

## SECTION B – RÉSUMÉS

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

15615. **Aksoy, S., 2011.** Sleeping sickness elimination in sight: time to celebrate and reflect, but not relax. [L'élimination de la maladie du sommeil est en vue : il est temps de célébrer et de réfléchir mais pas de se détendre.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **5** (2): e1008.

Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut, E-U.  
[Serap.Aksoy@yale.edu].

La maladie du sommeil, également connue sous le nom de trypanosomose humaine africaine (THA), est une des maladies tropicales négligées d'Afrique subsahariennes qui a affecté la santé humaine et le développement agricole. En Afrique de l'Ouest, une infection à *Trypanosoma brucei gambiense* donne lieu à une maladie chronique qui affecte principalement les humains. Une infection à *T. b. gambiense* représente plus de 90 pour cent des cas de maladie du sommeil signalés. En Afrique de l'Est, une infection à *Trypanosoma brucei rhodesiense* génère une maladie aiguë chez les humains et circule également dans un réservoir de bétail relativement peu affecté. La maladie du sommeil *gambiense* et la maladie du sommeil *rhodesiense* sont toutes deux létales si elles ne sont pas traitées. Les parasites sont transmis à l'hôte mammifère par la piqûre d'une glossine infectée. Depuis sa découverte il y a un siècle, plusieurs vagues d'épidémies de THA ont affecté le continent. Au cours des régimes coloniaux, il a été possible d'arriver à un déclin constant du nombre de cas de maladie du sommeil *gambiense* signalés à partir des années 1930 grâce au dépistage, traitement et suivi systématique des patients en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale. Toutefois, au cours de la période suivant l'indépendance, dans les années 1960 lorsque les cas de THA ont diminué, les programmes de lutte dans les pays endémiques ont été réduits progressivement, ce qui a résulté en un fort accroissement de l'incidence au cours des 40 années suivantes. Il a été difficile d'estimer le fardeau réel de THA car la maladie affecte les populations les plus négligées vivant dans des endroits ruraux isolées où la majorité de la population affectée n'est pas desservie par les systèmes de soins de santé et n'est pas rapportée dans les statistiques sanitaires. Le Comité d'experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur la lutte et la surveillance de la THA a estimé en 1995 que le nombre véritable de cas était au moins dix fois plus grand que celui signalé, étant donné les incertitudes énormes entre les cas signalés et la situation sur le terrain. Par conséquent, à partir des 30 000 cas signalés par an, il a été estimé que quelque 300 000 personnes restaient infectées sur le terrain.

Dans le présent numéro de *PLoS Neglected Tropical Diseases*, Pere P. Simarro et ses collègues de l'OMS rapportent que le nombre de nouveaux cas diagnostiqués comme atteints de THA en 2009 est tombé en deçà de 10 000 pour la première fois en 50 ans, ce qui signale une fin possible du dernier cycle épidémique en tant que problème majeur de santé publique. Ce déclin a été réalisé grâce à une campagne ambitieuse menée par l'OMS et de nombreuses organisations non gouvernementales (ONG) et à un partenariat public-privé avec Sanofi-Aventis et Bayer pour faire don des médicaments nécessaires à l'OMS et les distribuer dans les pays affectés. Sans cette générosité, les patients n'auraient pas accès à des médicaments salvateurs, même si insatisfaisants, étant donné que de nombreux budgets nationaux de santé sont déjà grevés. Une nouvelle polythérapie de nifurtimox/éflornithine a également été mise au point récemment et a réduit à la fois le coût des médicaments et de leur délivrance. La reconnaissance du problème par les Chefs d'États et de gouvernements

africains lors du Sommet de l'Union africaine à Lomé en 2000, au cours duquel la Campagne panafricaine d'éradication des glossines et de la trypanosomose (PATTEC) a été lancée avec pour objectif de débarrasser l'Afrique des glossines et de la trypanosomose, a également été essentielle pour la lutte contre la THA. Alors que la nouvelle que nous atteignons une phase d'élimination probable de la THA est la bienvenue, une gestion durable de la lutte contre la maladie pose maintenant un défi formidable aux pays endémiques et aux ministères de la santé qui doivent jongler avec une multitude de maladies lorsqu'ils font face à une pénurie de fonds. Si le déclin du nombre de cas de THA signalés doit être pris pour argent comptant, il pourrait donner le signal aux gouvernements africains d'abandonner leurs efforts de lutte locaux et aux agences de financement de modifier leurs priorités de recherche sur les maladies. Si cela survenait, il est presque certain que des épidémies apparaîtraient dans un proche avenir, comme cela s'est produit dans le passé. Étant donné que l'épidémiologie de la THA varie significativement pour la maladie *rhodesiense* et *gambiense*, les mesures adoptées devront varier selon les contextes épidémiologiques différents. Néanmoins, puisque la répartition de la maladie du sommeil est limitée à des foyers anciens et, dans de nombreux cas, bien reconnus, un suivi vigilant dans ces foyers par le biais d'une surveillance devrait continuer pour les deux formes de la maladie. A cette fin, en février 2008, l'OMS a lancé l'initiative de l'Atlas de la THA pour mettre sur carte tous les cas signalés pour la période de 2000 à 2009 au niveau villageois, qui devrait être poursuivi et mis à jour. De nombreux rapports ont mis en évidence la crainte d'une fusion des ceintures de la maladie *gambiense* et de la maladie *rhodesiense* en Ouganda, qui sèmerait le chaos étant donné les différents diagnostics et régimes de traitement nécessaires pour les deux maladies. Un suivi continu des maladies émergeant dans la zone de fusion potentielle doit rester hautement prioritaire en Ouganda. Pour la maladie *rhodesiense* avec des réservoirs animaux documentés, une application stricte des traitements des animaux dans les marchés de bétail devrait continuer à être une priorité, particulièrement en Ouganda où il a été suggéré que les déplacements des bovins entraînent la propagation continue de la maladie *rhodesiense* dans de nouveaux territoires.

Malgré une recherche intensive sur la biologie des trypanosomes et des glossines, jusqu'à présent la boîte à outils pour le diagnostic et le traitement de la maladie du sommeil est restée extrêmement limitée et assaillie par des difficultés. Cela est en grande partie dû à la complexité de la biologie du parasite dans lequel un mécanisme de variation antigénique a entravé la mise au point de vaccins pour les mammifères. Il n'existe pas de médicaments prophylactiques. En outre, les tests cliniques applicables sur le terrain pour déterminer le stade de la maladie ont été difficiles à mettre au point. Toutefois, les connaissances de base accumulées sur la biologie du parasite et des glossines et les progrès technologiques sans précédent auxquels nous assistons actuellement dans le domaine scientifique fournissent un élan pour des recherches futures dont les perspectives de traduction dans la pratique sont excellentes. Vous pouvez trouver un échantillon de la recherche publiée dans *PLoS Neglected Tropical Diseases* mettant en évidence de telles découvertes prometteuses dans la collection spéciale présentée dans le présent numéro. Il est très probable qu'une recherche novatrice et interdisciplinaire de pointe ouvrira la voie à des outils améliorés et efficaces pour surveiller et empêcher la prochaine épidémie.

Un domaine prometteur est le développement d'outils de diagnostic basés sur l'ADN, tels que l'utilisation de la méthode d'amplification isotherme facilitée par l'anneau pour une détection rapide des parasites sur le terrain. Cette approche peut également être appliquée pour détecter les parasites infectieux circulant dans les populations naturelles de glossines ou dans les réservoirs animaux afin de surveiller le risque potentiel d'une émergence de la maladie humaine au cours des périodes endémiques. Il a également été suggéré que le jumelage des efforts de diagnostic de la THA sur les plateformes déjà utilisées pour d'autres maladies, comme la tuberculose, le paludisme et le VIH, peut conduire à des efforts de surveillance plus

durables. Une application immédiate est l'utilisation d'un microscope à fluorescence basé sur une diode électroluminescente mis au point pour la tuberculose, qui s'est avéré très sensible au diagnostic des trypanosomes. L'utilisation de la technique de la mini colonne échangeuse d'ions a amélioré le diagnostic des infections à *T. b. gambiense*, qui sont difficiles à détecter à cause des densités faibles de parasites dans le sang des patients. Des recherches continues sur des traitements sans danger, efficaces et faciles à utiliser, tels que le composé fexinidazole redécouvert récemment ayant commencé la phase de développement clinique pour le traitement de la maladie du sommeil, sont essentielles.

Un moyen très efficace de prévenir la transmission de la maladie est de supprimer les glossines, soit au niveau local (ex : un groupe de villages) ou régional (sur de vastes superficies d'un pays ou d'une région). Toutefois, un problème majeur a été le coût et la difficulté du point de vue logistique de la mise en œuvre de tels programmes de lutte. Une nouvelle recherche sur les variations des modèles de cibles indique maintenant que l'efficacité de capture de l'espèce majeure du vecteur de la maladie humaine, *Glossina fuscipes fuscipes*, peut être au moins décuplée, ce qui résulte en des économies considérables (de plus de 6 fois) pour les programmes de lutte. L'information sur la génétique de la population des glossines a identifié à maintes reprises une structuration considérable sur le terrain. Une communication plus étroite entre la communauté scientifique et les programmes de lutte antivectorielle devrait être encouragée puisqu'une information sur la génétique du vecteur peut bénéficier aux activités de lutte en cours sur le terrain et améliorer la viabilité des efforts de réduction des glossines. L'éco-épidémiologie est une autre discipline en plein essor qui peut bénéficier aux efforts de lutte contre la THA par le biais de l'identification de loci potentiels de la maladie et des sites de reproduction des glossines pour des efforts de lutte ciblés ainsi que de tout impact potentiel du changement climatique anticipé sur le tableau réel de la morbidité.

Finalement, les génomes de l'hôte humain et des trypanosomes infectieux ont été séquencés. Des progrès technologiques ont permis de déterminer le transcriptome du parasite, le trypanosome, au niveau du nucléotide simple, ouvrant la voie à des études futures dans lesquelles des découvertes sur les transcriptomes ou protéomes spécifiques au stade de la maladie identifieront sûrement de nouvelles molécules pour le diagnostic et la thérapie. Un consortium international de scientifiques rassemblés par l'OMS/TDR a récemment annoncé que le génome du vecteur *Glossina morsitans morsitans* en est au stade final de l'annotation. En outre, le National Institute of Health des États-Unis a récemment approuvé un projet complet visant à obtenir la séquence du génome de cinq espèces supplémentaires de glossines ainsi qu'une analyse approfondie du transcriptome. Une application immédiate des découvertes génomiques pourrait porter sur la biologie olfactive du vecteur et pourrait accélérer les investigations pour le développement de produits chimiques spécifiques à l'espèce et rentables tels que des attractifs pour attirer les glossines vers les cibles et les pièges afin de réduire les densités de population. L'absence de tels produits chimiques pour les espèces de glossines transmettant la maladie humaine a découragé l'utilisation largement répandue de la lutte antivectorielle. Les interactions entre les glossines et les trypanosomes peuvent maintenant également faire l'objet d'études au niveau moléculaire et cela a le potentiel de résulter en des voies ou cibles pour bloquer la capacité de transmission du parasite chez le vecteur.

Pour conclure, il est temps de célébrer les efforts de la communauté de THA qui a réussi à juguler la dernière épidémie. Il est toutefois important de se rappeler qu'il reste encore 10 000 cas de maladie du sommeil qui nécessitent notre attention. Il est également important de se souvenir que les pays doivent mettre en place des mécanismes et du personnel de santé qui puissent reconnaître et signaler tout cas potentiel de THA dans les zones endémiques pour prévenir la réapparition de la maladie. Finalement, cela n'est pas le moment d'abandonner la recherche sur les glossines et les trypanosomes mais plutôt d'exploiter les connaissances qui s'accroissent à la lumière des progrès technologiques et de consolider la boîte à outils en faisant

passer les découvertes de la paillasse du laboratoire au terrain pour obtenir des diagnostics, des thérapies et des méthodes de lutte antivectorielle plus efficaces.

15616. **Astelbauer, F. et Walochnik, J., 2011.** Antiprotozoal compounds: state of the art and new developments. [Composés antiprotozoaires : à la fine pointe de la technologie et développement récents.] *International Journal of Antimicrobial Agents*, **38**(2): 118-124.

Institute of Specific Prophylaxis and Tropical Medicine, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Medical University of Vienna, Kinderspitalgasse 15, A-1090 Vienne, Autriche.

Les protozoaires peuvent causer de graves maladies comme le paludisme, la leishmaniose, la maladie de Chagas, la maladie du sommeil et l'amibiase, qui sont toutes responsables de morbidité et de mortalité, en particulier dans les pays tropicaux. Jusqu'à présent, il n'existe pas de vaccins nous protégeant contre ces maladies et un grand nombre des médicaments disponibles sont anciens ou causent de graves réactions indésirables. En outre, la résistance des parasites aux médicaments existants est devenue un grave problème. A cause du manque de rendement financier, la recherche dans ce domaine présente un intérêt limité pour les compagnies pharmaceutiques et dépend en grande partie d'un financement par les autorités publiques. Le présent article vise à fournir une vue d'ensemble concise du traitement de pointe pour les infections protozoaires tropicales les plus importantes ainsi que des nouvelles approches.

15617. **Bentivoglio, M., Mariotti, R. et Bertini, G., 2011.** Neuroinflammation and brain infections: historical context and current perspectives. [Neuroinflammation et infections du cerveau : contexte historique et perspectives actuelles.] *Brain Research Reviews*, **66** (1-2): 152-173.

Département des Sciences neurologiques, neuropsychologiques, morphologiques et motrices, Université de Vérone, Vérone, Italie. [marina.bentivoglio@univr.it].

Une vue d'ensemble des concepts actuels sur la neuroinflammation et sur le dialogue entre les neurones et les cellules non neuronales dans trois infections importantes du système nerveux central (la rage, l'accès pernicieux à forme cérébrale et la trypanosomose humaine africaine ou maladie du sommeil) est présentée. Un grand nombre de cas de ces maladies est actuellement signalé. Dans le contexte d'un numéro dédié à Camillo Golgi, des notes historiques sur des découvertes séminales au sujet de ces maladies sont également présentées. Une neuroinflammation est actuellement associée étroitement avec les mécanismes pathogènes des maladies neurodégénératives chroniques. La signalisation neuroinflammatoire dans les infections du cerveau est relativement négligée dans la communauté des neurosciences malgré le fait que ces infections fournissent des exemples paradigmatiques des altérations de la communication intercellulaire entre les neurones et les cellules non neuronales. Dans la rage, les stratégies de dérobade au système immunitaire de l'hôte conduisent à la désactivation de la signalisation neuroinflammatoire. Dans la pathologie intravasculaire qui caractérise l'accès pernicieux à forme cérébrale, les leucocytes et *Plasmodium* ne pénètrent pas dans le parenchyme du cerveau. Dans la maladie du sommeil, les leucocytes et les trypanosomes envahissent le parenchyme du cerveau au stade avancé de l'infection. Ces deux pathologies laissent sans réponses de nombreuses questions sur le ciblage des fonctions neuronales et sur le rôle pathogène des cellules non neuronales et, en

particulier, des astrocytes et des microglies dans ces maladies. Ces trois infections sont caractérisées par des tableaux cliniques très graves et épargnent relativement la structure neuronale. Des approches pluridisciplinaires et une action concertée de la communauté des neurosciences sont nécessaires pour élucider la communication intercellulaire dans ces terribles maladies du cerveau. Un tel effort pourrait également conduire à de nouvelles connaissances sur les mécanismes non neuronaux qui déterminent la mort ou la survie neuronale.

15618. **Boelaert, M., Meheus, F., Robays, J. et Lutumba, P., 2010.** Socio-economic aspects of neglected diseases: sleeping sickness and visceral leishmaniasis. [Aspects socioéconomiques des maladies négligées : la maladie du sommeil et la leishmaniose viscérale.] *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, **104** (7): 535-542.

Unité d'Épidémiologie et de lutte contre les maladies, Département de la Santé publique, Institut de Médecine tropicale, Nationalestraat 155, 2000 Anvers, Belgique. [mboelaert@itg.be].

Plusieurs maladies tropicales qui sont essentiellement liées à la pauvreté ont récemment attiré davantage d'attention sous l'étiquette de «maladies tropicales négligées». Il est estimé que plus d'1 milliard de personnes souffre actuellement d'une ou de plusieurs maladies tropicales négligées. Ici, nous examinons les aspects socioéconomiques de deux maladies tropicales négligées – la trypanosomose humaine africaine et la leishmaniose viscérale humaine. Ces deux maladies affectent les plus pauvres des pays endémiques, causent des pertes directes et indirectes considérables (bien que les programmes nationaux de lutte aient tendance à fournir des soins gratuits) et rendent les ménages affectés encore plus pauvres.

15619. **Chatelain, E. et Ioset, J. R., 2011.** Drug discovery and development for neglected diseases: the DNDi model. [Découverte et développement de médicaments contre les maladies négligées : le modèle de l'initiative des médicaments pour les maladies négligées.] *Drug Design, Development and Therapy*, **5**: 175-181.

Initiative des médicaments pour les maladies négligées (DND i), Genève, Suisse.

De nouveaux modèles de découverte de médicaments ont été mis au point pour surmonter la pénurie de médicaments modernes et efficaces contre les maladies négligées telles que la trypanosomose humaine africaine (THA, maladie du sommeil), la leishmaniose et la maladie de Chagas, qui ne présentent pas de viabilité financière pour l'industrie pharmaceutique. Avec pour objectif de combiner les compétences et la capacité de recherche dans le monde universitaire, l'industrie pharmaceutique et des chercheurs sous contrat, des partenariats public-privé ou des partenariats de développement de produits visent à créer des consortiums de recherche ciblés qui adressent tous les aspects de la découverte et du développement des médicaments. Ces consortiums n'émulent pas seulement les projets au sein des industries pharmaceutiques et de biotechnologie, par exemple l'identification et le criblage des banques de données, la chimie médicinale, la pharmacologie et la pharmacodynamique, le développement de la formulation, et la fabrication, mais ils utilisent également et renforcent la capacité existante dans les pays où ces maladies sont endémiques, en particulier pour la conduite d'essais cliniques. L'initiative de médicaments pour les maladies négligées a adopté un modèle qui est étroitement lié à celui d'une compagnie virtuelle de biotechnologie pour identifier et optimiser les médicaments têtes de série. L'application de ce modèle au

développement de candidats-médicaments pour traiter les infections par les kinétoplastidés, telles que la THA, la maladie de Chagas et la leishmaniose, a déjà conduit à l'identification de nouveaux candidats-médicaments provenant du processus propre de découvertes de l'initiative. Cela démontre que le modèle appliqué par l'initiative fonctionne mais sa viabilité reste à prouver.

15620. **Corbel, V. et Henry, M. C., 2011.** Prevention and control of malaria and sleeping sickness in Africa: where are we and where are we going? [Prévention et lutte contre le paludisme et la maladie du sommeil en Afrique: où en sommes-nous et où allons-nous ?] *Parasites & Vectors*, **4**: 37.

Centre de Recherche Entomologique de Cotonou (CREC), 06 BP 2604, Cotonou, Bénin. [Vincent.corbel@ird.fr].

Le Symposium international sur le paludisme et la trypanosomose humaine africaine intitulé Nouvelles stratégies pour leur prévention et leur lutte a été organisé les 7 et 8 octobre 2010 à Cotonou, au Bénin et 250 personnes originaires de 20 pays y ont participé. Cet événement scientifique visait à identifier les lacunes et les priorités pour la recherche afin de prévenir et de lutter contre le paludisme et la maladie du sommeil en Afrique et de promouvoir les échanges entre le Nord et le Sud dans les domaines de l'entomologie médicale, de l'épidémiologie, de l'immunologie et de la parasitologie. Un grand éventail de partenaires influents du monde universitaire (scientifiques), de parties prenantes, de personnes travaillant dans la santé publique et dans l'industrie ont assisté à la réunion et environ 40 communications et 20 affiches ont été présentées par des doctorants et des scientifiques à réputation internationale du Nord et du Sud. Finalement, une cérémonie de remise de prix a eu lieu pour reconnaître les efforts innovateurs du personnel engagé dans le diagnostic de la maladie du sommeil en Afrique de l'Ouest en partenariat et avec l'assistance de l'OMS et du groupe Sanofi-Aventis.

15621. **Flohe, L., 2011.** The trypanothione system and the opportunities it offers to create drugs for the neglected kinetoplast diseases. [Le système du trypanothione et les opportunités qu'il offre pour créer des médicaments contre les maladies négligées causées par les kinétoplastidés.] *Biotechnology Advances*. **Publication électronique avant l'impression le 19 mai.**

Department Biochemistry of Micronutrients, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke, Nuthetal, Allemagne.

Les trypanosomatides parasites (Kinetoplastida) sont les agents causant des maladies dévastatrices et difficiles à traiter telles que la maladie du sommeil africaine, la maladie de Chagas et diverses formes de leishmaniose. Ensemble, elles affectent plus de 30 millions de personnes, représentent un demi million de décès par an et causent des problèmes économiques considérables dans le Tiers monde à cause de la morbidité humaine et des pertes de bétail. On s'attend à ce que la conception de médicaments efficaces et sans danger provienne d'une inhibition de voies métaboliques uniques et essentielles pour le parasite qui sont absentes chez l'hôte. A cet égard, le système du trypanothione détecté d'abord dans le trypanosomatide pathogène pour les insectes, *Crithidia fasciculata*, remplit les critères en tant que cible chimiothérapeutique attrayante. L'existence du système dans des organismes pathogènes apparentés a été établie par un clonage d'homologie et une ACP. L'importance vitale de ce système a été vérifiée chez *Trypanosoma brucei* par la technologie d'un ARN double brin ou sa suppression chez d'autres trypanosomatidés, respectivement et est expliquée

par son rôle essentiel dans la défense du parasite contre les antioxydants et la synthèse de l'ADN. L'élément clé du système est le dérivé bis-glutathionyl de spermidine, le trypanothione. C'est le réducteur proximal de tryparedoxine qui remplace les réactions dépendant de la thiorédoxine, de la glutarédoxine et du glutathione. L'expression hétérologue, la caractérisation fonctionnelle et la cristallisation des éléments recombinants du système permettent finalement un modèle rationnel d'inhibiteur basé sur la structure.

15622. **Geiger, A., Simo, G., Grebaut, P., Peltier, J. B., Cuny, G. et Holzmuller, P., 2011.** Transcriptomics and proteomics in human African trypanosomiasis: Current status and perspectives. [Transcriptomique et protéomique dans la trypanosomose humaine africaine: Situation actuelle et perspectives.] *Journal of Proteomics*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

UMR 177, IRD-CIRAD, CIRAD TA A-17/G, Campus International de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France.

La trypanosomose humaine africaine ou maladie du sommeil est une maladie parasitaire négligée transmise par un vecteur qui est causée par des protozoaires de l'espèce *Trypanosoma brucei*. Au sein de cette espèce complexe, *T. b. gambiense* est responsable de la forme chronique de la maladie du sommeil en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale alors que *T. b. rhodesiense* cause la forme aiguë de la maladie en Afrique de l'Est. Actuellement, 1,5 millions d'années de vie ajustées sur l'incapacité (AVAI) par an sont perdus à cause de la maladie du sommeil. En outre, sur la base de la mortalité, la maladie est classée en neuvième place des 25 maladies infectieuses et parasitaires humaines en Afrique. Le diagnostic est complexe et nécessite l'intervention d'un personnel formé spécialisé; le traitement est difficile et onéreux et a des effets secondaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'utilisation des technologies transcriptomiques et protéomiques, actuellement en développement rapide et dont la sensibilité et le pouvoir discriminatif sont en train de s'accroître, est en train de générer un vaste groupe de résultats prometteurs. L'objectif de ces technologies est d'accroître significativement nos connaissances des mécanismes moléculaires qui régissent l'établissement du parasite chez le vecteur, le cycle de développement du parasite au cours de sa vie dans le vecteur, ses interactions avec la glossine et les autres microbes habitant dans le mésogastre et finalement les interactions entre l'hôte humain et le trypanosome. On s'attend à ce que de telles investigations fondamentales fournissent des opportunités d'identifier des événements moléculaires clés qui constitueraient des cibles précises pour le développement d'outils de terrain afin de parvenir à un diagnostic précoce, sensible et distinguant le stade, à une épidémiologie, à une nouvelle chimiothérapie et potentiellement à la mise au point d'un vaccin, qui contribueront tous à lutter contre la maladie. L'examen actuel met en évidence les contributions des analyses transcriptomiques et protéomiques mises au point jusqu'à présent afin d'identifier les cibles potentielles (gènes ou protéines) et les voies biologiques qui peuvent constituer une étape critique dans l'identification de nouvelles cibles pour le développement de nouveaux outils à des fins de diagnostic et de traitement.

15623. **Gilbert, I. H., Leroy, D. et Frearson, J. A., 2011.** Finding new hits in neglected disease projects: target or phenotypic based screening? [Trouver de nouvelles têtes de série dans les projets sur les maladies négligées : criblage basé sur une cible ou sur un phénotype ?] *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **11** (10): 1284-1291.

Drug Discovery Unit, Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, College of Life Sciences, Sir James Black Centre, Université de Dundee, Dundee, DD1 5EH, R-U. [i.h.gilbert@dundee.ac.uk].

Dans le présent article, nous discutons les mérites à la fois des stratégies de criblage basé sur une cible et sur un phénotype pour trouver un point de départ pour les projets de découverte de médicaments contre les maladies tropicales négligées incluant la trypanosomose humaine africaine, la maladie de Chagas, la leishmaniose et le paludisme. Les progrès technologique signifient maintenant qu'il est possible d'effectuer des criblages de qualité contre des cibles moléculaires isolées à une échelle considérable. Toutefois, le choix de la cible est un terrain miné de problèmes potentiels et souvent les molécules identifiées et développées en tant qu'inhibiteurs puissants de cibles ne se traduisent pas en inhibiteurs actifs contre l'ensemble du parasite. Le potentiel pour le développement rapide d'une résistance est également un problème clé lorsque l'on aborde des cibles moléculaires individuelles. Dans le criblage phénotypique, les composés sont criblés contre l'ensemble de l'organisme, en cherchant une activité sans connaissance *a priori* de la (des) cible(s) étant modulée(s). Cette approche a l'avantage de chances accrues d'efficacité d'un médicament couronné de succès et du développement potentiellement ralenti d'une résistance à celui-ci mais l'absence de connaissances de la cible moléculaire peut rendre le processus d'optimisation plus compliqué. Les progrès des technologies de criblage ont maintenant amené les approches phénotypiques à l'échelle atteinte par les approches basées sur la cible et nous discutons les opportunités pour des progrès dans ce domaine et concluons qu'un portefeuille robuste de découverte de médicaments pour de telles maladies devrait inclure les deux approches.

15624. **Gonzalez, M. et Cerecetto, H., 2011.** Novel compounds to combat trypanosomatid infections: a medicinal chemical perspective. [Nouveaux composés pour lutter contre les infections par des trypanosomatidés : un point de vue de chimie médicinale.] *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **21** (5): 699-715.

Grupo de Química Medicinal, Laboratorio de Química Organica-Instituto de Química Biologica-Facultad de Ciencias, Université de la République/Igua 4225, Montevideo 11400, Uruguay. [megonzal@fq.edu.uy].

L'arsenal thérapeutique actuel contre les kinétoplastidés *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi* et *Leishmania* spp. est clairement inadéquat et souligne la nécessité de mettre au point de toute urgence de nouveaux médicaments efficaces, sans danger et rentables. En conséquence, le présent examen de produits et processus brevetés utilisant des agents contre les kinétoplastidés fournit des indications sur l'identification de médicaments nouveaux ou plus raffinés. Dans le présent examen, nous décrivons les produits développés au cours des récentes années pour traiter la trypanosomose humaine africaine, la trypanosomose américaine et la leishmaniose d'un point de vue de chimie médicinale. Jusqu'à présent les applications n'ont cherché que de façon superficielle des candidats-médicaments contre les trypanosomatidés et sont insuffisantes dans les stades finals des études de développement de médicaments, c'est-à-dire la tolérance/innocuité, la sélectivité, la chimiorésistance, l'augmentation graduelle, les essais pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. L'objectif ultime pour la production d'agents ayant une activité contre la THA a été le développement d'agents dicationiques présentant une activité de liaison à l'ADN du parasite. Un autre objectif de la lutte contre la trypanosomose humaine africaine ainsi que contre la maladie de Chagas et la leishmaniose est le développement d'inhibiteurs de la protéase. On devrait également noter que plusieurs études récentes décrivant des cibles et des composés prometteurs n'ont pas encore été brevetées. Les fondations, organisations internationales de la santé et compagnies pharmaceutiques devraient s'efforcer d'appuyer l'analyse et le développement de nouveaux agents chimiothérapeutiques prometteurs pour lutter contre la trypanosomose et la leishmaniose.



15625. **Hannaert, V., 2011.** Sleeping sickness pathogen (*Trypanosoma brucei*) and natural products: therapeutic targets and screening systems. [Le pathogène de la maladie du sommeil (*Trypanosoma brucei*) et les produits naturels : cibles thérapeutiques et systèmes de criblage.] *Planta Medica*, **77** (6): 586-597.

Unité de recherche pour les maladies tropicales, Institut de Duve et Laboratoire de biochimie, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique. [veronique.hannaert@uclouvain.be].

*Trypanosoma brucei* est l'agent causant la trypanosomose humaine africaine (maladie du sommeil) qui est létale si elle n'est pas traitée. Cette maladie sévit dans 36 pays d'Afrique, au sud du Sahara, où 60 millions de personnes sont en danger de contracter l'infection. La chimiothérapie actuelle repose sur quatre médicaments seulement, dont trois ont été développés il y a plus de 60 ans. Ces médicaments ont de nombreuses limitations, allant d'un manque d'absorption orale à une toxicité aiguë en passant par une courte durée d'action et l'émergence d'une résistance chez les trypanosomes. Malgré des décennies d'utilisation de la plupart des trypanocides actuels, leur mode d'action est mal connu. Cela étant dit, les trypanosomes africains continuent à faire partie des protistes parasitaires étudiés de la façon la plus approfondie jusqu'à présent. Un grand nombre de leurs caractéristiques biologiques intrigantes a été bien documenté et peut être considéré comme des cibles attrayantes pour une chimiothérapie antitrypanosomienne. Un nombre considérable de produits naturels avec des structures moléculaires diverses a révélé une activité antiparasitaire au laboratoire et représente des composés têtes de série intéressants pour le développement de nouveaux produits antiparasitaires requis d'urgence. Les principales cibles chimiothérapeutiques validées chez *T. brucei* sont discutées en insistant particulièrement sur celles qui, on le sait, sont attaquées par des composés naturels.

15626. **Harrington, J. M., 2011.** Antimicrobial peptide killing of African trypanosomes. [Élimination des trypanosomes africains par des peptides antimicrobiens.] *Parasite Immunology*, **31**(8): 461-469.

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Université de Georgie, Athens, GA, 30602, E-U. [jmharrin@uga.edu].

Les maladies causées par des trypanosomes sont dévastatrices du point de vue médical et économique pour les populations d'Afrique sub-saharienne. Les parasites du genre *Trypanosoma* infectent à la fois les humains, causant la maladie du sommeil africaine, et le bétail, causant le nagana. La mise au point de stratégies de traitement efficaces a pâti des effets secondaires graves des médicaments homologués, de la résistance et de difficultés majeures au niveau de la délivrance des médicaments. Les peptides antimicrobiens sont des éléments omniprésents du système de défense immunitaire et ils sont en train d'être examinés rigoureusement en tant que nouvelles sources de traitement pour une variété de pathogènes. Nous examinons ici le rôle des peptides antimicrobiens dans la réponse immunitaire innée de la glossine aux trypanosomes africains, cataloguons les peptides antimicrobiens trypanocides provenant de divers organismes et mettons en évidence la sensibilité des trypanosomes africains sanguins à une élimination par des peptides toxiques non conventionnels.

15627. **Hotez, P., 2011.** A handful of "antipoverty" vaccines exist for neglected diseases, but the world's poorest billion people need more. [Une poignée de «vaccins contre la pauvreté» existe pour les maladies négligées mais les milliards de personnes les plus

pauvres dans le monde ont besoin de plus.] *Health Affairs*, **30** (6): 1080-1087.

Sabin Vaccine Institute, Washington, D.C., E-U.  
[peter.hotez@sabin.org].

Les maladies tropicales négligées sont les infections les plus fréquentes parmi les pauvres dans le monde. Presque la totalité du «milliard de personnes en bas de l'échelle» – le 1,4 milliard de personnes qui vivent en dessous du niveau de pauvreté défini par la Banque mondiale – souffre d'une maladie négligée au moins, y compris l'ankylostomiase, la maladie du sommeil ou la maladie de Chagas. Ces maladies sont en fait une cause de la pauvreté à cause de leurs effets délétères sur la croissance et le développement des enfants et la productivité des travailleurs. Les vaccins visant à combattre de telles maladies sont connus sous le nom de «vaccins contre la pauvreté». Malheureusement, l'accroissement récent du développement et de la délivrance des vaccins visant à combattre les principales maladies tuant les enfants – telles que la pneumonie pneumococcique et la rougeole – a ignoré les maladies négligées. Néanmoins, certains vaccins pour ces maladies négligées sont en train d'entrer dans le pipeline clinique. Le présent article décrit comment le développement de certains vaccins contre la pauvreté est en train de procéder et offre des recommandations pour stimuler un développement supplémentaire par le biais par exemple d'un fonds commun pour les innovations, de fabricants dans les pays en développement et des partenariats public-privé pour le développement des produits.

15628. **Isaacs, D., 2010.** To sleep, perchance to dream. [Dormir, peut-être rêver.] *Journal of Paediatric Child Health*, **46** (10): 553.

Children's Hospital at Westmead, Sydney, NSW., Australie.

**Aucun résumé disponible.**

15629. **Kariuki, T., Phillips, R., Njenga, S., Olesen, O. F., Klatser, P. R., Porro, R., Lock, S., Cabral, M. H., Gliber, M. et Hanne, D., 2011.** Research and capacity building for control of neglected tropical diseases: the need for a different approach. [Recherche et renforcement des capacités pour lutter contre les maladies tropicales négligées : nécessité d'une approche différente.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **5**(5): e1020.

Institute of Primate Research, National Museums of Kenya, Nairobi, Kenya; KNUST School of Medical Sciences, Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana; Kenya Medical Research Institute, Centre for Microbiology Research, Nairobi, Kenya; Maladies infectieuses négligées, Unité des maladies infectieuses, Direction générale de la recherche, Commission européenne, Bruxelles, Belgique; Royal Tropical Institute (KIT), KIT Biomedical Research, Amsterdam, Pays-Bas; Fondazione Cariplo, Milan, Italie; The Nuffield Foundation, Londres, R-U; Fundação Calouste Gulbenkian, Lisbonne, Portugal; Fondation Mérieux, Lyon, France; Volkswagen Foundation, Hanovre, Allemagne. [hanne@volkswagenstiftung.de].

Les maladies tropicales négligées sont un groupe d'infections invalidantes chroniques qui affectent plus d'1 milliard de personnes dans le monde entier, principalement en Afrique et la plupart d'entre elles vivent dans des zones rurales isolées, des taudis urbains ou des zones de conflit. Lorsque l'on examine les maladies tropicales négligées ensemble, il est clair qu'elles

menacent la santé des plus pauvres dans une mesure similaire au VIH/SIDA, au paludisme et à la tuberculose. Outre leur impact négatif direct sur la santé, les maladies tropicales négligées alimentent également le cercle vicieux de la pauvreté et des stigmates qui laissent les personnes atteintes incapables de travailler, d'aller à l'école ou de participer à la vie familiale et communautaire. Alors que les «trois grandes infections» ont capturé l'attention du monde, ces autres maladies infectieuses invalidantes et parfois létales en Afrique ont jusqu'à très récemment fait l'objet de relativement peu d'attention de la part des bailleurs de fonds, des décideurs et des fonctionnaires de la santé publique. Pourtant la lutte contre les maladies tropicales négligées représente une opportunité de développement en grande partie inexploitée pour atténuer la misère et la pauvreté dans les populations les plus pauvres du monde et a donc un impact direct sur la réalisation des objectifs du Millénaire pour le développement. L'impact des maladies tropicales négligées sur la santé et sur l'économie est maintenant de plus en plus discuté dans les forums internationaux, par exemple, récemment dans une série d'articles dans *The Lancet* au début de 2010 (<http://www.thelancet.com/series/neglected-tropical-diseases>). Toutefois, la discussion est clairement dominée par des scientifiques des pays industrialisés (du «Nord»). Alors que le continent africain est particulièrement touché par les maladies tropicales négligées, la communauté scientifique africaine a jusqu'à présent été représentée de façon médiocre au cours de l'établissement des priorités mondiales pour la recherche sur ces maladies. Dans la plupart des cas, l'importance du renforcement des capacités scientifiques dans les pays en développement où ces maladies sont endémiques, qui garantirait une appropriation, un appui et la viabilité des programmes de lutte, est négligée. Dans le présent article, nous aimerions, par conséquent, résumer les délibérations et les recommandations de deux ateliers organisés à Bamako et à Lisbonne en 2008 et en 2010, respectivement, au cours desquels 50 chercheurs environ provenant d'Afrique sub-saharienne ont discuté leurs opinions sur les besoins en matière de recherche et de capacités pour la lutte contre les maladies tropicales négligées. Les ateliers ont été organisés dans le cadre de l'Initiative de fondations européennes pour la recherche africaine dans les maladies tropicales négligées (EFINTD, <http://www.ntd-africa.net/>), qui consiste en cinq fondations européennes, et qui vise à lutter contre ces maladies en offrant des bourses de recherche postdoctorale à des titulaires originaires d'Afrique sub-saharienne pour qu'ils poursuivent des carrières scientifiques sur leur continent d'origine. L'initiative facilite également la création de réseaux scientifiques de collaboration liant les chercheurs en Afrique et entre les scientifiques du Nord et les scientifiques africains. Il a été intéressant d'observer que les participants aux ateliers ont identifié les mêmes défis scientifiques à relever pour lutter contre les maladies tropicales négligées que leurs collègues du Nord : la nécessité de développer de nouveaux outils de diagnostic, de nouveaux vaccins et de nouveaux médicaments ; le développement de systèmes efficaces de délivrance des médicaments ; des investigations épidémiologiques approfondies et une recherche sur une mise en œuvre basée dans la communauté. Tous ces défis pourraient refléter le réseautage intensif entre les scientifiques et le consensus général qui existe sur la nécessité urgente d'étudier ces thèmes mais ils pourraient aussi être le résultat de la domination générale des scientifiques du Nord dans ces discussions. Il existait quelques différences distinctes exprimées par les scientifiques africains : la nécessité de se concentrer davantage sur l'applicabilité à court terme de la recherche et sur sa pertinence pour les problèmes de santé au niveau national et régionale en Afrique ainsi que sur ses avantages pour la population locale. Au lieu de se concentrer sur une recherche fondamentale pure et sur les facteurs d'impact scientifique, davantage d'efforts de recherche devraient être consacrés à la recherche opérationnelle et à une meilleure application des outils existants dans le système de santé. En outre, les scientifiques africains ont souligné le manque de fonds suffisants provenant d'organisations de financement, disponibles pour les institutions africaines (pour un appui à l'infrastructure ainsi que le financement de projets) pour leur permettre de travailler efficacement dans leurs pays d'origine. Cela a en fait

été noté en tant que facteur majeur entravant le retour des scientifiques africains dans leurs pays d'origine pour poursuivre des carrières dans la recherche sur la santé. En plus du manque de ressources financières pour effectuer des recherches, les scientifiques africains ont appuyé unanimement l'institution de programmes de perfectionnement professionnel (par exemple, les programmes de mentorat, les stages de gestion de projets, les ateliers de rédaction de propositions, la formation linguistique et les opportunités de réseautage telles que les ateliers et les conférences). Les chercheurs africains ont réitéré le fait que le fardeau d'un appui à la recherche sur les maladies tropicales négligées n'était pas seulement du ressort des bailleurs de fonds du Nord mais que les gouvernements de leurs pays d'origine devraient également assumer une responsabilité pour fournir une infrastructure et des possibilités d'emploi adéquates. L'EFINTD était considérée être une contribution nouvelle prometteuse pour un développement des capacités à long terme et une plate-forme pour lancer des programmes de réseautage. Toutefois, il a été suggéré que de meilleurs résultats, qui soient plus rapides et plus ciblés pourraient être réalisés si une approche coordonnée associant d'autres organisations de financement était en place ; celle-ci pourrait fournir un appui bien nécessaire à de vastes infrastructures de recherche ou permettre de prolonger les programmes, ce qui aiderait à maintenir les activités de recherche en Afrique sub-saharienne. Le processus de sélection adopté par l'EFINTD était considéré très positif : c'est une des rares opportunités pour les jeunes chercheurs de poser leur candidature pour leur propre financement et la sélection intense par le biais d'une conférence finale avec un exposé et des entretiens a été jugée très appropriée car c'est une des très rares occasions au cours desquelles ils ont reçu un feedback direct sur leurs idées de la part d'un groupe d'experts reconnus internationalement.

Les délibérations mentionnées ci-dessus posent une question importante pour les organismes qui financent la recherche en général : quel est le rôle des organisations de financement lorsqu'elles essaient de promouvoir les carrières de jeunes scientifiques originaires de pays en développement ? La façon traditionnelle consistant à financer de vastes projets coopératifs de recherche entre des partenaires du Nord et des partenaires du Sud n'est pas la seule solution car ils sont généralement dominés par des scientifiques du Nord et résultent souvent en un exode des cerveaux du Sud. Simultanément, sans l'appui d'experts internationaux, la plupart des jeunes scientifiques d'Afrique sub-saharienne ne pourrait pas développer leurs carrières car ils ont besoin de leurs compétences, d'un accès à des installations ultramodernes et de réseaux. Pour la majorité des institutions de recherche africaines, un renforcement des capacités est également nécessaire au niveau institutionnel. Même lorsqu'un financement est accordé directement aux institutions de recherche dans le Sud, il est possible que les scientifiques n'aient pas la masse critique et l'équipement scientifique pour exécuter les programmes proposés ou une capacité administrative suffisante pour se charger de ces projets parfois très vastes et complexes. Ce manque de capacité administrative institutionnelle a dissuadé les organisations de financement qui préfèrent placer leurs financements avec des partenaires du Nord. Un aspect supplémentaire est le fait que les organisations de financement ont leurs propres réglementations pour le suivi et l'évaluation, qui diffèrent parfois énormément (sans parler des procédures d'application parfois très compliquées). Si on les combine aux grandes attentes habituelles de la part des bailleurs de fonds, le risque d'échec est accru par rapport à la situation dans le Nord.

Ces réflexions et idées ont conduit à deux conclusions pour les organisations engagées dans le financement de la recherche en Afrique sub-saharienne, qui sont normalement négligées :

1) les organisations de financement devraient mieux communiquer entre elles pour compléter, coordonner et harmoniser réellement leurs efforts, sans perdre de vue les bonnes pratiques acceptées ou un examen rigoureux (par des pairs) à la fois de la science et des instruments d'administration financière. Idéalement, elles devraient normaliser et simplifier les procédures d'application et d'établissement de rapports et 2) elles devraient être impliquées plus fortement dans les projets dès le départ, non de façon condescendante ou dominante mais

plutôt par le biais de partenariats véritables. Si les organisations de financement sont disposées à devenir des partenaires plutôt que de simples fournisseurs de fonds, elles doivent acquérir les connaissances nécessaires des domaines scientifiques et des régions dans lesquelles elles investissent. Cela nécessitera davantage d'investissements dans les ressources humaines dans les pays où les maladies sont endémiques, une approche ciblée pour fournir une assistance aux institutions africaines pour qu'elles développent leurs capacités propres et une nouvelle attitude et volonté d'être beaucoup plus que juste des bailleurs de fonds et des administrateurs de subventions détachés.

15630. **Jacobs, R. T., Nare, B. et Phillips, M. A., 2011.** State of the art in African trypanosome drug discovery. [Point des connaissances dans la découverte de médicaments contre les trypanosomes africains.] *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **11** (10): 1255-1274.

SCYNEXIS, Inc., Research Triangle Park, North Carolina 27709-2878, E-U.  
[margaret.phillips@UTSouthwestern.edu].

La maladie du sommeil africaine est endémique en Afrique subsaharienne où l'OMS estime que 60 millions de personnes sont exposés à la maladie. La trypanosomose humaine africaine (THA) est 100 pour cent létale si elle n'est pas traitée et les chimiothérapies actuelles ont des limitations considérables à cause de leur toxicité et des régimes de traitement difficiles. Aucun nouvel agent chimique n'a été approuvé depuis l'éflornithine en 1990. L'analogue de la pentamidine, DB289, qui était arrivé au stade avancé des essais cliniques pour le traitement du stade précoce de la THA, a récemment échoué à cause de problèmes de toxicité. Un nouveau protocole pour le traitement du stade avancé de la maladie à *T. brucei gambiense*, utilisant une polythérapie de nifurtomox/éflornithine (NECT) s'est avéré récemment présenter une meilleure innocuité et efficacité que l'éflornithine seule, tout en étant plus facile à administrer. Ce progrès décisif représente la seule thérapie nouvelle pour la THA depuis l'approbation de l'éflornithine. Un certain nombre de programmes de recherche sont en cours pour exploiter les voies biochimiques peu communes dans le parasite afin d'identifier de nouvelles cibles pour les programmes de découvertes de médicaments basés sur les cibles. Des efforts sont en cours pour découvrir de nouvelles entités chimiques par le biais d'approches de criblage de l'ensemble de l'organisme. Un certain nombre d'inhibiteurs présentant une activité antitrypanosomienne a été identifié par les deux approches mais aucun des programmes n'en est encore au stade de l'identification d'un candidat en préclinique. Cette terrible situation souligne la nécessité d'un effort continu afin d'identifier de nouveaux agents chimiques pour le traitement de la THA.

15631. **Kappagoda, S., Singh, U. et Blackburn, B. G., 2011.** Antiparasitic therapy. [Thérapie antiparasitaire.] *Mayo Clinic Proceedings*, **86** (6): 561-583.

Stanford University School of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, 300 Pasteur Dr, Grant Bldg, Room S-101, Stanford, CA 94305-5107, E-U. [blackburn@stanford.edu].

Les maladies parasitaires affectent plus de deux milliards de personnes dans le monde et causent une morbidité et une mortalité considérable, en particulier parmi les populations les plus pauvres du monde. La présente vue d'ensemble se concentre sur le traitement des principales infections protozoaires et helminthiques chez les humains. Les développements récents dans le domaine de la thérapie antiparasitaire incluent l'expansion de thérapies à base d'artémisinine contre le paludisme, de nouveaux médicaments contre les helminthes transmis

par le sol et contre les protozoaires intestinaux, une expansion des indications pour la chimiothérapie antiparasitaire chez les patients atteints de la maladie de Chagas et l'utilisation d'une polythérapie contre la leishmaniose et la trypanosomose humaine africaine.

15632. **Kroubi, M., Karembe, H. et Betbeder, D., 2011.** Drug delivery systems in the treatment of African trypanosomiasis infections. [Systèmes de délivrance des médicaments dans le traitement de la trypanosomose africaine.] *Expert Opinion on Drug Delivery*, **8** (6): 735-747.

EA4483, IFR114 IMPRT, Faculté de Médecine, Pôle Recherche, Département de Physiologie, 1, Place de Verdun, 59045 Lille cedex, France. [dbetbeder@aol.fr].

La trypanosomose animale africaine (TAA) est traitée et contrôlée avec de l'homidium, de l'isoméamidium et du diminazène, tandis que la trypanosome humaine africaine (THA) est traitée avec de la suramine, de la pentamidine, du mélarsoprol et de l'éflornithine (DFMO), ou une polythérapie de DFMO et de nifurtimox. Une monothérapie peut présenter des effets secondaires graves. Par exemple, le mélarsoprol, le médicament le plus fréquemment utilisé, qui est efficace à la fois pour le stade hémolympatique et méningoencéphalitique de la maladie, est tellement toxique qu'il tue 5 pour cent des patients traités. Ces traitements sont inefficaces, présentent un index d'innocuité étroit et la chimiorésistance est une préoccupation croissante. Aucun médicament nouveau n'a été développé depuis la découverte de DFMO dans les années 1970. Il existe un besoin pressant d'un médicament efficace et sans danger pour les deux stades de la maladie et les recherches récentes se concentrent sur la mise au point de nouvelles formulations afin d'améliorer leur index thérapeutique. Le présent examen indique l'intérêt potentiel de l'utilisation de formulations de nanoparticules des médicaments trypanocides afin d'améliorer le ciblage du parasite, d'accroître leur efficacité et potentiellement leur innocuité tout en conservant leur rentabilité. Le modèle de formulations des médicaments pertinent pour le traitement de la trypanosomose africaine doit inclure une combinaison de propriétés très spécifiques. En résumé, le système de délivrance du médicament doit être compatible avec les propriétés physicochimiques du médicament (la charge, la lipophilie et la masse moléculaire) afin de permettre une charge médicamenteuse limite élevée tout en étant biocompatible avec le patient.

15633. **Matemba, L. E., Fevre, E. M., Kibona, S. N., Picozzi, K., Cleaveland, S., Shaw, A. P. et Welburn, S. C., 2010.** Quantifying the burden of *rhodesiense* sleeping sickness in Urambo District, Tanzania. [Quantifier le fardeau de la maladie du sommeil *rhodesiense* dans le district d'Urambo en Tanzanie.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **4** (11): e868.

Tabora Research Centre, National Institute for Medical Research, Tabora, Tanzanie. [sue.welburn@ed.ac.uk].

La trypanosomose humaine africaine est une maladie gravement négligée, transmise par un vecteur, qui est toujours létale si elle n'est pas traitée. En Tanzanie, elle est très focalisée et elle revêt une importance majeure du point de vue socioéconomique et pour la santé publique dans les communautés affectées. La présente étude visait à estimer le fardeau de la THA *rhodesiense* pour la santé publique en termes d'AVAI et des coûts financiers dans une zone de Tanzanie où la maladie est fortement endémique à l'aide des dossiers d'hospitalisation. Des données ont été obtenues sur 143 patients admis en 2004 pour un traitement de la THA dans le Centre de santé de Kaliua, dans le district d'Urambo. Les coûts médicaux directs et les

autres coûts indirects encourus par les patients individuellement et par les services de santé ont été calculés. Les AVAI ont été estimées en utilisant les méthodes recommandées par le Projet mondial du fardeau des maladies ainsi que celles utilisées dans des estimations précédentes de la THA *rhodesiense* supposant une sous-déclaration de la THA de 45 pour cent, un chiffre spécifique à la Tanzanie. L'estimation des AVAI pour la THA dans le district d'Urambo avec et sans pondération pour l'âge étaient de 215,7 (IC de 95 pour cent : 155,3 à 287,5) et de 281,6 (IC de 95 pour cent : 209,1 à 362,6), respectivement. Lorsque l'on incluait une sous-déclaration de 45 pour cent, les résultats étaient de 622,5 (IC de 95 pour cent : 155,3 à 1098,9) et de 978,9 (IC de 95 pour cent : 201,1 à 1870,8), respectivement. Le coût de traitement des 143 patients en termes du coût d'admission, du diagnostic, de l'hospitalisation et des médicaments contre la maladie du sommeil a été estimé à 15 514 dollars E-U, dont les patients payaient eux-mêmes 3 673 dollars E-U et les services de santé 11 841 dollars E-U. Le fardeau en termes des coûts non médicaux indirects pour les 143 patients était estimé s'élever à 9 781 dollars E-U. La présente étude indique que la THA impose un fardeau considérable sur les communautés rurales affectées en Tanzanie et souligne le besoin urgent d'estimations du fardeau spécifiques à l'emplacement et à la maladie qui soient individualisées pour des contextes ruraux particuliers dans des pays comme la Tanzanie, dans lesquels un nombre considérable de maladies infectieuses sont prévalentes et, à cause de leur nature focale, sont souvent concentrées dans certains endroits où elles imposent un fardeau particulièrement lourd.

