

année **2012**

volume **35**

partie **2**

PLTA

Programme de lutte
contre
la trypanosomose
africaine



ISSN 1812-2450

BULLETIN D'INFORMATION SUR LES GLOSSINES ET LES TRYPANOSOMOSES



DFID
Department for
International
Development



année **2012**

volume **35**

partie **2**

PLTA

Programme de lutte
contre
la trypanosomose
africaine

BULLETIN D'INFORMATION SUR LES GLOSSINES ET LES TRYPANOSOMOSES

Numéros 16294-16506

ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ALIMENTATION
ET L'AGRICULTURE

Rome, 2012

Les appellations employées dans ce produit d'information et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) aucune prise de position quant au statut juridique ou au stade de développement des pays, territoires, villes ou zones ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. La mention de sociétés déterminées ou de produits de fabricants, qu'ils soient ou non brevetés, n'entraîne, de la part de la FAO, aucune approbation ou recommandation desdits produits de préférence à d'autres de nature analogue qui ne sont pas cités.

Les opinions exprimées dans ce produit d'information sont celles du/des auteur(s) et ne reflètent pas nécessairement les vues ou les politiques de la FAO.

ISBN 978-92-5-207700-8 (version imprimée)
E-ISBN 978-92-5-207701-5 (PDF)

© FAO 2013

La FAO encourage l'utilisation, la reproduction et la diffusion des informations figurant dans ce produit d'information. Sauf indication contraire, le contenu peut être copié, téléchargé et imprimé aux fins d'étude privée, de recherches ou d'enseignement, ainsi que pour utilisation dans des produits ou services non commerciaux, sous réserve que la FAO soit correctement mentionnée comme source et comme titulaire du droit d'auteur et à condition qu'il ne soit sous-entendu en aucune manière que la FAO approuverait les opinions, produits ou services des utilisateurs.

Toute demande relative aux droits de traduction ou d'adaptation, à la revente ou à d'autres droits d'utilisation commerciale doit être présentée au moyen du formulaire en ligne disponible à www.fao.org/contact-us/licence-request ou adressée par courriel à copyright@fao.org.

Les produits d'information de la FAO sont disponibles sur le site web de la FAO (www.fao.org/publications) et peuvent être achetés par courriel adressé à publications-sales@fao.org.

BULLETIN D'INFORMATION SUR LES GLOSSINES ET LES TRYPANOSOMOSES

Le Bulletin d'Information sur les Glossines et les Trypanosomoses a été créé pour diffuser les informations courantes sur tous les aspects de la recherche et de la lutte contre les glossines et la trypanosomose à l'intention des institutions et des chercheurs qui s'intéressent au problème de la trypanosomose africaine. Ce service fait partie intégrante du Programme de lutte contre la trypanosomose africaine (PLTA) et est parrainé conjointement par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA), le Bureau interafricain des ressources animales de l'Unité africaine (UA-BIRA), l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le Département d'élevage et de médecine vétérinaire du Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD-EMVT), et le Département pour le développement international du Gouvernement britannique (DFID).

Le Bulletin semestriel est préparé pour la publication en éditions anglaise et française par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Chaque volume annuel consiste en deux parties. L'abonnement est gratuit pour tous les destinataires engagés dans la recherche et la lutte contre la trypanosomose et toute demande d'abonnement devrait être adressée à : Maria Grazia Solari, AGAH, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italie (télécopieur : +39 06 5705 5749; courrier électronique : MariaGrazia.Solari@fao.org).

La valeur de ce service d'information dépend dans une large mesure de la réception du matériel pertinent provenant des chercheurs, des planificateurs et organisateurs de campagnes et des personnes travaillant sur le terrain. Les lecteurs sont donc instamment invités à envoyer des informations et des exemplaires de communications scientifiques et de rapports au rédacteur : Dr James Dargie, Brunnstubengasse 43, 2102 Bisamberg, Autriche (tél: +43 2262 61735; courrier électronique: j.dargie@aon.at).

Le service regrette de ne pas pouvoir fournir de photocopies des rapports cités dans le Bulletin.

Dates de diffusion et limite de réception de textes

	Date limite de réception de copie pour information	Diffusion (éditions anglaise et française)
<i>Partie 1</i>	15 avril	juillet/août
<i>Partie 2</i>	15 octobre	janvier/février

ABRÉVIATIONS EMPLOYÉES DANS LE *BIGT*

AcM	anticorps monoclonal	i.m.	intramusculaire
ACP	amplification en chaîne par la polymérase	i.v.	intraveineuse
ACTH	hormone adrénocorticotrophe	KIVI	trousse d'isolement <i>in vitro</i> de trypanosomes
ADN	acide désoxyribonucléique	LCR	liquide céphalo-rachidien
ALAT	alanine aminotransaminase	LD ₅₀	dose mortelle moyenne
ARN	acide ribonucléique	M	molaire
ASAT	aminotransminase d'acide aspartique	m.a.	matière active
BIGT	bulletin d'information sur les NARS glossines et les trypanosomoses	mAEC	mini-colonne échangeuse d'ions
BIIT	épreuve d'infectivité après incubation en présence de sang humain	NARS	services/systèmes nationaux de recherche agricole
CATT	test sérologique d'agglutination sur carte	p.i.	post-infection
CL ₅₀	concentration mortelle moyenne	Ppb	parties par milliard (10 ⁹)
DC ₅₀	dose curative moyenne	ppm	parties par million
DL ₅₀	dose létale moyenne	SIG	système d'information géographique
EAR	encéphalopathie arsenicale réactive	SNC	système nerveux central
ELISA	titrage d'immunosorbants à liaison enzymatique	sp(p).	espèces
HCT	technique de centrifugation de l'hématocrite	ssp(p).	sous-espèces
h.r.	humidité relative	TAA	trypanosomose animale africaine
IFAT	test d'immunofluorescence indirecte pour le dépistage des anticorps	THA	trypanosomose humaine africaine
		T&T	tsé-tsé et trypanosomose
		TIS	technique des insectes stériles
		UV	ultraviolet
		VAT	type d'antigène variable
		VSG	glycoprotéine variable de surface

Organisations

ADRD	Agriculture et développement rural durables
AIEA	Agence Internationale de l'Énergie Atomique
ANDE	Agence Nationale de Développement de l'Élevage
BAfD	Banque africaine de développement
BICOT	Biological Control of Tsetse by the Sterile Insect Technique
BIRA	Bureau Interafricain des Ressources Animales
BMZ	Ministère fédéral allemand pour la coopération et le développement économique
CEBV	Communauté Économique du Bétail et de la Viande
CE	Communauté Européenne
CEMV	Centre Universitaire de Formation en Entomologie Médicale et Vétérinaire
CGIAR	Consultative Group on International Agricultural Research
CIRAD	Centre de Coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement
CIRAD-EMVT	Département d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux du CIRAD
CIRDES	Centre International de Recherche-Développement sur l'Élevage en Zone Subhumide
CNERV	Centre National d'Élevage et de Recherches Vétérinaires
CNRS	Centre National de Recherche Scientifique
CREAT	Centre de Recherche et d'Élevage, Avétonou, Togo
CRSSA	Centre de Recherches du Service de Santé des Armées Émile Pardé
CSIRLT	Conseil Scientifique International pour la Recherche et la Lutte contre les Trypanosomiasés
CTVM	Centre for Tropical Veterinary Medicine
DFID	Department for International Development (R-U)
DNDi	Drugs for Neglected Diseases Initiative
DSE	Fondation Allemande pour le Développement International
ESTA	Ethiopian Science and Technology Agency
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FED	Fonds Européen de Développement
FIDA	Fonds international pour le développement agricole
FITCA	Farming in Tsetse Control Areas of Eastern Africa
GTZ	Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit
ICIPE/CIPI	Centre International de la Physiologie des Insectes
ICPTV	Integrated Control of Pathogenic Trypanosomes and their Vectors
ILRI	International Livestock Research Institute
INRA	Institut National de Recherche Agronomique
IPR	Institut Pierre Richet
IRD	Institut de Recherche et de Développement (anciennement ORSTOM)
ISRA	Institut Sénégalais de Recherches Agricoles
ITC	International Trypanotolerance Centre
KARI	Kenya Agricultural Research Institute
KETRI	Kenya Trypanosomiasis Research Institute
LCV	Laboratoire Central Vétérinaire
LNERV	Laboratoire National de l'Élevage et de Recherches Vétérinaires
LSHTM	London School of Hygiene and Tropical Medicine
MRC	Medical Research Council

MRU	Mano River Union
NITR	Nigerian Institute for Trypanosomiasis Research
NRI	Natural Resources Institute
OCCGE	Organisation de Coopération et de Coordination pour la Lutte contre les Grandes Endémies
OCEAC	Organisation de Coordination pour la Lutte contre les Endémies en Afrique Centrale
OGAPROV	Office Gabonais pour l'Amélioration de la Production de la Viande
OIE	Office International des Épizooties
OMS	Organisation mondiale de la santé
OMVG	Organisation pour la Mise en Valeur du Fleuve Gambie
PATTEC	Campagne panafricaine d'éradication des glossines et de la trypanosomose
PLTA	Programme de Lutte contre la Trypanosomose Africaine
PNUD	Programme des Nations Unies pour le Développement
PRCT	Projet de Recherches Cliniques sur la Trypanosomiase
RDI	Rural Development International
RUCA	Rijksuniversitair Centrum Antwerpen
SADC	Southern African Development Community
SIDA	Swedish International Development Authority
SODEPRA	Société pour le Développement des Productions Animales
TDR	Programme Spécial PNUD/Banque Mondiale/OMS de Recherche et de Formation sur les Maladies Tropicales
TDRC	Tropical Diseases Research Centre
TPRI	Tropical Pesticides Research Institute
TTRI	Tsetse and Trypanosomiasis Research Institute
UA	Union Africaine
UA/CSTR	Union Africaine/Commission Scientifique Technique et de Recherche
UE	Union Européenne
USAID	United States Agency for International Development
USDA	United States Department of Agriculture
UTRO	Uganda Trypanosomiasis Research Organisation

