) dans le plasma que celles du génotype de Soroti. Nous proposons que l'ampleur de la réaction systémique de l'IFN détermine le moment auquel les personnes infectées développent une infection du système nerveux central et que cela correspond au rôle récemment décrit de l'interféron gamma dans

la facilitation de la migration des trypanosomes à travers la barrière hématoméningée dans un modèle expérimental de l'infection. L'identification des isolats de trypanosome avec des phénotypes différents de progression de la maladie fournit la première indication génétique basée sur le terrain de variantes de la virulence chez *T. brucei rhodesiense*.

14385. **Zézé, G.D., N'dri, L., Coulibaly et B. Sane, B., 2007.** Entomological assessment of sleeping sickness in the focus of Bonon (Côte d'Ivoire). [Évaluation entomologique de la maladie du sommeil dans le foyer de Bonon (Côte d'Ivoire).] *Belgian Journal of Entomology*, **9**: 15-28.

Université d'Abobo-Adjamé, Abidjan, Côte d'Ivoire, Institut Pierre Richet, Bouaké, Abidjan, Côte d'Ivoire.[zg_david@yahoo.fr].

La trypanosomose humaine africaine, ou maladie du sommeil, est un problème de santé publique en Afrique. En Côte d'Ivoire, la trypanosomose humaine africaine est présente dans des foyers plus ou moins actifs situés dans la zone forestière et la situation dans le foyer de Bonon suscite des inquiétudes. Au cours de deux saisons (saison des pluies en novembre 2000 et saison sèche en janvier 2001), des spécimens de *Glossina* ont été recueillis au moyen de pièges Vavoua dans 320 sites géoréférencés sélectionnés dans différents biotopes (endroits d'activités, d'approvisionnement en eau, d'habitation, voies d'accès, hameaux) utilisés par les sommeilleux. *Glossina palpalis palpalis* était la seule espèce de *Glossina* observée dans les captures, quel que soit le biotope. Cette espèce était la plus abondante dans les voies d'accès (8,5 glossines/piège/jour) et sa densité était la plus faible dans les endroits d'habitation (1,4 glossines/piège/jour) situés principalement dans la ville. Dans chacun des biotopes, *Glossina palpalis palpalis* pouvait devenir infectée avec des trypanosomes comme le montrait la proportion élevée d'insectes immatures (34,29 pour cent à 45,33 pour cent) observée dans ces biotopes. Toutefois, les endroits d'approvisionnement en eau et d'autres activités semblaient être les zones de transmission de la maladie du sommeil dans le foyer de Bonon.

(b) PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

[Voir aussi **31**: 14348, 14354]

14386. **Bentivoglio, M. et Kristensson, K., 2007.** Neural-immune interactions in disorders of sleep-wakefulness organization. [Interactions neurales-immunitaires dans les troubles de l'organisation du sommeil-veille.] *Trends in Neuroscience*, **30** (12): 645-652.

Department of Morphological and Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Strada Le Grazie 8, Université de Vérone, Vérone, Italie. [marina.bentivoglio@univr.it].

De nouvelles conclusions sur les effets des molécules inflammatoires sur les circuits neuronaux et sur les interactions moléculaires entre l'immunité et le sommeil, chez des personnes saines et des malades, a fait la lumière sur la pathogenèse de troubles qui ont suscités une préoccupation dans le passé (encéphalite épidémique) et qui en suscitent

actuellement (trypanosomose humaine africaine et narcolepsie), qui ont en commun des altérations des transitions entre le sommeil et la veille. Bien que ces trois troubles diffèrent au niveau de l'étiologie, des interactions synaptiques avec des molécules provenant de la réaction immunitaire pourraient jouer un rôle pathogénétique. Les connaissances acquises sur l'interaction neural-immunitaire au cours de la sénescence ont également des implications pour la dysrégulation du sommeil liée à l'âge, courante dans la population âgée. Les données indiquent ensemble que les groupes de cellules impliquées dans la régulation du sommeil et de la veille, le rythme circadien et leurs interactions pourraient être sensibles aux effets synaptiques des molécules immunes.

14387. **Cecchi, F., Filipe, J. A., Haydon, D. T., Chandramohan, D. et Chappuis, F., 2008.** Estimates of the duration of the early and late stage of *gambiense* sleeping sickness. [Estimations de la durée du stade précoce et du stade avancée de la maladie du sommeil *gambiense*.] *BMC Infectious Diseases*, **8**: 16.

Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, Londres WC1E7HT, R-U.
[francesco.cecchi@lshtm.ac.uk].

Les durées du stade 1 (stade précoce, hémo-lymphatique) et du stade 2 (stade avancé, méningo-encéphalitique) non traités de la trypanosomose humaine africaine (maladie du sommeil) causée par *Trypanosoma brucei gambiense* sont mal quantifiées mais sont essentielles pour prédire l'impact du dépistage sur la transmission. Nous ébauchons ici une méthode visant à estimer ces paramètres. Nous modélisons d'abord la durée du stade 1 au moyen d'une analyse de la survie de suspects sérologiques non traités détectés au cours des interventions de Médecins Sans Frontières en Ouganda et au Soudan. Nous déduisons ensuite la durée du stade 2 sur la base de la proportion de stade 1 par rapport au stade 2 observée au cours du dépistage actif dans des villages dans les mêmes sites. La survie au stade 1 semble diminuer de façon exponentielle (rythme journalier de diminution = 0,0019; durée moyenne du stade 1 = 526 jours [IC de 95 pour cent, 357 à 833]), ce qui peut expliquer les rapports passés sur une durée anormalement longue. Si l'on suppose un équilibre épidémiologique, nous estimons une durée similaire du stade 2 (500 jours [IC de 95 pour cent, 345 à 769]), pour une durée totale de presque trois ans en l'absence d'un traitement. En conclusion, des estimations robustes de ces paramètres épidémiologiques fondamentaux sont essentielles pour formuler des connaissances quantitatives sur la dynamique de la maladie du sommeil et faciliteront l'évaluation de différentes stratégies de lutte possibles.

14388. **Dauvilliers, Y., Bisser, S., Chapotot, F., Vatunga, G., Cespuglio, R., Josenando, T. et Buguet, A., 2008.** Hypocretin and human African trypanosomiasis. [Hypocrétine et trypanosomose humaine africaine.] *Sleep*, **31** (3): 348-354.

Département de Neurologie, Hôpital universitaire Gui de Chauliac, INSERM U888, Centre de référence pour la narcolepsie, Montpellier France. [y-dauvilliers@chu-montpellier.fr].

Les objectifs de la présente étude étaient d'exposer en détail les caractéristiques cliniques et polysomnographiques chez des patients atteints de trypanosomose humaine

africaine (THA) à *Trypanosoma brucei gambiense* (*T. b. g.*) à différents stades d'évolution, de mesurer et de comparer les niveaux d'hypocrétine 1 dans le liquide céphalorachidien (LCR) des patients narcoleptiques et des témoins neurologiques. Vingt-cinq patients non traités atteints de THA à *T. b. g.* ont été inclus. Les patients ont été évalués au moyen d'une évaluation clinique normalisée et d'un entretien spécifique au sujet des troubles du sommeil. Le diagnostic des stades I et II et du stade intermédiaire a été effectué par un dénombrement des leucocytes dans le LCR et/ou la présence de trypanosomes: quatre patients ont été classés en tant que stade II, 13 en tant que stade I et 8 en tant que stade «intermédiaire». Dix-sept patients non traités ont achevé une polysomnographie continue de 24 heures. Nous avons mesuré les niveaux d'hypocrétine 1 dans le LCR de tous les patients aux différents stades d'évolution de la maladie et nous avons comparé les résultats avec ceux des 26 patients atteints de narcolepsie-cataplexie et des 53 témoins neurologiques. Les niveaux d'hypocrétine 1 dans le LCR étaient significativement plus élevés dans la THA à *T.b.g.* (423,2 +/- 119,7 pg/mL) que chez les patients narcoleptiques (40,16 +/- 60,18 pg/ mL) mais plus faibles que chez les témoins neurologiques (517,32 +/- 194,5 pg/mL). Un patient au stade I avait des niveaux d'hypocrétine non détectables et un patient au stade II avait des niveaux intermédiaires, les deux patients (2 sur 3 patients) signalant une torpeur excessive pendant la journée mais sans indication d'une association avec une narcolepsie. Aucune différence des niveaux d'hypocrétine dans le LCR n'a été trouvée entre les patients à différents stades de la THA; toutefois, la présence de troubles majeurs du cycle de sommeil-veille était significativement associée au niveau plus faible d'hypocrétine 1 dans le LCR avec la même tendance pour le nombre de périodes de sommeil paradoxal du début du sommeil. La présente étude n'est pas favorable à une implication unique du système de l'hypocrétine dans la THA à *T. b. g.*. Nous proposons toutefois que le dysfonctionnement de la région hypothalamique de l'hypocrétine peut participer aux troubles du sommeil observés dans la trypanosomose africaine.

14389. **Kaur, R., Gupta, V. K., Dhariwal, A. C., Jain, D. C. et Shiv, L., 2007.** A rare case of trypanosomiasis in a two month old infant in Mumbai, India. [Un cas rare de trypanosomose chez un nouveau-né de deux mois à Mumbai, en Inde.] *Journal of Communicable Diseases*, **39** (2): 71-74.

National Institute of Communicable Diseases, 22, Sham Nath Marg, Delhi, Inde.

La trypanosomose humaine est rare en Inde. Dans les cas signalés jusqu'à présent, les espèces causant la maladie étaient celles qui étaient pathogènes pour les animaux, à savoir *Trypanosoma lewisi* et *Trypanosoma evansi*. Ces espèces, qui ne sont habituellement pas pathogènes pour les humains, peuvent acquérir la virulence souhaitée et émerger en tant que pathogènes pour les humains causant des maladies graves, si la combinaison de facteurs environnementaux, liés à l'hôte et à l'organisme est adéquate. Nous signalons ici un cas de trypanosomose causée par le parasite des rongeurs *T. lewisi* chez un nouveau-né de deux mois dans la ville de Mumbai. Avec le changement rapide du scénario environnemental, il est urgent d'être prêt à faire face aux zoonoses émergentes. Tout cas de maladie inhabituelle dans une zone géographique donnée prend une signification spéciale dans ce contexte et devrait être signalée afin d'évaluer son importance pour la santé publique et de se préparer à relever les défis en résultant, si besoin est.

14390. **Kennedy, P. G., 2008.** Diagnosing central nervous system trypanosomiasis: two stage or not to stage? [Diagnostiquer la trypanosomose avec implication du système nerveux central : deux stades ou non?] *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **102** (4): 306-307.

Department of Neurology, Division of Clinical Neurosciences, Université de Glasgow, Institute of Neurological Sciences, Southern General Hospital, Glasgow G51 4TF, R-U.

Un des problèmes les plus difficiles dans la prise en charge des patients atteints de trypanosomose humaine africaine (THA) est la distinction fiable entre le stade précoce et le stade avancé de la maladie lorsque les trypanosomes ont traversé la barrière hémato-méningée pour pénétrer dans le système nerveux central (SNC). Actuellement, il n'existe pas de consensus universel en ce qui concerne les résultats des examens du liquide céphalo-rachidien (LCR) qui définissent le stade avancé de la THA et justifient un traitement avec des médicaments toxiques pour une implication du SNC. Alors que certains cliniciens utilisent les critères de l'OMS pour le LCR, d'autres utilisent d'autres résultats pour définir le stade avancé de la maladie. De nouvelles analyses du LCR des patients sont nécessaires de façon urgente pour une détermination plus précise du stade de la maladie.

14391. **Perez-Morga, D., 2007.** Resistance to infection by African trypanosomes. [Résistance à une infection par des trypanosomes africains.] *Bulletin et mémoires de l'Académie royale de médecine de Belgique*, **162** (7-9): 381-386.

Laboratoire de Parasitologie Moléculaire, Institut de Biologie et Médecine Moléculaires IBMM, ULB, Gosselies, Belgique. [David.Perez-Morga@ulb.ac.be].

Les trypanosomes africains (prototype: *Trypanosoma brucei*) sont des protozoaires flagellés qui infectent une large gamme de mammifères différents. Chez les humains, ces parasites doivent surmonter une immunité innée car le sérum humain possède une activité trypanolytique efficace. Une résistance à cette activité s'est développée dans deux sous-espèces de *T. brucei*, appelées *T. b. rhodesiense* et *T. b. gambiense*, leur permettant d'infecter les humains et de causer la maladie du sommeil en Afrique de l'Est et de l'Ouest, respectivement. L'étude du mécanisme grâce auquel *T. b. rhodesiense* échappe à la lyse par le sérum humain a conduit à l'identification du facteur trypanolytique qui s'est avéré être une apolipoprotéine ionique formant des pores associée à certaines particules de lipoprotéine de haute densité.

(c) TRAITEMENT

[Voir aussi **31**: 14359, 14360, 14534]

14392. **Chappuis, F., 2007.** Melarsoprol-free drug combinations for second-stage Gambian sleeping sickness: the way to go. [Combinaisons de médicaments sans mélarsoprol

pour le stade II de la maladie du sommeil *gambiense*: la voie de l'avenir.] *Clinical Infectious Diseases*, **45** (11): 1443-1445.

Unité de Médecine des voyages et des migrations, Hôpital universitaire de Genève, et Médecins Sans Frontières, Section suisse, 1202 Genève, Suisse. [francois.chappuis@hcuge.ch].

Pas de résumé disponible.

14393. **Cecchi, F. et Barrett, M. P., 2008.** African sleeping sickness. [La maladie du sommeil africaine.] *Bmj*, **336** (7646): 679-680.

Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres WC1E 7HT, Division of Infection and Immunity, Institute of Biomedical and Life Sciences, Glasgow Biomedical Research Centre, Université de Glasgow, Glasgow G12 8TA. R-U.[francesco.cecchi@lshtm.ac.uk].

Pas de résumé disponible.

14394. **Cecchi, F., Piola, P., Ayikoru, H., Thomas, F., Legros, D. et Priotto, G., 2007.** Nifurtimox plus éflornithine for late-stage sleeping sickness in Uganda: A Case Series. [Nifurtimox plus éflornithine pour le stade avancé de la maladie du sommeil en Ouganda: une série de cas.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **1** (2): e64.

Épicentre, Paris, France.

Nous présentons un rapport sur les résultats en matière d'efficacité et d'innocuité d'une série prospective de cas de 31 patients au stade avancé de la maladie du sommeil à *T. b. gambiense* (Trypanosomose humaine africaine, THA) traités avec une bithérapie de nifurtimox et d'éflornithine (N+E) en 2002-2003 à Yumbe, dans le nord-ouest de l'Ouganda, suite à un essai terminé qui a fait l'objet d'un compte rendu précédent tout près d'Omugo, dans lequel 17 patients ont reçu la bithérapie dans les mêmes conditions. Les patients au stade avancé admissibles recevaient 400 mg d'éflornithine (Ornidyl, Sanofi-Aventis) par kg/jour pendant sept jours plus 15 mg de nifurtimox (Lampit, Bayer AG) par kg/jour (20 mg pour les enfants <15 ans) pendant dix jours. L'efficacité (résultat primaire) a fait l'objet d'un suivi pendant 24 mois après la sortie de l'hôpital. Les événements cliniques et de laboratoire indésirables (résultat secondaire) ont fait l'objet d'un suivi pendant le traitement. Les 31 patients sortaient tous vivants de l'hôpital mais deux ont décédé après la sortie de causes autres que la THA et le traitement et un ne s'est pas présenté au suivi. L'efficacité allait de 90,3 pour cent à 100,0 pour cent selon l'approche de l'analyse. Cinq patients subissaient des événements indésirables majeurs au cours du traitement et une neutropénie était courante (9 sur 31 patients). Combinée au groupe précédent de 17 patients de l'essai, cette série de cas fournit un groupe de 48 patients traités avec N+E, pour lesquels aucun décès dû au traitement ou à la THA, aucun abandon de traitement et aucune rechute n'ont été notés, un résultat très favorable dans le contexte du stade avancé de la maladie. N+E pourrait être le régime de

bithérapie le plus prometteur existant pour la maladie du sommeil et mérite une évaluation ultérieure.

14395. **Priotto, G., Kasparian, S., Nguouama, D., Ghorashian, S., Arnold, U., Ghabri, S. et Karunakara, U., 2007.** Nifurtimox-éflornithine combination therapy for second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: a randomized clinical trial in Congo. [Bithérapie de nifurtimox-éflornithine pour le stade II de la maladie du sommeil à *T. b. gambiense*: un essai clinique randomisé au Congo.] *Clinical Infectious Diseases*, **45** (11): 1435-1442.

Épicentre, Paris, France. [gpriotto@epicentre.msf.org].

La trypanosomose humaine africaine causée par *Trypanosoma brucei gambiense* est une maladie létale. Les options actuelles de traitement pour les patients au stade avancé de la maladie sont soit très toxiques, soit impraticables dans des conditions de terrain. Nous avons comparé l'efficacité et l'innocuité de la bithérapie nifurtimox-éflornithine au régime standard d'éflornithine pour le traitement du stade II. Un essai clinique randomisé, non aveugle, de lutte active de phase III comparant les deux options a été effectué au Centre de traitement de la maladie du sommeil, dirigé par Médecins Sans Frontières, à Nkayi, dans la province de Bouenza, dans la République du Congo. Les patients ont fait l'objet d'un dépistage à des fins d'inclusion et ont été affectés de façon aléatoire au groupe recevant de l'éflornithine seule (400 mg/kg/jour par voie intraveineuse toutes les 6 heures pendant 14 jours) ou à celui recevant de l'éflornithine (400 mg/kg/jour par voie intraveineuse toutes les 12 heures pendant 7 jours) plus du nifurtimox (15 mg/kg/jour par voie orale toutes les 8 heures pendant 10 jours). Les patients ont fait l'objet d'une observation pendant 18 mois. Les résultats de l'étude consistaient en une guérison et en des événements indésirables attribuables au traitement. Au total, 103 patients atteints du stade II de la maladie ont été inscrits. Les taux de guérison étaient de 94,1 pour cent pour le groupe recevant de l'éflornithine et de 96,2 pour cent pour le groupe recevant la bithérapie nifurtimox-éflornithine. Les réactions aux médicaments étaient fréquentes dans les deux options et des réactions graves affectaient 25,5 pour cent des patients dans le groupe recevant l'éflornithine et 9,6 pour cent de ceux dans le groupe recevant le nifurtimox-éflornithine, résultant en 2 suspensions et 1 suspension du traitement, respectivement. Il y avait un décès avec l'option d'éflornithine mais aucun avec l'option nifurtimox-éflornithine. La bithérapie nifurtimox-éflornithine semble être une thérapie de première ligne prometteuse contre le stade II de la maladie du sommeil. Si nos résultats sont corroborés par les résultats en cours en provenance d'autres sites supplémentaires (un développement multicentre de la présente étude), la nouvelle bithérapie nifurtimox-éflornithine marquera un progrès majeur multifacette par rapport aux thérapies actuelles.

14396. **Priotto, G., Pinoges, L., Fursa, I. B., Burke, B., Nicolay, N., Grillet, G., Hewison, C. et Balasegaram, M., 2008.** Safety and effectiveness of first line eflornithine for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Sudan: cohort study. [Innocuité et efficacité de l'éflornithine comme traitement de première ligne contre la maladie du sommeil à *T. b. gambiense* au Soudan: étude de cohorte.] *Bmj*, **336** (7646): 705-708.

Épicentre, 75011 Paris, France.

Afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'éflornithine en tant que traitement de première ligne contre la trypanosomose humaine africaine, 1 055 adultes et enfants récemment diagnostiqués comme atteints du stade II de la maladie au cours d'une période de 16 mois ont été étudiés à Ibba, dans le sud du Soudan. Les principales mesures des résultats utilisés étaient les décès, les réactions graves au médicament et une guérison après 24 mois. Tous les patients ont reçu de l'éflornithine pendant 14 jours (400 mg/kg/jour chez les adultes et 600 mg/kg/jour dans un sous-groupe de 96 enfants). Au total, 2 824 réactions au médicament (2,7 par patient) se sont produites pendant l'hospitalisation, 1 219 (43,2 pour cent) après la première semaine. Des réactions graves affectaient 138 patients (13,1 pour cent) consistant principalement en attaques, fièvre, diarrhée et infections bactériennes, entraînant 15 décès. Les facteurs de risque pour les réactions graves incluaient des dénombrements de leucocytes dans le LCR $\geq 100 \times 10(9)/l$ (adultes: rapport de cotes 2,6 avec un intervalle de confiance de 95 pour cent d'1,5 à 4,6), des attaques (adultes: 5,9, 2,0 à 13,3) et une stupeur (enfants: 9,3, 2,5 à 34,2). Les enfants recevant les doses les plus élevées ne souffraient pas de toxicité accrue. Des données de suivi ont été obtenues pour 924 patients (87,6 pour cent) lors de toute session de suivi mais pour 533 seulement (50,5 pour cent) au bout de 24 mois. Sur les 924 cas suivis, 16 (1,7 pour cent) décédaient pendant le traitement, 70 (7,6 pour cent) rechutaient, 15 (1,6 pour cent) décédaient de la maladie, 403 (43,6 pour cent) étaient confirmés guéris et 420 (45,5 pour cent) étaient probablement guéris. La probabilité d'une survie sans évènement indésirable au bout de 24 mois était de 0,88 (0,86 à 0,91). La plupart des rechutes et décès liés à la maladie (65,8 percent, 52/79) se produisaient après 12 mois. Les facteurs de risque de rechute incluaient le fait d'être de sexe masculin (rapport de taux d'incidence 2,42, de 1,47 à 3,97) et une hyperleucocytose dans le liquide céphalorachidien: $20 \text{ à } 99 \times 10(9)/l$ (2,35, de 1,36 à 4,06); $\geq 100 \times 10(9)/l$ (1,87, de 1,07 à 3,27). Les doses plus élevées ne résultaient pas en une meilleure efficacité chez les enfants (0,87 contre 0,85, $P=0,981$). Pour conclure, l'éflornithine démontre une innocuité et une efficacité acceptables en tant que traitement de première ligne contre la trypanosomose humaine africaine. Des rechutes se produisaient plus de 12 mois après le traitement. Les doses plus élevées chez les enfants étaient bien tolérées mais ne présentaient pas d'avantage en ce qui concerne l'efficacité.

14397. **Robays, J., Raguenaud, M. E., Josenando, T. et Boelaert, M., 2008.** Eflornithine is a cost-effective alternative to melarsoprol for the treatment of second-stage human West African trypanosomiasis in Caxito, Angola. [L'éflornithine est une alternative rentable au mélarsoleprol pour le traitement du stade II de la trypanosomose humaine ouest-africaine à Caxito, en Angola.] *Tropical Medicine and International Health*, **13** (2): 265-271.

Institut de Médecine Tropicale, Anvers, Belgique.

Afin de comparer le coût-efficacité de l'éflornithine et du mélarsoleprol dans le traitement de la trypanosomose humaine africaine, nous avons utilisé des données provenant du projet de traitement de Médecins Sans Frontières à Caxito, en Angola pour effectuer une analyse formelle du coût-efficacité. Les points limites calculés étaient: le coût par décès évité; le coût différentiel par vie supplémentaire sauvée; le coût par années de vie perdues (AVP)

évitées; le coût différentiel par AVP évitées. Une analyse de la sensibilité a été effectuée pour tous les paramètres pour lesquels une incertitude existait dans la gamme plausible. Nous avons effectué une analyse incluant le coût des médicaments trypanocides et sans celui-ci. L'efficacité du mélsarsoprol était de 95,6 pour cent et celle de l'éflornithine était de 98,7 pour cent. Le coût par patient était de 504,6 dollars E-U pour le mélsarsoprol et de 552,3 dollars E-U pour l'éflornithine, le coût par vie sauvé était de 527,5 dollars E-U pour le mélsarsoprol et de 559,8 dollars E-U pour l'éflornithine sans le coût des médicaments trypanocides mais il passait à 600,4 dollars E-U et 844,6 dollars E-U par patient sauvé et à 627,6 dollars E-U et 856,1 dollars E-U par vie sauvée lorsque l'on incluait le coût des médicaments trypanocides. Le rapport différentiel du coût-efficacité est de 1 596 dollars E-U par vie supplémentaire sauvée et de 58 dollars E-U par année de vie supplémentaire sauvée dans le scénario de base sans le coût des médicaments trypanocides mais il passe à 8 169 dollars E-U par vie supplémentaire sauvée et 299 dollars E-U par année de vie supplémentaire sauvée si le coût des médicaments trypanocides est inclus. En conclusion, l'éflornithine sauve davantage de vies que le mélsarsoprol mais le mélsarsoprol est légèrement plus rentable. Échanger le mélsarsoprol pour l'éflornithine peut être considéré une option rentable selon les critères de choix de l'OMS.

6. TRYPANOSOMOSE ANIMALE

(a) RELEVÉS ET RÉPARTITION

14398. **Burreson, E. M., 2007.** Hemoflagellates of Oregon marine fishes with the description of new species of *Trypanosoma* and *Trypanoplasma*. [Hémoflagellés des poissons marins de l'Orégon et description d'une nouvelle espèce de *Trypanosoma* et de *Trypanoplasma*.] *Journal of Parasitology*, **93** (6): 1442-1451.

Virginia Institute of Marine Science, College of William and Mary, Gloucester Point, Virginie 23062, E-U. [gene@vims.edu].

Sur les 2 122 poissons marins représentant 36 espèces prélevés dans le nord-est de l'Océan pacifique à proximité de Newport, en Orégon, de 1971 à 1973, 541 (25,5 pour cent) représentant 8 espèces (22,2 pour cent) étaient infectés par des hémoflagellés. Quatre trypanosomes distincts du point de vue morphologique et 3 trypanoplasmes distincts ont été trouvés dans les poissons prélevés au large mais aucun hémoflagellé n'a été observé dans les poissons de l'estuaire de Yaquina Bay. *Trypanosoma pacifica* a été trouvé chez *Parophrys vetulus*, *Citharichthys sordidus* et *Lyopsetta exilis*, et survivait chez 5 autres espèces après une injection intrapéritonéale. *Trypanosoma gargantua* a été trouvé chez *Raja binoculata* et la sangsue *Orientobdella confluens* était capable de transmettre le trypanosome dans des conditions expérimentales. *Trypanosoma khani* n. sp. était présent dans *P. vetulus*, *Eopsetta jordani* et *Microstomus pacificus*. *Trypanosoma murmanense* a été trouvé dans *L. exilis* prélevé à une profondeur de 200 m mais pas dans *L. exilis* prélevé à une profondeur de 80 m. *Trypanoplasma beckeri* parasitait *Scorpaenichthys marmoratus*. *Trypanoplasma bobolsoni* n. sp. a été trouvé dans *E. jordani*, *L. exilis* et *P. vetulus*, et survivait dans deux autres espèces après une injection intrapéritonéale. Un trypanoplasme distinct, mais qui n'a pas reçu de nom, a été trouvé dans *P. vetulus*.

14399. **Jittapalpong, S., Inpankaew, T., Sarataphan, N., Herbreteau, V., Hugot, J. P., Morand, S. et Stich, R. W., 2007.** Molecular detection of divergent trypanosomes among rodents of Thailand. [Détection moléculaire de trypanosomes divergents parmi les rongeurs de Thaïlande.] *Infection, Genetics and Evolution, publication électronique en août.*

Department of Parasitology, Université de Kasetsart, Bangkok, Thaïlande.

Herpetosoma est un sous-genre homogène de plusieurs douzaines d'espèces nommées qui sont souvent décrites comme des parasites de type *T. lewisi* indifférenciables morphologiquement. Ces trypanosomes infectent normalement les rongeurs et utilisent les puces comme vecteurs. Bien que ce sous-genre de trypanosome soit considéré non pathogène pour les hôtes normaux, certains d'entre eux ont été signalés à de rares occasions en association avec la maladie humaine. Récemment, une infection de type *T. lewisi* a été détectée chez un nouveau-né Thaïlandais malade et l'objectif de la présente étude a donc été d'étudier la prévalence des infections à *T. lewisi* parmi différents rongeurs indigènes à la Thaïlande afin d'identifier les sources possibles de cas humains. Du sang a été prélevé chez un total de 276 rongeurs piégés dans des zones urbaines et rurales de trois provinces thaïlandaises entre 2006 et 2007. Ces échantillons ont été traités pour isoler l'ADN et testés avec un essai d'ACP universel pour le genre *Trypanosoma*, suivi par une analyse de la séquence de l'espaceur interne transcrit 1 (ITS-1) pour identifier les infections dans les échantillons positifs. *Herpetosoma* connu en tant que trypanosome de type *T. lewisi* était présent chez les espèces de rongeurs *Rattus* (14,3 pour cent) et *Bandicota* (18,0 pour cent) et des trypanosomes salivaires apparentés étroitement à *T. evansi* ont été détectés chez les espèces *Leopoldamys* (20 pour cent) et *Rattus* (2,0 pour cent). *Herpetosoma* était prévalent parmi les rongeurs associés à la fois avec les habitats humains et sylvatiques tandis que trois des quatre rongeurs testant positifs pour les trypanosomes salivaires provenaient d'un biotope de forêt. Une séquence d'ITS-1 chez *Herpetosoma* amplifiée à partir de l'un de ces échantillons était identique à 97,9 pour cent à celle signalée pour *T. lewisi* dans un rat infecté expérimentalement et identique à 96,4 pour cent à la séquence amplifiée provenant du sang d'un nouveau-né Thaïlandais. Les habitats où les rongeurs ont été piégés affectent significativement l'infection des rongeurs, au moins pour *T. lewisi*, ce qui suggère que le degré d'anthropisation peut influencer la transmission de *Trypanosoma* spp. Ces résultats suggèrent que des espèces ou souches multiples de *Herpetosoma* sont enzootiques à la Thaïlande et que les espèces *Rattus* et *Bandicota* sont des sources possibles d'exposition humaine à ces parasites.

14400. **Konnai, S., Mingala, C. N., Sato, M., Abes, N. S., Venturina, F. A., Gutierrez, C. A., Sano, T., Omata, Y., Cruz, L. C., Onuma, M. et Ohashi, K., 2008.** A survey of abortifacient infectious agents in livestock in Luzon, the Philippines, with emphasis on the situation in a cattle herd with abortion problems. [Étude des agents infectieux abortifs chez le bétail à Luzon, aux Philippines, mettant l'accent sur la situation dans un troupeau de bovins présentant des problèmes d'avortement.] *Acta Tropica*, **105** (3): 269-273.

Department of Disease Control, Graduate School of Veterinary Medicine, Université d'Hokkaido, Sapporo, Hokkaido 060-0818, Japon.