15634. **Matthews, K. R., 2011.** Controlling and coordinating development in vector-transmitted parasites. [Contrôler et coordonner le développement de parasites transmis par un vecteur.] *Science*, **331** (6021): 1149-1153.

Centre for Immunity, Infection, and Evolution, Institute for Immunology and Infection Research, Ashworth Laboratories, School of Biological Sciences, King's Buildings, Université d'Édimbourg, Édimbourg EH9 3JT, R-U.

Les parasites transmis par un vecteur causent des maladies humaines majeures dans le monde en développement incluant le paludisme, la trypanosomose humaine africaine, la maladie de Chagas, la leishmaniose, la filariose et la bilharziose. Bien que les cycles biologiques de ces parasites aient été définis il y a plus de 100 ans, les stratégies qu'ils utilisent pour optimiser la réussite de leur transmission sont seulement en train d'être comprises aujourd'hui en termes moléculaires. Nous savons maintenant que les parasites contrôlent leur environnement à la fois dans leur hôte et dans leur vecteur et en réponse à d'autres parasites. Cela leur permet d'adapter leurs cycles de développement et de neutraliser toute condition défavorable rencontrée. Les interactions des parasites avec leurs hôtes et leurs vecteurs pour maximiser leur survie et leur propagation sont examinées ici.

15635. **Pohlit, A. M., Rezende, A. R., Lopes Baldin, E. L., Lopes, N. P. et Neto, V. F., 2011.** Plant extracts, isolated phytochemicals, and plant-derived agents which are lethal to arthropod vectors of human tropical diseases--a review. [Extraits végétaux, produits phytochimiques isolés et agents tirés de végétaux qui sont létaux pour les arthropodes vecteurs de maladies tropicales humaines – un examen.] *Planta Medica*, **77** (6): 618-630.

Instituto Nacional de Pesquisa da Amazonia, Manaus, Amazonas State, Brésil.

La littérature scientifique récente sur les agents tirés de végétaux ayant une utilisation potentielle ou efficace dans la lutte contre les arthropodes vecteurs de maladies tropicales

humaines est examinée. Les maladies tropicales transmises par des arthropodes incluent : l'amibiase, la maladie de Chagas (trypanosomose américaine), le choléra, la cryptosporidiose, la dengue (fièvre hémorragique), le typhus épidémique (maladie de Brill-Zinsser), la filariose (éléphantiasis), le parasite *lamblia* (giardiase), la trypanosomose humaine africaine (maladie du sommeil), la coccidiose à *Isospora*, la leishmaniose, la borréliose (maladie de Lyme), le paludisme, l'onchocercose, la peste, la fièvre récurrente, la sarcocystose, la gale (causée par des acariens), la fièvre causée par les rickettsies, la toxoplasmose, la fièvre du Nil occidental et la fièvre jaune. Par conséquent, nous couvrons les travaux décrivant des extraits tirés de végétaux, des huiles essentielles et des produits chimiques isolés présentant des effets toxiques ou délétères sur des invertébrés (vecteurs mécaniques) tels que les mouches domestiques (*Musca domestica* Linnaeus), les blattes américaines et germaniques (*Periplaneta americana* Linnaeus, *Blattella germanica* Linnaeus) et les calliphores orientales (*Chrysomya megacephala* Fabricius) ainsi que les arthropodes piqueurs, hématophages tels que les simulies (*Simulium Latreille* spp.), les puces (*Xenopsylla cheopis* Rothschild), les triatomés (*Rhodnius Stal* spp., *Triatoma infestans* Klug), les poux de l'homme (*Pediculus humanus humanus* Linnaeus, *P. humanus capitis* De Geer), les moustiques (*Aedes* Meigen, *Anopheles* Meigen, *Culex* L., et *Ochlerotatus* Lynch Arribalzaga spp.), les phlébotomes (*Lutzomyia longipalpis* Lutz & Neiva, *Phlebotomus* Loew spp.), les acariens causant la gale (*Sarcoptes scabiei* De Geer, *S. scabiei* var *hominis*, *S. scabiei* var *canis* et *S. scabiei* var *suis*), et les tiques (*Ixodes* Latreille, *Amblyomma* Koch, *Dermacentor* Koch et *Rhipicephalus* Koch spp.). Des exemples d'extraits végétaux, d'huiles essentielles et de produits chimiques isolés présentant une activité nuisible ou toxique comparable ou supérieure aux agents de lutte synthétiques de prédilection (pyréthrinoïdes, composés organophosphorés, etc.) sont fournis dans le texte pour un grand nombre d'arthropodes vecteurs de maladies tropicales.

15636. **Simarro, P. P., Diarra, A., Ruiz Postigo, J. A., Franco, J. R. et Jannin, J. G., 2011.** The human African trypanosomiasis control and surveillance programme of the World Health Organization 2000-2009: the way forward. [Le programme de lutte contre et de surveillance de la trypanosomose humaine africaine de l'Organisation mondiale de la santé de 2000 à 2009 : la bonne voie.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **5** (2): e1007.

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

À la fin du siècle dernier, l'OMS et ses partenaires avaient mis au point un programme de promotion robuste et couronné de succès afin d'obtenir un accès au diagnostic et au traitement, assurant la disponibilité de fonds et de médicaments pour appuyer les pays où les maladies sont endémiques. En conséquence, au cours de la première décennie de ce siècle, de grands progrès ont été accomplis dans la lutte contre la THA. En 2007, une consultation informelle des directeurs des Programmes nationaux de lutte contre la maladie du sommeil organisée à Genève par l'OMS a atteint la conclusion que l'élimination de la maladie en tant que problème de santé publique était possible. Cette conclusion était basée sur les réalisations obtenues, sur la compréhension actuelle de l'épidémiologie de la maladie et sur la volonté des chefs d'États et de gouvernements africains d'éradiquer les glossines et la trypanosomose déclarée lors de la création de la PATTEC en 2000. Il est maintenant temps de sensibiliser les parties prenantes à la pertinence et au devoir éthique de débiter le processus d'élimination de la THA en tant que problème de santé publique malgré les difficultés, obstacles et menaces attendus au cours de ce processus. Sans cette approche percutante, il existe un risque que la lutte et la surveillance



stagnent, comme cela s'est produit à la fin des années 1960, ce qui a conduit au bout du compte à une réapparition de la maladie.

Aujourd'hui, l'OMS et ses partenaires sont engagés à renforcer et à coordonner des actions sur la voie d'un processus d'élimination durable. Alors qu'il reste des aspects techniques à résoudre, l'élimination de la THA en tant que problème de santé publique nécessitera une paix sociale, un appui institutionnel et un financement adéquat pour être mise en œuvre. Ces dernières conditions ne sont pas exclusives à la lutte, à l'élimination et à la surveillance soutenue de la THA mais s'appliquent également au développement global des pays où les maladies sont endémiques, qui contribuerait aussi à la lutte contre la THA.

Lorsque l'on cible l'élimination de la THA en tant que problème de santé publique, l'objectif devrait être reconnu comme une réalisation majeure mais jamais comme un résultat final. Sans une discrimination appropriée, l'utilisation du terme «élimination» peut conduire à des conclusions risquées. Si l'on croit que la maladie «n'existe plus», on la relèguera aux oubliettes et on mettra à l'arrière plan les efforts pressants nécessaires pour une surveillance soutenue et efficace. Il faut garder à l'esprit qu'«élimination» n'est pas synonyme d'«éradication». L'élimination est seulement un point dans le temps du processus de lutte contre la maladie, à un stade où les interventions classiques de lutte verticale ne sont plus rentables. Par conséquent, le système national de santé doit approprier l'élimination durable en intégrant la surveillance de la THA dans leurs services tout en maintenant la capacité de réagir rapidement selon les résultats analytiques de la surveillance.

L'élimination devrait être considérée comme le début d'un nouveau processus impliquant de nouveaux protagonistes. Par conséquent, l'élimination de la THA en tant que problème de santé publique nécessitera des efforts continus et des approches novatrices. Il n'y a pas de doute que de nouveaux outils faciliteraient le processus d'élimination et la viabilité des résultats ; les efforts de financement de la lutte contre la THA et de la recherche sur la THA doivent donc se poursuivre sur la base des objectifs de santé publique et non plus sur celle du fardeau de la maladie.

15637. **Sternberg, J. M., Black, S. J. et Magez, S., 2010.** African trypanosomiasis: new insights for disease control. Preface. [La trypanosomose africaine: de nouvelles connaissances pour la lutte contre la maladie. Préface.] *Parasitology*, **137** (14): 1975.

Institute of Biological and Environmental Sciences, Université d'Aberdeen,  
Zoology Building, Aberdeen AB24 2TZ, R-U.

**Pas de résumé disponible.**

15638. **Tong, J., Valverde, O., Mahoudeau, C., Yun, O. et Chappuis, F., 2011.** Challenges of controlling sleeping sickness in areas of violent conflict: experience in the Democratic Republic of Congo. [Défis de la lutte contre la maladie du sommeil dans des zones de conflit violent : expérience dans la République démocratique du Congo.] *Conflict & Health*, **5** (1): 7.

Médecins Sans Frontières, rue de Lausanne 78, 1211 Genève, Suisse ;  
Initiative de médicaments pour les maladies négligées, 15 Chemin Louis  
Dunant, 1202 Genève, Suisse; Hôpital universitaire de Genève, 4 rue  
Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Genève 14, Suisse. [jacquitong@yahoo.co.uk].

La trypanosomose humaine africaine (THA), ou maladie du sommeil, est une maladie tropicale négligée létale si elle n'est pas traitée. La THA affecte principalement les personnes

vivant en Afrique sub-saharienne rurale, souvent dans des régions affligées par un conflit violent. Le dépistage et le traitement de la THA sont complexes et exigeants en termes de ressources et particulièrement difficiles dans des contextes peu sûrs où les ressources sont limitées. Le pays présentant l'endémicité la plus élevée de THA est la République démocratique du Congo (RDC), qui comprend un certain nombre de foyers où la prévalence de la maladie est élevée. Nous présentons ici les défis d'exécution des programmes de lutte contre la THA en général et dans une région de RDC affectée par un conflit. Nous discutons les difficultés de mesurer le fardeau de la maladie, les complexités des soins médicaux, l'appui international en déclin et les obstacles à la recherche-développement pour la THA. En 2007, Médecins Sans Frontières (MSF) a commencé un dépistage de la THA dans les districts de Haut-Uele et de Bas-Uele de la Province orientale dans le nord-est de la RDC, une zone de prévalence élevée affectée par un conflit armé. Jusqu'au début de 2009, un taux de prévalence de la THA de 3,4 pour cent avait été trouvé, atteignant 10 pour cent dans certains villages. Plus de 46 000 patients ont fait l'objet d'un dépistage et 1 570 ont été traités pour une THA au cours de cette période. En mars 2009, deux centres de traitement ont été obligés de fermer à cause de l'insécurité, perturbant le traitement et le suivi des patients ainsi que les efforts de lutte contre la transmission. Un projet a été ouvert de nouveau en décembre 2009 lorsque la situation en matière de sécurité s'est améliorée et un autre à la fin de 2010 à cause de préoccupations que le déplacement de la population puisse réactiver des foyers historiques. Au cours de l'année 2010, 770 patients ont été traités dans ces sites malgré une aire d'action limitée du point de vue géographique pour les équipes mobiles. Nous concluons que, dans des contextes de conflit où la THA est prévalente, des interventions médicales ciblées sont nécessaires pour fournir des soins aux patients piégés dans ces zones. Les stratégies visant à intégrer ces soins dans les systèmes de santé existants peuvent être irréalisables car une telle infrastructure est souvent absente dans des contextes pauvres en ressources. Les soins pour la THA dans les zones de conflit doivent mettre en équilibre la capacité logistique et médicale avec les considérations en matière de sécurité et les réseaux de la communauté et une coordination de la réponse internationale doivent être maintenus. Une recherche-développement pour des outils de diagnostic et de traitement moins compliqués, adaptés au terrain, un appui international pour un financement et une mise en œuvre des programmes sont nécessaires de toute urgence pour faciliter la lutte contre la THA dans ces zones isolées et peu sûres.

15639. **Wastling, S. L. et Welburn, S. C., 2011.** Diagnosis of human sleeping sickness: sense and sensitivity. [Diagnostic de la maladie du sommeil: sens et sensibilité.] *Trends in Parasitology*. **Publication électronique avant l'impression le 17 juin.**

Centre for Infectious Diseases, Division of Pathway Medicine, School of Biomedical Sciences, College of Medicine & Veterinary Medicine, Université d'Édimbourg, The Chancellor's Building, 49 Little France Crescent, Édimbourg, EH16 4SB, R-U.

En 1997, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a préconisé un accès accru au diagnostic et au traitement ainsi qu'un renforcement de la surveillance pour la lutte contre la maladie du sommeil (trypanosomose humaine africaine, THA). Cela a coïncidé avec la fin de décennies de conflits civils dans plusieurs régions endémiques et avec la négociation d'un approvisionnement durable de médicaments curatifs «gratuits» et, en conséquence, le niveau de la THA est le plus faible depuis 50 ans. Toutefois, les cas signalés sous-estiment la prévalence et minimisent l'importance de la THA par rapport aux données générées par une capacité de diagnostic améliorée pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la tuberculose et le paludisme et, comme le nombre de cas de THA chute entre les épidémies, les

diagnostics deviennent moins attrayants du point de vue commercial. Nous examinons ici les tendances récentes dans le développement de diagnostics pour la maladie du sommeil et nous évaluons les progrès sur la voie d'un diagnostic sensible, spécifique et abordable au point de service dont on a grand besoin.

15640. **Zucca, M. et Savoia, D., 2011.** Current developments in the therapy of protozoan infections. [Développements actuels dans la thérapie des infections protozoaires.] *Open Medicinal Chemistry Journal*, **5**: 4-10.

Département de Sciences cliniques et biologiques, Université de Turin, Italie.

Les parasites protozoaires causent des infections humaines et zoonotiques graves, y compris des maladies parfois létales telles que le paludisme, la trypanosomose américaine et africaine et la leishmaniose. Ces maladies ne sont plus courantes dans le monde développé mais ensemble elles menacent encore 40 pour cent de la population mondiale (estimations de l'OMS). La mortalité et la morbidité sont élevées dans les pays en développement et, étant donné l'absence de vaccins, la chimiothérapie est la seule option appropriée. Toutefois, les médicaments antiparasitaires disponibles sont entravés par des effets secondaires toxiques plus ou moins marqués et par l'émergence d'une chimiorésistance. Comme la prévalence majeure des maladies parasitaires survient dans les régions les plus pauvres du monde, l'intérêt manifesté par les compagnies pharmaceutiques au sujet du développement de nouveaux médicaments a traditionnellement été limité. L'établissement de partenariats public-privé ciblés sur les maladies tropicales est en train de modifier cette situation, permettant d'exploiter les progrès technologiques liés à la génomique, la protéomique et aux approches de découverte de médicaments *in silico*, qui se sont produits au cours de la dernière décennie. Ces techniques ont permis d'identifier de nouvelles cibles moléculaires qui sont parfois partagées par différents parasites. Le présent examen met en évidence les développements récents dans les domaines des inhibiteurs de protéase et de topoisomérase, des peptides antimicrobiens et pénétrant dans les cellules et de l'interférence avec l'ARN. Il décrit également le domaine en essor rapide de nouveaux vecteurs (micro et nano particules, matériel mésoporeux) qui, dans certains cas, peuvent traverser les barrières naturelles de l'hôte ou du parasite et, en délivrant sélectivement de nouveaux médicaments ou des médicaments déjà utilisés au site cible, minimisent la dose et les effets secondaires.

## 2. BIOLOGIE DE LA TSÉ-TSÉ

### (a) ÉLEVAGE DE MOUCHES TSÉ-TSÉ

15641. **Vreysen, M. J., Saleh, K. M., Lancelot, R. et Bouyer, J., 2011.** Factory tsetse flies must behave like wild flies: a prerequisite for the sterile insect technique. [Les glossines élevées en masse doivent se comporter comme des glossines sauvages : une condition préalable pour la technique des insectes stérilisés.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **5** (2): e907.

Laboratoire de lutte contre les insectes ravageurs, Programme mixte FAO/AIEA de techniques nucléaires dans l'alimentation et l'agriculture, Vienne, Autriche. [bouyer@cirad.fr].

Les glossines sont les vecteurs des trypanosomoses africaines humaine et animale, la première étant une maladie négligée majeure et la deuxième une des plus grandes contraintes à

l'élevage en Afrique sub-saharienne. Jusqu'à présent la maladie est principalement maîtrisée par le biais d'un traitement prophylactique et curatif du bétail avec des produits trypanocides, ce qui n'est pas viable. La suppression du vecteur, la glossine, serait la façon la plus efficace de gérer ces maladies. Un certain nombre de tactiques efficaces de lutte antiglossinaire existent et peuvent être combinées et appliquées selon les principes de la lutte intégrée au niveau régional. Le concept implique (1) l'intégration de diverses tactiques de lutte, combinant de préférence les méthodes qui sont efficaces avec des densités élevées de population à celles qui sont efficaces avec des densités faibles afin d'obtenir une efficacité maximale et (2) les efforts de lutte sont dirigés contre l'ensemble de la population de glossines dans une zone délimitée. Cela est particulièrement pertinent au cas où l'éradication est la stratégie de prédilection. Les tactiques de lutte génétique telles que la technique des insectes stérilisés (SIT) présentent un grand potentiel d'intégration dans de tels programmes de lutte intégrée au niveau régional car elles sont très efficaces pour le contrôle de populations à faible densité, ce qui n'est pas le cas pour la plupart des autres techniques. Des glossines mâles sont élevées et, après avoir été stérilisées par une radiation ionisante, elles sont relâchées de façon séquentielle en grandes quantités pour surpasser en nombre les glossines mâles sauvages. L'accouplement d'une glossine mâle stérile avec une femelle sauvage vierge ne produit aucune progéniture. Récemment, des techniques transgéniques et paratransgéniques ont été proposées pour stériliser les insectes mâles et rendre les souches réfractaires aux parasites causant la maladie dans le cas des vecteurs. Toutefois, pour assurer le succès de ces méthodes de lutte, les glossines élevées en masse doivent rivaliser avec les glossines sauvages et doivent présenter un comportement similaire dans un environnement naturel.

La SIT, en tant que partie d'une approche de lutte intégrée au niveau régional, est une technique robuste qui s'est avérée très efficace pour éradiquer, supprimer ou maîtriser des ravageurs diptères tels que *Cochliomyia hominivorax* (lucilie bouchère) en Amérique centrale, au Mexique, aux États-Unis et en Libye, *Ceratitis capitata* (tephritides) en Argentine, au Chili, en Israël, au Mexique, au Pérou, en Espagne et aux États-Unis, *Bactrocera cucurbitae* (mouche du melon) dans l'archipel d'Okinawa au Japon ainsi que des ravageurs lépidoptères tels que *Cydia pomonella* (carpocapse) au Canada, l'orgye de lapomme (*Teia anartoides*) en Nouvelle Zélande et *Cactoblastic cactorum* (lépidoptère du cactus) et *Pectinophora gossypiella* (le ver rose de la capsule du cotonnier) au Mexique et aux États-Unis. De la même façon, la SIT a été intégrée avec succès à d'autres tactiques de lutte contre plusieurs espèces de glossines, c'est-à-dire à un traitement aérien avec des insecticides contre *Glossina morsitans morsitans* en Tanzanie, à des cibles et des pièges imprégnés d'insecticide contre *Glossina palpalis gambiensis* et *Glossina tachinoides* au Burkina Faso et *G. palpalis palpalis* au Nigéria, et à la technique d'appâts vivants contre *Glossina austeni* sur l'île d'Unguja (Zanzibar). Ces programmes ont démontré que la SIT contre les glossines est réalisable mais, à l'exception du programme sur l'île d'Unguja, ils sont avérés non viables. Certains ont, par conséquent, douté que des glossines mâles stériles compétitives puissent être produites, en particulier puisque des mécanismes d'apprentissage tels que la fidélité au site ou à l'hôte pourraient influencer leur comportement et les empêcher de s'alimenter efficacement sur des hôtes sauvages après avoir été élevées sur des membranes artificielles au laboratoire. Comprendre tous les facteurs qui ont contribué au succès sur l'île d'Unguja serait utile pour les programmes d'éradication futurs.

Les travaux précédents ont déjà démontré que les glossines stériles élevées au laboratoire et relâchées étaient capables de s'alimenter sur des hôtes sauvages : (1) l'appareil digestif des glossines mâles stériles recapturées contenait souvent des résidus de repas de sang, (2) leur durée de vie moyenne est de 11 à 17 jours, ce qui était similaire à celle des mâles sauvages capturés, marqués et relâchés, et (3) les glossines mâles stériles relâchées qui recevaient une dose trop faible de chlorure d'isométhamidium dans leur repas de sang avant le lâcher s'avéraient infectées avec des trypanosomes après leur lâcher dans un environnement naturel, ce qui aurait été impossible si elles ne s'étaient pas alimentées sur des hôtes sauvages.

Une survie, un lâcher, une dispersion et une mobilité adéquats ainsi qu'une compatibilité d'accouplement sont des facteurs essentiels qui influencent la compétitivité sexuelle des glossines mâles relâchées. Une analyse des données recueillies au cours du programme de lutte intégrée au niveau régional contre *G. austeni* sur l'île d'Unguja a indiqué que les mâles stériles ne se dispersent pas au hasard mais présentaient la même répartition spatiale que les glossines mâles sauvages. Les jeux de données les plus détaillés provenaient de la Réserve forestière vierge de Jozani (qui fait maintenant partie du Parc national de Jozani-Chwaka Bay) (6°15'S et 39°25'E), dans laquelle la végétation était très homogène et où plus de 300 glossines mâles stériles ont été relâchées par semaine par km<sup>2</sup>. Toutes les glossines mâles stériles étaient marquées avec une coloration fluorescente, irradiées avec 120 Gy, placées dans des boîtes en carton de lâcher et relâchées par voie aérienne à une altitude de 250 m. Le lâcher des glossines mâles stériles par voie aérienne assurait leur répartition aléatoire sur l'île. On laissait tomber les boîtes en carton de lâcher à des intervalles très réguliers et elles s'ouvraient au contact du courant d'air qui forçait les glossines à sortir de la boîte. Lorsque les glossines atteignaient la végétation, elles n'étaient plus groupées mais occupaient une certaine superficie de façon aléatoire. Les glossines ont fait l'objet d'un échantillonnage avec 12 panneaux de couleur bleu roi avec des pieds blancs, recouverts de Temocoid, un adhésif à haute dispersion. Les jeux de données de la semaine 40, en 1994 (début de l'opération de lâcher) à la semaine 26, en 1995 ont été utilisés pour l'analyse. Par la suite, le nombre de glossines sauvages *G. austeni* était trop faible pour être significatif pour l'analyse. Les panneaux poissonniers ont fait l'objet d'une vérification tous les jours de semaine. La végétation autour de chaque panneau poissonnier était défrichée dans un rayon de 3 m pour assurer une efficacité homogène des pièges. Après leur collecte, toutes les glossines ont été transférées au laboratoire de la Zanzibar Commission of Agriculture and Livestock pour examiner les capsules céphaliques afin de détecter la fluorescence sous microscope aux ultraviolets pour distinguer les glossines stériles des glossines sauvages.

Le principal objectif de l'analyse statistique était d'évaluer les similarités ou les différences au niveau du modèle spatial des densités apparentes de glossines mâles sauvages et stériles au moyen des enregistrements de capture sur les panneaux poissonniers. Nous avons d'abord testé l'existence d'une tendance spatiale dans les dénombrements de glossines mâles sauvages (après transformation logarithmique) et nous avons soustrait cette tendance des dénombrements logarithmiques avant d'étudier l'indépendance des emplacements des pièges et l'abondance des glossines mâles sauvages. Cela a été réalisé au moyen d'un test de Monte Carlo pour des processus ponctuels marqués : le processus ponctuel étant l'ensemble des emplacements des pièges et les marques étant les dénombrements de glossines mâles sauvages. Deuxièmement, nous avons utilisé un test  $\chi^2$  pour évaluer l'hétérogénéité spatiale de l'abondance des glossines mâles sauvages et des tests de corrélation pour évaluer l'indépendance des glossines mâles et femelles sauvages ainsi que des mâles stériles. Pour reporter les données sur un graphique, nous avons transformé le dénombrement de glossines en contributions normalisées. Pour chaque catégorie de glossine  $i$  (mâle ou femelle sauvage, mâle stérile) et de piège  $j$  ( $j = 1, \dots, J$ ), chaque dénombrement  $n_{i,j}$  observé dans un piège a été divisé par le dénombrement total observé  $N_i$  pour cette catégorie de glossine pour obtenir la contribution relative observée de chaque piège  $o_{i,j} = n_{i,j}/N_i$ . La contribution relative attendue du piège  $j$  dans l'hypothèse d'une répartition spatiale homogène ( $e_{i,j} = 1/J$ ) a ensuite été soustraite à  $o_{i,j}$  et le résultat a été divisé par  $e_{i,j}$ , fournissant ainsi la contribution normalisée  $c_{i,j} = (o_{i,j} - e_{i,j})/e_{i,j} = J n_{i,j}/N_i - 1$ . Au total, 422 glossines femelles sauvages, 679 glossines mâles sauvages et 3 318 glossines mâles stériles de l'espèce *G. austeni* ont été capturées dans les 12 sites de suivi au cours de cette période de 10 mois. Les captures de glossines mâles sauvages étaient plus élevées dans la partie nord de la forêt (tendance linéaire,  $R^2 = 0,38$ ,  $p = 0,03$ ). Une tendance similaire a été observée pour les glossines femelles sauvages ( $R^2 = 0,72$ ,  $p = 5,10^{-4}$ ) et les glossines mâles stériles ( $R^2 = 0,46$ ,  $p = 0,02$ ). Ces tendances spatiales ont été retirées des jeux de données à des fins d'analyse

supplémentaire. L'analyse du processus ponctuel marqué a indiqué que les dénombrements de glossines mâles sauvages étaient indépendants des emplacements des pièges (test de Monte Carlo,  $p > 0,05$ ), c'est-à-dire qu'aucune interaction n'a été détectée entre les emplacements des pièges et les dénombrements de glossines. La tendance spatiale linéaire indiquait que la répartition hétérogène observée entre les emplacements de pièges ne pouvait pas être expliquée par des différences d'efficacité des pièges mais par une aggrégation dans certains sites préférés. Barclay a montré l'importance de l'agrégation des insectes dans la lutte contre les ravageurs, particulièrement lors de l'utilisation de la SIT ou de toute autre méthode de lutte génétique. Même dans cet habitat de forêt vierge relativement homogène sur l'île d'Unguja Island, la répartition des *G. austeni* sauvages était hétérogène et, par conséquent, agrégée, comme cela a été observé en Afrique du Sud. La capacité des mâles stériles à s'agréger dans les zones préférées par les glossines mâles sauvages (et donc à les localiser) est d'une importance primordiale pour assurer des proportions adéquates de glossines mâles stériles par rapport aux glossines mâles sauvages sur toute la superficie et a donc été un facteur important qui a contribué au succès du programme. Il serait important de confirmer de nouveau cette observation dans d'autres programmes comportant un élément d'insectes stérilisés, où elle devrait être incluse en tant que mesure de contrôle de la qualité. En outre, les données actuelles suggèrent que la dispersion des glossines ne peut pas être uniquement considérée comme un processus de diffusion homogène, comme cela a été souvent supposé. Cela confirme que les glossines mâles *G. austeni* élevées en masse et stérilisées par rayon gamma étaient capables de répondre aux signaux environnementaux et de s'agréger dans les sites préférés par la population de glossines sauvages. Leur comportement de dispersion était, par conséquent, similaire à celui des glossines sauvages, ce qui confirme que les glossines sont de très bons candidats pour une lutte génétique.

(b) TAXONOMIE, ANATOMIE, PHYSIOLOGIE, BIOCHIMIE

15642. **Abd-Alla, A. M., Salem, T. Z., Parker, A. G., Wang, Y., Jehle, J. A., Vreysen, M. J. et Boucias, D., 2011.** Universal primers for rapid detection of hytrosaviruses. [Amorces universelles pour une détection rapide des hytrosavirus.] *Journal of Virological Methods*, **171** (1): 280-283.

Laboratoire de lutte contre les insectes ravageurs, Programme mixte FAO/AIEA de techniques nucléaires dans l'alimentation et l'agriculture, Agence internationale de l'énergie atomique, Vienne, Autriche. [a.m.m.abd-alla@iaea.org].

Hytrosaviridae est une famille de virus proposée englobant des virus qui causent le syndrome de l'hypertrophie des glandes salivaires chez les insectes infectés et réduisent la fertilité de leurs hôtes, les insectes diptères. Ils contiennent un vaste génome d'ADN à double brin de 120 à 190 kpb. Jusqu'à présent, ces virus n'ont été détectés que chez les Diptères adultes. Ils incluent des hytrosavirus détectés chez diverses espèces de glossines (*Glossina* spp.), la mouche des narcisses *Merodon equestris* et la mouche domestique *Musca domestica*. Le nombre limité d'hytrosavirus signalé jusqu'à présent peut refléter l'absence fréquente de symptômes externes chez les glossines adultes infectées et le fait que le virus ne cause pas de mortalité rapide. Sur la base de la séquence complète du génome des virus d'hypertrophie des glandes salivaires de *Glossinia pallidipes* (GpSGHV) et de *Musca domestica* (MdSGHV), une méthodologie fondée sur une ACP a été mise au point pour détecter les virus dans ces espèces. Pour pouvoir détecter les hytrosavirus chez d'autres Diptera, cinq paires d'amorces dégénérées ont été conçues et testées sur l'ADN de GpSGHV et de MdSGHV au moyen d'une ACP sur gradient avec des températures de renaturation de 37 à 61°C. Deux paires

d'amorces ont été sélectionnées à partir de p74, deux paires à partir de PIF-1 et une paire à partir des protéines homologues ODV-e66. Quatre paires d'amorces ont généré un produit d'ACP spécifique au virus à la fois sur MdSGHV et GpSGHV à toutes les températures de renaturation testées, alors que les amorces à base d'ODV-e66 ne génèrent pas de produit spécifique au virus à des températures de renaturation supérieures à 47°C. Aucun produit d'ACP non spécifique n'a été trouvé lors de l'utilisation de l'ADN génomique des glossines infectées en tant qu'ADN modèle. Ces résultats offrent de nouveaux jeux d'amorces qui pourraient être utilisés pour détecter les hytrosavirus chez d'autres insectes.

15643. **Basson, C. H. et Terblanche, J. S., 2011.** Respiratory pattern transitions in three species of *Glossina* (Diptera, Glossinidae). [Transitions du modèle respiratoire dans trois espèces de *Glossina* (Diptera, Glossinidae).] *Journal of Insect Physiology*, **57** (4): 433-443.

Department of Conservation Ecology and Entomology, Faculty of Agrisciences, Université de Stellenbosch, Private Bag X1, Matieland 7602, Afrique du Sud. [heleneb@sun.ac.za].

*Glossina* présente des modèles d'échange de gaz cyclique (<sup>CYC</sup>GE) ou continu (<sup>CON</sup>GE) au repos. Toutefois, les facteurs influençant la transition d'un modèle à un autre ne sont pas bien compris pour ces espèces ou d'autres espèces d'insecte. La présente étude examine quels facteurs pourraient aider à prédire la présence ou l'absence de <sup>CYC</sup>GE chez les adultes de trois espèces de *Glossina* : *G. palpalis*, *G. brevipalpis* et *G. austeni*. Nous rapportons les résultats des effets de la température sur VCO<sub>2</sub>, le type de modèle et la proportion d'une population présentant <sup>CYC</sup>GE, et la prédiction de <sup>CYC</sup>GE par rapport à <sup>CON</sup>GE chez *Glossina*. Nous avons étudié d'abord l'influence de la température sur VCO<sub>2</sub> et trouvé un accroissement significatif du taux métabolique au repos (RMR) avec les températures plus élevées chez les trois espèces (p<0,001). Les accroissements de VCO<sub>2</sub> induits par la température étaient modulés par un volume accru des rafales et par une fréquence des cycles, si ce n'est chez *G. brevipalpis* qui paraissait seulement moduler le volume des rafales. Ces résultats s'accordent en grande partie avec la modulation de VCO<sub>2</sub> signalée auparavant pour d'autres espèces de *Glossina*. Deuxièmement, un accroissement de la température résultait en des nombres significativement réduits d'individus présentant <sup>CYC</sup>GE (p<0,001 pour les trois espèces) contrairement aux rapports précédents pour d'autres espèces de *Glossina*. Finalement, nous avons examiné une gamme de variables en tant que prédicteurs potentiels de la présence ou de l'absence de <sup>CYC</sup>GE dans ces trois espèces. En utilisant une approche théorique de l'information (facteur de pondération d'Akaike) pour sélectionner la meilleure combinaison explicative de variables qui prédise la probabilité de <sup>CYC</sup>GE, nous avons trouvé que les résultats variaient parmi les espèces. Lorsque les espèces étaient regroupées, le modèle le plus simple d'ajustement optimal (DeltaAIC<2 du meilleur modèle, probabilité de 44,4 pour cent d'être le meilleur modèle) pour prédire la variation du type de modèle était le RMR. Globalement ces résultats suggèrent que le RMR est une variable clé qui régit le type de modèle et qu'une température élevée réduit le nombre d'individus présentant des modèles cycliques par le biais de l'accroissement du RMR dans ces espèces. La présente étude corrobore l'idée qu'une interaction entre la demande métabolique cellulaire, les caractéristiques morphologiques du système d'échange de gaz (ex : conductances trachéale et spiraculaire) et la capacité tampon de CO<sub>2</sub> détermine probablement la variation du modèle d'échange de gaz au cours d'une brève échelle de temps.

15644. **De Vooght, L., Caljon, G., Coosemans, M. et Van den Abbeele, J., 2011.** Functional analysis of the twin-arginine translocation pathway in *Sodalis glossinidius*,

a bacterial symbiont of the tsetse fly. [Analyse fonctionnelle de la voie Tat chez *S. glossinidius*, un symbiote bactérien de la glossine.] *Applied & Environmental Microbiology*, **77** (3): 1132-1134.

Département de Parasitologie, Unité d'Entomologie, Institut de Médecine tropicale, Anvers, Belgique. [jvdabeele@itg.be].

La présente étude démontre qu'une voie Tat fonctionnelle est présente dans le symbiote de la glossine, *Sodalis glossinidius*, et son potentiel pour exporter des protéines hétérologues actives au périplasme. La fonctionnalité a été démontrée au moyen d'une protéine fluorescente verte (GFP) fusionnée au peptide signal de Tat de la triméthylamine N-oxyde reductase (TorA) d'*Escherichia coli*.

15645. **Farikou, O., Njiokou, F., Cuny, G. et Geiger, A., 2011.** Microsatellite genotyping reveals diversity within populations of *Sodalis glossinidius*, the secondary symbiont of tsetse flies. [Le génotypage des microsatellites révèle une diversité au sein des populations de *S. glossinidius*, le symbiote secondaire des glossines.] *Veterinary Microbiology*, **150** (1-2): 207-210.

UMR 177, IRD-CIRAD, CIRAD TA A-17/G, Campus International de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France.

L'objectif de la présente étude était de mettre au point une méthode de génotypage des microsatellites basée sur une ACP pour identifier la diversité génétique chez *Sodalis glossinidius*, un symbiote associé à une infection des glossines par les trypanosomes causant la trypanosomose humaine et animale. Un polymorphisme allélique dans trois loci, examiné dans 40 extraits du mésogastre de glossines, a mis en évidence huit allèles et l'existence de cinq génotypes. Cette nouvelle approche s'est avérée efficace et appropriée pour un génotypage de routine à grande échelle de *S. glossinidius* présent dans des extraits de glossines complexes du point de vue biologique; elle pourrait favoriser un progrès dans les domaines du diagnostic, de l'épidémiologie, de la génétique des populations et des interactions entre les glossines, les symbiotes et les trypanosomes.

15646. **Heller, K., 2011.** Tsetse flies rely on symbiotic *Wigglesworthia* for immune system development. [Les glossines dépendent de *Wigglesworthia* symbiotique pour le développement de leur système immunitaire.] *PLoS Biology*, **9** (5): e1001070.

Journaliste scientifique indépendant, Oakland, Californie, E-U. [kiraceae@gmail.com].

Lorsque nous prenons la peine d'y penser, nous considérons généralement les bactéries et les autres microbes qui vivent dans notre intestin et sur notre peau avec dégoût. Toutefois, des découvertes récentes sur le rôle que les billions de microbes qui vivent dans l'intestin d'une personne jouent dans le domaine de l'obésité, des maladies cardiovasculaires et du système immunitaire nous ont conduit à considérer nos symbiotes bactériens omniprésents d'un moins mauvais œil. Les partenariats mutuellement avantageux avec des bactéries sont largement répandus dans le règne animal : certains types de calamar ont des bactéries bioluminescentes qui les aident à échapper à une détection alors que des vers à tube marins abritent des bactéries qui fournissent des nutriments à leurs hôtes.

Un exemple particulièrement fascinant de symbiose existe entre *Glossina morsitans* et la bactérie *Wigglesworthia glossinidia* (portant le nom de Sir Vincent Wigglesworth,



l'entomologiste au nom très évocateur). Les glossines sont les seuls vecteurs des trypanosomes, qui causent environ 10 000 cas nouveaux de maladie du sommeil en Afrique chaque année.

*Wigglesworthia*, qui ne peut survivre que dans le mésogastre des glossines, a un génome minime, puisqu'il a perdu une grande partie de son ADN durant sa coévolution avec son hôte glossine au cours des 50 à 80 derniers millions d'années. Ces bactéries traînent exclusivement au sein des glossines ; celles-ci fournissent une protection et une source d'énergie à *Wigglesworthia*. En contrepartie, les bactéries rendent des services divers à leurs hôtes, y compris la synthèse des vitamines et la résistance à des infections trypanosomiennes coûteuses du point de vue énergétique, qui peuvent toutes deux être importantes pour la fertilité des glossines.

Auparavant, le chercheur Serap Aksoy et ses collègues avaient découvert que les glossines dépourvues de *Wigglesworthia* sont plus susceptibles à une infection trypanosomienne. Dans une nouvelle étude décrite dans le présent numéro de *PLoS Biology*, Brian Weiss, Jingwen Wang et Serap Aksoy ont étudié comment *Wigglesworthia* pourrait affecter les réponses immunitaires des glossines. Pour ce faire, ils ont produit des larves dépourvues de *Wigglesworthia* ( $Gmm^{Wgm-}$ ) en alimentant des glossines femelles gravides avec l'antibiotique ampicilline (l'ampicilline élimine sélectivement *Wigglesworthia* sans affecter d'autres types de bactéries vivant dans les glossines). En tant que défi au système immunitaire des glossines, ils ont injecté des bactéries K-12 d'*E. coli* dans les glossines. Alors que les glossines adultes matures (âgées de 8 jours) de type sauvage sont résistantes à une infection à *E. coli*, les jeunes glossines (âgées de 3 jours) y sont très sensibles. Par rapport aux glossines adultes matures de type sauvage, après l'injection avec *E. coli*, les glossines  $Gmm^{Wgm-}$  du même âge tombaient comme . . . des mouches.

Pour comprendre la base de l'immunité compromise des glossines  $Gmm^{Wgm-}$ , les auteurs ont examiné l'expression des gènes connus pour leur implication dans les réponses immunitaires. Ils ont découvert que l'expression de ces gènes était virtuellement la même chez les glossines adultes de type sauvage et les glossines adultes  $Gmm^{Wgm-}$  non infectées. Toutefois, lorsque les glossines recevaient une injection d'*E. coli*, l'expression s'accroissait de façon spectaculaire chez les glossines de type sauvage par rapport aux glossines  $Gmm^{Wgm-}$ . La différence de l'expression des gènes impliqués dans les processus d'immunité cellulaire tels que la phagocytose (englobement des pathogènes par les hémocytes de l'hôte) et la mélanisation (dépôt de mélanine pour former un caillot aux sites de blessures) était la plus frappante.

Cela a conduit les auteurs à se demander si les glossines adultes de type sauvage devenaient plus sensibles à une infection lorsque la phagocytose était bloquée et ils ont donc injecté des billes minuscules directement dans le système circulatoire de glossines matures de type sauvage afin de détourner les hémocytes et de les rendre non disponibles pour une phagocytose. Les glossines de type sauvage dans lesquelles ces billes avaient été injectées s'avéraient très sensibles à une infection à *E. coli*, ce qui indique que la phagocytose est un élément important de la réponse immunitaire des glossines.

Ensuite, pour découvrir si *Wigglesworthia* est nécessaire pour la mélanisation, les auteurs ont examiné les sites d'injection d'*E. coli*. Chez les glossines  $Gmm^{Wgm-}$ , la blessure exsudait toujours de l'hémolymphe (sang des insectes) 30 minutes après l'injection et aucune mélanine n'était observée. Par contre, chez les glossines de type sauvage, aucune hémolymphe n'était visible et un caillot de mélanine s'était formé à l'endroit de la blessure.

Les hémocytes jouent un rôle central dans l'immunité cellulaire, non seulement ils phagocytent les pathogènes mais les hémocytes différenciés appelés cellules cristallines produisent également la mélanine qui forme les caillots. Le dénombrement des hémocytes circulants et sessiles a révélé que les glossines  $Gmm^{Wgm-}$  adultes comportaient beaucoup moins d'hémocytes que les glossines adultes de type sauvage. Les auteurs ont spéculé que l'absence d'hémocytes chez les glossines  $Gmm^{Wgm-}$  adultes reflète un manque de différenciation des cellules sanguines au cours du développement. Cela a été confirmé par l'expression radicalement réduite chez les

glossines *Gmn*<sup>Wgm<sup>-</sup></sup> de deux facteurs de transcription dont l'implication dans la différenciation des hémocytes est connue chez *Drosophila*.

Ensemble, ces résultats montrent que *Wigglesworthia* doit être présent chez les glossines immatures pour que le système immunitaire puisse se développer et fonctionner correctement chez les glossines adultes. Par conséquent, nous rappelant le rapport entre les humains et les bactéries dans leurs intestins, *Wigglesworthia* et les glossines ont évolué côte à côte au point où ils ne peuvent pas réellement survivre l'un sans l'autre. L'association entre *Wigglesworthia* et les glossines est un bon système modèle pour étudier l'effet des symbiotes sur l'immunité de l'hôte à cause de la courte durée d'une génération chez les glossines, dont l'élevage est facile et peu onéreux. En outre, les conclusions des auteurs pourraient conduire à de nouvelles façons de moduler la réponse immunitaire des glossines aux trypanosomes, en les rendant avec un peu de chance plus résistantes à une infection et, par conséquent, moins efficaces en tant que vecteurs de ces pathogènes létaux.

15647. **Kariithi, H. M., Ince, I. A., Boeren, S., Vervoort, J., Bergoin, M., van Oers, M. M., Abd-Alla, A. M. et Vlák, J. M., 2010.** Proteomic analysis of *Glossina pallidipes* salivary gland hypertrophy virus virions for immune intervention in tsetse fly colonies. [Analyse protéomique des virions des virus de l'hypertrophie des glandes salivaires chez *G. pallidipes* pour une intervention immunitaire dans les colonies de glossines.] *Journal of General Virology*, **91** (Pt 12): 3065-3074.

Laboratory of Virology, Wageningen University, Droevendaalsesteeg 1, 6708 PB Wageningen, Pays-Bas. [just.vlak@wur.nl]

De nombreuses espèces de glossines (Diptera: Glossinidae) peuvent être infectées par un virus qui cause une hypertrophie des glandes salivaires (SGH). Les génomes des virus isolés chez *Glossina pallidipes* (GpSGHV) et chez *Musca domestica* (MdSGHV) ont récemment été séquencés. Les glossines présentant une SGH ont une fécondité et une fertilité réduites qui causent un grave problème pour l'élevage en masse dans le cadre de programmes de technique des insectes stérilisés (SIT) visant à contrôler et à éradiquer les populations de glossines dans la nature. Une stratégie d'intervention potentielle visant à atténuer les infections virales dans les colonies de glossines consiste à neutraliser l'infection à GpSGHV avec des anticorps spécifiques aux protéines de virions. Deux protéines majeures de virion de GpSGHV d'environ 130 et 50kDa, respectivement, ont été identifiées par une analyse Western en utilisant un anticorps polyclonal de lapin déclenché par des virions entiers de GpSGHV. Le protéome de GpSGHV, contenant les antigènes responsable de la réponse immunitaire, a été examiné au moyen d'un couplage de chromatographie en phase liquide et de spectrométrie de masse et 61 protéines de virions ont été identifiées en les comparant à la séquence du génome. Des anticorps spécifiques à sept protéines candidates ont été produits chez des lapins, y compris ORF10/ fragment terminal-C, ORF47 et ORF96 ainsi que des protéines impliquées dans une infectiosité perorale PIF-1 (ORF102), PIF-2 (ORF53), PIF-3 (ORF76) et P74 (ORF1). L'antisérum à ORF10 réagissait spécifiquement à la protéine 130kDa dans une analyse du transfert de type Western et à la protéine de l'enveloppe de GpSGHV, détectée au moyen d'une microscopie électronique à étiquetage d'immunogold. Ce résultat suggère qu'une intervention immunitaire contre les infections virales dans les colonies de *G. pallidipes* est une option réaliste.

15648. **Lindh, J. M. et Lehane, M. J., 2011.** The tsetse fly *Glossina fuscipes fuscipes* (Diptera: Glossina) harbours a surprising diversity of bacteria other than symbionts. [La glossine *G. f. fuscipes* (Diptera: Glossina) héberge une diversité surprenante de bactéries autres que les symbiotes.] *Antonie Van Leeuwenhoek*, **99** (3): 711-720.

Liverpool School of Tropical Medicine, Pembroke Place, Liverpool L3 5QA,  
R-U. [jenlindh@kth.se].

Trois espèces bactériennes différentes sont décrites régulièrement chez les glossines. Toutefois, aucun large criblage n'a été effectué pour examiner l'existence d'autres bactéries chez cet insecte vecteur d'importance médicale et agricole. Au moyen à la fois de méthodes dépendant de la culture et indépendantes de celle-ci, nous montrons que les populations kényennes de *Glossina fuscipes fuscipes* hébergent une diversité surprenante de bactéries. Les bactéries ont été isolées chez 72 pour cent des glossines et 23 espèces bactériennes différentes ont été identifiées. Le phylum Firmicutes dominait avec 16 espèces dont sept appartiennent au genre *Bacillus*. Le symbiote primaire de la glossine, *Wigglesworthia glossinidia*, a été identifié par la voie indépendante de la culture. Toutefois, ni le symbiote secondaire *Sodalis* ni *Wolbachia* n'a été détecté avec l'une ou l'autre méthode utilisée. Deux autres espèces bactériennes ont été identifiées avec la méthode basée sur l'ADN, *Bacillus subtilis* et *Serratia marcescens*. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer comment les glossines, qui ne s'alimentent que sur du sang de vertébrés, attrapent les bactéries et pour examiner l'impact possible de ces bactéries sur la longévité et la compétence vectorielle de *Glossina*.

15649. **Mwangi, S., Murungi, E., Jonas, M. et Christoffels, A., 2011.** Evolutionary genomics of *Glossina morsitans* immune-related CLIP domain serine proteases and serine protease inhibitors. [Génomique évolutionniste des protéases de sérine du domaine CLIP lié à l'immunité de *G. morsitans* et des inhibiteurs de protéase de sérine.] *Infection, Genetics & Evolution*, **11** (4): 740-745.

South African National Bioinformatics Institute, Université du Cap occidental,  
Private Bag X17, Modderdam Road, Bellville, Le Cap, Afrique du Sud.  
[alan@sanbi.ac.za].

Plusieurs espèces de glossines hématophages (genre *Glossina*) sont des vecteurs de trypanosomes, les protozoaires parasitaires qui causent la trypanosomose humaine africaine (THA). Bien que l'incidence de la THA ait été réduite vers 1965, une diminution de la surveillance de la maladie a conduit à une résurgence de la THA en Afrique sub-saharienne. Bien qu'elles soient des vecteurs efficaces pour la transmission de la THA, la prévalence d'une infection trypanosomienne de *G. morsitans* dans la nature est étonnamment minime. Les mécanismes précis par lesquels *G. morsitans* reste réfractaire à une infection trypanosomienne restent en grande partie inconnus bien qu'il ait été démontré que *G. morsitans* développe une forte réaction immunitaire aux pathogènes envahissants. La présente étude identifie les protéases de sérine du domaine CLIP lié à l'immunité de *G. morsitans* ainsi que leurs inhibiteurs, les gènes des inhibiteurs de la protéase de sérine (serpine). Elle établit davantage leurs rapports au cours de l'évolution avec des homologues chez *Drosophila melanogaster*, *Anopheles gambiae*, *Bombyx mori*, *Manduca sexta* et *Culex quinquefasciatus*. Les alignements de séquence multiple indiquent une conservation de la plupart des éléments de structure secondaire à la fois pour les CLIP et les serpines. La composition en acides aminés de l'anse du lieu réactif de serpine indique que les serpines de *G. morsitans* agissent par le biais d'un mécanisme inhibiteur de la protéase de sérine cible. Similaires à celles de *D. melanogaster* et différentes de celles de *A. gambiae*, les données du transcriptome suggèrent que *G. morsitans* ne contient pas des expansions de gènes dans sa protéase de sérine du domaine CLIP et ses familles de serpine. La présence de variantes épissées de façon alternative dans les données du transcriptome des serpines de *G. morsitans* reflète celle du transcriptome de *D. melanogaster*.

15650. **Pellegrini, A., Bigliardi, E., Bechi, N., Paulesu, L., Lehane, M. J. et Avanzati, A. M., 2011.** Fine structure of the female reproductive system in a viviparous insect, *Glossina morsitans morsitans* (Diptera, Glossinidae). [Structure fine de l'appareil génital des femelles dans un insecte vivipare, *G. m. morsitans.*] *Tissue Cell*, **43** (1): 1-7.

Department of Physiology, Division of Reproductive Physiology and Endocrinology, Université de Sienne, Via A. Moro 2, 53100 Sienne, Italie.