TABLE DES MATIÈRES

Page

SECTION A – INFORMATIONS

Onzième réunion des coordonnateurs de la PATTEC	1
Première réunion du Comité directeur de la PATTEC	5
Réunion de l'OMS sur l'élimination de la trypanosomose humaine africaine	6
Le nouveau plan de l'OMS cible la fin de la maladie du sommeil	7
Réunion du Secrétariat du PLTA	10
Travaux recevant l'appui de la Division mixte FAO/AIEA et des Programmes de Coopération technique de l'AIEA	11
Protocole d'accord entre la FAO et la GALVmed	14
Nouveau projet de la FAO sur la réduction progressive de la trypanosomose transmise par les glossines	20
Protocole d'accord entre la CUA et la GALVmed	21

SECTION B – RÉSUMÉS

1. Généralités (y compris l'utilisation des terres)	22
2. Biologie de la tsé-tsé	
(a) Élevage de mouches tsé-tsé	37
(b) Taxonomie, anatomie, physiologie, biochimie	39
(c) Répartition, écologie, comportement, études de population	42
3. Lutte contre la tsé-tsé (y compris effets secondaires sur l'environnement)	48
4. Épidémiologie: interactions vecteur-hôte et vecteur-parasite	49
5. Trypanosomose humaine	
(a) Surveillance	58
(b) Pathologie et immunologie	65
(c) Traitement	67
6. Trypanosomose animale	
(a) Relevés et répartition	71
(b) Pathologie et immunologie	74
(c) Trypanotolérance	79
(d) Traitement	83
7. Trypanosomose expérimentale	
(a) Diagnostic	86
(b) Pathologie et immunologie	89
(c) Chimiothérapie	97
8. Recherche sur les trypanosomes	
(a) Culture de trypanosomes	111
(b) Taxonomie, caractérisation d'isolats	113
(c) Cycle biologique, morphologie, études biochimiques et moléculaires	113

SECTION A – INFORMATIONS

CAMPAGNE PANAFRICAINNE D'ÉRADICATION DE LA TRYPANOSOMOSE (PATTEC) : ONZIÈME RÉUNION DES COORDONNATEURS DU 10 AU 11 DÉCEMBRE 2012 A HAWASSA, ÉTHIOPIE



Environ 90 coordonnateurs nationaux de la PATTEC et interlocuteurs originaires de 29 pays africains, représentants d'organisations internationales et d'institutions de recherche et partenaires du secteur public et privé ont assisté à la cérémonie d'ouverture de la présente réunion. Le Dr. Thomas Cherenet, Coordonnateur du projet STEP a souhaité la bienvenue aux participants et souligné l'importance du bétail dans l'agriculture. Il a enjoint les participants à discuter sérieusement des façons d'aborder le

problème de T&T car il constitue une contrainte majeure à la production animale.

Dans son discours d'ouverture, le Dr. Hassane, Coordinateur de l'UA-PATTEC, a remarqué qu'aujourd'hui la PATTEC est un acronyme bien connu à cause de l'engagement et de l'appui soutenu des États membres et des partenaires. Il a ensuite déclaré que l'année 2012 est l'année au cours de laquelle le Bureau de coordination de l'UA-PATTEC a réussi à consolider et à renforcer le partenariat avec un certain nombre de partenaires dans le domaine de la T&T. Il a annoncé que 2013 serait l'année de la mobilisation des ressources et a demandé un appui accru de la part de tous les partenaires pour réaliser cette noble cause. Il a rappelé aux participants que le Bureau de coordination de la PATTEC est engagé à une bonne gouvernance, à la transparence et à la coopération internationale et c'est la raison pour laquelle le Comité directeur de la PATTEC a été constitué afin de fournir une direction et des freins et contrepoids au Bureau de Coordination.

Le représentant du Commissaire de la CUA pour le Département de l'Agriculture et de l'Économie rurale, le Dr. Karim Tounkara, a également réitéré le rôle important que l'élevage joue en contribuant au PIB agricole. Il a remarqué que l'élevage fait partie intégrante de l'ordre du jour du Programme détaillé de développement de l'agriculture africaine et que les problèmes de T&T font partie des contraintes majeures à l'élevage. Il a rappelé aux participants que l'agriculture a atteint un moment décisif et que l'élevage devrait assumer la place qui lui revient suite à la création de zones débarrassées de glossines. Il a félicité l'engagement des pays qui ont fait des emprunts pour lutter contre la T&T et a ajouté qu'il était encourageant de voir un engagement croissant de la part des Communautés économiques régionales. Le Dr. Tounkara a également observé que c'est la première fois dans l'histoire de l'initiative de la PATTEC que la réunion des coordonnateurs est organisée immédiatement après la réunion du Comité directeur de la PATTEC, organisée également pour la première fois, qui sera suivie par une visite de terrain pour observer des opérations de SAT et de TIS.

Au cours de son discours, le Ministre adjoint responsable du Développement de l'élevage et des pêcheries en Tanzanie, l'honorable Benedict Ole Nangoro, a fait référence à la Conférence des partenaires qui a été organisée à Nairobi, au Kenya, en décembre 2011. Il a remarqué que la conférence était axée sur les résultats et a enjoint toutes les parties prenantes de la PATTEC de donner suite aux résolutions prises. En se référant spécifiquement à la Tanzanie, le Ministre a informé la réunion que la T&T continue à être un gros problème dans le pays et que, malgré les effectifs élevés de bovins en Tanzanie, la productivité ne correspond pas à la taille de la population en grande partie à cause de la contrainte de la T&T. Il a lancé un appel pour une approche globale lorsque l'on traite du problème de la T&T afin de garantir les moyens d'existence des personnes qui dépendent de l'élevage. Il a exhorté les bureaux de coordination de la PATTEC à la fois au niveau national et continental de gérer les interventions pour obtenir des résultats. Il a remercié les partenaires qui ont appuyé l'initiative de la PATTEC et a demandé aux participants à la réunion de rentrer chez eux avec des idées concrètes sur la façon de valoriser les efforts existants de lutte contre la T&T.

La réunion a été déclarée officiellement ouverte par un discours du Président du Gouvernement régional des Nations, Nationalités et Peuples du sud, S.E. Ato Shiferaw Shigute, lu par le Dr. Teshome Assefa. Le Président a souhaité la bienvenue chaleureusement aux participants à Hawassa et les a exhortés à se sentir en toute sécurité et à l'aise lors de leurs délibérations sur le problème important de la T&T. Il a rappelé aux délégués l'impact socioéconomique des problèmes de T&T et les efforts de lutte en cours qui sont déployés par de nombreux pays d'Afrique affectés afin de contribuer à la réalisation d'une agriculture et d'un développement rural durables (ADRD). Il a souligné l'engagement de l'Éthiopie à parvenir à se débarrasser des glossines par le biais du Southern Tsetse Eradication Project (STEP). Il a exhorté les pays affectés à harmoniser leurs efforts de lutte contre les problèmes de T&T étant donné leur nature transfrontière afin de contribuer efficacement à l'initiative de la PATTEC, telle que garantie dans la Décision des Chefs d'État et de Gouvernement africains prise en juillet 2000 au Togo. Il a remercié les organisations donatrices et les partenaires du développement pour leur appui au projet STEP. Il a remercié la Commission de l'Union africaine d'avoir organisé avec compétence la réunion en Éthiopie et spécifiquement à Hawassa, la capitale du Gouvernement régional des Nations, Nationalités et Peuples du sud.

Après la cérémonie d'ouverture, les nouveaux titulaires ont été élus. Le Dr. Thomas Cherenet, Coordonnateur national de la PATTEC en Éthiopie, a été élu président de la réunion et sera assisté par le Dr. Hassane H. Mahamat, Coordonnateur de l'UA-PATTEC. M. Seth Onyango du Kenya, Mme Joyce Daffa de Tanzanie, M. Christian Hazoume et le Dr. Gift Wanda du Bureau de coordination de la PATTEC ainsi que le Dr. Berisha Kapitano du projet STEP en Éthiopie ont été élus rapporteurs.

L'ordre du jour a été adopté après avoir tiré au clair que les déclarations des partenaires seraient combinées à leurs exposés au cours de la deuxième journée et que l'exposé sur le réseau d'entomologistes avait été cité par erreur deux fois dans le Programme.

Le Dr. Martin Abavana, de la PATTEC au Ghana, a présidé la session sur les exposés par le Bureau de coordination de la PATTEC et par les pays affectés par la T&T. Le Bureau de coordination de l'UA-PATTEC a été le premier à présenter son rapport d'activité de six mois et a été suivi par le projet STEP. Des rapports d'activité des pays ont ensuite été présentés par le Ghana, le Kenya, l'Ouganda, le Burkina Faso, le Mali, l'Angola, la Zambie, le Gabon, le Cameroun, le Bénin, le Sénégal, la Guinée équatoriale et le Malawi, dans cet ordre. La seconde partie des exposés par les pays affectés par la T&T a été présidée par le Dr. Tadele Dessie de

l'ILRI et des rapports ont été présentés par le Nigéria, la Tanzanie, le Togo, la Guinée, le Soudan, le Sud-Soudan, le Tchad, la Sierra Leone, la République démocratique du Congo et le Congo.

La session suivante a été présidée par M. Stephen Sloan de la compagnie Steve Sloan Consulting et a consisté en rapports d'activités appuyant l'initiative de la PATTEC par des partenaires divers, y compris la GALVmed, la FAO, l'AIEA, l'OMS, l'ILRI, le CIRDES, l'IRED, l'IRD, Vestergaard et le TTRI.