Aux Philippines, une attention insuffisante a été accordée à l'application de mesures de lutte systématiques contre les principaux agents infectieux associés aux avortements chez le bétail. Pour élucider l'épidémiologie des agents infectieux causant des avortements chez le bétail, la prévalence de quatre agents abortifs a été évaluée. Initialement, un total de 96 bovins, dont 17 vaches ayant avorté, a été examiné dans un troupeau à Luzon à la demande du propriétaire de l'exploitation. Six (35,3 pour cent) des 17 vaches ayant avorté se sont avérées sérologiquement positives pour *Neospora caninum* alors que la séroprévalence chez les vaches n'ayant pas avorté était de 15,9 pour cent (10/63). Quatre des six vaches ayant avorté, sérologiquement positives, étaient également positives par RT-ACP pour le virus de la diarrhée virale des bovins (DVB). Deux (12,5 pour cent) des 16 taureaux examinés se sont également avérés infectés avec le virus de la DVB, ce qui suggère un facteur de risque putatif de transmission par le sperme. Sur la base de l'analyse de la séquence, les isolats détectés appartiennent au groupe de virus de la DVB de type 1b. En outre, une enquête épidémiologique sur les agents infectieux abortifs a été effectuée chez diverses espèces de bétail dans des troupeaux situés à Luzon. Sur les 105 échantillons de buffle d'eau prélevés, 4 (3,8 pour cent) étaient positifs pour *N. caninum*, 2 (1,9 pour cent) pour *Toxoplasma gondii* et 2 (1,9 pour cent) pour *Trypanosoma evansi*. La séroprévalence globale de *N. caninum* chez les caprins et les ovins était de 23,6 pour cent (21/89) et de 26,3 pour cent (10/38), respectivement. Le virus de la DVB n'a pas été détecté dans ces troupeaux. Les résultats de cette étude préliminaire indiquent un rapport entre une infection et les avortements chez les bovins et une étude à plus grande échelle est nécessaire pour confirmer ce rapport du point de vue statistique.

14401. **Leppert, L. L., Dufty, A. M., Jr., Stock, S., Oleyar, M. D. et Kaltenecker, G. S., 2008.** Survey of blood parasites in two forest owls, Northern Saw-whet owls and Flammulated owls, of Western North America. [Études des hémoparasites chez deux chouettes de forêt, la Petite nyctale et le Petit-duc nain, dans la partie occidentale de l'Amérique du Nord.] *Journal of Wildlife Diseases*, **44** (2): 475-479.

Université de l'État de Boise, Biology, 1910 University Drive, Boise, Idaho 83725, E-U.

A l'exception d'un petit nombre d'études dans l'est des États-Unis, peu de publications ont porté sur les hémoparasites chez les chouettes. Nous avons étudié les hémoparasites chez 108 Petites nyctales (*Aegolius acadicus*) et 24 Petits-ducs nains (*Otus flammeolus*) dans l'État d'Idaho au cours de la migration automnale en 1999 et en 2000. Nous avons également étudié 15 Petits-ducs nains au cours de la saison de reproduction dans l'État d'Utah à partir de 2000. *Leucocytozoon ziemanni*, *Haemoproteus syrnii*, *Haemoproteus noctuae* et *Trypanosoma avium* ont été identifiés. La présence globale d'une infection était de 53 pour cent (78/147) et pour les espèces combinées, les prévalences des espèces *Haemoproteus*, *Leucocytozoon* et *Trypanosoma* étaient de 20 pour cent, 39 pour cent et 4 pour cent, respectivement. La prévalence globale d'une infection chez les Petites nyctales était de 51 pour cent (55/108), avec des prévalences de 6 pour cent, 47 pour cent et 4 pour cent par genre d'hémoparasite, respectivement. La prévalence globale d'une infection chez les Petits-ducs nains était de 59 pour cent (23/39), avec des prévalences de 56 pour cent, 18 pour cent et 5 pour cent par

genre, respectivement. La présente étude fournit une information de base sur les hématozoaires pour deux espèces de chouette boréale.

14402. **Miruk, A., Hagos, A., Jacob, H. T., Asnake, F. et Basu, A. K., 2008.** Prevalence of bovine trypanosomosis and trypanocidal drug sensitivity studies on *Trypanosoma congolense* in Wolyta and Dawero zones of southern Ethiopia. [Prévalence de la trypanosomose bovine et études sur la sensibilité aux médicaments trypanocides de *T. congolense* dans les zones de Wolyta et de Dawero dans le sud de l'Éthiopie.] *Veterinary Parasitology*, **152** (1-2): 141-147.

Department of Pathology and Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,
Université d'Addis Abeba, P.O. Box 34, Debre Zeit,
Éthiopie.[asokebasu@gmail.com].

Des études transversales ont été effectuées dans des zones avec et sans lutte antiglossinaire de l'État régional des nationalités et populations du sud (SNNPRS) de l'Éthiopie pour déterminer la prévalence de la trypanosomose bovine et des tests de sensibilité aux médicaments ont été faits sur *Trypanosoma congolense* chez des bovins infectés naturellement et des souris infectées expérimentalement. Une prévalence totale des trypanosomes de 4,8 percent (IC de 95 pour cent: 1,8 à 7,5) et de 20,4 pour cent (IC de 95 pour cent CI: 14 à 26,8) enregistrée dans la zone d'étude avec lutte antiglossinaire du district d'Humbo et dans la zone sans lutte antiglossinaire du district de Mareka, respectivement, a indiqué une différence significative du point de vue statistique entre les deux zones ($P < 0,001$). La valeur moyenne de l'hématocrite pour Humbo et pour Mareka était de 26,2 (IC de 95 pour cent: 25,7 à 26,7) et de 22,7 (IC de 95 pour cent: 22,1 à 23,3), respectivement, et était également significative du point de vue statistique ($P < 0,001$). L'activité prophylactique du chlorure d'isométramidium a été observée dans la zone d'Humbo sur neuf bovins zébus infectés dans la nature. Des infections aiguës ont été enregistrées dans 66,7 pour cent des cas (6/9) en moins de 5 semaines. Un essai qualitatif sur des souris a été effectué sur deux isolats de *T. congolense* obtenus à partir des cas aigus avec des gammes de doses d'ISMM et de diacéturate de diminazène (DA). Par la suite, les souris ont été suivies pour détecter toute infection de rechute. L'ISMM à des doses de 0,5 à 4 mg/kg poids vif et le DA à des doses de 3,5 à 28 mg/kg de poids vif échouaient complètement à guérir les infections à *T. congolense* chez toutes les souris. Un essai quantitatif sur les souris a été effectué avec quatre isolats de *T. congolense* obtenus de la zone de Mareka. Les quatre isolats ont été regroupés en deux groupes (Groupe 1 et Groupe 2) pour l'essai quantitatif sur les souris. Les isolats regroupés ont été testés avec les mêmes médicaments trypanocides et gammes de doses que pour l'essai qualitatif sur les souris. La dose curative minimum d'ISMM qui débarrassait les souris de *T. congolense* était de 4 et de 2mg/kg de poids vif pour le Groupe 1 et le Groupe 2, respectivement, alors que la dose curative minimum de DA était de 28 et 14 mg/kg de poids vif dans le Groupe 1 et le Groupe 2, respectivement. Bien que des populations clonées n'aient pas été utilisées pour prouver si la résistance observée se situait au niveau individuel ou non, les résultats indiquent qu'il existe une résistance à la fois à l'ISMM et au DA, ce qui représente un échec du «couple curatif».

14403. **Pinchbeck, G. L., Morrison, L. J., Tait, A., Langford, J., Meehan, L., Jallow, S., Jallow, J., Jallow, A. et Christley, R. M., 2008.** Trypanosomosis in The Gambia: prevalence in working horses and donkeys detected by whole genome amplification and PCR, and evidence for interactions between trypanosome species. [Trypanosomose en Gambie: prévalence chez les chevaux et les ânes de trait détectée par une amplification de l'ensemble du génome et une ACP et indication d'interactions entre les espèces de trypanosomes.] *BMC Veterinary Research*, 4: 7.

Faculty of Veterinary Science, Université de Liverpool, Leahurst, Neston, CH64 7TE, R-U. [ginap@liv.ac.uk]

La Gambie a une population croissante d'*Equidae* utilisée principalement pour l'agriculture et le transport. Un examen des cas au Gambian Horse and Donkey Trust (GHDT) a indiqué qu'une raison fréquente de visite est une condition médicale mal définie souvent attribuée à une trypanosomose. Il existe peu de rapports décrivant la prévalence ou la gamme de symptômes cliniques associés à une infection avec différentes espèces de trypanosomes chez les chevaux et les ânes mais, étant donné l'importance de ces animaux, le rôle de la trypanosomose nécessite une étude. Au total, 241 animaux de la Central River Division en Gambie (183 chevaux et 58 ânes) ont fait l'objet d'un dépistage au moyen de l'amplification de l'ensemble du génome suivie par une identification de l'espèce de trypanosomes au moyen de l'amplification en chaîne par la polymérase (ACP). Les résultats ont indiqué une prévalence globale des trypanosomes de 91 pour cent; avec un taux d'infection de 31 pour cent pour *Trypanosoma congolense*, de 87 pour cent pour *Trypanosoma vivax* et de 18 pour cent pour *Trypanosoma brucei* sp. Des espèces multiples étaient présentes dans 43 pour cent des infections. La microscopie avait une bonne spécificité (100 pour cent) et une valeur prédictive positive (100 pour cent) pour la détection des trypanosomes mais la sensibilité (20 pour cent) et la valeur prédictive négative (10,5 pour cent) étaient faibles par rapport au diagnostic basé sur une ACP. Une infection à *T. congolense* avait l'effet négatif le plus important sur l'hématocrite, tandis qu'une infection à *T. brucei* sp avait également un effet négatif, bien que moindre, sur l'hématocrite. En outre, les cas testant positifs par microscopie étaient associés à un hématocrite significativement plus faible. Toutefois, une infection concurrente avec *T. vivax* semblait avoir moins d'effet sur l'hématocrite par rapport aux animaux infectés avec *T. congolense* seulement. En conclusion, la prévalence de la trypanosomose était élevée à la fois chez les chevaux et chez les ânes. Une infection à *T. congolense* semblait avoir la signification clinique la plus importante alors qu'une infection à *T. vivax* peut avoir une signification clinique limitée dans cette population. En effet, il y a une indication qu'une co-infection à *T. vivax* améliore la pathologie causée par *T. congolense*. Une amplification de l'ensemble du génome et une ACP permettaient une analyse plus approfondie des infections sur le terrain, détectaient des infections en dessous du seuil de la microscopie et fournissaient des indications sur les interactions entre les espèces de parasites qui seraient restées non détectées autrement. L'étude soulève des questions importantes sur l'épidémiologie d'une infection trypanosomienne par rapport à la maladie qui nécessitent une analyse longitudinale complète.

14404. **Stenberg, P. L. et Bowerman, W. J., 2008.** Hemoparasites in Oregon Spotted Frogs (*Rana pretiosa*) from Central Oregon, USA. [Hémoparasites chez les grenouilles *Rana pretiosa* dans le centre de l'Orégon, aux États-Unis.] *Journal of Wildlife Diseases*, **44** (2): 464-468.

Sunriver Nature Center & Observatory, Box 3533, Sunriver, Oregon 97707, E-U.

Entre 2001 et 2003, nous avons dépisté les hémoparasites dans des frottis de 156 *Rana pretiosa* provenant de trois populations dans le centre de l'Orégon. Une espèce de *Lankesterella* et une espèce de *Trypanosoma* ont été détectées chez 31 pour cent et 35 pour cent des grenouilles, respectivement. La charge de parasites était généralement légère, avec des sporozoïtes de *Lankesterella* dans 1 à 2 pour cent des érythrocytes, et des trypanosomes extracellulaires ont été observés à des taux d'un parasite par 200 champs de vision à un grossissement d'1 000ème. Peu de travaux ont été publiés sur les hémoparasites des ranidés dans la partie occidentale des États-Unis au cours des 30 dernières années. A cause de la division taxonomique récente du complexe de *Rana pretiosa*, il est possible que le présent rapport d'hémoparasites pour *R. pretiosa sensu stricto* soit le premier publié. Les deux parasites signalés ici différaient en ce qui concerne les caractéristiques morphologiques et les comparaisons morphométriques des descriptions précédentes d'hémoparasites anures. Il reste beaucoup à faire pour élucider la taxonomie des hémoparasites parmi les ranidés de l'ouest des États-Unis et pour déterminer la pertinence écologique de ces parasites; les deux tâches sont des étapes importantes pour comprendre et gérer ces espèces sensibles, menacées apparentées.

(b) PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

[Voir aussi 31: 14400]

14405. **Nurulaini, R., Jamnah, O., Adnan, M., Zaini, C. M., Khadijah, S., Rafiah, A. et Chandrawathani, P., 2007.** Mortality of domesticated java deer attributed to Surra. [Mortalité de cerfs de Java domestiqués attribuée au surra.] *Tropical Biomedicine*, **24** (2): 67-70.

Veterinary Research Institute, 59, Jalan Sultan Azlan Shah, 3400, Ipoh, Perak, Java.

La présente communication signale une flambée de trypanosomose due à *Trypanosoma evansi* chez des cerfs de Java (*Cervus timorensis*) dans une exploitation gouvernementale de cerfs à Lenggong, Perak. Dix-sept biches ont été trouvées mortes au cours d'une semaine. Des symptômes de poil terne, d'inappétence, d'anémie, d'anorexie, de détresse respiratoire et de décubitus ont été observés avant le décès des cerfs de Java infectés. Outre la trypanosomose, d'autres infections parasitaires telles que la theilériose, l'helminthiase et une infection ectoparasitaire ont également été notées. Les résultats de l'autopsie indiquaient une anémie généralisée chez la plupart des animaux avec des cas isolés de jaunisse. Il n'y avait pas de résultat significatif en ce qui concerne les études bactériologiques et virales.

14406. **Osorio, A. L., Madruga, C. R., Desquesnes, M., Soares, C. O., Ribeiro, L. R. et Costa, S. C., 2008.** *Trypanosoma (Duttonella) vivax*: its biology, epidemiology, pathogenesis, and introduction in the New World - a review. [*T. (Duttonella) vivax*: biologie, épidémiologie, pathogénèse et introduction dans le Nouveau monde – un examen.] *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, **103** (1): 1-13.

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, 79070-900, Brésil.

La biologie, l'épidémiologie, la pathogénèse, les techniques de diagnostic et l'historique de l'introduction de *Trypanosoma (Duttonella) vivax* dans le Nouveau Monde sont examinés. Les deux principales réactions immunologiques des animaux infectés par des trypanosomes, la production d'anticorps et l'immunodépression, sont discutées dans le contexte de la façon dont ces réponses jouent un rôle dans la tolérance ou la sensibilité à la maladie. L'isolement et la purification de *T. vivax* sont discutés brièvement. Les signalisations récentes de trypanosomose bovine diagnostiquée chez des bovins dans des exploitations situées dans la région du Pantanal dans les États du Mato Grosso do Sul et du Mato Grosso, au Brésil, sont également discutées.

(c) TRYPANOTOLÉRANCE

[Voir également **31**: 14416]

14407. **Courtin, D., Berthier, D., Thevenon, S., Dayo, G. K., Garcia, A. et Bucheton, B., 2008.** Host genetics in African trypanosomiasis. [Génétique des hôtes dans la trypanosomose africaine.] *Infection, Genetics and Evolution*, **8** (3): 229-238.

Radboud University Medical Center, Medical Parasitology, PO Box 9101, 6500 HB Nijmegen, Pays-Bas.

En Afrique, le parasite protozoaire du genre *Trypanosoma* cause la trypanosomose animale africaine (TAA) et la trypanosomose humaine africaine (THA). Ces maladies sont responsables d'une mortalité et de pertes économiques considérables et, jusqu'à présent, les médicaments couramment utilisés ont souvent été très toxiques et onéreux, sans aucun vaccin disponible. Une gamme de tableaux cliniques, allant de symptômes chroniques à des symptômes aigus, est observée à la fois dans la TAA et la THA. L'hôte, le parasite et des facteurs environnementaux sont probablement impliqués dans cette variabilité clinique. Dans la TAA, certains bovins d'Afrique de l'Ouest (N'Dama, *Bos taurus*) ont la capacité de mieux contrôler le développement de la maladie (et de rester, par conséquent, productifs) que d'autres races taurines (Zébu, *Bos indicus*). Ce phénomène est appelé trypanotolérance et semble avoir des composantes génétiques majeures. Chez les humains, une tolérance/résistance à la maladie est suspectée mais nécessite toutefois une confirmation. Le présent examen se concentre sur les progrès récents effectués dans le domaine de la génétique des hôtes dans la trypanosomose africaine chez les animaux (souris et bovins) et les humains. Les perspectives pour la mise au point de nouvelles stratégies de lutte et leurs applications ainsi qu'une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie sont discutées.

(d) TRAITEMENT

[Voir 31: 14402]

7. TRYPANOSOMOSE EXPÉRIMENTALE

(a) DIAGNOSTIC

[Voir également 31: 14381, 14383, 14399, 14400]

14408. **Taylor, T. K., Boyle, D. B. et Bingham, J., 2008.** Development of a TaqMan PCR assay for the detection of *Trypanosoma evansi*, the agent of surra. [Mise au point d'un test d'ACP TaqMan pour détecter *T. evansi*, l'agent du surra.] *Veterinary Parasitology*, **153** (3-4): 255-264.

CSIRO Livestock Industries, Australian Animal Health Laboratory, Private Bag 24, Geelong, Victoria 3220, Australie.

Un test d'ACP TaqMan a été mis au point pour détecter *Trypanosoma evansi*. Le test prend pour cible la région de l'espaceur interne transcrit (ITS-1) de l'ARNr. La région de l'ITS-1 de onze souches de *T. evansi* provenant de régions géographiques largement séparées a été séquencée et les alignements comparés. Des amorces et des sondes pour le test ont été conçues à partir des données de ces séquences. Le test a été testé sur du sang de rats infectés et s'est avéré sensible, détectant moins d'un équivalent génomique de *T. evansi*. Le test a été testé contre 10 espèces différentes de trypanosomes trouvées chez des animaux indigènes en Australie et ne détectait aucune de ces espèces de trypanosome. Des expériences de décours temporel au moyen de rats infectés avec *T. evansi* ont été effectuées pour comparer le test TaqMan avec le test de centrifugation de l'hématocrite (HCT) et le test d'inoculation des souris (MI). Le test était plus sensible que le test HCT mais pas aussi sensible que le test MI. Le test TaqMan a la capacité de détecter rapidement *T. evansi* et de déterminer le nombre d'organismes présents dans un échantillon de sang provenant d'un animal infecté. C'est la première fois qu'un test TaqMan a été mis au point pour la détection de *T. evansi*.

(b) PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

[See also 31: 14342, 14349, 14356, 14388, 14496]

14409. **Barkhuizen, M., Magez, S., Atkinson, R. A. et Brombacher, F., 2007.** Interleukin-12p70-dependent interferon- gamma production is crucial for resistance in African trypanosomiasis. [La production d'interféron gamma dépendant de l'interleukine 12p70 est essentielle pour une résistance dans la trypanosomose africaine.] *Journal of Infectious Diseases*, **196** (8): 1253-1260.

Division of Immunology, Institute of Infectious Diseases and Molecular Medicine, Faculty of Health Sciences, Université du Cap, le Cap, Afrique du Sud. [fbrombac@uctgsh1.uct.ac.za].

La trypanosomose africaine englobe des maladies causées par des trypanosomes pathogènes, infectant à la fois les humains et les animaux. Dans le présent article, nous avons disséqué le rôle possible des membres de la famille de l'interleukine (IL)-12 au cours d'une infection à *Trypanosoma brucei brucei* et à *Trypanosoma evansi* chez les souris. Les souris IL-12p35(-/-), IL-12p40(-/-), et IL-12p35(-/-)/p40(-/-) étaient sensibles aux deux pathogènes, comme le démontrait la mortalité accrue chez ces souris par rapport aux souris de type sauvage C57BL/6. Les différentes souches de souris IL-12p70(-/-) présentaient une cinétique de mortalité similaire, ce qui suggère qu'IL-12p70/- mais pas l'homodimère d'IL-12p80 ou d'IL-23/- joue un rôle essentiel dans la survie. Bien que les niveaux d'immunoglobuline (Ig) M et d'IgG2a dans le plasma soient similaires chez les souris sans IL-12 et les souris de type sauvage, la production d'interféron (IFN) gamma, en particulier au début de l'infection, était gravement détériorée dans toutes les souches de souris IL-12p70(-/-), ce qui démontre un mécanisme de production d'interféron gamma dépendant d'IL-12p70. Comme les souris sans récepteur d'interféron gamma (IFN-gamma R(-/-)) étaient également très sensibles aux deux espèces de *Trypanosoma*, la production d'IFN gamma dépendant d'IL-12p70 semble être le mécanisme important impliqué dans la résistance aux deux pathogènes.

14410. **Bosschaerts, T., Guilliams, M., Noel, W., Herin, M., Burk, R. F., Hill, K. E., Brys, L., Raes, G., Ghassabeh, G. H., De Baetselier, P. et Beschin, A., 2008.** Alternatively activated myeloid cells limit pathogenicity associated with African Trypanosomiasis through the IL-10 inducible gene selenoprotein P. [Les cellules myéloïdes activées de façon alternée limitent la pathogénicité associée à la trypanosomose africaine par le biais du gène codant la sélénoprotéine P inductible par IL-10.] *Journal of Immunology*, **180** (9): 6168-6175.

Département d'Interactions moléculaires et cellulaires et Laboratoire d'Immunologie cellulaire et moléculaire, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Laboratoire sur les cellules et les tissus, Unité de Recherche en Physiologie Moléculaire, Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix, Namur, Belgique, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN 37232, E-U. [abeschin@vub.ac.be].

Une inflammation incontrôlée est une cause majeure de la détérioration ou de la pathogénicité des tissus résultant fréquemment en un décès de l'hôte infecté avec des trypanosomes africains. Par conséquent, comparer la réponse immunitaire des hôtes qui développent différents degrés de gravité de la maladie représente une approche prometteuse pour découvrir les processus qui contribuent à la maîtrise de la trypanosomose. On sait que la limitation de la pathogénicité nécessite une transition dans l'évolution de l'infection, d'une réaction dépendant de l'IFN gamma résultant en un développement de cellules myéloïdes activées de façon classique (M1) à une réaction d'équilibrage dépendant de l'IL-10 associée à des cellules myéloïdes activées de façon alternée (M2). Ici, les mécanismes et les effecteurs en aval par lesquels les M2 contribuent à affaiblir la pathogénicité et la sensibilité associées à la trypanosomose africaine ont été étudiés. L'analyse de l'expression des gènes chez des souris à IL-10 désactivé et chez des souris de type sauvage, qui sont respectivement sensibles et relativement résistantes à une infection à *Trypanosoma congolense*, a révélé un nombre de gènes inductibles par IL-10 exprimés par les M2, y compris Sepp1 codant la sélénoprotéine

P. Les analyses fonctionnelles confirment que la sélénoprotéine P contribue à limiter la gravité de la maladie par le biais d'une activité antioxydante. En effet, les souris chez lesquelles Sepp1 était désactivé mais pas les souris Sepp1(Delta)(240-361) conservant le motif antioxydant mais sans le domaine de sélénoprotéine P du transporteur de sélénium, présentaient une détérioration accrue des tissus qui, associée à la production accrue d'espèces d'oxygène réactives et à une apoptose accrue dans les cellules immunitaires du foie, réduisaient la capacité des cellules myéloïdes à éliminer le parasite et diminuaient la survie. Ces données valident les molécules associées aux M2 comme fonctionnant pour réduire l'impact d'une infection parasitaire sur l'hôte.

14411. **Engstler, M., Pfohl, T., Herminghaus, S., Boshart, M., Wiegertjes, G., Heddergott, N. et Overath, P., 2007.** Hydrodynamic flow-mediated protein sorting on the cell surface of trypanosomes. [Tri des protéines facilité par l'écoulement hydrodynamique sur la surface des cellules de trypanosomes.] *Cell*, **131** (3): 505-515.

Institut für Mikrobiologie und Genetik, Technische Universität Darmstadt, Schnittspahnstrasse 10, 64287, Darmstadt, Allemagne. [engstler@bio.tu-darmstadt.de].

Le parasite unicellulaire *Trypanosoma brucei* élimine rapidement l'immunoglobuline (Ig) de son hôte de la surface de ses cellules qui est dominée par un seul type de glycoprotéine variable de surface ancrée dans le glycosylphosphatidylinositol. Nous avons déterminé le mécanisme de l'élimination des anticorps et trouvé que les complexes immuns Ig-VSG sont déplacés passivement vers le pôle postérieur de la cellule où ils font l'objet d'une endocytose. Le déplacement vers l'arrière des complexes immuns nécessite une motilité cellulaire vers l'avant mais est indépendant de l'endocytose et de la fonction de l'actine. Nous suggérons que l'écoulement hydrodynamique agissant sur les trypanosomes nageant cause un déplacement directionnel des complexes immuns Ig-VSG sur le plan de la membrane du plasma, c'est-à-dire que les immunoglobulines liées à la fonction des VSG fonctionnent en tant que voiles moléculaires. Le tri des protéines par des forces hydrodynamiques aide à protéger les trypanosomes de la destruction immunitaire facilitée par le complément en milieu de culture et peut-être chez les mammifères infectés mais peut également avoir une pertinence fonctionnelle à la surface d'autres types de cellules tels que les cellules épithéliales tapissant les vaisseaux sanguins.

14412. **Guirnalda, P., Murphy, N. B., Nolan, D. et Black, S. J., 2007.** Anti-*Trypanosoma brucei* activity in Cape buffalo serum during the cryptic phase of parasitemia is mediated by antibodies. [L'activité contre *T. brucei* dans le sérum de buffles du Cap au cours de la phase cryptique de la parasitémie est facilitée par les anticorps.] *International Journal of Parasitology*, **37** (12): 1391-1399.

Department of Veterinary and Animal Sciences, Université de Massachusetts, Amherst, MA 01003, E-U.

Les buffles du Cap sont des hôtes réservoirs de trypanosomes africains. Ils suppriment rapidement la croissance de la population d'hétoprotzoaires extracellulaires très variables du

point de vue antigénique et maintiennent par la suite une infection cryptique. Nous utilisons ici des cultures *in vitro* de trypanosomes clonés avec du sang de buffle du Cap au cours d'une infection cryptique ainsi que de trypanosomes apparentés et non apparentés pour identifier les composants contre les trypanosomes présentes dans le sérum au cours de la phase cryptique de l'infection. L'IgM et l'IgG spécifiques au clone de trypanosome dépendant du complément étaient formées après l'apparition des trypanosomes cibles au cours de l'infection cryptique. Le sérum prélevé vers la fin de la phase cryptique de l'infection contenait une IgG inhibant la croissance indépendante du complément dont l'activité variait entre les trypanosomes cibles. L'élimination dans le sérum de l'IgG liant la protéine A/G restaurait sa capacité à appuyer la croissance des trypanosomes *in vitro*. L'IgG inhibant la croissance réagissait avec la glycoprotéine variable de surface des parasites qui étaient les plus affectés par elle et réagissait avec les antigènes communs des trypanosomes, notamment les glycoprotéines liant la lectine de la tomate limitée à l'endosome (antigènes LT). L'inclusion d'antigènes LT purifiés dans le milieu de culture n'affectait pas l'activité d'inhibition de la croissance des trypanosomes du sérum immun du buffle du Cap. En outre, l'IgG de lapin hyperimmun contre les antigènes LT présentait peu ou pas de liaison avec les trypanosomes intacts et n'affectait pas la croissance des trypanosomes *in vitro* bien qu'elle réagisse fortement avec les antigènes LT et les endosomes des trypanosomes. Nous concluons que les anticorps, en particulier les anticorps spécifiques aux clones (putativement spécifiques aux VSG) sont responsables de l'activité antitrypanosomienne du sérum au cours de la phase cryptique de l'infection, ce qui est compatible avec un rôle dominant dans la maîtrise du parasite chez le buffle du Cap.

14413. **Holzmueller, P., Biron, D. G., Courtois, P., Koffi, M., Bras-Goncalves, R., Daulouede, S., Solano, P., Cuny, G., Vincendeau, P. et Jamonneau, V., 2008.** Virulence and pathogenicity patterns of *Trypanosoma brucei gambiense* field isolates in experimentally infected mouse: differences in host immune response modulation by secretome and proteomics. [Types de virulence et de pathogénicité d'isolats de terrain de *T. b. gambiense* chez des souris infectées expérimentalement: différences de la modulation de la réaction immunitaire de l'hôte par le sécrétome et la protéomique.] *Microbes and Infection*, **10** (1): 79-86.

CIRAD, UMR 17 Trypanosomes, TA A-17/G, Campus International de
Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France.
[philippe.holzmueller@cirad.fr].

La trypanosomose humaine africaine est caractérisée par une diversité clinique importante. Bien que les souches de terrain de *Trypanosoma brucei gambiense* isolées chez des patients dans le même foyer ne présentent pas de variabilité génétique apparente, elles présentaient de nettes différences en termes de virulence (capacité de se multiplier à l'intérieur de l'hôte) et de pathogénicité (capacité d'entraîner une mortalité) dans des infections murines expérimentales. Deux souches présentant des propriétés de pathogénicité et de virulence opposées chez la souris ont fait l'objet d'études ultérieures par le biais de leurs interactions hôte-parasite. *In vitro*, les formes sanguines du parasite ou les facteurs solubles (ou sécrétome) des deux souches induisaient une arginase des macrophages en tant que fonction de leur virulence. L'expression de l'arginase, une caractéristique de la voie d'activation alternative des macrophages, favorise le développement des formes sanguines

des trypanosomes. En outre, une étude protéomique comparative des secrétomes des souches de trypanosomes a indiqué à la fois une expression différentielle des molécules communes et l'existence de molécules spécifiques à la souche. Cela a mis en évidence l'implication potentielle de l'expression différentielle du même génome dans les propriétés infectieuses diverses des trypanosomes.

14414. **Katzenback, B. A., Plouffe, D. A., Haddad, G. et Belosevic, M., 2008.** Administration of recombinant parasite beta-tubulin to goldfish (*Carassius auratus* L.) confers partial protection against challenge infection with *Trypanosoma danilewskyi* Laveran and Mesnil, 1904. [L'administration d'une bêta-tubuline recombinante du parasite à des poissons rouges (*C. auratus* L.) confère une protection partielle contre l'exposition à une infection à *T. danilewskui* Laveran et Mesnil, 1904.] *Veterinary Parasitology*, **151** (1): 36-45.

Department of Biological Sciences, Université d'Alberta, Edmonton, AB, Canada.