L'appareil génital des femelles de l'espèce *Glossina morsitans morsitans* est analysé par une microscopie électronique à balayage (MEB). L'étude se concentre en particulier sur le choriothète, une structure utérine curieuse impliquée dans le mode vivipare de la reproduction de *Glossina morsitans morsitans*. Sous un microscope optique, le choriothète apparaît être formé par de nombreux plis ressemblant à des langues se projetant en direction de la lumière utérine et recouverts d'une cuticule mince. L'analyse par MEB a révélé pour la première fois une nouvelle caractéristique distinctive qui n'est pas visible avec les méthodes histologiques traditionnelles, à savoir un enrobage cuticulaire du choriothète, qui présente de nombreuses épines sous la forme de structures de type crête disposées en lignes presque parallèles. Le rôle du choriothète pendant la gestation et au cours de l'alimentation des larves est discuté.

15651. **Saccone, G., Salvemini, M. et Polito, L. C., 2011.** The transformer gene of *Ceratitis capitata*: a paradigm for a conserved epigenetic master regulator of sex determination in insects. [Le gène transformateur de *Ceratitis capitata*: un paradigme pour le régulateur épigénétique conservé de la détermination du sexe chez les insectes.] *Genetica*, **139** (1): 99-111.

Dipartimento delle Scienze Biologiche, Sezione Genetica e Biologia Molecolare, Università degli Studi di Napoli Federico II, Via Mezzocannone 8, 80134, Naples, Italie. [giuseppe.saccone@unina.it].

Le gène transformateur chez *Ceratitis capitata* (Ctra(ep)) est le membre fondateur d'une famille de gènes de régulation par épissage apparentés qui semblent agir en tant que commutateur épigénétique dans la détermination du sexe chez les insectes. Une protéine fonctionnelle semble être produite uniquement dans les individus ayant un caryotype femelle XX où elle est nécessaire pour maintenir le mode productif de l'expression par le biais d'une boucle de rétroaction positive et pour régir le développement de femelle en donnant des instructions aux gènes cibles en aval en conséquence. Lorsqu'une activation zygotique de cette boucle est empêchée, un développement de mâle s'ensuit. Récemment des orthologues tra(ep) ont été isolés dans des espèces de Diptères ayant un lien de parenté plus éloigné incluant *Musca domestica*, *Glossina morsitans* et *Lucilia cuprina* et dans les Hyménoptères *Apis mellifera* et *Nasonia vitripennis*. Tous ces orthologues tra(ep) semblent agir en tant que commutateurs binaires qui gouvernent tous les aspects du développement sexuel. Une désactivation passagère conduit à une masculinisation complète des individus avec un caryotype femelle. De façon réciproque, dans certains systèmes il a été montré que l'expression transitoire du produit fonctionnel TRA suffit à transactiver le gène endogène et à mettre en œuvre un développement de femelle chez des individus avec un caryotype mâle. Par conséquent, un mécanisme basé sur une autorégulation épigénétique de tra(ep) semble représenter un principe unique courant et supposément ancestral de détermination du sexe dans la classe Insecta. Les résultats de ces études seront importants non seulement pour comprendre l'évolution divergente des processus de développement de base mais aussi pour

concevoir de nouvelles stratégies visant à améliorer la détermination génétique du sexe dans différentes espèces d'insectes présentant une importance économique ou médicale.

15652. **Snyder, A. K., McMillen, C. M., Wallenhorst, P. et Rio, R. V., 2011.** The phylogeny of *Sodalis*-like symbionts as reconstructed using surface-encoding loci. [La phylogénie des symbiontes de type *Sodalis* tels que reconstruite en utilisant des loci codant la surface.] *FEMS Microbiology Letters*, **317** (2): 143-151.

Department of Biology, West Virginia University, Morgantown, WV 26506, E-U. [rita.rio@mail.wvu.edu].

Les analyses phylogénétiques de l'ARNr 16S appuient une parenté proche entre la Gammaproteobacteria *Sodalis glossinidius*, un symbionte de la glossine (Diptera: Glossinidae) et les bactéries qui infectent divers ordres d'insectes. Pour examiner davantage la parenté évolutionniste de ces symbiontes de type *Sodalis*, des arbres phylogénétiques ont été construits pour un sous-ensemble de gènes putatifs codant la surface (c'est-à-dire, ompA, spr, slyB, rcsF, ycfM et ompC). Les loci de ompA et de ompC ont été utilisés pour examiner la diversité intra- et interspécifique de *Sodalis* dans la glossine, respectivement. Les analyses intraspécifiques d'ompA appuient un polymorphisme non synonyme accru (dN) avec un excès de singletons, ce qui indique une sélection de diversification, en particulier chez *Glossina morsitans*. En outre, des comparaisons interspécifiques d'ompC entre *Sodalis* et *Escherichia coli* démontrent une déviance par rapport à la neutralité, un dN fixé plus élevé étant observé dans les sites associés à des boucles extracellulaires. Les gènes codant la surface variaient en ce qui concerne leur résolution phylogénétique de *Sodalis* et des bactéries apparentées, ce qui suggère des rôles conservés plutôt que des rôles spécifiques à l'hôte. En outre, *Sodalis* et ses parents proches présentent une divergence génétique aux loci rcsF, ompA et ompC, qui indique une divergence moléculaire initiale. L'application des gènes de la membrane externe en tant que marqueurs pour définir davantage la systématique des bactéries à divergence récente est discutée. Ces résultats accroissent notre compréhension de l'évolution des symbiontes des insectes tout en identifiant également des altérations précoces du génome qui se sont produites lors de l'intégration des microorganismes dans les hôtes eucaryotes.

15653. **Weiss, B. L., Wang, J. et Aksoy, S., 2011.** Tsetse immune system maturation requires the presence of obligate symbionts in larvae. [La maturation du système immunitaire des glossines nécessite la présence de symbiontes obligatoires dans les larves.] *PLoS Biology*, **9** (5): e1000619.

Department of Epidemiology and Public Health, Division of Epidemiology of Microbial Diseases, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, E-U. [brian.weiss@yale.edu].

Les symbiontes microbiens bénéfiques remplissent des fonctions importantes au sein de leurs hôtes, y compris la supplémentation alimentaire et le maintien de l'homéostasie du système immunitaire. Les mécanismes, qui permettent à ces bactéries d'induire des phénotypes spécifiques à l'hôte au cours du développement et jusqu'à l'âge adulte, sont peu connus. Nous avons utilisé ici la glossine, *Glossina morsitans*, et son symbionte obligatoire, *Wigglesworthia glossinidia*, pour étudier les adaptations co-évolutionnistes qui influencent le développement des processus physiologiques de l'hôte. *Wigglesworthia* est transmis par la voie maternelle aux larves de la glossine dans l'utérus par le biais des sécrétions des glandes nourricières. Nous pouvons produire des glossines dépourvues de *Wigglesworthia*

(GmmWgm<sup>-</sup>) qui conservent les autres microbes symbiotiques. Une telle progéniture produit des adultes qui présentent un phénotype en grande partie normal, si ce n'est qu'ils sont stériles. Nos résultats indiquent que lorsqu'ils sont élevés dans des conditions environnementales normales, les adultes GmmWgm<sup>-</sup> sont également immunocompromis et très sensibles à des infections de l'hémocèle par *E. coli* alors que les glossines de type sauvage du même âge y sont réfractaires. Les adultes dépourvus de *Wigglesworthia* au cours du développement larvaire présentent des réponses immunitaires cellulaires et humorales extrêmement compromises suite à une exposition microbienne, y compris une expression réduite des gènes qui codent les peptides antimicrobiens (cécropine et attacine), les processus facilités par les hémocytes (protéines 2 et 4 contenant du thioester et la prophénoloxydase) et les molécules facilitant la signalisation (synthase d'oxyde nitrique induisible). En outre, les adultes GmmWgm<sup>-</sup> hébergent une population réduite d'hémocytes sessiles et circulants, un phénomène qui résulte probablement d'une réduction significative de l'expression larvaire du serpent et du lozange, qui sont tous deux associés au processus de différenciation précoce des hémocytes. Nos résultats démontrent que *Wigglesworthia* doit être présent au cours du développement de la progéniture immature pour que le système immunitaire fonctionne correctement chez les glossines adultes. Ce phénomène fournit une indication d'une autre adaptation physiologique importante qui ancre davantage la symbiose obligatoire entre la glossine et *Wigglesworthia*.

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

15654. **Courtin, F., Rayaisse, J. B., Tamboura, I., Serdebeogo, O., Koudougou, Z., Solano, P. et Sidibe, I., 2010.** Updating the northern tsetse limit in Burkina Faso (1949-2009): impact of global change. [Mise à jour de la limite nord des glossines au Burkina Faso (1949-2009) : impact du changement mondial.] *International Journal of Environmental Research & Public Health*, **7** (4): 1708-1719.

Institut de Recherche pour le Développement (IRD), UMR 177 IRD-CIRAD, Centre International de Recherche Développement sur l'Élevage en zone Subhumide (CIRDES), 01 BP 454, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. [courtin@ird.fr].

La limite nord de la répartition des glossines a été mise à jour au Burkina Faso et comparée aux limites précédentes pour réviser la carte existante de ces vecteurs des trypanosomoses africaines qui date de plusieurs décennies. De 1949 à 2009, un déplacement de 25 à 150 km vers le sud est apparu. Les glossines sont maintenant réparties de façon discontinue au Burkina Faso avec une ceinture de glossines occidentale et orientale. Ce déplacement de l'aire de répartition peut être expliqué par une combinaison de pluviométrie réduite et de densité humaine accrue. Dans un contexte de lutte internationale, la présente étude fournit une meilleure compréhension des facteurs qui influencent la répartition des glossines.

15655. **Echodu, R., Beadell, J. S., Okedi, L. M., Hyseni, C., Aksoy, S. et Caccone, A., 2011.** Temporal stability of *Glossina fuscipes fuscipes* populations in Uganda. [Stabilité dans le temps des populations de *G. f. fuscipes* en Ouganda.] *Parasites & Vectors*, **4** (1): 19.

Faculty of Science, Université de Gulu, Ouganda.  
[richard\_echodu@yahoo.co.uk].

*Glossina fuscipes*, une espèce ripicole de glossines, est le principal vecteur de la trypanosomose humaine africaine (THA) en Afrique sub-saharienne. Comprendre la dynamique de la population et particulièrement la stabilité dans le temps de *G. fuscipes* sera important pour façonner les activités de lutte antivectorielle. Nous avons évalué les changements génétiques au cours du temps dans sept populations de la sous-espèce *G. f. fuscipes* réparties dans le sud-est de l'Ouganda, y compris dans une zone de contact entre deux lignages isolés du point de vue historique. Au total, 667 glossines ont été génotypées dans 16 loci de microsatellites et dans un locus mitochondrial. Les résultats de l'analyse de la variance moléculaire ont indiqué que le moment de l'échantillonnage n'expliquait pas une proportion significative de la variance des fréquences des allèles observée dans tous les échantillons. Les estimations de la différenciation entre des échantillons provenant d'une population unique allaient d'environ 0 à 0,019, au moyen de la DEST de Jost. Les estimations efficaces de la taille de la population au moyen de méthodes basées sur la formule mathématique du mouvement et sur la probabilité étaient généralement élevées. Nous avons observé un changement significatif au niveau des fréquences des haplotypes dans les mitochondries dans une population seulement, située le long de la zone de contact. Le changement au niveau des haplotypes n'était pas accompagné par des changements de fréquence des microsatellites, ce qui soulève la possibilité d'une compatibilité d'accouplement asymétrique dans cette zone. Nos résultats suggèrent que les populations de *G. f. fuscipes* ont été stables au cours des 8 à 12 générations étudiées. Des études futures devraient viser à réconcilier ces données avec les fluctuations saisonnières observées en ce qui concerne la densité apparente des glossines.

15656. **Hargrove, J. W., Ouifki, R. et Ameh, J. E., 2011.** A general model for mortality in adult tsetse (*Glossina* spp.). [Un modèle général pour la mortalité chez les glossines adultes (*Glossina* spp.).] *Medical & Veterinary Entomology*. **Disponible en ligne le 17 mars 2011.**

South African Centre for Epidemiological Modelling and Analysis (SACEMA), Université de Stellenbosch, Stellenbosch, Afrique du Sud. [j.hargrove@sun.ac.za].

Les glossines présentent une courbe de mortalité par âge en forme de U, avec des pertes élevées après l'éclosion et un processus de vieillissement bien marqué, qui est particulièrement spectaculaire chez les mâles. Un modèle à trois paramètres ( $k^1$  à  $k^3$ ) pour les taux de mortalité instantanée des adultes dépendant de l'âge a été élaboré en utilisant des données de marquage-recapture pour *Glossina morsitans morsitans* Westwood (Diptera: Glossinidae). La mortalité changeait de façon linéaire avec  $k^1$  pour tous les âges;  $k^2$  affectait seulement les pertes au cours de la première semaine de vie adulte approximativement, et  $k^3$  contrôlait la vitesse de vieillissement. La mortalité totalisée dans toutes les catégories d'âge était deux fois plus sensible aux changements dans  $k^3$  que dans  $k^1$ . Le taux de croissance de la population était toutefois affecté de façon similaire par ces deux paramètres, ce qui reflète l'effet disproportionné de  $k^3$  sur la mortalité chez les glossines plus âgées qui contribuent le moins au taux de croissance. Le taux de mortalité et le taux de croissance totalisés dans toutes les catégories d'âge n'étaient pas sensibles aux changements dans  $k^2$ . Le même modèle a également fourni un bon ajustement aux données pour les colonies de laboratoire de femelles de *G. m. morsitans* et de *Glossina austeni* Newstead et devrait être applicable à toutes les glossines des deux sexes. Le nouveau modèle de la mortalité des glossines devrait être incorporé dans des modèles de la dynamique des populations de glossines et de trypanosomes; il informera l'estimation de la mortalité des femelles adultes à partir des données de dissection ovarienne.

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

[Voir également 34 : 15641]

15657. **Barclay, H. J. et Vreysen, M. J. B., 2011.** A dynamic population model for tsetse (Diptera: Glossinidae) area-wide integrated pest management. [Un modèle dynamique de population pour la lutte intégrée contre les glossines (Diptera: Glossinidae) au niveau régional.] *Population Ecology*, **53**(1): 89-110.

Pacific Forestry Centre, BC, Victoria, Canada; et Laboratoire de lutte contre les insectes ravageurs, Programme mixte FAO/AIEA des techniques nucléaires dans l'alimentation et l'agriculture, Agence internationale de l'énergie atomique, Vienne, Autriche. [m.vreysen @iaea.org].

Un modèle spatial du cycle biologique des glossines (*Glossina palpalis* ssp. et *G. pallidipes*) a été créé en FORTRAN et quatre mesures de lutte [traitement aérien avec des insecticides non résiduels, pièges et cibles, bétail traité avec des insecticides et technique des insectes stérilisés] ont été programmées dans le modèle afin d'évaluer quelle proportion de chacune des diverses combinaisons de ces tactiques de lutte serait nécessaire pour éradiquer la population. Le modèle incluait des taux de mortalité indépendants et dépendants de la densité, une mortalité dépendant de la température, une mortalité dépendant de l'âge, deux mécanismes de dispersion et un élément d'agrégation. Les analyses de sensibilité ont évalué l'importance de diverses caractéristiques du cycle biologique et indiqué que la fertilité des femelles et les facteurs affectant la survie avaient le plus grand impact sur l'équilibre de la population de femelles. L'équilibre des femelles était similairement réduit lorsque la dispersion et l'agrégation agissaient ensemble. Les analyses de sensibilité ont indiqué que la survie fondamentale des femelles, la survie des adultes dépendant de l'âge et de la température, la survie spécifique aux mouches ténérales, la fertilité quotidienne des femelles et la température moyenne avaient le plus grand effet sur les quatre mesures de lutte mises en œuvre. La durée nécessaire pour l'éradication était réduite par une réduction immédiate initiale de la population et due à la synergie de certaines combinaisons de méthodes (par ex : pièges-cibles et technique des insectes stérilisés ; bétail traité avec des insecticides et SIT). La capacité compétitive des mâles stériles était un paramètre important lorsque le rapport de surabondance des mâles stériles par rapport aux mâles sauvages était faible. Une population sauvage agrégée réduisait l'efficacité de la SIT mais l'accroissait avec une dispersion accrue. Le modèle peut être utilisé de façon interactive pour faciliter la prise de décisions au cours de la planification et de la mise en œuvre des programmes opérationnels de lutte intégrée au niveau régional contre les glossines.

15658. **Childs, S. J., 2011.** Theoretical levels of control as a function of mean temperature and spray efficacy in the aerial spraying of tsetse fly. [Niveaux théoriques de lutte en tant que fonction de la température moyenne et de l'efficacité du traitement aérien des glossines.] *Acta Tropica*, **117** (3): 171-182.

ARC, Onderstepoort Veterinary Institute, Prétoria, Afrique du Sud. [simonjohnchilds@gmail.com].



L'impact hypothétique d'un traitement aérien sur les populations de glossines est étudié. Les cycles de traitement sont programmés à des intervalles correspondant à deux jours avant la première période interlarvaire et ils sont interrompus une fois que les dernières glossines femelles issues des pupes pondues avant le traitement ont été traitées deux fois. L'effet de la température sur le traitement aérien des glossines tout au long de leur cycle de reproduction et de la dynamique générale de la population présente un intérêt particulier étant donné qu'un temps plus frais est préféré pour le dépôt des gouttelettes d'insecticide. L'efficacité du traitement s'avère avoir un prix à cause du plus grand nombre de cycles requis par un temps plus frais. Le coût supplémentaire est jugé profitable. Les pupes, toujours sous terre à la fin de la pulvérisation, sont identifiées comme étant la menace principale au succès d'une opération. Elles sont légèrement plus vulnérables à l'extrême le plus bas de la température dans l'habitat des glossines (16 °C), lorsque la mortalité pupale naturelle cumulative est élevée. On peut sinon baser son attente sur la proximité de la durée jusqu'au troisième et dernier traitement avec la durée d'une période pupale. Une disparité proche de la longueur d'un cycle de traitement recommande la prudence alors qu'une disparité proche de zéro devrait être interprétée comme un signe favorable. Les trois températures clés de ce type, juste en dessous desquelles on peut s'attendre à un meilleur résultat et juste au dessus desquelles il faut faire preuve de prudence sont 17,146 °C ; 19,278 °C et 23,645 °C. Affiner les formules existantes pour la durée de la période pupale et la première période interlarvaire pourrait être prudent dans le contexte sud-africain d'une population de glossines sympatrique *Glossina brevipalpis*-*Glossina austeni*. La stratégie de traitement aérien en résultant serait alors formulée en utilisant la durée d'une période pupale chez *G. brevipalpis* et une première période interlarvaire chez *G. austeni*.

15659. **Hargrove, J., Torr, S. et Vale, G., 2011.** Comment on Barclay and Vreysen: published dynamic population model for tsetse cannot fit field data. [Commentaire au sujet de Barclay et Vreysen: le modèle dynamique de population ne peut pas correspondre aux données de terrain.] *Journal of Population Ecology*, **53**(2): 413-415.

DST/NRF Centre of Excellence in Epidemiological Modelling and Analysis, Université de Stellenbosch, Afrique du Sud. [jhargrove@sun.ac.za].

La structure et les valeurs supposées des paramètres d'un modèle dynamique récent de population pour les glossines (Diptera: Glossinidae) le rendent incapable de correspondre aux données publiées sur les programmes de lutte antiglossinaire utilisant des cibles avec appâts olfactifs, des bovins traités avec des insecticides et la technique des insectes stérilisés. Le problème sous-jacent est un mésappariement entre la petite taille des cellules cartographiées (1 ha) et le long intervalle de temps qui permet aux glossines de se déplacer seulement une fois tous les cinq jours et seulement jusqu'à une cellule adjacente. Les taux supposés de dispersion et d'élimination des glossines par les cibles avec appâts olfactifs sont, par conséquent, au moins inférieurs de dix fois à ceux observés sur le terrain. La suggestion selon laquelle *Glossina pallidipes* pourrait être éradiquée plus rapidement avec la SIT, qu'en utilisant des centaines de cibles par km<sup>2</sup>, est en contradiction avec les données de terrain et trois autres études de modélisation indépendantes.

15660. **Kagbadouno, M. S., Camara, M., Bouyer, J., Courtin, F., Onikoyamou, M. F., Schofield, C. J. et Solano, P., 2011.** Progress towards the eradication of tsetse from the Loos islands, Guinea. [Progrès sur la voie de l'éradication des glossines des îles de Loos, en Guinée.] *Parasites & Vectors*, **4** (1): 18.

IRD, UMR IRD-CIRAD 177, CIRDES Bobo-Dioulasso BP 454, Burkina Faso. [philippe.solano@ird.fr].

La glossine *Glossina palpalis gambiensis* est le principal vecteur de la maladie du sommeil (trypanosomose humaine africaine - THA) en Afrique de l'Ouest, en particulier sur le littoral de la Guinée où cette maladie est actuellement très active. Les îles de Loos constituent un petit archipel à quelque 5 km de la Guinée sur lequel *G. p. gambiensis* est bien connue en tant qu'insecte ennuyeux et vecteur potentiel de la maladie par les habitants des trois îles principales, Fotoba, Roume et Kassa. Le Programme national de lutte contre la THA de la Guinée a décidé d'éradiquer les glossines sur les îles de Loos afin de protéger durablement les humains et les activités économiques. Après une collecte de données référence, la lutte antiglossinaire a commencé en 2006 sur les îles. Sur chacune des trois îles, une combinaison spécifique de méthodes de lutte a été mise en œuvre selon la situation entomologique trouvée. Les densités avant les opérations de lutte étaient de 10 glossines, 3 glossines et 1 glossine/piège/jour dans l'île de Kassa, de Roume et de Fotoba respectivement mais, en juillet 2010, des glossines n'étaient plus capturées dans aucun des pièges sentinelles utilisés pour le suivi. Le taux de réduction était plus rapide lorsque plusieurs méthodes de lutte étaient mises en œuvre sous forme de combinaison (pièges et cibles imprégnés, traitement terrestre sélectif, traitement épicutané des porcs avec des insecticides et clôtures imprégnées autour des loges de porcs) alors qu'il était plus lent lorsque les pièges et cibles imprégnés étaient utilisés en tant que seule méthode de lutte. Cette suppression de 100 pour cent est une étape prometteuse du processus d'éradication mais il est possible que *G. p. gambiensis* existe toujours à des densités très faibles indétectables sur l'archipel. L'étape suivante consistera à évaluer une probabilité de 0,05 de l'absence des glossines pour établir un statut d'éradication provisoire. Tout au long de ces opérations, un facteur clé a été la participation des équipes locales et des communautés locales sans lesquelles de tels résultats n'auraient pas pu être obtenus. Le travail continuera grâce aux partenaires engagés jusqu'à ce qu'une éradication totale des glossines sur les îles de Loos puisse être déclarée.

15661. **Sciarretta, A., Tikubet, G., Baumgartner, J., Girma, M. et Trematerra, P., 2010.** Spatial clustering and associations of two savannah tsetse species, *Glossina morsitans submorsitans* and *Glossina pallidipes* (Diptera: Glossinidae), for guiding interventions in an adaptive cattle health management framework. [Regroupements et associations dans l'espace de deux espèces de glossines de savane, *Glossina morsitans submorsitans* et *Glossina pallidipes* (Diptera: Glossinidae) pour guider les interventions dans un cadre de gestion adaptative de la santé des bovins.] *Bulletin of Entomological Research*, **100** (6): 661-670.

Department of Animal, Plant and Environmental Science, Université de Molise, Via De Sanctis, I-86100 Campobasso, Italie. [sciarretta@unimol.it].

La présente communication traite de la lutte antiglossinaire (famille Glossinidae) et vise à améliorer la méthodologie pour des interventions de ciblage de précision dans un système de gestion adaptative des ravageurs. La répartition spatio-temporelle de *Glossina morsitans submorsitans* Newstead et de *Glossina pallidipes* Austen, dans le site pilote de Keto en Éthiopie, est analysée avec la méthodologie d'analyse spatiale par les indices de distance (SADIE) qui se concentre sur le regroupement et les associations dans l'espace entre les espèces et entre les sexes. Les deux espèces présentaient une répartition agrégée caractérisée par deux taches principales dans le sud et par un trou étendu dans le nord. Les modèles spatiaux étaient corrélés positivement et stables dans la plupart des cas, à l'exception du début de la saison sèche et de la courte saison des pluies lorsqu'il y avait des différences entre les espèces et les sexes. Pour des interventions de ciblage de précision, les méthodes présentées ici sont plus efficaces que les analyses géostatistiques utilisées auparavant pour identifier et

délimiter les points névralgiques sur les cartes, mesurer la forme et la dimension des taches et abandonner les zones à faible densité de glossines. A cause des meilleures connaissances sur l'existence de points névralgiques, les méthodes permettent de mieux délimiter le territoire pour les opérations de lutte et de calculer plus précisément le nombre de pièges relativement onéreux utilisés à des fins de suivi et de lutte.

15662. **Torr, S. J., Chamisa, A., Vale, G. A., Lehane, M. J. et Lindh, J. M., 2011.** Responses of tsetse flies, *Glossina morsitans morsitans* and *Glossina pallidipes*, to baits of various size. [Réactions des glossines *Glossina morsitans morsitans* et *Glossina pallidipes* à des appâts de taille diverse.] *Medical & Veterinary Entomology*. Published online 17 March 2011.

Natural Resources Institute, Université de Greenwich, Londres, R-U; Division of Tsetse Control, Department of Veterinary Services, Harare, Zimbabwe; Southern African Centre for Epidemiological Modelling and Analysis, Université de Stellenbosch, Stellenbosch, Afrique du Sud; Vector Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, R-U; Group of Ecological Chemistry, Department of Chemistry, Royal Institute of Technology, Stockholm, Suède. [s.torr@greenwich.ac.uk].

Des études récentes sur des glossines du groupe *palpalis* [*Glossina fuscipes fuscipes* (Diptera: Glossinidae) au Kenya] suggèrent que de petites cibles (0,25 m sur 0,25 m) traitées avec un insecticide seront plus rentables que les modèles de plus grande taille ( $\geq 1,0$  m sur 1,0 m) actuellement utilisés pour lutter contre les glossines. Des études ont été effectuées au Zimbabwe pour évaluer si des petites cibles sont également plus rentables pour les glossines du groupe *morsitans*, *Glossina morsitans morsitans* et *Glossina pallidipes*. Le nombre de glossines entrant en contact avec des cibles de 0,25 m sur 0,25 m ou de 1,0 m sur 1,0 m, respectivement, a été estimé en utilisant des arrangements de grilles d'électrocution qui tuaient ou étourdissaient les glossines lorsqu'elles entraient en contact avec la cible. Les captures de *G. pallidipes* et de *G. m. morsitans* dans les petites cibles (0,25 m sur 0,25 m) étaient respectivement d'environ 1 pour cent et de 6 pour cent des captures dans les grandes cibles (1,0 m sur 1,0 m). Par conséquent, le nombre de glossines tuées par superficie de cible était plus élevé pour les grandes cibles que pour les petites cibles, ce qui suggère que l'utilisation de petites cibles n'est pas rentable pour les espèces du groupe *morsitans*. Les résultats suggèrent qu'il existe une différence fondamentale au niveau du comportement vis-à-vis de l'hôte entre les glossines du groupe *morsitans* et du groupe *palpalis* et que les premières réagissent plus aux odeurs de l'hôte alors que les dernières semblent réagir fortement aux stimuli visuels.

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

[Voir également 34 : 15675, 15690, 15692, 15693]

15663. **Adam, Y., Marcotty, T., Cecchi, G., Mahama, C. I., Solano, P., Bengaly, Z. et Van den Bossche, P., 2011.** Bovine trypanosomosis in the Upper West Region of Ghana: Entomological, parasitological and serological cross-sectional surveys. [La trypanosomose bovine dans la région du Haut Ghana Occidental : prospections entomologiques, parasitologiques et sérologiques transversales.] *Research in Veterinary Science*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Veterinary Services Department of MOFA, P.O. Box 97, Pong-Tamale, Ghana.  
[tmarcotty@itg.be].

Des prospections de référence ont été effectuées dans la région du Haut Ghana Occidental pour évaluer la répartition et les densités des espèces de glossines ainsi que la prévalence de la trypanosomose bovine. La prospection entomologique était conçue pour couvrir les habitats convenant aux glossines le long des trois fleuves principaux dans la zone d'étude (c'est-à-dire la Volta noire, le Kulpawn et le Sissili). Les résultats ont indiqué la présence de *Glossina tachinoides* dans les trois bassins fluviaux alors que *Glossina palpalis gambiensis* n'était trouvée que près de la limite sud de la zone d'étude. Un échantillonnage aléatoire de 1 800 bovins de race taurine à courtes cornes d'Afrique occidentale, de race Sanga et de race Zébu provenant de 36 mailles sélectionnées de façon aléatoire couvrant la zone d'étude a indiqué des différences considérables entre la prévalence parasitologique et la prévalence sérologique. On estimait la prévalence parasitologique moyenne à 2,5 pour cent (IC de 95 pour cent : 1,06 à 5,77), la plupart des infections étant due à *Trypanosoma vivax*. La majeure partie des bovins infectés était trouvée à proximité des principaux réseaux hydrographiques. La prévalence sérologique, mesurée à l'aide d'un titrage d'immunosorbants à liaison enzymatique (ELISA), était de 19 pour cent (IC de 95 pour cent : 14,03 à 25,35). Des bovins présentant des anticorps aux trypanosomes ont également été trouvés dans la zone d'étude.

15664. **Bucheton, B., Macleod, A. et Jamonneau, V., 2011.** Human host determinants influencing the outcome of *T. b. gambiense* infections. [Facteurs déterminants chez l'hôte qui influencent l'issue des infections à *T. gambiense*.] *Parasite Immunology*, **33** (8): 438-447.

Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Unité Mixte de Recherche IRD-CIRAD 177, TA A-17/G, Campus International de Baillarguet, F-34398 Montpellier, France; Centre International de Recherche-Développement sur l'Élevage en zones subhumides (CIRDES), Unité de recherches sur les bases biologiques de la lutte intégrée, 01 BP 454 Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso; Wellcome Trust Centre for Molecular Parasitology, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, Sir Henry Wellcome Building for Comparative Medical Sciences, 464 Bearsden Road, Glasgow, G61 1QH, R-U. [Bruno.bucheton@ird.fr].

Depuis son identification, la trypanosomose humaine africaine (THA) ou maladie du sommeil a été décrite comme invariablement létale. De plus en plus de données argumentent toutefois qu'une infection à *Trypanosoma brucei gambiense*, l'agent causant la THA, résulte en une large gamme d'issues chez son hôte humain et, ce qui est important, qu'un certain nombre de sujets dans les zones endémiques sont apparemment capables de maîtriser l'infection à un faible niveau, indétectable par les tests parasitologiques classiques utilisés sur le terrain. Par conséquent, une trypanotolérance semble exister chez les humains, comme cela a déjà été décrit chez les bovins ou dans les modèles murins expérimentaux de l'infection. Le présent examen se concentre sur la description de la diversité des issues d'une infection à *T. b. gambiense* chez les humains et sur les facteurs impliqués chez l'hôte. Les conséquences/impacts sur l'épidémiologie de la THA résultant de cette diversité sont également discutés en ce qui concerne la mise en œuvre de stratégies durables de lutte contre la THA.

15665. **Davis, S., Aksoy, S. et Galvani, A., 2011.** A global sensitivity analysis for African

sleeping sickness. [Analyse de la sensibilité mondiale à la maladie du sommeil.] *Parasitology*, **138** (4): 516-526.

Yale School of Public Health, 60 College Street, P.O. Box 208034, New Haven, CT 06520, E-U. [stephen.davis@rmit.edu.au].

La maladie du sommeil africaine est une maladie parasitaire transmise par les piqures de glossines du genre *Glossina*. Nous avons construit des modèles mécanistes pour le nombre de reproduction fondamental,  $R_0$ , de *Trypanosoma brucei gambiense* et de *Trypanosoma brucei rhodesiense*, les agents causant respectivement la maladie du sommeil humaine ouest-africaine et est-africaine. Nous présentons des analyses mondiales de la sensibilité de ces modèles qui classent par ordre d'importance les paramètres biologiques pouvant expliquer une variation de  $R_0$ , en utilisant des gammes de paramètres basés sur la littérature, les données de terrain et les compétences à l'extérieur de l'Ouganda. En ce qui concerne la maladie du sommeil ouest-africaine, nos résultats indiquent que la proportion de repas de sang prélevés chez les humains par *Glossina fuscipes fuscipes* est le facteur le plus important, ce qui suggère que les différences d'exposition des humains aux glossines sont fondamentales pour la répartition de *T. b. gambiense*. Le paramètre classé en deuxième place pour *T. b. gambiense* et le paramètre classé en première place pour *T. b. rhodesiense* était la proportion de *Glossina* réfractaire à l'infection. Ce résultat souligne les implications possibles de travaux récents indiquant que des glossines subissant un stress nutritionnel sont plus sensibles à une infection trypanosomienne et il appuie largement les stratégies de lutte en cours de développement visant à accroître le caractère réfractaire chez les glossines. Nous notons cependant que, pour *T. b. rhodesiense*, les paramètres de la population pour les glossines – composition, survie et abondance de l'espèce – étaient classés à un rang presque aussi élevé que la proportion réfractaire et que le modèle supposait un traitement régulier du bétail avec des trypanocides en tant que pratique établie dans les régions d'Ouganda affectées par la maladie du sommeil est-africaine.

15666. **Enyaru, J. C., Ouma, J. O., Malele, II, Matovu, E. et Masiga, D. K., 2010.** Landmarks in the evolution of technologies for identifying trypanosomes in tsetse flies. [Repères dans l'évolution des technologies visant à identifier les trypanosomes chez les glossines.] *Trends in Parasitology*, **26** (8): 388-394.

Department of Biochemistry, Makerere University, P.O. Box 7062, Kampala, Ouganda.

Comprendre ce que les trypanosomes pathogènes sont, leurs vecteurs et leur mode de transmission sous-tend les efforts de lutte contre la maladie qu'ils causent à la fois chez les humains et chez le bétail. Le risque de transmission est estimé en déterminant quelle proportion de la population du vecteur est porteuse des pathogènes infectieux. Ce risque dépend également de l'infectiosité des trypanosomes pour les humains et pour le bétail. La plupart des pathogènes du bétail ne sont pas infectieux pour les humains alors que les deux sous-espèces qui infectent les humains infectent également le bétail. Comme avec d'autres maladies infectieuses, nous pouvons, par conséquent, identifier l'origine de la création de nombreux programmes de lutte contre la trypanosomose continue avec la découverte des pathogènes et de leur vecteurs il y a plus d'un siècle. Au cours de cette période, les méthodes de détection et d'identification des trypanosomes ont évolué grâce à des découvertes variées qui ont fait date. Le présent examen décrit l'évolution des méthodes identifiant les trypanosomes africains chez leurs vecteurs, les glossines.

15667. **Farikou, O., Njiokou, F., Simo, G., Asonganyi, T., Cuny, G. et Geiger, A., 2010.**

Tsetse fly blood meal modification and trypanosome identification in two sleeping sickness foci in the forest of southern Cameroon. [Modification des repas de sang des glossines et identification des trypanosomes dans deux foyers de la maladie du sommeil dans la forêt du sud du Cameroun.] *Acta Tropica*, **116** (1): 81-88.

Université de Yaoundé I, Faculté des Sciences, BP 812, Yaoundé, Cameroun.

L'origine des repas de sang de 222 glossines (213 *Glossina palpalis palpalis*, 7 *Glossina pallicera pallicera*, une *Glossina nigrofusca* et une *Glossina caliginea*) capturées en 2008 dans deux foyers de trypanosomose humaine africaine (Bipindi et Campo) dans le sud du Cameroun a fait l'objet d'une étude. 88,7 pour cent des repas de sang des glossines ont été identifiés à l'aide de la méthode d'hétéroduplex et l'origine des repas de sang restants (11,3 pour cent) a été identifiée en séquençant le gène du cytochrome B. La plupart des repas provenaient d'humains (45,9 pour cent) et de porcins (37,4 pour cent), 16,7 pour cent provenaient d'animaux sauvages. Curieusement, de nouveaux hôtes des glossines incluant les tortues (*Trionyx* et *Kinixys*) et un serpent (*Python sebae*) ont été identifiés. Des différences significatives ont été enregistrées entre le foyer de Bipindi où les repas de sang provenant de porcins étaient prédominants (66,7 pour cent contre 23,5 pour cent provenant d'humains) et le foyer de Campo où les repas de sang provenant d'humains étaient prédominants (62,9 pour cent contre 22,7 pour cent provenant de porcins). Une comparaison avec les données enregistrées en 2004 dans les mêmes foyers (et avec la même approche moléculaire) a démontré des modifications significatives des modes d'alimentation : un accroissement des repas de sang provenant des porcins dans le foyer de Bipindi (66,7 pour cent en 2008 par rapport à 44,8 pour cent en 2004) et dans le foyer de Campo (20,5 pour cent en 2008 par rapport à 6,8 pour cent en 2004), une diminution des repas de sang provenant d'humains (significative dans le foyer de Bipindi seulement). 12,6 pour cent, 8,1 pour cent et 2,7 pour cent des glossines étaient infectées respectivement avec *Trypanosoma congolense* type de forêt, *Trypanosoma congolense* type de savane et *Trypanosoma brucei gambiense*. Ces résultats démontrent que les modes d'alimentation des glossines peuvent être spécifiques à une zone donnée et peuvent évoluer rapidement dans le temps. Ils indiquent une circulation active d'une variété de trypanosomes dans les foyers de maladie du sommeil dans le sud du Cameroun.

15668. **Geiger, A., Fardeau, M. L., Njiokou, F., Joseph, M., Asonganyi, T., Ollivier, B. et Cuny, G., 2011.** Bacterial diversity associated with populations of *Glossina* spp. from Cameroon and distribution within the Campo sleeping sickness focus. [Diversité bactérienne associée aux populations de *Glossina* spp. provenant du Cameroun et répartition dans le foyer de maladie du sommeil de Campo.] *Microbial Ecology*.  
**Publication électronique avant l'impression le 9 mars.**

UMR 177, IRD-CIRAD, CIRAD TA A-17/G, Campus International de Baillarguet, 34398, Montpellier Cedex 5, France. [anne.geiger@ird.fr].

Un échantillonnage des glossines a été effectué dans trois villages du foyer de maladie du sommeil de Campo, dans le sud du Cameroun. L'objectif de cette étude était d'examiner la composition bactérienne des mésogastres des glossines au moyen de techniques dépendant de la culture. Sur les 32 glossines analysées (27 *Glossina palpalis palpalis*, deux *Glossina pallicera*, une *Glossina nigrofusca* et deux *Glossina caliginea*), 17 s'avéraient héberger diverses bactéries appartenant aux phylums Proteobacteria, Firmicutes ou Bacteroidetes. Une analyse phylogénétique basée sur les séquences de gènes ARNr 16S a indiqué la présence de 16 bactéries appartenant aux genres *Acinetobacter* (4), *Enterobacter* (4),

*Enterococcus* (2), *Providencia* (1), *Sphingobacterium* (1), *Chryseobacterium* (1), *Lactococcus* (1), *Staphylococcus* (1) et *Pseudomonas* (1). A l'aide de processus identiques d'isolement et d'identification des bactéries, la diversité des bactéries analysées dans les glossines échantillonnées au Cameroun était beaucoup plus élevée que celle trouvée auparavant chez des glossines capturées en Angola. En outre, les taux d'infection bactérienne différaient fortement entre les glossines provenant de trois zones d'échantillonnage (Akak, Campo Beach/Ipono et Mabiogo). Finalement, la répartition géographique des différentes bactéries était très inégale; deux d'entre elles, identifiées comme *Sphingobacterium* spp. et *Chryseobacterium* spp., n'étaient trouvées qu'à Mabiogo. Parmi les bactéries identifiées, plusieurs sont connues pour leur capacité à affecter la survie de leurs hôtes insectes et/ou la compétence vectorielle des insectes. Dans certains cas, les bactéries appartenant à un genre donné s'avéraient se regrouper séparément en arbres phylogénétiques; elles pouvaient être de nouvelles espèces au sein de leur genre correspondant. De telles investigations méritent donc d'être poursuivies dans des zones d'échantillonnage étendues à l'intérieur et à l'extérieur du Cameroun afin de fournir davantage de connaissances sur les diverses bactéries pouvant infecter les glossines, étant donné la grave maladie humaine et animale qu'elles transmettent.

15669. **Grady, S. C., Messina, J. P. et McCord, P. F., 2011.** Population vulnerability and disability in Kenya's tsetse fly habitats. [Vulnérabilité et invalidité de la population dans les habitats des glossines au Kenya.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **5** (2): e957.

Department of Geography, Université de l'État du Michigan, East Lansing, Michigan, E-U. [gradys@msu.edu].

La trypanosomose humaine africaine (THA), appelée également maladie du sommeil et la trypanosomose animale africaine (TAA), appelée nagana, sont des maladies parasitaires transmises par un vecteur, qui sont très prévalentes en Afrique sub-saharienne. Les humains contractent la trypanosomose suite à la piqûre d'une glossine infectée avec le protozoaire des sous-espèces de *Trypanosoma brucei*, c'est-à-dire, *T. b. gambiense* en Afrique occidentale et centrale et *T. b. rhodesiense* en Afrique orientale et australe. Au cours de la dernière décennie, la capacité du diagnostic de la THA à estimer la prévalence de la maladie s'est améliorée dans les zones de dépistage actif mais des programmes améliorés de surveillance passive font toujours défaut dans une grande partie de l'Afrique sub-saharienne rurale. La présente étude transversale rétrospective a examiné l'utilisation des données de recensement national (1999) pour estimer la vulnérabilité et l'incapacité de la population dans 7 ceintures de glossines du Kenya afin d'évaluer le potentiel d'une THA contractée dans ces zones. Un modèle d'étude à plusieurs niveaux a estimé la probabilité d'une incapacité chez les individus, nichée au sein des ménages, nichée au sein des habitats de glossines avec des niveaux variables de pauvreté. Les résidents et les migrants récents en âge de travailler ont fait l'objet d'une étude. L'impact des glossines sur l'incapacité a été conceptualisé par le biais de deux voies d'exposition : directement par la piqûre d'une glossine pathogène résultant en une THA ou indirectement puisque le potentiel de TAA enlève des terres à la production agricole et le bétail malade entraîne une morbidité et une mortalité animale, contribuant à des déficiences nutritionnelles et à la pauvreté. Les ceintures de glossines associées de façon significative à une prévalence accrue d'incapacité ont été identifiées et les voies d'exposition directe et indirecte ont été évaluées. Incorporer des rapports sur l'incapacité provenant d'un recensement national est un outil de surveillance prometteur qui peut améliorer les programmes futurs de surveillance de la THA en Afrique sub-saharienne. Les fardeaux combinés de la THA et de la TAA et de la TAA et les coûts de renonciation à une production agricole dans les zones de TAA contribuent probablement à l'incapacité dans les zones infestées de glossines. Des recherches futures

évalueront les changements des relations spatiales entre une infestation glossinaire élevée et l'incapacité humaine suite à la publication du recensement de 2009 au niveau local au Kenya.

15670. **Kohagne, T. L., M'Eyi M, P., Mimpfoundi, R. et Louis, J. F., 2010.** Entomological patterns in the human African trypanosomiasis focus of Komo Mondah, Gabon. [Modèles entomologiques dans le foyer de trypanosomose humaine africaine de Komo Mondah, au Gabon.] *African Health Science*, **10** (4): 341-348.

Programme sous-régional de lutte contre la trypanosomiase humaine africaine, Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale, Yaoundé, Cameroun.

L'incidence de la maladie du sommeil reste considérable dans le foyer de Komo Mondah, malgré la stratégie de dépistage. Une stratégie combinée de dépistage de masse et de lutte antivectorielle est efficace pour la lutte contre la maladie. Dans le cadre d'une lutte antivectorielle ciblée dans les principaux sites de transmission, nous avons effectué une prospection entomologique dans l'épicentre du foyer. La présente étude entend de déterminer la répartition des glossines, le point de contact entre les humains et les glossines et, finalement, les facteurs de risque de contracter la maladie. Des pièges Vavoua ont été déployés pour capturer *Glossina* dans quatre biotopes sélectionnés après un entretien avec des sommeilleux au sujet de leurs lieux de travail. Des glossines ont été capturées et disséquées. L'ADN des organes a été analysé par ACP pour déceler les infections trypanosomiennes. L'origine des repas de sang a été déterminée par la technique ELISA. Les résultats obtenus ont indiqué que le foyer est infesté par trois espèces de *Glossina* : *G. palpalis palpalis* (1 149 : 91,85 pour cent) trouvée dans tous les biotopes; *G. fuscipes fuscipes* (85 : 6,79 pour cent) et *G. caliginea* (17 : 1,36 pour cent) trouvées aux environs des points d'eau et des pontons de débarcadère. Elles sont infectées par trois sous-genres de trypanosomes et seule *G. palpalis palpalis* est infectée par des trypanosomes pathogènes pour les humains. *G. fuscipes fuscipes* est infectée par *T. brucei* s1 et *G. caliginea* n'est pas infectée. Les glossines étaient absentes à la périphérie des habitations si ce n'est dans un village. 29,20 pour cent seulement des repas de sang provenaient d'humains. Les pontons de débarcadère construits dans la mangrove présentent l'indice le plus élevé de risque épidémiologique et les populations sont exposées à la maladie lorsqu'elles se rendent dans cette zone pour y chercher leurs bateaux de pêche. Nous concluons que la mangrove devrait être ciblée en tant que priorité au cours d'une campagne de lutte antivectorielle.

15671. **Kone, N., N'Goran E, K., Sidibe, I., Kombassere, A. W. et Bouyer, J., 2011.** Spatio-temporal distribution of tsetse and other biting flies in the Mouhoun River basin, Burkina Faso. [Répartition spatio-temporelle des glossines et autres mouches piqueuses dans le bassin du fleuve Mouhoun au Burkina Faso.] *Medical & Veterinary Entomology*, **25** (2): 156-168.

Centre International de Recherche-Développement sur l'Élevage en Zone subhumide, Bobo Dioulasso, Burkina Faso; Département de Zoologie et Biologie Animale, UFR Biosciences, Université de Cocody-Abidjan, Abidjan, Côte d'Ivoire; Contrôle des Maladies Animales Exotiques et Émergentes, UMR15, Centre de Coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement/Initiative Française pour le Recherche Agronomique (CIRAD/INRA), Montpellier, France; Service de Parasitologie, Institut Sénégalais de Recherches Agricoles-Laboratoire National d'Élevage et de Recherches Vétérinaires (ISRA-LNERV), Dakar-Hann, Sénégal.



[ferikone@yahoo.fr].

Dans le bassin du fleuve Mouhoun, au Burkina Faso, les principaux vecteurs des trypanosomoses animales africaines sont *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplank et *Glossina tachinoides* Westwood (Diptera: Glossinidae), qui sont toutes deux des espèces de glossines ripicoles. L'objectif de notre étude était de comprendre l'impact des changements anthropogènes du paysage sur la dynamique saisonnière des vecteurs et le risque de trypanosomose qui y est associé. Trois sites ont été sélectionnés sur la base du niveau de perturbation des habitats de glossines et des espèces de glossines prédominantes : habitat perturbé (Boromo pour *G. tachinoides*) et semi-perturbé (Douroula pour *G. tachinoides* et Kadomba pour *G. p. gambiensis*). Dans chacun de ces sites, les variations saisonnières des densités apparentes des glossines et des vecteurs mécaniques ainsi que les taux d'infection des glossines ont fait l'objet d'un suivi au cours de 17 mois. Les densités de glossines différaient significativement entre les sites et les saisons. Sur les 5 613 glossines capturées, 1 897 ont été disséquées; 34 d'entre elles s'avéraient infectées avec des trypanosomes. L'infection la plus fréquente était avec *Trypanosoma vivax* (1,4 pour cent), suivie par *Trypanosoma congolense* (0,3 pour cent) et *Trypanosoma brucei* (0,05 pour cent). L'âge physiologique moyen de 703 glossines femelles a été étudié pour mieux caractériser le risque de transmission. Malgré les changements environnementaux, il est apparu que les glossines vivaient suffisamment longtemps pour transmettre des trypanosomes, en particulier dans les paysages semi-perturbés. Au total, 3 021 autres mouches piqueuses appartenant à 15 espèces (principalement des Tabanidae et des Stomoxyinae) ont également été capturées : leurs densités différaient significativement aussi entre les sites et les saisons. Leur importance relative en ce qui concerne la transmission des trypanosomes est discutée; le risque de trypanosomose chez les bovins était similaire dans tous les sites malgré de très faibles densités glossinaires (mais des densités élevées de vecteurs mécaniques) dans l'un d'entre eux.

15672. **Muturi, C. N., Ouma, J. O., Malele, II, Ngure, R. M., Rutto, J. J., Mithofer, K. M., Enyaru, J. et Masiga, D. K., 2011.** Tracking the feeding patterns of tsetse flies (*Glossina* genus) by analysis of blood meals using mitochondrial cytochromes genes. [Trouver l'origine des modes d'alimentation des glossines (genre *Glossina*) en analysant les repas de sang à l'aide de gènes mitochondriaux des cytochromes.] *PLoS One*, 6 (2): e17284.

Molecular Biology and Biotechnology Department, International Centre of Insect Physiology and Ecology, Nairobi, Kenya. [dmasiga@icipe.org].

Les glossines sont notoirement difficiles à observer dans la nature, en particulier lorsque les densités de population sont faibles. Il est donc difficile de les observer sur leurs hôtes dans la nature et, par conséquent, les espèces de vertébrés sur lesquelles elles s'alimentent peuvent très souvent être déterminées indirectement par une analyse du contenu de leurs mésogastres. Ces connaissances sont un élément essentiel de l'information à partir de laquelle des tactiques de lutte peuvent être mises au point. L'objectif de la présente étude était de déterminer les sources des repas de sang des glossines et, par conséquent, d'examiner leurs préférences en matière d'alimentation. Nous avons utilisé des séquences de gènes mitochondriaux d'oxydase I du cytochrome c et de cytochrome b (cytb) pour identifier les repas de sang des glossines afin de fournir une base pour des décisions rationnelles guidant la lutte contre la trypanosomose et contre leurs vecteurs. Des *Glossina swynnertoni* ont fait l'objet d'un échantillonnage dans le Serengeti (Tanzanie) et des *G. pallidipes* ont été échantillonnés au Kenya (Nguruman et Busia), et en Ouganda. Les séquences ont été utilisées pour interroger les bases de données publiques et les identités en pourcentage obtenues ont servi à identifier

les hôtes. Un test initial a montré que les repas provenaient de sources uniques. Les hôtes identifiés à partir de glossines hématophages capturées dans l'écosystème du Serengeti, incluait les buffles (25/40), les girafes (8/40), les phacochères (3/40), les éléphants (3/40) et une hyène tachetée. A Nguruman, où des *G. pallidipes* ont été analysées, les repas provenaient d'éléphants (6/13) et de phacochères (5/13), alors que les buffles et les babouins représentaient un repas de sang chacun. Seul du sang de bovin a été détecté dans les glossines capturées à Busia et en Ouganda. Sur les quatre glossines testées à Mbita Point, dans le district de Suba District, dans l'ouest du Kenya, une s'était nourrie sur un bovin et les trois autres sur un varan du Nil. Ces résultats démontrent que les bovins formeront une partie intégrante de la stratégie de lutte contre la trypanosomose à Busia et en Ouganda alors que des approches différentes sont nécessaires pour les écosystèmes du Serengeti et de Nguruman, où la faune sauvage est abondante et est la source principale d'alimentation des glossines.