Les exposés des pays ont révélé de grandes disparités en ce qui concerne l'état de mise en œuvre des activités contribuant à l'initiative de la PATTEC. Les disparités vont des pays qui ne disposent pas de coordination de T&T et n'ont pas de projets sur le terrain aux pays qui en ont bénéficié considérablement et qui sont en train d'effectuer des activités de suivi et d'évaluation dans des zones où les glossines ont, soit fait l'objet d'une suppression pour atteindre des densités très faibles, soit été complètement éliminées. Certains des pays qui en ont bénéficié considérablement sont en train de planifier un développement des activités de T&T à de nouvelles zones. Les exemples notables des pays qui ont enregistré des bénéfices considérables incluent le Kenya qui a mis sur pied un conseil d'éradication des glossines pour superviser les opérations antiglossinaires ; le Ghana qui est en train de planifier des opérations de SAT dans le nord du pays ; le Gouvernement de la Zambie qui a affecté 3 millions de dollars E-U à l'éradication des glossines dans le budget de 2013 ; et l'Éthiopie qui est actuellement en train de mettre en œuvre une TIS et une SAT dans la vallée de Deme et à Arba Minch, respectivement. D'autres exemples sont l'Ouganda qui a développé une nouvelle proposition en tant que suivi au STATFA qui s'est terminé en décembre 2011, le Burkina Faso qui compte deux projets en cours appuyés par l'AIEA et la FAO, la proposition nationale du Gabon qui vient de recevoir un financement et le Cameroun dont la vision est d'éradiquer la THA d'ici 2020. Le Nigeria est également en train d'effectuer des opérations de lutte contre la T&T dans deux états alors que la Tanzanie a dressé une nouvelle carte de la répartition des glossines en préparation d'opérations antiglossinaires à grande échelle.

Une approche commune aux zones frontalières est encouragée par un certain nombre de pays. En général, la plupart des pays cherchent un appui externe pour débiter et soutenir les opérations antiglossinaires. Pour ce faire, un certain nombre de pays ont préparé des propositions nationales dont certaines ont été validées par le Bureau de coordination de l'UA-PATTEC. Sur la base des exposés, il était évident que la lutte antiglossinaire des pays qui ont engagé leurs propres ressources est en général plus avancée que celle des pays qui dépendent uniquement d'un financement externe. La mobilisation des ressources reste généralement le défi le plus important car il est évident que des technologies efficaces existent pour contrôler/éliminer les glossines.

Les partenaires présents à la réunion ont présenté diverses activités effectuées pour contribuer à l'initiative de la PATTEC. Il est évident que l'initiative de la PATTEC suscite une bonne volonté et que la plupart des activités effectuées sont compatibles à l'objectif ultime de l'initiative de la PATTEC. En résumé, tous les partenaires ont exhorté le Bureau de coordination de l'UA-PATTEC de continuer à jouer un rôle central pour assurer que toutes les activités soient mieux coordonnées afin de contribuer efficacement à l'initiative de la PATTEC.

La session finale d'exposés spéciaux a été présidée par le Dr. Pamela Olet de la PATTEC au Kenya. Des exposés sur la situation dans le Mara, sur les directives relatives aux normes du suivi entomologique, sur le Réseau d'entomologistes de l'UA-PATTEC et sur un projet régional de lutte contre les glossines et la trypanosomose en Afrique centrale ont été présentés.

La cérémonie de clôture a été présidée par le Dr. Karim Tounkara, le Dr. Thomas Cherenet et le Dr. Hassane Mahamat.

Résolutions/Recommandations

1. La réunion a pris note des efforts louables déployés par les partenaires divers dans les domaines de la santé animale et de la santé publique en ce qui concerne les problèmes de T&T. Toutefois, le faible niveau de partenariat entre les prestataires de services de lutte contre les glossines, la TAA et la THA a été observé. La réunion a recommandé l'approche d'« Une santé ».
2. La réunion a constaté que des ressources inadéquates ont été mises au premier plan en tant que problème commun à tous les projets nationaux d'intervention contre la T&T. En outre, le Coordonnateur de la PATTEC a déclaré que 2013 est l'année de la mobilisation des ressources pour appuyer l'initiative de la PATTEC. La réunion a prié instamment les gouvernements nationaux des États membres affectés d'accroître les affectations budgétaires pour des activités durables contre la T&T.
3. La réunion a pris note des disparités en ce qui concerne l'établissement des rapports sur les activités et les interventions contre la T&T. La réunion a recommandé de s'en tenir à un établissement normalisé de rapport sur les conclusions entomologiques et parasitologiques.
4. La réunion a constaté que différents niveaux de lutte contre la THA existent dans de nombreux pays. La réunion a également pris note qu'en faisant face à la THA le secteur de la santé publique a accordé moins d'importance à la lutte antivectorielle et au traitement des réservoirs animaux. La réunion a conseillé aux États membres de suivre les procédures opérationnelles normalisées de l'OMS pour la THA.
5. La réunion a pris note avec satisfaction qu'un nombre croissant de pays est en train de développer des propositions et stratégies nationales pour appuyer l'initiative de la PATTEC. La réunion prie instamment le Bureau de coordination de l'UA-PATTEC d'accélérer le processus de validation des projets de propositions/stratégies en explorant la possibilité de former un groupe de réflexion qui puisse fournir une assistance dans la validation des propositions.
6. La réunion a noté avec inquiétude que 12 ans après la création de l'initiative de la PATTEC, il reste un nombre significatif de pays affectés par la THA qui n'ont pas établi de bureau national établi de coordination de la PATTEC. La réunion a recommandé que le Bureau de coordination de la PATTEC visite tous ces pays afin d'évaluer leurs capacités et de les aider à établir des bureaux de coordination nationaux et à élaborer des mécanismes pour les opérationnaliser.
7. La réunion a recommandé que le Bureau de coordination de la PATTEC travaille étroitement avec tous les partenaires pertinents pour développer de nouveaux outils et technologies pour renforcer la capacité des pays affectés à mettre en œuvre l'initiative de

la PATTEC avec succès. En outre, la réunion a recommandé que le Bureau de coordination de la PATTEC coordonne et facilite une collaboration entre toutes les parties prenantes pour accomplir l'introduction des produits finals à des fins d'utilisation sur le terrain dans l'éradication des glossines et de la trypanosomose.

PREMIÈRE RÉUNION DU COMITÉ DE DIRECTION DE LA PATTEC, LE 12 DÉCEMBRE, A AWASSA, ÉTHIOPIE

La Première réunion du Comité de direction de l'UA-PATTEC s'est tenue immédiatement après la Onzième réunion des coordinateurs de la PATTEC. Les membres clés du Comité de direction de la PATTEC ainsi que d'autres personnes étaient présentes et l'ordre du jour a été discuté. La réunion du Comité de direction a été présidée par le Dr. Karim Tounkara, Directeur du Centre panafricain de vaccins vétérinaires de l'UA, au nom du Commissaire du Département de l'Agriculture et de l'Économie rurale, S.E. Mme Tumusiime Rhoda Peace. Des invités (l'honorable Dessie Dalke, Ministre de la Science et de la Technologie en Éthiopie et l'honorable Benedict N. Ole Nangoro, Ministre adjoint pour le développement de l'élevage et de la pêche en Tanzanie) ; les membres du Comité de direction, à savoir M. Pere Perez Simarro (OMS), le Dr. Daniel Bourzat (OIE), le Prof. Oumar Alfaroukh Idriss (Tchad), le Prof. Valentine Yapi Gnaore (CIRDES), le Dr. Christopher Schofield (STM, Londres), M. Steve Sloan, le Prof. Mike Lehane (Groupe Vecteur, LSTMH), le Dr. Assefa Mebrate (Éthiopie), le Dr. Tadele Dessie (ILRI) et le Dr. Hassane Mahamat (Coordinateur de la PATTEC); des représentants des membres du Comité de direction, à savoir M. Grant Napier (GALVmed) et le Dr. Udo Feldmann (AIEA, FAO) ; d'autres observateurs, tels que M. Ramon Mituy (Secrétaire principal, Ministère de l'Agriculture et de la sylviculture, Guinée équatoriale), le Dr. Jocelyne Bontoulougou (Secrétaire principal, Ministère de l'Élevage, Burkina Faso), le Dr. Diarra Abdoulaye Mamadou (Gabon), le Dr. Jackton Jalango (DVS, Kenya), le Dr. Thomas Cherenet (DG, STEP, Éthiopie), M. Akaki Ayumu Jovino (Président, Comité de coordination sur la Trypanosomose d'Ouganda), et M. Lawrence Semakula (Directeur exécutif, COCTU, Ouganda) ainsi que le personnel des unités de coordination de la PATTEC y ont assisté.

D'autres membres du Comité de direction, à savoir le Dr. Modibo Traoré (FAO), le Dr. Qi Liang (Directeur, Division mixte FAO/AIEA), le Prof. Christian Borgemeister (DG, ICIPE), le Prof. Andy Peters (Directeur général par intérim de la GALVmed), le Prof. Albert Ilemobade (Nigeria) et le Prof. Ahmed Elsalwaly (Directeur, UA-BIRA) qui n'étaient pas en mesure d'assister à la réunion du fait d'engagements préalables avaient envoyé leurs excuses.

La première réunion du Comité directeur de l'UA-PATTEC a reconnu unanimement qu'un progrès significatif a été accompli au cours des 18 mois précédents.

La visite de terrain a compris trois démonstrations d'opérations de terrain. La première a eu lieu à l'aéroport d'Arba Minch où les participants ont observé la technique de traitement aérien séquentiel (SAT) visant à éradiquer les glossines. Mike Sanders d'Osmond Aviation, Patrick Kgori, le directeur des opérations de SAT et Edwin Butler d'AVIMA ont effectué une séance d'information à l'intention des participants. Les trois experts ont informé les participants des préparatifs terrestres pour les opérations de SAT, de la logistique pour les traitements aériens et des propriétés de l'insecticide utilisé dans les traitements.

Deuxièmement, les participants ont eu l'occasion d'observer l'application dorsale d'insecticides sur des bovins en tant que méthode de lutte antiglossinaire.

L'étape finale de la visite de terrain a consisté en une démonstration de la technique des insectes stériles (TIS) dans la vallée de Deme. Les participants ont observé la façon dont les glossines sont lâchées par avion le long du fleuve qui est un habitat approprié pour l'espèce de glossine qui constitue un problème majeur dans la vallée.

RÉUNION DE L'OMS PORTANT SUR L'ÉLIMINATION DE LA TRYPANOSOMOSE HUMAINE AFRICAINE (*Trypanosoma brucei gambiense*), DU 3 AU 5 DÉCEMBRE 2012, A GENÈVE

Une réunion portant sur l'élimination de la trypanosomose humaine africaine causée par une infection à *Trypanosoma brucei gambiense* a eu lieu du 3 au 5 décembre 2012, au siège de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à Genève, Suisse. Les interlocuteurs des programmes nationaux de lutte et les experts des centres de collaboration de l'OMS se sont réunis pour discuter de la faisabilité, des stratégies et des critères d'élimination de la maladie.