Il a été signalé que l'infection des carpes et autres cyprinidés avec *Trypanosoma danilewskyi* cause une morbidité et une mortalité significative en aquaculture. La tubuline est une composante des produits d'excrétion/secrétion du parasite reconnue par les anticorps présents dans le sérum des hôtes guéris. Pour évaluer le rôle de la tubuline du parasite dans l'induction d'une réaction immunitaire de protection chez le poisson rouge, une beta-tubuline recombinante de *T. danilewskyi* a été produite chez *Escherichia coli* et utilisée pour immuniser les poissons rouges contre une exposition à des parasites vivants. L'IgG contre la tubuline recombinante de lapin purifiée par affinité se liait à la fois aux structures internes et externes des trypanosomes et lorsqu'on l'ajoutait aux cultures de parasites, elle causait une inhibition de leur croissance *in vitro* en fonction de la dose. L'immunisation des poissons rouges i.p. soit avec 40 µg, soit avec 80 µg de beta-tubuline sans endotoxine+adjuvant complet de Freund (FCA) causait une réduction significative de la parasitémie au cours de la phase d'établissement de l'infection (jours 3 et 7) et accroissait le temps nécessaire pour atteindre le nombre moyen maximum de parasites par rapport à des poissons témoins non immunisés injectés avec un placebo. Le sérum des poissons immunisés contenait des anticorps qui reconnaissaient les trypanosomes tel que déterminé par une microscopie confocale à immunofluorescence et par les anticorps spécifiques qui reconnaissaient la tubuline recombinante tels que mesurés par ELISA. Par conséquent, l'immunisation de poissons rouges avec la beta-tubuline recombinante du parasite conférait une protection partielle facilitée par les anticorps contre une infection avec des trypanosomes vivants. Il s'agit de la première signalisation que la tubuline du parasite est immunogène chez des vertébrés poïkilothermes.

14415. **Koudande, O. D., Thomson, P. C., Bovenhuis, H., Iraqi, F., Gibson, J. P. et van Arendonk, J. A., 2008.** Biphasic survival analysis of trypanotolerance QTL in mice. [Analyse biphasique de la survie des loci quantitatifs de la trypanotolérance chez les souris.] *Heredity*, **100** (4): 407-414.

Institut National des Recherches Agricoles du Bénin, Cotonou, Bénin.
[dkoud2002@yahoo.fr].

Une expérience d'introgression assistée par marqueur a été effectuée pour transférer les loci quantitatifs de la trypanotolérance d'une souche de souris donneuse, C57BL/6, à une souche de souris receveuse, A/J. L'objectif était d'évaluer l'effet de trois régions chromosomiques identifiées auparavant sur les chromosomes 1 (MMU1), 5 (MMU5) et 17 (MMU17) de la souris dans des contextes génétiques différents sur le modèle de survie suite à une infection avec *Trypanosoma congolense*. Une analyse préliminaire des données a révélé un modèle biphasique de la période jusqu'à la mort, avec des phases de mortalité précoce et tardive très distinctes. Dans la présente communication, nous présentons des méthodes d'analyse de la survie qui expliquent le modèle biphasique de la mortalité et les résultats d'une nouvelle analyse des données de l'expérience d'introgression assistée par marqueur. L'analyse avec un modèle de mélange de Weibull a confirmé le modèle biphasique de la période jusqu'à la mort. La phase de mortalité, une variable non observée, semble être un facteur important influençant la durée de la survie et est modélisée sous forme de variable à résultat binaire au moyen d'une analyse de régression logistique. L'explication de ce modèle biphasique dans l'analyse révèle qu'un effet du sexe observé précédemment sur la survie moyenne est plutôt un effet sur la proportion de souris dans les deux phases de mortalité. Les allèles des loci quantitatifs de la souche donneuse C57BL/6 sur MMU1 et MMU17 agissent principalement au cours de la phase tardive de mortalité alors que l'allèle des loci quantitatifs de la souche receveuse A/J sur MMU17 agit principalement au cours de la phase précoce de la mortalité. A partir de cette étude, nous avons trouvé des indications claires d'un modèle biphasique de survie et fourni des modèles pour son analyse. Ces modèles peuvent être utilisés également lors de l'étude des mécanismes de défense contre d'autres pathogènes. Finalement, ces approches fournissent une information supplémentaire sur la nature des actions des gènes.

14416. **Laha, R. et Sasmal, N. K., 2008.** Characterization of immunogenic proteins of *Trypanosoma evansi* isolated from three different Indian hosts using hyperimmune sera and immune sera. [Caractérisation des protéines immunogènes de *T. evansi* isolées à partir de trois hôtes indiens différents au moyen de sérums hyperimmuns et immuns.] *Research in Veterinary Science*, **Publication électronique, mars.**

Indian Veterinary Research Institute, Eastern Regional Station, 37, Belgachia Road, Kolkata 700 037, West Bengal, Inde.

L'analyse du transfert de type western pour identifier les protéines immunogènes dans des antigènes (Ag) du lysat de la cellule entière (WCL) préparés à partir de *Trypanosoma evansi* provenant de buffle, de cheval et de bovin en utilisant des sérums hyperimmuns (SHI) a indiqué 11 protéines immunogènes et les sérums immuns (SI) de cheval infectés naturellement avec *T. evansi* détectaient 19 protéines immunogènes. Les SHI et les SI de cheval reconnaissaient cinq protéines immunogènes courantes avec une gamme de masse moléculaire relative de 61-64, 44-47, 33-34, 25-26 et 14-16 kilo Dalton (kDa). Les SHI augmentaient contre les antigènes de WCL de *T. evansi* provenant de buffle et les sérums immuns de cheval présentaient une réaction croisée avec les antigènes de WCL de *T. evansi* provenant d'hôtes différents. Nous pouvons conclure que, par rapport au SHI, le SI de cheval pouvait détecter un plus grand nombre de protéines immunogènes et cinq protéines immunogènes dans les antigènes de WCL de *T. evansi* provenant d'hôtes différents.

L'indication d'une réactivité plus élevée du SI par rapport au SHI contre *T. evansi* est signalée pour la première fois.

14417. **Lemos, K. R., Marques, L. C., Deaquino, L. P., Alessi, A. C. et Machado, R. Z., 2007.** Immunohistochemical characterization of mononuclear cells and MHC II expression in the brain of horses with experimental chronic *Trypanosoma evansi* infection. [Caractérisation immunohistochimique des cellules mononucléaires et expression de MHC II dans le cerveau de chevaux présentant une infection expérimentale chronique à *T. evansi*.] *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, **16** (4): 186-192.

Departamento de Medicina Veterinária, Centro Politécnico, UNICENTRO. Rua Simeao Camargo Varela de Sa, 03, Guarapuava, PR, 85040-080, Brésil. [krlemos@yahoo.com.br].

Une étude histochimique et immunohistochimique a été effectuée pour évaluer les mécanismes de la réaction immunitaire chez des chevaux infectés expérimentalement avec *Trypanosoma evansi*. Pour ce faire, la souche histochimique HE et la méthode de la peroxidase de la biotine d'avidine ont été utilisées. Pour déterminer la présence et l'immunoréactivité des cellules immunitaires nous avons utilisé des anticorps au complexe II d'histocompatibilité majeur. Le phénotype de l'infiltration cellulaire a été caractérisé avec l'aide d'un anticorps contre CD3 pour les lymphocytes T et par des anticorps contre BLA 36 pour les lymphocytes B. Les macrophages ont été marqués avec un anticorps contre l'antigène myéloïde/histocytes (clone Mac387). Les lésions du SNC des chevaux infectés expérimentalement consistaient en une encéphalomyélite et méningomyélite non purulente largement répandues. La gravité des lésions variat dans différentes parties du système nerveux, ce qui reflète une répartition irrégulière des modifications vasculaires inflammatoires. Les manchons périvasculaires lymphoïdes et les infiltrations méningées étaient principalement composés de cellules T et B. Le parasite, *T. evansi*, n'a pas été identifié dans les tissus de ces chevaux.

14418. **Mansfield, J. M. et Paulnock, D. M., 2008.** Genetic manipulation of African trypanosomes as a tool to dissect the immunobiology of infection. [Manipulation génétique des trypanosomes africains en tant qu'outil pour disséquer l'immunobiologie de l'infection.] *Parasite Immunology*, **30** (4): 245-253.

Department of Bacteriology, Université de Wisconsin-Madison, Madison, WI 53706, E-U. [mansfield@bact.wisc.edu].

Le revêtement en glycoprotéines variables de surface (VSG) des trypanosomes africains présente des fonctions immunobiologiques distinctes de son rôle prédominant en tant qu'antigène variable de surface. Afin d'aborder les questions relatives aux effets de dérobaude au système immunitaire des revêtements variants des VSG et les effets activant le système immunitaire inné des substituants des VSG libérées, plusieurs groupes ont modifié génétiquement la capacité des trypanosomes à exprimer ou libérer des VSG au cours de l'infection de l'hôte mammifère. Le rôle des revêtements mosaïques de surface exprimés par les variantes des VSG (double expression de VSG) pour échapper à une détection

immunitaire précoce et celui des substituants de l'ancre de glycosylphosphatidylinositol (GPI) des VSG dans la régulation de l'immunité de l'hôte ont été révélés, respectivement, par une co-expression stable d'un gène de VSH exogène chez les trypanosomes exprimant un gène de VSG endogène, et en désactivant le locus génétique de la phospholipase C de GPI qui libère les VSG de la membrane. Les deux approches à une modification génétique des trypanosomes africains ont suggéré des effets immunobiologiques intéressants et inattendus associés aux molécules du revêtement de surface.

14419. **Masocha, W., Rottenberg, M. E. et Kristensson, K., 2007.** Migration of African trypanosomes across the blood-brain barrier. [Migration des trypanosomes africains à travers la barrière hémato-méningée.] *Physiology and Behavior*, **92** (1-2): 110-114.

Karolinska Institutet, Department of Neuroscience, S-171 77 Stockholm, Suède.

Les sous-espèces du parasite extracellulaire, *Trypanosoma brucei*, transmis par les glossines en Afrique subsaharienne, causent la maladie du sommeil chez les humains. Dans les modèles expérimentaux de rongeurs, le parasite peut à un certain stade de la maladie traverser la barrière hémato-méningée à travers ou entre les cellules endothéliales et les membranes basales des vaisseaux. La composition en laminine des membranes basales détermine si elles permettent ou non la pénétration par les parasites. Une cytokine, l'interféron gamma, joue un rôle important dans la régulation de la circulation des trypanosomes dans le cerveau. Les stratégies de traitement visent à mettre au point des médicaments qui puissent empêcher la pénétration des trypanosomes dans le cerveau et/ou qui puissent éliminer les trypanosomes une fois qu'ils se trouvent dans le parenchyme du cerveau mais qui soient moins toxiques que les médicaments utilisés actuellement.

14420. **Ngure, R. M., Eckersall, P. D., Jennings, F. W., Mburu, J., Burke, J., Mungatana, N. et Murray, M., 2008.** Acute phase response in mice experimentally infected with *Trypanosoma congolense*: a molecular gauge of parasite-host interaction. [La réaction de phase aiguë des souris infectées expérimentalement avec *T. congolense*: une jauge moléculaire de l'interaction parasite-hôte.] *Veterinary Parasitology*, **151** (1): 14-20.

Department of Veterinary Clinical Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Glasgow, Glasgow, R-U.

Les souris infectées avec *Trypanosoma congolense* développaient une anémie grave une semaine après l'infection, qui persistait jusqu'au traitement avec de l'acéturate de diminazène quand l'hématocrite retrouvait ses niveaux d'avant l'infection. Cela était accompagné par un net accroissement des niveaux de protéines de phase aiguë dans le plasma, de la composante de l'amyloïde P dans le sérum (SAP) et de l'haptoglobine (Hp). Les pics initiaux d'Hp et de SAP étaient atteints 7 et 12 jours après l'infection, respectivement. Par la suite, les niveaux de SAP diminuaient significativement pour atteindre des niveaux proches de ceux d'avant l'infection mais augmentaient plus tard même après le traitement pour former un deuxième pic 34 jours après l'infection, à la suite duquel ils diminuaient jusqu'à la fin de l'étude. Par contre, les niveaux d'Hp diminuaient jusqu'à un

niveau intermédiaire après le pic initial s'accroissant jusqu'à un deuxième pic 22 jours après l'infection. Par la suite, l'Hp diminuait de façon significative après le traitement avec de l'acéturate de diminazène pour atteindre les niveaux d'avant l'infection 5 jours après le traitement. Cela indique que les souris infectées avec *T. congolense* développent une anémie grave accompagnée d'une réaction de phase aiguë conduisant à un accroissement de SAP et d'Hp mais qu'après le traitement des réactions divergentes se produisaient, indiquant des différences des voies pour la stimulation des protéines de phase aiguë. L'haptoglobine s'avérait être un indicateur précoce de l'infection et un meilleur marqueur pour surveiller la réaction au traitement.

14421. **Nishimura, K., Sakakibara, S., Mitani, K., Yamate, J., Ohnishi, Y. et Yamasaki, S., 2008.** Inhibition of interleukin-12 production by *Trypanosoma brucei* in rat macrophages. [Inhibition de la production d'interleukine 12 par *T. brucei* dans les macrophages du rat.] *Journal of Parasitology*, **94** (1): 99-106.

Graduate School of Life and Environmental Sciences, Université de la Préfecture d'Osaka, Sakai, Osaka 599-8531, Japon. [nismura@vet.osakafu-u.ac.jp].

La réaction immunitaire d'un hôte infecté avec *Trypanosoma brucei* est modulée par les trypanostigotes. Nous avons examiné les changements de production de cytokine chez des rats infectés avec *T. brucei gambiense* (souche Wellcome; SW) et l'influence sur la production d'interleukine (IL)-12 par les macrophages. La concentration d'interféron-gamma dans le sang, le facteur de nécrose tumorale alpha, et l'IL-10 augmentaient dès le deuxième jour après l'infection. Toutefois, un accroissement d'IL-12p40 n'était pas observé jusqu'à 4 jours après l'infection. Lorsque les macrophages de la rate et les cellules de Kupffer prélevés chez des rats non infectés et des cellules HS-P (une lignée cellulaire de type macrophage chez les rats) étaient cultivés simultanément avec SW, la production d'IL-12p40 ne changeait pas. Lorsque des cellules HS-P étaient cultivées avec SW, le transport du facteur nucléaire kappaB dans le noyau s'accroissait. Les niveaux du facteur de stimulation des colonies macrophages (M-CSF) et l'ARNm du facteur de stimulation des colonies macrophages-granulocytes dans la rate et le foie de rats infectés avec SW étaient élevés par rapport aux rats non infectés, ce qui suggère que SW promeut la prolifération des macrophages. Le niveau d'ARNm d'IL-12p40 dans les cellules HS-P cultivées simultanément avec SW s'accroissait en réponse à une transfection avec un petit ARNi contre M-CSF ou à l'ajout d'un anticorps à M-CSF. Les résultats suggèrent que SW inhibe la production d'ARNm d'IL-12p40 en promouvant la production du facteur de stimulation des colonies macrophages par les macrophages.

14422. **Nishimura, K., Yagi, M., Ohnishi, Y. et Yamasaki, S., 2008.** Cytokine and nitric oxide production by *Trypanosoma brucei* infection in rats fed polyamine-deficient chow. [Production de cytokine et d'oxyde nitrique par une infection à *T. brucei* chez des rats recevant une alimentation déficiente en polyamine.] *Journal of Parasitology*, **94** (1): 107-113.

Laboratory of Infectious Diseases Control, Graduate School of Life and Environmental Sciences, Université de la Préfecture d'Osaka, Sakai, Osaka 599-8531, Japon. [nismura@vet.osakafu-u.ac.jp].

Une alimentation déficiente en polyamine (PDC) chez des rats diminue les polyamines dans le sang, accroît l'activité de décarboxylase de l'ornithine en tant qu'indice de la production de polyamine et accroît la résistance à une infection à *Trypanosoma brucei gambiense* (souche Wellcome) (SW). Dans la présente étude, nous avons étudié l'influence sur la production de cytokine et d'oxyde nitrique (NO) de l'alimentation PDC de rats infectés avec SW. Quatre jours après une infection avec SW, la concentration d'interleukine (IL)-12, du facteur de nécrose tumorale alpha, de l'interféron gamma, d'IL-10, et de NO dans le sérum augmentait chez les rats recevant une alimentation PDC; toutefois la concentration d'IL-12 chez des rats nourris avec une alimentation normale n'augmentait pas. Dans les cellules de rate cultivées simultanément avec SW, les niveaux d'IL-12 et l'expression d'ARNm de synthèse de NO induisible étaient plus élevés chez les rats recevant l'alimentation PDC que chez les rats recevant une alimentation normale. La prolifération de SW en coculture avec les cellules du spleen de rats recevant une alimentation PDC était inhibée mais une inhibition de la prolifération de SW n'a pas été observée lorsqu'un inhibiteur de synthèse de NO était ajouté aux milieux de culture. L'activité de décarboxylase d'ornithine s'accroissait chez les rats recevant une alimentation normale après une infection avec SW mais diminuait chez les rats recevant une alimentation PDC. Ces résultats indiquent qu'une alimentation PDC de rats infectés avec SW influence la production de cytokines telles qu'IL-12 et la régulation de la production de NO et de polyamine, et conduit également à un accroissement de la résistance contre SW.

14423. **Saerens, D., Stijlemans, B., Baral, T. N., Nguyen Thi, G. T., Wernery, U., Magez, S., De Baetselier, P., Muyldermans, S. et Conrath, K., 2008.** Parallel selection of multiple anti-infectome nanobodies without access to purified antigens. [Sélection parallèle de nanocorps multiples contre l'infectome sans accès à des antigènes purifiés.] *Journal of Immunological Methods*, **329** (1-2): 138-150.

Laboratoire d'Immunologie cellulaire et moléculaire, Université Libre de Bruxelles, Pleinlaan 2, B-1050 Bruxelles, Belgique. [dsaerens@vub.ac.be].

Une stratégie, visant à isoler des nanocorps, des fragments d'anticorps à un domaine unique provenant de camélidés, contre l'infectome du parasite sans connaissance a priori des antigènes ni accès à des antigènes purifiés, a été mise au point. Nous avons cloné un réservoir de nanocorps à partir d'un dromadaire infecté avec *T. evansi* et sélectionné après la visualisation des phages 16 nanocorps différents spécifiques pour un seul antigène, c'est-à-dire la glycoprotéine variable de surface de *T. evansi*. En outre, 14 nanocorps ont été isolés par la méthode d'adhérence sur différents lysats du parasite entier. Par conséquent, cette expérience contre l'infectome a généré des nanocorps, monospécifiques pour une espèce de *Trypanosoma* alors que d'autres réagissaient à diverses espèces de *Trypanosoma*. Plusieurs nanocorps pouvaient étiqueter spécifiquement le revêtement d'un jeu d'espèces de *Trypanozoon*. Les cibles reconnues sont présentes dans les fractions de la membrane liées au GPI des parasites sanguins et procycliques. A cause de l'omniprésence de ces cibles sur différentes espèces et formes de parasite, ces fragments d'anticorps sont une source précieuse

pour valider de nouvelles cibles, qui restent à identifier, afin de concevoir de nouveaux diagnostics et thérapies.

14424. Wang, Y., Utzinger, J., Saric, J., Li, J. V., Burckhardt, J., Dirnhofner, S., Nicholson, J. K., Singer, B. H., Brun, R. et Holmes, E., 2008. Global metabolic responses of mice to *Trypanosoma brucei* infection. [Réactions métaboliques globales des souris à une infection à *T. b. brucei*.] *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **105** (16): 6127-6132.

Department of Biomolecular Medicine, Division of Surgery, Oncology, Reproductive Biology and Anaesthetics, Faculty of Medicine, Imperial College London, Londres SW7 2AZ, R-U.

La trypanosomose humaine africaine (THA) est transmise par les glossines et est létale si elle n'est pas traitée. Le traitement dépend du stade de l'infection et un diagnostic précoce est essentiel pour une prise en charge efficace de la maladie. Les modifications biochimiques systémiques de l'hôte induites par la THA, qui permettent la découverte d'un biomarqueur ou qui aient trait au résultat thérapeutique, restent en grande partie inconnues. Nous avons caractérisé les réactions temporelles multivariées de souris infectées avec *Trypanosoma brucei brucei* au moyen du phénotypage métabolique spectroscopique de l'urine et du plasma par résonance magnétique nucléaire (1)H. De nettes altérations des profils métaboliques du plasma ont été détectées dès le premier jour après l'infection. Des concentrations élevées de lactate, d'acides aminés à chaîne ramifiée et de fragments d'acétylglycoprotéine dans le plasma ont été notées. Les souris infectées avec *T. b. brucei* présentaient également un déséquilibre d'alanine et de valine dans le plasma, compatible avec un contreflot de la voie différentielle de gluconéogenèse (parasite)-kétoenèse (hôte), impliquant une glycolyse, une kétoenèse stimulée chez l'hôte ainsi qu'une oxydation des lipides accrue chez l'hôte. Une indication histopathologique d'hémoïose hépatique extramédullaire, de néphrite rénale interstitielle induite par *T. brucei brucei* et d'une réaction inflammatoire provoquée a également été notée. Une perturbation métabolique de l'activité des microbiotes intestinaux a été associée à l'infection, comme l'indiquaient les changements des concentrations urinaires des co-métabolites microbiens, y compris l'hippurate. Pour conclure, une infection parasitaire résulte en de multiples effets biochimiques systémiques chez l'hôte et en une perturbation des interactions métaboliques des symbiotes microbiens dans l'intestin. Une étude de ces altérations métaboliques transgénomiques peut être à la base du développement de nouveaux critères de diagnostic et de mesures de l'efficacité thérapeutique.

14425. Wei, G. et Tabel, H., 2008. Regulatory T cells prevent control of experimental African trypanosomiasis. [Les lymphocytes T régulateurs empêchent une lutte contre la trypanosomose africaine expérimentale.] *Journal of Immunology*, **180** (4): 2514-2521.

Department of Veterinary Microbiology, Université de Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, Canada.

Les trypanosomes africains sont des hémoparasites extracellulaires unicellulaires causant une immunosuppression profonde. Des souris BALB/c sensibles infectées par voie

sous cutanée dans le coussinet plantaire avec 10(4) de *Trypanosoma congolense* décédaient au bout de 10 jours avec une parasitémie fulminante. Nous avons injecté des souris BALB/c 2 jours avant une infection de ce type avec différentes doses d'un mAb réducteur spécifique à CD25, un marqueur de surface des lymphocytes T régulateurs (Tregs). Un traitement préalable avec une dose optimale faible d'anticorps à CD25 avait un effet spectaculaire, les souris infectées ne développaient pas de parasitémie, éliminaient également tous les parasites et ne présentaient aucun symptôme de la maladie. Leurs rates présentaient une réduction de 100 pour cent des lymphocytes T CD4(+)CD25(high) et une réduction globale de 70 pour cent des lymphocytes T CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) 7 jours après l'infection. L'effet protecteur du traitement avec une dose optimale d'anticorps à CD25 pouvait être annulé par l'administration d' 1-N6-(1-imminoéthyle) lysine, un inhibiteur spécifique de la synthèse induisible de NO ou par l'administration d'un anticorps à CD8. Une analyse des modèles de cytokine et du marqueur de surface cellulaire chez les souris infectées recevant un traitement préalable avec des anticorps à CD25 indiquait une réponse potentielle des cellules NKT. Nous avons ensuite effectué des infections chez des souris CD1d(-/-). D'après nos observations, nous concluons que les lymphocytes T régulateurs CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) empêchent une réaction de protection précoce, facilitée par une activation des macrophages dépendant des cellules CD8(+) NKT pour éliminer les parasites par une production de NO, chez des souris sensibles normales infectées. Nos résultats indiquent également que différentes populations de cellules NKT ont des effets protecteurs ou suppresseurs. Nos observations nous amènent à proposer une hypothèse de régulation croisée des cellules NKT et des Tregs dans les infections trypanosomiennes.

(c) CHIMIOTHÉRAPIE

[Voir aussi 31: 14343, 14357, 14498, 14499, 14534]

14426. Akpa, P. O., Ezeokonkwo, R. C., Eze, C. A. et Anene, B. M., 2008. Comparative efficacy assessment of pentamidine isethionate and diminazene aceturate in the chemotherapy of *Trypanosoma brucei brucei* infection in dogs. [Évaluation de l'efficacité comparative de l'iséthionate de pentamidine et de l'acéturate de diminazène dans la chimiothérapie d'une infection à *T. b. brucei* chez les chiens.] *Veterinary Parasitology*, 151 (2-4): 139-149.

Department of Veterinary Medicine, University du Nigéria, Nsukka, Nigéria.

L'efficacité chimiothérapeutique de l'acéturate de diminazène (Berenil)- un trypanocide vétérinaire standard et de l'iséthionate de pentamidine (PMI)- un trypanocide humain a été comparée chez des chiens infectés expérimentalement avec *Trypanosoma brucei brucei*. Les activités des médicaments sur certains enzymes hépatocytaires dans le sérum ont été également évaluées avant et après le traitement pour vérifier l'innocuité relative des médicaments. Quinze chiens locaux (bâtards) ont été utilisés pour l'étude. Trois des chiens servaient de témoins non infectés et douze étaient infectés avec une souche de *T. b. brucei*. Trois des chiens infectés servaient de témoins non traités, trois recevaient de l'acéturate de diminazène (DA) à raison de 7 mg/kg de poids corporel par voie intramusculaire (i/m), trois autres chiens recevaient de l'iséthionate de pentamidine (PMI) à raison de 4 mg/kg i/m 14, 17, 19, 27, 29, et 31 jours après l'infection (p.i.) et les trois chiens restants recevaient la même dose de PMI 14, 16, 18, 20, 22, 24 et 26 jours p.i.. Les deux

trypanocides éliminaient efficacement les parasites du sang des chiens infectés traités. Toutefois, un des chiens dans le groupe traité avec du DA rechutait le 42^{ème} jour après l'infection et décédait 70 jours p.i. Une rechute n'a pas été enregistrée dans les groupes traités avec PMI bien que deux chiens décèdent dans le groupe II traité avec du PMI (traitement 14, 17, 19, 27, 29 et 31 jours p.i.) sans manifestation d'une rechute de la parasitémie. L'hématocrite, le dénombrement des érythrocytes et le niveau d'hémoglobine (Hb) qui diminuaient significativement après l'infection, étaient inversés par le traitement avec les trypanocides. Le renversement des valeurs des érythrocytes était plus rapide dans les groupes traités avec du PMI que dans les groupes traités avec du DA. Les niveaux de phosphate alcaline (SAP), d'aminotransférase d'aspartate (AST) et d'aminotransférase d'alanine (ALT) dans le sérum s'accroissaient suite à l'infection et à l'administration des médicaments. L'accroissement des niveaux d'enzymes était plus élevé dans les groupes traités avec du DA que dans les groupes traités avec du PMI. Nous avons donc conclu que du PMI administré à raison de 4 mg/kg par voie intramusculaire 14, 16, 18, 20, 22, 24 et 26 jours p.i. était un trypanocide efficace et sans danger et présentait une action trypanocide supérieure au DA chez des chiens infectés avec *T. b. brucei*.

14427. **Amin, D. N., Masocha, W., Ngan'dwe, K., Rottenberg, M. et Kristensson, K., 2008.** Suramin and minocycline treatment of experimental African trypanosomiasis at an early stage of parasite brain invasion. [Traitement avec de la suramine et de la minocycline de la trypanosomose africaine expérimentale au stade précoce de l'invasion du cerveau par les parasites.] *Acta Tropica*, **106** (1): 72-74.

Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, SE 171 77 Stockholm, Suède. [ndemamin@yahoo.co.uk].

L'effet d'un traitement des rechutes d'infections à *Trypanosoma brucei brucei* chez des souris par rapport au passage des parasites à travers la barrière hémato-méningée tel que visualisé par immunohistochimie a été étudié. Trois injections intrapéritonéales quotidiennes de 20mg de suramine par kg débutant 15 jours après l'infection (p.i.), lorsque les trypanosomes avaient commencé à traverser la barrière hémato-méningée, étaient curatives mais cela n'était pas le cas quand on les débutait 21 jours p.i. lorsque l'invasion du cerveau par les parasites était plus prononcée. Des rechutes se produisaient chez toutes les souris après une ou deux injections quotidiennes de suramine commençant 15 jours p.i. mais elles étaient retardées lorsque le traitement était complété par de la minocycline, qui empêche la pénétration de *T. b. brucei* dans le cerveau. La présente étude conforte la notion que la suramine peut être efficace même lorsqu'une neuroinvasion mineure par des parasites s'est produite dans la trypanosomose africaine et indique que la minocycline peut avoir un effet sur les rechutes de la maladie.

14428. **Bolognesi, M. L., Lizzi, F., Perozzo, R., Brun, R. et Cavalli, A., 2008.** Synthesis of a small library of 2-phenoxy-1,4-naphthoquinone and 2-phenoxy-1,4-antraquinone derivatives bearing anti-trypanosomal and anti-leishmanial activity. [Synthèse d'une petite collection de dérivés de 2-phénoxy-1,4-naphthoquinone et 2-phénoxy-1,4-antraquinone présentant une activité antitrypanosomienne et antileishmaniale.] *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **18** (7): 2272-2276.

Department of Pharmaceutical Sciences, Alma Mater Studiorum, Université de Bologne, Via Belmeloro 6, I-40126 Bologne, Italie.
[marialaura.bolognesi@unibo.it].

Tirant partie des caractéristiques structurelles de produits naturels présentant une activité contre les trypanosomatides, nous avons conçu et synthétisé une petite collection de dérivés de 2-phénoxy-1,4-naphthoquinone et de 2-phénoxy-1,4-antraquinone. La collection a été obtenue en suivant une approche parallèle et en utilisant des synthons facilement disponibles. Tous les dérivés présentaient une activité inhibitrice soit contre l'espèce *Trypanosoma*, soit contre l'espèce *Leishmania*, les composés les plus actifs contre les cellules de *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Leishmania donovani* et *Trypanosoma cruzi* étant les dérivés 8, 10 et 16, (CI(50)=50nM, CI(50)=0,28µM, et CI(50)=1,26µM, respectivement).

14429. **Boutrin, M. C., Foster, H. A. et Pentreath, V. W., 2008.** The effects of bee (*Apis mellifera*) venom phospholipase A2 on *Trypanosoma brucei brucei* and enterobacteria. [Effets de la phospholipase A2 du venin de l'abeille (*Apis mellifera*) sur *T. b. brucei* et les entérobactéries.] *Experimental Parasitology*, **119** (2): 246-251.