15673. **Salim, B., Bakheit, M. A., Kamau, J., Nakamura, I. et Sugimoto, C., 2011.** Molecular epidemiology of camel trypanosomiasis based on ITS1 rDNA and RoTat 1.2 VSG gene in the Sudan. [Épidémiologie moléculaire de la trypanosomose des dromadaires sur la base d'un ADNr de l'espaceur interne transcrit1 et du gène RoTat 1.2 codant la glycoprotéine variable de surface au Soudan.] *Parasites & Vectors*, **4**: 31.

Department of Collaboration and Education, Research Center for Zoonosis Control, Université d'Hokkaido, Sapporo 001-0020, Japan.  
[bashirsalim@gmail.com].

L'espaceur interne transcrit 1 (ITS1) de l'ADN ribosomal est connu comme cible appropriée pour la détection des trypanosomes basée sur une ACP. L'analyse de cette région fournit un diagnostic spécifique à des espèces multiples par une ACP unique. Au moyen d'une ACP basée sur des amorces d'ITS1, une étude transversale a été effectuée de septembre à novembre 2009 sur des échantillons prélevés sur 687 dromadaires provenant de zones distinctes du point de vue géographique au Soudan afin de détecter tous les trypanosomes africains possibles qui peuvent infecter les dromadaires. Les résultats ont indiqué que tous les dromadaires testant positifs par ACP étaient infectés avec une seule espèce de parasite : *Trypanosoma evansi*. La prévalence la plus élevée, 57,1 pour cent (117/205), a été observée sur les plaines de Butana dans la partie centrale de l'est du Soudan et la plus faible, 6,0 pour cent (4/67) dans la partie orientale d'Umshadeeda de l'État du Nil blanc. Dans une autre expérience, la présence ou l'absence du gène RoTat 1.2 codant la glycoprotéine variable de surface de *T. evansi* a été analysée par une amplification en chaîne par la polymérase (ACP) à l'aide d'amorces spécifiques à l'espèce *T. evansi*. L'étude a montré que le gène RoTat 1.2 codant la glycoprotéine variable de surface était absent dans treize des trente échantillons testant positifs pour *T. evansi*. Nous concluons que la trypanosomose des dromadaires au Soudan est apparemment causée par une seule espèce de parasite, *T. evansi* et qu'aucun autre espèce de typanosome n'a été détectée. En outre, la maladie est très prévalente dans le pays, ce qui renforce la nécessité de changer les politiques de lutte et de mettre sur pied des mesures visant à prévenir la propagation de la maladie. A notre connaissance, il s'agit du premier rapport de diagnostic moléculaire donnant un tableau de la trypanosomose des dromadaires qui couvre de vastes zones géographiques du Soudan.

15674. **Simo, G., Njitchouang, G. R., Njiokou, F., Cuny, G. et Asonganyi, T., 2011.** *Trypanosoma brucei* s.l.: Microsatellite markers revealed high level of multiple genotypes in the mid-guts of wild tsetse flies of the Fontem sleeping sickness focus of Cameroon. [Les marqueurs microsatellites ont révélé un niveau élevé de génotypes

multiples dans les mésogastres des glossines sauvages du foyer de maladie du sommeil de Fontem au Cameroun.] *Experimental Parasitology*, **128** (3): 272-278.

Department of Biochemistry, Faculty of Science, P.O. Box 67, Université de Dschang, Dschang, Cameroun.

Afin d'identifier les génotypes de *Trypanosoma brucei* qui sont potentiellement transmis dans un foyer de maladie du sommeil, des marqueurs microsatellites ont été utilisés pour caractériser *T. brucei* trouvé dans les mésogastres de glossines sauvages du foyer de maladie du sommeil de Fontem, au Cameroun. Aux fins de cette étude, deux prospections entomologiques ont été effectuées au cours desquelles 2 685 glossines ont été capturées et 1 596 (59,2 pour cent) ont été disséquées. Un examen au microscope a révélé 1,19 pour cent (19/1 596) d'infections trypanosomiennes du mésogastre; la méthode d'ACP a identifié 4,7 pour cent (75/1 596) d'infections à *T. brucei* dans les mésogastres. Sur les 75 trypanosomes identifiés dans les mésogastres, *Trypanosoma brucei gambiense* représentait 0,81 pour cent (13/1596), ce qui confirme la circulation d'un parasite infectieux pour les humains dans le foyer de Fontem. Une caractérisation génétique des 75 échantillons de *T. brucei* au moyen de cinq marqueurs microsatellites a révélé non seulement des génotypes multiples de *T. brucei* (47 pour cent) mais aussi des génotypes uniques (53 pour cent) dans les mésogastres des glossines sauvages. Ces résultats indiquent qu'il existe une large gamme de génotypes de trypanosome dans les mésogastres des glossines sauvages provenant du foyer de maladie du sommeil de Fontem. Ils ouvrent de nouvelles pistes pour effectuer des investigations sur la maturation des infections multiples observées dans les mésogastres des glossines. De telles investigations peuvent permettre de comprendre comment les infections multiples évoluent des mésogastres aux glandes salivaires des glossines ainsi que les conséquences de ces évolutions sur la dynamique (quel génotype est transmis aux mammifères) de la transmission des trypanosomes.

15675. **Van den Bossche, P. et Delespaux, V., 2011.** Options for the control of tsetse-transmitted livestock trypanosomosis. An epidemiological perspective. [Options pour la lutte contre la trypanosomose du bétail transmise par les glossines. Une perspective épidémiologique.] *Veterinary Parasitology*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Institut de Médecine tropicale, Département de Santé animale, Nationalestraat 155, 2000 Anvers, Belgique; Université de Prétoria, Department of Veterinary Tropical Diseases, P Bag X04, Onderstepoort, Afrique du Sud.

La trypanosomose animale transmise par les glossines affecte le bétail dans de grandes parties de l'Afrique sub-saharienne. En Afrique australe, deux situations épidémiologiques peuvent être distinguées. La maladie peut avoir une nature endémique avec une morbidité élevée et une faible mortalité dans la population animale. La trypanosomose animale endémique est trouvée principalement dans les zones où les bovins constituent le principal hôte des glossines et le réservoir de trypanosomes. Une trypanosomose épidémique, avec une morbidité élevée et une mortalité élevée est trouvée dans les zones où la faune sauvage persiste en tant que principal réservoir et où le bétail entre en contact avec les glossines transmettant les trypanosomes provenant de ce réservoir sylvatique. Sur la base des différences d'impact de la maladie sur la santé animale dans ces deux contextes épidémiologiques, le caractère approprié des outils disponibles pour lutter contre la trypanosomose diffère. Dans les zones où la trypanosomose est endémique, l'utilisation de produits trypanocides pourrait être l'approche la plus appropriée. Les problèmes possibles

associés au développement d'une résistance des trypanosomes aux produits trypanocides doivent faire l'objet d'une investigation supplémentaire. Dans les situations épidémiques, la lutte antivectorielle semble être la solution la plus appropriée à long terme.

## 5. TRYPANOSOMOSE HUMAINE

### (a) SURVEILLANCE

[Voir également **34** : 15633, 15636, 15638]

15676. **Berrang-Ford, L., Berke, O., Sweeney, S. et Abdelrahman, L., 2010.** Sleeping sickness in southeaster Uganda: a spatio-temporal analysis of disease risk, 1970-2003. [Maladie du sommeil dans le sud-est de l'Ouganda: une analyse spatio-temporelle du risque de maladie de 1970 à 2003.] *Vector Borne & Zoonotic Diseases*, **10** (10): 977-988.

Département de Géographie, Université McGill, Montréal, Québec, Canada.  
[lea.berrangford@mcgill.ca].

La maladie du sommeil est une menace majeure à la santé humaine en Afrique sub-saharienne. Le sud-est de l'Ouganda a connu un certain nombre d'épidémies significatives au cours des 100 dernières années, la plus récente de 1976 à 1989. Une propagation récente et continue de la maladie a mis en évidence les lacunes dans les recherches actuelles pour expliquer et prédire la répartition de l'infection. Le couvert végétal et les changements au niveau de la végétation peuvent être des facteurs déterminants importants de la transmission et du risque de maladie à cause des préférences de la glossine vecteur en matière d'habitat. La présente étude examine les facteurs déterminant la répartition et l'incidence de la maladie du sommeil dans le sud-est de l'Ouganda de 1970 à 2003, couvre l'ensemble de la région et du cycle épidémique, et se concentre en particulier sur le couvert végétal et les changements au niveau de la végétation. Les données sur la maladie du sommeil ont été recueillies à partir des archives du Ministère de la Santé ougandais, des centres de traitement de la maladie du sommeil et d'entretiens avec des fonctionnaires de la santé publique. Les données sur la végétation ont été obtenues par une imagerie satellitaire pour les quatre dates couvrant la période épidémique, 1973, 1986, 1995 et 2001. Des modèles de régression à inflation zéro ont été utilisés pour modéliser les prédicteurs de la présence et de l'ampleur de la maladie. Les corrélations entre l'incidence de la maladie et l'indice de végétation par différence normalisée (NDVI) au niveau du sous-comté ont été évaluées. Les résultats indiquent qu'une trypanosomose est principalement associée à une proximité à des points d'eau et à un emplacement spatial tandis que l'incidence de la maladie est la plus élevée dans les sous-comtés où le NDVI est modéré à élevé. La densité de végétation (NDVI) à laquelle l'incidence de la maladie du sommeil culminait différait tout au long de la période d'étude. La densité de végétation optimale capable de soutenir la transmission de la maladie du sommeil peut être plus faible que celle indiquée par les données provenant des régions endémiques, ce qui signale un potentiel accru de propagation de la maladie dans des conditions appropriées.

15677. **Berrang-Ford, L., Lundine, J. et Breau, S., 2011.** Conflict and human African trypanosomiasis. [Conflit et trypanosomose humaine africaine.] *Social Science & Medicine*, **72** (3): 398-407.

Université McGill, Département de Géographie, 805 Sherbrooke Street Ouest,

Burnside Hall Rm. 705, Montréal, QC, Canada H3A 2K6.  
[lea.berrangford@mcgill.ca].

La trypanosomose humaine africaine (THA) est réapparue en Afrique sub-saharienne en tant que maladie d'importance majeure pour la santé publique. Le succès de l'élimination de la THA en Afrique sub-saharienne est sujet à la faisabilité de la lutte contre, de l'élimination ou de l'atténuation des facteurs déterminant l'incidence dans les pays affectés. Un conflit a été largement reconnu et cité en tant que facteur contribuant à la résurgence de la THA dans de nombreux pays ainsi qu'à l'incidence continue de la THA dans les régions instables du point de vue politique et pauvres en ressources. Malgré le fait que le rôle d'un conflit soit reconnu de façon non scientifique et qualitative, aucune recherche quantitative sur ce thème n'a été effectuée au niveau de la population dans les pays africains affectés. Nous caractérisons les associations qualitatives et quantitatives entre l'incidence de la THA et les processus liés à un conflit dans les pays africains affectés par la THA au cours des 30 dernières années. Des données sur la THA et sur les conflits ont été recueillies pour 35 pays affectés en Afrique sub-saharienne pour la période de 1976 à 2004. Des statistiques descriptives et inférentielles à une variable ainsi qu'une modélisation de régression binomiale négative ont été utilisées pour évaluer les associations entre la THA et un conflit. Une statistique de balayage des données d'espace-temps est utilisée pour identifier les concentrations significatives d'incidence. Les concentrations d'incidence de la THA au cours des 30 dernières années ont coïncidé principalement avec des périodes de conflit ou d'instabilité socio-politique. Des cas de THA se présentaient significativement plus souvent dans les pays et au cours des années avec un conflit, une terreur politique élevée et une guerre civile internationalisée. Les résultats indiquent une période de latence d'environ 10 ans entre le début d'un conflit et un pic de l'incidence. Nous recommandons un examen explicite et une quantification des mesures socio-politiques telles que des indices de conflit et de terreur dans les évaluations des risques basées sur des systèmes d'information géographiques (SIG) pour une politique et une intervention de lutte contre la THA.

15678. **Courtin, F., Jamonneau, V., Kambire, R. et Solano, P., 2010.** Ivory Coast uprising and returning Burkinabe immigrants: evaluation of the risk for re-emergence of sleeping sickness in Burkina Faso. [L'insurrection en Côte d'Ivoire et le retour des immigrés Burkinabe : évaluation du risque d'une réapparition de la maladie du sommeil au Burkina Faso.] *Médecine Tropical (Mars)*, **70** (5-6): 490-496.

Institut de Recherche pour le Développement (IRD), UMR 177 IRD-CIRAD,  
Centre International de Recherche Développement sur l'Élevage en zone  
subhumide (CIRDES), Bobo-Dioulasso, Burkina-Faso.  
[courtinfabrice@yahoo.fr].

Suite aux troubles socio-politiques qui ont eu lieu en 2002 en Côte d'Ivoire, 360 000 immigrés Burkinabe sont retournés au Burkina Faso, qui était l'épicentre de la maladie du sommeil au siècle dernier et qui est maintenant considéré débarrassé d'une transmission autochtone. L'objectif de la présente étude était de déterminer si le retour en masse des immigrés vivant dans des zones endémiques pour la trypanosomose humaine africaine (THA) en Côte d'Ivoire à des zones au Burkina Faso dans lesquelles le vecteur (glossine) est actuellement présent pourrait conduire à une ré-apparition de la maladie. Des zones à risque de ré-apparition de la trypanosomose ont été identifiées en tenant compte du nombre d'immigrés de retour, de l'historique de la maladie et de la présence des glossines. Sur la base de ces critères, l'étude s'est focalisée sur deux villages, à savoir Folonzo et Gbalara, situés dans le sud du Burkina Faso près de la frontière avec la Côte d'Ivoire. Dans ces deux villages,

l'étude a consisté en une caractérisation de la population (rapatriés ou non, origine, etc.) et en enquêtes médicales pour évaluer la présence/absence de la maladie. Le fait que certains immigrés de retour au Burkina Faso avaient vécu dans des régions incluant des foyers de maladie du sommeil en Côte d'Ivoire (ex : le centre-ouest) a confirmé le risque potentiel d'une réapparition de la maladie. Bien qu'aucun cas de maladie du sommeil n'ait été diagnostiqué, plusieurs personnes testant positives par la méthode sérologique ont été identifiées et feront l'objet d'un suivi. La présente étude a échoué à démontrer une corrélation claire entre les déplacements de population en masse à cause de la guerre et une réapparition de la maladie du sommeil. Toutefois, il est possible que la présente étude ait été effectuée trop tôt après le retour des immigrés pour détecter une réapparition de la THA qui pourrait nécessiter plusieurs années.

15679. **Hasker, E., Lumbala, C., Mbo, F., Mpanya, A., Kande, V., Lutumba, P. et Boelaert, M., 2011.** Health care-seeking behaviour and diagnostic delays for human African trypanosomiasis in the Democratic Republic of the Congo. [Comportement de recherche de soins de santé et retards du diagnostic en ce qui concerne la trypanosome humaine africaine dans la République démocratique du Congo.] *Tropical Medicine & International Health*, **16**(7): 869-874.

Unité d'Épidémiologie et de lutte contre les maladies, Département de Santé Publique, Institut de Médecine tropicæ, Anvers, Belgique; Programme national de lutte contre la trypanosomose humaine africaine, Kinshasa, République démocratique du Congo; Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, République démocratique du Congo. [ehasker@itg.be].

Près de la moitié des patients atteints de trypanosomose humaine africaine (THA) signalés en République démocratique du Congo (RDC) sont actuellement dépistés par des établissements de santé fixes et pas par des équipes mobiles. Étant donné la politique récente visant à intégrer la lutte contre la THA dans les services de santé généraux, nous avons étudié le comportement de recherche de soins de santé chez ces patients qui se présentent spontanément. Nous avons effectué un échantillonnage aléatoire de tous les patients diagnostiqués avec un épisode de THA pour la première fois par le biais d'un dépistage passif entre le 1<sup>er</sup> octobre 2008 et le 30 septembre 2009 dans les deux provinces les plus endémiques de la RDC. Les patients ont été contactés à leurs domiciles pour un entretien structuré. Nous avons documenté le délai dû aux patients (entre le moment où les symptômes sont apparus et le moment où ils ont contacté un centre de santé) et le délai dû au système de santé (entre le moment du premier contact et le moment où un diagnostic correct de THA a été établi). Le délai médian dû aux patients était de quatre mois (EIQ de 1 à 10 mois, n = 66); le délai médian dû au système de santé était de trois mois (EIQ de 0,5 à 11 mois). Les premiers à se présenter aux centres de santé publique avaient connu un délai médian dû au système de santé de sept mois (EIQ de 2 à 14 mois, n = 23). Le diagnostic médian des patients était établi lors de la quatrième visite à un établissement de santé (EIQ de la 3<sup>e</sup> à la 7<sup>e</sup> visite). Nous concluons que des délais considérables dus aux patients ainsi qu'au système de santé sont encourus dans les cas de THA dépistés passivement. Les centres de santé publique ont une performance médiocre en ce qui concerne l'établissement du diagnostic de THA, principalement parce que la THA est une maladie relativement rare dont les symptômes précoces sont faibles et non spécifiques. L'intégration du diagnostic et du traitement de la THA dans les services de santé généraux nécessite un fort appui technique ainsi qu'une bonne organisation de la supervision et des mécanismes de renvoi à des spécialistes.

15680. **Ilboudo, H., Jamonneau, V., Camara, M., Camara, O., Dama, E., Leno, M.,**

**Ouendeno, F., Courtin, F., Sakande, H., Sanon, R., Kabore, J., Coulibaly, B., N'Dri, L., Diarra, A., N'Goran, E. et Bucheton, B., 2011.** Diversity of response to *Trypanosoma brucei gambiense* infections in the Forécariah mangrove focus (Guinea): perspectives for a better control of sleeping sickness. [Diversité de la réponse à des infections à *T. b. gambiense* dans le foyer de mangrove de Forécariah (Guinée) : perspectives pour une meilleure lutte contre la maladie du sommeil.] *Microbes & Infection*. **Publication électronique avant l'impression le 27 mai.**

Centre International de Recherche-Développement sur l'Élevage en zone subhumide (CIRDES), 01 BP 454 Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso; Institut de Recherche pour le Développement, Unité Mixte de Recherche IRD-CIRAD 177, Campus International de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France.

A un moment où l'élimination de la trypanosomose humaine africaine (THA) semble de nouveau être un objectif accessible dans de nombreuses parties de l'Afrique sub-saharienne, il devient de plus en plus important de caractériser les facteurs impliqués dans la résurgence ou le maintien de la maladie pour mettre au point des stratégies de lutte durables. Dans la présente étude effectuée dans le foyer de mangrove de Forécariah en Guinée, des patients atteints de THA et des suspects sérologiques (SERO) ont été identifiés par le biais d'un dépistage de masse de la population avec le test sérologique d'agglutination sur carte pour la trypanosomose (CATT) et ont fait l'objet d'un suivi pendant une période de deux ans maximum. L'analyse des échantillons prélevés au cours du suivi des patients atteints de THA et des suspects sérologiques a été effectuée avec une ACP (TBR1/TBR2) et le test sérologique de trypanolyse (TL) afin d'élucider le rôle joué par ces individus dans l'épidémiologie de la THA. La positivité par ACP était plus élevée chez les sujets SERO TL+ que chez les sujets SERO TL- (50 pour cent contre 18 pour cent, respectivement). Alors que les titres dans le plasma avec le CATT diminuaient à la fois chez les patients atteints de THA traités et les sujets SERO TL-, les sujets SERO TL+ maintenaient des titres élevés avec le CATT. Quatre des 17 sujets SERO TL+ développaient une THA au cours de l'étude. Ces résultats suggèrent fortement que les sujets SERO TL+ sont des porteurs asymptomatiques. Dans un contexte où la prévalence de la maladie est suffisamment faible, traiter les sujets SERO TL+ peut donc être d'une importance cruciale pour supprimer la transmission.

15681. **Kabore, J., Koffi, M., Bucheton, B., Macleod, A., Duffy, C., Ilboudo, H., Camara, M., De Meeus, T., Belem, A. M. et Jamonneau, V., 2011.** First evidence that parasite infecting apparent aparasitaemic serological suspects in human African trypanosomiasis are *Trypanosoma brucei gambiense* and are similar to those found in patients. [Première indication que les parasites infectant des suspects sérologiques apparemment aparasitiques de trypanosomose humaine africaine sont des *T. b. gambiense* et sont similaires à ceux trouvés chez les sommeilleux.] *Infection, Genetics & Evolution*. **Sous presse, épreuve corrigée ; disponible en ligne le 17 avril.**

UMR 177 IRD-CIRAD, Centre International de Recherche-Développement sur l'Élevage en zone subhumide (CIRDES), 01 BP 454 Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso. [vincent.jamonneau@ird.fr].

Grâce à sa sensibilité et sa facilité d'utilisation sur le terrain, le test d'agglutination sur carte pour la trypanosomose (CATT) est largement utilisé pour le dépistage sérologique de la trypanosomose humaine africaine (THA) à *Trypanosoma brucei gambiense*. Les sujets testant positifs font ensuite l'objet d'un dépistage au microscope pour confirmer la maladie. Toutefois, le CATT présente des résultats faux-positifs, ce qui soulève la question de savoir si

les sujets positifs avec le CATT qui ne sont pas confirmés par une détection des trypanosomes au microscope (SERO) sont véritablement exposés à une infection à *T. b. gambiense*. A cette fin, nous avons appliqué un génotypage de microsatellites sur de l'ADN extrait du sang à la fois de patients confirmés atteints de THA et de sujets SERO en Guinée et en Côte d'Ivoire puisque le génotypage des microsatellites s'est avéré utile pour l'étude de la diversité génétique de *T. b. gambiense*. Les problèmes d'échecs d'amplification posent la question de la sensibilité des marqueurs microsatellites lorsqu'appliqués à des échantillons biologiques, en particulier lorsqu'ils proviennent de sujets SERO dans lesquels une faible parasitémie est suspectée. Néanmoins nous avons montré que les trypanosomes provenant de sujets SERO qui ont été génotypés appartiennent à *T. b. gambiense* de groupe 1 et étaient identiques à ceux trouvés chez des patients atteints de THA. Ces résultats constituent la première indication qu'au moins certains sujets SERO sont en effet infectés avec *T. b. gambiense* de groupe 1 et qu'ils peuvent constituer un réservoir humain du parasite dans les foyers de THA. La question de savoir si ces personnes devraient subir un traitement reste ouverte tant que leur rôle dans la transmission de la THA reste inconnu. Nos résultats recommandent fortement le suivi de tels sujets pour améliorer les stratégies de lutte.

15682. **Mwanakasale, V. et Songolo, P., 2011.** Disappearance of some human African trypanosomiasis transmission foci in Zambia in the absence of a tsetse fly and trypanosomiasis control programme over a period of forty years. [Disparition de certains foyers de transmission de la trypanosomose humaine africaine en Zambie en l'absence d'un programme de lutte contre les glossines et la trypanosomose au cours d'une période de quarante ans.] *Transactions Royal Society Tropical Medicine & Hygiene*, **105** (3): 167-172.

Tropical Diseases Research Centre, PO BOX 71769, Ndola, Zambia.  
[MwanakasaleV@tdrc.org.zm].

Nous avons effectué une analyse de la situation de la trypanosomose humaine africaine (THA) en Zambie de janvier 2000 à avril 2007. L'objectif de cette enquête était d'identifier les districts en Zambie dans lesquels des cas de THA étaient toujours signalés. Trois districts à savoir Mpika, Chama et Chipata s'avéraient toujours signaler des cas de THA et se trouvent, par conséquent, dans les foyers de transmission de la THA dans le nord-est de la Zambie. Au cours de la période examinée, 24 cas de THA ont été signalés dans ces trois districts. Nous avons ensuite examiné la littérature scientifique sur la présence de la THA en Zambie du début des années 1960 au milieu des années 1990. Cela a révélé que les foyers de transmission de la THA étaient largement répandus dans la province occidentale, du nord-ouest, de Lusaka, orientale, de Luapula et du nord de la Zambie à cette époque. Dans le présent article, nous avons essayé de fournir des raisons possibles expliquant pourquoi la répartition des foyers de transmission de la THA est si différente avant et après 2000, en l'absence d'un programme national de lutte contre les glossines et la trypanosomose en Zambie.

15683. **Rosset, S., Tzur, S., Behar, D. M., Wasser, W. G. et Skorecki, K., 2011.** The population genetics of chronic kidney disease: insights from the MYH9-APOL1 locus. [La génétique démographique des néphropathies chroniques : connaissances provenant du locus MYH9-APOL1.] *Nature Reviews. Nephrology*, **7**: 313-326.

Department of Statistics and Operations Research, Université de Tel Aviv, Tel Aviv 69978, Israël. [saharon@post.tau.ac.il].



De nombreuses néphropathies rares présentent un modèle monogénique mendélien d'hérédité. Des études génétiques basées sur la population ont identifié plusieurs variantes génétiques associées à un risque accru de développer des néphropathies courantes. Les variantes fortement associées ont des utilisations cliniques potentielles en tant que marqueurs de prédiction et peuvent faire progresser notre compréhension de la pathogenèse de la maladie. Ces principes sont illustrés de façon élégante par une région au sein du chromosome 22q12 qui présente une forte association avec des formes courantes de néphropathies. Les chercheurs ont identifié des variantes de la séquence d'ADN dans ce locus, qui étaient très fortement associées à une prévalence accrue de néphropathies chroniques courantes chez des personnes d'origine africaine. Les recherches initiales se sont concentrées sur MYH9 en tant que gène candidat le plus probable ; toutefois, une analyse de l'ensemble du génome basée sur la population a permis à deux équipes de recherche indépendantes de découvrir des mutations plus fortement associées dans le gène APOL1 voisin. La pression de sélection évolutionniste puissante d'un pathogène infectieux en Afrique de l'Ouest a favorisé la propagation des variantes d'APOL1 qui protègent contre une forme létale de maladie du sommeil africaine mais sont fortement associées avec un risque accru de néphropathie. Nous décrivons les sources de données, le processus de la découverte et les raisons pour l'identification erronée initiale du gène candidat ainsi que les leçons qui peuvent être tirées pour la recherche future sur la génétique des populations.

15684. **Wastling, S. L., Picozzi, K., Wamboga, C., B, V. O. N. W., Amongi-Accup, C., Wardrop, N. A., Stothard, J. R., Kakembo, A. et Welburn, S. C., 2011.** Latent *Trypanosoma brucei gambiense* foci in Uganda: a silent epidemic in children and adults? [Foyers latents de *T. b. gambiense* en Ouganda : une épidémie silencieuse chez les enfants et les adultes?] *Parasitology*. **Publié en ligne le 8 avril.**

Centre for Infectious Diseases, Division of Pathway Medicine, School of Biomedical Sciences, College of Medicine and Veterinary Medicine, Université d'Édimbourg, Summerhall, Édimbourg, EH9 1QH., R-U. [sue.welburn@ed.ac.uk].

La maladie du sommeil à *Trypanosoma brucei gambiense* suit une longue phase asymptomatique et persiste dans des anciens foyers dont la maladie clinique épidémique provient. Un foyer putatif d'infections à *T. b. gambiense* a été identifié initialement chez les mères et les enfants en bas âge sur la rive du lac Albert dans l'ouest de l'Ouganda et a conduit à un dépistage en masse de 6 207 personnes en septembre 2008. Les infections à *T. b. gambiense* ont été identifiées par le test d'agglutination pour la trypanosomose (CATT) et une ACP spécifique à la sous-espèce bien que les méthodes parasitologiques aient échoué à confirmer toute infection trypanosomienne patente. En avril 2009, les sujets positifs avec le CATT ont fait l'objet d'une nouvelle visite ; le diagnostic des sujets par le test CATT et une ACP était instable au cours des deux points dans le temps et les parasites restaient non détectés même avec une technique de mini-colonne échangeuse d'ions (mAECT). Ces observations suggèrent la possibilité d'un foyer silencieux de la maladie, dans lequel tous les individus infectés sont au stade latent, et mettent en évidence notre compréhension limitée de l'histoire naturelle locale et de la progression de la maladie à *T. b. gambiense* chez les enfants et les adultes.

## (b) PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

[Voir également 34 : 15617, 15633]

15685. **Dill, E. A., Renault, C. et Kirkpatrick, B. D., 2011.** *Trypanosoma brucei* infection in a HIV positive Ugandan male. [Infection à *T. brucei* chez un Ougandais séropositif pour le VIH.] *Clinical & Laboratory Science*, **24** (2): 85-88.

Université du Vermont, 95 Carrigan Drive, Burlington, VT 05405, E-U.  
[Elizabeth.Dill@uvm.edu].

La trypanosomose humaine africaine, ou maladie du sommeil africaine, est une infection parasitaire causée par *Trypanosoma brucei* (*gambiense* ou *rhodesiense*), et une des maladies tropicales négligées déclarées. La maladie du sommeil comporte des taux de létalité élevés et continue à être une menace dans plusieurs pays d'Afrique. Nous présentons les caractéristiques cliniques et microbiologiques d'un cas léthal de maladie du sommeil africaine chez une personne infectée par le VIH.

(c) TRAITEMENT

[Voir aussi **34** : 15616, 15619, 15621, 15623, 15624, 15625, 15626, 15630, 15631, 15632, 15641, 15643, 15649, 15651]

15686. **Deborggraeve, S., Lejon, V., Ekangu, R. A., Mumba Ngoyi, D., Pati Pyana, P., Ilunga, M., Mulunda, J. P. et Buscher, P., 2011.** Diagnostic accuracy of PCR in *gambiense* sleeping sickness diagnosis, staging and post-treatment follow-up: a 2-year longitudinal study. [Exactitude du diagnostic par une ACP dans le diagnostic, la détermination du stade et le suivi après le traitement de la maladie du sommeil *gambiense* : une étude longitudinale de 2 ans.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **5** (2): e972.

Département de Parasitologie, Institut de Médecine tropicale, Anvers, Belgique. [vlejon@itg.be].

L'amplification en chaîne par la polymérase (ACP) a été proposée pour le diagnostic, la détermination du stade et le suivi après le traitement de la maladie du sommeil mais aucune évaluation clinique à grande échelle de l'exactitude de son diagnostic n'a encore été faite. Une ACP ciblant le gène de l'ARN ribosomal 18S a été effectuée sur le sang et le liquide céphalorachidien (LCR) de 360 patients atteints de maladie du sommeil à *T. brucei gambiense* et sur le sang de 129 témoins endémiques de la République démocratique du Congo. La sensibilité et la spécificité (avec des intervalles de confiance de 95 pour cent) de l'ACP pour le diagnostic, la détermination du stade de la maladie et la détection d'un échec du traitement au cours d'un suivi de deux ans après le traitement ont été déterminées. Les tests de référence standard étaient la détection des trypanosomes pour le diagnostic et la détection de trypanosomes et/ou une concentration accrue des leucocytes dans le LCR pour la détermination du stade et la détection d'un échec du traitement. Une ACP sur du sang présentait une sensibilité de 88,4 pour cent (de 84,4 à 92,5 pour cent) et une spécificité de 99,2 pour cent (de 97,7 à 100 pour cent) pour le diagnostic, alors que pour la détermination du stade, la sensibilité et la spécificité de l'ACP sur le liquide céphalorachidien étaient de 88,4 pour cent (de 84,8 à 91,9 pour cent) et de 82,9 pour cent (de 71,2 à 94,6 pour cent), respectivement. Au cours de la période de suivi après le traitement, la sensibilité de l'ACP sur du sang était faible pour détecter un échec de traitement. Dans le liquide céphalorachidien, la positivité de l'ACP disparaissait lentement et était observée jusqu'à la fin du suivi de deux ans chez environ 20 pour cent des patients traités avec succès. Nous concluons que pour le diagnostic et la détermination du stade de la maladie du sommeil à *T. b. gambiense*, l'ACP

avait une meilleure performance ou une performance similaire aux techniques actuelles de détection des parasites mais qu'elle ne peut pas être utilisée pour le suivi après le traitement. La positivité continue de l'ACP chez un sur cinq patients guéris indique la persistance des parasites vivants ou morts ou de leur ADN après un traitement couronné de succès et peut nécessiter la révision de certains paradigmes au sujet de la pathophysiologie de la maladie du sommeil.

15687. **Hainard, A., Tiberti, N., Robin, X., Ngoyi, D. M., Matovu, E., Enyaru, J. C., Muller, M., Turck, N., Ndung'u, J. M., Lejon, V. et Sanchez, J. C., 2011.** Matrix metalloproteinase-9 and intercellular adhesion molecule 1 are powerful staging markers for human African trypanosomiasis. [La métalloprotéinase 9 de la matrice et la molécule 1 d'adhésion intercellulaire sont des marqueurs puissants de détermination du stade pour la trypanosomose humaine africaine.] *Tropical Medicine & International Health*, **16** (1): 119-126.

Groupe de recherche sur la protéomique biomédicale, Centre médical universitaire, Genève, Suisse.

Une étape essentielle avant de traiter la trypanosomose humaine africaine (THA) est la détermination correcte du stade de la maladie. Comme le stade avancé est établi lorsque des trypanosomes traversent la barrière hémato-méningée et envahissent le système nerveux central, nous faisons l'hypothèse que les métalloprotéinases de la matrice et les molécules d'adhésion des cellules pourraient indiquer, seules ou ensemble, l'évolution de la maladie du stade précoce au stade avancé de la THA. Nous avons mesuré les niveaux de MMP-2, MMP-9, ICAM-1, VCAM-1 et de sélectine E dans le liquide céphalorachien (LCR) de 63 patients infectés avec *Trypanosoma brucei gambiense* (15 patients au stade précoce et 48 patients au stade avancé). La détermination du stade était basée sur le dénombrement des leucocytes et/ou la détection de parasites dans le LCR. Des concentrations ont été obtenues soit par ELISA, soit par des essais multiplex de suspension de billes et les résultats ont été comparés avec trois marqueurs connus de détermination du stade de la THA (CXCL10, CXCL8 et H-FABP). ICAM-1 et MMP-9 distinguaient précisément entre les dormeurs de stade précoce et de stade avancé avec une sensibilité de 95 pour cent pour une spécificité de 100 pour cent, ce qui était un meilleur résultat que CXCL10 (sensibilité de 93 pour cent pour une spécificité de 100 pour cent), un des marqueurs connus les plus prometteurs. La combinaison d'ICAM-1 et de MMP-9 avec H-FABP a fourni un groupe qui résultait en une sensibilité et en une spécificité de 100 pour cent pour la détermination du stade de la THA. Pour conclure, ICAM-1 et MMP-9, seules ou ensemble, semblaient être des marqueurs puissants de la détermination du stade de la THA dans le LCR. Une validation finale de tous les marqueurs de détermination du stade récemment découverts devrait être effectuée sur une vaste cohorte multicentrique comprenant les deux formes de la maladie ainsi que des patients atteints d'autres infections.

15688. **Kuepfer, I., Hhary, E. P., Allan, M., Edielu, A., Burri, C. et Blum, J. A., 2011.** Clinical presentation of *T. b. rhodesiense* sleeping sickness in second stage patients from Tanzania and Uganda. [Présentation clinique de la maladie du sommeil à *T. b. rhodesiense* chez des patients atteints du stade avancé de la maladie en Tanzanie et en Ouganda.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **5** (3): e968.

Institut tropical et de santé publique suisse, Bâle, Suisse.  
[irene.kuepfer@unibas.ch].

Une large gamme de gravité de la maladie a été décrite pour la trypanosomose humaine

africaine (THA) causée par *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*T. b. rhodesiense*), allant de types chroniques de la maladie dans les pays du sud de l'Afrique de l'Est à une virulence accrue vers le nord. Toutefois, seules des données limitées sur le tableau clinique de la THA à *T. b. rhodesiense* sont disponibles. De 2006 à 2009, nous avons effectué le premier programme d'essais cliniques (Impamel III) dans des zones endémiques pour *T. b. rhodesiense* de Tanzanie et d'Ouganda conformément aux normes internationales (ICH-GCP). Les mesures primaires et secondaires du résultat étaient l'innocuité et l'efficacité d'un traitement raccourci au méfarsoprol pour le stade avancé de la maladie. Sur la base des résultats du diagnostic et des examens cliniques de base, nous décrivons la présentation clinique de la THA à *T. b. rhodesiense* chez des patients au stade avancé provenant de deux régions géographiques distinctes d'Afrique de l'Est. Cent trente huit patients au stade avancé provenant de Tanzanie et d'Ouganda ont été inscrits. Des échantillons de sang ont été prélevés pour le diagnostic et l'identification moléculaire des trypanosomes infectieux et une infection à *T. b. rhodesiense* a été confirmée chez tous les sujets des essais. Des différences significatives au niveau des paramètres du diagnostic ainsi que des symptômes cliniques ont été observées : la leucocytémie médiane dans le liquide céphalorachidien (LCR) était significativement plus élevée en Tanzanie (134 leucocytes/mm<sup>3</sup>) qu'en Ouganda (20 leucocytes/mm<sup>3</sup>);  $p < 0,0001$ ). Des symptômes non spécifiques d'une infection étaient observés plus fréquemment en Ouganda, alors que des symptômes neurologiques spécifiques à la THA dominaient le tableau clinique de la maladie en Tanzanie. Les co-infections avec le paludisme et le VIH n'influençaient pas le tableau clinique ni l'issue du traitement dans la population de l'étude en Tanzanie. Pour conclure, en l'absence actuelle d'outils de diagnostic sensibles et de médicaments sans danger pour diagnostiquer et traiter le stade avancé de la THA à *T. b. rhodesiense*, une identification précoce de la maladie est essentielle. Une compréhension approfondie du tableau clinique de la THA à *T. b. rhodesiense* parmi le personnel médical et dans les communautés affectées est cruciale et une sensibilisation aux caractéristiques régionales et aux implications des co-infections peut aider la prise de décisions et faciliter un diagnostic différentiel.

15689. **Mpandzou, G., Cespuglio, R., Ngampo, S., Bandzouzi, B., Bouteille, B., Vincendeau, P. et Buguet, A., 2011.** Polysomnography as a diagnosis and post-treatment follow-up tool in human African trypanosomiasis: a case study in an infant. [Polysomnographie en tant qu'outil de diagnostic et de suivi après le traitement dans la trypanosomose humaine africaine : une étude de cas chez un jeune enfant.] *Journal of Neurological Sciences*, **305** (1-2): 112-115.

Service de Neurologie, CHU de Brazzaville, 13 boulevard Maréchal Lyautey, B.P. 32, Brazzaville, Congo.

La trypanosomose humaine africaine (THA) à *Trypanosoma brucei gambiense* évolue d'un stade 1 hémolympatique traité avec de la pentamidine, à un stade 2 méningoencéphalitique souvent traité avec du méfarsoprol. Cet arséniate peut provoquer une encéphalopathie létale de réaction au traitement. Il est, par conséquent, crucial de diagnostiquer précisément le stade de la THA, en particulier lorsque le résultat des examens cliniques et biologiques est incertain. Nous présentons ici le cas d'une fillette de 30 mois (E20 KOLNG) diagnostiquée avec le stade 1 de la THA au cours d'une enquête de terrain en juin 2007 au Congo. Elle a fait l'objet d'un suivi tous les 6 mois pendant 18 mois dans un dispensaire villageois à Mpouya. Son état de santé s'est détérioré en décembre 2008, bien que la leucocytémie du liquide céphalorachidien (LCR) soit normale. L'enfant a été hospitalisé à Brazzaville et un enregistrement polysomnographique pendant la journée (électroencéphalogramme, électrooculogramme et électromyogramme) a été effectué

(enregistreur portatif Temec Vitaport 3(R)) afin d'éviter une nouvelle ponction lombaire. L'enfant présentait un syndrome polysomnographique complet de la THA avec une perturbation majeure de la répartition des épisodes de sommeil et de veille et la présence de périodes de sommeil paradoxal (SOREMP). La rechute au stade 2 a été confirmée par un nouvel examen du LCR qui a indiqué une leucocytémie élevée (23 leucocytes/ $\mu\text{L}^{-1}$ ) avec une présence de lymphocytes B. Un traitement au mélarsoprol a été effectué. Un enregistrement polysomnographique a été effectué immédiatement après le traitement et indiquait la résolution des anomalies du mode de sommeil-veille. Une autre polysomnographie, effectuée quatre mois plus tard, a confirmé la normalisation des modes de sommeil-veille, ce qui indiquait un rétablissement. Nous proposons, par conséquent, que la polysomnographie, une technique non effractive, devrait être utilisée chez les enfants pour alléger le fardeau causé par les procédures de détermination du stade de la THA, en particulier en ce qui concerne les ponctions lombaires dans des villages africains isolés.

## 6. TRYPANOSOMOSE ANIMALE

### (a) RELEVÉS ET RÉPARTITION

[Voir également 34 : 15673]

15690. **Gillingwater, K., Mamabolo, M. V. et Majiwa, P. A., 2010.** Prevalence of mixed *Trypanosoma congolense* infections in livestock and tsetse in KwaZulu-Natal, South Africa. [Prévalence d'infections mixtes à *T. congolense* chez le bétail et les glossines au Kwazoulou-Natal, en Afrique du Sud.] *Journal of the South African Veterinary Association*, **81** (4): 219-223.

Agricultural Research Council, Onderstepoort Veterinary Institute, Private Bag X05, Onderstepoort 0110, Afrique du Sud.

*Trypanosoma congolense* cause la trypanosomose animale qui est très importante du point de vue économique en Afrique. En Afrique du Sud, une pandémie de peste bovine dans les années 1890 a éliminé un grand nombre d'animaux hôtes, résultant en la quasi éradication de la plupart des espèces de glossines. Une suppression supplémentaire a été accomplie par le biais d'un traitement avec du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT); toutefois des populations résiduelles de *Glossina austeni* et de *G. brevipalpis* ont subsisté dans des poches isolées. Au total, 506 de ces glossines ont été capturées dans le Parc Hluhluwe-iMfolozi, le Parc des terres humides de St Lucia et l'exploitation commerciale Boomerang. L'application en chaîne par la polymérase (ACP) a été utilisée pour déterminer le taux d'infection et la fréquence des infections mixtes chez ces glossines. En outre, 473 échantillons de sang ont été prélevés chez des bovins dans des bains parasitocides communaux et dans une exploitation commerciale dans la zone et chacun d'entre eux a fait l'objet d'un examen par la technique de centrifugation de l'hématocrite. En outre, les couches leucocytaires de ces échantillons de sang ont été maculées sur des cartes FTA éluées et l'ADN extrait de chacune d'entre elles a été testé au moyen de trois ACP séparées. La technique de centrifugation de l'hématocrite a révélé la présence de trypanosomes dans 6,6 pour cent seulement des échantillons de sang; par contre, l'ACP spécifique aux espèces a détecté l'ADN de trypanosome dans 50 pour cent des échantillons. L'ACP spécifique aux espèces a détecté l'ADN de trypanosome chez 17 pour cent des glossines, par rapport à l'ACP nichée ciblant l'ADNr qui ne détectait l'ADN de trypanosome que dans 14 pour cent des échantillons. Au cours du temps, la transmission de *T. congolense* type de savane et de *T. congolense* type Kilifi en tant qu'infections mixtes pourrait avoir un impact sur la manifestation de la maladie chez différents hôtes dans la zone.

15691. **Simukoko, H., Marcotty, T., Vercruyse, J. et Van den Bossche, P., 2011.** Bovine trypanosomiasis risk in an endemic area on the eastern plateau of Zambia. [Risque de trypanosomose bovine dans une zone endémique sur le plateau oriental de la Zambie.] *Research in Veterinary Science*, **90** (1): 51-54.

Université de Zambie, School of Veterinary Medicine, Department of Biomedical Sciences, Lusaka, Zambie. [pvdbossche@itg.be].

La lutte contre la trypanosomose bovine pourrait être améliorée en utilisant les outils de lutte disponibles au cours des périodes où l'incidence de la maladie est la plus élevée. La présente étude a évalué le risque mensuel de trypanosomose bovine chez 85 bovins sentinelles élevés sur le plateau oriental de la Zambie infesté de glossines au cours d'une période de 19 mois consécutifs. Afin d'éviter les problèmes associés à la persistance des infections à cause d'une résistance aux produits trypanocides et/ou le décalage entre l'échantillonnage et l'analyse moléculaire, une analyse de la survie et le calcul subséquent du risque a été utilisée comme indicateur de l'exposition. Les résultats ont indiqué que le risque mensuel moyen d'infection (dont 92,3% sont dus à *Trypanosoma congolense*) était de 6 pour cent. Il était significativement plus élevé (7,7 pour cent) au début de la saison des pluies (de décembre à février). Conformément au résultat de l'étude, la lutte contre la trypanosomose bovine dans la zone de l'étude peut être améliorée par un accroissement des efforts de lutte au cours de cette période d'exposition la plus élevée.

15692. **Tadesse, A. et Tsegaye, B., 2010.** Bovine trypanosomosis and its vectors in two districts of Bench Maji zone, South Western Ethiopia. [La trypanosomose bovine et ses vecteurs dans deux districts de la zone de Bench Maji, dans le sud-ouest de l'Éthiopie.] *Tropical Animal Health & Production*, **42** (8): 1757-1762.

Department of Parasitology and Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Université d'Hawassa, Hawassa, Éthiopie. [abutadesse2@yahoo.com].

Une étude transversale a été effectuée de novembre 2008 à février 2009 dans les districts de Guraferda et de Sheko dans la zone de Bench Maji, dans le sud-ouest de l'Éthiopie. L'objectif de l'étude était de déterminer la prévalence de la trypanosomose bovine et la densité de ses vecteurs. La prévalence totale des infections trypanosomiennes dans la zone de l'étude était de 4,4 pour cent. *Trypanosoma congolense* (36,36 pour cent) était l'espèce de trypanosome dominante suivie de *Trypanosoma vivax* (18,18 pour cent) et de *Trypanosoma brucei* (9,09 pour cent). La valeur moyenne de l'hématocrite des animaux parasitémiés (21,8 pour cent) était significativement ( $p < 0,05$ ) plus faible que celle des animaux aparasitémiés (27,7 pour cent). Des pièges biconiques et NGU ont été déployés pendant 72 h et le résultat a indiqué que *Glossina pallidipes* suivie de *Glossina fuscipes* sont les seules espèces de glossines capturées dans la zone de l'étude avec d'autres mouches piqueuses telles que *Stomoxys* et *Tabanus*. La densité apparente des glossines était de 2,83 glossines par piège et par jour. Le piège NGU capturait plus de *G. pallidipes* alors que le piège biconique capturait plus de *G. fuscipes*, et la différence était significative ( $p < 0,05$ ). Bien que l'étude actuelle indique une faible prévalence de la trypanosomose dans la zone de l'étude, l'impact de la trypanosomose sur la production et sur la productivité bovine ne devrait pas être négligé. Une attention devrait, par conséquent, être accordée à la lutte contre la maladie et contre le vecteur.

15693. **von Wissmann, B., Machila, N., Picozzi, K., Fevre, E. M., de, C. B. B. M., Handel,**

**I. G. et Welburn, S. C., 2011.** Factors associated with acquisition of human infective and animal infective trypanosome infections in domestic livestock in Western Kenya. [Les facteurs associés à l'acquisition d'infections trypanosomiennes infectant les humains et les animaux chez le bétail domestique dans l'ouest du Kenya.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5 (1): e941.

Centre for Infectious Diseases, School of Biomedical Sciences, College of Medicine and Veterinary Medicine, Université d'Édimbourg, Édimbourg, R-U. [sue.welburn@ed.ac.uk].

La trypanosomose est considérée être une contrainte à l'élevage dans l'ouest du Kenya où la responsabilité de la lutte contre les glossines et la trypanosomose est passée de plus en plus de l'État au propriétaire de bétail. Afin d'évaluer la viabilité des efforts de lutte localisés, la présente étude examine les facteurs de risque biologiques et de gestion associés aux infections trypanosomiennes détectées par une amplification en chaîne par la polymérase (ACP), dans une gamme de bétail domestique à l'échelle locale dans le district de Busia, au Kenya. Le district de Busia reste également endémique pour la maladie du sommeil humaine et des cas sporadiques de maladie du sommeil y sont signalés. Au total, des infections trypanosomiennes ont été détectées chez 11,9 pour cent (329) des 2 773 têtes de bétail échantillonnées dans le district de Busia. Une régression logistique multivariable a révélé que les espèces d'hôte et l'âge des bovins affectaient l'infection trypanosomienne totale, les chances d'infection étant significativement accrues pour les bovins de plus de 18 mois, et significativement plus faibles chez les porcins et les petits ruminants. Les différentes pratiques de gestion des pâturages et des points d'eau n'affectaient pas les chances d'une infection trypanosomienne, ajustées par espèce d'hôte. Ni le score pour l'anémie ni celui pour l'état physique n'affectait significativement les chances d'une infection trypanosomienne chez les bovins. *Trypanosoma brucei rhodesiense* infectant les humains a été détecté chez 21,5 pour cent des animaux infectés à *T. brucei* s.l. (29/135), ce qui correspond à 1 pour cent (29/2773) de tout le bétail échantillonné, avec des chances significativement plus élevées d'infections à *T. brucei rhodesiense* chez les porcins infectés à *T. brucei* s.l. (rapport de cotes = 4,3, IC de 95 pour cent: de 1,5 à 12,0) que chez les bovins ou les petits ruminants infectés à *T. brucei* s.l. Bien que les bovins soient le réservoir dominant d'infection trypanosomienne, il est peu probable qu'un traitement ciblé des bovins visiblement malades seulement accomplisse une interruption durable de la transmission soit de la trypanosomose infectant les animaux, soit de la trypanosomose zoonotique infectant les humains puisque la plupart des infections étaient détectées chez des bovins qui ne présentaient pas les symptômes clinique classiques de la trypanosomose. Les porcins s'avéraient également être des réservoirs d'une infection à *T. b. rhodesiense* et présentent un risque pour les communautés locales.

#### (b) PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

#### (c) TRYPANOTOLÉRANCE

15694. **Behnke, J. M., Chiejina, S. N., Musongong, G. A., Nnadi, P. A., Ngongeh, L. A., Abonyi, F. O. et Fakae, B. B., 2011.** Resistance and resilience of traditionally managed West African Dwarf goats from the savanna zone of northern Nigeria to naturally acquired trypanosome and gastrointestinal nematode infections. [Résistance et résilience de caprins nains d'Afrique de l'Ouest élevés de façon traditionnelle provenant de la zone de savane du nord du Nigéria à des infections avec des trypanosomes et des nématodes gastro-intestinaux contractées dans la nature.] *Journal of Helminthology*, 85 (1): 80-91.

School of Biology, Université de Nottingham, University Park, Nottingham  
NG72RD, R-U. [jerzy.behnke@nottingham.ac.uk].