Après trois jours de débats, les représentants des pays où la maladie est endémique ont convenu et se sont engagés à éliminer la maladie conformément à l'objectif établi dans la feuille de route de l'OMS sur les maladies tropicales négligées, à savoir l'élimination de la trypanosomose humaine africaine en tant que problème de santé publique d'ici 2020.

Toutefois, le groupe a estimé qu'une définition plus adéquate du terme élimination est «la réduction à zéro de l'incidence de l'infection causée par un pathogène spécifique dans une zone géographique définie suite à des efforts délibérés ; des actions prolongées pour empêcher le rétablissement de la transmission peuvent être nécessaires», telle que recommandée par le Groupe stratégique et consultatif de l'OMS pour les maladies tropicales négligées. La réunion a, par conséquent, convenu de conserver l'objectif d'éliminer la trypanosomose humaine africaine en tant que problème de santé publique d'ici 2020, définie en tant que la détection de moins d'un cas par 10 000 habitants dans au moins 90 pour cent des foyers endémiques en 2020, le nombre total de cas signalés par an au niveau continental étant inférieur à 2000. Des efforts devraient toutefois être maintenus pour atteindre une interruption totale de la transmission et parvenir à zéro cas.

Suite à l'accord sur les principes de l'élimination, un plan stratégique sera élaboré par l'OMS afin d'effectuer un essai pilote dans les pays pour planifier et mettre en œuvre des stratégies nationales d'élimination.

Il est prévu qu'une réunion biennale avec les pays dans lesquels la maladie est endémique commence en 2014 pour suivre le progrès du processus de l'élimination.

LE NOUVEAU PLAN DE L'OMS CIBLE LA FIN DE LA MALADIE DU SOMMEIL

Publié dans The Lancet, le 5 janvier 2013, rédigé par John Maurice

Dix-sept (17) maladies, communément appelées maladies tropicales négligées, figurent sur la liste à faire de l'OMS depuis des décennies. Collectivement, elles causent une souffrance physique, sociale et économique à plus d'un milliard de personnes selon l'OMS. Il y a une décennie environ, l'OMS et ses partenaires ont décidé de sortir ces maladies du placard et de trouver les ressources nécessaires pour terminer ce qui était resté en suspens depuis trop longtemps. « Ces maladies sont maintenant en train de capituler à une vitesse stupéfiante » a déclaré le Directeur général de l'OMS, Margaret Chan, lors d'une réunion internationale à Londres l'an dernier.

Faire capituler les maladies peut signifier en jargon sanitaire, soit leur éradication (l'incidence est réduite de façon permanente à zéro cas dans le monde entier et aucune mesure supplémentaire n'est nécessaire), soit leur élimination (l'incidence est réduite à zéro cas dans le monde entier ou dans une zone géographique définie mais des mesures pourraient être nécessaires pour la maintenir à ce niveau), soit leur élimination en tant que problème de santé publique (l'incidence est réduite à un niveau défini). Jusqu'à présent, sur les 17 maladies tropicales négligées, seules deux maladies – la dracunculose et le pian – ont été désignées pour une éradication. Trois maladies seulement, le trachome cécitant, la lèpre et la filariose lymphatique, sont bien parties pour être éliminées au niveau mondial. Des plans pour éliminer une quatrième maladie, la maladie du sommeil (trypanosomose humaine africaine), ont été convenus récemment par des experts lors d'une réunion de l'OMS en décembre 2012.

Théoriquement, la maladie du sommeil pourrait être éradiquée mais le parasite qui cause la maladie (une sous-espèce de *Trypanosoma brucei*) est transmis par une mouche, la glossine : éradiquer la maladie exigerait l'éradication de la glossine, une tâche ardue. Le fait que des animaux puissent être infectés par le parasite et puissent constituer un réservoir de l'infection jette également le doute sur la possibilité d'éradiquer la maladie.

Toutefois, la maladie du sommeil est certainement un candidat sérieux pour une élimination. « Ce que nous cherchons » dit Pere Simarro, directeur du programme sur la trypanosomose humaine africaine de l'OMS, « est de réduire la maladie à zéro cas, d'arrêter la transmission et de maintenir la maladie à ce niveau indéfiniment. Cela signifie utiliser tous les outils à notre disposition pour trouver les personnes infectées, les débarrasser de l'infection, arrêter la propagation de la maladie et empêcher sa réapparition. » Il pense qu'il existe de bonnes raisons de déployer ces efforts. « Tout d'abord, c'est une maladie létale. Si vous devenez infecté et si vous n'êtes pas traité, vous mourrez presque certainement. En outre, c'est une maladie qui atteint les populations pendant la période la plus productive de leurs vies et elle représente, par conséquent, un grave fardeau économique pour de nombreux pays d'Afrique. »

Atteindre l'objectif d'une transmission zéro et de zéro cas ne sera pas facile ont convenu les participants à la réunion de l'OMS. Chercher les cas est difficile dans les villages isolés de la jungle où la plupart des patients – et la plupart des glossines – vivent. Le dépistage des cas et le diagnostic de la maladie sont entravés par l'absence de signes ou symptômes spécifiques lors des

premiers mois ou années de l'infection. Au cours de cette période, le parasite est présent dans le sang et la lymphe du patient et n'a pas encore pénétré dans le système nerveux central où il produira un tas de symptômes visibles – des changements du comportement, une somnolence et d'autres modifications neurologiques. Les médicaments disponibles sont efficaces mais notoirement toxiques et difficiles à administrer. Il existe une pénurie de tests de diagnostic qui soient faciles à utiliser sur le terrain. Les efforts visant à arrêter la transmission en éliminant la glossine vecteur grâce au traitement avec un insecticide de son habitat forestier et des animaux hôtes ou grâce à des méthodes de piégeage ont été jusqu'à présent trop onéreux pour être déployés à grande échelle. Le fait qu'il existe deux formes distinctes de la maladie du sommeil, une forme ouest-africaine (*gambiense*) qui compte pour 96 pour cent environ des cas de maladie du sommeil et une forme est-africaine (*rhodesiense*), qui est essentiellement une maladie zoonotique impliquant les bovins et la faune sauvage, complique davantage la situation. Les deux formes diffèrent du point de vue biologique, clinique et épidémiologique et exigent des stratégies de lutte très différentes.

Pourtant, malgré ces difficultés, les participants à la réunion ont exprimé peu de doutes sur leur capacité à atteindre la cible de zéro cas au moins pour la forme ouest-africaine de la maladie. Une raison de leur optimisme est le fait que cette cible a presque été atteinte dans le passé. La maladie du sommeil a été reconnue pour la première fois dans la documentation médicale à la fin du XIX^e siècle, peu après l'« invasion » de l'Afrique par les colonisateurs européens et les bouleversements qu'ils ont causé dans la vie des populations autochtones au cours des deux ou trois décennies suivantes. Un grand nombre de personnes ont été déracinées, enrôlées dans la population active et obligées de pénétrer à l'intérieur des terres au fur et à mesure que de nouvelles terres étaient ouvertes pour l'exploitation des minerais et d'autres industries. Un bon nombre de ces nouvelles terres étaient infestées de glossines. Cela a résulté en un assaut répété d'épidémies de maladie du sommeil qui ont tué des milliers de personnes, y compris celles travaillant pour les colonisateurs. En 1906, le sous-secrétaire aux affaires coloniales de la Grande Bretagne, Winston Churchill, est rentré d'une visite au lac Victoria en Ouganda et a annoncé à la Chambre des communes que l'Ouganda avait perdu un tiers de sa population à cause de la maladie du sommeil.

Au début des années 1930, le nombre de cas signalés par an en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale avait atteint un record avec 50 000 cas. Deux décennies plus tard, le nombre de cas avait diminué à 3000 grâce à des campagnes de masse effectuées par les administrations coloniales et impliquant le dépistage, le traitement et le suivi systématique de millions de personnes en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale. En 1962, les experts ont déclaré triomphalement que la maladie avait été bel et bien vaincue. Elle n'était plus une priorité pour les gouvernements récemment indépendants et les programmes de lutte contre la maladie du sommeil pouvaient être démantelés.

Toutefois, le triomphe a été de courte durée. Au cours des quatre décennies suivantes, à cause des conflits armés empêchant les agents de santé d'atteindre les villages où la maladie est endémique, à cause du manque de fiabilité de l'approvisionnement en médicaments et à cause du manque presque total d'appui de la communauté internationale de la santé, la maladie est réapparue. A la fin du siècle, le nombre de cas de maladie du sommeil signalés dépassaient 30 000 cas par an (en 1995, un comité d'experts de l'OMS a estimé que le nombre réel était supérieur à 300 000).

Aujourd'hui, 70 millions de personnes vivent toujours dans des zones où elles risquent d'être infectées avec la maladie du sommeil. Près des deux-tiers de ces personnes se trouvent

dans la République démocratique du Congo qui compte actuellement 85 pour cent du nombre total des cas signalés en Afrique. Toutefois, les nouveaux cas signalés s'élèvent à moins de 7000 (une réduction de 75 pour cent au cours de la dernière décennie) alors que le nombre de cas estimé est de 21 000 environ (une réduction de 90 pour cent).