Centre for Parasitology and Infectious Diseases, Biomedical Sciences Research Institute, School of Environment and Life Sciences, Université de Salford, The Crescent Salford, Lancs. M5 4WT, R-U.

14430. **Cavazzuti, A., Paglietti, G., Hunter, W. N., Gamarro, F., Piras, S., Loriga, M., Allecca, S., Corona, P., McLuskey, K., Tulloch, L., Gibellini, F., Ferrari, S. et Costi, M. P., 2008.** Discovery of potent pteridine reductase inhibitors to guide antiparasite drug development. [Découverte d'inhibiteurs puissants de la réductase de la ptéridine pour guider le développement de médicaments antiparasitaires.] *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **105** (5): 1448-1453.

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Modena e Reggio Emilia, Via Campi 183, 41100 Modène, Italie.

14431. **Chambers, J. W., Fowler, M. L., Morris, M. T. et Morris, J. C., 2008.** The anti-trypanosomal agent lonidamine inhibits *Trypanosoma brucei* hexokinase 1. [L'agent antitrypanosomien, la lonidamine, inhibe l'hexokinase 1 de *T. brucei*.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **158** (2): 202-207.

Department of Genetics and Biochemistry, Université de Clemson, Clemson, SC 29634, E-U.

Une glycolyse est essentielle pour le protozoaire parasitaire *Trypanosoma brucei*. La première étape de cette voie métabolique est influencée par l'hexokinase, un enzyme qui transfère le gamma-phosphate d'ATP à un hexose. Le génome de *T. brucei* (TREU927/4 GUTat10.1) code deux hexokinases (*TbHK1* et *TbHK2*) qui sont identiques à 98 pour cent au niveau des acides aminés. Nos efforts précédents ont révélé que *TbHK2* est un régulateur

important de *TbHK1* chez les parasites procycliques. Nous avons trouvé ici par le biais de l'ARNi que *TbHK1* est essentiel pour les parasites sanguins. La désactivation du gène pendant 4 jours réduit l'hexokinase cellulaire de 60 pour cent environ et entraîne la mort du parasite. En outre, nous avons trouvé que l'enzyme recombinant est inhibé par la lonidamine (CI(50)=850 μ M), un médicament anticancéreux qui cible les hexokinases tumorales. Cet agent inhibe également l'activité de HK du lysat du parasite entier (CI (50)=965 μ M). Finalement, la lonidamine est toxique pour les parasites sanguins cultivés (DL (50)=50 μ M) et les parasites procycliques (DL(50)=180 μ M). Il est intéressant qu'une surexpression de *TbHK1* protège les parasites procycliques de la lonidamine. La présente étude fournit une indication génétique que *TbHK1* est une cible thérapeutique valable tout en identifiant une cible moléculaire potentielle de l'agent antitrypanosomien, la lonidamine.

14432. **Goebel, T., Ulmer, D., Projahn, H., Kloeckner, J., Heller, E., Glaser, M., Pontes-Sucre, A., Specht, S., Sarite, S. R., Hoerauf, A., Kaiser, A., Hauber, I., Hauber, J. et Holzgrabe, U., 2008.** In search of novel agents for therapy of tropical diseases and human immunodeficiency virus. [A la recherche de nouveaux agents pour le traitement de maladies tropicales et du virus de l'immunodéficience humaine.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **51** (2): 238-250.

Institute of Pharmacy and Food Chemistry, Université de Wuerzburg, Am Hubland, 97074 Wuerzburg, Allemagne.

Le paludisme, la maladie du sommeil, la maladie de Chagas, le furoncle d'Aleppo et le SIDA font partie des maladies tropicales causant des millions d'infections et de décès par an car seule une chimiothérapie inefficace existe. Puisque le ciblage des enzymes de la voie de polyamine peut fournir de nouvelles options de traitement, nous avons visé à inhiber l'hydroxylase de désoxyhypusine, qui est une étape importante de la biosynthèse du facteur d'initiation eucaryotique 5A. Afin d'identifier de nouveaux composés tête de série, des piperidines ont été produites et évaluées biologiquement. Les 3,5-diéthyle pipéridone-3,5-dicarboxylates 11 et 13 remplacés aux positions 2 et 6 par des anneaux 4-nitrophényle s'avéraient actifs contre *Trypanosoma brucei brucei* et *Plasmodium falciparum* et présentaient une faible cytotoxicité contre les macrophages. Les monocarboxylates correspondants sont seulement très actifs contre *T. b. brucei*. L'oxymether de pipéridine 53 a démontré l'activité plasmodicide la plus élevée. En outre, les composés 11 et 53 étaient également capables d'inhiber la réplication de VIH-1.

14433. **Ismail, M. A., Arafa, R. K., Wenzler, T., Brun, R., Tanious, F. A., Wilson, W. D. et Boykin, D. W., 2008.** Synthesis and antiprotozoal activity of novel bis-benzamidino imidazo[1,2-a]pyridines and 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridines. [Synthèse et activité antiprotozoaire de nouvelles bis-benzamidino imidazo[1,2-a]pyridines et 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridines.] *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **16** (2): 683-691.

Department of Chemistry and Center for Biotechnology and Drug Design, Université de l'État de Géorgie, Atlanta, GA 30303-3083, E-U.

14434. **Korkhov, V. M. et Tate, C. G., 2008.** Electron crystallography reveals plasticity within the drug binding site of the small multidrug transporter EmrE. [La cristallographie électronique révèle une plasticité au sein du site de liaison des médicaments du petit transporteur de médicaments multiples EmrE.] *Journal of Molecular Biology*, **377** (4): 1094-1103.

MRC Laboratory of Molecular Biology, Hills Road, Cambridge, CB2 0QH, R-U.

14435. **Lepesheva, G. I., Ott, R. D., Hargrove, T. Y., Kleshchenko, Y. Y., Schuster, I., Nes, W. D., Hill, G. C., Villalta, F. et Waterman, M. R., 2007.** Sterol 14alpha-demethylase as a potential target for antitrypanosomal therapy: enzyme inhibition and parasite cell growth. [La stérol 14alpha-déméthylase en tant que cible potentielle pour une thérapie antitrypanosomienne: inhibition des enzymes et croissance des cellules parasitaires.] *Chemistry and Biology*, **14** (11): 1283-1293.

Department of Biochemistry, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN 37232-0146, E-U. [galina.i.lepesheva@vanderbilt.edu].

14436. **Mallari, J. P., Shelat, A., Kosinski, A., Caffrey, C. R., Connelly, M., Zhu, F., McKerrow, J. H. et Guy, R. K., 2008.** Discovery of trypanocidal thiosemicarbazone inhibitors of rhodesain and *TbcatB*. [Découverte de thiosemicarbazones trypanocides inhibiteurs de rhodesaine et de *TbcatB*.] *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **18** (9): 2883-2885.

Graduate Program in Chemistry and Chemical Biology, Université de Californie, San Francisco, CA 94143-2280, E-U; Department of Chemical Biology and Therapeutics, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN 38105, E-U.

La trypanosomose humaine africaine (THA) est causée par le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei*. Les protéases de cystéine de *T. brucei* se sont avérées essentielles à la réplication du parasite et représentent un point attractant pour une intervention thérapeutique. Nous décrivons ici la synthèse d'une série de thiosemicarbazones et leur activité contre les cathepsines trypanosomiennes *TbcatB* et la rhodesaine, ainsi que les cathepsines humaines L et B. L'activité de ces composés a été déterminée contre *T. brucei* cultivé et leur spécificité a été évaluée avec un groupe de quatre lignées cellulaires de mammifères.

14437. **Mallari, J. P., Shelat, A. A., O'Brien, T., Caffrey, C. R., Kosinski, A., Connelly, M., Harbut, M., Greenbaum, D., McKerrow, J. H. et Guy, R. K., 2008.** Development of potent purine-derived nitrile inhibitors of the trypanosomal protease *TbcatB*. [Mise au point de nitriles tirés de la purine, inhibiteurs puissants de la protéase trypanosomienne *TbcatB*.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **51** (3): 545-552.

Graduate Program in Chemistry and Chemical Biology and Department of Cellular and Molecular Pharmacology, Université de Californie, San Francisco, CA 94143-2280, E-U.

La trypanosomose humaine africaine (THA), une préoccupation majeure pour la santé en Afrique subsaharienne, est causée par le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei*. Des études récentes ont montré qu'une protéase, *TbcatB*, de type cathepsine B, est essentielle à la survie *in vitro* de *T. brucei* (Mackey, Z. B.; O'Brien, T. C.; Greenbaum, D. C.; Blank, R. B.; McKerrow, J. H. J. Biol. Chem. 2004, 279, 48426-48433). Nous décrivons ici les premiers inhibiteurs de *TbcatB*, une série de nitriles de purine. Les composés sont des trypanocides puissants, éliminant le parasite avec un degré élevé de sélectivité pour un groupe de trois lignées cellulaires humaines. En outre, un modèle prédictif d'activité trypanocide a été mis au point sur la base de la puissance contre *TbcatB* et de divers descripteurs de propriétés physiques calculés.

14438. **Merschjohann, K. et Steverding, D., 2008.** *In vitro* trypanocidal activity of the anti-helminthic drug niclosamide. [Activité trypanocide *in vitro* du médicament antihelminthique, la niclosamide.] *Experimental Parasitology*, **118** (4): 637-640.

Department of Parasitology, Ruprecht-Karls-University, Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg, Allemagne.

Un petit nombre seulement de médicaments est disponible pour la chimiothérapie de la trypanosomose africaine et il existe un besoin urgent de développer de nouveaux agents antitrypanosomiens. Dans la présente étude, le médicament antihelminthique, la niclosamide, a été testé pour son activité trypanocide *in vitro* en utilisant des formes sanguines de *Trypanosoma brucei brucei* et de *Trypanosoma congolense* adaptées au milieu de culture. Les concentrations de niclosamide pour réduire le taux de croissance de 50 pour cent et éliminer toutes les cellules étaient situées dans les gammes micromolaires faibles et moyennes pour *T. b. brucei* et *T. congolense*, respectivement. La très faible toxicité de la niclosamide pour les mammifères rend ce composé intéressant pour la mise au point de médicaments contre la trypanosomose africaine.

14439. **Mesia, G. K., Tona, G. L., Nanga, T. H., Cimanga, R. K., Apers, S., Cos, P., Maes, L., Pieters, L. et Vlietinck, A. J., 2008.** Antiprotozoal and cytotoxic screening of 45 plant extracts from Democratic Republic of Congo. [Criblage antiprotozoaire et cytotoxique de 45 extraits de plantes provenant de la République démocratique du Congo.] *Journal of Ethnopharmacology*, **115** (3): 409-415.

Université de Kinshasa, Faculté de Sciences pharmaceutiques, Boîte postale 212, Kinshasa XI, République populaire du Congo.

Afin d'évaluer les activités antiprotozoaires et cytotoxiques *in vitro* d'un extrait dans du méthanol de 45 plantes médicinales recueillies à Sankuru (République démocratique du Congo) contre *Trypanosoma brucei brucei*, *Trypanosoma cruzi*, la souche ghanéenne de *Plasmodium falciparum* sensible à la chloroquine et des lignées cellulaires MRC-5 respectivement, des extraits ont été obtenus par la macération de chaque partie de la plante

utilisée dans du méthanol à 80 pour cent pendant 24 heures. Le mélange a été filtré et évaporé *in vacuo* pour fournir un extrait séché correspondant. L'activité contre *Trypanosoma brucei brucei* et *Trypanosoma cruzi* a été testée sur des plaques comportant 96 alvéoles contenant chacune 10 µmol de dilutions d'extrait végétal aqueux (100 à 0,01 µg/ml) avec 10 µmol de la suspension du parasite cultivé dans un milieu d'Hirumi, complété par 10 pour cent de sérum fœtal de veau et une solution de 2 pour cent de pénicilline/streptomycine (2 pour cent de P/S). Après 4 jours d'incubation avec une solution de bleu d'Almar, la fluorescence a été mesurée à une émission de 500 nm et une excitation de 530 nm et les résultats exprimés sous forme de la réduction en pourcentage des parasites par rapport aux alvéoles témoins. L'activité antiplasmodiale a été évaluée *in vitro* contre la souche ghanéenne de *Plasmodium falciparum* sensible à la chloroquine, cultivée dans un milieu RPMI-1640, par un test de déshydrogénase de lactate en présence des extraits végétaux (50 à 0,01 µg/ml). Des lignées cellulaires MCR-5 ont été cultivées dans un milieu MEM complété par 20mM d'l-glutamine, 16.5mM de Na₂HCO₃, 5 pour cent de sérum fœtal de veau et une solution de 2 pour cent de P/S. Après une incubation de 4 heures, la prolifération/viabilité des cellules a été évaluée spectrophotométriquement à 540 nm après un ajout de MTT. Dans chaque test, la valeur CI50 pour chaque échantillon a été tirée des courbes de réponse pour la concentration du médicament. Les extraits des feuilles d'*Alchornea cordifolia*, de la plante entière de *Momordica charantia*, de l'écorce de la racine d'*Omphalocarpum glomerata* et de l'écorce de la tige de *Piptadia africanum* présentaient une bonne activité antiprotozoaire contre *Trypanosoma brucei brucei* avec des valeurs de CI(50) de 0,7 à 7 µg/ml. Seul l'extrait de *Piptadenia africanum* présentait une activité antiprotozoaire prononcée contre *Trypanosoma cruzi* (CI(50)=4,0+/-0,6 µg/ml). Les extraits de l'écorce de tige d'*Alchornea cordifolia*, de *Polyathia suaveolens*, de *Sapium cornutum* et de *Triclisia giletii* présentaient une activité antiplasmodiale prononcée contre la souche ghanéenne de *P. falciparum* avec des valeurs de CI(50) allant de 0,5 à 3,0 µg/ml. L'extrait de *Piptadenia africanum* était l'échantillon le plus cytotoxique (CI(50)=0,25 µg/ml) avec une sélectivité médiocre contre tous les protozoaires sélectionnés (SI<10) alors que les autres extraits actifs n'avaient pas d'effet cytotoxique significatif contre les lignées cellulaires MCR-5 avec une bonne sélectivité selon le cas. Ces extraits végétaux actifs sont sélectionnés pour des études approfondies conduisant à l'isolement de composants actifs.

14440. **Morgan, R. E. et Werbovetz, K. A., 2008.** Selective lead compounds against kinetoplastid tubulin. [Composés tête de série sélectifs contre la tubuline des kinétoplastides.] *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **625**: 33-47.

Division of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, Université de l'État d'Ohio, 500 West 12th Avenue, Columbus, Ohio 43210, E-U.

Les parasites kinétoplastides sont responsables de maladies potentiellement létales, la leishmaniose, la maladie du sommeil et la maladie de Chagas. Les traitements actuels de ces maladies sont loin d'être idéals et de nouveaux composés sont nécessaires en tant que médicaments candidats antiparasitaires. La tubuline est la cible acceptée des traitements contre le cancer et les helminthes, ce qui suggère que la tubuline des kinétoplastides est également une cible appropriée pour les composés antiprotozoaires. Des composés tête de

série sélectifs contre la tubuline des kinétoplastides, qui pourraient être le point de départ de nouveaux médicaments candidats contre ces parasites, ont été identifiés.

14441. **Murebwayire, S., Frederich, M., Hannaert, V., Jonville, M. C. et Duez, P., 2008.** Antiplasmodial and antitrypanosomal activity of *Triclisia sacleuxii* (Pierre) Diels. [Activité antiplasmodiale et antitrypanosomale de *T. sacleuxii* (Pierre) Diels.] *Phytomedicine*. **Sous presse; épreuve corrigée.**

Laboratoire de Pharmacognosie, Bromatologie et Nutrition humaine, Institut de Pharmacie, Université Libre de Bruxelles (ULB), C.P. 205/09, Bd du Triomphe, 1050 Bruxelles, Belgique.

14442. **Nowicki, M. W., Tulloch, L. B., Worrall, L., McNae, I. W., Hannaert, V., Michels, P. A., Fothergill-Gilmore, L. A., Walkinshaw, M. D. et Turner, N. J., 2008.** Design, synthesis and trypanocidal activity of lead compounds based on inhibitors of parasite glycolysis. [Conception, synthèse et activité trypanocide des composés tête de série basés sur des inhibiteurs de la glycolyse des parasites.] *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **Sous presse; épreuve corrigée.**

School of Chemistry, Université d'Édimbourg, King's Buildings, West Mains Road, Édimbourg, EH9 3JJ, R-U; Structural Biochemistry Group, Institute of Structural and Molecular Biology, Université d'Édimbourg, King's Buildings, Mayfield Road, Édimbourg EH9 3JR, R-U.

La voie glycolytique a été considérée une cible potentielle des médicaments contre les espèces protozoaires parasitaires de *Trypanosoma* et de *Leishmania*. Nous signalons la conception et la synthèse d'inhibiteurs ciblés contre la phosphofructokinase (PFK) de *Trypanosoma brucei* et la pyruvate kinase (PyK) de *Leishmania mexicana*. Une synthèse séquentielle et la conception d'un inhibiteur à partir d'un point de départ rationnel ont identifié les amides aminés du sucre de type furanose en tant que nouvelle catégorie d'inhibiteurs pour les deux enzymes avec des valeurs CI(50) de 23µM et de 26µM contre PFK et PyK, respectivement. L'activité trypanocide était également présente dans la gamme micromolaire faible et confirme que ces inhibiteurs sont des candidats prometteurs pour un développement sur la voie de la conception de médicaments antitrypanosomiens.

14443. **Papanastasiou, I., Tsofinis, A., Kolocouris, N., Prathalingam, S. R. et Kelly, J. M., 2008.** Design, synthesis, and trypanocidal activity of new aminoadamantane derivatives. [Conception, synthèse et activité trypanocide de nouveaux dérivés d'aminoadamantane.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **51** (5): 1496-1500.

Department of Pharmaceutical Chemistry, Université d'Athènes, Athènes, Grèce.

Afin de développer des adamantanes fonctionnalisées pour traiter la trypanosomose africaine, nous rapportons la synthèse de nouveaux 1-alkyl-2-aminoadamantanes 1a- i, 1-alkyltricyclo [3.3.1.1 (3,7)]decan-2-guanylhydrazones 2a- g, et leurs thiosemicarbazones 3a, b congénères. L'activité de ces composés contre *Trypanosoma brucei* a été comparée à celle

de l'amantadine et de la rimantadine et s'avérait considérablement plus élevée. Les analogues les plus actifs, 1c, 1d, 2c, 2g et 3b, illustrent l'effet synergique du caractère lipophile de la chaîne latérale C1 et la fonctionnalité de C2 sur l'activité trypanocide.

14444. **Rodriguez, F., Rozas, I., Kaiser, M., Brun, R., Nguyen, B., Wilson, W. D., Garcia, R. N. et Dardonville, C., 2008.** New bis(2-aminoimidazoline) and bisguanidine DNA minor groove binders with potent *in vivo* antitrypanosomal and antiplasmodial activity. [Nouveaux liants du sillon mineur de l'ADN, bis(2-aminoimidazoline) and bisguanidine, avec une activité antitrypanosomienne et antiplasmodiale puissante *in vivo*.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **51** (4): 909-923.

Centre for Synthesis and Chemical Biology, School of Chemistry, Trinity College Dublin, Dublin 2, Irlande.

Une série de 75 molécules analogues de guanidine et de 2-aminoimidazoline ont été testées *in vitro* contre *Trypanosoma brucei rhodesiense* STIB900 et *Plasmodium falciparum* K1. Les composés de diphenyle dicationique présentaient les meilleures activités avec des valeurs CI 50 contre *T. b. rhodesiense* et *P. falciparum* dans la gamme nanomolaire. Cinq composés (7b, 9a, 9b, 10b et 14b) guérissaient 100 pour cent des souris traitées après une administration intrapéritonéale de 20 mg/kg dans le modèle murin *T. b. rhodesiense* STIB900 difficile à guérir. Globalement, les composés qui portent les cations 2-aminoimidazoline bénéficient de meilleurs profils d'innocuité que leurs contreparties de guanidine. L'observation d'une corrélation entre l'affinité de liaison de l'ADN aux sites AT et l'activité trypanocide pour trois séries de composés a conforté l'opinion d'un mécanisme d'action antitrypanosomale dû en partie à la formation d'un complexe d'ADN. Aucune corrélation entre l'activité antiplasmodiale et une inhibition *in vitro* de la biominéralisation de la ferriprotophyrine IX n'a été observée, ce qui suggère qu'un mécanisme supplémentaire est probablement impliqué.

14445. **Shuaibu, M. N., Wuyep, P. T., Yanagi, T., Hirayama, K., Ichinose, A., Tanaka, T. et Kouno, I., 2008.** Trypanocidal activity of extracts and compounds from the stem bark of *Anogeissus leiocarpus* and *Terminalia avicennoides*. [Activité trypanocide des extraits et composés de l'écorce de racine d'*Anogeissus leiocarpus* et de *Terminalia avicennoides*.] *Parasitology Research*, **102** (4): 697-703.

Natural Product Chemistry, Graduate School of Biomedical Sciences, Université de Nagasaki, Nagasaki-shi, Japon. [nshuaibu@yahoo.com].

L'activité antitrypanosomale d'extraits méthanoliques d'*Anogeissus leiocarpus* et de *Terminalia avicennoides* a été évaluée *in vitro* contre quatre souches de l'espèce *Trypanosoma* avec une gamme de valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) de 12,5 à 50 mg/ml. Des fractionnements successifs des deux extraits végétaux dans de l'eau, du butanol et de l'acétate d'éthyle donnaient une gamme d'activité (CMI, 20 à ≥ 50 μ g/ml). L'analyse régie par l'activité et l'analyse chromatographique des fractions butanoliques sur une colonne Sephadex LH-20 suivie par une chromatographie liquide à haute performance, une analyse de résonance magnétique nucléaire et une chromatographie à ultraviolets et en

couche mince a révélé des tannins hydrolysables avec une gamme d'activité (CMI, 7,5 à 27,5 µg/ml ou 14 à 91 µM). L'effet des composés sur les fibroblastes ne révélait pas de toxicité grave à une concentration modérée mais dépend de la concentration.

14446. **Wilson, W. D., Tanious, F. A., Mathis, A., Tevis, D., Hall, J. E. et Boykin, D. W., 2008.** Antiparasitic compounds that target DNA. [Composés antiparasitaires qui ciblent l'ADN.] *Biochimie. Sous presse; épreuve corrigée.*

Department of Chemistry, Université de l'État de Géorgie, Atlanta, GA 30303, E-U.

Les diamidines hétérocycliques synthétiques spécifiquement conçues ont une activité excellente contre les parasites eucaryotes qui causent des maladies telles que la maladie du sommeil et *Leishmania* et ont un effet néfaste sur des millions de personnes chaque année. Les composés les plus actifs se lient spécifiquement et fortement dans le sillon mineur de l'ADN aux séquences AT. Les composés pénètrent rapidement dans les cellules des parasites et apparaissent d'abord dans le cinétoplaste qui contient l'ADN mitochondrial du parasite. Avec le temps, les composés sont généralement observés dans le noyau de la cellule mais pas de façon significative dans le cytoplasme. Le cinétoplaste se décompose au cours du temps et disparaît des mitochondries des cellules traitées. A ce moment, on commence à observer les composés dans d'autres régions de la cellule, telles que les acidocalcisomes. Les cellules meurent typiquement 24 à 48 heures après le traitement. Les composés actifs semblent cibler sélectivement les séquences AT étendues et induisent des changements dans les minicercles de l'ADN des cinétoplastes qui causent la destruction synergique du réseau en chaîne de l'ADN des cinétoplastes et la mort des cellules.

8. RECHERCHE SUR LES TRYPANOSOMES

(a) CULTURE DE TRYPANOSOMES

14447. **Chowdhury, A. R., Zhao, Z. et Englund, P. T., 2008.** Effect of hydroxyurea on procyclic *Trypanosoma brucei*: an unconventional mechanism for achieving synchronous growth. [Effet de l'hydroxyurée sur *T. brucei* procyclique: un mécanisme non conventionnel pour parvenir à une croissance synchronisée.] *Eukaryotic Cell*, 7 (2): 425-428.

Department of Biological Chemistry, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD 21205, E-U.

Les cellules procycliques de *Trypanosoma brucei* ont été synchronisées avec 0,2 mM d'hydroxyurée. Les cellules ne s'arrêtaient pas à la frontière G(1)/S mais procédaient à une phase de réplication et s'arrêtaient près de la fin de la phase S. Le génome mitochondrial (réseau d'ADN du cinétoplaste) se répliquait, formant deux réseaux de progéniture, mais la réparation des brèches des minicercles était inhibée.

(b) TAXONOMIE; CARACTÉRISATION DES ISOLATS

[Voir aussi 31: 14384, 14398, 14399, 14402, 14404]

14448. **Adams, E. R. et Hamilton, P. B., 2008.** New molecular tools for the identification of trypanosome species. [Nouveaux outils moléculaires pour l'identification des espèces de trypanosomes.] *Future Microbiology*, **3**: 167-176.

School of Biological Sciences, Université de Bristol, Bristol, BS8 1UG, R-U.
[emily.adams@bristol.ac.uk].

Les trypanosomes sont les agents causant de nombreuses maladies d'importance médicale et vétérinaire, dont la maladie du sommeil et le nagana en Afrique et la maladie de Chagas en Amérique du Sud. Identifier précisément l'espèce de trypanosome est essentiel car certaines espèces sont indifférenciables du point de vue morphologique mais leur pathogénicité diffère considérablement. Une gamme d'outils moléculaires a été mise au point pour identifier les espèces et souches de trypanosomes. L'ACP, utilisant des jeux d'amorces conçus pour amplifier un fragment spécifique d'ADN de chaque espèce de trypanosome, est fréquemment utilisée. Plus récemment, des systèmes génériques, qui peuvent potentiellement reconnaître toutes les espèces de trypanosomes, tels que l'amplification de l'espaceur interne transcrit et le codage à barres fluorescent de la longueur du fragment, qui utilisent tous les deux la variation interspécifique de la taille dans les fragments d'ACP amplifiés à partir du locus d'ARN ribosomal, ont été développés. Une amplification isotherme facilitée par l'anneau est une technique prometteuse, capable de détecter des trypanosomes dans le sang, le sérum et le liquide céphalorachidien. Les avantages de ces techniques pour une identification moléculaire sensible de haut débit seront discutés.

14449. **Adams, E. R., Hamilton, P. B., Malele et I. I. Gibson, W.C., 2008.** The identification, diversity and prevalence of trypanosomes in field caught tsetse in Tanzania using ITS-1 primers and fluorescent fragment length barcoding. [Identification, diversité et prévalence des trypanosomes chez des glossines capturées sur le terrain en Tanzanie au moyen d'amorces ITS-1 et du codage à barres fluorescent de la longueur du fragment.] *Infection, Genetics and Evolution*. **Sous presse; épreuve corrigée.**

School of Biological Sciences, Université de Bristol, Bristol BS8 1UG, R-U.,
School of Biological Sciences, Université d'Exeter, Exeter EX4 4PS, R-U.,
Tsetse and Trypanosomiasis Research Institute, P.O. Box 1026, Tanga,
Tanzanie.

Nous signalons la mise au point de deux méthodes génériques, basées sur l'ACP, qui remplacent les tests d'ACP multiples spécifiques aux espèces utilisés auparavant pour identifier les espèces de trypanosomes chez des glossines individuelles. La première méthode est basée sur la variation interspécifique de la taille dans le produit d'ACP de la région ITS-1 du locus d'ARN ribosomal (ARNr). Dans la deuxième approche, la variation de la longueur des fragments multiples au sein des gènes d'ARNr 18S et 28S est testée par une ACP avec des amorces fluorescentes; les produits sont ensuite mesurés exactement et rapidement en

utilisant un séquenceur d'ADN automatisé. Les deux méthodes ont été utilisées pour identifier des échantillons prélevés au cours d'études de terrain à grande échelle des glossines infectées avec des trypanosomes en Tanzanie dans les Parcs nationaux de Tarangire et du Sérengeti et la réserve forestière côtière de Msubugwe. Les fluctuations de la prévalence des trypanosomes au cours du temps et de deux saisons différentes sont discutées. En plus d'avoir facilité l'identification des espèces de trypanosomes avec une vitesse, une précision et une sensibilité accrues, ces systèmes génériques nous ont permis d'identifier deux nouvelles espèces de trypanosomes.

14450. **Andrade, H. M., Murta, S. M., Chapeaurouge, A., Perales, J., Nirde, P. et Romanha, A. J., 2008.** Proteomic analysis of *Trypanosoma cruzi* resistance to benznidazole. [Analyse protéomique de la résistance de *T. cruzi* au benznidazole.] *Journal of Proteome Research*. **Date de publication sur le web: avril 2008.**

Laboratório de Parasitologia Celular e Molecular, Centro de Pesquisa Rene Rachou/FIOCRUZ, Brésil, Universidade Federal do Piau, Lab. Imunogenética e Biologia Molecular, Teresina, Piau, Brazil, Laboratório de Toxinologia, Departamento de Fisiologia e Farmacodinamica, Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ, Brésil et INSERM U540, 60 rue de Navacelles, 34090 Montpellier, France [helidandrade@gmail.com].

La première analyse protéomique de la résistance de *Trypanosoma cruzi* au benznidazole (BZ) est présentée. Le protéome différentiel de *T. cruzi* présentant une résistance *in vivo* au benznidazole (BZR et clone 27R), ses paires sensibles (BZS et clone 9S), et une paire provenant d'une population avec une résistance au benznidazole induite *in vitro* (17LER) ainsi que la paire sensible 17WTS ont été analysés par une électrophorèse bidimensionnelle sur gel (2-DE) suivie par une spectrométrie de masse (SM) pour l'identification des protéines. Sur les 137 zones analysées par SM, 110 ont été identifiées en tant que 56 protéines distinctes. Sur les 56 protéines distinctes, 36 étaient présentes dans le phénotype résistant, 9 dans le phénotype sensible, et 11 dans les deux phénotypes. Parmi les protéines identifiées dans les échantillons résistants, 5 étaient trouvées dans CI 27R et dans BZR (peptidase à cystéine de type calpaïne, protéine hypothétique conservée 26 kDa, peptidase putative, peroxyrédoxine et tyrosine amino transférase) et 4 dans CI 27R et 17LER (cyclophiline A, déshydrogénase de glutamate, superoxyde dismutase à fer et kinase de biphosphate du nucléoside). En ce qui concerne les protéines identifiées dans les échantillons sensibles au benznidazole, PGF-2a a été trouvée dans BZS et 17WTS. Une analyse de modalité fonctionnelle a indiqué que les protéines impliquées dans la transcription et la destination des protéines étaient surexprimées pour le phénotype résistant au benznidazole. Par conséquent, la présente étude fournit une information de grande envergure sur les protéines pour une recherche sur le mécanisme de la résistance de *T. cruzi* au benznidazole.