Une enquête portant sur les infections avec des nématodes gastro-intestinaux et sur la trypanosomose a été effectuée chez des caprins nains d'Afrique de l'Ouest provenant de la zone de savane du Nigéria. Les animaux ont fait l'objet d'un dépistage dans deux marchés, Gboko et Akpagher, de début avril à fin septembre, ce qui coïncidait avec la fin de la saison sèche et les cinq premiers mois de la saison des pluies. Sur les 1 054 caprins examinés, 80,5 pour cent étaient porteurs de nématodes gastro-intestinaux appartenant aux genres *Haemonchus* (61,0 pour cent), *Oesophagostomum* (21,0 pour cent) et *Trichostrongylus* (17,9 pour cent). Le nombre d'œufs dans les fèces (FEC) s'accroissait très lentement mais significativement à partir d'avril pour atteindre un niveau maximum en septembre, et variait marginalement entre les deux marchés. La plupart des caprins (68,8 et 70,1 pour cent sur les deux marchés) présentait de faibles nombre d'œufs dans les fèces, ne dépassant pas 50 œufs/g. Le nombre d'œufs dans les fèces ne différait pas significativement entre les sexes ou entre les catégories d'âge. L'hématocrite diminuait aussi significativement avec chaque mois de l'étude mais était affecté par le sexe de l'hôte (une interaction significative entre le sexe et le mois) et était généralement plus élevé chez les mâles tout au long de la période. Il y avait une corrélation négative très significative entre  $\log(\text{FEC}+1)$  et l'hématocrite, lorsque tous les autres facteurs avaient été pris en considération. Les scores pour l'état corporel diminuaient également avec chaque mois de l'étude mais il y avait une différence marquée entre les deux sexes, les mâles présentant généralement une plus grande stabilité du score pour l'état corporel que les femelles. Des infections trypanosomiennes ont été trouvées chez 4 pour cent seulement des caprins et uniquement pendant la saison des pluies. La plupart des infections (92,86 pour cent) étaient causées par *Trypanosoma brucei* seul bien que *T. vivax* et *T. congolense* soient occasionnellement détectés. Dans l'ensemble, la plupart des caprins échantillonnés tous les mois maintenaient un état corporel généralement bon (score de 3,0 à 5,0), un hématocrite normal ou légèrement réduit, même lorsqu'ils étaient infectés simultanément avec des trypanosomes et des nématodes gastro-intestinaux. Toutefois, quatre caprins infectés simultanément présentaient des symptômes d'anémie patente au cours des périodes d'infection maximale à la fin de la saison des pluies, avec des réductions marquées de l'hématocrite (< 15 pour cent). Deux des caprins infectés avaient également un état corporel médiocre avec un score < 2,0. Il n'y avait pas d'indication d'effets pathogènes additifs ou synergétiques des deux parasites. Ces résultats sont discutés dans le contexte de la forte résistance et résilience inattendue de l'écotype des caprins nains d'Afrique de l'Ouest aux souches locales de nématodes gastro-intestinaux et de trypanosomes.

15695. **Chiejina, S. N. et Behnke, J. M., 2011.** The unique resistance and resilience of the Nigerian West African Dwarf goat to gastrointestinal nematode infections. [La résistance et résilience unique des caprins nains d'Afrique de l'Ouest du Nigéria aux infections avec des nématodes gastro-intestinaux.] *Parasites & Vectors*, **4** (1): 12.

School of Biology Université de Nottingham, University Park, Nottingham  
NG7 2RD, R-U. [jerzy.behnke@nottingham.ac.uk].

Les caprins nains d'Afrique de l'Ouest jouent un rôle important dans l'économie rurale villageoise en Afrique de l'Ouest, en particulier parmi les petits éleveurs. Ils se sont avérés être trypanotolérants et résister à des infections à *Haemonchus contortus* de façon plus efficace que toute autre race de caprins connue. Dans la présente communication, nous examinons ce qui est connu au sujet des origines de cette race de caprins, nous expliquons son



importance économique en Afrique de l'Ouest rurale et nous passons en revue les connaissances actuelles en ce qui concerne sa capacité à résister aux infections parasitaires. Nous suggérons que sa capacité unique à présenter à la fois une trypanotolérance et une résistance aux infections avec des nématodes gastro-intestinaux a une base immunologique et génétique et que la connaissance des gènes sous-jacents pourrait être exploitée pour améliorer la capacité de races de caprins, produisant davantage de laine et de lait mais sensibles aux nématodes gastro-intestinaux, à résister à l'infection sans avoir recours à des anthelminthiques. Une sélection conventionnelle permettant l'introgession des allèles de résistance dans les races sensibles ou une transgénèse pourrait être exploitée pour ce faire. Une protection juridique appropriée des allèles de résistance des caprins nains d'Afrique de l'Ouest pourrait fournir une source bien nécessaire de revenus aux pays d'Afrique de l'Ouest dans lesquels ces caprins nains vivent et dans lesquels le niveau de vie actuel des populations rurales est parmi le plus bas du monde.

15696. **Noyes, H., Brass, A., Obara, I., Anderson, S., Archibald, A. L., Bradley, D. G., Fisher, P., Freeman, A., Gibson, J., Gicheru, M., Hall, L., Hanotte, O., Hulme, H., McKeever, D., Murray, C., Oh, S. J., Tate, C., Smith, K., Tapio, M., Wambugu, J., Williams, D. J., Agaba, M. et Kemp, S. J., 2011.** Genetic and expression analysis of cattle identifies candidate genes in pathways responding to *Trypanosoma congolense* infection. [L'analyse génétique et de l'expression des bovins identifie des gènes candidats dans les voies réagissant à une infection à *T. congolense*.] *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108** (22): 9304-9309.

School of Biological Sciences, Université de Liverpool, Liverpool L69 7ZB, R-U. [kempsj@liv.ac.uk].

La trypanosomose bovine africaine causée par *Trypanosoma* sp., est une contrainte majeure à la productivité des bovins en Afrique sub-saharienne. Certaines races africaines *Bos taurus* sont très tolérantes à l'infection mais les races zébu *Bos indicus* potentiellement plus productives y sont beaucoup plus sensibles. Les bovins zébus sont bien adaptés au labour et au transport et accroître leur tolérance à la trypanosomose pourrait avoir un impact majeur sur l'agriculture ainsi que sur la production de lait et de viande de bœuf. Nous avons utilisé trois stratégies pour obtenir de courtes listes de gènes candidats au sein de locus à caractère quantitatif qui s'étaient avérés auparavant réguler la réaction à l'infection. Nous avons analysé les transcriptomes de bovins N'Dama trypanotolérants et de bovins Boran sensibles après une infection à *Trypanosoma congolense*. Nous avons séquencé les banques d'étiquettes de séquence transcrite (EST) provenant de ces deux races pour identifier les polymorphismes qui pourraient être à la base des locus à caractère quantitatif identifiés auparavant et nous avons évalué les régions de ces locus et les locus des candidats pour trouver une indication de balayages sélectifs. Le balayage des séquences EST a identifié un polymorphisme non décrit auparavant chez ARHGAP15 dans le locus Bta2 de la trypanotolérance. Le polymorphisme affecte la fonction du gène *in vitro* et pourrait contribuer aux différences observées dans l'expression de la voie MAPK *in vivo*. Les données sur l'expression ont indiqué que les voies TLR et MAPK réagissaient à l'infection, et que la première contenait TICAM1, qui se trouve dans un locus à caractère quantitatif sur Bta7. Les analyses génétiques ont montré que des balayages sélectifs s'étaient produits aux locus TICAM1 et ARHGAP15 chez les bovins taurins africains, ce qui les rend de bons candidats pour les gènes sous-jacents au locus à caractère quantitatif. Des gènes candidats ont été identifiés dans d'autres locus à caractère quantitatif par le biais de leur profil d'expression et des voies auxquelles ils participent.

15697. **Orenge, C., Munga, L., Kimwele, C., Kemp, S., Korol, A., Gibson, J., Hanotte, O. et Soller, M., 2011.** Expression of trypanotolerance in N'Dama x Boran crosses under field challenge in relation to N'Dama genome content. [Expression de la trypanotolérance chez des croisements N'Dama et Boran dans des conditions d'exposition sur le terrain par rapport au contenu du génome des N'Dama.] *BMC Proceedings*, **5 Suppl 4**: S23.

Department of Genetics, The Hebrew University of Jerusalem, 91904 Jérusalem, Israël. [soller@vms.huji.ac.il].

La trypanosomose animale en Afrique sub-saharienne est un obstacle majeur à l'agriculture basée sur l'élevage. La lutte contre la maladie repose sur des produits pour lesquels l'incidence d'une chimiorésistance multiple est en train de s'accroître. Une expérience précédente de mise en carte dans une population F<sub>2</sub> issue de bovins N'Dama indigènes trypanotolérants croisés avec des bovins Boran (Kenya) sensibles dans des conditions d'exposition contrôlées, a révélé un certain nombre de locus à caractère quantitatif de la trypanotolérance QTL (T-QTL). La présente étude visait à déterminer l'expression de la trypanotolérance des N'Dama dans un rétrocroisement avec des Boran dans des conditions d'exposition sur le terrain et à voir si les régions chromosomiques associées à la trypanotolérance dans l'expérience de la population F<sub>2</sub> présentaient des effets similaires dans la population du rétrocroisement avec des Boran. Cent quatre vingt douze animaux issus du rétrocroisement avec des Boran ont été produits en six lots de juin 2001 à décembre 2006. Lorsqu'ils étaient âgés d'un an, les animaux ont été amenés au champ et soumis à une exposition naturelle pendant environ une année dans le sud-ouest du Kenya (Narok). Chaque semaine, les scores pour le poids corporel, l'hématocrite, la parasitémie et les traitements chimiothérapeutiques ont été enregistrés pour chaque animal individuel. Les animaux ont été génotypés au moyen de 35 marqueurs microsatellites couvrant cinq chromosomes s'avérant héberger des locus à caractère quantitatif de la trypanotolérance dans l'étude de la population F<sub>2</sub>. Les animaux F<sub>1</sub> étaient les plus trypanotolérants, les Boran étaient les moins tolérants et les animaux issus du rétrocroisement avec des Boran présentaient une trypanotolérance intermédiaire. Les femelles présentaient une trypanotolérance clairement plus élevée que les mâles. Il y avait une corrélation positive dans la population du rétrocroisement avec les Boran entre la trypanotolérance et le nombre d'allèles marqueurs d'origine N'Dama. La mise en carte des locus à caractère quantitatif a révélé des locus de la trypanotolérance répartis parmi les cinq chromosomes ciblés, correspondant en partie aux résultats obtenus dans l'expérience de population F<sub>2</sub>. Pour conclure, la trypanotolérance d'origine N'Dama est exprimée dans une population de rétrocroisement avec des Boran dans des conditions de terrain en proportion avec les allèles marqueurs d'origine N'Dama. Par conséquent, une sélection assistée par des marqueurs dans de telles populations peut être un moyen d'accroître la trypanotolérance, tout en conservant les qualités productives souhaitables du géniteur récurrent.

15698. **Stein, J., Ayalew, W., Rege, E., Mulatu, W., Lemecha, H., Tadesse, Y., Tekle, T. et Philipsson, J., 2011.** Trypanosomosis and phenotypic features of four indigenous cattle breeds in an Ethiopian field study. [Trypanosomose et caractéristiques phénotypiques de quatre races bovines indigènes dans une étude de terrain en Éthiopie.] *Veterinary Parasitology*, **178** (1-2): 40-47.

Dept of Animal Breeding and Genetics, Swedish University of Agricultural Sciences, P.O. Box 7023, Uppsala, Suède; International Livestock Research Institute, P.O. Box 5689, Addis-Abeba, Éthiopie. [Jennie.Stein@hgen.slu.se].

Nous avons effectué une étude en deux parties dans le berceau d'origine de quatre races de bovins, Abigar, Gurage, Horro et Sheko, dans le sud-ouest de l'Éthiopie. La première partie de l'étude a examiné les connaissances des éleveurs de bétail au sujet de la trypanosomose et de la trypanotolérance. Pour chaque race, des entretiens avec 60 éleveurs de bétail ont été effectués, ce qui a résulté en un total de 240 entretiens. La deuxième partie de l'étude s'est concentrée sur les indications biologiques d'une trypanotolérance. Des échantillons sanguins d'environ 100 têtes de bovins par race ont été prélevés au pic de la période d'exposition à la trypanosomose et analysés pour l'hématocrite et la parasitémie. En outre, des mesures corporelles individuelles ont été faites sur les animaux échantillonnés et les éleveurs ont fourni une information au sujet de leurs animaux. Les entretiens avec les éleveurs de bétail ont révélé que la trypanosomose était considérée être un problème majeur dans toutes les zones (95 à 100 pour cent). Presque tous les éleveurs de bovins Abigar savaient comment la trypanosomose est transmise alors que 34 à 52 pour cent seulement des éleveurs des autres races de bovins le savaient. La plupart des éleveurs de bovins Sheko (75 pour cent) connaissaient l'existence de la trypanotolérance et déclaraient avoir des animaux trypanotolérants dans leurs propres troupeaux. Parmi les trois autres races, les connaissances sur la trypanotolérance étaient bien inférieures (8 à 18 pour cent). La majorité des éleveurs était intéressée par l'achat d'animaux trypanotolérants. L'hématocrite était le plus élevé chez les bovins Horro (26,2 pour cent) et Sheko (25,1 pour cent) et le plus faible chez les bovins Abigar (20,0 pour cent). Les bovins Sheko étaient les moins infectés par les trypanosomes (6 pour cent) et comptaient le nombre le plus faible de traitements trypanocides par an (1 traitement par animal et par an). Les bovins Abigar étaient les plus infectés (23 pour cent), suivis par les bovins Gurage (20 pour cent) et les bovins Horro (17 pour cent). Les bovins Gurage comptaient de loin le nombre le plus élevé de traitements par animal et par an (24 pour cent). Il y avait de grandes différences entre le nombre de bovins perçus comme infectés par les éleveurs et le nombre de bovins détectés à partir des prélèvements sanguins parmi les bovins Abigar, Gurage et Horro. Les éleveurs de bovins Sheko étaient plus adeptes à diagnostiquer correctement une trypanosomose chez leurs animaux. Nous concluons que les bovins Sheko sont ceux qui présentent de plus grandes caractéristiques de trypanotolérance parmi les races examinées et qu'une meilleure utilisation de cette race pourrait améliorer la santé des bovins et le bien-être des ménages dans les zones infestées par les glossines.

#### (d) TRAITEMENT

### 7. TRYPANOSOMOSE EXPÉRIMENTALE

#### (a) DIAGNOSTIC

[Voir également **34**: 15639]

15699. **Ahmed, H. A., Macleod, E. T., Hide, G., Welburn, S. C. et Picozzi, K., 2011.** The best practice for preparation of samples from FTA<sup>R</sup> cards for diagnosis of blood borne infections using African trypanosomes as a model system. [La meilleure pratique de préparation d'échantillons provenant de cartes FTA<sup>R</sup> pour le diagnostic d'infections transmissibles par le sang en utilisant les trypanosomes africains en tant que système modèle.] *Parasites & Vectors*, **4**: 68.

Centre for Infectious Diseases, Division of Pathway Medicine, School of Biomedical Sciences, College of Medicine and Veterinary Medicine, Université d'Édimbourg, 49 Little France Crescent, Édimbourg, EH16 4SB, R-U. [kim.picozzi@ed.ac.uk].

Le diagnostic des maladies infectieuses transmissibles par le sang repose principalement sur la détection de l'agent causal dans l'échantillon sanguin. Les techniques moléculaires offrent des outils sensibles et spécifiques pour ce faire bien que des difficultés considérables existent lorsqu'on utilise ces approches dans un environnement de terrain. Dans les études épidémiologiques à grande échelle, des cartes FTA<sup>R</sup> sont en train de devenir de plus en plus populaires pour la collecte et l'archivage rapide d'un grand nombre d'échantillons. Toutefois, il existe certaines difficultés au niveau du traitement en aval de ces cartes, qui est essentiel pour le diagnostic exact d'une infection. Nous décrivons ici les recommandations pour la meilleure pratique en ce qui concerne le traitement des échantillons provenant de cartes FTA<sup>R</sup> pour le diagnostic moléculaire de la trypanosomose au moyen d'une ACP. Cinq techniques ont été comparées. La détection sur du sang entier appliqué directement était moins sensible (35,6 pour cent) que sur du sang entier élué par la suite des cartes avec du Chelex<sup>R</sup> 100 (56,4 pour cent). Une meilleure sensibilité apparente était obtenue lorsque le sang était lysé avant d'être appliqué sur les cartes FTA (73,3 pour cent) bien que cela ne soit pas significatif. Cette sensibilité ne s'améliorait pas avec une élution subséquente avec du Chelex<sup>R</sup> 100 (73,3 pour cent) et n'était pas significativement différente de l'extraction directe de l'ADN à partir du sang sur le terrain (68,3 pour cent). Sur la base de ces résultats, du degré d'effort nécessaire pour chacune de ces techniques et de la difficulté d'une extraction de l'ADN dans des conditions de terrain, nous recommandons en tant que meilleure approche que le sang soit transféré entier sur les cartes FTA, puis élué dans du Chelex<sup>R</sup> 100.

15700. **Holm, S. H., Beech, J. P., Barrett, M. P. et Tegenfeldt, J. O., 2011.** Separation of parasites from human blood using deterministic lateral displacement. [Séparation des parasites du sang humain au moyen d'un déplacement latéral déterministique.] *Lab on a Chip*, **11** (7): 1326-1332.

Division of Solid State Physics, nmC@LU, Université de Lund, PO Box 118, S-221 00 Lund, Suède. [jonas.tegenfeldt@ftf.lth.se].

Nous présentons l'utilisation d'une technique microfluidique simple pour séparer des parasites vivants du sang humain. Les trypanosomatidés parasitaires causent une gamme de maladies humaines et animales. Les trypanosomes africains, responsables de la trypanosomose humaine africaine (maladie du sommeil), vivent libres dans le sang et les autres liquides tissulaires. Le diagnostic repose sur leur détection et, à cause de leur nombre souvent faible sur un fond écrasant de globules principalement rouges, il est crucial de séparer les parasites du sang. En modifiant la méthode de déplacement latéral déterministique, confinant les parasites et les globules rouges à des canaux de profondeur optimisée qui accentuent les différences morphologiques, nous avons pu accomplir une séparation, ce qui offre, par conséquent, une voie potentielle au diagnostic.

15701. **Njiru, Z. K., 2011.** Rapid and sensitive detection of human African trypanosomiasis by loop-mediated isothermal amplification combined with a lateral-flow dipstick. [Détection rapide et sensible de la trypanosomose humaine africaine par une amplification isotherme facilitée par l'anneau combinée à une bandelette réactive du flux latéral.] *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*, **69** (2): 205-209.

School of Veterinary Sciences, Université de Queensland, Gatton, QLD 4343, Australie. [z.njiru@uq.edu.au].

Un format combiné d'amplification isotherme facilitée par l'anneau et de bandelette

réactive du flux latéral (LAMP-LFD) a été évalué pour la détection de l'ADN de trypanosome infectant les humains provenant d'échantillons cliniques. Le LAMP-LFD présentait une sensibilité analytique équivalant à 0,01 trypanosomes/mL, un niveau identique à l'utilisation de l'électrophorèse sur gel et de la teinture SYBR Green I. Le LAMP-LFD présentait une spécificité supérieure au SYBR Green I lorsqu'un surnageant préparé à partir d'échantillons biologiques humains traités par inactivation thermique était utilisé comme modèle. Ces résultats indiquent que l'utilisation d'intercalants d'ADN non spécifiques peut produire de faux positifs lors que des modèles partiellement traités sont utilisés. Le format LAMP-LFD présenté ici est simple, rapide et a une utilisation potentielle future dans le diagnostic de la maladie du sommeil.

15702. **Njiru, Z. K., Traub, R., Ouma, J. O., Enyaru, J. C. et Matovu, E., 2011.** Detection of Group 1 *Trypanosoma brucei gambiense* by loop-mediated isothermal amplification. [Détection de *T. b gambiense* de groupe 1 par une amplification isotherme facilitée par l'anneau.] *Journal of Clinical Microbiology*, **49** (4): 1530-1536.

School of Veterinary Sciences, Université de Queensland, Gatton, QLD 4343, Australie. [z.njiru@uq.edu.au].

*Trypanosoma brucei gambiense* de groupe 1 est le principal agent causant la trypanosomose humaine africaine (THA) *gambiense*. Un diagnostic exact de la THA *gambiense* est toujours entravé par une absence de méthodes de diagnostic précises, une faible parasitémie fluctuante et des services généralement médiocres dans les zones d'endémicité. Dans la présente étude, nous avons conçu un test rapide d'amplification isotherme facilité par l'anneau (LAMP) pour *T. b. gambiense* basé sur l'extrémité 3' du gène de la glycoprotéine spécifique à *T. b. gambiense* (TgsGP). Le test est spécifique et amplifie l'ADN d'isolats de *T. b. gambiense* et des échantillons cliniques à 62 °C au bout de 40 minutes au moyen d'un bain-marie normal. La sensibilité analytique de la LAMP de TgsGP était équivalente à 10 trypanosomes/ml avec de l'ADN purifié et à environ 1 trypanosome/ml avec un surnageant préparé à partir de sang traité par inactivation thermique alors que celle des tests d'ACP classiques allait de 10 à 10<sup>3</sup> trypanosomes/ml. Il y avait une concordance de 100 pour cent dans la détection du produit de la LAMP par électrophorèse sur gel en temps réel et la teinture SYBR green I intercalant l'ADN. Les amplicons de la LAMP étaient confirmés sans équivoque par le biais du séquençage et de l'analyse des courbes de fusion. L'essai était capable d'amplifier l'ADN du parasite à partir du liquide céphalorachidien endogène et du supernageant centrifugé deux fois, préparé à partir de la couche leucocytaire et d'un aspirat de moëlle osseuse traité par inactivation thermique. La robustesse, la sensibilité supérieure et la capacité à inspecter les résultats visuellement grâce au changement de couleur indiquent le potentiel de la LAMP de TgsGP en tant que test futur au point de service.

15703. **Ramirez-Iglesias, J. R., Eleizalde, M. C., Gomez-Pineros, E. et Mendoza, M., 2011.** *Trypanosoma evansi*: a comparative study of four diagnostic techniques for trypanosomosis using rabbit as an experimental model. [*T. evansi*: une étude comparative de quatre techniques de diagnostic de la trypanosomose utilisant le lapin comme modèle expérimental.] *Experimental Parasitology*, **128** (1): 91-96.

Universidad Nacional Experimental Simon Rodriguez, Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos, Centro de Estudios Biomedicos y Veterinarios, Caracas, Venezuela. [memendoza@cantv.net].

L'objectif de la présente étude était de comparer deux techniques parasitologiques de

diagnostic telles que la technique de centrifugation du microhématocrite et l'examen microscopique direct avec une méthode sérologique (ELISAi) et une procédure moléculaire (ACP) chez des lapins infectés expérimentalement avec *Trypanosoma evansi*, afin de déterminer leur sensibilité tout au long de l'évolution de la maladie. Les méthodes parasitologiques n'étaient pas capables de détecter la présence du parasite au cours des phases de faible parasitémie, de la période prépatente et de la phase chronique. Par contre, l'ACP détectait *T. evansi* au cours de la phase de prépatence et de la phase chronique lorsque l'on accroissait la quantité d'ADN de 100 à 300ng. Une détection de 100 pour cent a été observée avec l'ELISAi uniquement au cours du stade chronique de la maladie. Au cours de la phase aiguë, tous les échantillons ont été diagnostiqués positivement en utilisant soit la technique de centrifugation du microhématocrite ou l'ACP alors que peu d'échantillons étaient diagnostiqués avec un examen microscopique direct. Les échantillons obtenus à partir du 15<sup>e</sup> jour après l'infection étaient également détectés par une ELISAi. Le taux de diagnostic le plus élevé durant l'évolution de la maladie a été obtenu par la technique d'ACP (93,8 pour cent), suivi par l'ELISAi (71,1 pour cent), la technique de centrifugation du microhématocrite (59 pour cent) et l'examen microscopique direct (13,6 pour cent). Nous recommandons donc l'utilisation de l'ACP dans les études épidémiologiques afin de mettre en œuvre les plans de lutte sanitaire visant à améliorer la productivité du bétail dans le pays.

#### (b) PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

[Voir également 34 : 15766, 15767, 15772]

15704. **Akhood, B. A., Slatia, P. S., Sharma, P., Gupta, S. K. et Verma, V., 2011.** *In silico* identification of novel protective VSG antigens expressed by *Trypanosoma brucei* and an effort for designing a highly immunogenic DNA vaccine using IL-12 as adjuvant. [Identification *in silico* de nouveaux antigènes de glycoprotéine variable de surface protecteurs exprimés par *T. brucei* et un effort pour concevoir un vaccin d'ADN très immunogène utilisant IL-12 comme adjuvant.] *Microbial Pathogenesis*, **51** (1-2): 77-87.

Centre of Bioinformatics, School of Biotechnology, Université Shri Mata Vaishno Devi (SMVD), Jammu, J&K 182320, Inde.

La trypanosomose africaine continue à être un problème de santé majeure avec davantage d'adultes décédant à cause de cette maladie dans le monde entier. Comme la diversité de la séquence de *Trypanosoma brucei* est extrême, les glycoprotéines variables de surface ayant une identité de 15 à 25 pour cent avec la plupart des autres glycoprotéines variables de surface, elle présente une diversité énorme d'adaptations et de spécificités aux hôtes. La nécessité d'un meilleur vaccin est donc devenue une priorité internationale. Les épitopes fortement conservés et spécifiques agissant à la fois en tant qu'épitopes des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et CD4<sup>+</sup> (FLINKKPAL et FTALCTLAA) ont été prédits à partir d'un grand groupe de glycoprotéines variables de surface de *T. brucei*. En outre, certains autres épitopes potentiels ayant une affinité très élevée pour les molécules MHC I et II ont également été déterminés tout en prenant en considération le système HLA le plus courant dans la population générale qui représente les principales ethnicités. Les candidats vaccins s'avéraient efficaces même pour les populations non africaines tel que prédit par une analyse de couverture des populations. Par conséquent, les voyageurs servant de moyen de propagation de l'infection peuvent probablement être aussi traités avec succès après l'injection d'un vaccin à épitopes multiples de ce type. En exploitant les approches d'immunoinformatique, nous avons conçu un vaccin potentiel en utilisant la séquence épitopique de consensus de 388 protéines de

glycoprotéines variables de surface de *T. brucei* et effectué un clonage *in silico* de la séquence d'ADN antigénique à épitopes multiples dans le vecteur pBI-CMV1. En outre, diverses techniques telles que l'adaptation des codons, l'optimisation de CpG, la suppression d'épitopes se reconnaissant, l'utilisation d'adjuvant et la co-injection avec des plasmides exprimant les molécules stimulant le système immunitaire ont été appliquées pour améliorer l'immunogénéicité du vaccin proposé *in silico*.

15705. **Amrouni, D., Meiller, A., Gautier-Sauvigne, S., Piraud, M., Bouteille, B., Vincendeau, P., Buguet, A. et Cespuglio, R., 2011.** Cerebral changes occurring in arginase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) in a rat model of sleeping sickness. [Modifications cérébrales se produisant dans l'arginase et la diméthylarginine diméthylaminohydrolase (DDAH) dans un modèle de maladie du sommeil chez le rat.] *PLoS One*, **6** (3): e16891.

Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine, EA 4170 et Plateau NeuroChem, Lyon, France. [cespuglio@univ-lyon1.fr].

L'implication de l'oxyde nitrique (NO) dans la pathophysiologie de la trypanosomose humaine africaine (THA) a été analysée dans un modèle animal de THA (un rat infecté à *Trypanosoma brucei brucei*). Avec ce modèle, il avait auparavant été rapporté que les trypanosomes étaient capables de limiter les propriétés trypanocides du NO en diminuant sa concentration dans le sang. Il a également été observé que la concentration de NO dans le cerveau, contrairement à celle dans le sang, s'accroît tout au long du processus de l'infection. La présente approche analyse les troubles du cerveau se produisant dans les régulations exercées par l'arginase et N(G), N(G)-diméthylarginine diméthylaminohydrolase (DDAH) sur les synthèses de NO (NOS). A cet égard : (i) les activités enzymatiques cérébrales, l'ARNm et l'expression des protéines de l'arginase et de la DDAH ont été déterminés; (ii) la répartition immunohistochimique et les paramètres morphométriques des cellules exprimant les isoformes DDAH-1 et DDAH-2 ont été examinés au sein du diencéphale; (iii) les profils des acides aminés relatifs aux voies de NOS/arginase/DDAH ont été établis. Les activités de l'arginase et de DDAH ainsi que les expressions d'ARNm (RT-ACP) et des protéines (transfert de type western) ont été déterminées dans des structures diencéphaliques du cerveau de rats sains ou infectés à des jours variés après l'infection (J5, J10, J16, J22). Alors que l'activité de l'arginase restait constante, celle de la DDAH s'accroissait le J10 (+65 pour cent) et le J16 (+51 pour cent) en accord avec les données du transfert de type western et sur les acides aminés (chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse en tandem). Seule l'isoforme DDAH-2 paraissait être régulée à la hausse au niveau transcriptionnel tout au long du processus de l'infection. Une coloration immunohistochimique a révélé en outre que DDAH-1 et DDAH-2 sont contenues dans les interneurones et les neurones, respectivement. Dans le cerveau des animaux infectés, l'absence de modification observée au niveau de l'activité de l'arginase indique que la production de polyamine n'est pas accrue. Les accroissements dans l'isoforme DDAH-2 peuvent contribuer à la surproduction de NO. Ces modifications sont en désaccord avec celles signalées dans la périphérie. Dans l'ensemble, les processus mentionnés ci-dessus peuvent assurer une protection supplémentaire contre la pénétration des trypanosomes dans le cerveau, c'est-à-dire le maintien de la pression trypanocide de NO et la limitation de la production de polyamine nécessaire à la croissance des trypanosomes.

15706. **As, D. A. S., Belle, L. P., Bitencourt, P. E., Souza, V. C., Costa, M. M., Oliveira, C. B., Jaques, J. A., Leal, D. B., Moretto, M. B., Mazzanti, C. M., Lopes, S. T. et Monteiro, S. G., 2011.** Activity of the enzyme adenosine deaminase in serum,

erythrocytes and lymphocytes of rats infected with *Trypanosoma evansi*. [Activité de l'enzyme adénosine désaminase dans le sérum, les érythrocytes et les lymphocytes de rats infectés avec *T. evansi*.] *Parasitology*, **138**: 201-208.

Department of Microbiology and Parasitology, Universidade Federal de Santa Maria, Brésil. [aleksandro\_ss@yahoo.com.br].

Dans les infections à *Trypanosoma evansi*, des modifications de l'hémogramme sont fréquemment observées et l'enzyme adénosine désaminase (ADA) joue un rôle important dans la production et la différenciation des cellules sanguines. Par conséquent, l'objectif de la présente étude était d'évaluer l'activité de l'ADA dans le sérum, les érythrocytes et les lymphocytes de rats infectés avec *T. evansi* par rapport à celle chez des rats non infectés. Trente rats adultes ont été utilisés et répartis en trois groupes uniformes. Les animaux des groupes A et B ont été infectés par voie intrapéritonéale avec  $2 \times 10^6$  trypanostigotes/rat. Les rats du groupe C (groupe témoin) n'étaient pas infectés. Des prélèvements sanguins ont été effectués le 4<sup>e</sup> jour et le 20<sup>e</sup> jour après l'infection afin d'obtenir des stades aigus et chroniques de la maladie. Le sang a été utilisé pour évaluer l'activité de l'ADA. Dans le sang, un hématoците réduit et des lymphocytes accrus étaient corrélés à une activité de l'ADA dans les érythrocytes et les lymphocytes. Nous avons observé une réduction de l'activité de l'ADA dans le sérum et les érythrocytes chez les rats infectés avec *T. evansi* par rapport aux rats non infectés ( $p < 0,05$ ). L'activité de l'ADA dans les lymphocytes était réduite après 4 jours lorsque la parasitémie était élevée et s'accroissait après 20 jours, lorsque le nombre de parasites circulant était faible. Pour conclure, nos résultats ont indiqué que l'activité de l'ADA était modifiée dans le sérum, les lymphocytes et les érythrocytes des rats, simultanément avec les paramètres hématologiques, dans une infection expérimentale par *T. evansi*.

15707. **Boulangé, A. F., Khamadi, S. A., Pillay, D., Coetzer, T. H. et Authie, E.,** 2010. Production of congopain, the major cysteine protease of *Trypanosoma (Nannomonas) congolense*, in *Pichia pastoris* reveals unexpected dimerization at physiological pH. [La production de congopaine, la principale protéase de cystéine de *T. (Nannomonas) congolense* chez *Pichia pastoris* révèle une dimérisation inattendue à un pH physiologique.] *Protein Expression & Purification*, **75** (1): 95-103.

UMR 17 IRD-CIRAD Trypanosomes, Campus International de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France. [boulangé@cirad.fr, abk32a@gmail.com].

La trypanosomose animale africaine (nagana) est sans doute la maladie parasitaire la plus importante affectant le bétail en Afrique sub-saharienne. Puisqu'aucune des mesures de lutte existantes n'est complètement satisfaisante, le développement d'un vaccin est en train d'être recherché activement. Toutefois, à cause de la variation antigénique, la recherche d'un vaccin conventionnel s'est avérée difficile. Par conséquent, nous avons cherché une approche alternative au vaccin contre la maladie, basée sur la congopaine, une protéase de cystéine de *Trypanosoma congolense*, qui s'est avérée avoir des effets pathogènes *in vivo*. La congopaine a été initialement exprimée sous forme de protéine recombinante dans des systèmes d'expression de bactéries et de baculovirus mais le repliement et le rendement obtenus se sont avérés inadéquats. Par conséquent, d'autres systèmes d'expression ont été étudiés, parmi lesquels *Pichia pastoris* s'est avéré le plus approprié. Nous rapportons ici l'expression de congopaine de pleine longueur et tronquée dans le domaine du C-terminal dans la levure méthylothrophique *P. pastoris*. Des différences de rendement ont été observées entre les protéines de pleine longueur et les protéines tronquées, les protéines de pleine longueur produisant de 2 à 4 mg de protéines/L de culture, alors que la forme tronquée produisait 20 à



30 mg/L. La protéase était produite sous forme de proenzyme mais était l'objet d'une activation spontanée lorsqu'elle était acidifiée (pH <5). Pour examiner si cette activation était due à une autolyse, nous avons produit un mutant inactif (site actif Cys-->Ala) par une mutagenèse dirigée sur le site. La forme mutante était produite à un rythme beaucoup plus rapide, pouvant atteindre 100mg/L de culture, sous forme de proenzyme. Elle ne subissait pas de clivage spontané du propeptide lorsqu'elle était soumise à un pH acide, ce qui suggère un processus autocatalytique d'activation pour la congopaine. Ces protéines recombinantes présentaient une caractéristique très inhabituelle pour des protéinases de type cathepsine L, c'est-à-dire une dimérisation complète à un pH >6, et une monomérisation réversible à un pH acide <5. Cet attribut est très important dans le contexte d'un vaccin contre la maladie, étant donné que les épitopes reconnus par le sérum de bovins trypanotolérants infectés par des trypanosomes apparaissent spécifiques aux dimères.

15708. **Horn, D. et McCulloch, R., 2010.** Molecular mechanisms underlying the control of antigenic variation in African trypanosomes. [Mécanismes moléculaires sous-jacents au contrôle de la variation antigénique chez les trypanosomes africains.] *Current Opinion on Microbiology*, **13** (6): 700-705.

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

Les trypanosomes africains échappent à la réponse immunitaire de l'hôte en changeant leur revêtement protecteur dense de glycoprotéine variable de surface (VSG). Chaque cellule exprime seulement un gène de la VSG à la fois à partir d'un site d'expression télomérique. L'ère pré-génomique a vu l'identification d'une gamme de voies impliquant la recombinaison de la VSG dans le contexte d'une transcription mono-télomérique de la VSG. Une caractéristique importante du début de l'ère post-génomique est la description des mécanismes moléculaires impliqués dans ces processus. Nous décrivons les facteurs et les séquences récemment liés à une transcription mutuellement exclusive et à la recombinaison de la VSG et la façon dont ceux-ci agissent pour contrôler le mécanisme clé pour la virulence de la variation antigénique.

15709. **Jia, Y., Zhao, X., Zou, J. et Suo, X., 2011.** *Trypanosoma evansi*: identification and characterization of a variant surface glycoprotein lacking cysteine residues in its C-terminal domain. [*T. evansi*: identification et caractérisation d'une glycoprotéine variable de surface dépourvue de résidus de cystéine dans son domaine C-terminal.] *Experimental Parasitology*, **127** (1): 100-106.

Parasitology Laboratory, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, Chine. [suoxun@cau.edu.cn].

Les trypanosomes africains sont des parasites unicellulaires flagellés qui prolifèrent de façon extracellulaire dans la circulation du sang et les espaces tissulaires de l'hôte mammifère. Ils échappent aux lyses facilitées par les anticorps de l'hôte en changeant leur glycoprotéine variable de surface (VSG) de façon séquentielle. La VSG revêt l'ensemble du corps du parasite de façon dense et sert de barrière physique. Chez *Trypanosoma brucei* et les espèces étroitement apparentés *Trypanosoma evansi* et *Trypanosoma equiperdum*, chaque polypeptide de la VSG peut être divisé en domaines N-terminal et C-terminal, sur la base de la répartition de cystéine et de l'homologie de la séquence. Le domaine N-terminal, base de la variation antigénique, est hypervariable et contient tous les épitopes exposés ; le domaine C-terminal est relativement conservé et un jeu complet de quatre ou huit cystéines a

généralement été observé. Nous avons cloné deux gènes provenant de deux variantes distinctes de *T. evansi*, au moyen d'une RT-ACP avec des amorces spécifiques à la VSG. Un gène contenait un domaine N-terminal de VSG de type A suivi par un domaine C-terminal dépourvu de résidus de cystéine. Pour confirmer que ce gène est exprimé en tant que VSG fonctionnelle, l'expression et la localisation du produit de gène correspondant ont été caractérisées au moyen d'un transfert de western et d'une coloration immunofluorescente des trypanosomes vivants. L'analyse de l'expression a indiqué que cette protéine était fortement exprimée, spécifique à la variante et que sa localisation à la surface des cellules était omniprésente. Tous ces résultats ont indiqué qu'elle était exprimée en tant que VSG fonctionnelle. Nos conclusions ont montré que les résidus de cystéine dans le domaine C-terminal de la VSG n'étaient pas essentiels ; le domaine C-terminal conservé généralement dans les VSG de type *T. brucei* évoluerait peut-être pour réguler l'expression de la VSG.

15710. **Johanson, C., Stopa, E., McMillan, P., Roth, D., Funk, J. et Krinke, G., 2011.** The distributional nexus of choroid plexus to cerebrospinal fluid, ependyma and brain: toxicologic/pathologic phenomena, periventricular destabilization, and lesion spread. [La voie de répartition du plexus choroïde au liquide céphalorachidien, à l'épendyme et au cerveau : phénomènes toxicologiques/pathologiques, destabilisation périventriculaire et propagation des lésions.] *Toxicologic Pathology*, **39** (1): 186-212.

Université Brown, Providence, RI 02903, E-U.  
[Conrad\_Johanson@Brown.edu].

Les cellules épithéliales du plexus choroïde (PC), de l'épendyme et des organes circumventriculaires (CVO) qui contiennent les transporteurs homéostatiques facilitant la sécrétion/réabsorption bordent le liquide céphalorachidien. La voie de répartition de PC-LCR-épendyme-cerveau fournit des peptides, des hormones et des micronutrients aux régions périventriculaires. Dans une maladie/toxicité, cette voie devient un canal pour les agents infectieux et xénobiotiques. Le trypanosome causant la maladie du sommeil (un protozoaire) perturbe le PC et le LCR-cerveau en aval. La pipéramide est un produit anti-trypanosomien mais elle déforme l'ultrastructure épithéliale du PC en engendrant des vacuoles hydropiques; cela reflète une phospholipidose et un métabolisme lysosomal altéré. Une hypertrophie du PC par vacuolation peut obstruer le flux de LCR. Des produits toxiques utilisés comme outils définissent les lésions aux compartiments choroïdes : la cyclophosphamide (système circulatoire), la méthylcellulose (interstice) et la piperazine (épithélium). Le PC perturbé du point de vue structurel permet aux solutés de pénétrer dans les ventricules. Les pathogènes et les xénobiotiques transportés par le LCR peuvent traverser l'épendyme pour affecter les niches neurogéniques des cellules souches. L'amoscantate, un anti-helminthique, lèse considérablement l'épendyme de rongeurs. Les régions de l'épendyme/cerveau proches du PC sont vulnérables aux substances toxiques transportées par le LCR; ce facteur de proximité lie l'effondrement régional de la barrière à la pathologie périventriculaire voisine. Diverses maladies (ex : la maladie du sommeil africaine, la sclérose en plaques) ont leurs racines dans des loci choroïdes, circumventriculaires ou périvasculaires. La toxicocinétique nous renseigne sur la répartition des pathogènes, des agents anti-parasitaires et des autoanticorps le long de la voie du LCR. Les organes circumventriculaires sont sensibles aux substances toxiques/pathogènes transportées par le plasma. Contrer les attaques physico-chimiques et pathogènes aux cellules bordant le ventricule et facilitant l'homéostasie maintient la santé du cerveau et l'équilibre du LCR.

15711. **Lanca, A. S., de Sousa, K. P., Atouguia, J., Prazeres, D. M., Monteiro, G. A. et Silva, M. S., 2011.** *Trypanosoma brucei*: immunisation with plasmid DNA encoding

invariant surface glycoprotein gene is able to induce partial protection in experimental African trypanosomiasis. [*T. brucei* : une immunisation avec de l'ADN plasmidique codant le gène de glycoprotéine invariable de surface est capable d'induire une protection partielle dans une trypanosomose africaine expérimentale.] *Experimental Parasitology*, **127** (1): 18-24.

Unidade de Ensino e Investigacao de Clinica das Doencas Tropicais, Centro de Malaria e Outras Doencas Tropicais, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Portugal. [mssilva@ihmt.unl.pt].

*Trypanosoma brucei* est l'agent étiologique responsable de la trypanosomose africaine, une pathologie infectieuse qui représente un grave problème de santé publique et des pertes économiques en Afrique sub-saharienne. Comme c'est une des maladies négligées les plus importantes, peu de ressources ont été disponibles pour le développement de vaccins ou de nouveaux médicaments malgré le fait que les produits thérapeutiques actuels présentent peu d'efficacité et une toxicité élevée. Par conséquent, il est important d'accroître les traitements efficaces et les stratégies préventives contre la trypanosomose africaine. Dans le présent travail, nous utilisons le modèle de vaccin par ADN pour évaluer l'efficacité de l'immunisation chez des souris exposées à *Trypanosoma brucei brucei*. Nous démontrons que des souris Balb/C immunisées par voie intramusculaire avec une seule dose d'un plasmide d'ADN codant une glycoprotéine invariable de surface spécifique au stade sanguin sont partiellement protégées contre une dose létale de *T. b. brucei*. Il est intéressant de noter que les animaux survivants présentent des niveaux élevés d'anticorps IgG<sub>2a</sub> aux trypanosomes, ce qui suggère que le profil de réponse des cellules Th1 semble important pour les mécanismes induits de protection immunitaire.

15712. **MacGregor, P. et Matthews, K. R., 2010.** New discoveries in the transmission biology of sleeping sickness parasites: applying the basics. [Nouvelles découvertes dans la biologie de la transmission des parasites causant la maladie du sommeil : appliquer les principes fondamentaux.] *Journal of Molecular Medicine*, **88** (9): 865-871.

Centre for Immunity, Infection and Evolution, Institute of Immunology and Infection Research, School of Biological Sciences, Université d'Édimbourg, Kings Buildings, West Mains Road, Édimbourg, EH9 3JT, R-U. [keith.matthews@ed.ac.uk].

Le parasite de la maladie du sommeil *Trypanosoma brucei* doit se différencier pour répondre aux environnements changeants qu'il rencontre au cours de son cycle biologique complexe. Une forme de son développement, le stade trapu sanguin, joue un rôle important dans la dynamique de l'infection et dans la transmission du parasite. Des progrès récents ont fait la lumière sur les mécanismes moléculaires par lesquels ces formes trapues se différencient lorsqu'elles sont transmises de l'hôte mammifère à l'insecte vecteur de la maladie du sommeil, les glossines. Ces progrès moléculaires fournissent maintenant des outils expérimentaux améliorés pour l'étude de la formation et de la fonction des formes trapues au sein de la circulation sanguine des mammifères. Ils offrent également de nouvelles voies vers une thérapie par le biais de criblage à haut débit pour trouver des agents qui accélèrent le développement du parasite. Nous discuterons ici des progrès récents accomplis et des perspectives existantes pour une recherche future.

15713. **Macgregor, P., Savill, N. J., Hall, D. et Matthews, K. R., 2011.** Transmission stages

dominate trypanosome within-host dynamics during chronic infections. [Les stades de transmission dominant la dynamique des trypanosomes au sein de l'hôte pendant les infections chroniques.] *Cell Host & Microbe*, **9** (4): 310-318.

Centre for Immunity, Infection, and Evolution, Institute for Immunology and Infection Research, School of Biological Sciences, Université d'Édimbourg, King's Buildings, West Mains Road, Édimbourg EH9 3JT, R-U. [keith.matthews@ed.ac.uk].

La maladie du sommeil est caractérisée par des vagues du parasite extracellulaire *Trypanosoma brucei* dans le sang de l'hôte, les infections continuant pendant des mois ou des années jusqu'à la mort inévitable de l'hôte. Ces vagues reflètent le conflit dynamique entre la dominance d'une succession de variantes antigéniques du parasite et leur contrôle par le système immunitaire de l'hôte. Bien qu'un facteur contribuant à cette dynamique soit la différenciation dépendant de la densité des «formes minces» proliférantes en «formes trapues» transmissibles, une absence de marqueurs distinguant les formes trapues a empêché le paramétrage précis de cet élément. Nous exploitons ici le marqueur PADI spécifique à la forme trapue, qui définit fonctionnellement la compétence de transmission, pour surveiller quantitativement la formation des formes trapues au cours des infections chroniques. Cela permet une reconstruction des événements temporels au début de l'infection. Une modélisation mathématique de ces données décrit les paramètres contrôlant la dynamique du trypanosome au sein de l'hôte et fournit un appui solide à un mécanisme de détection du quorum. Nos données révèlent la dominance des stades de transmission au cours de l'infection, dont une des conséquences est l'utilisation austère du répertoire d'antigènes du parasite.

15714. **Magez, S. et Caljon, G., 2011.** Mouse models for pathogenic African trypanosomes: unravelling the immunology of host-parasite-vector interactions. [Modèles murins pour les trypanosomes africains pathogènes : élucider l'immunologie des interactions hôte-parasite-vecteur.] *Parasite Immunology*, **33**(8): 423-429.

Département des interactions moléculaires et cellulaires, Laboratoire d'immunologie cellulaire et moléculaire, Université libre de Bruxelles, Pleinlaan 2, B-1050 Bruxelles, Belgique; Département de Santé animale, Unité de Protozoologie vétérinaire, Institut de Médecine tropicale, Nationalestraat 155, B-2000 Anvers, Belgique. [stemagez@vub.ac.be].

La trypanosomose africaine est une maladie parasitaire qui affecte une variété de mammifères, y compris les humains, sur le continent d'Afrique sub-saharienne. Afin de comprendre les paramètres divers qui régissent les interactions hôte-parasite-vecteur, des modèles murins de la maladie se sont avérés être une pierre angulaire. Malgré le fait que la plupart des trypanosomes ne peuvent pas être considérés être des pathogènes naturels pour les rongeurs, les infections expérimentales chez les souris ont fait la lumière sur la biologie générale de ces parasites et leur interaction avec le système immunitaire des mammifères ainsi que leur dérobade à celui-ci. Différents aspects, y compris l'inflammation, l'échec d'un vaccin, la variation antigénique, la résistance/sensibilité au sérum humain normal et l'influence de composés trypanocides sur la transmission des parasites ont tous été abordés au moyen de modèles murins. Plus récemment, l'introduction de diverses souches de souris «knock-out» a permis d'analyser l'implication des diverses cytokines, en particulier le facteur de nécrose tumorale, l'interféron gamma et IL-10, dans la régulation de la parasitémie et l'induction des conditions pathologiques au cours de l'infection.

15715. **Nganga, J. K., Soller, M. et Iraqi, F. A., 2010.** High resolution mapping of trypanosomosis resistance loci Tir2 and Tir3 using F12 advanced intercross lines with major locus Tir1 fixed for the susceptible allele. [Cartographie haute résolution des locus Tir2 et Tir3 de résistance à la trypanosomose utilisant des lignées F12 d'intercroisement avancé avec le locus majeur Tir1 fixé pour l'allèle sensible.] *BMC Genomics*, **11**: 394.

International Livestock Research Institute, PO Box 30709, Nairobi, Kenya.  
[fuadi@post.tau.ac.il].

La trypanosomose est la maladie la plus importante du point de vue économique qui limite la productivité du bétail en Afrique qui soit causée par une maladie. Un certain nombre de races bovines trypanotolérantes existe en Afrique de l'Ouest et l'identification des gènes conférant la trypanotolérance pourrait conduire à des moyens efficaces d'effectuer une sélection génétique pour la trypanotolérance. Dans ce contexte, une cartographie haute résolution dans des modèles murins est une approche prometteuse pour identifier les gènes associés à la trypanotolérance. Dans des études précédentes, utilisant des populations de souris F2 C57BL/6J x A/J et C57BL/6J x BALB/cJ, les locus à caractère quantitatif de la trypanotolérance ont été cartographiés au sein de vastes intervalles génomiques de 20 à 40 cM pour les chromosomes MMU17, 5 et 1, appelés Tir1, Tir2 et Tir3, respectivement. Par la suite, en utilisant des lignées d'intercroisement avancé (AIL) F6 C57BL/6J x A/J et C57BL/6J x BALB/cJ, Tir1 a été cartographié finement à un intervalle de confiance de moins d'1 cM, alors que Tir2 et Tir3 étaient cartographiés à un intervalle de 5 à 12 cM. Tir1 représente le principal locus à caractère quantitatif de la trypanotolérance. Afin d'améliorer les résolutions de la mise en carte de Tir2 et Tir3, une population F12 d'intercroisement avancé C57BL/6J x A/J fixée pour les allèles sensibles au locus à caractère quantitatif Tir1 a été générée. Une population F12 d'intercroisement avancé C57BL/6J x A/J, fixée pour les allèles résistants au locus à caractère quantitatif Tir1 a également été générée pour fournir une estimation supplémentaire de l'effet du gène Tir1. Les populations AIL homozygotes pour les allèles Tir1 résistants et sensibles et les témoins parents ont été exposés à *T. congolense* et ont fait l'objet d'un suivi de la durée de survie pendant 180 jours. Les souris présentant les deux extrêmes de survie de la population F12 AIL fixée pour les allèles sensibles à Tir1 ont été génotypées avec un groupe dense de marqueurs microsatellites couvrant les régions génomiques de Tir2 et de Tir3 et une cartographie des locus à caractère quantitatif a été effectuée. Tir2 a été cartographié finement à un IC de moins d'1 cM alors que Tir3 était cartographié à trois intervalles appelés Tir3a, Tir3b et Tir3c avec des intervalles de confiance de 95 pour cent de 6 ; 7,2 et 2,2 cM, respectivement. Pour conclure, les régions cartographiées des locus à caractère quantitatif comprennent des gènes qui sont essentiels à la réponse immunitaire innée et qui peuvent être des gènes candidats potentiels pour le locus à caractère quantitatif sous-jacent.