José Ramon Franco Minguell, médecin de l'équipe de l'OMS sur les maladies tropicales négligées, attribue le succès de la réduction drastique du nombre de cas depuis 2000 à une combinaison de facteurs : « Avant tout, nous avons lancé une campagne de promotion à grande échelle qui place de nouveau la maladie du sommeil sur l'écran du radar international. Ensuite, l'OMS a réuni une coalition puissante d'institutions caritatives et humanitaires, de compagnies pharmaceutiques, de partenariats bilatéraux, d'organisations non gouvernementales et de centres de recherche pour lutter contre la maladie. Nous avons également obtenu un engagement solide de la part des pays africains dans lesquels la maladie est endémique. Nous en savons davantage sur la dynamique de la maladie et sur les endroits exacts dans lesquels nous devons chercher les cas grâce à un énorme exercice de cartographie que nous avons effectué, couvrant 29 000 villages et découvrant 175 000 nouveaux cas, dans tous les pays signalant des cas au cours de la dernière décennie. Et heureusement il y a maintenant beaucoup moins de zones dans lesquelles un conflit pourrait empêcher les agents de santé d'atteindre les patients. Je crois que nous pouvons être optimistes en ce qui concerne la réalisation de notre objectif d'élimination. »

Anne Moore, qui présidait la réunion de l'OMS et qui est un épidémiologiste médical avec les Centers for Disease Control and Prevention, à Atlanta, GA, E-U, convient que « le plan visant à éliminer la maladie du sommeil est très prometteur. »

« Nous avons une stratégie vraiment efficace pour contrôler la maladie. Nous effectuons le dépistage de la population entière d'un village, confirmons le diagnostic dans les cas présumés, hospitalisons et traitons les patients et les convainquons de revenir tous les deux ans pour un test de suivi. Cette stratégie peut réduire la prévalence de la maladie de trois à quatre fois au bout d'un cycle seulement. Elle a donné des résultats pour les pouvoirs coloniaux bien qu'il leur ait fallu 30 ans pour arriver à une quasi élimination de la maladie. Avec l'expérience et les meilleurs outils, même s'ils ne sont pas parfaits, que nous avons maintenant à notre disposition et en adaptant la stratégie aux différents contextes épidémiologiques, cela devrait nous prendre moins de temps. »

Elle croit que les nouveaux médicaments et les nouveaux tests de diagnostic en chantier sont des raisons supplémentaires de faire preuve d'optimisme. Une omission grave, commise par les pouvoirs coloniaux et que les personnes qui luttent actuellement contre la maladie du sommeil souhaitent éviter, est l'échec de la mise en place d'un programme de surveillance pour empêcher la réapparition de la maladie. Cette mesure, dit Anne Moore « va être un facteur clé pour réaliser nos objectifs. »

Avant la clôture de la réunion de l'OMS, les participants ont voté unanimement pour réduire l'incidence de la maladie à moins d'un cas pour 10 000 habitants d'ici 2020, dans 90 pour cent au moins des zones dans lesquelles des cas sont présents. Par la suite, les efforts se poursuivront pour réduire l'incidence de la maladie à zéro et assurer que la maladie du sommeil ne se réveille jamais plus pour affecter le continent africain.

RÉUNION DU SECRÉTARIAT DU PLTA DU 25 AU 27 SEPTEMBRE 2012, A VIENNE, AUTRICHE

Les membres du Secrétariat du PLTA (la FAO, l'AIEA et l'OMS), l'UA-BIRA et l'UA-PATTEC ont convenu d'une stratégie pour une lutte unie accrue contre les trypanosomoses transmises par les glossines.

Des représentants de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO), de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), de l'Agence internationale d'énergie atomique (AIEA) et de la Commission de l'Union africaine (CUA) se sont réunis au siège de l'AIEA pour discuter d'une stratégie unie et rationalisée contre les trypanosomoses transmises par les glossines, connues sous le nom de maladie du sommeil chez les humains et de nagana chez le bétail.

Au cours des dernières années, les trois organisations des Nations Unies, la FAO, l'AIEA et l'OMS, ont fourni une assistance technique dans le cadre leurs mandats et de leurs compétences respectifs à l'UA-PATTEC et aux États membres affectés par les glossines et la trypanosomose (T&T). Les trois institutions des Nations Unies collaborent, échangeant une information et harmonisent leurs activités pertinentes dans le forum du Programme de lutte contre la trypanosomose africaine (PLTA). Les trois institutions spécialisées des Nations Unies ont également signé un Protocole d'accord avec la CUA pour officialiser leur collaboration et leur appui à la PATTEC.

Au cours de la réunion, les représentants des organisations participantes ont convenu qu'en plus de leur participation et de leur interaction dans le Comité directeur de l'UA-PATTEC, ils continueront à interagir dans le forum du PLTA afin :

- d'harmoniser leurs politiques et stratégies pour des interventions de lutte contre T&T dans le cadre de leurs mandats respectifs pour appuyer la mise en œuvre du Plan d'action de l'UA-PATTEC ;
- de coordonner leurs efforts de façon complémentaire pour appuyer l'UA-PATTEC ;
- d'examiner, d'évaluer et de valider les propositions de projets générées par les pays affectés par la T&T sur demande des États membres respectifs ou de l'UA-PATTEC ;
- de partager les connaissances, l'information et les données sur la T&T pour une prise de décision fondée sur des données probantes aux niveaux international, régional et national ;
- de convoquer des réunions pour échanger des points de vue et une information sur les mesures d'intervention contre la T&T et
- d'harmoniser les efforts pour renforcer les capacités nationales et régionales en fournissant une formation, une assistance technique et des outils d'appui aux décisions.

Le Forum du PLTA continuera à être ouvert aux autres parties prenantes intéressées (par ex : l'ILRI, l'ICPE, l'OIE, le CIRDES), dont les objectifs contribuent au succès de la mise en œuvre de l'initiative de la PATTEC.

TRAVAUX RECEVANT L'APPUI DE LA DIVISION MIXTE FAO/AIEA ET DES PROGRAMMES DE COOPÉRATION TECHNIQUE DE L'AIEA

CRÉER UNE ZONE DÉBARRASSÉE DE GLOSSINES DANS LE SUD DE LA VALLÉE DU RIFT

Le Directeur général de l'AIEA visite l'Éthiopie

Lors d'une visite en Éthiopie coïncidant avec sa participation à la Deuxième conférence des États et Parties au Traité de Pelindaba, qui a établi le continent africain en tant que zone exempte d'armes nucléaires en 2009, le Directeur général de l'AIEA, Yukiya Amano, a rencontré le Premier Ministre Hailemariam Desalegn. Au cours de leur réunion, le Premier Ministre a remercié l'AIEA pour son assistance dans les domaines du traitement contre le cancer, de la gestion de l'eau et, en particulier, pour son assistance technique en ce qui concerne le Southern Tsetse Eradication Project (STEP), qui a l'intention d'intégrer la TIS sur une base régionale pour éradiquer éventuellement les glossines d'une zone de 25 000 km² dans le sud de la vallée du Rift.



Visite du DG Yukiya Amano à l'installation d'élevage de glossines du projet STEP. (De gauche à droite au premier plan : le Dr. Thomas Cherenet, DG du projet STEP, le DG de l'AIEA, M. Amano, S.E. Ato Desie Delkie, Ministre des Sciences et de la Technologie).

Il a souligné l'importance de ce projet pour l'agriculture et le développement rural dans le sud de l'Éthiopie, où des communautés agricoles comptant plus de 100 000 agriculteurs et de 2,5 millions de bovins bénéficient déjà de meilleures conditions de vie, y compris de la disponibilité de bœufs pour labourer la terre, d'ânes pour tirer les charrettes et transporter les produits agricoles au marché et de viande et de lait pour améliorer la nutrition des humains.

Ils ont tous deux exprimé leur engagement à assurer le progrès soutenu de ce projet ambitieux et complexe qui est très exigeant en termes de gestion et de logistique.

Au cours de sa visite en Éthiopie, le Directeur général de l'AIEA, Yukiya Amano, a également visité l'installation d'élevage de glossines du projet STEP à Addis Abeba le mardi 13 novembre. Il était accompagné par S.E. Ato Desie Delkie, Ministre des Sciences et de la Technologie et S.E. Mme Tumusiime Rhoda Peace, Commissaire de l'Union africaine pour l'Économie rurale et l'Agriculture.

M. Amano a été accueilli par le Directeur général du projet STEP, Thomas Cherenet et les cadres supérieurs du projet. Après un bref exposé sur l'histoire et les progrès accomplis par le projet, les visiteurs ont visité l'installation d'élevage en masse, y compris la préparation du sang pour alimenter les glossines, l'ancien et le nouveau système de contention des glossines et l'irradiateur.

CONTROLE DE QUALITÉ DES MEDICAMENTS TRYPANOCIDES

La trypanosomose animale africaine transmise par les glossines est sans doute la maladie animale la plus importante qui entrave le développement de l'agriculture et de l'élevage en Afrique subsaharienne. En plus de la lutte antivectorielle, l'utilisation de médicaments trypanocides est la principale méthode pour contrôler l'impact de la maladie sur la santé et la production animale dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne. Actuellement, seuls trois composés appartenant à deux catégories chimiques sont largement disponibles pour traiter la trypanosomose : l'acéturate de diminazène (appartenant à la catégorie des diamidines aromatiques) ; le chlorhydrate de chlorure d'isométymidium et l'homidium (chlorure et bromure) qui appartiennent à la catégorie de phénanthridinium des agents trypanocides. L'acéturate de diminazène est indiqué dans le traitement de la trypanosomose chez les bovins, les sels d'homidium sont utilisés à la fois pour le traitement et la prévention, et le chlorhydrate de chlorure d'isométymidium est principalement utilisé comme médicament prophylactique.

Les études ainsi que les études de marché portant sur la qualité des diverses formulations pharmaceutiques trypanocides vendues sur différents marchés en Afrique subsaharienne ont indiqué qu'une proportion considérable des produits étaient de qualité non conforme aux normes ou étaient même des contrefaçons ne contenant aucune substance trypanocide active. L'utilisation de trypanocides de qualité médiocre et de contrefaçon a de graves implications pour la santé animale, la santé publique et l'économie locale. Un traitement inapproprié résulte en une morbidité ou une mortalité animale et accroît le risque d'émergence d'une chimiorésistance dans les populations de trypanosomes ; actuellement une résistance aux médicaments trypanocides chez les animaux a été signalée dans 17 pays d'Afrique. En outre, la sécurité alimentaire est compromise car des produits chimiques non spécifiés et potentiellement dangereux peuvent entrer dans la chaîne alimentaire.

Aucune norme convenue internationalement pour le contrôle de qualité de ces composés, soit sous forme de monographies de type pharmacopée, soit sous forme de spécifications documentées du produit n'existe. Cela signifie qu'il est impossible d'établir des normes indépendantes de contrôle de la qualité et d'assurance de la qualité pour ces agents. Par conséquent, le contrôle de la qualité des produits vétérinaires trypanocides en Afrique subsaharienne est difficile et la conformité à la réglementation est impossible.