14451. **Areekit, S., Singhaphan, P., Kanjanavas, P., Khuchareontaworn, S., Sriyapai, T., Pakpicharoen, A. et Chansiri, K., 2007.** Genetic diversity of *Trypanosoma evansi* in beef cattle based on internal transcribed spacer region. [Diversité génétique de *T. evansi* chez des bovins de boucherie sur la base de la région de l'espaceur interne transcrit.] *Infection, Genetics and Evolution*. **Disponible en ligne en novembre 2007.**

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Université de Srinakharinwirot, Sukhumvit 23, Bangkok 10110, Thaïlande.

La présente étude s'est concentrée sur la diversité génétique de *Trypanosoma evansi*, un hémoflagellé largement répandu d'importance vétérinaire, qui infecte les chevaux, les mules, les dromadaires, les buffles, les bovins et les cervidés. La diversité génétique de *T. evansi* des bovins de boucherie LAM 19 a été déterminée au moyen d'une analyse phylogénétique basée sur la région de l'espaceur interne transcrit (ITS). Des échantillons de sang ont été prélevés sur des bovins de boucherie LAM 10 infectés naturellement et la parasitémie a été débutée par inoculation de souris. Les parasites ont été recueillis et isolés au moyen d'une colonne d'échange d'anions par chromatographie à DE 52 DEAE cellulose avant l'extraction de l'ADN. Lors de l'ACP de la région ITS, le produit d'une taille de 1 300 bp a été obtenu. Les séquences de nucléotides dans ITS ont été analysées et ont révélé qu'elles pouvaient démontrer la diversité génétique de *T. evansi* chez des bovins de boucherie LAM19. Sur la base de l'arbre d'ITS, *T. evansi* chez des bovins de boucherie LAM 19 a été classé en deux groupes principaux et la diversité génétique se produisait dans le Groupe 1. Les données pourraient être appliquées à l'étude de la dynamique des parasites, aux études épidémiologiques ainsi qu'à la prévention et à la lutte contre la maladie.

14452. **de Oliveira Lima, A. N., da Silva Santos, S., Herrera, H. M., Gama, C., Cupolillo, E., Jansen, A. M. et Fernandes, O., 2008.** *Trypanosoma evansi*: molecular homogeneity as inferred by phenetical analysis of ribosomal internal transcribed spacers DNA of an eclectic parasite. [*T. evansi*: homogénéité moléculaire telle que présumée par une analyse phénétique de l'ADN ribosomal des espaceurs internes transcrits d'un parasite éclectique.] *Experimental Parasitology*, **118** (3): 402-407.

Laboratory of Tripanosomatid Biology, Oswaldo Cruz Institute, FIOCRUZ, Av. Brasil 4365, CEP. 21040-360, Rio de Janeiro/RJ, Brésil.

Le protozoaire *Trypanosoma evansi* est décrit comme présentant de grandes similarités morphologiques et génétiques entre les isolats malgré son hétérogénéité biologique et sa large répartition géographique. Une ACP des espaceurs internes transcrits du gène ribosomal en combinaison avec la région de codage de la sous-unité ribosomale 5.8S soumise ultérieurement à une digestion par des enzymes de restriction a été effectuée dans l'ADN extrait de 41 souches de *T. evansi* isolées chez des chevaux, des chiens, des coatis et des cabiais provenant de deux régions distinctes du Pantanal, au Brésil. Nous avons également utilisé un isolat de *T. evansi* provenant d'Afrique, un d'Asie et un isolat de *T. b. brucei* provenant d'Afrique. L'analyse des profils de PTFR a produit un «riboprinting» unique qui ne varie pas de façon intraspécifique. Ces résultats fournissent des connaissances sur l'organisation des gènes ribosomaux de *T. evansi* et ont montré que l'analyse d'ITS par le PTFR indique une similarité génétique élevée de ce locus parmi les isolats de ce parasite protozoaire.

14453. **Lai, D. H., Hashimi, H., Lun, Z. R., Ayala, F. J. et Lukes, J., 2008.** Adaptations of *Trypanosoma brucei* to gradual loss of kinetoplast DNA: *Trypanosoma equiperdum* and *Trypanosoma evansi* are petite mutants of *T. brucei*. [Adaptations de *T. brucei* à une perte progressive d'ADN du kinétoplaste: *T. equiperdum* et *T. evansi* sont des mutants de *T. brucei*.] *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **105** (6): 1999-2004.

Biology Centre, Institute of Parasitology, Czech Academy of Sciences, 37005 Ceske Budejovice, République Tchèque.

Trypanosoma brucei est un flagellé kinétoplastide, l'agent de la maladie du sommeil humaine et du nagana des ruminants en Afrique. Les flagellés kinétoplastides contiennent l'ADN du kinétoplaste de leur éponyme (ADNk) qui consiste en deux types de molécules d'ADN circulaires entrecroisées: des vingtaines de maxicercles et des milliers de minicercles. Les maxicercles ont des gènes mitochondriaux typiques dont la plupart ne sont translatifs qu'après une édition de l'ARN. Les minicercles codent les ARN guides, nécessaires pour le décryptage des produits de la transcription des maxicercles. Le cycle biologique de *T. brucei* comprend un stade sanguin (SS) chez les vertébrés et un stade procyclique (SP) chez la glossine vecteur. Une perte partielle [dyskinétoplastidie (Dk)] ou totale [akinétoplastidie (Ak)] de l'ADNk enferme le trypanosome dans la forme SS. Une transmission entre les vertébrés devient mécanique sans SP et médiation des glossines, permettant au parasite de se propager hors de la ceinture de glossines africaine. *Trypanosoma equiperdum* et *Trypanosoma evansi* sont les agents de la dourine et du surra, des maladies des chevaux, des dromadaires et des buffles d'eau. Nous avons caractérisé des souches représentatives de *T. equiperdum* et de *T. evansi* par de nombreuses approches parasitologiques moléculaires et classiques. Nous montrons que les deux espèces sont en fait des souches de *T. brucei*, qui ont perdu une partie (Dk) ou la totalité (Ak) de leur ADNk. Ces trypanosomes ne sont pas des groupes monophylétiques et ne remplissent pas les conditions nécessaires pour obtenir l'état d'espèce. Ils devraient être considérés comme deux sous-espèces, respectivement *T. brucei equiperdum* et *T. brucei evansi*, qui sont survenues spontanément récemment. Les trypanosomes Dk/Ak peuvent émerger potentiellement de façon répétée à partir de *T. brucei*.

14454. **Mamoudou, A., Delespaux, V., Chepnda, V., Hachimou, Z., Andrikaye, J. P., Zoli, A. et Geerts, S., 2008.** Assessment of the occurrence of trypanocidal drug resistance in trypanosomes of naturally infected cattle in the Adamaoua region of Cameroon using the standard mouse test and molecular tools. [Évaluation de l'existence d'une résistance aux médicaments trypanocides chez les trypanosomes de bovins infectés naturellement dans la région d'Adamaoua du Cameroun au moyen du test murin standard et d'outils moléculaires.] *Acta Tropica*, **106** (2) 115-118.

Université de Dschang, Faculté d'Agronomie et des Sciences Agricoles, BP 96, Dschang, Cameroun.

Une étude a été effectuée de mai à novembre 2005 pour évaluer l'existence d'une résistance aux médicaments trypanocides chez les trypanosomes de bovins infectés naturellement dans la région d'Adamaoua, au Cameroun. Deux procédures distinctes d'ACP-

PTFR ont été utilisées ensemble avec une ACP spécifique à l'allèle (ACP-SA) et le test murin normalisé à dose unique. Avec le test murin, 3 des 13 isolats de *Trypanosoma brucei* et l'ensemble des 14 isolats de *Trypanosoma congolense* testés étaient résistants à l'ISM. Toutefois, 11 des 25 isolats seulement de *T. congolense* ont été diagnostiqués comme résistants à l'ISM avec MboII-ACP-PTFR. Une résistance au DA a été identifiée dans l'un des 13 isolats de *T. brucei* et dans l'ensemble des 11 isolats de *T. congolense* testés avec le test murin. Avec l'ACP-SA ou le BclII-ACP-PTFR, trois des 13 isolats de *T. brucei* et les 25 isolats de *T. congolense* respectivement se sont avérés résistants. Les données présentées dans la présente étude prouvent que la résistance aux médicaments est largement répandue dans le département d'Adamaoua au Cameroun. Le problème semble plus grave chez *T. congolense* que chez *T. brucei*. Des mesures appropriées doivent être prises afin de lutter contre la trypanosomose bovine dans cette région.

14455. **Nerima, B., Matovu, E., Lubega, G. W. et Enyaru, J. C., 2007.** Detection of mutant P2 adenosine transporter (*TbAT1*) gene in *Trypanosoma brucei gambiense* isolates from northwest Uganda using allele-specific polymerase chain reaction. [Détection du gène mutant transporteur d'adénosine P2 (*TbAT1*) dans des isolats de *T. b. gambiense* provenant du nord-ouest de l'Ouganda au moyen d'une ACP spécifique à l'allèle.] *Tropical Medicine and International Health*, **12** (11): 1361-1368.

National Livestock Health Research Institute, Tororo, Ouganda.

Pour évaluer l'application d'une ACP spécifique à l'allèle (ACP-SA) en tant que méthode rapide, bon marché et fiable pour détecter le gène *TbAT1* mutant associé à une rechute après un traitement au méflarsoprol dans des isolats de *Trypanosoma brucei gambiense* provenant du nord-ouest de l'Ouganda, 105 isolats de trypanosomes ont été analysés au moyen du PTFR SfaN1 et de l'ACP-SA, la première méthode étant utilisée comme étalon. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de l'ACP-SA ainsi que la concordance entre les tests ont été déterminées. Onze isolats de trypanosomes comportaient le gène *TbAT1* mutant alors que 94 présentaient les gènes *TbAT1* de type sauvage. Il y avait une concordance très significative entre le PTFR SfaN1 et l'ACP-SA avec des valeurs kappa et de corrélation intraclasse de 1,0. La sensibilité et la spécificité de l'ACP-SA étaient toutes deux de 100 pour cent, alors que les valeurs prédictives positives et négatives s'avéraient égales à 1,0. Des analyses du coût et du temps requis ont été effectuées et l'ACP-SA était 4,3 fois moins chère que le PTFR SfaN1 et son exécution était également plus rapide. Nous concluons que l'ACP-SA devrait être le test préféré pour le dépistage du gène *TbAT1* mutant dans le nombre toujours croissant d'isolats de trypanosomes de terrain.

14456. **Njiru, Z. K., Mikosza, A. S., Armstrong, T., Enyaru, J. C., Ndung'u, J. M. et Thompson, A. R., 2008.** Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method for rapid detection of *Trypanosoma brucei rhodesiense*. [Méthode d'amplification isotherme facilitée par l'anneau pour le dépistage rapide de *T. b. rhodesiense*.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **2** (1): e147.

School of Nursing, Université de Murdoch, Mandurah, Western Australia, Australie.

L'amplification isotherme de l'ADN facilitée par l'anneau (LAMP) est une nouvelle technique qui amplifie rapidement l'ADN cible dans des conditions isothermes. Dans la présente étude, un test LAMP a été conçu à partir du gène associé à la résistance au sérum (SRA) de *Trypanosoma brucei rhodesiense*, qui est la cause de la forme aiguë de la maladie du sommeil africaine, et utilisé pour détecter l'ADN du parasite dans des échantillons de sang traités et thermotraités. Le gène de SRA est spécifique à *T. b. rhodesiense* et a démontré conférer une résistance à la lyse par le sérum humain normal. Le test a été effectué à 62° C pendant 1 heure, avec six amorces qui reconnaissaient huit cibles. La matrice consistait en des concentrations variantes d'ADN du trypanosome et du surnageant d'échantillons de sang infectés thermotraités. Les amplicons en résultant ont été détectés à l'aide d'une teinture fluorescente SYTO-9 dans un thermocycleur en temps réel, par observation visuelle après l'ajout de SYBR Green I, et par électrophorèse sur gel. Une amplification de l'ADN a été détectée au bout de 35 minutes. Le test LAMP SRA avait une limite de détection sans équivoque d'1 pg d'ADN purifié (équivalant à 10 trypanosomes/ml) et de 0,1 pg (1 trypanosome/ml) avec la couche leucocytaire thermotraitée tandis que la limite de détection pour une ACP SRA conventionnelle était d'environ 1 000 trypanosomes/ml. L'amplicon de LAMP attendu a été confirmé par la digestion de l'enzyme de restriction RsaI, des courbes identiques de fusion et une analyse de la séquence. La reproductibilité du test LAMP SRA au moyen d'un bain-marie et d'une matrice thermotraitée et la facilité de lecture des résultats présentent un potentiel considérable pour le diagnostic de *T. b. rhodesiense* dans les régions endémiques.

14457. Njiru, Z. K., Mikosza, A. S., Matovu, E., Enyaru, J. C., Ouma, J. O., Kibona, S. N., Thompson, R. C. et Ndung'u, J. M., 2008. African trypanosomiasis: sensitive and rapid detection of the sub-genus *Trypanozoon* by loop-mediated isothermal amplification (LAMP) of parasite DNA. [Trypanosomose africaine: détection sensible et rapide du sous-genre *Trypanozoon* par une amplification isotherme facilitée par l'anneau (LAMP) de l'ADN du parasite.] *International Journal of Parasitology*, **38** (5): 589-599.

School of Nursing - Peel Campus, Université de Murdoch, Carleton Place, 15-17 Mandurah, WA 6210, Australie. [z.njiru@murdoch.edu.au].

La lutte contre la trypanosomose humaine africaine (THA) dépend du diagnostic et du traitement correct des patients infectés. Toutefois, la sensibilité des tests utilisés de façon routinière est insatisfaisante à cause des parasitemies typiquement faibles chez les personnes infectées naturellement. Nous avons identifié une séquence conservée dans l'élément mobile d'insertion répétitif (RIME) du sous-genre *Trypanozoon* et nous l'avons utilisée pour concevoir des amorces pour un test d'amplification isotherme facilitée par l'anneau (LAMP) très spécifique. Le test a été utilisé pour analyser des isolats de *Trypanozoon* et des échantillons cliniques provenant de patients atteints de THA. Le test LAMP RIME a été effectué à 62° C en utilisant une ACP en temps réel et un bain-marie. L'amplification de l'ADN était détectable au bout de 25 minutes. Tous les échantillons positifs détectés par électrophorèse sur gel ou en temps réel avec une teinture fluorescente SYTO-9 pouvaient être aussi détectés visuellement en ajoutant SYBR Green I au produit. L'amplicon a été confirmé sans équivoque par le biais de la digestion de l'enzyme de restriction NdeI, l'analyse des

courbes de fusion et le séquençage. La sensibilité analytique du test LAMP RIME équivalait à 0,001 trypanosomes/ml alors que celle des tests d'ACP classiques allait de 0,1 à 1 000 trypanosomes/ml. Le test LAMP détectait l'ensemble des 75 isolats de *Trypanozoon* alors que TBR1 et deux amorces (spécifiques au sous-genre *Trypanozoon*) présentaient une sensibilité de 86,9 pour cent. L'ACP du gène de SRA détectait 21 des 40 isolats de *Trypanosoma brucei rhodesiense* alors que les amorces des glycoprotéines spécifiques à *Trypanosoma gambiense* (TgsGP) détectaient 11 des 13 isolats de *T. b. gambiense*. Avec les échantillons cliniques, le test LAMP détectait l'ADN du parasite dans 18 des 20 échantillons qui incluaient un supernageant préparé à partir du sang, du LCR et du sérum natif direct bouilli. La sensibilité et la reproductibilité du test LAMP, associées à la capacité de détection visuelle des résultats sans nécessiter d'équipement sophistiqué, indiquent que la technique a un potentiel considérable pour détecter la THA dans un contexte clinique. Puisque le test LAMP présente une tolérance élevée à différentes substances biologiques, il est nécessaire de déterminer les protocoles appropriés de traitement de la matrice pour en faire une technique facilement accessible avant une évaluation à grande échelle.

(c) CYCLE BIOLOGIQUE, MORPHOLOGIE, BIOCHIMIE ET ÉTUDES
MOLÉCULAIRES

14458. **Abdille, M. H., Li, S. Y., Jia, Y., Suo, X. et Mkoji, G., 2008.** Evidence for the existence of paraflagellar rod protein 2 (PFR2) gene in *Trypanosoma evansi* and its conservation among other kinetoplastid parasites. [Indication de l'existence d'un gène PFR2 chez *T. evansi* et de sa conservation chez d'autres parasites kinétoplastides.] *Experimental Parasitology*, **118** (4): 614-618.

Parasitology Laboratory, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100094, République populaire de Chine.

Les protéines de la tige paraflagellaire nécessaires pour la mobilité des cellules sont uniques parmi les kinétoplastides et leurs hétéropolymères fournissent la composante du flagelle. Nous avons étudié l'existence du gène PFR2 chez *Trypanosoma evansi* par ACP-transcription inverse avec des amorces conçues sur la base du cadre de lecture ouvert du gène PFR2 de *Trypanosoma brucei*. Le gène PFR2 a été cloné et la protéine codée dans PFR2 a été exprimée dans les bactéries. La protéine His-tag exprimée a été purifiée avec une chromatographie d'affinité sur nickel et confirmée par électrophorèse sur gel et transfert de type western. La séquence des nucléotides du gène PFR2 de *T. evansi* présentait une identité de 100 pour cent avec la séquence du gène PFR2 de *T. brucei* et une similarité de 83,4 pour cent et de 76,6 pour cent avec celle de *Trypanosoma cruzi* et de *Leishmania mexicana*, respectivement. Le domaine conservé parmi les divers gènes PFR2 présents chez les kinétoplastides pourrait être utilisé comme cible pour la mise au point de vaccins contre les espèces multiples de *Trypanosoma*.

14459. **Absalon, S., Blisnick, T., Kohl, L., Toutirais, G., Dore, G., Julkowska, D., Tavenet, A. et Bastin, P., 2008.** Intraflagellar transport and functional analysis of genes required for flagellum formation in Trypanosomes. [Transport intraflagellaire et analyse fonctionnelle des gènes nécessaires pour la formation de flagelle chez les trypanosomes.] *Molecular Biology of the Cell*, **19** (3): 929-944.

Unité de biologie cellulaire des Trypanosomes, Institut Pasteur and Centre National de la Recherche Scientifique, 75015 Paris, France, Dynamique et Régulation des Génomes, Muséum National d'Histoire Naturelle, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale et Centre National de la Recherche Scientifique, 75005 Paris, France.

Le transport intraflagellaire (IFT) est le déplacement bidirectionnel des complexes de protéines nécessaires à la formation de cils et de flagelles. Nous avons étudié le transport intraflagellaire en analysant neuf gènes conventionnels d'IFT et cinq nouveaux gènes IFT putatifs (PIFT) chez *Trypanosoma brucei* qui maintiennent son flagelle existant tout en assemblant un nouveau flagelle. Une immunocoloration contre IFT172 ou l'expression d'IFT20 étiqueté ou encore la protéine verte fluorescente GFP::IFT52 ont révélé la présence de protéines d'IFT le long de l'axonème et dans les régions du corps basal et probasal des anciens et des nouveaux flagelles. Des particules d'IFT ont été détectées par microscopie électronique et présentaient une localisation stricte aux microtubules de l'axonème 3-4 et 7-8, ce qui suggère l'existence de voies spécifiques à l'IFT. Un déplacement intraflagellaire bidirectionnel rapide (>3 $\mu\text{m/s}$) de GFP::IFT52 a été observé chez les anciens et les nouveaux flagelles. Une désactivation de l'interférence de l'ARN a démontré que tous les gènes IFT et PIFT individuels sont essentiels à la construction d'un nouveau flagelle mais que l'ancien flagelle subsistait. Une inhibition des protéines IFTB bloquait complètement la construction de l'axonème. Une absence des protéines IFTA (IFT122 et IFT140) entraînait la formation de flagelles courts remplis d'IFT172, indiquant des défauts du transport rétrograde. Deux protéines PIFT s'avéraient nécessaires pour le transport rétrograde et trois pour le transport antérograde. Finalement, l'élongation de la membrane du flagelle se poursuit malgré l'absence de microtubules d'axonème dans tout mutant IFT/PIFT.

14460. **Adler, A., Forster, N., Homann, M. et Goring, H. U., 2008.** Post-SELEX chemical optimization of a trypanosome-specific RNA aptamer. [Optimisation chimique post-SELEX d'un aptamère d'ARN spécifique au trypanosome.] *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening*, **11** (1): 16-23.

Genetics, Université de technologie de Darmstadt, Schnittpahstr. 10, Darmstadt, Allemagne.

Les trypanosomes africains sont l'agent causant la maladie du sommeil. Les thérapies utilisées pour contrôler et traiter la maladie sont très inefficaces et, par conséquent, la mise au point de médicaments améliorés est nécessaire d'urgence. Récemment, de nouvelles stratégies pour la conception de nouveaux trypanocides ont été proposées. Parmi elles se trouvent des techniques qui reposent sur les aptamères d'ARN spécifiques au parasite. Une approche implique le transport régi par l'aptamère des composés lytiques au lysosome du parasite. L'aptamère a été nommé ARN 2-16 et nous signalons ici l'optimisation de l'ARN pour des applications *in vivo*. Pour convertir l'aptamère 2-16 en un réactif stable dans le sérum, des ARN substitués par 2'-désoxy-2'-F- et/ou 2'-désoxy-2'-NH(2)-uridine et cytidine ont été générés. Alors que les ARN modifiés à 2'-NH(2)-dC/dU étaient résistants à une RNase, ils étaient fonctionnellement inactifs. Par contre, l'ARN 2-16 substitué à 2'-F-dC/dU conservait sa capacité de lier les trypanosomes vivants ($K(d)=45$ nM) et était transporté au

lysosome de façon identique à l'ARN non modifié. L'ARN 2-16 substitué à 2'-F-dC/dU est thermostable ($T(m)=75$ degrés C) et a une demie-vie dans le sérum de 3,4 jours. En outre, l'aptamère 2-16 était pégylé spécifiquement au site pour accroître le temps de rétention dans le sérum. Une conjugaison avec les polymères de PEG ≤ 10 kDa n'avait qu'un impact marginal sur les caractéristiques de liaison de l'ARN alors que l'ajout de molécules PEG de masse moléculaire plus élevée résultait en des aptamères non fonctionnels. Les données fournissent des chimies de conjugaison optimisées pour la production à grande échelle de préparations d'aptamère 2-16 substitué avec une fonctionnalité améliorée *in vivo*.

14461. **Alatorsev, V. S., Cruz-Reyes, J., Zhelonkina, A. G. et Sollner-Webb, B., 2008.**

Trypanosoma brucei RNA editing: coupled cycles of U deletion reveal processive activity of the editing complex. [Édition de l'ARN de *T. brucei*: des cycles couplés de délétion d'U révèlent une activité processive du complexe d'édition.] *Molecular and Cellular Biology*, **28** (7): 2437-2445.

Department of Biological Chemistry, Johns Hopkins University School of Medicine, 725 N. Wolfe Street, Baltimore, MD 21205, E-U.

L'édition de l'ARN chez *Trypanosoma brucei* est une élimination/ajout d'uridylylate après la transcription, généralement dans un grand nombre de sites pré-ARNm mais, jusqu'à présent, seuls des cycles d'édition uniques ont été examinés *in vitro*. Nous démontrons ici la réalisation de cycles séquentiels de délétion d'U *in vitro*, les produits de l'édition étant confirmés par une analyse de la séquence. Notamment, le cycle d'édition ultérieur est beaucoup plus efficace et se produit beaucoup plus rapidement que les cycles d'édition uniques; en outre, il comporte différentes conditions de reconnaissance. Cela indique que le complexe d'édition agit de façon concertée et ne se dissocie pas du substrat de l'ARN entre ces cycles. En outre, le substrat multicycles présente une édition qui est inattendue à partir d'une progression stricte de 3' à 5', rappelant l'édition inattendue qui a été démontrée se produire fréquemment dans les ARNm de *T. brucei* édités *in vivo*. Cette édition inattendue est très probablement due à un alignement ARNm:ARN guide (ARNg) alterné formant une ancre composée; le fait qu'elle comporte seulement un duplex proximal de 2 bp aide à expliquer la prévalence de l'édition inattendue *in vivo*. Une édition inattendue de ce type n'a pas été signalée auparavant *in vitro*, présumément parce que l'utilisation courante de l'appariement de bases ARNm:ARNg artificiellement étroit empêche des alignements alternés. L'édition multicycles et l'édition inattendue présentées dans la présente communication entraînent des réactions *in vitro* qui reproduisent de plus près le processus d'édition *in vivo*.

14462. **Almo, S. C., Bonanno, J. B., Sauder, J. M., Emtage, S., Dilorenzo, T. P., Malashkevich, V., Wasserman, S. R., Swaminathan, S., Eswaramoorthy, S., Agarwal, R., Kumaran, D., Madegowda, M., Ragumani, S., Patskovsky, Y., Alvarado, J., Ramagopal, U. A., Faber-Barata, J., Chance, M. R., Sali, A., Fiser, A., Zhang, Z. Y., Lawrence, D. S. et Burley, S. K., 2007.** Structural genomics of protein phosphatases. [Génomique structurale des phosphatases de protéines.] *Journal of Structural and Functional Genomics*, **8** (2-3): 121-140.

Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, E-U. [almo@aecom.yu.edu].

Le New York SGX Research Center for Structural Genomics (NYSGXRC) de la NIGMS Protein Structure Initiative (PSI) a appliqué sa plateforme de détermination de la structure cristallographique aux rayons X à haut débit aux études systématiques de toutes les phosphatases de protéine humaine et des phosphatases de protéine provenant de pathogènes pertinents du point de vue biomédical. Jusqu'à présent, le NYSGXRC a déterminé les structures de 21 phosphatases de protéine distinctes: 14 provenant d'humains, deux de souris, deux du pathogène *Toxoplasma gondii*, un de *Trypanosoma brucei*, le parasite responsable de la maladie du sommeil africain et deux du principal moustique vecteur du paludisme en Afrique, *Anopheles gambiae*. Ces structures fournissent des connaissances à la fois sur les processus normaux et pathophysiologiques, y compris la régulation transcriptionnelle, la régulation des voies de signalisation majeures, le développement neural, et le diabète de type 1. En conjonction avec les contributions des autres consortiums internationaux de génomique structurale, ces efforts promettent de fournir une base de données et un dépôt de matériel sans précédent pour la découverte expérimentale et numérique, régie par la structure, d'inhibiteurs pour toutes les catégories de phosphatases de protéine.

14463. **Amaro, R. E., Swift, R. V. et McCammon, J. A., 2007.** Functional and structural insights revealed by molecular dynamics simulations of an essential RNA editing ligase in *Trypanosoma brucei*. [Connaissances fonctionnelles et structurales révélées par des simulations de la dynamique moléculaire d'une ligase essentielle d'édition de l'ARN chez *T. brucei*.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **1** (2): e68.

Department of Chemistry and Biochemistry, Université de Californie San Diego, La Jolla, California, E-U.

La ligase 1 d'édition de l'ARN (*TbREL1*) est nécessaire pour la survie des formes procycliques et sanguines de *Trypanosoma brucei*, le parasite responsable de la maladie du sommeil, une maladie tropicale dévastatrice. Le type d'édition de l'ARN dans lequel *TbREL1* est impliquée est unique aux trypanosomes et aucun homologue humain proche n'est connu. En outre, la structure cristalline à haute résolution a révélé plusieurs caractéristiques uniques du site actif, faisant de cet enzyme une cible prometteuse pour la conception de médicaments basés sur la structure. Dans les présents travaux, deux simulations de dynamique moléculaire atomiste de 20 ns sont utilisées pour étudier la dynamique de *TbREL1*, à la fois avec et sans la présence du substrat d'ATP. La souplesse du site actif, la dynamique des résidus conservés et des molécules d'eau cristallisées ainsi que les interactions entre *TbREL1* et le substrat d'ATP sont étudiés et discutés dans le contexte de la fonction de *TbREL1*. Les différences au niveau du mouvement local et global sur la liaison de l'ATP suggèrent que deux boucles périphériques, uniques aux trypanosomes, peuvent être impliquées dans les événements de signalisation entre les domaines. Notamment, un remaniement structural significatif du site actif des enzymes a lieu au cours des simulations d'apoenzyme, ouvrant une cavité supplémentaire près du site de liaison de l'ATP qui pourrait être exploitée pour développer des inhibiteurs efficaces contre ce parasite protozoaire. Finalement, la moyenne des calculs d'ensemble d'électrostatique sur des simulations de la dynamique moléculaire révèlent un nouveau site de liaison putatif de l'ARN, une découverte qui avait échappé aux scientifiques jusqu'à présent. Finalement, nous utilisons les connaissances obtenues par le biais des simulations de la dynamique moléculaire pour faire plusieurs prédictions et recommandations

qui, nous l'espérons, aideront à orienter les études expérimentales futures et les efforts visant à découvrir des médicaments sur la base de la structure contre cet enzyme essentiel.

14464. **Arakaki, T. L., Buckner, F. S., Gillespie, J. R., Malmquist, N. A., Phillips, M. A., Kalyuzhniy, O., Luft, J. R., Detitta, G. T., Verlinde, C. L., Van Voorhis, W. C., Hol, W. G. et Merritt, E. A., 2008.** Characterization of *Trypanosoma brucei* dihydroorotate dehydrogenase as a possible drug target; structural, kinetic and RNAi studies. [Caractérisation de la déshydrogénase de dihydroorotate de *T. brucei* en tant que cible possible de médicaments; études structurales, cinétiques et de l'ARNi.] *Molecular Microbiology*, **68** (1): 37-50.

Department of Biochemistry, Université de Washington, Seattle, WA 98195, E-U.

Il a été rapporté que les voies de la biosynthèse des nucléotides sont essentielles dans certains pathogènes protozoaires. Nous avons donc évalué l'essentialité d'un enzyme dans la voie biosynthétique de la pyrimidine, la déshydrogénase de dihydroorotate (DHODH) provenant du parasite eucaryote *Trypanosoma brucei* par le biais d'études de la réduction immédiate du gène. La réduction immédiate de l'ARNi de l'expression de DHODH dans la forme sanguine de *T. brucei* n'inhibait pas la croissance dans un milieu de culture normal mais retardait profondément la croissance dans un milieu appauvri en pyrimidine ou en présence de l'antagoniste connu d'absorption de la pyrimidine, le 5-fluorouracil (5-FU). Ces résultats ont des implications significatives pour la mise au point de thérapies pour lutter contre une infection à *T. brucei*. Spécifiquement, une thérapie combinée comprenant un inhibiteur de DHODH spécifique à *T. brucei* plus 5-FU peut s'avérer être une stratégie thérapeutique efficace. Nous montrons également que cet enzyme trypanosomien est inhibé par des inhibiteurs connus de DHODH bactérienne de catégorie 1A, contrairement à la sensibilité de DHODH provenant d'eucaryotes humains ou d'autres eucaryotes supérieurs. Cette sélectivité est appuyée par la structure cristalline de l'enzyme de *T. brucei*, qui est signalée ici à une résolution d'1,95 Å. Des recherches supplémentaires, guidées par la structure cristalline décrite ici, sont nécessaires pour identifier les inhibiteurs puissants de DHODH chez *T. brucei*.