15716. **Ngotho, M., Kagira, J. M., Kariuki, C., Maina, N., Thuita, J. K., Mwangangi, D. M., Farah, I. O. et Hau, J., 2011.** Influence of trypanocidal therapy on the haematology of vervet monkeys experimentally infected with *Trypanosoma brucei rhodesiense*. [Influence de la thérapie trypanocide sur l'hématologie de singes vervets infectés expérimentalement avec *T. b. rhodesiense*.] *Acta Tropica*, **119** (1): 14-18.

Institute of Primate Research, P. O. Box 24481 - 00502, Nairobi, Kenya; KARI - Trypanosomiasis Research Centre (KARI-TRC), P. O. Box 362, Kikuyu, Kenya; Department of Experimental Medicine, Université de Copenhague et

University Hospital, 3B Blegdamsvej, DK-2200 Copenhague N, Danemark.

L'objectif de la présente étude était de caractériser les changements hématologiques séquentiels chez des singes vervets infectés avec *Trypanosoma brucei rhodesiense* et traités par la suite avec des produits trypanocides, acéturate de diminazène en dose infracurative (AD) et mélarsoprol (MelB) curatif. Quatorze singes vervets, dans une étude de la pathogenèse au cours d'une élimination sérielle, ont été infectés par voie intraveineuse avec  $10^4$  trypanosomes d'un stabilat de *T. b. rhodesiense* KETRI 2537. Ils ont été avec AD 28 jours après l'infection et avec MelB suite à une rechute le 140<sup>e</sup> jour après l'infection. Des échantillons de sang ont été prélevés sur les singes vervets toutes les semaines et une hématologie a été effectuée avec un analyseur hématologique. Tous les singes développaient une maladie associée à une anémie hypochromique macrocytaire caractérisée par une réduction des érythrocytes (RBC), de l'hémoglobine (HB), de l'hématocrite (HCT), du volume globulaire moyen (VGM), de la numération plaquettaire (PLT), et par un accroissement de l'indice de distribution des globules rouges (IDR) et du volume plaquettaire moyen (MPV). La maladie clinique était caractéristique d'une trypanosomose humaine africaine (THA) avec une période pré-patente de trois jours. Le traitement avec AD éliminait les trypanosomes à la fois dans le sang et dans le liquide céphalorachidien (LCR). Les parasites rechutaient d'abord dans le LCR puis dans le sang. Ce traitement normalisait le RBC, l'HCT, la HB, la PLT, le VGM et le MPV atteignant les valeurs d'avant l'infection au bout de deux semaines alors que l'IDR prenait jusqu'à six semaines pour retrouver les niveaux d'avant l'infection après le traitement. La plupart des paramètres ont ensuite été caractérisés par des fluctuations et diminuaient une ou deux semaines après la rechute des trypanosomes dans la circulation hémolymphatique. Suite au traitement avec MelB le 140<sup>e</sup> jour après l'infection, la plupart des valeurs se rétablissaient au bout de deux semaines et se stabilisaient aux niveaux d'avant l'infection au cours de la période de suivi de 223 jours après le traitement. Nous concluons que les traitements avec AD et MelB causent des changements de normalisation similaires dans les profils hématologiques des singes infectés avec *T. b. rhodesiense*, ce qui indique l'efficacité des médicaments. Les changements liés à l'infection au niveau des paramètres hématologiques caractérisent davantage le singe vervet en tant que modèle animal optimal de la THA. Un suivi en série de ces paramètres peut être utilisé en tant que complément dans le diagnostic et le pronostic de l'issue de la maladie dans le modèle du singe vervet.

15717. **Nishimura, K., Nakaya, H., Nakagawa, H., Matsuo, S., Ohnishi, Y. et Yamasaki, S., 2011.** Effect of *Trypanosoma brucei brucei* on erythropoiesis in infected rats. [Effet de *T. brucei* sur une érythropoïèse chez des rats infectés.] *Journal of Parasitology*, **97** (1): 88-93.

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

L'anémie générée par une infection avec des trypanosomes africains est considérée être un symptôme important chez les humains et chez les animaux domestiques. Afin de se remettre d'une anémie, le processus d'érythropoïèse est essentiel. L'érythropoïèse est affectée par l'érythropoïétine (EPO), une hormone érythropoïétique fournissant du fer et des cytokines inflammatoires et proinflammatoires. Toutefois, le rôle de ces facteurs dans l'érythropoïèse au cours d'une infection avec des trypanosomes africains reste peu clair. Dans la présente étude, nous avons analysé comment l'érythropoïèse est modifiée chez des rats anémiques infectés avec *Trypanosoma brucei brucei* (souche interleukine-tat 1.4 [ILS]). Nous

rapportons que l'hématocrite du sang des rats infectés avec ILS était significativement plus faible quatre jours après l'infection, alors que le nombre de réticulocytes, en tant qu'indice de l'érythropoïèse, ne s'accroissait pas. Le niveau d'ARNm d'EPO chez les rats infectés avec ILS ne s'accroissait pas du troisième au sixième jour après l'infection, période durant laquelle l'hématocrite diminuait. Les cellules rénales de rats non infectés cultivées avec la souche de trypanosomes ILS pendant 8 h *in vitro* présentaient des niveaux réduits d'ARNm d'EPO. Le traitement avec l'ILS et le chlorure de cobalt imitaient une hypoxie, qui limitait l'effet du cobalt promouvant la production d'EPO. Les niveaux d'ARN messager du récepteur de bêta-globine et de transferrine, en tant que marqueurs d'une érythropoïèse dans la moelle osseuse, diminuaient également chez les rats infectés avec ILS. Les niveaux d'ARNm d'hepcidine, qui contrôle l'approvisionnement de fer à la moelle dans le foie, étaient accrus chez les rats infectés avec ILS ; toutefois la concentration de fer dans le sérum ne changeait pas. En outre, les niveaux d'ARN de l'interleukine-12, de l'interféron-gamma, du facteur alpha de nécrose tumorale et du facteur inhibiteur de la migration des macrophages dans la rate, facteurs qui ont le potentiel d'empêcher une érythropoïèse dans la moelle osseuse, étaient élevés chez les rats infectés avec ILS. Ces résultats suggèrent qu'une infection avec ILS chez les rats affecte l'érythropoïèse, qui réagit en diminuant la production d'EPO et en limitant sa fonction dans la moelle osseuse.

15718. **Nishi mura, K., Nzakara, H., Naka-gawa, H., Matsu, S., Onistha, Y. et Yama saki, S., 2011.** Differential effects of *Trypanosome Bruce ambiense* and *Trypanosoma brucei brucei* on rat macrophages. [Effets différentiels de *T. b. gambiense* et de *T. b. brucei* sur les macrophages de rats.] *Journal of Parasitology*, **97** (1): 48-54.

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

Les réponses immunitaires des mammifères à une infection à *Trypanosoma brucei* sont importantes pour contrôler la maladie. Chez des rats infectés avec *T. brucei gambiense* (souche Wellcome; WS) ou *T. brucei brucei* (souche interleukine-tat 1.4 [ILS]), un accroissement marqué du nombre de macrophages dans la rate peut être observé. Toutefois, les répercussions fonctionnelles liées à cette expansion ne sont pas connues. Pour aider à élucider la signification fonctionnelle des macrophages dans le contexte d'une infection trypanosomienne, nous avons déterminé les niveaux d'ARNm des gènes associés à un accroissement du nombre de macrophages ou de la fonction des macrophages chez des rats infectés avec WS et ILS et dans des cellules en milieu de culture. En particulier, nous avons mesuré les niveaux d'ARNm pour le facteur stimulant la prolifération des macrophages (M-CSF), le facteur stimulant la prolifération des granulocytes et macrophages (GM-CSF) et le facteur d'inhibition de la migration des macrophages (MIF). La régulation à la hausse des niveaux d'ARNm de GM-CSF et de MIF était robuste par rapport aux changements dans les niveaux de M-CSF chez les rats infectés avec ILS. Au contraire, une régulation à la hausse de M-CSF était plus robuste chez les rats infectés avec WS. L'activité phagocytaire chez les macrophages récoltés dans les rates de rats infectés avec ILS, mais pas dans les rates de rats infectés avec WS, était plus élevée que celle des macrophages de rats non infectés. Ces résultats suggèrent que les macrophages des rats infectés avec WS se changent en un type immunosuppresseur. Toutefois, lorsque WS ou ILS est en coculture avec les macrophages de la rate ou les cellules HS-P, une lignée cellulaire d'origine de macrophages de rats, M-CSF est régulé à la hausse par rapport au GM-CSF et au MIF dans les deux types de cellules. Une anémie se produit chez les rats infectés avec ILS mais pas chez les rats infectés avec WS. Le traitement des macrophages de la rate ou des cellules HS-P en coculture avec ILS et du

chlorure de cobalt, qui imite les effets d'une hypoxie induite par l'anémie, a conduit à une régulation à la baisse des niveaux d'ARNm de M-CSF, à une régulation à la hausse de GM-CSF et de MIF et à un accroissement de l'activité phagocytaire. Toutefois, l'effet du chlorure de cobalt sur les macrophages de la rate et les cellules HS-P en coculture avec WS était limité. Ces résultats suggèrent que l'hypoxie induite par l'anémie chez les rats infectés avec ILS stimule le système immunitaire et active les macrophages.

15719. **Rodgers, J., McCabe, C., Gettinby, G., Bradley, B., Condon, B. et Kennedy, P. G., 2011.** Magnetic resonance imaging to assess blood-brain barrier damage in murine trypanosomiasis. [L'imagerie par résonance magnétique pour évaluer les dégâts à la barrière hématoméningée dans une trypanosomose murine.] *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, **84** (2): 344-350.

Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, Université de Glasgow, Glasgow, R-U.  
[Jean.Rodgers@glasgow.ac.uk].

La capacité des trypanosomes à envahir le cerveau et à induire une réaction inflammatoire est bien reconnue. La présente étude utilise une imagerie par résonance magnétique (IRM) en conjonction avec un modèle murin de trypanosomose au stade d'implication du système nerveux central (SNC) pour étudier ce phénomène au niveau de la barrière hématoméningée. Des souris ont été scannées avant et après l'administration de l'agent de contraste. Des cartes de rehaussement du signal ont été générées et le changement du signal a été calculé en pourcentage. La gravité de la neuroinflammation a également été évaluée. Une analyse statistique des données de changement du signal a révélé un rehaussement du signal significativement plus élevé ( $P = 0,028$ ) chez les souris 28 jours après l'infection (moyenne des moindres carrés = 26,709) par rapport à des animaux non infectés (6,298), ce qui indique la présence d'une altération de la barrière hématoméningée. Des leucocytes étaient trouvés dans les méninges et dans l'espace périvasculaire de certains vaisseaux sanguins chez les souris infectées. La présente étude indique que l'intégrité de la barrière hématoméningée est compromise au cours d'une trypanosomose au stade de l'implication du SNC et que l'altération n'est pas corrélée à une infiltration des cellules inflammatoires.

15720. **Schwede, A., Jones, N., Engstler, M. et Carrington, M., 2011.** The VSG C-terminal domain is inaccessible to antibodies on live trypanosomes. [Le domaine du C-terminal de la VSG est inaccessible aux anticorps chez des trypanosomes vivants.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **175** (2): 201-204.

Department of Biochemistry, Cambridge, R-U. [mc115@cam.ac.uk].

Chez l'hôte mammifère, la surface des cellules de *Trypanosoma brucei* est recouverte d'un revêtement dense d'une seule protéine, la glycoprotéine variable de surface (VSG). On croit que la VSG protège les protéines invariantes de surface des anticorps de l'hôte mais l'information sur la mesure dans laquelle les anticorps peuvent pénétrer dans la monocouche de VSG est limitée. Ici, nous avons sondé le revêtement de surface de la VSG pour déterminer si elle agit ou non en tant que barrière pour lier les anticorps au domaine du C-terminal de VSG proximal à la membrane. La liaison des anticorps à VSG221 ou VSG118 au domaine C-terminal a été comparée aux anticorps reconnaissant des VSG entières analogues. Le domaine C-terminal de la VSG était inaccessible aux anticorps sur des cellules vivantes mais pas sur des cellules fixées. Cela fournit une indication supplémentaire que le revêtement de



VSG agit comme une barrière et protège la cellule des anticorps qui se lieraient sinon à certaines des autres protéines disposées de façon externe.

15721. **Wei, G., Bull, H., Zhou, X. et Tabel, H., 2011.** Intradermal infections of mice by low numbers of African trypanosomes are controlled by innate resistance but enhance susceptibility to reinfection. [Les infections intradermiques des souris par un petit nombre de trypanosomes africains sont contrôlées par la résistance innée mais accroissent la sensibilité à une réinfection.] *Journal of Infectious Diseases*, **203** (3): 418-429.

Department of Veterinary Microbiology, Université de Saskatchewan, Saskatoon, Canada. [henry.tabel@usask.ca].

Des anticorps sont nécessaires pour contrôler les formes sanguines des trypanosomes africains chez les humains et chez les animaux. Ici, nous rapportons que les infections intradermiques par un petit nombre de trypanosomes africains sont contrôlées par la résistance innée mais préparent la réaction immunitaire adaptative à accroître sa sensibilité à une exposition subséquente. Les souris s'avéraient 100 fois plus résistantes à des infections intradermiques par *Trypanosoma congolense* ou *Trypanosoma brucei* qu'à des infections intrapéritonéales. Les souris dépourvues de cellules B et RAG2(-/-) sont aussi résistantes que les souris de type sauvage aux infections intradermiques alors que les souris dépourvues de synthase induisible de l'oxyde nitrique (iNOS)(-/-) et les souris de type sauvage traitées avec un anticorps au facteur alpha de nécrose tumorale (TNF) sont plus sensibles. Nous concluons que des infections intradermiques primaires avec un petit nombre de parasites sont contrôlées par une défense innée facilitée par l'oxyde nitrique induit. Les souris CD1d(-/-) et dépourvues du complexe d'histocompatibilité majeure (MHC) de catégorie II sont plus résistantes que les souris de type sauvage aux infections intradermiques primaires. Des cellules de la rate spécifiques aux trypanosomes, telles qu'indiquées par la production de cytokine, sont préparées dès 24 h après une infection intradermique. Infecter les souris de façon intradermique avec un petit nombre de parasites, ou leur injecter un lysat trypanosomien par voie intradermique, les rend plus sensibles à une exposition intradermique. Nous suggérons que des infections intradermiques avec un petit nombre de trypanosomes ou des injections avec des lysats trypanosomiens préparent le système immunitaire adaptatif à supprimer l'immunité protectrice à une exposition intradermique.

#### (c) CHIMIOTHÉRAPIE

[Voir également **34** : 15795, 15796, 15800, 15817 ]

15722. **Ang, K. K., Ratnam, J., Gut, J., Legac, J., Hansell, E., Mackey, Z. B., Skrzypczynska, K. M., Debnath, A., Engel, J. C., Rosenthal, P. J., McKerrow, J. H., Arkin, M. R. et Renslo, A. R., 2011.** Mining a cathepsin inhibitor library for new antiparasitic drug leads. [Exploiter une banque d'inhibiteurs de cathepsine pour de nouveaux médicaments antiparasitaires têtes de série.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **5** (5): e1023.

The Small Molecule Discovery Center, Université de Californie, San Francisco, Californie, E-U. [michelle.arkin@ucsf.edu].

Le ciblage des protéases de cystéine du parasite avec de petites molécules est en train d'apparaître comme une approche possible pour traiter des maladies parasitaires tropicales

telles que la maladie du sommeil, la maladie de Chagas et le paludisme. L'homologie des protéases de cystéine du parasite aux cathepsines humaines suggère que des inhibiteurs développés à l'origine pour ces dernières peuvent être une source de composés tête de série prometteurs pour les premières. Nous décrivons ici le criblage d'une banque unique d'environ 2 100 inhibiteurs de cathepsine contre cinq protéases de cystéine du parasite que l'on pensait être pertinentes dans les maladies parasitaires tropicales. Les composés actifs contre les enzymes des parasites ont ensuite fait l'objet d'un criblage contre les parasites cultivés *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei brucei* et/ou *Trypanosoma cruzi* et d'une évaluation pour leur cytotoxicité pour les cellules de mammifères. Les produits finals de cet effort incluent l'identification de composés têtes de série, actifs dans la cellule à des concentrations submicromolaires ainsi que l'élucidation des tendances de structure-activité qui peuvent guider des efforts d'optimisation ultérieurs.

15723. **Bahar, M., Deng, Y., Zhu, X., He, S., Pandharkar, T., Drew, M. E., Navarro-Vazquez, A., Anklin, C., Gil, R. R., Duskotch, R. W., Werbovetz, K. A. et Kinghorn, A. D., 2011.** Potent antiprotozoal activity of a novel semi-synthetic berberine derivative. [Activité antiprotozoaire puissante d'un nouveau dérivé semi-synthétique de la berbérine.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21** (9): 2606-2610.

College of Pharmacy, Université de l'État d'Ohio, Columbus, Ohio 43210, E-U. [mtmpjh@gwumc.edu].

Le traitement de maladies telles que la maladie du sommeil africaine et la leishmaniose repose souvent sur des médicaments relativement onéreux ou toxiques et la résistance aux produits chimiothérapeutiques actuels est un problème pour le traitement de ces maladies et du paludisme. Dans la présente étude, un nouvel analogue semi-synthétique de la berbérine, 5,6-dihydro-8,8-diéthyl-13-oxodihydroberbérine chlorure, présentait une activité au niveau nanomolaire contre des modèles *in vitro* de la leishmaniose, du paludisme et de la trypanosomose ainsi qu'une activité dans un modèle de leishmaniose viscérale *in vivo*. Puisque le matériel synthétique de départ, l'hémisulfate de berbérine, est bon marché, des analogues de berbérines substitués à 8,8-dialkyl peuvent conduire à une nouvelle catégorie de composés antiprotozoaires abordables.

15724. **Ding, D., Meng, Q., Gao, G., Zhao, Y., Wang, Q., Nare, B., Jacobs, R., Rock, F., Alley, M. R., Plattner, J. J., Chen, G., Li, D. et Zhou, H., 2011.** Design, synthesis, and structure-activity relationship of *Trypanosoma brucei* leucyl-tRNA synthetase inhibitors as antitrypanosomal agents. [Conception, synthèse et relations de structure-activité d'inhibiteurs de la leucyl-ARNt synthétase de *T. brucei* en tant qu'agents antitrypanosomiens.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **54** (5): 1276-1287.

School of Pharmacy, Université Shanghai Jiao Tong, Shanghai, Chine.

La trypanosomose africaine, causée par le pathogène protozoaire *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*), est une des maladies tropicales les plus négligées qui ont grand besoin de nouveaux médicaments. Nous rapportons la conception et la synthèse d'inhibiteurs de la leucyl-ARNt synthétase de *T. brucei* (TbLeuRS) et leur rapport de structure-activité. Le benzoxaborole a été utilisé en tant que structure centrale et C6 a été modifié pour obtenir une meilleure affinité basée sur les résultats d'amarrage moléculaire qui présentaient un espace de liaison supplémentaire à cette position. En effet, les composés avec des substitutions à C7 présentaient une activité réduite à cause du conflit avec l'hélice I4ae spécifique aux

eucaryotes alors que les substitutions à C6 produisaient une meilleure affinité. Des inhibiteurs de *TbLeuRS* avec une  $CI_{50}$  minimum d'1,6  $\mu M$  ont été découverts et la relation de structure-activité est discutée. Les inhibiteurs les plus puissants de l'enzyme présentaient également une activité excellente d'inhibition de la croissance du parasite *T. brucei*. C'est la première fois que des inhibiteurs de *TbLeuRS* sont signalés et la présente étude suggère que la leucyl-ARNt synthétase (*LeuRS*) pourrait être une cible potentielle pour le développement de médicaments antiparasitaires.

15725. **Eberle, C., Lauber, B. S., Fankhauser, D., Kaiser, M., Brun, R., Krauth-Siegel, R. L. et Diederich, F., 2011.** Improved inhibitors of trypanothione reductase by combination of motifs: synthesis, inhibitory potency, binding mode, and antiprotozoal activities. [Inhibiteurs améliorés de la réductase de trypanothione par une combinaison de motifs : synthèse, puissance inhibitoire, mode de liaison et activités antiprotozoaires.] *ChemMedChem*, **6** (2): 292-301.

Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zurich, Honggerberg, HCI, 8093 Zurich, Suisse.

La réductase de trypanothione est un enzyme essentiel dans le métabolisme d'oxydoréduction basé sur le trypanothione des parasites trypanosomatidés. Ce système est absent chez les humains et offre, par conséquent, une cible prometteuse pour le développement de nouveaux médicaments sélectifs contre la maladie du sommeil africaine et la maladie de Chagas. Au cours des deux dernières décennies, une variété de ligands non peptidiques à petites molécules de l'enzyme parasitaire a été découverte. L'objectif actuel est de déchiffrer le mode de liaison de ces inhibiteurs connus afin d'optimiser leurs structures. Nous avons analysé le mode de liaison des analogues 1-(1-(benzo[b]thiophen-2-yl)cyclohexyl)pipéridine (BTCP) en utilisant des méthodes de modélisation informatique. Cela nous a conduit à conclure que les analogues occupent une région différente du site actif de celle de la catégorie d'inhibiteurs basée sur le sulfure de diaryle. Une combinaison des deux motifs accroissait significativement l'affinité pour l'enzyme par rapport aux composés des parents respectifs. Les éléments conjugués récemment synthétisés présentent des valeurs  $K_{ic}$  minimum pour la réductase de trypanothione pouvant atteindre 0,51 +/- 0,1  $\mu M$  et une sélectivité élevée pour l'enzyme parasitaire par rapport à la réductase de glutathione humaine apparentée (hGR), comme nos études de modélisation moléculaire l'avaient prédit. Des études *in vitro* ont indiqué des valeurs  $CI_{50}$  dans la gamme micromolaire faible à submicromolaire contre *Trypanosoma brucei rhodesiense*, souvent associées à une faible cytotoxicité contre les cellules de mammifères. Il est intéressant de noter que des activités encore plus fortes ont été trouvées contre *Plasmodium falciparum*.

15726. **Farahat, A. A., Paliakov, E., Kumar, A., Barghash, A. E., Goda, F. E., Eisa, H. M., Wenzler, T., Brun, R., Liu, Y., Wilson, W. D. et Boykin, D. W., 2011.** Exploration of larger central ring linkers in furamidine analogues: synthesis and evaluation of their DNA binding, antiparasitic and fluorescence properties. [Exploration d'adaptateurs de plus grande taille de l'anneau central dans les analogues de la furamidine : synthèse et évaluation de leur liaison de l'ADN, propriétés antiparasitaires et de fluorescence.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19** (7): 2156-2167.

Department of Chemistry, Université de l'État de Géorgie, Atlanta, GA 30303, E-U. [dboykin@gsu.edu].

Les effets du remplacement de l'anneau central de furane de la furamidine par de l'indole et du benzimidazole sur leur affinité de liaison de l'ADN, leur activité antiparasitaire et leur fluorescence sont rapportés. Les bis-cyanophénylindoles nécessaires pour fabriquer les amidines correspondantes ont été préparés par des réactions de couplage séquentielles Stille et/ou Suzuki. Les bis-cyanophénylbenzimidazoles ont été obtenus en couplant des 4-cyanobenzaldehydes avec la phénylénédiamine dans laquelle le cyano approprié était remplacé. Les bis-nitriles étaient convertis en diamidines par une réaction avec  $\text{LiN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]$  ou par la méthodologie de Pinner. En particulier, nous avons préparé une nouvelle série de 2,6- et 2,5-diaryl indoles et les benzimidazoles apparentés. Les nouveaux composés se lient dans le sillon mineur de l'ADN dans des séquences de paires de base AT de l'ADN et huit des dix nouveaux analogues présentent des valeurs  $\Delta T_m$  comparables à ou plus élevées que celle de la furamidine. Six des dix composés nouveaux présentent des valeurs  $\text{CI}_{50}$  plus faibles contre *Trypanosoma brucei rhodesiense* et huit des dix composés présentent des valeurs  $\text{CI}_{50}$  plus faibles contre *Plasmodium falciparum* que la furamidine. Quatre des dix composés présentent une plus grande efficacité que la furamidine dans le modèle murin rigoureux STIB900 de *T. b. rhodesiense* pour la trypanosomose africaine. Généralement, les propriétés de fluorescence des nouveaux analogues sont similaires à celles de DAPI.

15727. **Garcia, I., Fall, Y., Gomez, G. et Gonzalez-Diaz, H., 2011.** First computational chemistry multi-target model for anti-Alzheimer, anti-parasitic, anti-fungi, and anti-bacterial activity of GSK-3 inhibitors *in vitro*, *in vivo*, and in different cellular lines. [Premier modèle de chimie computationnelle à cibles multiples pour une activité antiparasitaire, antifongique et antibactérienne des inhibiteurs de GSK-3 *in vitro*, *in vivo* et dans différentes lignées cellulaires.] *Molecular Diversity*, **15** (2): 561-567.

Département de Chimie organique, Université de Vigo, Vigo, Espagne, [iselapintos@yahoo.es].

Dans les travaux décrits ici, nous avons développé le premier modèle de relations quantitatives structure-activité (QSAR) à cibles multiples capable de prédire les résultats de 42 essais expérimentaux différents pour les inhibiteurs de GSK-3 avec des modèles structurels hétérogènes. Les inhibiteurs de GSK-3 $\beta$  sont des candidats intéressants pour développer des composés contre la maladie d'Alzheimer. Les GSK-3 $\beta$  sont également intéressants en tant que composés antiparasitaires actifs contre *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei* et *Leishmania donovani*, les agents causant le paludisme, la trypanosomose africaine et la leishmaniose. La technique MARCH-INSIDE a été utilisée pour calculer rapidement la polarisabilité totale et locale, les coefficients de distribution n-octanol/eau, la réactivité, la surface de van der Waals et les valeurs d'électronégativité pour 4 508 composés actifs/non-actifs ainsi que les valeurs moyennes de ces indices pour les composés actifs dans 42 essais biologiques différents. Les descripteurs moléculaires individuels ainsi que les valeurs moyennes pour chaque test ont été utilisés comme intrants pour une analyse discriminante linéaire. Nous avons découvert une fonction de classification qui, lorsqu'elle est utilisée dans une série de formation, classe correctement 873 des 1 218 cas d'inhibiteurs de GSK-3 (97,4 pour cent) et 2 140 des 2 163 cas de composés non actifs (86,1 pour cent) dans les 42 tests différents. En outre, le modèle classe correctement 285 des 406 inhibiteurs de GSK-3 (96,3 pour cent) et 710 des 721 cas de composés non-actifs (85,4 pour cent) dans des séries de validation externe. Le résultat est important car, pour la première fois, nous pouvons utiliser une équation unique pour prédire les résultats de séries hétérogènes de composés organiques dans 42 essais expérimentaux différents au lieu de développer, de valider et

d'utiliser 42 modèles différents de QSAR. Finalement, un graphique cartésien à double ordonnées des résidus contrevalidés (première ordonnée), des résidus standard (deuxième ordonnée) et des points levier (abscisse) a défini le domaine d'applicabilité du modèle en tant que superficie au carré au sein d'une bande de +/-2 pour les résidus et un niveau levier de h = 0,0044.

15728. **Haanstra, J. R., Kerkhoven, E. J., van Tuijl, A., Blits, M., Wurst, M., van Nuland, R., Albert, M. A., Michels, P. A., Bouwman, J., Clayton, C., Westerhoff, H. V. et Bakker, B. M.**, 2011. A domino effect in drug action: from metabolic assault towards parasite differentiation. [Effet de réaction en chaîne dans l'action des médicaments : d'une agression métabolique sur la voie de la différenciation du parasite.] *Molecular Microbiology*, **79** (1): 94-108.

Department of Molecular Cell Physiology, Faculty of Earth and Life Sciences, Vrije Universiteit Amsterdam, De Boelelaan 1085, NL-1081 HV Amsterdam, Pays-Bas. [B.M.Bakker@med.umcg.nl].

On est de plus en plus conscient que la validation d'une cible chimiothérapeutique devrait impliquer l'analyse des systèmes des réseaux cellulaires. On se rend moins compte que la composition des réseaux peut changer en réponse aux médicaments. Si la réponse est homéostatique (par ex. par le biais de la régulation à la hausse de la protéine cible), elle peut neutraliser l'effet inhibitoire. Dans ce scénario, l'effet sur la croissance et la survie des cellules serait inférieur à celui anticipé sur la base de l'affinité du médicament pour sa cible. La glycolyse est la seule source d'énergie libre pour le parasite létal *Trypanosoma brucei* et est, par conséquent, une voie cible possible pour les médicaments antitrypanosomiens. Le transport de glucose dans la membrane plasmique exerce un contrôle élevé sur la glycolyse du trypanosome et le transporteur est de ce fait une cible chimiothérapeutique prometteuse. Nous montrons ici qu'à des concentrations élevées d'inhibiteurs, l'inhibition du transport du glucose chez le trypanosome cause la mort des cellules. Ce qui est très intéressant, des concentrations sublétales démarrent un effet de réaction en chaîne dans lequel les adaptations du réseau accroissent l'inhibition. Cela se produit par le biais (i) d'un contrôle métabolique exercé par la protéine cible, (ii) de réductions des ARNm codant la protéine cible et les autres protéines dans la même voie et (iii) d'une différenciation partielle des cellules conduisant à une (faible) expression des protéines immunogènes de revêtement du stade procyclique. Nous discutons comment ces réponses «anti-homéostatiques» peuvent collectivement faciliter l'élimination des parasites à une posologie acceptable.

15729. **Helena, K. J., N'Da, D. D., Johansson, C. C., Breytenbach, J. C. et Ashton, M.**, 2010. Effects of oral administration of synthesized delta-amides of eflornithine in the rat. [Effets d'une administration par voie orale de delta-amides synthétisés de l'éflornithine chez le rat.] *Arzneimittelforschung*, **60** (11): 682-688.

Department of Pharmaceutical Chemistry, North-West University, Potchefstroom, Afrique du Sud.

L'objectif de la présente étude était de synthétiser une série de dérivés de delta-amide du médicament antitrypanosomien, l'éflornithine (DMFO, CAS 70052-12-9), afin de déterminer leurs propriétés physicochimiques et d'évaluer s'ils se convertissent en éflornithine *in vivo* et, si cela est le cas, si une exposition systémique plus élevée à l'éflornithine pourrait être obtenue par une absorption intestinale accrue, suggérant la possibilité d'un traitement par voie orale. Les dérivés ont été synthétisés par amidation de l'éflornithine sur son groupe aminé

delta à l'aide de chlorures d'acyle. Les coefficients de distribution ( $\log D$ ,  $\text{pH} = 7,4$ ) s'avéraient être entre  $-0,78 \pm 1,07$  et  $-0,07 \pm 1,08$  alors que la solubilité aqueuse ( $S_w$ ), qui a été déterminée dans une solution dans un tampon phosphate ( $\text{pH} 7,4$ ), allait de  $11,13 \pm 0,32$  à  $28,74 \pm 0,36$  mg/mL. Les composés synthétisés étaient donc pour la plupart plus lipophiles que l'éflornithine elle-même ( $\log D = -0,98 \pm 0,88$ ,  $S_w = 34,96 \pm 0,37$  mg/mL). L'absorption intestinale a été évaluée [par une analyse du plasma après une administration par voie orale de chaque composé à des rats Sprague-Dawley]. Les données biologiques ont révélé que les dérivés soit n'étaient pas absorbés à partir de l'appareil gastro-intestinal, soit qu'ils n'étaient pas métabolisés en éflornithine puisqu'aucun médicament mère n'était détecté dans le plasma.

15730. **Herculano, R. D., Pavinatto, F. J., Caseli, L., D'Silva, C. et Oliveira, O. N., Jr., 2011.** The lipid composition of a cell membrane modulates the interaction of an antiparasitic peptide at the air-water interface. [La composition en lipides d'une membrane cellulaire module l'interaction d'un peptide antiparasitaire à l'interface air-eau.] *Biochimica et Biophysica Acta*, **1808** (7): 1907-1912.

Faculdade de Ciencias e Letras de Assis, Universidade Estadual Paulista, Assis, SP, Brésil.

On pense que la propriété antiparasitaire des peptides est associée à leurs interactions avec la membrane des protozoaires, ce qui exige des recherches sur l'identification de sites membranaires capables d'une liaison peptidique. Dans la présente étude, nous avons examiné l'interaction d'un peptide lipophile du glutathioine connu pour son efficacité contre la maladie du sommeil africaine (trypanosomose africaine) et de modèles de membrane cellulaire représentés par les couches monomoléculaires de Langmuir. Nous avons montré que même de petites quantités du peptide affectent les couches monomoléculaires de certains phospholipides et d'autres lipides, ce qui indique une interaction significative. Cette interaction ne dépend pas de la charge électrique des molécules formant les couches monomoléculaires mais l'action du peptide était particulièrement caractéristique pour les couches monomoléculaires de cholestérol + sphingomyéline qui ressemblent à peu près à des radeaux sur une membrane cellulaire. En utilisant une spectrophotométrie d'absorption et de réflexion des infrarouges modulée par une polarisation (PM-IRRAS) *in situ*, nous avons trouvé que l'orientation du peptide est affectée par les phospholipides et le bromure de dioctadécylidiméthylammonium (DODAB), mais pas dans les couches monomoléculaires comprenant du cholestérol + de la sphingomyéline. Dans cette couche monomoléculaire mixte ressemblant à des radeaux, le peptide interagit toujours et présente un certain ordre induit, probablement parce que les molécules de peptide sont installées ensemble dans une couche monomoléculaire compacte. Par conséquent, la composition lipidique de la couche monomoléculaire module l'interaction avec le peptide lipophile de glutathioine, et cela peut avoir des implications importantes pour la compréhension de la façon dont le peptide agit sur des sites spécifiques de la membrane du protozoaire.

15731. **Ismail, M. A., Bialy, S. A., Brun, R., Wenzler, T., Nanjunda, R., Wilson, W. D. et Boykin, D. W., 2011.** Dicationic phenyl-2,2'-bichalcophenes and analogues as antiprotozoal agents. [Phényle-2,2'-bichalcophènes dicationiques et les analogues en tant qu'agents antiprotozoaires.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19** (2): 978-984.

Department of Chemistry, Université de Mansoura, Égypte.

Une série de diamidines 1a à h de phényle-2,2'-bichalcophène a été synthétisée à partir des

dinitriles correspondants soit par le biais d'une réaction directe avec LiN(TMS), suivie par une déprotection avec HCl éthanolique ou par le biais de la bis-O-acétoxyamidoxime suivie par une hydrogénation dans de l'acide acétique et de l'EtOH sur Pd-C. Ces diamidines présentent une large gamme d'affinités à l'ADN, à en juger par leurs valeurs  $\Delta T_m$  qui sont remarquablement sensibles au remplacement d'une unité de furane par une unité de thiophène. Ces différences sont expliquées en termes de l'effet de changements subtils au niveau de la géométrie des diamidines sur l'efficacité de liaison. Cinq des huit composés étaient très actifs (CI inférieure à 6 nM) *in vitro* contre *Trypanosoma brucei rhodesiense* et quatre composés avaient des valeurs de CI inférieures à 7 nM contre *Plasmodium falciparum*. Un composé seulement était aussi efficace que les composés de référence dans le modèle murin de *T. b. rhodesiense* pour la phase aiguë de la trypanosomose africaine.

15732. **Jeganathan, S., Sanderson, L., Dogruel, M., Rodgers, J., Croft, S. et Thomas, S. A., 2011.** The distribution of nifurtimox across the healthy and trypanosome-infected murine blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. [La répartition du nifurtimox à travers des barrières hématoméningée et hémato-LCR de souris saines et de souris infectées par des trypanosomes.] *Journal Pharmacology & Experimental Therapeutics*, **336** (2): 506-515.

Pharmaceutical Sciences Research Division, King's College London, Londres, R-U. [sarah.thomas@kcl.ac.uk].

Le nifurtimox, un médicament anti-parasitaire, est utilisé pour traiter la trypanosomose américaine (maladie de Chagas) et est prometteur dans le traitement du stade d'implication du système nerveux central (SNC) de la trypanosomose humaine africaine (THA, maladie du sommeil). Combiné à d'autres médicaments anti-parasitaires, l'efficacité du nifurtimox contre la THA s'améliore bien que la raison de cette amélioration ne soit pas claire. Étudier comment le nifurtimox traverse la barrière hématoméningée (BBB) et atteint le SNC peut élucider cette question et est le thème de la présente étude. Pour étudier l'interaction du nifurtimox avec les interfaces de la barrière hémato-SNC, nous avons utilisé la technique de perfusion *in situ* du cerveau/plexus choroïde chez des souris saines et des souris infectées par des trypanosomes et dans le plexus choroïde incubé isolé. Les résultats ont révélé que le nifurtimox pouvait traverser les barrières hématoméningée et hémato-LCR de souris saines et de souris infectées (la valeur  $K_{in}$  du parenchyme cérébral était de  $50,8 \pm 9,0 \mu\text{L}/\text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ ). En fait, la perte de l'intégrité de la barrière associée à une infection trypanosomienne ne parvenait pas à modifier la répartition du nifurtimox [ $^3\text{H}$ ] de façon significative, ce qui suggère qu'elle n'est pas une barrière paracellulaire efficace pour la pénétration du nifurtimox [ $^3\text{H}$ ] dans le SNC. Nos études indiquent également que le nifurtimox [ $^3\text{H}$ ] n'est pas un substrat pour la glycoprotéine P, un transporteur de sortie exprimé sur la membrane luminale de la BBB. Toutefois, il y avait une indication d'une interaction du nifurtimox [ $^3\text{H}$ ] avec les transporteurs à la fois à la barrière hématoméningée et la barrière hémato-LCR comme l'ont démontré des études de compétition croisée avec les autres agents antitypanosomiens, l'éflornithine, la suramine, le mélarosprol et la pentamidine. Par conséquent, l'efficacité dans le SNC peut être améliorée avec des polythérapies nifurtimox-pentamidine, mais peut être réduite au cours du temps lorsque le nifurtimox est combiné à de l'éflornithine, de la suramine ou du mélarosprol.

15733. **Kirmizibekmez, H., Atay, I., Kaiser, M., Brun, R., Cartagena, M. M., Carballeira, N. M., Yesilada, E. et Tasdemir, D., 2011.** Antiprotozoal activity of *Melampyrum arvense* and its metabolites. [Activité antiprotozoaire de *M. arvense* et de ses métabolites.] *Phytotherapy Research*, **25** (1): 142-146.

Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Université de Yeditepe, Istanbul, Turquie. [deniz.tasdemir@pharmacy.ac.uk].

Un isolement d'un sous-extrait dans H<sub>2</sub>O de l'extrait brut de *Melampyrum arvense* L. guidé par l'activité a fourni des glucosides iridoïdes : aucubine, mélampyroside, mussaénoside, acide mussaénosidique, 8-épi-loganine; les flavonoïdes: apigénine, lutéoline, lutéoline 7-O-bêta-glucopyranoside ; une lignane glycoside déhydrodiconiferyl alcool 9-O-bêta-glucopyranoside ; et un acide benzoïque bêta-sitostérol ainsi qu'un mélange d'acides gras ont été identifiés en tant que les principes actifs du sous-extrait CHCl<sub>3</sub>. Les structures des isolats ont été élucidées par des méthodes spectroscopiques alors que la composition du mélange d'acides gras a été identifiée par un couplage CG-SM après une méthylation. La lutéoline apparaissait être le composé le plus actif contre *Trypanosoma brucei rhodesiense* et *Leishmania donovani* (valeurs de CI<sub>50</sub> de 3,8 et 3,0 µg/mL). Le lutéoline 7-O-bêta-glucopyranoside présentait la meilleure activité antiplasmodique contre *Plasmodium falciparum* (valeur de CI<sub>50</sub> de 2,9 µg/mL). Il s'agit de la première étude phytochimique approfondie de *M. arvense* turque et de la première signalisation d'un effet antiprotozoaire des espèces *Melampyrum* et de ses constituants.

15734. **Konig, J., Wyllie, S., Wells, G., Stevens, M. F., Wyatt, P. G. et Fairlamb, A. H., 2011.** Antitumor quinol PMX464 is a cytotoxic anti-trypanosomal inhibitor targeting trypanothione metabolism. [Le quinol PMX464 antitumoral est un inhibiteur antitrypanosomien cytotocique ciblant le métabolisme du trypanothione.] *Journal of Biological Chemistry*, **286** (10): 8523-8533.

Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, College of Life Sciences, Université de Dundee, Dundee DD1 5EH, R-U. [a.h.fairlamb@dundee.ac.uk].

De meilleurs médicaments sont nécessaires de toute urgence pour le traitement de la maladie du sommeil africaine. Nous avons testé une série d'agents anticancéreux prometteurs appartenant à la catégorie de 4-hydroxycyclohexa-2,5-diénone remplacées à la position 4 («quinols») et nous en avons identifié plusieurs ayant une activité trypanocide puissante (CE<sub>50</sub> < 100 nM). Dans les cellules de mammifères, on propose que les quinols inhibent le système de réductase de thiorédoxine/thiorédoxine, qui est absent chez les trypanosomes. Des études avec le quinol prototypique substitué où le benzothiazole est remplacé à la position 4, PMX464, ont établi que PMX464 est rapidement cytotoxique, de façon similaire au produit arsenical, l'oxyde de méléarsène. La lyse des cellules par PMX464 était accélérée par l'ajout de concentrations sublétales d'oxydase de glucose impliquant des défenses par les oxydants dans le mécanisme d'action. Les cellules entières traitées avec PMX464 présentaient une perte de trypanothione (TSH<sub>2</sub>), un dithiol unique chez les trypanosomes, et une tryparédoxine peroxydase (TryP), une peroxyredoxine 2-Cys similaire à la thiorédoxine peroxydase des mammifères. Les tests d'activité enzymatique ont révélé que TSH<sub>2</sub>, TryP et une peroxydase dépendant de la tryparédoxine de type peroxydase de glutathione étaient inhibées de façons dépendant du temps et de la concentration. Les activités inhibitrices de divers analogues du quinol contre ces cibles présentaient une bonne corrélation avec l'inhibition de la croissance de *Trypanosoma brucei*. Les monothioles glutathione et L-cystéine se liaient dans un rapport 2:1 avec PMX464 avec des valeurs K<sub>d</sub> de 6 et 27 µM, respectivement, alors que TSH<sub>2</sub> se liait plus étroitement dans un rapport 1:1 avec une valeur K<sub>d</sub> de 430 nM. Une surexpression de la synthétase de trypanothione chez *T. brucei* diminuait la sensibilité à PMX464, ce qui incite que le métabolite clé TSH<sub>2</sub> est une cible pour les quinols. Par conséquent, le pharmacophore du quinol représente une nouvelle structure tête de série pour le



développement d'un nouveau médicament contre la maladie du sommeil africaine.

15735. **Lepesheva, G. I. et Waterman, M. R., 2011.** Sterol 14alpha-demethylase (CYP51) as a therapeutic target for human trypanosomiasis and leishmaniasis. [La stérol 14alpha-déméthylase (CYP51) en tant qu'agent thérapeutique contre la trypanosomose humaine et la leishmaniose.] *Current Topics in Medicinal Chemistry*. **Publication électronique avant l'impression le 26 mai.**

G.I.L. 622 RRB, 23 & Pierce, Department of Biochemistry Vanderbilt University, Nashville, TN, E-U. [galina.i.lepesheva@vanderbilt.edu].

Les protozoaires pathogènes menacent la vie de plusieurs centaines de millions de personnes dans le monde entier et sont responsables d'un grand nombre de décès au niveau mondial. Les parasites sont transmis aux humains par des insectes vecteurs, plus d'une centaine d'espèces de mammifères infectés formant un réservoir. Avec les migrations humaines, les co-infections avec le VIH et la contamination des banques de sang, les maladies sont en train de se propager au-delà des pays tropicaux endémiques et sont trouvées dans toutes les parties du monde, y compris les États-Unis, le Canada et l'Europe. Malgré le fait que l'ampleur de ce problème pour la santé soit largement reconnue, le traitement actuel de la maladie du sommeil (*Trypanosoma brucei*), de la maladie de Chagas (*Trypanosoma cruzi*) et de la leishmaniose (*Leishmania* spp.) reste insatisfaisant. Les médicaments datent de plusieurs décennies, leurs profils d'efficacité et d'innocuité sont inacceptables. Le présent examen décrit la stérol 14 alpha-déméthylase, un enzyme essentiel dans la biosynthèse du stérol chez les eucaryotes et une cible clinique pour les azoles antifongiques, en tant que cible prometteuse pour une chimiothérapie antiprotozoaire. Alors que plusieurs azoles antifongiques se sont avérés actifs contre les Trypanosomatidae et sont à l'étude en tant qu'agents antiprotozoaires, les structures cristallines des stérol 14 alpha-déméthylases provenant de trois pathogènes protozoaires, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi* et *Leishmania infantum* fournissent la base du développement de nouveaux médicaments très puissants et spécifiques aux pathogènes avec des propriétés pharmacologiques optimisées rationnellement.

15736. **Marino, K., Guther, M. L., Wernimont, A. K., Qiu, W., Hui, R. et Ferguson, M. A., 2011.** Characterization, localization, essentiality and high-resolution crystal structure of glucosamine 6-phosphate N-acetyltransferase from *Trypanosoma brucei*. [Caractérisation, localisation, caractère essentiel et structure cristalline à haute résolution de la glucosamine 6-phosphate N-acétyltransférase de *T. brucei*.] *Eukaryotic Cell*, **10**(7): 985-997.

Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, School of Life Sciences, Université de Dundee, Dundee, DD1 5EH, R-U.  
[m.a.j.ferguson@dundee.ac.uk].

Un gène prédit pour coder la glucosamine 6-phosphate N-acétyltransférase de *Trypanosoma brucei* (EC 2.3.1.4, *TbGNA1*) a été cloné et exprimé chez *Escherichia coli*. La protéine recombinante était active du point de vue enzymatique et sa structure cristalline à haute résolution a été obtenue à 1.86 Å. La protéine endogène *TbGNA1* a été localisée dans le microcorps de type péroxysome, le glycosome. Un mutant nul conditionnel de *GNA1* de la forme sanguine de *T. brucei* a été fabriqué et s'avérait incapable de maintenir une croissance *in vitro* dans des conditions non permissives, ce qui démontre qu'il n'existe pas de voies métaboliques ou nutritionnelles à UDP-GlcNAc autres que via GlcNAc-6-phosphate. Une

analyse du phénotype de glycosylation de la protéine du mutant de *TbGNA1* dans des conditions non permissives a révélé que les structures de poly-N-acétyllactosamine étaient fortement réduites dans le parasite et que le profil de glycosylation de l'élément principal du revêtement de surface du parasite, la glycoprotéine variable de surface (VSG), était modifié. La signification des résultats et le potentiel de *TbGNA1* en tant que nouvelle cible chimiothérapeutique pour la maladie du sommeil africaine sont discutés.

15737. **Mercer, L., Bowling, T., Perales, J., Freeman, J., Nguyen, T., Bacchi, C., Yarlett, N., Don, R., Jacobs, R. et Nare, B., 2011.** 2,4-Diaminopyrimidines as potent inhibitors of *Trypanosoma brucei* and identification of molecular targets by a chemical proteomics approach. [2,4-Diaminopyrimidines en tant qu'inhibiteurs puissants de *T. brucei* et identification de cibles moléculaires par une approche de protéomique chimique.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **5** (2): e956.

SCYNEXIS Inc., Research Triangle Park, North Carolina, E-U.  
[bakela.nare@scynexis.com].

IL existe un besoin urgent de développer de nouveaux traitements sans danger et efficaces de la trypanosomose humaine africaine (THA) car les médicaments actuels ont des profils d'innocuité extrêmement médiocres et sont difficiles à administrer. Nous rapportons ici la découverte de 2,4-diaminopyrimidines, exemplifiée par 4-[4-amino-5-(2-méthoxy-benzoyl)-pyrimidine-2-ylamino]-pipéridine-1-acide carboxylique phénylamide (SCYX-5070), en tant qu'inhibiteurs puissants de *Trypanosoma brucei* et des protozoaires trypanosomatidés apparentés *Leishmania* spp. Dans le présent travail, nous montrons que la perte de viabilité de *T. brucei* suite à une exposition à SCYX-5070 dépendait de la concentration du composé et de la durée d'incubation. Une courte incubation de *T. brucei* avec SCYX-5070 démontre qu'une brève période d'exposition (10 à 12 heures) est nécessaire pour produire des effets irréversibles sur la survie ou condamner à mort les parasites. SCYX-5070 guérissait une trypanosomose aiguë chez les souris sans présenter de signes de toxicité aiguë ou chronique du composé. Afin d'identifier la(les) cible(s) moléculaire(s) responsable(s) du mécanisme d'action des 2,4-diaminopyrimidines contre les protozoaires trypanosomatidés, un analogue représentatif a été immobilisé sur une matrice solide (sépharose) et utilisé pour isoler les protéines cibles d'extraits du parasite. Les protéines MAPK et les kinases apparentées à *cdc2* (CRK) ont été identifiées en tant que les protéines majeures liées spécifiquement au composé immobilisé, ce qui suggère qu'elles participent aux effets pharmacologiques des 2,4-diaminopyrimidines contre les parasites protozoaires trypanosomatidés. Les résultats indiquent que les 2,4-diaminopyrimidines présentent un bon profil pharmacologique *in vitro* et *in vivo* contre les protozoaires trypanosomatidés et que les MAPK et les CRK sont des cibles moléculaires potentielles de ces composés. Les 2,4-diaminopyrimidines peuvent servir de têtes de série appropriées pour le développement de nouveaux traitements pour la THA.

15738. **Nieto, L., Mascaraque, A., Miller, F., Glacial, F., Rios Martinez, C., Kaiser, M., Brun, R. et Dardonville, C., 2011.** Synthesis and antiprotozoal activity of N-alkoxy analogues of the trypanocidal lead compound 4,4'-bis(imidazolinylamino)diphenylamine with improved human blood-brain barrier permeability. [Synthèse et activité antiprotozoaire des analogues de N-alkoxy du composé trypanocide tête de série 4,4'-bis(imidazolinylamino)diphénylamine avec une perméabilité améliorée à travers la barrière hémato-méningée humaine.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **54** (2): 485-494.

Instituto de Química Medica, CSIC, Juan de la Cierva 3, E-28006 Madrid, Espagne.