Conformément à la recommandation de la Conférence de l'OIE sur les produits de médecine vétérinaire en Afrique, qui a eu lieu en 2008 à Dakar, au Sénégal et, en consultation avec les institutions africaines, une alliance internationale a été créée pour aborder ce problème. L'alliance inclut la FAO, l'IFAH, la GALVmed, l'AIEA et les universités de Strathclyde et de Manchester au Royaume-Uni. L'OIE collabore également à cette initiative en fournissant un appui institutionnel et un cadre pour promouvoir les monographies des produits trypanocides et de leurs formulations en tant que points de référence internationaux. L'alliance a achevé récemment des monographies de type pharmacopée pour le chlorhydrate de chlorure d'isométymidium, l'acéturate de diminazène, le chlorure d'homidium et le bromure d'homidium et leurs formulations, et celles-ci ont été soumises en annexe à une communication à des fins de publication dans la Revue de l'OIE. Des procédures analytiques chimiques normalisées ont été élaborées et ont fait l'objet d'une contrevalidation à l'université de Strathclyde et dans le Laboratoire de contrôle de la qualité des aliments et de protection de l'environnement (FEPL) de la Division mixte FAO/AIEA afin de fournir une assistance dans l'authentification et/ou l'évaluation de la qualité des médicaments.



Stagiaires au Laboratoire FAO/AIEA, à Seibersdorf, en Autriche

Les connaissances et les procédures analytiques développées pour le contrôle de la qualité et l'assurance de qualité des produits trypanocides sont en train d'être transférées à deux laboratoires, un en Afrique de l'Est et l'autre en Afrique de l'Ouest. Ces laboratoires formeront la base d'un système pour permettre un contrôle fiable de la qualité, à des fins d'utilisation par les autorités d'homologation des médicaments et pour servir d'arbitres dans les cas de différend d'ordre juridique en ce qui concerne une contrefaçon ou un produit frauduleux. Suite à un appel d'offres public, le Laboratoire de Contrôle des Médicaments Vétérinaires (LACOMEV), à Dakar, au Sénégal et le laboratoire de Tanzania Food and Drugs Authority (TFDA), à Dar Es Salaam, ont été sélectionnés. Par le biais de l'alliance, ces laboratoires sont en train de recevoir l'équipement analytique nécessaire et des analystes de laboratoire ont été formés aux méthodes d'analyse chromatographique au FEPL en janvier 2013. On s'attend à ce que la viabilité des deux laboratoires sélectionnés soit accrue par l'élargissement de leur mandat existant pour contrôler la qualité des médicaments vétérinaires au niveau local et régional, assurant efficacement le maintien de la capacité de contrôle de la qualité des produits trypanocides.

Les monographies développées par le biais de cette alliance et la méthodologie analytique connexe permettront aux laboratoires en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud, ainsi qu'à ceux des compagnies pharmaceutiques vétérinaires d'effectuer le contrôle de la qualité des produits trypanocides décrits sur une plate-forme commune.

**DOCUMENT TECHNIQUE DE L'AIEA SUR LE CONTROLE DE LA QUALITÉ POUR UNE
EXPANSION DE LA PRODUCTION, DE LA STÉRILISATION ET DE L'APPLICATION DE
TERRAIN DES GLOSSINES**

Un document technique de l'AIEA comportant les résultats d'un Projet de recherche coordonné (PRC) sur le Contrôle de la qualité pour l'expansion de la production, de la stérilisation et de l'application de terrain des glossines a été publié. Cette publication est un

rapport des résultats et des produits de ce PRC, y compris les nouveaux tests révisés de contrôle de la qualité qui ont résulté de ce PRC de six ans.

L'utilisation de la technique des insectes stérilisés (TIS) pour lutter contre les insectes ravageurs en tant que partie d'une approche intégrée au niveau régional est largement acceptée. Son application pour l'éradication de différentes populations de glossines, vecteurs de la maladie du sommeil chez les humains et de la trypanosomose animale africaine, suscite un intérêt croissant.

Cet intérêt pour l'application de la TIS contre différentes espèces de ce ravageur conduit à une demande accrue de glossines stériles, le goulot d'étranglement actuel pour l'expansion de l'application de la SIT en Afrique subsaharienne. Peu de travaux systématiques ont été faits spécifiquement sur la qualité des glossines élevées en masse et stérilisées et il y a un besoin urgent d'harmoniser et d'améliorer les mesures *ad hoc* existantes. Ce PRC a produit un manuel sur le contrôle de la qualité, similaire à celui déjà produit pour les tephritides.

Le développement de l'élevage à grande échelle a mis en évidence la nécessité de meilleures procédures de contrôle de la qualité et, pour ce faire, la Division mixte FAO/AIEA des techniques nucléaires dans l'alimentation et l'agriculture a mis sur pied un PRC en 2003 intitulé *Contrôle de qualité amélioré et harmonisé pour l'expansion de la production, de la stérilisation et de l'application de terrain des glossines* avec l'objectif d'améliorer et d'élargir les sections sur le contrôle de la qualité des *Procédures opérationnelles standard pour l'élevage en masse des glossines* de la FAO/AIEA. Seize institutions dans treize pays d'Afrique, d'Europe et d'Amérique centrale ont participé au PRC.

PROTOCOLE D'ACCORD ENTRE LA GLOBAL ALLIANCE FOR LIVESTOCK VETERINARY MEDICINE (GALVmed) ET L'ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ALIMENTATION ET L'AGRICULTURE (FAO)

Le texte du présent Protocole d'accord, signé par le Dr. B. Tekola, Directeur de la Division de Production et de santé animale de la FAO et le Professeur A.R. Peters, PDG par intérim de la GALVmed, est fourni ci-dessous.

PRÉAMBULE

Notant que la Global Alliance for Livestock Veterinary Medicine (appelée ci-après GALVmed) est une compagnie à responsabilité limitée par garanties et constituée en société en Angleterre et au Pays de Galles dans le cadre de la Loi sur les compagnies (Numéro d'enregistrement 05393391), dont le siège social est chez Maclay Murray & Spens LLP, One London Wall, Londres, EC2Y 5AB, et un organisme de bienfaisance enregistré en Angleterre et au Pays de Galles sous le numéro 1115606, et que GALVmed est une compagnie à but non lucratif qui cherche à protéger le bétail et à sauver des vies humaines en fabriquant des vaccins, des diagnostics et des médicaments pour le bétail qui soient accessibles et à un prix abordable pour les millions de personnes pour lesquels l'élevage est une planche de salut ;

Tandis que l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (appelée ci-après la FAO) effectue des activités relatives à une santé animale durable et au contrôle des risques pour la santé humaine liés aux animaux, en appui à la nouvelle stratégie « Une santé », afin de contribuer à améliorer la sécurité alimentaire, l'innocuité des produits alimentaires et les moyens d'existence, à réduire la pauvreté et à améliorer le développement socioéconomique ;

Sachant que la FAO, au cours des années, a été engagée dans des efforts pour mobiliser et coordonner les activités visant à accroître la lutte contre les maladies animales africaines dans le contexte d'une agriculture et d'un développement rural durables (ADRD) et, en particulier, pour développer et promouvoir des stratégies à l'intention des éleveurs et des petits exploitants pauvres. Dans le cadre de cet engagement à mettre en œuvre des interventions responsables et durables pour une meilleure santé animale, plusieurs pays d'Afrique subsaharienne ont initié des mesures visant à améliorer les services de santé animale, y compris la disponibilité, l'accessibilité, le prix abordable et la qualité des médicaments vétérinaires.

Tandis que la GALVmed promeut l'utilisation efficace des ressources à des fins caritatives par le biais de l'identification, de la gestion, du financement et de la coordination de la recherche dans le domaine des vaccins, des produits pharmaceutiques, des produits de diagnostic et des services de diagnostics pour le bétail ; ainsi que le développement, la fourniture de ces produits et la prestation de ces services à un prix abordable. Elle cherche à le faire (i) en facilitant des partenariats pour la recherche-développement ainsi que la fabrication de produits pharmaceutiques pour le bétail ; (ii) en créant et en appuyant des marchés et un accès durables aux produits pour les éleveurs pauvres ; et (iii) en développant la conception des projets et la gestion des projets et du portefeuille.

Tandis que, dans le contexte de leurs mandats et rôles respectifs ainsi que de leurs objectifs communs, et sur la base de leur intérêt partagé à travailler de façon plus concertée en consolidant, rationalisant et harmonisant leur contribution pour appuyer les efforts déployés dans les États membres affectés afin de réduire et finalement d'éliminer le fardeau des maladies animales par le biais de meilleurs services de santé animale et d'une qualité améliorée des médicaments vétérinaires ;

La GALVmed et la FAO (appelées conjointement ci-après « les Parties » ou « une Partie » au singulier), afin de promouvoir leurs buts et objectifs, souhaitent passer un accord par le biais duquel elles travailleront en collaboration pour conceptualiser, planifier et/ou mettre en œuvre la recherche, le développement, la validation et le déploiement de produits de santé animale qui bénéficient aux éleveurs pauvres en ressources dans le monde en développement.

Par conséquent, les Parties ont convenu de conclure le Protocole d'accord suivant (appelé ci-après « MOA ») :

Article 1

Objectifs

1. L'objectif général du présent Protocole d'accord est d'officialiser la collaboration entre la GALVmed et la FAO afin d'identifier les modalités visant à améliorer la coopération et la coordination des activités en ce qui concerne les domaines d'intérêt commun dans les efforts des Parties pour aborder les questions liées à la recherche dans le domaine des vaccins, de la qualité des produits pharmaceutiques ainsi que des produits et services de diagnostic pour le bétail ; et le développement et la fourniture de ces produits et services.
2. Les Parties conviennent qu'elles agiront dans le cadre d'une coopération étroite et qu'elles se consulteront en ce qui concerne les domaines d'intérêt commun, viseront une harmonisation internationale et des contributions synergisées par les partenaires pertinents quand cela est approprié à la lumière de leurs mandats respectifs.

Article 2

Dispositions institutionnelles

1. Les Parties établiront une transparence complète et des canaux de communication afin de faciliter et d'accroître la coopération entre la GALVmed et la FAO tout en évitant un chevauchement ou une répétition lors de l'exercice de leurs mandats respectifs.
2. Les Parties nommeront un Interlocuteur responsable de la coordination des activités telle que décrite ci-dessous dans les Articles 3 et 4 du présent Protocole d'accord.