14465. **Autio, K. J., Guler, J. L., Kastaniotis, A. J., Englund, P. T. et Hiltunen, J. K., 2008.** The 3-hydroxyacyl-ACP dehydratase of mitochondrial fatty acid synthesis in *Trypanosoma brucei*. [La 3-hydroxyacyl déshydratase de l'ACP de la synthèse mitochondriale des acides gras chez *T. brucei*.] *FEBS Letters*, **582** (5): 729-733.

Department of Biochemistry and Biocenter Oulu, Université d'Oulu, Oulu, Finlande. [kaija.autio@oulu.fi].

14466. **Azzouz, N., Gerold, P. et Schwarz, R. T., 2008.** Metabolic labelling and structural analysis of from parasitic protozoa. [Étiquetage métabolique et analyse structurale des glycosylphosphatidylinositols provenant de protozoaires parasitaires.] *Methods in Molecular Biology*, **446**: 183-198.

Laboratoire de Chimie organique, Institut fédéral suisse de technologie, Zurich, Suisse.

14467. **Barth, S., Shalem, B., Hury, A., Tkacz, I. D., Liang, X. H., Uliel, S., Myslyuk, I., Doniger, T., Salmon-Divon, M., Unger, R. et Michaeli, S., 2008.** Elucidating the role of C/D snoRNA in rRNA processing and modification in *Trypanosoma brucei*. [Élucider le rôle de C/D ARNsno dans le traitement et la modification de l'ARNr chez *T. brucei*.] *Eukaryotic Cell*, **7** (1): 86-101.

The Mina and Everard Goodman Faculty of Life Sciences, Université de Bar-Ilan, Ramat-Gan 52900, Israël.

14468. **Bellofatto, V. et Palenchar, J. B., 2008.** RNA interference as a genetic tool in trypanosomes. [Interférence de l'ARN en tant qu'outil génétique chez les trypanosomes.] *Methods in Molecular Biology*, **442**: 83-94.

Department of Microbiology and Molecular Genetics, UMDNJ-NJ Medical School, International Center for Public Health, Newark, E-U.

L'interférence de l'ARN (ARNi) est un mécanisme cellulaire qui est souvent exploité comme technique pour réprimer l'expression d'un gène spécifique. Des études de l'ARNi sont effectuées *in vivo*, ce qui en fait un moyen puissant pour l'étude de la fonction des protéines *in situ*. Plusieurs trypanosomatides, y compris les organismes responsables des maladies humaine et animale, possèdent naturellement le mécanisme nécessaire pour des manipulations de l'ARNi. Cela permet d'utiliser l'ARNi pour élucider un grand nombre de questions pressantes ayant trait à la biologie unique du parasite. L'achèvement de la séquence du génome de *Trypanosoma brucei*, associé à plusieurs outils génétiques puissants, a résulté en une utilisation largement répandue de l'ARNi dans cet organisme. Les étapes clés de la réduction de l'expression du gène basée sur l'ARNi, y compris la culture de cellules parasitaires, la transfection de l'ADN, l'expression de l'ARNi, et l'exécution expérimentale, sont discutées en se concentrant sur les formes procycliques de *Trypanosoma brucei*.

14469. **Brandenburg, J., Schimanski, B., Nogoceke, E., Nguyen, T. N., Padovan, J. C., Chait, B. T., Cross, G. A. et Gunzl, A., 2007.** Multifunctional class I transcription in *Trypanosoma brucei* depends on a novel protein complex. [La transcription multifonctionnelle de catégorie I chez *T. brucei* dépend d'un nouveau complexe de protéines.] *The Embo Journal*, **26** (23): 4856-4866.

Department of Genetics and Developmental Biology, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT 06030-3710, E-U.

Le parasite protiste *Trypanosoma brucei*, transmis par des vecteurs, est le seul eucaryote connu comportant une polymérase I multifonctionnelle de l'ARN qui, en plus des gènes ribosomiaux, transcrit des gènes codant les protéines majeures de surface des cellules du parasite, les VSG et la procycline. Dans le sang des mammifères, la variation antigénique du revêtement des VSG est le moyen utilisé par le parasite pour échapper à la réaction immunitaire alors que la procycline est nécessaire pour l'établissement efficace d'une

infection trypanosomienne chez la glossine. En outre, l'efficacité exceptionnellement élevée de l'expression des VSG mono-alléliques est essentielle aux trypanosomes sanguins puisque sa désactivation causait un arrêt rapide du cycle cellulaire *in vitro* et l'élimination des parasites chez des souris infectées. Nous décrivons ici un nouveau complexe de protéines qui reconnaît les promoteurs de catégorie I et est indispensable pour la transcription de catégorie I. Il consiste en une chaîne légère de dynéine et en six polypeptides qui sont seulement conservés chez les parasites trypanosomatides. Conformément à une fonction transcriptionnelle essentielle du complexe, désactiver l'expression d'une sous-unité clé était létal pour les trypanosomes sanguins et affectait spécifiquement l'abondance d'ARNr et de l'ARNm des VSG. Le complexe a été appelé facteur A de transcription de catégorie I.

14470. **Brenchley, R., Tariq, H., McElhinney, H., Szoor, B., Huxley-Jones, J., Stevens, R., Matthews, K. et Taberner, L., 2007.** The TriTryp phosphatome: analysis of the protein phosphatase catalytic domains. [Le phosphatome de TriTryp: analyse des domaines catalytiques de la phosphatase de protéine.] *BMC Genomics*, **8**: 434.

Faculty of Life Sciences, Michael Smith, Université de Manchester, M13 9PT, R-U. [Rachel.Brenchley@postgrad.manchester.ac.uk].

14471. **Bridges, D. J., Pitt, A. R., Hanrahan, O., Brennan, K., Voorheis, H. P., Herzyk, P., de Koning, H. P. et Burchmore, R. J., 2008.** Characterisation of the plasma membrane subproteome of bloodstream form *Trypanosoma brucei*. [Caractérisation du sous-protéome de la membrane plasmique de la forme sanguine de *T. brucei*.] *Proteomics*, **8** (1): 83-99.

Division of Infection and Immunity, Institute of Biomedical and Life Sciences, Université de Glasgow, Glasgow, R-U.

L'analyse du protéome au moyen d'approches conventionnelles est biaisée contre les protéines hydrophobes des membranes, dont un grand nombre présente également une faible abondance. Nous avons isolé des couches de membrane plasmique provenant de formes sanguines de *Trypanosoma brucei* par fractionnement sous-cellulaire puis nous avons appliqué une batterie de techniques de séparation et d'identification complémentaires des protéines pour identifier un grand nombre de protéines dans cette fraction. Les résultats de ces analyses ont été combinés pour générer un sous-protéome pour la membrane plasmique pelliculaire des formes sanguines de *T. brucei* ainsi qu'un sous-protéome séparé pour le cytosquelette pelliculaire. Parallèlement, nous avons utilisé des approches *in silico* pour prédire l'abondance relative des protéines potentiellement exprimées par les formes sanguines des trypanosomes et pour identifier les protéines polytopiques probables de la membrane, en fournissant un contrôle de qualité pour le sous-protéome de la membrane plasmique défini expérimentalement. Nous montrons que l'application de techniques protéomiques multiples à haute résolution à une fraction enrichie d'organelle est une approche précieuse pour caractériser des protéomes des membranes relativement réfractaires. Nous présentons ici l'analyse la plus complète d'un protéome de membrane plasmique de protozoaire jusqu'à présent et nous indiquons la présence d'un grand nombre de protéines intégrantes à la membrane, y compris 11 transporteurs de nucléoside/nucléobase, 15 pompes

et canaux ioniques et un grand nombre de cyclases d'adénylate jusqu'à présent énumérées en tant que protéines putatives.

14472. **Cabrera, N., Hernandez-Alcantara, G., Mendoza-Hernandez, G., Gomez-Puyou, A. et Perez-Montfort, R., 2008.** Key residues of loop 3 in the interaction with the interface residue at position 14 in triosephosphate isomerase from *Trypanosoma brucei*. [Résidus clés de l'anneau 3 dans l'interaction avec le résidu d'interface à la position 14 dans l'isomérase de triosephosphate provenant de *T. brucei*.] *Biochemistry*, **47** (11): 3499-3506.

Departamento de Bioquímica, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Apartado Postal 70242, 04510 México DF, México.

14473. **Chambers, J. W., Kearns, M. T., Morris, M. T. et Morris, J. C., 2008.** Assembly of heterohexameric trypanosome hexokinases reveals that hexokinase 2 is a regulable enzyme. [L'assemblage d'hexokinases hétérohexamériques de trypanosomes révèle que l'hexokinase 2 est un enzyme pouvant être régulé.] *Journal of Biological Chemistry*. **Publié en ligne le 3 avril 2008.**

Department of Genetics and Biochemistry, Université de Clemson, Clemson, SC 29634-0318, E-U.

14474. **Chambers, J. W., Morris, M. T., Smith, K. S. et Morris, J. C., 2008.** Residues in an ATP binding domain influence sugar binding in a trypanosome hexokinase. [Les résidus dans un domaine de liaison d'ATP influencent la liaison du sucre dans une hexokinase de trypanosome.] *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **365** (3): 420-425.

Department of Genetics and Biochemistry, Université de Clemson, Clemson, SC 29634, E-U.

14475. **Das, A., Banday, M. et Bellofatto, V., 2008.** RNA polymerase transcription machinery in trypanosomes. [Mécanisme de transcription de la polymérase d'ARN chez les trypanosomes.] *Eukaryotic Cell*, **7** (3): 429-434.

Department of Microbiology and Molecular Genetics, UMDNJ-New Jersey Medical School, 225 Warren St., Newark, NJ 07103, E-U.

14476. **Davila, A. M., Mendes, P. N., Wagner, G., Tschoeke, D. A., Cuadrat, R. R., Liberman, F., Matos, L., Satake, T., Ocana, K. A., Triana, O., Cruz, S. M., Juca, H. C., Cury, J. C., Silva, F. N., Geronimo, G. A., Ruiz, M., Ruback, E., Silva, F. P., Jr., Probst, C. M., Grisard, E. C., Krieger, M. A., Goldenberg, S., Cavalcanti, M. C., Moraes, M. O., Campos, M. L. et Mattoso, M., 2008.** ProtozoaDB: dynamic visualization and exploration of protozoan genomes. [ProtozoaDB: visualisation dynamique et exploration des génomes de

protozoaires.] *Nucleic Acids Research*, **36** (Numéro de base de données): D547-552.

Oswaldo Cruz Institute, FIOCRUZ, CCB, Université fédérale de Santa Catarina (UFSC), ACBS/UNOESC/SC, COPPE, Université fédérale de Rio de Janeiro, Brésil. [davila@fiocruz.br].

ProtozoaDB (<http://www.biowebdb.org/protozoadb>) est un site en cours de développement pour accueillir initialement à la fois les données de génomique et de post-génomique provenant de *Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*, *Trypanosoma brucei*, *T. cruzi* et *Leishmania major* mais inclura, nous l'espérons, d'autres espèces protozoaires au fur et à mesure du séquençage de davantage de génomes. Il est basé sur le schéma unifié de génomique et offre une interface moderne sur le web pour une visualisation et une exploration conviviale des données. Cette base de données n'est pas conçue pour répéter d'autres efforts similaires tels que GeneDB, PlasmoDB, TcruziDB ou même TDRtargets, mais pour les compléter en fournissant des analyses supplémentaires mettant l'accent sur des similarités distantes (basées sur HMM) et des annotations basées sur la phylogénie incluant une analyse d'orthologie. ProtozoaDB sera progressivement lié aux bases de données susmentionnées et se concentrera sur la fourniture d'une combinaison dynamique d'information de sources multiples par le biais d'outils interopérables avancés tels que des services sur le Web. Fournir des services sur le Web permettra à un logiciel tiers d'extraire et d'utiliser des données provenant de ProtozoaDB dans des automatisations des processus ou d'autres technologies interopérables du Web, promouvant une meilleure réutilisation et intégration de l'information. Nous nous attendons également à ce que ProtozoaDB catalyse le développement des capacités locales et régionales en bioinformatique (recherche et formation) et promeuve, par conséquent, le progrès scientifique dans les pays en développement.

14477. **Davila Lopez, M. et Samuelsson, T., 2008.** Early evolution of histone mRNA 3' end processing. [Évolution précoce de la transformation finale de l'ARNm 3' de l'histone.] *Rna*, **14** (1): 1-10.

Department of Medical Biochemistry and Cell Biology, Institute of Biomedicine, Sahlgrenska Academy at Goteborg University, SE-405 30 Goteborg, Suède.

14478. **Ebikeme, C. E., Peacock, L., Coustou, V., Riviere, L., Bringaud, F., Gibson, W. C. et Barrett, M. P., 2008.** N-acetyl D-glucosamine stimulates growth in procyclic forms of *Trypanosoma brucei* by inducing a metabolic shift. [N-acetyl D-glucosamine stimule la croissance dans les formes procycliques de *T. brucei* en induisant une modification métabolique.] *Parasitology*, **135** (5): 585-594.

Division of Infection and Immunity, Glasgow Biomedical Research Centre, Université de Glasgow, 120 University Place, Glasgow G12 8TA, R-U.

14479. **Farrera-Sinfreu, J., Espanol, Y., Geslain, R., Guitart, T., Albericio, F., Ribas de Pouplana, L. et Royo, M., 2008.** Solid-phase combinatorial synthesis of a lysyl-

tRNA synthetase (LysRS) inhibitory library. [Synthèse combinatoire en phase solide d'une chimiothèque inhibant la lysyl-ARNt synthétase (LysRS).] *Journal of Combinatorial Chemistry*, **10** (3): 391-400.

Institute for Research in Biomedicine and Combinatorial Chemistry Unit, Barcelona Science Park, Université de Barcelone, Josep Samitier 1, 08028-Barcelone, Espagne, Department of Organic Chemistry, Université de Barcelone, Martí i Franques 1, 08028-Barcelone, Espagne, et Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA), Passeig Lluís Companys 23, 08010-Barcelone, Espagne. [mroyo@pcb.ub.es].

La synthèse combinatoire en phase solide d'une nouvelle chimiothèque ayant une activité d'inhibition potentielle contre l'isoforme cytoplasmique de LysRS de *Trypanosoma brucei* est décrite. La chimiothèque a été spécifiquement conçue pour reproduire le complexe de lysyl adénylate en divisant le complexe en quatre parties modulaires. Des dérivés de proline (cis-gamma-amino- l-proline ou trans-gamma-hydroxy- l-proline) ont été choisis en tant qu'échafauds centraux. Après un criblage préliminaire, trois composés de la chimiothèque ont causé une inhibition *in vitro* de la réaction d'aminacylation d'ARNt dans la gamme micromolaire inférieure.

14480. **Fenn, K. et Matthews, K. R., 2007.** The cell biology of *Trypanosoma brucei* differentiation. [La biologie cellulaire de la différenciation de *T. brucei*.] *Current Opinion in Microbiology*, **10** (6): 539-546.

Institute of Immunology and Infection Research, School of Biological Sciences, Université d'Édimbourg, Ashworth Laboratories, King's Buildings, West Mains Road, Édimbourg EH9 3JT, R-U.

Les événements du développement dans le cycle biologique du parasite causant la maladie du sommeil comprennent des changements intégrés de la morphologie des cellules, du métabolisme, de l'expression des gènes et des voies de signalisation. Dans chaque cas, ces processus diffèrent de la norme eucaryote. Au cours des trois dernières années, la compréhension de ces processus de développement a progressé d'une description des événements cytologiques de différenciation à la découverte de ses contrôles moléculaires sous-jacents. Avec un jeu croissant de réactifs pour identifier les stades distincts du cycle biologique chez la glossine, la différenciation des trypanosomes est en train d'être étudiée du niveau moléculaire au niveau de l'organisme et de la population. Chose intéressante, les nouvelles découvertes moléculaires fournissent des connaissances sur la biologie du parasite sur le terrain.

14481. **Field, M. C., Horn, D. et Carrington, M., 2008.** Analysis of small GTPase function in trypanosomes. [Analyse d'une petite fonction de GTPase chez les trypanosomes.] *Methods in Enzymology*, **438**: 57-76.

Department of Pathology, Université de Cambridge, Cambridge, R-U.

Les trypanosomatides sont des parasites protozoaires, intéressants à la fois à cause de leur fardeau de maladies et de la position divergente profonde au sein du lignage eucaryote. Le trypanosome africain *Trypanosoma brucei*, s'est avéré être un système de modèle très souple, avec une boîte à outils considérable de méthodes disponibles, y compris une surexpression induisible, une interférence de l'ARN et un génome achevé. Nous décrivons ici certaines des considérations spéciales qui doivent être abordées lors de l'étude de la fonction des gènes de trypanosome et en particulier des petites GTPases; nous fournissons des protocoles pour la transfection, l'interférence de l'ARN, la surexpression et des essais fondamentaux de transport, en plus d'une vue d'ensemble des vecteurs, des lignées cellulaires et des stratégies disponibles.

14482. **Filser, M., Comini, M. A., Molina-Navarro, M. M., Dirdjaja, N., Herrero, E. et Krauth-Siegel, R. L., 2008.** Cloning, functional analysis, and mitochondrial localization of *Trypanosoma brucei* monothiol glutaredoxin-1. [Clonage, analyse fonctionnelle et localisation mitochondriale de monothiol glutarédoxine 1 de *T. brucei*.] *Journal of Biological Chemistry*, **389** (1): 21-32.

Biochemie-Zentrum der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 504, D-69120 Heidelberg, Allemagne.

14483. **Gannavaram, S., Vedyas, C. et Debrabant, A., 2008.** Conservation of the pro-apoptotic nuclease activity of endonuclease G in unicellular trypanosomatid parasites. [Conservation de l'activité pro-apoptotique de nucléase d'une endonucléase G dans des parasites trypanosomatides unicellulaires.] *Journal of Cell Science*, **121** (Pt 1): 99-109.

Laboratory of Bacterial, Parasitic and Unconventional Agents, Division of Emerging and Transfusion Transmitted Diseases, Center for Biologics Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Bethesda MD 20892, E-U.

L'endonucléase G est une protéine mitochondriale impliquée dans la fragmentation de l'ADN au cours de l'apoptose dans des types de cellules allant des champignons aux mammifères. Les caractéristiques de la mort programmée des cellules ont été signalées dans un certain nombre d'organismes unicellulaires, y compris les parasites trypanosomatides humains *Leishmania* et *Trypanosoma*. Toutefois, les voies de la mort des cellules des protozoaires et les molécules effectrices impliquées dans de tels processus restent à identifier. Dans le présent rapport, nous décrivons la fonction pro-apoptotique de l'endonucléase G dans les parasites trypanosomatides. De façon similaire aux métazoaires, l'endoG des trypanosomes présentait une activité de nucléase intrinsèque, est localisée dans les mitochondries et est libérée de cette organelle lorsque la mort des cellules est déclenchée. Une surexpression de l'endoG promouvait fortement l'apoptose sous stress lié à un oxydant ou à la différenciation chez *Leishmania* et, inversement, une perte de l'expression d'endoG conférait une résistance robuste à la mort des cellules induite par un oxydant chez *T. brucei*. Ces données démontrent la conservation de l'activité pro-apoptotique de l'endonucléase d'endoG dans ces organismes eucaryotes anciens du point de vue de l'évolution. En outre, une dégradation de l'ADN nucléaire par endoG lors de leur libération des mitochondries

pourrait représenter un mécanisme de mort cellulaire indépendant de la caspase chez les parasites trypanosomatides puisque des gènes codant des protéines de type caspase n'ont pas été identifiés dans leurs génomes.

14484. **Glover, L., McCulloch, R. et Horn, D., 2008.** Sequence homology and microhomology dominate chromosomal double-strand break repair in African trypanosomes. [Une homologie et une microhomologie de la séquence dominent la réparation de la cassure bicaténaire chez les trypanosomes africains.] *Nucleic Acids Research*, **36** (8): 2608-2618.

London School of Hygiene & Tropical Medicine, Keppel Street, Londres, WC1E 7HT and Glasgow Biomedical Research Centre, 120 University Place, Glasgow G12 8TA, Écosse, R-U.

La diversité génétique chez les champignons et les mammifères est générée par la réparation mitotique de la cassure bicaténaire (DSBR), impliquant typiquement une recombinaison homologue (HR) ou un raccordement d'extrémités non homologues (NHEJ). Le raccordement facilité par la microhomologie semble remplir une fonction subsidiaire. Le trypanosome africain, un parasite protozoaire divergent, dépend d'un réarrangement des gènes subtéléomériques de glycoprotéine variable de surface (VSG) pour parvenir à une variation antigénique. Les indications suggèrent une absence de NHEJ mais la réparation chromosomique reste en grande partie inexplorée. Nous avons utilisé un système basé sur une méganucléase I-SceI et surveillé la DSBR limitée dans le temps à un site chromosomique spécifique dans la forme sanguine de *Trypanosoma brucei*. En réponse à la lésion, de l'ADN monocaténaire contigu a été généré; le facteur homologue d'échange de brin, Rad51, s'est accumulé dans les foyers; un point de contrôle G(2)M était activé et >50 pour cent des cellules présentaient une réparation réussie. Une analyse quantitative des voies de DSBR employées indiquait qu'une recombinaison homologue interchromosomique dominait. La recombinaison homologue présentait une forte préférence pour la matrice allélique mais avait également la capacité d'interagir avec une séquence homologue sur des chromosomes hétérologues. Le raccordement intrachromosomique était principalement, et peut-être exclusivement, facilité par la microhomologie, une situation unique parmi les organismes étudiés jusqu'à présent. Ces voies de DSBR disponibles pour *T. brucei* sont probablement à la base des modèles de variation antigénique et de l'évolution de la vaste famille des gènes de VSG.

14485. **Guler, J. I., Kriegova, E., Smith, T. K., Lukeš, J. et Englund, P.T., 2008.** Mitochondrial fatty acid synthesis is required for normal mitochondrial morphology and function in *Trypanosoma brucei*. [La synthèse mitochondriale des acides gras est nécessaire pour une morphologie et une fonction mitochondriale normale chez *T. brucei*.] *Molecular Microbiology*, **67** (5): 1125-1142.

Department of Biological Chemistry, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, E-U., Institute of Parasitology, Czech Academy of Sciences, and Faculty of Science, Université de Bohême du sud, Česká Budějovice, République Tchèque, Division of Biological Chemistry and Drug

Discovery, Wellcome Trust Biocentre, College of Life Sciences, Université de Dundee, Dundee, R-U. [penglund@jhmi.edu]

Trypanosoma brucei utilise des élongases microsomales pour une synthèse *de novo* de la plupart de ses acides gras. En outre, ce parasite utilise une synthase mitochondriale essentielle de type II pour la production d'octanoate (un précurseur de l'acide lipoïque) ainsi que des acides gras plus longs tels que le palmitate. Une indication provenant d'autres organismes suggère que les acides gras synthétisés dans les mitochondries sont nécessaires pour une respiration efficace mais le rapport exact reste incertain. Dans la forme procyclique des trypanosomes, nous avons également trouvé qu'un appauvrissement en ARNi de la protéine mitochondriale transportant l'acyl, une composante importante du mécanisme de synthèse des acides gras, réduit significativement la respiration facilitée par les cytochromes. Cette réduction était expliquée par l'inhibition facilitée par ARNi des complexes respiratoires II, III et IV, mais pas du complexe I. D'autres effets de l'ARNi, tels que les modifications de la morphologie mitochondriale et les altérations du potentiel de membrane, soulevaient la possibilité d'un changement de la composition mitochondriale de la membrane. Au moyen d'une spectrométrie de masse, nous avons observé une diminution du phosphatidylinositol total et mitochondrial et de la phosphatidyléthanolamine mitochondriale. Nous concluons, par conséquent, que la synthase mitochondriale produit les acides gras nécessaires pour maintenir les niveaux de phospholipides locaux requis pour l'activité des complexes respiratoires et la préservation de la morphologie et de la fonction mitochondriale.

14486. **Haanstra, J. R., Stewart, M., Luu, V. D., van Tuijl, A., Westerhoff, H. V., Clayton, C. et Bakker, B. M., 2008.** Control and regulation of gene expression: quantitative analysis of the expression of phosphoglycerate kinase in bloodstream form *Trypanosoma brucei*. [Contrôle et régulation de l'expression des gènes: analyse quantitative de l'expression d'une kinase de phosphoglycérate dans la forme sanguine de *T. brucei*.] *Journal of Biological Chemistry*, **283** (5): 2495-2507.

Vrije Universiteit, Biocentrum Amsterdam, De Boelelaan 1085, Amsterdam, Pays-Bas.

Les isoenzymes de la kinase de phosphoglycérate chez *Trypanosoma brucei* sont exprimés de façon différentielle dans les deux principaux stades biologiques. La présente étude aborde la façon dont l'organisme réussit à fabriquer des quantités suffisantes de l'isoenzyme à l'endroit correct, quels processus (transcription, épissage et dégradation de l'ARN) contrôlent les niveaux d'ARNm et la façon dont l'organisme régule le changement de l'expression d'isoformes. Pour ce faire, nous avons combiné de nouvelles mesures quantitatives de l'abondance d'ARNm dans la kinase de phosphoglycérate, de la stabilité du précurseur de l'ARN, du transépissage, et du chargement des ribosomes avec les données publiées et nous avons élaboré un modèle cinétique informatisé. Pour l'analyse de la régulation, nous avons étendu l'analyse. Bien que les ARNm de kinase de phosphoglycérate soient présents à des concentrations étonnamment faibles (par ex. 12 molécules par cellule), sa protéine est très abondante. Un contrôle considérable de l'ARNm et des niveaux de protéine était exercé à la fois par la synthèse et la dégradation de l'ARNm, tandis que l'épissage et la dégradation du précurseur avaient peu de contrôle sur les concentrations

d'ARNm et de protéine. Cependant la régulation des niveaux d'ARNm n'a pas lieu par transcription mais par ajustement de la dégradation de l'ARNm. La contribution de l'épissage à la régulation est négligeable, comme pour tous les cas où l'épissage est plus rapide que la dégradation du précurseur de l'ARN.

14487. **Hartley, C. L. et McCulloch, R., 2008.** *Trypanosoma brucei* BRCA2 acts in antigenic variation and has undergone a recent expansion in BRC repeat number that is important during homologous recombination. [BRCA2 de *T. brucei* agit dans la variation antigénique et a subi une expansion récente du nombre de répétitions de BRC qui est importante au cours de la recombinaison homologue.] *Molecular Microbiology*, **68** (5): 1237-1251.

The Wellcome Centre for Molecular Parasitology and Faculty of Biomedical and Life Sciences, Université de Glasgow, Glasgow Biomedical Research Centre, 120 University Place, Glasgow G12 8TA, R-U.

La variation antigénique chez *Trypanosoma brucei* a sélectionné en faveur de l'évolution d'une archive massive de gènes silencieux de VSG qui sont activés par une recombinaison dans des sites d'expression spécialisés. Un tel changement de VSG peut se produire à une vitesse considérablement plus grande que la mutation de base et dépend d'une recombinaison homologue, une réaction centrale de réparation de l'ADN. Un régulateur clé de la recombinaison homologue est BRCA2, une protéine qui lie RAD51, l'enzyme responsable pour l'échange de brin d'ADN. Nous montrons ici que BRCA2 de *T. brucei* a subi une expansion récente frappante du nombre de répétitions de BRC, un élément de la séquence qui facilite une interaction avec RAD51. Les mutants de BRCA2 de *T. brucei* présentent une diminution significative de la variation antigénique et une instabilité du génome. En générant des variantes de BRCA2 avec un nombre réduit de répétitions de BRC, nous montrons que l'expansion de BRC est essentielle pour déterminer l'efficacité de la recombinaison homologue de *T. brucei* et la localisation de RAD51. Fait étonnant, cela ne semble toutefois pas être un facteur déterminant majeur de l'activation d'au moins certains des gènes de VSG.

14488. **Hartmann, C. et Clayton, C., 2008.** Regulation of a transmembrane protein gene family by the small RNA-binding proteins *TbUBP1* and *TbUBP2*. [Régulation de la famille des gènes des protéines transmembranaires par les petites protéines *TbUBP1* and *TbUBP2* liant l'ARN.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **157** (1): 112-115.

Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 282, D-69120 Heidelberg, Allemagne.

14489. **Hashimi, H., Zikova, A., Panigrahi, A. K., Stuart, K. D. et Lukes, J., 2008.** *TbRGG1*, an essential protein involved in kinetoplastid RNA metabolism that is associated with a novel multiprotein complex. [*TbRGG1*, une protéine essentielle impliquée dans le métabolisme de l'ARN des kinétoplastides associée à un nouveau complexe de multiprotéines.] *Rna*, **14** (5): 970-980.

Biology Centre, Institute of Parasitology, Czech Academy of Sciences, eske Budjovice (Budweis), République Tchèque.

14490. **Helm, J. R., Wilson, M. E. et Donelson, J. E., 2008.** Different trans RNA splicing events in bloodstream and procyclic *Trypanosoma brucei*. [Différents évènements de transépissage de l'ARN dans les formes sanguines et procycliques de *T. brucei*.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **159** (2): 134-137.

Department of Biochemistry, Université d'Iowa, Iowa City, IA 52242, E-U.

La plupart des gènes de trypanosomatides sont transcrits dans des ARN polycistroniques précurseurs qui sont transformés en ARNm monocistroniques possédant un leader épissé de 39 nucléotides à leurs extrémités 5' et une polyadénylation à leurs extrémités 3'. Nous montrons ici que l'ARN précurseur tiré d'un gène de luciférase intégré dans une orientation inverse dans le locus d'ADNr de *Trypanosoma brucei* est transformé en trois ARN majeurs contenant le leader épissé dans les cellules sanguines et en un seul ARN contenant le leader épissé dans les cellules procycliques. Cette différence de l'épissage trans ARN entre les cellules sanguines et les cellules procycliques est indépendante des UTR 5' et 3' encadrant la région de codage de la luciférase. Par conséquent, les cellules sanguines peuvent reconnaître certaines séquences de l'ARN précurseur en tant que site d'ajout du leader épissé que les cellules procycliques ne peuvent pas reconnaître. Ces autres sites d'ajout du leader épissé peuvent être aberrants ou pourraient être utilisés pour accroître le nombre de produits de gènes provenant de gènes individuels. Des expériences futures sur les gènes endogènes seront nécessaires pour examiner cette seconde possibilité.