Afin d'améliorer la perméabilité à travers la barrière hématoméningée du composé trypanocide tête de série 4,4'-bis(imidazolinylamino)diphénylamine, cinq analogues de N-alkoxy ont été synthétisés à partir de bis(4-isothiocyantophényle)amine et N-alkoxy-N-(2-aminoéthyle)-2-nitrobenzènesulfonamides suite à des réactions chimiques successives dans un seul réacteur («procédure en enceinte unique»). Cela a impliqué: (a) la formation d'un intermédiaire de thio-urée, (b) la suppression des groupes protégeant les amines et (c) une cyclisation intramoléculaire. La perméabilité des composés à travers la barrière hématoméningée déterminée *in vitro* par des tests de transport par le biais de la lignée cellulaire humaine hCMEC/D3, un modèle cellulaire humain de barrière hématoméningée bien connu et caractérisé, a montré que l'analogue 16 N-hydroxy avait une perméabilité améliorée à travers la barrière hématoméningée par rapport au composé tête de série non substitué. En outre, ce composé présentait une  $CI_{50}$  dans la gamme micromolaire faible contre *Trypanosoma brucei rhodesiense* et *Plasmodium falciparum* ainsi qu'une activité modérée par administration intrapéritonéale dans le modèle murin STIB900 de maladie du sommeil aiguë.

15739. **Oduor, R. O., Ojo, K. K., Williams, G. P., Bertelli, F., Mills, J., Maes, L., Pryde, D. C., Parkinson, T., Van Voorhis, W. C. et Holler, T. P., 2011.** *Trypanosoma brucei* glycogen synthase kinase-3, a target for anti-trypanosomal drug development: a public-private partnership to identify novel leads. [La glycogénésynthétase kinase 3 de *T. brucei*, une cible pour le développement de médicaments antitrypanosomiens : un partenariat public-privé pour identifier de nouvelles têtes de série.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **5** (4): e1017.

Opportunities for Partnering in Medicine, Pfizer Global Research and Development, Sandwich, Kent, R-U. [tanya.parkinson@pfizer.com].

*Trypanosoma brucei*, l'agent causant la trypanosomose humaine africaine (THA), exprime deux protéines ayant une homologie pour la glycogénésynthétase kinase 3 bêta humaine (HsGSK-3) appelée *Tbru*GSK-3 courte et *Tbru*GSK-3 longue. La *Tbru*GSK-3 courte a été validée précédemment en tant que cible chimiothérapeutique potentielle et puisque cet enzyme a également été étudié en tant que cible chimiothérapeutique humaine, un grand nombre d'inhibiteurs sont disponibles pour un criblage contre l'enzyme du parasite. Un partenariat industriel/universitaire de collaboration facilité par la Division de recherche sur les maladies tropicales de l'Organisation mondiale de la santé (OMS TDR) a été lancé pour stimuler la recherche visant à identifier de nouveaux médicaments pour traiter la THA. Un sous-ensemble de plus de 16 000 inhibiteurs de HsGSK-3 bêta provenant de la collection de composés de Pfizer a fait l'objet d'un criblage contre le plus court des deux orthologues de *Tbru*GSK-3. Les composés actifs en résultant ont été testés pour leur sélectivité contre HsGSK-3 bêta et un groupe de kinases humaines, ainsi que pour leur activité antitrypanosomienne *in vitro*. Une analyse structurale des enzymes humains et trypanosomiens a également été effectuée. Nous avons identifié des composés puissants et sélectifs représentant des points de départ potentiels attrayants pour un programme de découverte de médicaments. L'analyse structurale des enzymes humains et trypanosomiens a également révélé des hypothèses pour améliorer davantage la sélectivité des composés.

15740. **Oguri, H., Hiruma, T., Yamagishi, Y., Oikawa, H., Ishiyama, A., Otoguro, K., Yamada, H. et Omura, S., 2011.** Generation of anti-trypanosomal agents through concise synthesis and structural diversification of sesquiterpene analogues.

[Génération d'agents antitrypanosomiens par le biais d'une synthèse concise et d'une diversification structurelle d'analogues de sesquiterpènes.] *Journal of the American Chemical Society*, **133** (18): 7096-7105.

Division of Chemistry, Graduate School of Science and Division of Innovative Research, Creative Research Institution, Université d'Hokkaido, North 21, West 10, Kita-ku, Sapporo 001-0021, Japon. [oguri@sci.hokudai.ac.jp].

Pour accéder à des banques de petites molécules de bonne qualité afin de cribler des candidats têtes de série pour les maladies négligées exemplifiées par la trypanosomose humaine africaine, nous avons cherché à développer un processus synthétique qui produise des collections d'échafaudages cycliques pertinents pour un assortiment de produits naturels présentant des activités biologiques souhaitables. En extrayant les caractéristiques structurelles communes parmi plusieurs sesquiterpènes, y compris l'artémisinine, l'anthécaroline et les transtaganolides, nous avons conçu six types d'échafaudages présentant des variations structurelles systématiques consistant en trois types de relations stéréochimiques sur les jonctions de l'anneau sp<sup>3</sup> et deux jeux distincts de cadres tricycliques. Un assemblage modulaire et stéréodivergent des diénynes exploitant un collecteur polyvalent a produit une série de précurseurs de cyclisation. Des cyclisations divergentes des diénynes employant des réactions de métathèse de fermeture de cycle en tandem neutralisaient les réactivités variables des précurseurs de cyclisation, conduisant aux six jeux canoniques des échafaudages tricycliques incorporant un groupe de diène. Le criblage des activités trypanosomiennes des jeux canoniques, ainsi que des régioisomères et stéréoisomères des diènes tricycliques, a permis la génération de plusieurs agents antitrypanosomiens définissant la forme tridimensionnelle du pharmacophore. Les diènes tricycliques candidats ont été sélectionnés par des criblages primaires et soumis ensuite à l'installation d'un pont peroxyde, qui générerait des analogues de l'artémisinine présentant des activités antitrypanosomiennes puissantes *in vitro* comparables ou même supérieures à celles de l'artémisinine et des médicaments homologués, la suramine et l'éflornithine.

15741. **Pereira, C. A., Bouvier, L. A., Camara Mde, L. et Miranda, M. R., 2011.** Singular features of trypanosomatids' phosphotransferases involved in cell energy management. [Caractéristiques singulières des phosphotransférases des trypanosomatidés impliquées dans la gestion énergétique des cellules.] *Enzyme Research*, **2011**: 576483.

Laboratorio de Biología Molecular de *Trypanosoma cruzi* (LBMTC), Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", Université de Buenos Aires et CONICET, Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentine.

Les trypanosomatidés sont responsables d'affections vétérinaires importantes du point de vue économique et de graves maladies humaines. En Afrique, *Trypanosoma brucei* cause la maladie du sommeil ou trypanosomose africaine alors qu'en Amérique du sud, *Trypanosoma cruzi* est l'agent étiologique de la maladie de Chagas. Ces parasites ont des cycles biologiques complexes qui impliquent une large variété d'environnements ayant des compositions, des propriétés physicochimiques ainsi qu'une disponibilité de métabolites très différentes. Comme l'environnement change, il est nécessaire de maintenir l'homéostasie des nucléosides, nécessitant une réponse rapide et régulée. La plupart des enzymes nécessaires pour la gestion énergétique sont des phosphotransférases. Ces enzymes présentent un groupe azoté ou un phosphate en tant qu'accepteurs, et les exemples les plus clairs sont l'arginine kinase, la diphosphate kinase des nucléosides et l'adénylate kinase. *Trypanosoma* et *Leishmania* comportaient le plus grand nombre d'isoformes de phosphotransférase jamais trouvé dans une

seule cellule; certains d'entre eux sont absents chez les mammifères, ce qui suggère que ces enzymes sont nécessaires dans de nombreux compartiments cellulaires associés à différents processus biologiques. La présence d'un tel nombre de phosphotransférases appuie l'hypothèse de l'existence d'un réseau de phosphotransfert enzymatique intracellulaire qui communique les processus séparés du point de vue spatial de consommation et de production intracellulaire d'ATP. Toutes ces caractéristiques uniques font des phosphotransférases un point de départ prometteur pour la conception rationnelle de médicaments visant à traiter la trypanosomose humaine.

15742. **Reid, C. S., Patrick, D. A., He, S., Fotie, J., Premalatha, K., Tidwell, R. R., Wang, M. Z., Liu, Q., Gershkovich, P., Wasan, K. M., Wenzler, T., Brun, R. et Werbovetz, K. A., 2011.** Synthesis and antitrypanosomal evaluation of derivatives of N-benzyl-1,2-dihydroquinolin-6-ols: effect of core substitutions and salt formation. [Synthèse et évaluation antitrypanosomienne des dérivés de N-benzyl-1,2-dihydroquinolin-6-ols : effet des substitutions dans la structure centrale et de la formation de sel.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19** (1): 513-523.

Division of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy,  
The Ohio State University, 500 West 12th Avenue, Columbus, OH 43210,  
E-U. [werbovetz.1@osu.edu].

Des analogues du composé trypanocide tête de série 1-benzyl-1,2-dihydro-2,2,4-triméthylquinoline-6-yl acétate ont été préparés pour étendre la relation structure-activité dans cette série de molécules, améliorer l'activité antitrypanosomienne *in vivo* du composé tête de série et déterminer si des promédicaments d'ester sont nécessaires pour surmonter l'instabilité des dihydroquinoline-6-ols. Deux des composés les plus actifs identifiés dans la présente étude étaient 1-benzyl-1,2-dihydro-2,2,4-triméthylquinoline-6-ol chlorhydrate et 1-(2-méthoxy)benzyl-1,2-dihydro-2,2,4-triméthylquinoline-6-ol chlorhydrate. Ces solides stables possédaient des valeurs  $CI_{50}$  dans la gamme nanomolaire faible contre *Trypanosoma brucei rhodesiense* STIB900 *in vitro* et conduisaient à des guérisons dans le traitement précoce d'un modèle murin de trypanosomose africaine aiguë lorsqu'ils étaient administrés par voie intrapéritonéale à raison de 50mg/kg/jour pendant quatre jours consécutifs.

15743. **Roy Chowdhury, A., Bakshi, R., Wang, J., Yildirim, G., Liu, B., Pappas-Brown, V., Tolun, G., Griffith, J. D., Shapiro, T. A., Jensen, R. E. et Englund, P. T., 2010.** The killing of African trypanosomes by ethidium bromide. [L'élimination des trypanosomes africains par du bromure d'éthidium.] *PLoS Pathogens*, **6** (12): e1001226.

Department of Biological Chemistry, Johns Hopkins Medical School,  
Baltimore, Maryland, E-U. [penglund@jhmi.edu].

Introduit dans les années 1950, le bromure d'éthidium (EB) est toujours utilisé en tant que médicament antitrypanosomien pour les bovins en Afrique bien que son mécanisme d'élimination soit peu clair et controversé. On sait depuis longtemps qu'EB cause la perte du génome mitochondrial, appelé ADN du kinétoplaste (ADNk), un réseau géant de minicercles et de maxicercles accouplés. Toutefois, l'existence de parasites viables dépourvus d'ADNk (dyskinétoplastiques) a conduit de nombreux chercheurs à penser que la perte d'ADN ne pouvait pas être le mécanisme d'élimination. Lorsque des études récentes ont indiqué que l'ADNk est en effet essentiel dans les formes sanguines des trypanosomes et que les cellules

dyskinétoplastiques ne survivent que si elles comportent une mutation compensatrice dans le génome nucléaire, nous avons examiné l'effet d'EB sur l'ADNk et sa réplication. Nous rapportons ici certains effets remarquables d'EB. Au moyen d'une microscopie électronique et d'autres techniques, nous avons trouvé que liaison d'EB aux minicercles du réseau est faible, probablement à cause de leur associations à des protéines qui empêchent le déroulement de l'hélice. Par contre, les minicercles fermés de façon covalente, qui avaient été libérés du réseau pour la réplication, lient EB considérablement, les rendant après l'isolement supertorsadés et avec des régions d'ADN-Z développées du côté gauche (sans EB, ces cercles sont complètement déroulés). *In vivo*, EB cause une distorsion de l'hélice des minicercles libres, empêchant l'initiation de la réplication et résultant en une perte d'ADNk et en la mort cellulaire. De manière inattendue, EB tue également les trypanosomes dyskinétoplastiques, dépourvus d'ADNk, en inhibant la réplication nucléaire. Puisque l'effet sur l'ADNk se produit à une concentration d'EB 10 fois plus faible que sur l'ADN nucléaire, nous concluons que l'initiation de la réplication des minicercles est probablement la cible la plus vulnérable d'EB mais que l'effet sur la réplication nucléaire peut également contribuer à l'élimination des cellules.

15744. **Schmidt, T. J., Kaiser, M. et Brun, R., 2011.** Complete structural assignment of serratol, a cembrane-type diterpene from *Boswellia serrata*, and evaluation of its antiprotozoal activity. [Affectation structurelle complète du serratol, un diterpène de type cembrane provenant de *B. serrata* et évaluation de son activité antiprotozoaire.] *Planta Medica*, **77** (8): 849-850.

Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie (IPBP), Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Allemagne.

A partir de l'extrait obtenu dans du dichlorométhane de la gomme-résine de *Boswellia serrata* Roxb. (Burseraceae), la résine d'une plante médicinale bien connue ("Indian Olibanum"), le serratol diterpène de type cembrane a été isolé avec un haut rendement. Sa structure, signalée auparavant sans spécification claire de la géométrie à liaison double et sans spécification de stéréochimie, a été analysée de nouveau au moyen de mesures spectroscopiques et attribuée sans ambiguïté en tant que S(-)-cembra-3 E,7 E,11 E-triene-1-ol. L'attribution complète de toutes les données de RMN est signalée pour la première fois. Le composé s'avérait être identique à un cembrénol isolé précédemment à partir de *B. carteri*. Le serratol a été testé pour son activité *in vitro* contre quatre protozoaires pathogènes pour les humains, à savoir, *Trypanosoma brucei rhodesiense* (trypanosomose humaine d'Afrique de l'Est, maladie du sommeil), *T. cruzi* (maladie de Chagas), *Leishmania donovoni* (kala-azar) et *Plasmodium falciparum* (paludisme tropical). Il s'avérait actif contre *T. brucei* et *P. falciparum*. Ces activités étaient 10 à 15 fois plus élevées que sa cytotoxicité pour les myoblastes squelettiques des rats. Alors que l'activité anti-inflammatoire potentielle des diterpènes de *Boswellia* ait fait l'objet de certains rapports, il s'agit du premier rapport d'une activité antiprotozoaire d'un tel composé.

15745. **Shibata, S., Gillespie, J. R., Kelley, A. M., Napuli, A. J., Zhang, Z., Kovzun, K. V., Pefley, R. M., Lam, J., Zucker, F. H., Van Voorhis, W. C., Merritt, E. A., Hol, W.G., Verlinde, C. L., Fan, E. et Buckner, F. S., 2011.** Selective inhibitors of methionyl-tRNA synthetase have potent activity against *Trypanosoma brucei* infection in mice. [Les inhibiteurs sélectifs de méthionyle-ARNt synthétase ont une activité puissante contre une infection à *T. brucei* chez les souris.] *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **55** (5): 1982-1989.

Université de Washington, Division of Allergy and Infectious Diseases, Box 357185, Seattle, WA 98195, E-U. [fbuckner@uw.edu].

La trypanosomose humaine africaine reste une menace importante à la santé publique dans de vastes régions d'Afrique sub-saharienne. Les options de traitement pour les patients infectés sont insatisfaisantes à cause de la toxicité, des régimes d'administration difficiles et de l'efficacité médiocre des médicaments disponibles. Les aminoacyl-ARNt synthétases ont été sélectionnées en tant que cibles chimiothérapeutiques attrayantes à cause de leurs rôles essentiels dans la synthèse des protéines et la survie des cellules. Une analyse comparative des séquences a révélé des différences entre les méthionyle-ARNt synthétases (MetRSs) du trypanosome et des mammifères qui suggéraient des opportunités pour une inhibition sélective au moyen de molécules de type médicament. Des expériences utilisant l'interférence ARN sur la MetRS unique de *Trypanosoma brucei* ont démontré que ce produit de gène était essentiel pour une croissance normale des cellules. De petites molécules (diaryle diamines) similaires à celles qui avaient démontré avoir une activité puissante sur les enzymes MetRS procaryotes ont été synthétisées et se sont avérées avoir une activité inhibitrice sur la MetRS de *T. brucei* (CI<sub>50</sub> <50 nM) et sur les formes sanguines de cultures de *T. brucei* (CE<sub>50</sub> minimum de 4 nM). Vingt et un composés présentaient une corrélation étroite entre la liaison/inhibition de l'enzyme et l'inhibition de la croissance de *T. brucei*, ce qui indique qu'ils agissent probablement sur la cible désignée. Les composés avaient des effets minimes sur la croissance des cellules de mammifères à une dose de 20 µM, ce qui démontre un large index thérapeutique. Le composé le plus puissant a été testé dans le modèle murin de trypanosomose et démontrait une suppression profonde du parasite et une mortalité différée. Un modèle d'homologie de la MetRS de *T. brucei* basé sur d'autres structures de MetRS a été utilisé pour modéliser la liaison des composés têtes de série de diaryl diamine. Les études futures se concentreront sur l'amélioration des propriétés pharmacologiques des inhibiteurs de MetRS.

15746. **Spencer, J., Rathnam, R. P., Harvey, A. L., Clements, C. J., Clark, R. L., Barrett, M. P., Wong, P. E., Male, L., Coles, S. J. et Mackay, S. P., 2011.** Synthesis and biological evaluation of 1,4-benzodiazepin-2-ones with antitrypanosomal activity. [Synthèse et évaluation biologique des 1,4-benzodiazépine-2-ones ayant une activité antitrypanosomienne.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19** (5): 1802-1815.

School of Science, Université de Greenwich à Medway, Chatham, R-U.  
[j.spencer@gre.ac.uk].

Une banque de 1,4-benzodiazépines a été synthétisée et évaluée contre *Trypanosoma brucei*, un parasite causant la trypanosomose humaine africaine. Les benzodiazépines possédant un motif de transporteur P2 se sont avérées avoir des valeurs de CMI minimum de 0,78 µM.

15747. **Spinks, D., Ong, H. B., Mpmhanga, C. P., Shanks, E. J., Robinson, D. A., Collie, I. T., Read, K. D., Frearson, J. A., Wyatt, P. G., Brenk, R., Fairlamb, A. H. et Gilbert, I. H., 2011.** Design, synthesis and biological evaluation of novel inhibitors of *Trypanosoma brucei* pteridine reductase 1. [Conception, synthèse et évaluation biologique de nouveaux inhibiteurs de la ptéridine réductase 1 de *T. brucei*.] *ChemMedChem*, **6**(2): 209.

Drug Discovery Unit, Division of Biological Chemistry & Drug Discovery,  
College of Life Sciences, Université de Dundee, Sir James Black Centre,  
Dundee, R-U. [I.H.Gilbert@dundee.ac.uk].

Les études génétiques indiquent que l'enzyme ptéridine réductase 1 (PTR1) est essentiel à la survie du parasite protozoaire *Trypanosoma brucei*. Ici, nous décrivons le développement et l'optimisation d'une nouvelle série d'inhibiteurs de PTR1, basée sur des dérivés de benzo[d]imidazol-2-amine. Des données sont fournies sur 33 composés. Cette série a été initialement découverte par une campagne de criblage virtuel (*J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 4454). Les inhibiteurs adoptaient un mode de liaison alternatif à ceux des ligands naturels, la bioptérine et la dihydrobioptérine, et aux inhibiteurs classiques tels que le méthotrexate. En utilisant à la fois des approches basées sur la chimie médicinale rationnelle et sur la structure, nous avons pu produire des composés ayant une activité puissante contre la PTR1 de *T. brucei*, qui avaient une sélectivité plus élevée à la fois que la dihydrofolate réductase humaine et de *T. brucei*. Malheureusement, ces composés présentaient une faible activité contre les parasites. Des études cinétiques et une analyse indiquent que la principale raison de l'absence d'une activité sur les cellules est due au fait que les composés ont une activité insuffisante contre l'enzyme, qui peut être observée à partir du faible rapport  $K_m$  à  $K_i$  ( $K_m=25$  nM et  $K_i=2,3$  nM, respectivement).

15748. **Teka, I. A., Kazibwe, A. J., El-Sabbagh, N., Al-Salabi, M. I., Ward, C. P., Eze, A. A., Munday, J. C., Maeser, P., Matovu, E., Barrett, M. P. et De Koning, H. P., 2011.** The diamidine diminazene aceturate is a substrate for the high affinity pentamidine transporter: implications for the development of high resistance levels in trypanosomes. [La diamidine acéturate de diminazène est un substrat pour le transporteur de pentamidine de haute affinité : implications pour le développement de niveaux élevés de résistance chez les trypanosomes.] *Molecular Pharmacology*, **80**(1): 110-116.

Glasgow Biomedical Research Centre, Université de Glasgow, 120 University  
Place, Glasgow G12 8TA, R-U. [harry.de-koning@glasgow.ac.uk].

La trypanosomose africaine est une maladie qui affecte les humains et le bétail dans de nombreuses régions d'Afrique sub-saharienne. La résistance aux quelques médicaments existants est une entrave majeure au contrôle de ces maladies et nous étudions ici comment la résistance au principal produit vétérinaire, l'acéturate de diminazène, est en corrélation avec les modifications du transport du produit dans les souches résistantes. La souche *tbat1* (-/-), dépourvue du transporteur d'aminopurine *TbAT1/P2* impliqué auparavant dans le transport du diminazène, a été adaptée à de plus hauts niveaux de résistance au diminazène. La lignée cellulaire en résultant a été appelée ABR et présentait une résistance croisée élevée aux autres diamidines, et une résistance modérée au cymélarsan. Les trypanosomes procycliques s'avéraient être un modèle commode pour étudier l'absorption de la diamidine chez *T. b. brucei* étant donné (1) l'absence de *TbAT1/P2* et (2) une activité plus que décuplée du transporteur de pentamidine de haute affinité, HAPT1. Le diminazène pouvait être transporté par HAPT1 chez les trypanosomes procycliques; cette activité de transport du produit vétérinaire faisait défaut dans la lignée ABR, comme cela avait été signalé auparavant pour la lignée B48 adaptée à la pentamidine. La valeur  $K_m$  pour le transport du diminazène dans les trypanosomes sanguins *tbat1* (-/-) était compatible avec une absorption par HAPT1. Le transport du diminazène dans les cellules ABR et B48 était réduit par rapport à celui de la souche *tbat1* (-/-) mais leur phénotype de résistance était différent : les cellules B48 présentaient des niveaux de résistance plus élevés à la pentamidine et aux arsenicaux de



mélamino-phényle alors que les cellules ABR présentaient une résistance plus élevée au diminazène. Ces résultats établissent la perte de fonction de HAPT1 en tant que facteur contribuant à la résistance au diminazène mais démontrent également pour la première fois que des adaptations autres que celles déterminant les vitesses initiales d'absorption du produit contribuent à la résistance à la diamidine et aux produits arsenicaux chez les trypanosomes africains.

15749. **Trunz, B. B., Jedrysiak, R., Tweats, D., Brun, R., Kaiser, M., Suwinski, J. et Torrele, E., 2011.** 1-aryl-4-nitro-1H-imidazoles, a new promising series for the treatment of human African trypanosomiasis. [1-aryl-4-nitro-1H-imidazoles, une nouvelle série prometteuse pour le traitement de la trypanosomose humaine africaine.] *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46** (5): 1524-1535.

Initiative des médicaments pour les maladies négligées, 15 Chemin Louis-Dunant, 1202 Genève, Suisse. [bbourdin@bluewin.ch].

Les nitroimidazoles sont une catégorie bien connue de médicaments antibactériens et antiprotozoaires mais malgré l'utilisation clinique et vétérinaire largement répandue de ces médicaments, cette famille a été stigmatisée en partie à cause des problèmes de génotoxicité qui y sont associés. Nous rapportons ici la synthèse, l'activité antitrypanosomienne et une étude de la relation structure-activité (SAR) d'une série d'environ cinquante 1-aryl-4-nitro-1H-imidazoles, mettant l'accent sur des molécules sélectionnées actives *in vivo*. Les composés 4-nitro-1-{4-(trifluorométhoxy) phényle}-1H-imidazole et 1-(3,4-dichlorophényle)-4-nitro-1H-imidazole sont curatifs dans des modèles murins à la fois de la trypanosomose africaine aiguë et chronique lorsqu'administrés par voie orale à des doses de 25 à 50 mg/kg pendant quatre jours pour l'infection aiguë et de 50 à 100 mg/kg pendant cinq jours dans le modèle chronique. Alors que les deux composés sont des mutagènes bactériens, l'activité est perdue dans les souches dépourvues des nitro-réductases bactériennes spécifiques. Les nitro-réductases des mammifères ne réduisent pas les composés nitroaromatiques ayant de faibles potentiels d'oxydoréduction avec la même avidité que leurs homologues bactériens et des composés s'avéraient dépourvus de génotoxicité dans les cellules de mammifères. Les deux composés sont des têtes de série prometteuses pour le traitement de la trypanosomose humaine africaine (THA ou maladie du sommeil), y compris du stade 2 létal de la maladie pour lequel de nouveaux traitements sont nécessaires de toute urgence.

15750. **Walton, J. G., Jones, D. C., Kiuru, P., Durie, A. J., Westwood, N. J. et Fairlamb, A. H., 2011.** Synthesis and evaluation of indatraline-based inhibitors for trypanothione reductase. [Synthèse et évaluation des inhibiteurs à base d'indatraline pour la réductase du trypanothione.] *ChemMedChem*, **6**(2): 209.

School of Chemistry and Biomedical Sciences Research Complex, Université de St Andrews, North Haugh, St Andrews, R-U. [njw3@st-andrews.ac.uk].

La recherche de nouveaux composés pertinents pour le traitement des maladies causées par les parasites protozoaires trypanosomatidés se poursuit. Un criblage d'une vaste banque de composés bioactifs connus a conduit à plusieurs points de départ pour le développement de médicaments à des fins d'optimisation ultérieure. Dans la présente étude, de nouveaux analogues de l'inhibiteur de l'absorption de la monoamine, l'indatraline, ont été préparés et évalués à la fois en tant qu'inhibiteurs de la réductase de trypanothione (TryR) et contre le parasite *Trypanosoma brucei*. Bien qu'il se soit avéré difficile d'accroître significativement

L'activité du composé d'origine en tant qu'inhibiteur de TryR, certaines connaissances sur le substituant préféré sur le groupe d'amine et dans les deux anneaux aromatiques de l'indatraline mère ont été déduites. En outre, des études approfondies du mode d'action ont indiqué que deux des inhibiteurs présentent un mode d'inhibition mixte.

15751. **Wang, Q. P., Lai, D. H., Li, Z., Li, F. J. et Lun, Z. R., 2011.** Semicarbazide-sensitive amine oxidase kills African trypanosomes *in vitro*. [Une monoamine oxydase sensible au semi-carbazide élimine les trypanosomes africains *in vitro*.] *Acta Tropica*, **117** (2): 161-164.

Center for Parasitic Organisms, State Key Laboratory of Biocontrol, School of Life Sciences, and Key Laboratory of Tropical Diseases Control of Ministry of Education, Zhongshan Medical College, Université Sun Yat-Sen (Zhongshan), Guangzhou 510275, RP Chine. [lsslz@mail.sysu.edu.cn].

Le trypanosome africain *Trypanosoma brucei* cause la maladie du sommeil chez les humains et le nagana chez les animaux. Nous signalons ici que des monoamines oxydases sensibles au semi-carbazide (SSAO), des enzymes qui abondent dans les hôtes mammifères de *T. brucei*, éliminent les trypanosomes par une oxydation de leur substrat *in vitro*. La SSAO et son substrat endogène, la méthylamine, ne sont pas toxiques pour *T. brucei*, mais les parasites étaient éliminés en la présence des deux. Les inhibiteurs de SSAO antagonisaient la toxicité induite par la SSAO-méthylamine sur *T. brucei*. L'activité trypanocide était principalement associée au formaldéhyde généré dans l'oxydation de la méthylamine facilitée par la SSAO. Cette conclusion suggère que la SSAO peut jouer un certain rôle dans la défense non spécifique contre une infection trypanosomienne chez les mammifères.

15752. **Ward, C. P., Wong, P. E., Burchmore, R. J., de Koning, H. P. et Barrett, M. P., 2011.** Trypanocidal furamidine analogues: influence of pyridine nitrogens on trypanocidal activity, transport kinetics, and resistance patterns. [Analogues trypanocides de la furamidine : influence des azotes dans la pyridine sur l'activité trypanocide, la cinétique du transport et les modes de résistance.] *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, **55** (5): 2352-2361.

Wellcome Trust Centre for Molecular Parasitology, Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, 120 University Place, Glasgow G12 8TA, R-U. [M.Barrett@bio.gla.ac.uk].

Les traitements actuels de la trypanosomose humaine africaine (THA) sont insatisfaisants et menacés par une nouvelle chimiorésistance liée à la perte des transporteurs, par exemple le transporteur d'aminopurine P2 (*TbAT1*). Nous comparons ici l'absorption et les propriétés trypanocides de la furamidine (DB75), évaluée récemment dans des essais cliniques contre le stade 1 (hémolympatique) de la THA et de deux analogues d'aza, DB820 et CPD0801 (DB829), qui sont des composés candidats pour le traitement du stade 2 (neurologique) de la maladie. Les valeurs de CI<sub>50</sub> déterminées *in vitro* à la fois contre les parasites de type sauvage et les parasites mutants *that1(-/-)* étaient dans la gamme submicromolaire, la trypanotoxicité de DB75 s'avérant meilleure et celle de DB820 similaire à celle du trypanocide vétérinaire largement utilisé, le diminazène, alors que CPD0801 était moins actif. L'activité était corrélée à l'absorption et à la durée minimum d'exposition au médicament nécessaire pour éliminer les trypanosomes: DB75 s'accumulait deux fois et 10 fois plus vite que DB820 et CPD0801, respectivement. Les trois composés inhibaient le transport d'adénosine facilité par P2 avec

des valeurs  $K_i$  similaires, ce qui indique des valeurs d'affinité pour cette perméase dans la gamme micromolaire faible à submicromolaire. L'absorption de DB75, DB820 et CPD0801 était significativement réduite chez les parasites *tbat1(-/-)* et était sensible à une inhibition par l'adénine, ce qui indique que les trois composés sont des substrats pour le transporteur P2. L'absorption *in vitro* était significativement inférieure à celle observée avec des parasites récemment isolés chez des rats infectés, ce qui correspond à une régulation à la baisse de l'activité de P2 *in vitro*. Nous concluons que DB75, DB820 et CPD0801 sont accumulés activement par *Trypanosoma brucei brucei*, P2 étant la voie de transport principale. Les analogues d'aza de DB75 s'accumulent plus lentement que la furamidine et présentent moins d'activité trypanocide dans les essais normalisés de pharmacosensibilité *in vitro*.

15753. **Wilkinson, S. R., Bot, C., Kelly, J. M. et Hall, B. S., 2011.** Trypanocidal activity of nitroaromatic prodrugs: current treatments and future perspectives. [Activité trypanocide de promédicaments nitroaromatiques : traitements actuels et perspectives futures.] *Current Topics in Medicinal Chemistry*. **Publication électronique avant l'impression le 26 mai.**

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

La maladie de Chagas et la maladie du sommeil africaine sont des infections trypanosomiennes qui représentent un problème de santé publique important en Amérique latine et en Afrique, respectivement. La restriction de ces maladies aux parties les plus pauvres du monde a signifié qu'elles ont été en grande partie négligées et qu'un progrès limité a été accompli en ce qui concerne leur traitement. Les promédicaments nitrohétérocycliques, le nifurtimox et le benznidazole, utilisés contre la maladie de Chagas depuis plus de 40 ans, restent les seuls agents disponibles pour cette infection. En ce qui concerne la maladie du sommeil africaine, le nifurtimox a été récemment ajouté à l'arsenal de médicaments, le fexinidazole nitrohétérocyclique étant actuellement en cours d'évaluation. Pendant longtemps, le mécanisme cytotoxique de ces médicaments a été mal compris : on pensait que le nifurtimox agissait par le biais d'une production d'anions de superoxyde et de radicaux nitrés, alors que le mode d'action du benznidazole était plus obscur. On sait maintenant que l'activité trypanocide des médicaments nitrohétérocycliques dépend d'une nitroréductase de type 1 (NTR) du parasite. Cet enzyme est absent des cellules de mammifères, une différence qui forme la base de la sélectivité du médicament. Le rôle de cet enzyme dans l'activation du médicament a été validé du point de vue génétique et biochimique. Il catalyse la suppression de 2 électrons des composés nitrohétérocycliques au sein du parasite, produisant des métabolites toxiques sans générer une quantité significative de superoxyde. Reconnaître que cet enzyme est responsable de l'activation des promédicaments nitrohétérocycliques a permis le criblage pour des composés ciblant de préférence le parasite. Cette approche a conduit à l'identification de deux nouvelles catégories d'agents antitrypanosomiens, les moutardes de nitrobenzylphosphoramide et les aziridine nitrobenzamides, et promet de produire de nouveaux médicaments sans danger et plus efficaces.

## 8. RECHERCHE SUR LES TRYPANOSOMES

### (a) CULTURE DE TRYPANOSOMES

15754. **Van Reet, N., Pyana, P. P., Deborggraeve, S., Buscher, P. et Claes, F., 2011.** *Trypanosoma brucei gambiense*: HMI-9 medium containing methylcellulose and human serum supports the continuous axenic *in vitro* propagation of the bloodstream form. [*T. b. gambiense* : Un milieu de HMI-9 contenant de la méthylcellulose et du sérum humain appuie la propagation axénique continue *in vitro* de la forme sanguine.] *Experimental Parasitology*, **128** (3): 285-290.

Institut de Médecine tropicale, Département de Parasitologie, Nationalestraat 155, 2000 Anvers, Belgique; Université d'Anvers, Laboratoire de Pathologie, Universiteitsplein 1, 2610 Wilrijk, Belgique.

*Trypanosoma brucei gambiense* cause la forme chronique de la trypanosomose humaine africaine ou maladie du sommeil. Un des principaux problèmes de l'étude de *T. b. gambiense* est la difficulté de l'isoler à partir de son hôte d'origine et l'adaptation difficile à une propagation en masse *in vivo* et *in vitro*. L'objectif de la présente étude était d'évaluer si une méthode établie pour une culture axénique de la forme sanguine pléomorphe de souches de *T. b. brucei*, basée sur une méthylcellulose contenant un milieu HMI-9, facilitait également la propagation continue *in vitro* d'autres souches de Trypanozoon à forme sanguine, en particulier de *T. b. gambiense*. Des trypanosomes de forme sanguine d'une souche de *T. b. brucei*, de deux souches de *T. b. rhodesiense*, d'une souche de *T. evansi* et de sept souches de *T. b. gambiense* ont été isolés à partir du sang de souris et chaque souche a été cultivée simultanément dans un milieu liquide et dans un milieu à base de HMI-9 contenant de la méthylcellulose, soit avec ou sans apport supplémentaire de sérum humain, pendant plus de 10 repiquages consécutifs. Bien que le milieu à base de HMI-9 avec un apport supplémentaire d'1,1 pour cent (poids/volume) de méthylcellulose soutienne mieux la culture continue de toutes les souches non *gambiense* que les milieux liquides, la culture *in vitro* de toutes les souches *gambiense* n'était obtenue que dans un milieu à base de HMI-9 contenant 1,1 pour cent (poids/volume) de méthylcellulose, 15 pour cent (volume/volume) de sérum embryonnaire de veau et 5 pour cent (volume/volume) de sérum humain traité par inactivation thermique.

(b) TAXONOMIE; CARACTÉRISATION D'ISOLATS

15755. **Balmer, O., Beadell, J. S., Gibson, W. et Caccone, A., 2011.** Phylogeography and taxonomy of *Trypanosoma brucei*. [Phylogéographie et taxonomie de *T. brucei*.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **5** (2): e961.

Département de Parasitologie médicale et de Biologie des infections, Institut tropical et de santé publique suisse, Bâle, Suisse. [oliver.balmer@aya.yale.edu].

Caractériser les rapports d'évolution et la structure de la population des parasites peut fournir des connaissances importantes sur l'épidémiologie d'une maladie humaine. Nous avons examiné 142 isolats de *Trypanosoma brucei* provenant de l'ensemble de l'Afrique sub-saharienne en utilisant trois catégories distinctes de marqueurs génétiques (séquence CO1 du kinétoplaste, séquence nucléaire du gène de SRA, huit microsatellites nucléaires) pour élucider l'histoire de l'évolution de *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*Tbr*) et de *T. b. gambiense* (*Tbg*), les agents causant la trypanosomose humaine africaine (maladie du sommeil) en Afrique sub-saharienne et pour examiner le rapport entre *Tbr* et le parasite *T. b. brucei* (*Tbb*) non infectieux pour les humains en Afrique de l'Est et en Afrique australe. Une phylogénie bayésienne et un réseau d'haplotypes basé sur les séquences CO1 ont confirmé la

distinction taxonomique du groupe 1 de *Tbg*. La diversité limitée associée à une large répartition géographique a suggéré que ce parasite a récemment et rapidement colonisé des hôtes dans son aire de répartition actuelle. Le groupe 2 plus virulent de *Tbg* présentait des origines diverses et était allié plus étroitement avec *Tbb* sur la base de la séquence COI et des génotypes des microsatellites. Quatre des cinq haplotypes de COI obtenus à partir de *Tbr* étaient partagés avec des isolats de *Tbb*, ce qui suggère un rapport étroit entre ces taxons. Un regroupement bayésien des génotypes des microsatellites a confirmé ce rapport et a indiqué que les isolats de *Tbr* et de *Tbb* étaient souvent plus étroitement apparentés les uns avec les autres qu'avec d'autres membres de la même sous-espèce. Parmi les isolats de *Tbr* pour lesquels des données étaient disponibles, nous avons détecté deux variantes seulement du gène de SRA responsable de l'infectiosité pour les humains. Ces variantes présentaient des aires de répartition géographique distinctes, à l'exception de la Tanzanie, où les deux types coexistaient. Ici, les isolats possédant des types de SRA distincts étaient associés à des haplotypes de COI identiques mais à des signatures de microsatellites divergentes. Nos données fournissent des indications robustes que *Tbr* n'est qu'une variante phénotypique de *Tbb*; bien que pertinent du point de vue médical, *Tbr* n'est pas un taxon isolé du point de vue de la reproduction. La large répartition du gène de SRA dans divers contextes génétiques de trypanosomes suggère qu'une grande quantité de diversité génétique est potentiellement disponible avec laquelle les trypanosomes infectieux pour les humains peuvent répondre à des forces sélectives telles que celles exercées par les médicaments.

15756. **Kabore, J., Macleod, A., Jamonneau, V., Ilboudo, H., Duffy, C., Camara, M., Camara, O., Belem, A. M., Bucheton, B. et De Meues, T., 2011.** Population genetic structure of Guinea *Trypanosoma brucei gambiense* isolates according to host factors. [Structure génétique de la population d'isolats de *T. b. gambiense* de Guinée selon les facteurs relatifs aux hôtes.] *Infection, Genetics & Evolution*, **11(5)**:129-35.

Centre international de Recherche-Développement sur l'élevage en zones subhumides (CIRDES), Unité de recherches sur les bases biologiques de la lutte intégrée, 01 BP 454 Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso. [thierry.demeues@ird.fr].

La trypanosomose humaine africaine (THA) ou maladie du sommeil est un problème majeur de santé publique en Afrique sub-saharienne. Elle est causée par le parasite kinétoplastidé *Trypanosoma brucei gambiense* en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale. Le rôle exact des infections multiples, la base de la diversité clinique observée chez les patients et le déterminisme qui conduit les trypanosomes dans différents liquides organiques de l'hôte restent des questions sans réponse jusqu'à présent. Dans la présente communication, nous étudions dans trois foyers de Guinée si les souches trouvées dans le sang, la lymphe ou le liquide céphalorachidien (LCR) ou chez des patients à un stade différent de la THA (phase 1, début de la phase 2 et fin de la phase 2) sont représentatives du foyer auquel elles appartiennent. Des amplifications des parasites directement à partir des liquides organiques ont conduit à des quantités considérables de pertes d'allèles, en particulier pour les échantillons de sang et de LCR, qui nécessitaient une reprogrammation des données de tous les sites homozygotes dans les données manquantes. Bien que contrôlant la géographie, la date de l'échantillonnage et le stade de la maladie chez les patients, nous n'avons trouvé aucun effet des liquides organiques dans la structure génétique de *T. b. gambiense* malgré la présence d'infections mixtes. Au contraire, nous avons découvert que les souches trouvées chez les patients à des phases différentes de la maladie différaient du point de vue génétique, les patients au stade précoce étant plus probablement infectés avec des souches plus récentes que les patients à un stade plus avancé de la maladie. Par conséquent, la combinaison de la

date de l'échantillonnage et du stade de la maladie chez le patient représente un paramètre à contrôler dans les analyses de la structure génétique des populations. Des études supplémentaires seront également nécessaires pour étudier davantage le phénomène des infections mixtes et ses conséquences.

15757. **Li, J. V., Saric, J., Wang, Y., Utzinger, J., Holmes, E. et Balmer, O., 2011.** Metabonomic investigation of single and multiple strain *Trypanosoma brucei brucei* infections. [Investigation métabonomique d'infections avec une souche unique et des souches multiples de *T. b. brucei*.] *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **84** (1): 91-98.

Biomolecular Medicine, Department of Surgery and Cancer, Faculty of Medicine, Imperial College London, Londres, R-U. [jia.li105@imperial.ac.uk].

Bien que les co-infections soient fréquentes et puissent avoir des conséquences épidémiologiques et évolutionnistes importantes, les études sur les effets biochimiques des infections à souches multiples restent rares. Nous avons étudié les réactions métaboliques de souris NMRI à une infection unique à *Trypanosoma brucei brucei* (STIB777AE-souche verte 1 ou STIB246BA-souche rouge 1) et à des co-infections à l'aide d'une stratégie de profilage métabolique basée sur une spectroscopie à résonance magnétique nucléaire de l'hydrogène. Toutes les infections à *T. b. brucei* causaient une altération de la composition biochimique urinaire 4 jours après l'infection, caractérisée par des concentrations accrues de 2-oxoisocaproate, de D-3-hydroxybutyrate, de lactate, de 4-hydroxyphénylacétate, de phénylpyruvate et de 4-hydroxyphénylpyruvate ainsi que par des niveaux réduits d'hippurate. Bien qu'il n'y ait pas de différences marquées des signatures métaboliques observées chez la souris infectée avec une souche unique ou double de *T. b. brucei*, la réponse métabolique des souris infectées avec la souche verte de *T. b. brucei* était plus lente que celles des souris infectées soit avec la souche rouge soit avec les deux souches simultanément. Le pyruvate, le phénylpyruvate et l'hippurate étaient corrélés à la parasitémie, ce qui pourrait être utile pour surveiller les réactions à des interventions thérapeutiques.

15758. **Pyana, P. P., Ngay Lukusa, I., Mumba Ngoyi, D., Van Reet, N., Kaiser, M., Karhemere Bin Shamamba, S. et Buscher, P., 2011.** Isolation of *Trypanosoma brucei gambiense* from cured and relapsed sleeping sickness patients and adaptation to laboratory mice. [Isolement de *T. b. gambiense* chez des dormeurs guéris et des patients ayant fait une rechute et adaptation à des souris de laboratoire.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **5** (4): e1025.

Institut National de Recherche Biomédicale, Kinshasa Gombe, République démocratique du Congo. [pbuscher@itg.be].

La maladie du sommeil causée par *Trypanosoma brucei gambiense* reste un problème majeur de santé publique dans certains pays d'Afrique centrale. Historiquement, des taux de rechute de 5 pour cent environ ont été observés pour un traitement avec du mélarsoprol, largement utilisé pour traiter les patients au stade avancé. Plus tard, des taux de rechute pouvant atteindre 50 pour cent ont été signalés dans certains foyers isolés en Angola, au Sudan, en Ouganda et en République démocratique du Congo (RDC). Les investigations précédentes ne sont pas concluantes en ce qui concerne la question de savoir si une sensibilité réduite au mélarsoprol est responsable de ces taux de rechute élevés. Nous avons donc visé à établir une collection de parasites isolés chez des dormeurs guéris ainsi que chez des patients ayant fait une rechute pour un profilage comparatif en aval de la pharmacosensibilité.

Une contrainte majeure pour ce type d'investigation est le fait que *T. b. gambiense* est particulièrement difficile à isoler et à adapter à des rongeurs classiques de laboratoire. Du sang et du liquide céphalorachidien (LCR) ont été prélevés chez 360 patients traités à l'hôpital de Dipumba, à Mbuji-Mayi, en RDC avant le traitement. Des spécimens de sang et de LCR ont été prélevés chez des patients faisant une rechute au cours du suivi de 24 mois. Les spécimens dans lesquels la présence du parasite était confirmée ont été congelés dans de l'azote liquide dans un mélange de Triladyl, de jaune d'œuf et d'une solution de glucose dans un tampon phosphate. Un isolement a été effectué par l'inoculation des spécimens cryopréservés dans des souris *Grammomys surdaster*, *Mastomys natalensis* et SCID. Par conséquent, 85 souches ont été isolées à partir du sang et du LCR de 55 patients. Le succès de l'isolement était le plus élevé chez *Grammomys surdaster*. Quarante souches ont été adaptées aux souris. Des souches appariées ont été isolées chez 12 patients avant le traitement et après la rechute. Toutes les souches appartiennent à *T. b. gambiense* de type I. Nous avons établi une collection unique de *T. b. gambiense* provenant de patients guéris et de patients ayant fait une rechute, isolés dans le même foyer de la maladie et au cours d'une période limitée. Cette collection est disponible pour une caractérisation génotypique et phénotypique afin d'étudier le mécanisme sous-jacent aux taux d'échec de traitement anormalement élevés à Mbuji-Mayi, en RDC.

(c) CYCLE BIOLOGIQUE, MORPHOLOGIE, ETUDES BIOCHIMIQUES ET  
MOLÉCULAIRES

[Voir également 34 : 15622]

15759. **Arias, D. G., Cabeza, M. S., Erben, E. D., Carranza, P. G., Lujan, H. D., Tellez Inon, M. T., Iglesias, A. A. et Guerrero, S. A.**, 2011. Functional characterization of methionine sulphoxide reductase A from *Trypanosoma* spp. [Caractérisation fonctionnelle de la méthionine sulfoxyde réductase A de *Trypanosoma* spp.] *Free Radical Biology & Medicine*, **50** (1): 37-46.

Instituto de Agrobiotecnología del Litoral, UNL-CONICET, 3000 Santa Fe, Argentine. [sguerrer@fbc.unl.edu.ar].

La méthionine est un acide aminé sujet à une oxydation en méthionine sulfoxyde (MetSO). La réduction de la MetSO en méthionine est catalysée par la méthionine sulfoxyde réductase (MSR), un enzyme présent dans presque tous les organismes. Chez les trypanosomatidés, l'étude des systèmes antioxydants s'est concentrée principalement sur l'implication du trypanothione, un élément spécifique de réduction-oxydation dans ces organismes. Toutefois, aucune information n'existe en ce qui concerne leurs mécanismes pour réparer les protéines oxydées, qui seraient pertinents pour la survie de ces pathogènes aux stades divers de leur cycle biologique. Nous rapportons le clonage moléculaire de trois gènes codant une MSR putative de type I chez les trypanosomatidés. Les gènes étaient exprimés dans *Escherichia coli* et les protéines recombinantes correspondantes ont été purifiées et caractérisées du point de vue fonctionnel. Les enzymes étaient spécifiques à une réduction L-Met(S)SO, en utilisant la tryparedoxine I de *Trypanosoma cruzi* comme substrat de réduction. Chaque enzyme migrerait dans une électrophorèse avec un profil particulier reflétant les différences qu'ils présentent dans une charge superficielle. La présence *in vivo* des enzymes était prouvée par une détection immunologique dans les stades réplicatifs de *T. cruzi* et de *Trypanosoma brucei*. Les résultats appuient l'existence d'une voie métabolique chez *Trypanosoma* spp. impliquée dans la fonction essentielle de réparation des macromolécules oxydées.

15760. **Bruhn, D. F., Sammartino, M. P. et Klingbeil, M. M., 2011.** Three mitochondrial DNA polymerases are essential for kinetoplast DNA replication and survival of bloodstream form *Trypanosoma brucei*. [Trois polymérasés d'ADN mitochondrial sont essentielles pour la répliqué de l'ADN des kinétoplastes et la survie de la forme sanguine de *T. brucei*.] *Eukaryotic Cell*, **10** (6): 734-743.

Department of Microbiology, Université du Massachusetts, 639 North Pleasant Street, Amherst, MA 01003, E-U [klingbeil@microbio.umass.edu].

*Trypanosoma brucei*, l'agent causant la trypanosomose humaine africaine, a un cycle biologique complexe qui inclut des stades multiples et des changements métaboliques lorsque le parasite passe d'un insecte vecteur à un hôte mammifère. La mitochondrie unique du parasite contient un réseau d'ADN caténé appelé l'ADN du kinétoplaste (ADNk) qui est composé de minicercles et de maxicercles. L'incertitude de longue date au sujet du besoin d'ADNk dans la forme sanguine de *T. brucei* a récemment été érodée, avec des rapports d'une édition posttranscriptionnelle et d'une traduction subséquente des produits de la transcription codés par l'ADNk en tant que processus essentiels pour la forme sanguine des parasites. Ces études suggèrent que l'ADNk et sa répliqué fidèle sont indispensables pour ce stade du cycle biologique. Nous démontrons ici que trois protéines de répliqué de l'ADNk (Les polymérasés IB, IC et ID de l'ADN mitochondrial) sont nécessaires pour la viabilité de la forme sanguine du parasite. La désactivation de chaque polymérase était létale, résultant en une perte de l'ADNk, en la persistance de monomères d'ADN avant la répliqué et en l'effondrement du potentiel de la membrane mitochondriale. Ces données démontrent que la répliqué de l'ADNk est en effet cruciale pour la forme sanguine de *T. brucei*. Les contributions des polymérasés IB, IC et ID de l'ADN mitochondrial à la viabilité de la forme sanguine du parasite suggèrent que celles-ci et d'autres protéines de répliqué de l'ADNk justifient une investigation ultérieure en tant que nouvelle catégorie de cibles pour le développement de médicaments antitrypanosomiens.

15761. **Bucerius, F., Kador, M., Boshart, M. et Janzen, C. J., 2011.** Reliable quantification of cell cycle-dependent mRNA abundance using fluorescence-activated cell sorting in *Trypanosoma brucei*. [Quantification fiable de l'abondance d'ARNm dépendant du cycle cellulaire au moyen d'un tri cellulaire activé par la fluorescence chez *T. brucei*.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **175** (2): 205-208.

Université de Munich (LMU), Department Biology I, Genetics, Martinsried, Allemagne. [cjanzen@lmu.de].

On en sait très peu sur la régulation de l'ARNm dépendant du cycle cellulaire chez *Trypanosoma brucei*, l'agent causant la maladie du sommeil africaine. Les méthodes visant à synchroniser le cycle cellulaire sont inefficaces ou soumettent les parasites à des conditions non physiologiques et à un stress. Nous avons mis au point une méthode de tri des cellules activé par la fluorescence pour analyser les niveaux d'ARNm à l'état d'équilibre au cours des phases individuelles du cycle cellulaire. La normalisation des données a été le problème le plus stimulant car les normes internes pour les gènes régulés par le cycle cellulaire ne sont pas disponibles pour les trypanosomes. Par conséquent, nous avons introduit une norme externe (validation par ajout connu) pour compenser les variations issues de la technique dans le traitement des cellules et des échantillons d'ARN. La validation de cette méthode avec un nombre limité de gènes a dévoilé une régulation à la hausse passagère au cours des phases S et G2/M pour tous les ARNm analysés.