Article 3

Domaines de coopération

La GALVmed et la FAO coopéreront au niveau international, régional et national et étudieront, dans le cadre de leurs mandats respectifs, les possibilités d'une action conjointe efficace conformément à leurs règles, règlements, procédures et pratiques administratives respectifs dans les domaines suivants :

- (a) Préparation et présentation des documents, rapports et propositions, comme il convient ;
- (b) Préparation de plans et de propositions de projets visant à promouvoir la recherche dans le domaine des vaccins, de la qualité des produits pharmaceutiques ainsi que des produits et services de diagnostic pour le bétail ; et le développement et la fourniture de ces produits et services ;
- (c) Participation aux activités préparées ou exécutées par l'autre Partie; telles que les stages de formation, les ateliers, la planification, le suivi et l'évaluation des projets ;
- (d) Contact et communication avec des pays ou des tiers au sujet de questions relatives à la recherche dans le domaine des vaccins, de la qualité des produits pharmaceutiques ainsi que des produits et services de diagnostic pour le bétail ; et le développement et la fourniture de ces produits et services ;
- (e) Diffusion de l'information sur les activités, les buts et les objectifs de la collaboration ;
- (f) Les Parties s'engageront à des consultations régulières et participeront activement à des réunions bilatérales et à d'autres réunions et événements liés à la coopération dans le cadre du présent Protocole d'accord, compte tenu des règles et pratiques des Parties respectives en ce qui concerne les réunions et événements.

Article 4

Domaines spécifiques de coopération

1. Chaque activité particulière de coopération sera convenue par les Parties au cas par cas. Des accords spécifiques, dans lesquels les rôles et obligations des Parties pour chaque activité particulière de coopération seront reflétés, seront conclus entre les Parties.
2. Chaque Partie effectuera ses activités sous son contrôle unique et sera responsable de la mise en œuvre de ses propres activités.
3. Les Parties, sous réserve de leurs mandats, règlements et règles financiers, politiques et procédures respectifs, conviennent de coopérer dans des domaines spécifiques, y compris :
 - (a) L'assistance dans les activités de formation et de développement des capacités ;
 - (b) Le développement et la validation de méthodes pour aborder les lacunes et goulots d'étranglement techniques et pour accroître l'efficacité et le rapport coût-efficacité des vaccins, la qualité des produits pharmaceutiques ainsi que des produits et services de diagnostic pour le bétail ; et le développement et la fourniture de ces produits et services ;
 - (c) La participation mutuelle à la coordination, la planification, la recherche dans le domaine des politiques pertinentes et aux autres réunions, ateliers et événements ;
 - (d) L'échange permanent et mutuel de données et de l'information sous réserve de leurs obligations relatives à la confidentialité ;
 - (e) L'assistance au niveau du développement d'une législation et de mesures de réglementation nationales et régionales ;
 - (f) Le partage des rapports et publications d'intérêt mutuel ;

Article 5

Examen de la coopération

Les Parties se réuniront une fois par an à une date et dans un lieu mutuellement convenus pour discuter de leur collaboration dans le cadre du présent Protocole d'accord.

Article 6

Dispositions financières

Le Protocole d'accord ne crée aucune obligation juridique ni financière entre les Parties, par dérogation aux autres dispositions du présent document.

Lorsque des mesures prises pour mettre en œuvre le présent Protocole d'accord peuvent donner lieu à une obligation financière ou juridique, les Parties concluront un accord séparé, sous réserve du règlement et des règles de gestion financière de la GALVmed et de la FAO, avant que de telles mesures soient entreprises.

Article 7

Personnel

Tout personnel employé par les Parties restera soumis aux règles et règlements de leurs institutions respectives dans tous les domaines de l'emploi, de l'assurance médicale et de l'assurance-vie ainsi que des droits et prestations des employés.

Article 8

Diffusion de l'information

La GALVmed et la FAO appuieront la diffusion la plus vaste possible de l'information non classifiée fournie ou échangée dans le cadre du présent Protocole d'accord, sous réserve de la nécessité de protéger les renseignements de nature exclusive. La GALVmed et la FAO assureront la confidentialité de l'information classifiée par l'autre partie en tant qu'information à diffusion restreinte ou confidentielle.

Article 9

Privilèges et immunités

Rien dans le présent Protocole d'accord ou dans tout document ou toute disposition qui y a trait ne sera interprété comme constituant une renonciation aux privilèges ou immunités des Parties ou comme conférant des privilèges ou immunités d'une Partie à l'autre Partie ou à son personnel.

Article 10

Propriété intellectuelle

1. La Partie d'origine conservera les droits de propriété intellectuelle, en particulier les droits d'auteur, du matériel tel que l'information, le logiciel et les modèles mis à disposition par la GALVmed et la FAO à des fins d'utilisation pour exécuter les activités dans le cadre du présent Protocole d'accord.

2. Les droits d'auteur de l'information, ainsi que les droits à toute autre propriété intellectuelle, élaborée conjointement par la GALVmed et la FAO seront conférés conjointement aux Parties.

Article 11

Utilisation du nom, de l'emblème ou du sceau officiel

1. La FAO n'utilisera pas le nom, l'emblème ni le sceau officiel de la GALVmed à quelque fin que ce soit sans l'autorisation écrite de la GALVmed.
2. La GALVmed n'utilisera pas le nom, l'emblème ni le sceau officiel de la FAO à quelque fin que ce soit sans l'autorisation écrite de la FAO.

Article 12

Règlement des différends

Tout différend entre les Parties résultant de ou ayant trait à l'interprétation ou à la mise en œuvre du présent Protocole d'accord sera réglé à l'amiable par le biais de négociations ou par des moyens adoptés d'un commun accord par les Parties.

Article 13

Amendement

Les dispositions du présent Protocole d'accord peuvent être modifiées par le biais d'un accord par écrit entre les Parties. Toute modification de ce type entrera en vigueur trente (30) jours à partir de la date d'un tel accord par écrit, ou lorsqu'un tel accord est fait par un échange de lettres, à partir de la date de la dernière lettre.

Article 14

Résiliation

Le présent Protocole d'accord peut être résilié par l'une ou l'autre Partie après un préavis écrit de trois (3) mois donné à l'autre Partie. Dans ce cas, les Parties conviendront des mesures nécessaires pour conclure les activités en cours de façon ordonnée. En l'absence de préavis écrit de non renouvellement d'une Partie à l'autre, le présent Protocole d'accord sera automatiquement renouvelable pour une période supplémentaire de trois (3) ans.

Article 15

Entrée en vigueur

Le présent Protocole d'accord entrera en vigueur dès la signature par les Parties et sera valable pendant une période de trois (3) ans. Lorsque la signature a lieu à deux dates différentes, le présent Protocole d'accord entrera en vigueur à partir de la date de la deuxième signature.

NOUVEAU PROJET DE LA FAO : AMÉLIORER LA SÉCURITÉ ALIMENTAIRE EN AFRIQUE SUB-SAHARIENNE EN APPUYANT LA RÉDUCTION PROGRESSIVE DE LA TRYPANOSOMOSE TRANSMISE PAR LES GLOSSINES DANS LE CADRE DU NOUVEAU PARTENARIAT POUR LE DÉVELOPPEMENT DE L'AFRIQUE

Les principales contraintes que les trypanosomoses africaines posent à la sécurité alimentaire sont bien reconnues par le Nouveau partenariat pour le développement de l'Afrique (NEPAD) et son programme détaillé pour le développement de l'agriculture africaine (PDDAA). Le Gouvernement de l'Italie est engagé à appuyer les objectifs du NEPAD/PDDAA et a, par conséquent, financé le projet de la FAO intitulé « Améliorer la sécurité alimentaire en Afrique subsaharienne en appuyant la réduction progressive de la trypanosomose transmise par les glossines dans le cadre du NEPAD » (GTFS/RAF/474/ITA).

Le projet repose sur quatre piliers : (i) l'assistance technique, (ii) le développement des capacités, (iii) le partenariat, l'établissement d'un réseau et le partage des connaissances et (iv) la rationalisation de la spécificité de genre. Le projet a une dimension régionale, la priorité étant accordée aux six pays (c'est-à-dire le Burkina Faso, l'Éthiopie, le Ghana, le Kenya, le Mali et l'Ouganda) qui ont été les premiers à mettre en œuvre des interventions de terrain dans le cadre de la Campagne panafricaine d'éradication des glossines et de la trypanosomose (PATTEC), une initiative de l'Union africaine. Les autres bénéficiaires seront l'Unité de coordination de la PATTEC, d'autres parties prenantes clés telles que l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) et le Bureau interafricain pour les ressources animales de l'Union africaine (UA-BIRA).

Ce projet permettra à la FAO de fournir une assistance technique renforcée aux pays affectés par la trypanosomose dans les domaines de la mise en œuvre, de l'exécution, du suivi et de l'évaluation des projets ainsi que de l'identification, de la planification et de la formulation des projets. Une attention particulière sera accordée à la gestion et à l'analyse des données dans un contexte de Systèmes d'information géographiques (SIG) ainsi qu'à des trains de mesures de santé animale innovatrices et intégrées.

Le développement des capacités sera au centre de toutes les activités du projet. Des stages de formation seront organisés au niveau national et régional, en collaboration étroite avec les institutions de formation prépondérantes basées en Afrique. Les capacités seront également développées par le biais d'activités techniques en collaboration et d'une formation en cours d'emploi. Une attention particulière sera accordée à l'appui au personnel des pays affectés qui souhaitent accroître le niveau de leurs compétences en obtenant des diplômes d'études supérieures afin d'assurer qu'une nouvelle génération de professionnels existe pour relever les défis présents et futurs. Une gamme de publications, se concentrant sur des

manuels, des directives ainsi que sur des communications techniques et scientifiques, sera développée.

En général, des outils de SIG et l'Atlas des glossines et de la trypanosomose animale africaine (TAA) seront mis au point pour une meilleure prise de décisions techniques et stratégiques, la sensibilisation et la promotion. L'Atlas et la technologie de SIG fourniront aux pays affectés un cadre de travail clair et des outils faciles à utiliser pour mieux gérer l'information épidémiologique à un moment où le SIG est de plus en plus reconnu comme un élément clé de toute intervention de terrain contre les glossines et la trypanosomose. L'Atlas, avec d'autres outils de diffusion (ex : le Système d'information du Programme de lutte contre la trypanosomose africaine (PLTA-SI) et le site Web FAO GeoNetwork, etc.), promouvra également le partage des données pour une meilleure accessibilité et visibilité de l'information.