14491. **Herman, M., Perez-Morga, D., Schtickzelle, N. et Michels, P. A., 2008.** Turnover of glycosomes during life-cycle differentiation of *Trypanosoma brucei*. [Renouvellement des glycosomes au cours de la différenciation du cycle biologique de *T. brucei*.] *Autophagy*, **4** (3): 294-308.

Unité de recherche pour les maladies tropicales; Institut de Duve; Bruxelles, Belgique.

Les Kinétoplastides protozoaires, un groupe qui comprend le pathogène *Trypanosoma brucei*, compartimentent plusieurs systèmes métaboliques tels que la majeure partie de la voie glycolytique, dans des organelles multiples de type péroxysome, des glycosomes désignés. Le cycle biologique des trypanosomes est compliqué, comprenant deux stades majeurs distincts dans le sang des mammifères et plusieurs stades dans différentes parties du corps de la glossine. Des études précédentes sur des trypanosomes ne se différenciant pas ont indiqué que le métabolisme et le contenu enzymatique des glycosomes dans les cellules sanguines et procycliques cultivées, représentant le stade de vie dans le mésogastre de l'insecte, diffèrent considérablement. Dans la présente étude, la morphologie des glycosomes et leur position par rapport au lysosome, ainsi que les niveaux de certaines enzymes glycosomales et de marqueurs pour d'autres compartiments subcellulaires, ont été étudiés au cours de la différenciation de la forme sanguine à la forme procyclique des trypanosomes. Nos études ont révélé une petite tendance des glycosomes à s'associer au lysosome lorsqu'une population de formes sanguines longues et minces se différencie en formes courtes et trapues qui sont préadaptées

à vivre dans la glossine. Le même phénomène a été observé au cours de la transformation des formes courtes et trapeues en formes procycliques mais le processus était rapide et un grand nombre de glycosomes supplémentaires était associé à l'organelle de dégradation spectaculairement hypertrophiée. Les observations ont suggéré un remplacement efficace des glycosomes impliquant une autophagie. Les changements observés au niveau des enzymes marqueurs sont compatibles avec la notion qu'au cours de la différenciation les glycosomes avec un contenu enzymatique spécifique pour l'ancien stade du cycle biologique sont dégradés et que de nouveaux glycosomes avec différents contenus sont synthétisés, ce qui résulte dans le fait qu'à chaque stade le répertoire métabolique des trypanosomes est adapté de façon optimale aux conditions environnementales rencontrées.

14492. **Horn, D., 2008.** Codon usage suggests that translational selection has a major impact on protein expression in trypanosomatids. [L'usage de codons suggère que la sélection traductionnelle a un impact majeur sur l'expression des protéines chez les trypanosomatides.] *BMC Genomics*, **9**: 2.

London School of Hygiene & Tropical Medicine, Keppel Street, Londres, WC1E 7HT, R-U. [david.horn@lshtm.ac.uk].

Différentes protéines sont nécessaires en quantités très différentes pour fabriquer une cellule vivante. Dans la plupart des organismes, le contrôle de la transcription contribue fortement à l'expression différentielle. Cela n'est pas le cas chez les trypanosomatides dans lesquels la plupart des gènes sont transcrits à une vitesse équivalente au sein de vastes grappes polycistroniques. Par conséquent, les trypanosomatides doivent utiliser des mécanismes de contrôle post-transcriptionnels pour équilibrer les besoins d'expression des gènes. Nous explorons ici les indications d'une sélection traductionnelle, l'enrichissement de codons «préférés» en gènes exprimés plus fréquemment. Un jeu de gènes exprimés fréquemment, répétés en tandem présente un biais pour les codons chez *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei* et *Leishmania major*. Le complément ARNt révèle quarante cinq des soixante et un anticodons possibles, ce qui indique une utilisation largement répandue d'ARNt «Wobble». En accord avec la sélection traductionnelle, les gènes d'ARNt apparentés pour les codons préférés sont surreprésentés. Chose importante, l'usage de codons (indice d'adaptation des codons) est corrélé au niveau d'expression prédit et observé. En outre, le biais relatif pour les codons est largement conservé parmi les gènes synténiques provenant de différents trypanosomatides. Un biais pour les codons synonymes est corrélé au nombre de copies du gène d'ARNt et au niveau d'expression des protéines dans les trypanosomatides. Ensemble, les résultats suggèrent que la sélection traductionnelle est le mécanisme dominant sous-jacent au contrôle de l'expression différentielle des protéines dans ces organismes. Les résultats révèlent la façon dont les trypanosomatides peuvent compenser le manque de promoteurs canoniques Pol II et la transcription constitutive ultérieure de la polymérase II d'ARN largement répandue.

14493. **Jackson, A. P., 2007.** Evolutionary consequences of a large duplication event in *Trypanosoma brucei*: chromosomes 4 and 8 are partial duplicons. [Conséquences pour l'évolution d'un grand événement de duplication chez *T. brucei*: les chromosomes 4 et 8 sont des duplicons partiels.] *BMC Genomics*, **8**: 432.

Wellcome Trust Sanger Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridgeshire CB10 1SA, R-U. [aj4@sanger.ac.uk].

L'ordre des gènes le long de la séquence du génome du parasite humain *Trypanosoma brucei* fournit une indication d'une duplication de 0,5 Mb, comprenant les régions 3' des chromosomes 4 et 8. Ici, notre objectif principal était d'examiner la contribution faite par cet événement de duplication à la séquence du génome de *T. brucei*, en mettant l'accent sur les conséquences pour le contenu du gène et la modification évolutive connue par la suite par les copies de gènes paralogues. La région dupliquée peut être parcourue en ligne à http://www.genedb.org/genedb/tryp/48dup_image.jsp. Des comparaisons des génomes des trypanosomatides ont démontré une perte de gènes largement répandue chez chaque duplicon, mais indiquaient également que 47 pour cent des gènes dupliqués étaient conservés sur les deux chromosomes en tant que loci paralogues. Les gènes sécrétés et exprimés en surface étaient surreprésentés parmi les analogues conservés, ce qui reflète un biais en faveur de facteurs importants à l'interface hôte-parasite, en accord avec une hypothèse d'équilibre du dosage. La divergence génétique à la fois dans les régions de codage et de régulation des paralogues conservés était bimodale, avec un déficit des paralogues modérément divergents; en particulier, les séquences de non codage étaient soit conservées, soit entièrement remaniées. Les paralogues conservés incluaient des exemples de conservation de séquence remarquables mais également une divergence considérable à la fois des régions de codage et de régulation. La divergence de séquence présentait typiquement une forte sélection négative mais plusieurs caractéristiques, telles que des rythmes d'évolution asymétriques, des codons sélectionnés positivement et d'autres substitutions non neutres, suggéraient que la divergence de certains paralogues était régie par un changement fonctionnel. L'absence d'orthologues pour les paralogues conservés chez *T. congolense* indiquait que l'évènement de duplication était spécifique à *T. brucei*. La duplication de cette région chromosomique doublait le dosage de nombreux gènes. Plutôt que de confirmer les résultats existants, ces résultats indiquent que les paralogues sont modifiés structurellement selon diverses trajectoires d'évolution. La conservation des paralogues, ainsi que l'élaboration ultérieure à la fois de leurs structures primaires et de leurs régions de régulation, suggère fortement que cette duplication était un développement séminal stimulant une innovation fonctionnelle et altérant fondamentalement le répertoire génétique de *T. brucei* par rapport aux autres trypanosomatides.

14494. **Jaquenoud, M., Pagac, M., Signorell, A., Benghezal, M., Jelk, J., Butikofer, P. et Conzelmann, A., 2008.** The Gup1 homologue of *Trypanosoma brucei* is a GPI glycosylphosphatidylinositol remodelase. [L'homologue de Gup1 de *T. brucei* est une remodelase du glycosylphosphatidylinositol GPI.] *Molecular Microbiology*, **67** (1): 202-212.

Département de Médecine/Biochimie, Université de Fribourg, Chemin du Musée 5, CH-1700, Suisse.

14495. **Jones, C., Anderson, S., Singha, U.K. et Chaudhuri, M., 2008.** Protein phosphatase 5 is required for Hsp90 function during proteotoxic stresses in *Trypanosoma brucei*. [Une phosphatase 5 de protéine est nécessaire pour la fonction Hsp90 au cours des stress protéotoxiques chez *T. brucei*.] *Parasitology Research*, **102** (5): 835-844.

Department of Biochemistry, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, 30322, E-U.

Trypanosoma brucei, un protozoaire parasitaire, qui cause la trypanosome africaine chez les humains et les animaux domestiques, s'adapte à divers environnements au cours de son cycle biologique digénétique. Dans la présente étude, nous avons trouvé que Hsp90 est essentiel à la survie de ce parasite. Une inhibition de l'activité de Hsp90 par la geldanamycine (GA) réduisait la croissance des cellules et augmentait le niveau de Hsp90. Les formes sanguines et les formes procycliques de *T. brucei* présentaient toutes deux une sensibilité beaucoup plus grande à GA et à 17-AAG, un dérivé moins toxique de GA, que les cellules de mammifères, ce qui suggère que Hsp90 pourrait être une cible chimiothérapeutique potentielle pour la trypanosome africaine. Hsp90 de *T. brucei* a une interaction avec la phosphate 5 de la protéine (PP5) *in vivo*. Dans des conditions de croissance normales, PP5 de *T. brucei* (TbPP5) et Hsp90 sont principalement localisées dans le cytosol. Toutefois, avec un accroissement de la température de croissance et un traitement avec GA, ces protéines se transloquent au noyau. Un surproduction de TbPP5 par manipulation génétique réduisait l'effet d'inhibition de la croissance de GA, alors qu'une réduction de TbPP5 réduisait davantage la croissance des cellules en présence de GA, par rapport au parent témoin. Un appauvrissement en TbPP5 n'empêchait toutefois pas l'induction du niveau de protéine Hsp90 au cours du traitement avec GA. Ensemble, ces résultats suggèrent que TbPP5 régule positivement la fonction de Hsp90 pour maintenir une homéostasie cellulaire au cours des stress protéotoxiques chez *T. brucei*.

14496. Jones, N. G., Nietlispach, D., Sharma, R., Burke, D. F., Eyres, I., Mues, M., Mott, H. R. et Carrington, M., 2008. Structure of a glycosylphosphatidylinositol-anchored domain from a trypanosome variant surface glycoprotein. [Structure d'un domaine ancré dans le glycosylphosphatidylinositol provenant d'une glycoprotéine variable de surface d'un trypanosome.] *Journal of Biological Chemistry*, **283** (6): 3584-3593.

Department of Biochemistry, Université de Cambridge, Cambridge CB2 1GA, R-U. [jones@bio.tu-darmstadt.de].

La surface des cellules des trypanosomes africains est couverte d'une monocouche dense et concentrée de protéine unique, la glycoprotéine variable de surface (VSG). La VSG protège la surface des cellules des trypanosomes des molécules effectrices du système immunitaire de l'hôte et est le médiateur de la variation antigénique. La divergence de séquence entre les VSG qui est nécessaire pour une variation antigénique ne peut se produire que dans les limites imposées par les caractéristiques structurales nécessaires pour former la barrière de la monocouche. Les structures des deux domaines qui constituent ensemble le domaine-di du terminal C de VSG ILTat1.24 ont été déterminées. Le premier domaine a une structure similaire au domaine du terminal C simple de VSGMITat1.2 et fournit une preuve de la conservation de la structure dans les domaines du terminal C des VSG complétant la conservation de la structure présente dans le domaine du terminal N. Le deuxième domaine, bien que basé sur le même pli, est une version minimisée dans laquelle plusieurs caractéristiques structurales manquent. La structure du deuxième domaine contient le résidu du terminal C qui, dans la VSG d'origine est attaché à une ancre de

glycosylphosphatidylinositol (GPI) maintenant la VSG sur la face externe de la membrane plasmique. Les structures de solution de ce domaine et un glycan de GPI de la VSG ont été combinés pour produire le premier modèle basé sur la structure d'une protéine ancrée dans le GPI. Le modèle suggère que le glycan central de l'ancre de GPI se trouve dans un sillon sur la surface du domaine et qu'il existe une association étroite entre le glycan de GPI et la protéine. Le glycan de GPI peut être une partie intégrante de la structure d'autres protéines ancrées dans le GPI.

14497. **Kowieski, T. M., Lee, S. et Denu, J. M., 2008.** Acetylation-dependent ADP-ribosylation by *Trypanosoma brucei* Sir2. [ADP-ribosylation dépendante de l'acétylation par *T. brucei* Sir2.] *Journal of Biological Chemistry*, **283** (9): 5317-5326.

Department of Biomolecular Chemistry, Université de Wisconsin, School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin 53706, E-U.

14498. **Landfear, S. M., 2008.** Drugs and transporters in kinetoplastid protozoa. [Médicaments et transporteurs dans les protozoaires kinétoplastides.] *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **625**: 22-32.

Department of Molecular Microbiology and Immunology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon 97239, E-U. [landfear@ohsu.edu].

Les protozoaires kinétoplastides expriment des centaines de protéines de transport dans les membranes qui leur permettent d'absorber des nutriments, d'établir des gradients d'ions, de rejeter les métabolites, de transloquer des composés d'un compartiment intracellulaire à un autre et d'absorber ou d'exporter des médicaments. La combinaison d'un clonage moléculaire, d'approches génétiques et les projets de génome achevés pour *Trypanosoma brucei*, *Leishmania major* et *Trypanosoma cruzi* ont permis une analyse fonctionnelle approfondie des divers transporteurs et des prédictions sur les fonctions probables d'autres transporteurs. Il existe ainsi de nombreuses opportunités de définir les priorités biologiques et pharmacologiques des transporteurs du parasite dont les gènes étaient souvent difficiles à identifier au cours de l'ère pré-génomique. Un sous-ensemble de ces transporteurs qui sont essentiels pour la viabilité du parasite pourrait servir de cible pour de nouvelles pharmacothérapies en identifiant les composés qui interfèrent avec leurs fonctions d'absorption. D'autres perméases fournissent des voies pour l'absorption de composés sélectivement cytotoxiques et peuvent, par conséquent, être utiles pour la délivrance des médicaments. Une chimiorésistance peut se développer dans des souches où de tels transporteurs d'absorption des médicaments ne sont pas fonctionnels ou dans des parasites qui surexpriment d'autres perméases qui exportent un médicament. Un résumé de travaux récents sur des transporteurs de glucose et de purines chez *Leishmania* est fourni comme exemple de perméases étudiées en détail du point de vue moléculaire.

14499. **Lanteri, C. A., Tidwell, R. R. et Meshnick, S. R., 2008.** The mitochondrion is a site of trypanocidal action of the aromatic diamidine DB75 in bloodstream forms of *Trypanosoma brucei*. [La mitochondrie est un site d'action trypanocide de la diamidine aromatique DB75 dans les formes sanguines de *T. brucei*.] *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **52** (3): 875-882.

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Université de Caroline du nord, 2102C McGavran/Greenberg Hall, Chapel Hill, NC 27599, E-U.

La trypanosome humaine africaine (THA) est une maladie tropicale létale due à une infection par des protozoaires des espèces *Trypanosoma brucei gambiense* et *T. b. rhodesiense*. Un promédicament administré par voie orale, DB289, est une nouvelle thérapie prometteuse qui fait l'objet d'essais cliniques de phase III pour le stade précoce de la THA. DB289 est converti métaboliquement en la diamidine trypanocide active DB75 [2,5-bis(4-amidinophényl)furan]. Nous avons déterminé auparavant que DB75 inhibe la fonction mitochondriale de la levure. L'objectif de la présente étude était d'examiner si DB75 cible la mitochondrie des formes sanguines de *T. b. brucei*. DB75 s'accumule rapidement dans les mitochondries des trypanosomes vivants, comme l'indique la colocalisation fluorescente de DB75 avec une teinture spécifique à la mitochondrie. L'analyse de tri des cellules activé par la fluorescence chez des trypanosomes vivants, colorés avec de la rhodamine 123, indique que DB75 et d'autres diamidines trypanocides (pentamidine et diminazène) réduisent le potentiel de la membrane mitochondriale. DB75 inhibe l'hydrolyse d'ATP dans les mitochondries de *T. brucei* et semble inhiber la F₁F₀-ATPase sensible à l'oligomycine et peut-être d'autres ATPases. Il est très probable que DB75 n'est pas un inhibiteur du transport d'électrons dans les mitochondries du trypanosome puisque DB75 échoue à inhiber la respiration mitochondriale lorsque du glycérol-3-phosphate est utilisé en tant que substrat respiratoire. Toutefois, DB75 inhibe la respiration de l'ensemble de la cellule (CI de 50 pour cent, 20 microM) à des concentrations de médicament et à des durées d'incubation qui résultent également en la dissipation du potentiel de la membrane mitochondriale. Ensemble, ces résultats suggèrent que la mitochondrie est une cible de l'action trypanocide de DB75.

14500. **Law, J. A., O'Hearn, S. F. et Sollner-Webb, B., 2008.** *Trypanosoma brucei* RNA editing protein *TbMP42* (band VI) is crucial for the endonucleolytic cleavages but not the subsequent steps of U-deletion and U-insertion. [La protéine d'édition de l'ARN de *T. brucei*, *TbMP42* (bande VI), est essentielle pour les clivages endonucléolytiques mais pas pour les étapes ultérieures de délétion et d'insertion de U.] *Rna*. **Publié en ligne le 25 avril 2008.**

Biological Chemistry Department, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, E-U.

Les ARNm mitochondriaux des trypanosomes réalisent leurs séquences de codage par le biais de l'édition de l'ARN. Ce processus, catalysé par des complexes de protéines 20S, implique un grand nombre d'insertions et de délétions d'uridylylate (U) dans les précurseurs de l'ARNm. Nous analysons ici le rôle de la protéine essentielle *TbMP42* (bande VI/KREPA2) en examinant individuellement chaque étape des cycles d'édition avec délétion et insertion d'U, en utilisant les réactions dans la gamme approximativement linéaire. Nous avons examiné des extraits témoins et des extraits d'ARNi préparés dès que *TbMP42* était appauvri (lorsque les effets primaires devraient être les plus évidents) et trois jours plus tard (lorsque l'expérience indique que les effets secondaires peuvent devenir éminents). Cette analyse indique que *TbMP42* est essentiel pour le clivage des substrats d'édition à la fois par les endonucléase de délétion et d'insertion d'U. Toutefois, sur de simples substrats qui évaluent

le clivage indépendamment des caractéristiques d'édition, *TbMP42* est requis de façon similaire uniquement pour l'endonucléase de délétion d'U, ce qui indique que *TbMP42* affecte les deux endonucléases d'édition de façon différente. Une complémentation de l'extrait d'ARNi avec *TbMP42* recombinante restaure partiellement ces activités de clivage. Nous trouvons notamment que toutes les autres étapes de l'édition (la 3'-U-exonucléase [3'-U-exo] et les étapes de ligature de la délétion d'U ainsi que la TUTase et les étapes de ligature de l'insertion d'U) restent à des niveaux témoins lors de l'induction d'ARNi et ne sont donc pas dépendants de *TbMP42*. Cela s'oppose à un rapport précédent selon lequel *TbMP42* est une 3'-U-exo qui peut agir dans la délétion d'U et est en outre essentielle pour la TUTase et/ou les étapes de ligatures de l'insertion d'U, observations qui reflètent selon nos données des effets indirects d'un appauvrissement en *TbMP42*. Par conséquent, les trypanosomes nécessitent *TbMP42* pour les deux étapes de clivage endonucléolytique de l'édition de l'ARN mais pas pour les étapes suivantes du cycle d'édition.

14501. Li, Z., Lindsay, M. E., Motyka, S. A., Englund, P. T. et Wang, C. C., 2008. Identification of a bacterial-like HslVU protease in the mitochondria of *Trypanosoma brucei* and its role in mitochondrial DNA replication. [Identification d'une protéase HslVU de type bactérie dans les mitochondries de *T. brucei* et son rôle dans la réplication de l'ADN mitochondrial.] *PLoS Pathogens*, **4** (4): e1000048.

Department of Pharmaceutical Chemistry, Université de Californie, San Francisco, Californie, E-U.

Des complexes de protéase dépendant de l'ATP sont présents dans tous les organismes vivants, y compris le protéasome 26S chez les eucaryotes, *Archaea*, et *Actinomycetales*, ainsi que la protéase HslVU chez les eubactéries. La structure de la protéase HslVU ressemble à celle du protéasome 26S et la présence simultanée des deux protéases dans un organisme a été jugée improbable. Toutefois, des homologues de HslVU ont été identifiés récemment dans certains eucaryotes primordiaux bien que leur fonction potentielle reste difficile à définir. Nous avons caractérisé l'homologue de HslVU de *Trypanosoma brucei*, un parasite protozoaire eucaryote et l'agent causant la maladie du sommeil. *TbHslVU* a une activité de peptidase dépendant de l'ATP, et comme son homologue bactérien, comporte une lysine essentielle et des thréonines du terminal N dans la sous-unité catalytique. En marquant l'épitope, *TbHslVU* se localise dans les mitochondries et est associé au génome mitochondrial, l'ADN du cinétoplaste (ADNk). L'ARNi de *TbHslVU* affecte spectaculairement l'ADNk en causant une surréplication de l'ADN du minicercle. Cela conduit à des défauts de ségrégation de l'ADNk et, ultérieurement, à une croissance continue du réseau qui atteint une taille énorme. De multiples foci discrets de minicercles avec des brèches/encoches sont formés sur la périphérie du disque d'ADNk, ce qui suggère un échec de réparation des brèches dans les minicercles pour la ségrégation de l'ADNk. *TbHslVU* est une protéase eubactérienne identifiée dans les mitochondries d'un eucaryote. Elle a une nouvelle fonction de régulation de la réplication de l'ADN mitochondrial qui n'a jamais été observée chez d'autres organismes.

14502. **Long, S., Jirku, M., Mach, J., Ginger, M. L., Sutak, R., Richardson, D., Tachezy, J. et Lukes, J., 2008.** Ancestral roles of eukaryotic frataxin: mitochondrial frataxin function and heterologous expression of hydrogenosomal *Trichomonas* homologs in trypanosomes. [Rôles ancestraux de la frataxine eucaryote: fonction de la frataxine mitochondriale et expression hétérologue des homologues hydrogénomiques de *Trichomonas* chez les trypanosomes.] *Molecular Microbiology*. **Disponible en ligne le 7 mai 2008.**

Biology Centre, Institute of Parasitology, Czech Academy of Sciences, and Faculty of Natural Sciences, Université de Bohême du sud, ceske Budejovice (Budweis), République Tchèque.

14503. **Madej, M. J., Niemann, M., Huttenhofer, A. et Goring, H. U., 2008.** Identification of novel guide RNAs from the mitochondria of *Trypanosoma brucei*. [Identification de nouveaux ARN guides à partir des mitochondries de *T. brucei*.] *RNA Biology*, **5**: Issue 2.

Innsbruck Biocenter, Division of Genomics and RNomics, Innsbruck Medical University, Fritz-Pregl-Str. 3, 6020, Innsbruck, Autriche.

14504. **Mandava, V., Janzen, C. J. et Cross, G. A., 2008.** Trypanosome H2Bv replaces H2B in nucleosomes enriched for H3 K4 and K76 trimethylation. [H2Bv du trypanosome remplace H2B dans les nucléosomes enrichis pour la triméthylation de K4 et K76 de H3.] *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **368** (4): 846-851.

Laboratory of Molecular Parasitology, Université Rockefeller, 1230 York Avenue, New York, NY 10065, E-U.

Des progrès ont été faits dans la caractérisation des variantes d'histone et des modifications posttraductionnelles des histones chez *Trypanosoma brucei*. La lysine 129 d'H2BV variante de l'histone est l'homologue de la lysine 123 de H2B de *Saccharomyces cerevisiae*, dont l'ubiquitylation est nécessaire pour la méthylation des lysines 4 et 79 de H3. Nous montrons que H2BV K129 de *T. brucei* n'est pas ubiquitylé, mais que la triméthylation de K4 et K76 de H3, homologues de K4 et K79 de H3 dans la levure, était enrichie dans les nucléosomes contenant H2BV. Une mutation de K129 de H2BV en alanine ou en arginine ne perturbait pas la méthylation de K4 ou K76 de H3. Ces données suggèrent que la méthylation de K4 et K76 de H3 dans les trypanosomes est régulée par un nouveau mécanisme, impliquant peut-être le remplacement de H2B par H2BV dans le nucléosome.

14505. **Manthri, S., Guther, M. L., Izquierdo, L., Acosta-Serrano, A. et Ferguson, M. A., 2008.** Deletion of the *Tb*ALG3 gene demonstrates site-specific N-glycosylation and N-glycan processing in *Trypanosoma brucei*. [La délétion du gène *Tb*ALG3 démontre une N-glycosylation et une transformation de N-glycan spécifiques au site chez *T. brucei*.] *Glycobiology*, **18** (5): 367-383.

The Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, The Wellcome Trust Biocentre, College of Life Sciences, Université de Dundee, Dundee DD1 5EH, Écosse, R-U.

14506. **Mattiaccio, J. L. et Read, L. K., 2008.** Roles for *TbDSS-1* in RNA surveillance and decay of maturation by-products from the 12S rRNA locus. [Rôles pour *TbDSS-1* dans la surveillance de l'ARN et la désintégration des sous-produits de la maturation provenant du locus 12S de l'ARNr.] *Nucleic Acids Research*, **36** (1): 319-329.

Department of Microbiology and Immunology, Witebsky Center for Microbial Pathogenesis and Immunology, SUNY Buffalo School of Medicine, Buffalo, NY 14214, E-U.

14507. **McCann, A. K., Schwartz, K. J. et Bangs, J. D., 2008.** A determination of the steady state lysosomal pH of bloodstream stage African trypanosomes. [Détermination du pH lysosomal à l'état d'équilibre de la forme sanguine des trypanosomes africains.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **159** (2): 146-149.

Department of Medical Microbiology & Immunology, University of Wisconsin School of Medicine & Public Health, Microbial Sciences Building, 1550 Linden Drive, Madison, WI 53706, E-U.

Le système lysosomal/endosomal des trypanosomes africains est régulé par le développement et est important dans la pathogenèse associée à l'infection du sang des mammifères. Longtemps considéré comme cible pour le développement de médicaments, le pH interne du lysosome a été signalé être de <5,0 à >6,0 selon les sources. Nous avons mis au point une technique cytométrique du flux avec un sonde sensible au pH qui cible spécifiquement le lysosome, le conjugat de lectine de tomate:Oregon Green 488. La sonde est délivrée au lysosome avec fidélité, et elle est protégée contre le pH externe. La mesure du rendement fluorescent en présence et en l'absence d'un agent lysomotropique (NH₄Cl) permet ensuite un titrage précis du pH lysosomal à l'état d'équilibre (4,84±0,23). En utilisant la bafilomycine A1 pour inhiber l'acidification, nous démontrons que cette méthode réagit à la perturbation pharmacologique de la physiologie lysosomale. Ces travaux devraient faciliter les études futures de la fonction lysosomale dans les trypanosomose africains ainsi que dans d'autres protozoaires parasites.

14508. **Mendoza-Palomares, C., Biteau, N., Giroud, C., Coustou, V., Coetzer, T., Authie, E., Boulange, A. et Baltz, T., 2008.** Molecular and biochemical characterization of a cathepsin B-like protease family unique to *Trypanosoma congolense*. [Caractérisation moléculaire et biochimique d'une famille de protéase de type cathepsine B unique à *T. congolense*.] *Eukaryotic Cell*, **7** (4): 684-697.

Université Victor Segalen Bordeaux 2, Laboratoire de Microbiologie Cellulaire et Moléculaire et Pathogénicité, CNRS, UMR-5234, 33076 Bordeaux, France.

Les protéases de cystéine ont été démontrées être des facteurs de virulence essentiels et des cibles pour les médicaments chez les trypanosomatides ainsi qu'un candidat attrayant pour un vaccin contre la maladie pour *Trypanosoma congolense*. Nous décrivons ici une amplification importante des gènes codant des protéases de type cathepsine uniques à *T. congolense*. Plus de 13 gènes différents ont été identifiés, alors qu'un ou deux gènes très homologues seulement ont été identifiés chez les autres trypanosomatides. Ces protéases se regroupaient en trois grappes d'évolution: TcoCBc1 à TcoCBc5 et TcoCBc6, qui possèdent la triade catalytique classique (Cys, His et Asn), et TcoCBs7 à TcoCBs13, qui contient un site catalytique inhabituel (Ser, Xaa et Asn). Les profils de l'expression indiquaient que les membres des groupes TcoCBc1 à TcoCBc5 et TcoCBs7 à TcoCBs13 sont exprimés principalement dans les formes sanguines et se localisent dans le compartiment lysosomal. L'expression des représentants recombinants de chaque groupe (TcoCB1, TcoCB6 et TcoCB12) sous forme de proenzymes indiquait que TcoCBc1 et TcoCBc6 sont capables d'autocatalyser leurs résidus de maturation 21 et 31, respectivement, en amont du commencement prédit du domaine catalytique. Ils présentaient tous deux une fonction de carboxydiptéridase alors que seul TcoCBc1 se comportait comme une endopeptidase. TcoCBc1 présentait des différences biochimiques en ce qui concerne la sensibilité à l'inhibiteur par rapport à celle des autres protéases de type cathepsine B. Les pro-TcoCBs12 recombinants n'arrivaient pas à maturité automatiquement *in vitro* et l'enzyme mûr par la pepsine était inactif dans les tests avec des substrats fluorogènes de cathepsine B. Des études d'inhibition *in vivo* avec CA074Me (un inhibiteur spécifique à la cathepsine B pénétrant dans les cellules) ont démontré que les TcoCB sont impliqués dans la dégradation des protéines dans les lysosomes essentielle à la survie dans la forme sanguine. En outre, TcoCBc1 suscitait une réaction immunitaire importante chez les bovins infectés expérimentalement. Nous proposons cette famille de protéines comme cible thérapeutique potentielle et comme antigène plausible pour le diagnostic de *T. congolense*.

14509. **Milman, N., Motyka, S. A., Englund, P. T., Robinson, D. et Shlomai, J., 2007.** Mitochondrial origin-binding protein UMSP mediates DNA replication and segregation in trypanosomes. [La protéine UMSP liante d'origine mitochondriale facilite la réplication et la ségrégation de l'ADN dans les trypanosomes.] *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **104** (49): 19250-19255.