15762. **Cosentino-Gomes, D. et Meyer-Fernandes, J. R., 2011.** Ecto-phosphatases in protozoan parasites: possible roles in nutrition, growth and ROS sensing. [Ecto-phosphatases dans les parasites protozoaires : rôles possibles dans la nutrition, la croissance et la détection des FRO.] *Journal of Bioenergetics & Biomembranes*, **43** (1): 89-92.

Instituto de Bioquímica Medica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brésil. [meyer@bioqmed.ufrj.br].

La membrane plasmique cellulaire contient des enzymes dont les sites actifs font face au milieu externe plutôt qu'au cytoplasme. Les activités de ces enzymes, appelées ecto-enzymes, peuvent être mesurées au moyen de cellules vivantes. Les ecto-phosphatases sont des ecto-enzymes qui hydrolysent supposément des substrats extracellulaires phosphorylés, dégageant du phosphate inorganique libre. Bien que plusieurs fonctions alternatives aient été suggérées pour ces enzymes, telles qu'une participation à la prolifération, la différenciation, l'adhérence, la virulence et l'infection, on en sait peu sur les rôles physiologiques de ces enzymes chez les parasites protozoaires. Dans le présent examen, nous discutons les principales caractéristiques des ecto-phosphatases chez les parasites protozoaires qui causent des maladies importantes telles que la maladie de Chagas, la leishmaniose, l'amibiase, la lambliaze, trichomonase et la maladie du sommeil.

15763. **Dodson, H. C., Lyda, T. A., Chambers, J. W., Morris, M. T., Christensen, K. A. et Morris, J. C., 2011.** Quercetin, a fluorescent bioflavonoid, inhibits *Trypanosoma brucei* hexokinase 1. [La quercétine, un bioflavonoïde fluorescent inhibe l'hexokinase 1 de *T. brucei*.] *Experimental Parasitology*, **127**(2): 423-428.

Department of Genetics and Biochemistry, Université de Clemson, Clemson, SC 29634, E-U. [jmorri2@clemson.edu].

Les hexokinases du trypanosome africain, *Trypanosoma brucei*, sont des cibles attrayantes pour le développement de médicaments antiparasitaires, en partie parce que le parasite utilise une glycolyse exclusivement pour la production d'ATP au cours de l'infection des mammifères. Nous avons démontré ici que le bioflavonoïde, la quercétine (QCN), un trypanocide connu, est un inhibiteur mixte de l'hexokinase 1 de *Trypanosoma brucei* (*TbHK1*) ( $CI_{50}=4,1\pm 0,8\mu M$ ). Une analyse spectroscopique de la liaison de QCN à *TbHK1*, tirant parti du tryptophan simple (*Trp177*) intrinséquement fluorescent dans *TbHK1*, a révélé que QCN éteint l'émission de *Trp177*, qui est situé près de la région charnière de l'enzyme. L'ATP éteignait de la même façon l'émission de *Trp177* alors que le glucose n'avait aucun impact sur la fluorescence. Appuyant la possibilité que la toxicité de QCN soit une conséquence de l'inhibition de l'hexokinase essentielle, chez les parasites vivants, la fluorescence de QCN se localise dans les glycosomes, le domicile subcellulaire de *TbHK1*. En outre, l'inactivation facilitée par l'interférence ARN de l'expression de *TbHK1* accélérerait la mort induite par QCN tandis qu'une surexpression de *TbHK1* protégeait les trypanosomes du composé. Pour résumer, ces observations appuient la suggestion selon laquelle la toxicité de QCN est attribuable en partie à l'inhibition de la *TbHK1* essentielle.

15764. **Emmer, B. T., Nakayasu, E. S., Souther, C., Choi, H., Sobreira, T. J., Epting, C. L., Nesvizhskii, A. I., Almeida, I. C. et Engman, D. M., 2011.** Global analysis of protein palmitoylation in African trypanosomes. [Analyse globale de la palmitoylation des protéines dans les trypanosomes africains.] *Eukaryotic Cell*, **10** (3): 455-463.

Dept. of Biological Sciences, The Border Biomedical Research Center,  
Université du Texas, 500 W. University Ave., El Paso, TX 79968, E-U.  
[jcalmeida@utep.edu].

De nombreuses protéines eucaryotes sont modifiées après la traduction par l'estérfication des thiols de cystéine en acides aminés à longue chaîne. Cette modification, la palmitoylation de protéines, est catalysée par une vaste famille de palmitoyl acyltransférases qui partagent un domaine riche en Asp-His-His-Cys Cys mais différent en ce qui concerne leurs localisations subcellulaires et les spécificités du substrat. Chez *Trypanosoma brucei*, le parasite protozoaire flagellé qui cause la maladie du sommeil africaine, une palmitoylation de protéines a été observée pour quelques protéines mais la portée et les conséquences de cette modification demeurent en grande partie inconnues. Nous avons entrepris la présente étude pour examiner la palmitoylation des protéines de *T. brucei* à la fois aux niveaux des enzymes et du substrat. Le traitement des parasites avec un inhibiteur de la palmitoylation totale des protéines causait une inhibition puissante de la croissance, cependant l'inhibition sélective séparée de chacune des 12 palmitoyl acyltransférases individuelles de *T. brucei* n'avait aucun effet sur la croissance. Cela suggérait soit que *T. brucei* a évolué une redondance fonctionnelle de la palmitoylation des palmitoyl-protéines essentielles, soit que la palmitoylation de certaines protéines est catalysée par une transférase non canonique. Afin d'identifier les protéines palmitoylées chez *T. brucei*, nous avons effectué une chimie d'échange de la biotine d'acyle sur les lysats de parasites, suivie par une chromatographie de la streptavidine, une identification des protéines par CPL-SM/SM bidimensionnelle et une analyse statistique de QSpec. Au total, 124 protéines palmitoylées ont été identifiées avec un taux de fausse découverte estimé à 1,0 pour cent. Ce protéome de palmitoylé inclut toutes les palmitoyl-protéines connues dans les formes procycliques de *T. brucei* ainsi que plusieurs protéines dont les homologues sont palmitoylés dans d'autres organismes. Leurs séquences démontrent la variété des motifs du substrat qui appuient une palmitoylation, et leur identité illustre la gamme de processus cellulaires affectés par la palmitoylation chez ces pathogènes importants.

15765. **Gluezn, E., Povelones, M. L., Englund, P. T. et Gull, K., 2011.** The kinetoplast duplication cycle in *Trypanosoma brucei* is orchestrated by cytoskeleton-mediated cell morphogenesis. [Le cycle de duplication du kinétoplaste chez *T. brucei* est orchestré par la morphogenèse des cellules facilitée par le cytosquelette.] *Molecular & Cellular Biology*, **31**(5): 1012-1021.

Sir William Dunn School of Pathology, Université d'Oxford, South Parks Road, Oxford OX1 3RE, R-U; Department of Biological Chemistry, Johns Hopkins Medical School, Baltimore, MD 21205, E-U. [eva.gluezn@path.ox.ac.uk].

L'ADN mitochondrial de *Trypanosoma brucei* est organisé dans une structure complexe appelée le kinétoplaste. Dans la présente étude, nous définissons le cycle complet de duplication du kinétoplaste chez *T. brucei* sur la base de reconstructions tri-dimensionnelles à partir de micrographes électroniques en section sériée. Ce modèle structurel a été amélioré par des analyses du processus de réplication des maxicercles et minicercles d'ADN. De nouvelles connaissances ont été obtenues au sujet des stades les plus précoces et les plus tardifs de la duplication du kinétoplaste. Nous montrons que la phase S du kinétoplaste a lieu simultanément avec le re-positionnement du nouveau corps basal du côté antérieur au côté postérieur du vieux flagelle. Cela met en évidence le rôle de la ségrégation du corps basal dans la division du kinétoplaste et suggère un mécanisme possible pour régir le mouvement rotationnel du kinétoplaste au cours de la réplication des minicercles. Une hybridation *in situ* en fluorescence avec des sondes spécifiques aux minicercles et maxicercles a montré que l'ADN des

maxicercles est étendu entre les réseaux ségrégués des minicercles, ce qui indique que la ségrégation des maxicercles est un évènement tardif dans le cycle de duplication du kinétoplaste. Cette nouvelle vue des complexités de la duplication du kinétoplaste souligne la dépendance entre une remodelisation dynamique du cytosquelette et l'hérédité du génome mitochondrial.

15766. **Goldshmidt, H. et Michaeli, S., 2011.** Induction of ER stress response leading to programmed cell death in *Trypanosoma brucei*. [Induction d'une réaction de stress dans le RE conduisant à la mort cellulaire programmée chez *T. brucei*.] *Methods in Enzymology*, **489**: 189-205.

The Mina and Everard Goodman Faculty of Life Sciences, Université Bar-Ilan, Ramat-Gan, Israël. [michaes@mail.biu.ac.il

Les trypanosomes sont des protozoaires parasites qui incluent plusieurs parasites importants du point de vue médical et une variété de parasites importants du point de vue économique tels que *Trypanosoma brucei*, l'agent causant la maladie du sommeil. Ce parasite alterne entre l'hôte insecte (forme procyclique) et l'hôte mammifère (forme sanguine). Ces parasites sont dépourvus d'une régulation de la transcription, y compris des facteurs qui régissent la réponse de la protéine dépliée (UPR) dans d'autres eucaryotes. L'expression des gènes est contrôlée de façon post-transcriptionnelle par des mécanismes uniques tels que le transépissage et l'édition de l'ARN et par la stabilité de l'ARNm. Dans le transépissage, un exon commun, le leader épissé (SL) est donné à tous les ARNm à partir d'un petit ARN, l'ARN SL. L'ARN SL est transcrit à partir d'un promoteur défini assisté par le complexe tSNAP. Malgré l'absence de régulation transcriptionnelle, l'induction d'un stress du RE provoque des changements dans le transcriptome similaires à ceux induits par une UPR conventionnelle trouvée chez les autres eucaryotes. Le mécanisme de régulation à la hausse dans une UPR dépend de la stabilisation différentielle des ARNm. Les changements au niveau du transcriptome résultent en une expansion du RE et un accroissement du chaperon du RE, BiP. Un stress prolongé du RE induit la voie de désactivation de l'ARN du leader épissé (SLS). Cette SLS est le mécanisme de réponse au stress spécifique au trypanosome qui provoque l'arrêt de la transcription de l'ARN SL en perturbant la liaison du facteur de transcription tSNAP42 à son promoteur similaire, éliminant le transépissage de tous les ARNm. La SLS a été découverte dans les cellules désactivées par interférence ARN dépourvues des fonctions qui facilitent la translocation des protéines au RE telles que SRalpha, le récepteur sur les particules de reconnaissance des signaux, SEC63- un facteur qui participe à la translocation des protéines à travers la membrane du RE, ou SEC61- le canal de translocation. L'induction de SLS, soit par un stress prolongé du RE ou la désactivation des gènes associés à la membrane du RE qui fonctionnent dans la translocation des protéines du RE conduisait à la mort cellulaire programmée, qui était évidente par l'exposition de phosphatidyl sérine, la distribution des fragments d'ADN en échelle, l'accroissement de la production de FRO, l'accroissement de  $Ca^{2+}$  cytoplasmique et une réduction du potentiel de la membrane mitochondriale. Nous décrivons ici les protocoles pour induire un stress du RE et pour observer les changements morphologiques qui en résultent par microscopie électronique à transmission, les changements dans le  $Ca^{2+}$  cytoplasmique et la fragmentation de l'ADN qui sont les caractéristiques de la mort cellulaire programmée.

15767. **Goto, Y., Duthie, M. S., Kawazu, S., Inoue, N. et Carter, D., 2011.** Biased cellular locations of tandem repeat antigens in African trypanosomes. [Localisations cellulaires biaisées des antigènes de répétition en tandem chez les trypanosomes africains.] *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **405** (3): 434-438.

Laboratory of Molecular Immunology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, Université de Tokyo, Japon. [aygoto@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp].

Les sous-espèces de *Trypanosoma brucei* causent la trypanosomose africaine chez les humains et chez les animaux. Ces parasites possèdent des gènes codant les protéines avec de vastes domaines de répétitions en tandem comme les autres parasites trypanosomatidés. Nous avons démontré auparavant que les protéines de répétition en tandem de *Leishmania infantum* et de *Trypanosoma cruzi* sont souvent des cibles des réponses des lymphocytes B. Toutefois, les trypanosomes africains sont vulnérables à une immunité à médiation humorale et il peut être nuisible pour les parasites d'avoir de tels antigènes des lymphocytes B sur la surface des cellules. Nous montrons ici que les protéines de répétition en tandem des sous-espèces de *T. brucei* sont également antigéniques et que les protéines recombinantes de répétition en tandem de ces parasites détectent les anticorps dans le sérum de souris infectées avec les parasites au moyen d'une ELISA. L'analyse des séquences d'acides aminés a révélé que, à la différence des protéines de répétition en tandem des espèces de *Leishmania* ou de *T. cruzi*, les niveaux de peptides signaux prédits, de domaines transmembranaires et de signaux de l'ancre de GPI dans les protéines de répétition en tandem chez *T. brucei* sont significativement plus faibles que ceux dans l'ensemble du protéome. Un grand nombre de protéines de répétition en tandem de *T. brucei* est spécifique à l'espèce ou est conservé seulement dans les espèces étroitement apparentées, comme cela est le cas pour *Leishmania major* and *T. cruzi*. Ces résultats suggèrent que, malgré le fait qu'ils partagent certaines caractéristiques, une telle abondance dans de vastes domaines de répétition en tandem et une telle dominance immunologique, les gènes de répétition en tandem ont évolué de façon indépendante chez les parasites trypanosomatidés.

15768. **Kuettel, S., Greenwald, J., Kostrewa, D., Ahmed, S., Scapozza, L. et Perozzo, R., 2011.** Crystal structures of *T. b. rhodesiense* adenosine kinase complexed with inhibitor and activator: implications for catalysis and hyperactivation. [Les structures cristallines de l'adénosine kinase de *T. b. rhodesiense* complexées avec un inhibiteur et un activateur : implications pour la catalyse et l'hyperactivation.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **5** (5): e1164.

Groupe de biochimie pharmaceutique, École des Sciences pharmaceutiques, Université de Genève ; Université de Lausanne, Lausanne, Suisse.  
[leonardo.scapozza@unige.ch].

La voie essentielle de récupération de la purine de *Trypanosoma brucei* porte des enzymes catalytiques intéressants pour une intervention chimiothérapeutique dans la trypanosomose humaine africaine. Contrairement aux cellules de mammifères, les trypanosomes sont dépourvus d'une synthèse *de novo* de la purine et dépendent complètement de la récupération de celle de leurs hôtes. Un des enzymes clés est l'adénosine kinase qui catalyse la phosphorylation de l'adénosine ingérée pour former l'adénosine monophosphate (AMP) en utilisant l'adénosine triphosphate (ATP) en tant que donneur préféré de phosphoryle. Nous présentons ici les premières structures de l'adénosine kinase de *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*TbrAK*) : la structure de *TbrAK* dans un complexe avec l'inhibiteur des deux substrats P<sup>1</sup>, P<sup>5</sup>-di(adénosine-5')-pentaphosphate (AP<sub>5</sub>A) à une résolution de 1,55 Å, et *TbrAK* complexée avec l'activateur récemment découvert 4-[5-(4-phénoxyphényle)-2H-pyrazol-3-yl]morpholine (composé 1) à une résolution de 2,8 Å. Les détails structuraux et leur comparaison fournissent de nouvelles connaissances sur le substrat et la liaison de l'activateur à *TbrAK* au niveau moléculaire. Des analyses ultérieures de la relation

structure-activité d'une série de dérivés du composé 1 appuient le mode de liaison de l'activateur observé et fournissent un mécanisme possible d'action en ce qui concerne leur effet d'activation envers *TbrAK*.

15769. **Leroux, A. E., Maugeri, D. A., Opperdoes, F. R., Cazzulo, J. J. et Nowicki, C., 2011.** Comparative studies on the biochemical properties of the malic enzymes from *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei*. [Études comparatives des propriétés biochimiques des enzymes maliques de *T. cruzi* et de *T. brucei*.] *FEMS Microbiology Letters*, **314** (1): 25-33.

Instituto de Química y Físicoquímica Biológica IQUIFIB-CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Université de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentine. [cnowicki@criba.edu.ar].

Des études comparatives ont montré que comme *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei* présente des enzymes maliques cytosoliques et mitochondriaux fonctionnels, qui sont spécifiquement liés au NADP. Les études cinétiques ont fourni des indications que les enzymes maliques de *T. cruzi* et de *T. brucei* présentent de hautes affinités similaires envers  $\text{NADP}^+$  et sont presque tout aussi efficaces pour catalyser la production de NADPH. Néanmoins, contrairement à l'enzyme malique cytosolique de *T. cruzi*, qui est fortement activé par l-aspartate (plus de 10 fois), l'homologue de *T. brucei* est légèrement plus actif (50 pour cent) en présence de cet acide aminé. Chez *T. brucei*, les deux isozymes semblent clairement plus abondants au stade procyclique bien qu'ils puissent être immunodétectés dans les formes sanguines. Par contre, chez *T. cruzi* l'expression de l'enzyme malique mitochondrial semble être clairement régulée à la hausse dans les amastigotes, alors que l'isoforme cytosolique semble être plus abondant dans le stade procyclique du parasite. On pourrait faire l'hypothèse que dans ces environnements où le glucose est très faible ou absent, ces pathogènes dépendent de déshydrogénases liées au NADP comme les enzymes maliques pour la production de NADPH, puisque dans ces conditions la voie de pentose phosphate ne peut pas servir de source de pouvoir réducteur essentiel.

15770. **Ling, A. S., Trotter, J. R. et Hendriks, E. F., 2011.** A zinc finger protein, *TbZC3H20*, stabilises two developmentally regulated mRNAs in trypanosomes. [Une protéine en doigt de zinc, *TbZC3H20*, stabilise deux ARNm régulés par le développement chez les trypanosomes.] *Journal of Biological Chemistry*. **Publié le 5 avril.**

Division of Cell and Molecular Biology, Imperial College London, Londres SW7 2AZ, R-U. [e.hendriks@imperial.ac.uk].

Les protéines en doigt de zinc CCCH (*ZC3H*) sont une nouvelle catégorie de protéines liant l'ARN impliquées dans les mécanismes post-transcriptionnels contrôlant l'expression des gènes. Nous montrons que *TbZC3H20* provenant de *Trypanosoma brucei*, l'agent causant la maladie du sommeil et d'autres maladies, stabilise deux produits de transcription régulés par le développement codant une protéine mitochondriale porteuse (MCP12) et une trans-sialidase (TS-like E). *TbZC3H20* s'avérait être une protéine liant l'ARN, qui est enrichie dans la forme procyclique de *T. brucei*, et est la première *ZC3H* découverte qui contrôle l'expression des gènes en modulant l'abondance de l'ARNm dans les trypanosomes. Des études précédentes ont démontré que les protéines contenant un motif de reconnaissance de l'ARN et les protéines de liaison de l'ARN de la famille PUF peuvent contrôler l'expression des gènes en stabilisant des niveaux d'ARNm cibles spécifiques. Ce travail est le

premier à décrire une ZC3H qui stabilise, plutôt que déstabilise les ARNm cibles en tant que mécanisme régulateur et le premier rapport d'une ZC3H régulant un gène codant une protéine mitochondriale. Cela suggère un rôle plus général qu'on ne l'avait pensé auparavant pour les ZC3H dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes.

15771. **Luginbuehl, E., Kunz, S., Wentzinger, L., Freimoser, F. et Seebeck, T., 2011.** The exopolyphosphatase *TbrPPX1* of *Trypanosoma brucei*. [L'exopolyphosphatase *TbrPPX1* de *T. brucei*.] *BMC Microbiology*, **11**: 4.

Institut de Biologie cellulaire, Université de Berne, Baltzerstrasse 4, CH-3012 Berne, Suisse.

Les exopolyphosphatases et pyrophosphatases jouent des rôles importants mais pas encore entièrement compris dans le métabolisme de l'énergie et également dans d'autres aspects de la biologie cellulaire telle que l'osmorégulation ou la transduction du signal. Des travaux précédents ont suggéré qu'une exopolyphosphatase humaine, Prune, pourrait présenter une activité de phosphodiesterase des nucléotides cycliques. Les Kinetoplastida, un vaste ordre d'eucaryotes unicellulaires qui contient un grand nombre de pathogènes importants tels que *Trypanosoma brucei* (maladie du sommeil humaine), *Trypanosoma cruzi* (maladie de Chagas) ou *Leishmania* ssp (plusieurs leishmanioses distinctes du point de vue clinique), contiennent tous plusieurs exo- et pyrophosphatases. La présente étude fournit une classification systématique de ces enzymes, qui permet maintenant de situer l'information déjà disponible pour certains de ces enzymes. Elle analyse ensuite l'exopolyphosphatase *TbrPPX1* de *T. brucei* de façon approfondie, au moyen d'une interférence ARN et de désactivations génétiques pour essayer de définir sa fonction et d'une immunofluorescence pour étudier sa localisation subcellulaire. *TbrPPX1* est une exopolyphosphatase qui hydrolyse le pentasodium triphosphate mais pas les triphosphates organiques tels que l'ATP, le pyrophosphate ou les polyphosphates à chaîne longue. Finalement, l'étude examine l'activité potentielle de la phosphodiesterase des nucléotides cycliques de *TbrPPX1*. Tous les génomes des kinétoplastidés actuellement disponibles contiennent des gènes pour une exopolyphosphatase et deux catégories de pyrophosphatases, une associée aux acidocalcisomes et une cytoplasmique. *TbrPPX1* représente l'exopolyphosphatase de *T. brucei*. Elle est située dans l'ensemble du cytoplasme et son ablation génétique ne produit pas de phénotype spectaculaire. Ce qui est important est que *TbrPPX1* ne présente pas d'activité spécifique de phosphodiesterase des nucléotides cycliques, ce qui l'élimine de façon absolue en tant que protagoniste supplémentaire dans la signalisation par AMPc des kinétoplastidés.

15772. **Natesan, S. K., Black, A., Matthews, K. R., Mottram, J. C. et Field, M. C., 2011.** *Trypanosoma brucei brucei*: endocytic recycling is important for mouse infectivity. [*T. b. brucei*: un recyclage endocytaire est important pour l'infectiosité pour les souris.] *Experimental Parasitology*, **127** (4): 777-783.

Department of Pathology, Tennis Court Road, Université de Cambridge, Cambridge CB2 1QP, R-U. [mcf34@cam.ac.uk].

L'endocytose chez le trypanosome africain, *Trypanosoma brucei*, est impliquée intimement dans le maintien de l'homéostasie du protéome de la surface des cellules, la morphologie de la poche flagellaire et a été récemment démontrée en tant que sérieuse cible chimiothérapeutique. La désactivation facilitée par une interférence ARN de nombreux facteurs nécessaires pour le transport endocytaire, y compris plusieurs petites GTPases, la

principale protéine du revêtement, la clathrine et un récepteur associé à la clathrine, l'epsineR, résulte en une mort cellulaire rapide *in vitro*. La perte rapide de viabilité *in vitro* empêche une investigation significative par interférence ARN des rôles de l'endocytose des trypanosomes *in vivo*. Ici, nous avons cherché à aborder ce problème en utilisant des stratégies conçues pour produire des effets plus légers sur le système endocyttaire qu'une ablation fonctionnelle complète. Nous avons créé un hémizygote à chaîne lourde de la clathrine dans le trypanosome et plusieurs lignées exprimant des formes mutantes de Rab5 et de Rab11, décrites auparavant. Ils sont tous viables dans une culture *in vitro*, avec un impact négligeable pour les taux de prolifération ou le cycle cellulaire. Les hémizygotes de la clathrine expriment une clathrine à chaîne lourde à environ 50 pour cent des niveaux de type sauvage, mais malgré cela ne démontrent aucune anomalie de croissance chez les souris alors qu'aucun des mutants Rab5 n'affectait la prolifération *in vivo*, malgré une indication claire des effets sur l'endocytose. Par contre, nous trouvons qu'exprimer un mutant Rab11 dominant actif conduisait à une croissance compromise chez les souris. Ces données indiquent que les trypanosomes tolèrent probablement les effets d'une expression partiellement réduite et des altérations de la clathrine au début de l'endocytose, mais sont plus sensibles à des altérations dans le bras de recyclage de la voie.

15773. **Ohashi-Suzuki, M., Yabu, Y., Ohshima, S., Nakamura, K., Kido, Y., Sakamoto, K., Kita, K., Ohta, N. et Suzuki, T., 2011.** Differential kinetic activities of glycerol kinase among African trypanosome species: phylogenetic and therapeutic implications. [Activités cinétiques différentielles de la glycérol kinase chez les espèces de trypanosomes africains : implications phylogénétiques et thérapeutiques.] *Journal of Veterinary Medical Science*, **73** (5): 615-621.

Department of International Health Development, Division of Public Health, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University, Tokyo 113-8510, Japon.

Les espèces de trypanosomes africains sont les agents causant la maladie du sommeil chez les humains et le nagana chez les bovins. *Trypanosoma brucei* peut générer une ATP par le biais d'une réaction inverse avec de la glycérol kinase (GK) lorsque l'oxydase alternative (OXA) est inhibée; par conséquent, GK est considérée être une cible cruciale pour la chimiothérapie associée à l'OXA. Cependant, les systèmes du métabolisme de l'énergie des espèces de trypanosomes africains autres que *T. brucei* sont mal compris. Par conséquent, les gènes de GK ont été examinés à partir des bases de données sur le génome et clonés par une ACP à partir de *T. vivax* et de *T. congolense*. Puis les protéines recombinantes de GK (GKr) de *T. vivax*, *T. congolense* et *T. brucei* ont été exprimées et purifiées. L'analyse cinétique de ces protéines GKr a révélé que les valeurs  $K_m$  de GKr de *T. congolense* pour ADP et les substrats de G-3-P étaient plus faibles que celles de *T. vivax* et de *T. brucei*. Le niveau d'expression des molécules de GK était le plus élevé dans les cellules de *T. congolense* et le plus faible dans les cellules de *T. vivax*. Sur la base de ces résultats, des posologies efficaces d'une combinaison d'ascofurane, un inhibiteur spécifique de l'OXA, et de glycérol, un inhibiteur de la réaction inverse de GK, ont été déterminées en utilisant des cellules de trypanosomes cultivées *in vitro*.

15774. **Ojo, K. K., Arakaki, T. L., Napuli, A. J., Inampudi, K. K., Keyloun, K. R., Zhang, L., Hol, W. G., Verlinde, C. L., Merritt, E. A. et Van Voorhis, W. C., 2011.** Structure determination of glycogen synthase kinase-3 from *Leishmania major* and comparative inhibitor structure-activity relationships with *Trypanosoma brucei* GSK-3. [Détermination de la structure de la kinase-3 de glycogénosynthase de *L. major* et

relations comparatives de structure-activité de l'inhibiteur avec GSK-3 de *T. brucei*.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **176**(2): 98-108.

Division of Allergy and Infectious Diseases, Department of Medicine, Université de Washington, E-U. [wesley@uw.edu].

La kinase-3 de glycogéné synthase (GSK-3) est une cible chimiothérapeutique faisant l'objet d'investigations intenses par les compagnies pharmaceutiques et elle constitue une cible attrayante de jumelage des recherches pour les pathogènes eucaryotes. Deux GSK différentes sont trouvées chez les trypanosomatidés, une comportant 150 résidus de moins que l'autre. La GSK-3 courte (GeneDB: *Tb927.10.13780*) a été validée du point de vue génétique auparavant en tant que cible chimiothérapeutique chez *Trypanosoma brucei* par un retard de croissance induit par une interférence ARN; et du point de vue chimique par une corrélation entre l'enzyme et une inhibition de la croissance *in vitro*. Nous rapportons ici une investigation des enzymes équivalents de la GSK-3 courte de *L. major* (*LmjF18.0270*) et de *L. infantum* (*LinJ18\_V3.0270*, identiques dans les séquences d'acides aminés à *LdonGSK-3* courte) et une structure cristalline de *LmajGSK-3* courte à une résolution de 2Å. Les relations de structure-activité de l'inhibiteur de *L. major* et de *L. infantum* sont virtuellement identiques, ce qui suggère que des inhibiteurs pourraient être utiles à la fois pour la leishmaniose cutanée et la leishmaniose viscérale. La GSK-3 courte de *Leishmania* spp. a des relations de structure-activité de l'inhibiteur différentes de *TbruGSK-3* courte, ce qui peut être expliqué principalement par deux résidus variables dans la poche de liaison de l'ATP. En effet, une mutation de ces résidus dans le site de liaison de l'ATP de *LmajGSK-3* courte en des équivalents de *TbruGSK-3* courte résulte en un enzyme mutant de *LmajGSK-3* courte avec une relation de structure-activité plus similaire à celle de *TbruGSK-3* courte. Les différences entre les relations de structure-activité de la GSK-3β humaine (*HsGSK-3β*) et de la *LmajGSK-3* courte suggèrent que des composés qui inhibent sélectivement *LmajGSK-3* courte peuvent être trouvés.

15775. Peacock, L., Ferris, V., Sharma, R., Sunter, J., Bailey, M., Carrington, M. et Gibson, W., 2011. Identification of the meiotic life cycle stage of *Trypanosoma brucei* in the tsetse fly. [Identification du stade méiotique du cycle biologique de *T. brucei* dans la glossine.] *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108** (9): 3671-3676.

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

Élucider le mécanisme de l'échange génétique est fondamental pour comprendre comment des gènes pour des caractéristiques telles que la virulence, le phénotype d'une maladie et la chimiorésistance sont transférés entre les souches de pathogènes. Un échange génétique se produit dans les protistes parasitaires *Trypanosoma brucei*, *T. cruzi* et *Leishmania major*, mais les mécanismes cellulaires précis sont inconnus car le processus n'a pas été observé directement. Nous exploitons ici l'identification des homologues de gènes méiotiques dans le génome de *T. brucei* et nous démontrons que trois protéines distinctes du point de vue fonctionnel, spécifiques à la méiose sont exprimées dans le noyau d'un seul type de cellule spécifique, définissant un stade du développement qui n'avait pas été décrit auparavant ayant lieu dans la glande salivaire des glossines. L'expression existe dans les infections clonales et dans les infections mixtes, ce qui indique que le programme méiotique est une partie intrinsèque mais jusqu'à présent cryptique du cycle du développement des trypanosomes. Dans les croisements expérimentaux, l'expression des protéines spécifiques à



la méiose avait normalement lieu avant la fusion cellulaire. Cela est une indication d'une division méiotique conventionnelle dans un protiste Excavata et la conservation fonctionnelle du mécanisme méiotique dans ces organismes divergents souligne l'ubiquité et l'évolution basale d'une méiose chez les eucaryotes.

15776. **Ralston, K. S., Kisalu, N. K. et Hill, K. L., 2011.** Structure-function analysis of dynein light chain 1 identifies viable motility mutants in bloodstream-form *Trypanosoma brucei*. [Une analyse de la structure-fonction de la chaîne légère 1 de la dynéine identifie des mutants viables de la motilité dans la forme sanguine de *T. brucei*.] *Eukaryotic Cell*. **Publié en ligne avant l'impression le 4 mars.**

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

Le flagelle de *Trypanosoma brucei* est un organite essentiel et multifonctionnel qui est en train de recevoir une attention croissante en tant que cible chimiothérapeutique potentielle et que système pour étudier la biologie du flagelle. Une désactivation par interférence ARN est largement utilisée pour tester la nécessité d'une protéine dans la motilité flagellaire et a suggéré qu'une motilité flagellaire normale est essentielle à la viabilité des formes sanguines des trypanosomes. Toutefois, une désactivation par interférence ARN seule fournit une information fonctionnelle limitée car sa conséquence est souvent une perte d'un complexe de multiprotéines. Nous avons, par conséquent, développé un système induisible qui permet une analyse fonctionnelle des mutations ponctuelles dans les protéines flagellaires chez *T. brucei*. Au moyen de ce système, nous avons identifié des mutations ponctuelles dans la chaîne légère 1 de dynéine externe (LC1) qui permet un assemblage stable des moteurs de dynéine externe mais n'appuie pas une motilité de propulsion. Dans la forme procyclique des trypanosomes, le phénotype des mutants ponctuels de LC1 diffère de la motilité et des anomalies structurelles des mutants dans lesquels LC1 a été désactivée, qui sont dépourvus du bras externe du moteur de dynéine. Par conséquent, nos résultats distinguent les fonctions spécifiques à LC1 des fonctions plus larges de la dynéine du bras externe. Dans la forme sanguine des trypanosomes, une désactivation de LC1 bloque la division des cellules et est létale. Par contre, les mutants ponctuels de LC1 causent de graves anomalies de motilité sans affecter la viabilité, ce qui indique que le phénotype létal de la désactivation de LC1 par interférence ARN n'est pas dû à une motilité défectueuse. Nos résultats démontrent pour la première fois qu'une motilité normale n'est pas essentielle dans les formes sanguines de *T. brucei* et que la connexion présumée entre la motilité et la viabilité est plus complexe qu'on pourrait l'interpréter à partir d'études de désactivation seulement. Ces constatations ouvrent de nouvelles pistes pour disséquer les mécanismes de la fonction des protéines flagellaires et fournissent une étape importante pour exploiter le potentiel du flagelle en tant que cible thérapeutique dans la maladie du sommeil africaine.

15777. **Rotureau, B., Subota, I. et Bastin, P., 2011.** Molecular bases of cytoskeleton plasticity during the *Trypanosoma brucei* parasite cycle. [Bases moléculaires de la plasticité du cytosquelette au cours du cycle parasitaire de *T. brucei*.] *Cellular Microbiology*, **13** (5): 705-716.

Institut Pasteur, Unité de biologie cellulaire des trypanosomes, Paris, France. [rotureau@pasteur.fr].

Les trypanosomes africains sont des parasites protozoaires flagellés, responsables de la

maladie du sommeil et transmis par les glossines. La réalisation de leur cycle parasitaire nécessite une adaptation à des environnements très divers. Ces transitions ont lieu dans un ordre strictement défini et sont accompagnées par des modifications morphologiques spectaculaires de la taille et forme des cellules ainsi que du positionnement des organites. Pour comprendre les bases moléculaires de ces processus, des parasites isolés à partir de différents tissus de glossines ont été analysés par immunofluorescence avec des marqueurs pour les éléments spécifiques du cytosquelette et par un nouvel essai d'immunofluorescence pour évaluer le volume des cellules. Les données ont révélé des différences frappantes entre les stades de prolifération trouvés dans le mésogastre ou dans les glandes salivaires et le stade de différenciation ayant lieu dans le proventricule. La prolifération des cellules était caractérisée par un accroissement significatif du volume cellulaire, par une élongation prononcée des cellules marquée par une extension du microtubule à l'extrémité postérieure, et par la production d'un nouveau flagelle similaire au flagelle existant. Par contre, le stade de différenciation trouvé dans le proventricule ne présente aucun accroissement du volume des cellules ni de la longueur des cellules mais est marqué par une profonde remodelisation de la partie postérieure du cytosquelette et par des changements de la composition moléculaire et/ou de l'organisation de la zone de fixation du flagelle.

15778. **Sandhu, R. et Li, B., 2011.** Examination of the telomere G-overhang structure in *Trypanosoma brucei*. [Examen de la structure G silencieuse du télomère G chez *T. brucei*.] *Journal of Visualized Experiments*, 47: January 26.

Biological, Geo. & Env. Sciences, Université de l'État de Cleveland, E-U.

La structure G silencieuse du télomère a été identifiée dans de nombreux eucaryotes y compris la levure, les vertébrés et *Trypanosoma brucei*. Elle sert de substrat pour la télomérase pour une synthèse *de novo* de l'ADN du télomère et est donc importante pour le maintien du télomère. *T. brucei* est un parasite protozoaire qui cause la maladie du sommeil chez les humains et le nagana chez les bovins. Une fois l'hôte mammifère infecté, la cellule de *T. brucei* change régulièrement son antigène de surface pour échapper à l'attaque du système immunitaire de l'hôte. Nous avons démontré récemment que la structure du télomère de *T. brucei* joue un rôle essentiel dans la régulation de l'expression du gène de l'antigène de surface, qui est cruciale pour la pathogénèse de *T. brucei*. Toutefois, la structure du télomère de *T. brucei* n'a pas été étudiée de façon considérable à cause de la limitation des méthodes pour analyser cette structure spécialisée. Nous avons maintenant adopté les méthodes d'hybridation endogène dans du gel et d'extension d'amorce facilitée par une ligature pour examiner la structure G silencieuse du télomère et une méthode de ligature de l'adaptateur pour déterminer les nucléotides terminaux du télomère dans les cellules de *T. brucei*. Nous décrivons ici les protocoles de façon approfondie et nous comparerons leurs différents avantages et limitations.

15779. **Schumann Burkard, G., Jutzi, P. et Roditi, I., 2011.** Genome-wide RNAi screens in bloodstream form trypanosomes identify drug transporters. [Des criblages par interférence ARN au niveau du génome dans les formes sanguines des trypanosomes identifient les transporteurs de médicaments.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **175** (1): 91-94.

Institut de Biologie cellulaire, Université de Berne, Baltzerstrasse 4, CH-3012 Berne, Suisse. [isabel.roditi@izb.unibe.ch].

Une banque d'interférence ARN (ARNi) induisible, consistant en un groupement de transformants stables indépendants couvrant 9 fois le génome, a été construite dans la forme sanguine de *Trypanosoma brucei* au moyen d'un protocole amélioré de transfection. L'induction et la sélection des parasites résistants par interférence ARN ont été effectuées en présence de mélarsozol ou d'éflornithine. La première a conduit à l'isolement du transporteur d'adénosine *TbAT1*, qui est connu pour son implication dans l'absorption du mélarsozol alors que la deuxième a identifié un transporteur d'acides aminés, *AAT6*. La désactivation d'*AAT6* réduisait les niveaux d'ARNm à un niveau de 30 à 35 pour cent dans des clones indépendants et accroissait la résistance à l'éflornithine de plus de cinq fois. Des criblages de cette banque au niveau du génome permettent une approche non biaisée à la découverte de gènes, sont extrêmement rapides et n'excluent pas des gènes essentiels.

15780. **Serricchio, M. et Butikofer, P.,** 2011. *Trypanosoma brucei*: a model microorganism to study eukaryotic phospholipid biosynthesis. [*T. brucei* : un microorganisme modèle pour étudier la biosynthèse des phospholipides eucaryotes.] *Febs Journal*. **Publié en ligne le 3 février.**

Institut de Biochimie et de Médecine moléculaire, Université de Berne, Berne, Suisse. [peter.buetikofer@mci.unibe.ch].

Bien que le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei* puisse acquérir des lipides de son environnement, des rapports récents ont montré qu'il est également capable d'une synthèse *de novo* de tous les phospholipides majeurs. Dans la présente communication, nous fournissons une vue d'ensemble des voies biosynthétiques impliquées dans la formation des phospholipides chez *T. brucei* et nous mettons en évidence les différences par rapport aux voies correspondantes chez d'autres eucaryotes, afin de promouvoir les trypanosomes en tant qu'organisme modèle attrayant pour étudier la biosynthèse des lipides. Nous examinons le fait qu'une synthèse *de novo* de la phosphatidyléthanolamine impliquant des intermédiaires activés par CDP est essentielle chez *T. brucei* et qu'une réduction de son contenu cellulaire affecte la morphologie et l'ultrastructure mitochondriale. En outre, nous mettons en évidence le fait que des niveaux réduits de phosphatidylcholine inhibent la division nucléaire, ce qui suggère un rôle pour la formation de PC dans le contrôle de la division des cellules. En outre, nous discutons les voies possibles conduisant à la formation de phosphatidylsérine et de cardiolipine chez *T. brucei* et passons en revue la biosynthèse du phosphatidylinositol, qui semble avoir lieu dans deux compartiments séparés. Finalement, nous soulignons que *T. brucei* représente le seul eucaryote jusqu'à présent qui synthétise les trois catégories de sphingophospholipides, la sphingomyéline, la phosphorylcéramide d'inositol et la phosphorylcéramide d'éthanolamine, et que leur production est régulée par le développement.

15781. **Springer, A. L., Bruhn, D. F., Kinzel, K. W., Rosenthal, N. F., Zukas, R. et Klingbeil, M. M.,** 2011. Silencing of a putative inner arm dynein heavy chain results in flagellar immotility in *Trypanosoma brucei*. [La désactivation d'une chaîne lourde putative de dynéine dans le bras interne résulte en l'immotilité du flagelle chez *T. brucei*.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **175** (1): 68-75.

Department of Biology, Amherst College, Amherst, MA, E-U. [springer@amherst.edu].

Le flagelle de *Trypanosoma brucei* contrôle la motilité et est crucial pour la polarité et la division cellulaire. Les caractéristiques uniques de la motilité du trypanosome suggèrent que la régulation des pulsations du flagelle dans cet organisme est inhabituelle et mérite une étude.

L'axonème flagellaire, nécessaire pour la motilité, a une structure très conservée parmi les eucaryotes. On pense que l'une de plusieurs dynéines dans le complexe du bras interne de l'axonème, la dynéine f, contrôle la forme sinusoïdale du flagelle. Un gène de *T. brucei* prédit pour coder la chaîne lourde alpha de la dynéine f, *TbDNAH10*, a été désactivé au moyen d'une interférence ARN dans des cellules procycliques de *T. brucei*. Cela a résulté en des flagelles immotiles, ne présentant aucun mouvement si ce n'est de légères contractions aux extrémités. La croissance des cellules se ralentissait de façon spectaculaire et les cellules étaient trouvées en vastes grappes. Une analyse au microscope des cultures désactivées a montré de nombreuses cellules avec des flagelles détachés, parfois emmêlés entre des cellules multiples. Une coloration avec le DAPI a montré une fréquence accrue de kinétoplastes au positionnement erroné et de cellules à noyaux multiples, ce qui suggère que ces cellules connaissent une perturbation à un stade précoce du cycle cellulaire, probablement secondaire à l'anomalie de motilité. Les images de MET montraient des axonèmes apparemment normaux et aucune anomalie discernable dans la structure du bras interne. La présente étude démontre l'utilisation de l'interférence ARN en tant que méthode efficace pour étudier des gènes très vastes tels que les chaînes lourdes de la dynéine et le phénotype d'immotilité de ces gènes de dynéine désactivés suggère qu'un bras interne intact est nécessaire pour les pulsations du flagelle chez *T. brucei*. Puisque des mutants analogues chez *Chlamydomonas reinhardtii* conservent leur motilité, ce phénotype reflète probablement des différences de critères pour la motilité et/ou l'assemblage de la dynéine entre les deux organismes et ces études comparatives aideront à élucider les mécanismes de la régulation des pulsations du flagelle.

15782. **Tripodi, K. E., Menendez Bravo, S. M. et Cricco, J. A., 2011.** Role of haeme and haeme-proteins in trypanosomatid essential metabolic pathways. [Rôle de l'hème et des protéines de l'hème dans les voies métaboliques essentielles des trypanosomatidés.] *Enzyme Research*, **2011**: 873230.

Departamento de Química Biológica and Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR, CONICET-UNR), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentine.

De par le monde les trypanosomatidés sont connus en tant qu'agents étiologiques de plusieurs maladies très invalidantes et souvent létales telles que la maladie de Chagas (*Trypanosoma cruzi*), la leishmaniose (*Leishmania* spp.) et la trypanosomose africaine (*Trypanosoma brucei*). Tout au long de leur cycle biologique, ils doivent faire face à des conditions environnementales diverses et les mécanismes impliqués dans ces processus sont essentiels à leur survie. Dans le présent examen, nous décrivons le rôle de l'hème dans plusieurs voies métaboliques essentielles de ces protozoaires. En dépit du fait que les trypanosomatidés sont dépourvus de la voie biosynthétique complète de l'hème, nous concentrons notre discussion sur le rôle métabolique joué par des protéines de l'hème importantes telles que les cytochromes. Bien que plusieurs gènes pour différents types de cytochromes, impliqués dans la respiration mitochondriale, le métabolisme des acides gras polyinsaturés et dans la biosynthèse du stérol, soient annotés dans le Projet de génome Trityp, les protéines codées n'ont pas encore été étudiées de façon approfondie. Nous avons tourné notre attention sur les aspects pertinents des fonctions de ces protéines qui pourraient être considérées pour une conception rationnelle d'agents trypanocides.

15783. **Vanichtanankul, J., Taweechai, S., Yuvaniyama, J., Vilaivan, T., Chitnumsub, P., Kamchonwongpaisan, S. et Yuthavong, Y., 2011.** Trypanosomal dihydrofolate reductase reveals natural antifolate resistance. [La dihydrofolate réductase

trypanosomienne révèle une résistance naturelle à l'antifolique.] *ACS Chemical Biology*. **Publication électronique avant l'impression le 16 juin.**

National Center for Genetic Engineering and Biotechnology, National Science and Technology Development Agency, 113 Thailand Science Park, Patholyothin Road, Klong Luang, Pathumthani 12120, Thaïlande.

La dihydrofolate réductase (DHFR) est une cible chimiothérapeutique potentielle pour *Trypanosoma brucei*, un parasite humain, qui est l'agent causal de la maladie du sommeil africaine. Aucun médicament n'existe contre cette cible puisqu'aucun des antifoliques classiques tels que la pyriméthamine (PYR), le cycloguanil ou le triméthoprim n'est efficace en tant qu'inhibiteur sélectif de la DHFR de *T. brucei* (*TbDHFR*). Afin de concevoir des médicaments efficaces qui ciblent *TbDHFR*, des structures co-cristallines avec des antifoliques complexés ont été étudiées. Comparées à la DHFR de *Plasmodium falciparum* (*PfDHFR*), les structures co-cristallines de *TbDHFR* de type sauvage révèlent de plus grandes similarités structurelles avec une *PfDHFR* mutante causant une résistance à l'antifolique qu'avec l'enzyme de type sauvage. *TbDHFR* impose un encombrement stérique pour les inhibiteurs rigides tels que PYR autour de Thr86, qui est équivalent au Ser108Asn des enzymes paludiques. En outre, un résidu manquant sur la boucle du site actif de *TbDHFR* ainsi que la présence d'Ile51 élargit son site actif encore plus que l'effet structurel d'Asn51Ile, qui est observé dans les structures de *PfDHFR*. Les similarités structurelles coïncident à des affinités tout aussi médiocres de l'enzyme trypanosomien pour les inhibiteurs rigides. Les mutations de *TbDHFR* à Thr86 résultaient en un décuplement ou en une réduction de 7 fois des affinités des inhibiteurs rigides pour Thr86Ser ou Thr86Asn, respectivement. La structure co-cristalline de *TbDHFR* avec un antifolique souple WR99210 suggère que sa plus grande affinité résulte de sa capacité à éviter un tel conflit avec Thr86 et à occuper l'espace de liaison élargi d'une façon similaire à ce qui est observé dans les structures de *PfDHFR*. La résistance naturelle aux antifoliques de *TbDHFR* peut donc être expliquée et une chimiothérapie antifolique potentielle de la trypanosomose devrait être possible si on la prend en considération.

15784. **Verner, Z., Cermakova, P., Skodova, I., Kriegova, E., Horvath, A. et Lukes, J., 2011.** Complex I (NADH:ubiquinone oxidoreductase) is active in but non-essential for procyclic *Trypanosoma brucei*. [Le complexe I (NADH:ubiquinone oxidoreductase) est actif dans la forme procyclique de *T. brucei* mais n'est pas essentiel.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **175** (2): 196-200.

Biology Centre, Institute of Parasitology, Czech Academy of Sciences, Ceske Budejovice Budweis, République tchèque. [jula@paru.cas.cz9].

La nécessité du complexe I (NADH:ubiquinone oxidoreductase) pour la respiration chez *Trypanosoma brucei* est controversée. L'identification récente des homologues de ses sous-unités dans le protéome mitochondrial a résolu la question de sa présence ou de son absence. Toutefois, à une exception près, aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne la(les) fonction(s) du complexe I ou de ses sous-unités. Nous présentons ici une étude fonctionnelle par interférence ARN de trois sous-unités putatives (NUBM, NUKM, NUEM) de ce complexe. Bien qu'aucun changement n'ait été détecté au niveau de la croissance, du potentiel de la membrane mitochondriale ou de la production d'espèces réactives à l'oxygène dans les lignées cellulaires appauvries en produit de transcription cible, les lignées dans lesquelles NUBM et NUKM avaient été désactivées par interférence ARN présentaient une activité spécifique réduite de NADH:ubiquinone oxidoreductase. En outre, les gradients de

glycérol de toutes les lignées cellulaires révélait la présence de deux pics distincts d'activité de déshydrogénase de NADH, avec une sensibilité déplacée aux inhibiteurs du complexe lors d'une induction par interférence ARN. Par conséquent, le complexe I est non seulement présent au stade procyclique de la souche 29-13 de *T. brucei*, mais il participe à la chaîne de transport des électrons.

15785. **Vigueira, P. A. et Paul, K. S., 2011.** Requirement for acetyl-CoA carboxylase in *Trypanosoma brucei* is dependent upon the growth environment. [Le besoin d'acétyl-CoA carboxylase chez *T. brucei* dépend de l'environnement de croissance.] *Molecular Microbiology*, **80** (1): 117-132.

Department of Biological Sciences, Université de Clemson, Clemson, SC 29634, E-U. [kpaul@clemson.edu].

*Trypanosoma brucei*, l'agent causal de la trypanosomose humaine africaine, possède deux voies de synthèse des acides gras: une voie majeure de synthèse *de novo* dans le RE et une voie mitochondriale. Le donneur de deux atomes de carbone pour les deux voies est le malonyl-CoA, qui est synthétisé à partir de l'acétyl-coenzyme par l'acétyl-CoA carboxylase (ACC). Nous montrons ici que l'ACC de *T. brucei* partage la même architecture de l'enzyme et une identité modérée d'environ 30 pour cent avec les ACC de la levure et des humains. L'ACC est cytoplasmique et semble être répartie dans toute la cellule dans de nombreux points distincts des glycosomes et des autres organites. L'ACC est active à la fois dans les formes sanguines et procycliques. Une réduction de l'activité d'ACC par une interférence ARN résultait en un phénotype spécifique au stade. Dans les formes procycliques, une interférence ARN de l'ACC résultait en une réduction de 50 à 75 pour cent de l'élongation des acides gras et en une réduction de 64 pour cent de la croissance dans des milieux à faible teneur en lipides. Dans les formes sanguines, une interférence ARN de l'ACC résultait en une réduction mineure de 15 pour cent de l'élongation des acides gras et en aucune anomalie de croissance dans la culture, même dans des milieux de culture à faible teneur en lipides. Toutefois, l'interférence ARN de l'ACC atténuait la virulence dans un modèle murin de l'infection. Par conséquent, le besoin d'ACC chez *T. brucei* dépend de l'environnement de croissance dans deux stades différents du cycle biologique.