Department of Parasitology, The Kuvim Center for the Study of Infectious and Tropical Diseases, Hebrew University-Hadassah Medical School, Jerusalem 91120, Israël.

14510. **Mittra, B., Zamudio, J. R., Bujnicki, J. M., Stepinski, J., Darzynkiewicz, E., Campbell, D. A. et Sturm, N. R., 2008.** The *TbMTr1* spliced leader RNA cap 1 2'-O-ribose methyltransferase from *Trypanosoma brucei* acts with substrate specificity. [La 2'-O-ribose méthyltransferase de la coiffe 1 de l'ARN du leader épissé de *T. brucei* (*TbMTr1*) agit avec la spécificité du substrat.] *Journal of Biological Chemistry*, **283** (6): 3161-3172.

Department of Microbiology, Immunology & Molecular Genetics, David Geffen School of Medicine, Université de Californie, Los Angeles, Californie 90095, E-U.

14511. **Montin, K., Cervellati, C., Dallochio, F. et Hanau, S., 2007.** Thermodynamic characterization of substrate and inhibitor binding to *Trypanosoma brucei* 6-phosphogluconate dehydrogenase. [Caractérisation thermodynamique du substrat et liaison de l'inhibiteur à la 6-phosphogluconate déshydrogénase de *T. brucei*.] *Febs Journal*, **274** (24): 6426-6435.

Dipartimento di Biochimica e Biologia Molecolare, Université de Ferrara, Italie.

La 6-phosphogluconate déshydrogénase est une cible potentielle pour de nouveaux médicaments contre la trypanosomose africaine. Les acides aldoniques phosphorylés sont des inhibiteurs puissants de la 6-phosphogluconate déshydrogénase, et 4-phospho-d-érythronate (4PE) et 4-phospho-d-érythronohydroxamate sont deux des inhibiteurs les plus puissants de l'enzyme de *Trypanosoma brucei*. La liaison du substrat 6-phospho-d-gluconate (6PG), des inhibiteurs 5-phospho-d-ribonate (5PR) et 4PE, ainsi que des coenzymes NADP, NADPH et de l'analogue 3-amino-pyridine adénine dinucléotide phosphate de NADP, à 6-phospho-d-gluconate déshydrogénase de *T. brucei* a été étudiée au moyen d'une calorimétrie de titrage isotherme. La liaison du substrat ($K(d) = 5$ microm) et de ses analogues ($K(d) = 1,3$ microm et $K(d) = 2,8$ microm pour 5PR et 4PE, respectivement) est régie par l'entropie alors que la liaison des coenzymes est régie par l'enthalpie. Un coenzyme oxydé et son analogue, mais pas un coenzyme réduit, présentent une réactivité à la moitié du site dans le complexe ternaire avec le substrat ou les inhibiteurs. La liaison de 6PG et de 5PR affecte médiocrement la constante de dissociation des coenzymes, tandis que la liaison de 4PE réduit la constante de dissociation des coenzymes de cent fois. De même, la valeur $K(d)$ de 4PE diminue de cent fois en présence des coenzymes. Les résultats suggèrent que 5PR agit en tant qu'analogue du substrat, tandis que 4PE imite l'état de transition de la déshydrogénation. L'affinité plus forte de 4PE est interprétée sur la base du mécanisme de l'enzyme, ce qui suggère que l'inhibiteur force la lysine catalytique 185 dans l'état protoné.

14512. **Moss, C. X., Westrop, G. D., Juliano, L., Coombs, G. H. et Mottram, J. C., 2007.** Metacaspase 2 of *Trypanosoma brucei* is a calcium-dependent cysteine peptidase active without processing. [La métacaspase 2 de *T. brucei* est une peptidase de cystéine dépendant du calcium active sans transformation.] *FEBS Letters*, **581** (29): 5635-5639.

Wellcome Centre for Molecular Parasitology and Division of Infection and Immunity, Institute of Biomedical and Life Sciences, Université de Glasgow, Glasgow, R-U.

14513. **Nolan, D. P. et Garcia-Salcedo, J. A., 2008.** Loss of actin does not affect export of newly synthesized proteins to the surface of *Trypanosoma brucei*. [La perte d'actine n'affecte pas l'exportation de protéines récemment synthétisées vers la surface de *T. brucei*.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **157** (2): 233-235.

School of Biochemistry and Immunology, Trinity College Dublin, Irlande. [denolan@tcd.ie].

Le mouvement des vésicules vers et à partir de la surface est très polarisé chez les trypanosomes africains. L'actine est nécessaire pour le mouvement endocytaire polarisé dans les formes sanguines des trypanosomes africains mais son rôle dans les autres voies est resté équivoque. Une combinaison de marquage métabolique de l'impulsion-poursuite et de biotinylation de surface au cours de la période de poursuite ainsi que l'utilisation de l'interférence conditionnelle de l'ARN a été utilisée pour démontrer que la perte considérable d'actine n'avait pas d'effet sur l'exportation des protéines récemment synthétisées vers la surface des formes sanguines et procycliques de *Trypanosoma brucei*. Ces résultats ont indiqué que cette voie de circulation vers la surface opère normalement même lorsque les niveaux d'actine sont significativement plus faibles que la normale et que l'activité endocytaire est abolie. Ensemble, les données confortent l'opinion selon laquelle les voies sécrétoires et endocytaires ne sont pas obligatoirement associées.

14514. **Ochsenreiter, T., Cipriano, M. et Hajduk, S. L., 2008.** Alternative mRNA editing in trypanosomes is extensive and may contribute to mitochondrial protein diversity. [L'édition alternative de l'ARNm chez les trypanosomes est étendue et peut contribuer à la diversité des protéines dans les mitochondries.] *PLoS ONE*, **3** (2): e1566.

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Université de Géorgie, Athens, Géorgie, E-U.

L'édition des ARNm mitochondriaux des trypanosomes produit des transcriptions nécessaires aux fonctions mitochondriales y compris le transport des électrons et la phosphorylation oxydative. Les ARNm précurseurs sont souvent édités de façon approfondie par une insertion ou délétion spécifique de l'uridine qui est régie par de petits ARN guides (ARNg). Récemment, il a été démontré que les ARNm de la sous-unité III d'oxydase codant le cytochrome c (COXIII) peuvent être édités de façon alternative pour coder une nouvelle protéine de la membrane mitochondriale composée d'une séquence hydrophile unique du terminal N dont la fonction est inconnue et du segment hydrophobe du terminal C de COXIII. Pour étendre l'analyse de l'édition alternative chez *Trypanosoma brucei*, nous avons construit des archives avec plus de 1 100 ADNc mitochondriaux de pleine longueur et les séquences de plus de 1200 gènes d'ARNg. En utilisant ces données, nous montrons que l'édition alternative de COXIII, la sous-unité 6 (A6) d'ATPase et les ARNm codant les sous-unités 7, 8 et 9 de la déshydrogénase de NADH (ND7, 8, 9) peuvent produire de nouveaux cadres ouverts de lecture. Plusieurs ARNg potentiellement responsables de l'édition alternative de ces ARNm ont également été identifiés. Ces résultats montrent que l'édition alternative des ARNm mitochondriaux est fréquente chez *T. brucei* et élargit la diversité des protéines mitochondriales dans ces organismes.

14515. **Panigrahi, A. K., Zikova, A., Dalley, R. A., Acestor, N., Ogata, Y., Anupama, A., Myler, P. J. et Stuart, K. D., 2008.** Mitochondrial complexes in *Trypanosoma brucei*: a novel complex and a unique oxidoreductase complex. [Les complexes mitochondriaux dans *T. brucei*: un nouveau complexe et un complexe d'oxydoréductase unique.] *Molecular and Cellular Proteomics*, **7** (3): 534-545.

Seattle Biomedical Research Institute, Seattle, Washington 98109, E-U.

14516. **Papageorgiou, I., De Koning, H. P., Soteriadou, K. et Diallinas, G., 2008.** Kinetic and mutational analysis of the *Trypanosoma brucei* NBT1 nucleobase transporter expressed in *Saccharomyces cerevisiae* reveals structural similarities between ENT and MFS transporters. [Une analyse cinétique et mutationnelle du transporteur de nucléobase NBT1 de *T. brucei* exprimé dans *S. cerevisiae* révèle des similarités structurales entre les transporteurs ENT et MFS.] *International Journal of Parasitology*, **38** (6): 641-653.

Faculty of Biology, Department of Botany, Université d'Athènes, Panepistimioupolis, Athènes 15781, Grèce; Department of Biochemistry, Hellenic Pasteur Institute, 127 Vassilissis Sophias, 115 21 Athènes, Grèce.

14517. **Patrick, K. L., Luz, P. M., Ruan, J. P., Shi, H., Ullu, E. et Tschudi, C., 2008.** Genomic rearrangements and transcriptional analysis of the spliced leader-associated retrotransposon in RNA interference-deficient *Trypanosoma brucei*. [Remaniements génomiques et analyse transcriptionnelle du rétrotransposon associé au leader épissé dans *T. brucei* déficient en ARNi.] *Molecular Microbiology*, **67** (2): 435-447.

Department of Epidemiology and Public Health, Yale University Medical School, 295 Congress Avenue, New Haven, CT 06536-0812, E-U.

14518. **Ralston, K. S. et Hill, K. L., 2008.** The flagellum of *Trypanosoma brucei*: new tricks from an old dog. [Le flagelle de *T. brucei*: les nouvelles ruses d'un vieux chien.] *International Journal for Parasitology*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Department of Microbiology, Immunology, and Molecular Genetics, Université de Californie, 609 Charles E. Young Drive, Los Angeles, CA 90095, E-U, Molecular Biology Institute, Université de Californie, Los Angeles, CA 90095, E-U. [kenthill@mednet.ucla.edu].

Les trypanosomes africains, c'est-à-dire *Trypanosoma brucei* et les sous-espèces apparentées, sont des pathogènes dévastateurs pour les humains et les animaux qui causent une mortalité humaine significative et limitent un développement économique soutenu en Afrique subsaharienne. *Trypanosoma brucei* est un parasite protozoaire très mobile et sa motilité coordonnée est cruciale à la fois pour la pathogénèse de la maladie chez l'hôte mammifère et le développement du parasite dans la glossine vecteur. Puisque la motilité est essentielle au développement du parasite et à la pathogénèse, comprendre les aspects uniques du flagelle de *T. brucei* peut révéler de nouvelles cibles pour une intervention thérapeutique contre la maladie du sommeil. En outre, des études sur les caractéristiques conservées du flagelle de *T. brucei* sont directement pertinentes pour comprendre les aspects fondamentaux de la fonction du flagelle et des cils chez d'autres eucaryotes, faisant de *T. brucei* un système de modèle important. Le flagelle de *T. brucei* contient un axonème canonique 9 + 2, ainsi que des caractéristiques supplémentaires uniques aux kinétoplastides et à un petit nombre d'organismes étroitement apparentés. Jusqu'à récemment, une grande partie de nos connaissances de la structure et de la fonction du flagelle du trypanosome était fondée sur une

analogie et une déduction à partir d'autres organismes. Au cours des dernières années, il y a eu une explosion au niveau des études fonctionnelles portant sur *T. brucei*, qui ont révélé des caractéristiques structurales et fonctionnelles conservées ainsi que nouvelles et inattendues du flagelle. Chose très intéressante, le flagelle s'est avéré être une organelle essentielle avec un rôle crucial dans la motilité, la morphogénèse, la division des cellules et la dérobade du parasite au système immunitaire. Le présent examen met en évidence les découvertes récentes sur le flagelle de *T. brucei*.

14519. **Ramirez, I. B., de Graffenried, C. L., Ebersberger, I., Yelinek, J., He, C. Y., Price, A. et Warren, G., 2008.** TbG63, a golgin involved in Golgi architecture in *Trypanosoma brucei*. [TbG63, une golgine impliquée dans l'architecture de Golgi chez *T. brucei*.] *Journal of Cell Science*, **121** (9): 1538-1546.

Faculty of Life Sciences, Université de Manchester, The Michael Smith Building, Oxford Road, Manchester, R-U.

14520. **Robles, A. et Clayton, C., 2008.** Regulation of an amino acid transporter mRNA in *Trypanosoma brucei*. [Régulation d'un ARNm de transporteur d'acides aminés chez *T. brucei*.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **157** (1): 102-106.

Zentrum für Molekulare Biologie (ZMBH), Im Neuenheimer Feld 282, D-69120 Heidelberg, Allemagne.

14521. **Ruan, J. P., Shen, S., Ullu, E. et Tschudi, C., 2007.** Evidence for a capping enzyme with specificity for the trypanosome spliced leader RNA. [Indication d'un enzyme de coiffage avec une spécificité pour l'ARN du leader épissé du trypanosome.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **156** (2): 246-254.

Department of Epidemiology & Public Health, Yale University Medical School, 295 Congress Avenue, New Haven, CT 06536-0812, E-U.

14522. **Scahill, M. D., Pastar, I. et Cross, G. A., 2008.** CRE recombinase-based positive-negative selection systems for genetic manipulation in *Trypanosoma brucei*. [Systèmes de sélection positive-négative basés sur la recombinase de CRE pour la manipulation génétique chez *T. brucei*.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **157** (1): 73-82.

Laboratory of Molecular Parasitology, Université Rockefeller, 1230 York Avenue, New York, NY 10065, E-U.

Le répertoire limité de marqueurs de chimiorésistance est un grave obstacle à la manipulation génétique de *Trypanosoma brucei*. Nous décrivons ici des expériences avec une protéine de fusion qui permet une sélection positive pour l'intégration du génome suivie par une excision de la cassette de marqueur facilitée par la recombinase de CRE qui peut être sélectionnée par du ganciclovir bien que l'évènement d'excision soit si efficace qu'une sélection n'est pas strictement nécessaire. Nous décrivons deux variantes du vecteur d'expression de CRE basé sur pLEW100 induisible par la tétracycline qui réduisaient sa

toxicité lorsqu'il était intégré de façon stable dans le génome et nous démontrons que la transfection transitoire d'un pLEW100-CRE circulaire catalyse très efficacement l'excision du marqueur. Nous avons utilisé cette approche pour la délétion des deux derniers enzymes de la voie de synthèse de la pyrimidine, créant une lignée cellulaire résistante à l'acide fluorootique, qui permettra aux mêmes enzymes (PYR6-5) d'être utilisés en tant que marqueur négatif alternatif sélectionnable.

14523. **Schneider, A., Bouzaidi-Tiali, N., Chanez, A. L. et Bulliard, L., 2007.** ATP production in isolated mitochondria of procyclic *Trypanosoma brucei*. [Production d'ATP dans les mitochondries isolées de *T. brucei* procyclique.] *Methods in Molecular Biology*, **372**: 379-387.

Département de Biologie, Université de Fribourg, Suisse.

La présente communication décrit un protocole basé sur la luciférase pour mesurer la production d'adénosine triphosphate (ATP) dans des mitochondries isolées de *Trypanosoma brucei*. L'analyse représente une excellente méthode pour caractériser la fonctionnalité des mitochondries isolées. Comparer la production d'ATP induite par les substrats pour une phosphorylation oxydative à celle induite par les substrats pour une phosphorylation au niveau du substrat permet de tirer des conclusions sur l'intégrité des membranes mitochondriales externes et internes. En outre, l'analyse est un outil précieux pour caractériser les lignées cellulaires d'interférence de l'ARN suspectées d'affecter les fonctions mitochondriales.

14524. **Schneider, A., Bursac, D. et Lithgow, T., 2008.** The direct route: a simplified pathway for protein import into the mitochondrion of trypanosomes. [La voie directe: une voie simplifiée pour l'importation de protéines dans la mitochondrie des trypanosomes.] *Trends in Cell Biology*, **18** (1): 12-18.

Département de Biologie, Biologie cellulaire et développementale, Université de Fribourg, Chemin du Musée 10, CH-1700 Fribourg, Suisse. [andre.schneider@unifr.ch].

Trypanosoma brucei est un eucaryote unicellulaire qui cause la trypanosomose africaine létale (maladie du sommeil) chez les humains. Le style de vie du parasite est compliqué, des aspects de sa fonction mitochondriale changent avec son développement au fur et à mesure qu'il alterne entre les formes dans la glossine et les formes adaptées pour une vie dans la circulation sanguine humaine. La mitochondrie unique trouvée dans chaque trypanosome doit être dupliquée précisément dans chaque série du cycle cellulaire afin que les parasites puissent se répliquer et cela dépend de l'importation de protéines en provenance du cytosol. Nous examinons les connaissances sur la voie d'importation des protéines dans la mitochondrie chez *T. brucei*, comment on peut la comparer au processus chez les humains et comment les caractéristiques distinctives observées chez *T. brucei* et chez les humains promettent une compréhension nouvelle du processus d'importation des protéines dans la mitochondrie chez tous les eucaryotes.

14525. **Schneider, A., Charriere, F., Pusnik, M. et Horn, E. K., 2007.** Isolation of mitochondria from procyclic *Trypanosoma brucei*. [Isolement des mitochondries de la forme procyclique de *T. brucei*.] *Methods in Molecular Biology*, **372**: 67-80.

Département de Biologie, Université de Fribourg, Suisse.

La mitochondrie du protozoaire parasite *Trypanosoma brucei* comporte un certain nombre de caractéristiques uniques, dont un grand nombre représente des thèmes de recherche très intéressants. L'étude de ces sujets nécessite la purification des fractions mitochondriales. Nous décrivons et discutons ici les deux méthodes les plus fréquemment utilisées pour isoler les mitochondries du stade procyclique de *T. brucei*. Dans le premier protocole, les cellules sont lysées dans des conditions hypotoniques et les vésicules du mitoplaste sont isolées sur des gradients de Percoll; dans la deuxième méthode, une lyse se produit isotoniement par cavitation avec N₂ et les vésicules mitochondriales sont isolées par centrifugation sur gradient de Nycodenz.

14526. **Scocca, J. R. et Shapiro, T. A., 2008.** A mitochondrial topoisomerase IA essential for late theta structure resolution in African trypanosomes. [Une topoisomérase IA mitochondriale est essentielle pour la résolution des structures theta tardives chez les trypanosomes africains.] *Molecular Microbiology*, **67** (4): 820-829.

Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine and of Pharmacology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, E-U. [jrscocca@jhmi.edu].

Trypanosoma et *Leishmania*, des protozoaires qui causent des maladies humaines majeures, ont un ADN mitochondrial (du cinétoplaste ou ADNk) compliqué du point de vue topologique sous la forme d'un réseau de milliers de cercles entrecroisés. Ce système inhabituel fournit un indicateur utile pour étudier les fonctions de la topoisomérase *in vivo*. Nous trouvons maintenant que ces organismes ont trois topoisomérases de type IA, dont une est distinctive du point de vue phylogénétique et que nous appelons topoisomérase IA(mt). Chez *Trypanosoma brucei*, la topoisomérase IA(mt) «immunolocalise» dans la mitochondrie près du disque d'ADNk dans des modèles qui varient avec le cycle cellulaire. Lorsque l'expression de TOPIA(mt) est désactivée par ARNi, une accumulation frappante des intermédiaires de la réplication de la structure theta tardive d'ADNk se produit, avec une perte ultérieure des réseaux d'ADNk et une interruption de la croissance des cellules. Cet enzyme essentiel fournit une indication moléculaire claire du rôle obligatoire d'un enzyme de type IA dans la résolution des structures theta tardives *in vivo*. Sans orthologue proche chez les humains, il offre également une cible pour le développement rationnel de nouvelles thérapies antiprotozoaires sélectivement toxiques.

14527. **Siegel, T. N., Kawahara, T., Degrasse, J. A., Janzen, C. J., Horn, D. et Cross, G. A., 2008.** Acetylation of histone H4K4 is cell cycle regulated and mediated by HAT3 in *Trypanosoma brucei*. [L'acétylation de l'histone H4K4 est régulée par le cycle cellulaire et facilitée par HAT3 dans *T. brucei*.] *Molecular Microbiology*, **67** (4): 762-771.

Laboratory of Molecular Parasitology, The Rockefeller University, New York, E-U.

14528. **Singha, U. K., Peprah, E., Williams, S., Walker, R., Saha, L. et Chaudhuri, M., 2008.** Characterization of the mitochondrial inner membrane protein translocator Tim17 from *Trypanosoma brucei*. [Caractérisation du translocateur Tim17 de protéines dans la membrane mitochondriale interne de *T. brucei*.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **159** (1): 30-43.

Department of Microbial Pathogenesis and Immune Response, 1005 D.B. Todd Jr. Boulevard, School of Medicine, Meharry Medical College, Nashville, TN 37208, E-U.

14529. **Stokes, M. J., Guther, M. L., Turnock, D. C., Prescott, A. R., Martin, K. L., Alphey, M. S. et Ferguson, M. A., 2008.** The synthesis of UDP-N-acetylglucosamine is essential for bloodstream form *Trypanosoma brucei* *in vitro* and *in vivo* and UDP-N-acetylglucosamine starvation reveals a hierarchy in parasite protein glycosylation. [La synthèse d'UDP-N-acétylglucosamine est essentielle pour la forme sanguine de *T. brucei* *in vitro* et *in vivo* et un appauvrissement en UDP-N-acétylglucosamine révèle une hiérarchie dans la glycosylation des protéines du parasite.] *Journal of Biological Chemistry*. **Disponible en ligne le 1er avril 2008.**

College of Life Sciences, Université de Dundee, Dundee, Angus DD1 5EH. R-U. [m.a.j.ferguson@dundee.ac.uk].

14530. **Tarun, S. Z., Jr., Schnauffer, A., Ernst, N. L., Proff, R., Deng, J., Hol, W. et Stuart, K., 2008.** KREPA6 is an RNA-binding protein essential for editosome integrity and survival of *Trypanosoma brucei*. [KREPA6 est une protéine liant l'ARN essentielle pour l'intégrité de l'éditosome et la survie de *T. brucei*.] *Rna*, **14** (2): 347-358.

Seattle Biomedical Research Institute, Seattle, Washington 98109, E-U.

14531. **Tkacz, I. D., Cohen, S., Salmon-Divon, M. et Michaeli, S., 2008.** Identification of the heptameric Lsm complex that binds U6 snRNA in *Trypanosoma brucei*. [Identification du complexe heptamérique Lsm qui lie l'ARNsn U6 chez *T. brucei*.] *Molecular and Biochemical Parasitology*. **Disponible en ligne le 19 mars 2008.**

The Mina & Everard Goodman, Faculty of Life Sciences, Université de Bar-Ilan, Ramat-Gan 52900, Israël.

14532. **Vertommen, D., Van Roy, J., Szikora, J. P., Rider, M. H., Michels, P. A. et Opperdoes, F. R., 2008.** Differential expression of glycosomal and mitochondrial proteins in the two major life-cycle stages of *Trypanosoma brucei*. [Expression différentielle des protéines glycosomales et mitochondriales dans les deux stades

majeurs du cycle biologique de *T. brucei*.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **158** (2): 189-201.

Unité de recherche sur les hormones, Institut de Duve, Université catholique de Louvain, Avenue Hippocrate 75, B-1200 Bruxelles, Belgique.

Une chromatographie liquide tridimensionnelle différentielle, semi-quantitative, sans étiquetage associée à une spectrométrie de masse (3D-LC-MS/MS) a été utilisée pour comparer les protéomes glycosomaux et mitochondriaux de la forme sanguine et de la forme procyclique de *Trypanosoma brucei*. L'abondance des protéines glycosomales du marqueur identifiées dans les deux stades du cycle biologique correspondait bien avec l'importance relative des voies biochimiques présentes dans les glycosomes des deux stades et les proportions du dénombrement spectral par des peptides d'enzymes sélectionnés étaient en accord avec les données publiées sur leurs activités enzymatiques spécifiques. Cette approche s'est avérée extrêmement utile pour générer des données de protéomique à grande échelle pour comparer les différents stades du cycle biologique. Plusieurs protéines impliquées dans la protection contre le stress oxydatif, dans la synthèse sucre-nucléotide, la récupération de la purine, la formation de nucléotide-monophosphate et dans le cycle purine-nucléotide ont été identifiées en tant que protéines glycosomales.

14533. **Vodnala, M., Fijolek, A., Rofougaran, R., Mosimann, M., Maser, P. et Hofer, A., 2008.** Adenosine kinase mediates high affinity adenosine salvage in *Trypanosoma brucei*. [La kinase d'adénosine facilite la récupération par affinité élevée de l'adénosine chez *T. brucei*.] *Journal of Biological Chemistry*, **283** (9): 5380-5388.

Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Université d'Umea, SE-901 87 Umea, Suède.

La maladie du sommeil africaine est causée par *Trypanosoma brucei*. Ce parasite extracellulaire est dépourvu de biosynthèse de purine *de novo* et dépend donc de purines exogènes telles que l'adénosine qui est absorbée à partir du sang et d'autres liquides corporels par des transporteurs à affinité élevée. Généralement on pense que l'adénosine doit être clivée à l'adénine à l'intérieur des parasites pour être utilisée pour la synthèse du nucléotide de la purine. Nous avons trouvé que *T. brucei* peut également récupérer ce nucléoside par l'adénosine kinase (AK), qui a une affinité plus élevée pour l'adénosine que la voie dépendant du clivage. L'AK recombinante de *T. brucei* (*TbAK*) utilisait de préférence l'ATP ou la GIP pour phosphoryler à la fois les nucléosides naturels et synthétiques dans l'ordre suivant d'efficacité catalytique: adénosine > cordycépine > désoxyadénosine > adénine arabinoside (Ara-A) > inosine > fludarabine (F-Ara-A). *TbAK* différait de l'AK du parasite intracellulaire apparenté *Leishmania donovani* par son affinité élevée pour l'adénosine ($K_m = 0,04$ à $0,08$ microm dépendant du phosphate) et par sa régulation négative par l'adénosine ($K_i = 8$ à 14 microm). Ces propriétés rendent cet enzyme apparenté du point de vue fonctionnel aux AK des mammifères, bien qu'une analyse phylogénétique l'ait regroupé avec l'enzyme de *L. donovani*. La combinaison d'une AK à affinité élevée et de transporteurs d'adénosine efficaces fournit un système de récupération puissant chez *T. brucei*, un talon d'Achille potentiel rendant ces parasites plus sensibles que les cellules des mammifères à des analogues de l'adénosine tels que Ara-A. Des études des trypanosomes de type sauvage et de

trypanosomes chez lesquels l'AK était réduite ont montré que Ara-A inhibait la prolifération et la survie du parasite d'une façon dépendant de l'AK en affectant les niveaux de nucléotides et en inhibant la biosynthèse de l'acide nucléique.

14534. **Wilkinson, S. R., Taylor, M. C., Horn, D., Kelly, J. M. et Cheeseman, I., 2008.** A mechanism for cross-resistance to nifurtimox and benznidazole in trypanosomes. [Un mécanisme pour une résistance croisée au nifurtimox et au benznidazole chez les trypanosomes.] *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **105** (13): 5022-5027.

School of Biological and Chemical Sciences, Queen Mary University of London, Londres E1 4NS, R-U. [s.r.wilkinson@qmul.ac.uk].

Le nifurtimox et le benznidazole sont les médicaments de première ligne utilisés pour traiter la maladie de Chagas, l'infection parasitaire la plus importante dans les Amériques. Ces agents fonctionnent en tant que promédicaments et doivent être activés dans le parasite pour avoir des effets trypanocides. Malgré plus de 40 années de recherche, le(s) mécanisme(s) d'action et de la résistance restent difficiles à saisir. Nous signalons ici que, dans les trypanosomes, les deux médicaments sont activés par une nitroréductase (NTR) de type I, à effet de bactérie, localisée dans les mitochondries et que la régulation à la baisse de celle-ci explique comme une résistance peut survenir. La perte d'un seule exemplaire de ce gène chez *Trypanosoma cruzi*, soit par le biais d'une sélection du médicament *in vitro*, soit par une délétion du gène ciblé, est suffisante pour causer une résistance croisée significative pour une large gamme de médicaments nitrohétérocycliques. Chez *Trypanosoma brucei*, la perte d'un seul allèle de NTR confère une résistance croisée similaire sans affecter le rythme de croissance ni la capacité d'établir une infection. Ce potentiel de chimiorésistance par un mécanisme simple a des implications importantes parce que le nifurtimox est actuellement en train de faire l'objet d'essais cliniques de phase III contre la trypanosomose africaine.

14535. **Williams, S., Saha, L., Singha, U. K. et Chaudhuri, M., 2008.** *Trypanosoma brucei*: differential requirement of membrane potential for import of proteins into mitochondria in two developmental stages. [*T. brucei*: critère différentiel du potentiel de la membrane pour l'importation des protéines dans les mitochondries dans les deux stades du développement.] *Experimental Parasitology*, **118** (3): 420-433.

Department of Microbial Pathogenesis and Immune Response, School of Medicine, Meharry Medical College, 1005 D.B. Todd Jr. Boulevard, Nashville, TN 37208, E-U.

14536. **Zhao, Z., Lindsay, M. E., Roy Chowdhury, A., Robinson, D. R. et Englund, P. T., 2008.** p166, a link between the trypanosome mitochondrial DNA and flagellum, mediates genome segregation. [p166, un lien entre l'ADN mitochondrial et le flagelle du trypanosome, facilite la ségrégation du génome.] *Embo Journal*, **27** (1): 143-154.

Department of Biological Chemistry, Johns Hopkins Medical School,
Baltimore, MD 21205, E-U.

14537. **Zikova, A., Kopecna, J., Schumacher, M. A., Stuart, K., Trantirek, L. et Lukes, J., 2008.** Structure and function of the native and recombinant mitochondrial MRP1/MRP2 complex from *Trypanosoma brucei*. [Structure et fonction du complexe MRP1/MRP2 mitochondrial natif et recombinant de *T. brucei*.] *International Journal for Parasitology*. **Disponible en ligne le 19 mars 2008.**

Biology Centre, Institute of Parasitology, Czech Academy of Sciences, Ceske Budejovice (Budweis), République tchèque; Faculty of Science, Université de Bohême du sud, Ceske Budejovice (Budweis), République tchèque; Seattle Biomedical Research Institute, Seattle, E-U.

14538. **Zikova, A., Panigrahi, A. K., Dalley, R. A., Acestor, N., Anupama, A., Ogata, Y., Myler, P. J. et Stuart, K. D., 2008.** *Trypanosoma brucei* mitochondrial ribosomes: affinity purification and component identification by mass spectrometry. [Les ribosomes mitochondriaux de *T. brucei*: purification par affinité et identification des composants par spectrométrie de masse.] *Molecular and Cellular Proteomics*. **Disponible en ligne en mars 2008.**

Seattle Biomedical Research Institute, Seattle, WA 98109. E-U.[ken.stuart@sbri.org].