Le projet permettra de continuer à fournir un appui à l'Atlas de la trypanosomose humaine africaine (THA), une initiative de l'OMS mise en œuvre conjointement avec la FAO dans le cadre du PLTA pour les pays affectés, les décideurs, les bailleurs de fonds et les scientifiques. L'appui de la FAO se concentrera sur le développement de la méthodologie, l'harmonisation et la mise en carte des données, l'évaluation des risques, la formation en SIG pour les pays endémiques et la production d'une documentation technique et scientifique.

Les principes de partenariat (par ex : une collaboration interinstitutions dans le système des Nations Unies et avec d'autres organisations internationales et régionales) et d'appropriation (par les pays bénéficiaires et les parties prenantes sur le terrain) guideront l'exécution de tous les éléments du projet.

LA CUA ET LA GALVMED SIGNENT UN PROTOCOLE D'ACCORD LE 9 NOVEMBRE 2012 SUR LA LUTTE CONTRE LA TRYPANOSOMOSE ET SON ÉRADICATION

La trypanosomose reste une des maladies animales et humaines les plus graves dans le continent africain. Affectant plus de la moitié des pays d'Afrique, la maladie est transmise par la mouche tsé-tsé redoutée, cause des souffrances incommensurables et des pertes économiques aux éleveurs et aux économies des pays et menace également la sécurité alimentaire.

La GALVmed, avec un appui et un financement du DFID, s'est lancée dans un projet visant à développer de nouveaux outils de lutte contre la trypanosomose africaine. Cela a résulté en une synergie de nos activités avec celles de la PATTEC de l'Union africaine et d'autres, dans le cadre d'une approche continentale et d'un partenariat en collaboration pour essayer de renforcer la lutte contre cette maladie qui a été un fléau en Afrique depuis de nombreuses décennies.

Un développement récent est la signature d'un Protocole d'accord entre l'Union africaine et la GALVmed, qui a eu lieu le vendredi 9 novembre au siège de la Commission de l'Union africaine à Addis Abeba, en Éthiopie.



Le Professeur Andy Peters, Directeur général par intérim de la GALVmed et S.E. Mme Rhoda P. Tumusiime, Commissaire pour l'Économie rurale et l'Agriculture de la CUA signent le Protocole d'accord entre la GALVmed et la CUA

SECTION B – RÉSUMÉS

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

16294 **Alviano, D. S., Barreto, A. L., Dias Fde, A., Rodrigues Ide, A., Rosa Mdo, S., Alviano, C. S. et Soares, R. M., 2012.** Conventional therapy and promising plant-derived compounds against trypanosomatid parasites. [Thérapie conventionnelle et composés prometteurs tirés de végétaux contre les parasites trypanosomatidés.] *Frontiers in Antimicrobials, Resistance & Chemotherapy*, **3**: 283.

Laboratorio de Estruturas de Superfície de Microrganismos, Instituto de Microbiologia Prof. Paulo de Goes, Universidade Federal do Rio de Janeiro Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brésil. [rasoares@micro.ufrj.br].

La leishmaniose et la trypanosomose sont deux maladies négligées potentiellement létales qui affectent principalement les populations pauvres et marginales des pays en développement de par le monde et ont, par conséquent, un impact important sur la santé publique. Des manifestations cliniques telles que des troubles cutanés, cutanéomuqueux et viscéraux sont les formes les plus fréquentes de leishmaniose. La trypanosomose américaine ou maladie de Chagas, est causée par *Trypanosoma cruzi*, un parasite qui entraîne des dégâts progressifs à différents organes, en particulier le cœur, l'œsophage et l'intestin grêle. La trypanosomose, ou maladie du sommeil, est causée par *Trypanosoma brucei* et est caractérisée par une forme aiguë qui affecte la coagulation sanguine et devient ensuite une méningo-encéphalite chronique. Le nombre limité, l'efficacité médiocre et les effets secondaires de médicaments conventionnels contre *Leishmania* et les trypanosomes ainsi que la résistance développée par les parasites sont les principaux facteurs responsables de l'accroissement des taux de mortalité. Des recherches récentes axées sur les végétaux ont indiqué une façon ingénieuse d'obtenir une source solide et potentiellement riche de médicaments-candidats contre des

maladies infectieuses diverses. Les phytoconstitués bioactifs présents dans les extraits bruts et les huiles essentielles des plantes médicinales sont les éléments d'une stratégie importante liée à la découverte de nouveaux médicaments. Ces constitués se sont avérés être une bonne source d'agents thérapeutiques pour le traitement de la leishmaniose et de la trypanosomose. Les présents travaux mettent en évidence certains agents chimiothérapeutiques tout en soulignant l'importance des végétaux en tant que source de nouveaux médicaments puissants contre ces maladies largement répandues.

16295. **Amaral, I., 2012.** Bacteria or parasite?: the controversy over the aetiology of sleeping sickness and the Portuguese participation, 1898-1904. [Bactéries ou parasite ? : la controverse au sujet de l'étiologie de la maladie du sommeil et la participation du Portugal de 1898 à 1904.] *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, **Publication électronique avant l'impression le 7 novembre.**

Departamento de Ciencias Sociais Aplicadas, Faculdade de Ciencias e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, Caparica, Portugal, 2829-516. [ima@fct.unl.pt].

L'étiologie de la maladie du sommeil était inconnue jusqu'au début du XX^e siècle. Cette maladie africaine est vite devenue le principal obstacle à la colonisation européenne. Envoyer des missions scientifiques aux colonies pour surveiller sa progression *in loco* est, par conséquent, devenu inévitable. Le Portugal a envoyé la première mission de recherche en Angola en 1901 et la Royal Society of London a parrainé deux missions britanniques pour étudier la maladie à Entebbe (en 1902 et en 1903). Leurs résultats ont entraîné une controverse dans laquelle le Portugal a été engagé de 1898 à 1904 sur les circuits national et international et sont analysés dans le présent article.

16296. **Barrett, M. P. et Croft, S. L., 2012.** Management of trypanosomiasis and leishmaniasis. [Gestion de la trypanosomose et de la leishmaniose.] *British Medical Bulletin*, **104**: 175-196.

London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres WC1E 7HT, R-U. [simon.croft@lshtm.ac.uk].

Les traitements actuels de la trypanosomose humaine africaine (THA), de la maladie de Chagas et de la leishmaniose (appelés collectivement les maladies causées par des kinétoplastidés) sont loin d'être idéals mais un progrès significatif a eu lieu récemment pour certains d'entre eux. En ce qui concerne la THA, les seuls progrès au niveau du traitement au cours des deux dernières décennies ont été l'introduction d'une administration combinée d'eflornithine/nifurtimox et un régime plus bref de mélarsoprol, le vieux médicament standard. De nouveaux médicaments sans danger, administrés par voie orale, sont nécessaires pour un traitement rentable des patients et une utilisation dans les programmes de lutte contre toutes les maladies causées par des kinétoplastidés. La leishmaniose cutanée n'est pas à l'ordre du jour et les traitements sont à la traîne. Trois constitués sont en cours de développement pour le traitement du stade de l'invasion du SNC de la THA : le fexinidazole, qui doit actuellement entrer dans la phase II des études cliniques, un benzoxaborole (SCYX-7158) qui est dans la phase I des essais et un dérivé de la diamidine (CPD-0802), qui en est à un stade avancé de développement pré-clinique. En ce qui concerne la maladie de Chagas, deux triazoles antifongiques font actuellement l'objet d'un essai clinique. En outre, des études cliniques avec le benznidazole, un médicament qui était auparavant seulement recommandé

pour le traitement du stade aigu, sont presque achevées pour déterminer son efficacité dans le traitement de la maladie de Chagas au stade chronique, précoce et indéterminé. En ce qui concerne la leishmaniose viscérale, de nouvelles formulations, un changement de thérapie, en particulier l'AmBisome, et le potentiel de polythérapies avec des médicaments établis ont amélioré significativement les possibilités de traitement dans le sous-continent indien mais pas en Afrique de l'Est. De meilleurs outils de diagnostic sont nécessaires pour appuyer le traitement, pour le test de guérison dans les essais cliniques et pour le suivi/la surveillance des populations dans les programmes de lutte.

16297. **Burri, C., 2012.** An alternative form of melarsoprol in sleeping sickness: is an old drug always the best basis for a new one? [Une autre forme de mélarsole dans la maladie du sommeil : un ancien médicament est-il toujours la meilleure base pour un nouveau médicament ?] *Trends in Parasitology*, **28** (9): 354-355.

Institut tropical et de Santé publique suisse, Département de Recherche sur les médicaments, Bâle, Suisse et Université de Bâle, Département de Sciences pharmaceutiques, Bâle, Suisse. [christian.burri@unibas.ch].

Il faut chanter les louanges du Professeur Peter Kennedy pour les efforts qu'il a déployés pendant presque toute sa vie pour améliorer la situation des patients souffrant de la maladie du sommeil. Il a publié un certain nombre de communications importantes et novatrices sur la neurologie et la pathogenèse de la trypanosomose humaine africaine (THA). Récemment, son groupe a tourné son attention sur le traitement et a publié une communication sur une autre formulation du mélarsole pour le traitement du deuxième stade de la maladie du sommeil. Un article récent publié dans la section Opinion de *Trends in Parasitology* est un suivi de cette publication visant à appuyer le développement de complexes d'inclusion de mélarsole- α -cyclodextrine. A mon avis, il existe plusieurs questions de fait dans cette publication. Je pense que la déclaration : « La situation en ce qui concerne le traitement de la THA donnait à réfléchir et n'a pas changé jusqu'à récemment depuis l'époque du Dr Livingstone » est tendancieuse. En effet, pendant plus de 50 ans jusqu'au début de ce siècle, il n'y a eu presque aucun progrès dans le traitement de la THA. Toutefois, depuis lors, beaucoup de recherches cliniques ont été effectuées, des projets de développement clinique à grande échelle ont été menés pour la première fois, la situation politique a permis aux patients d'accéder à des médicaments gratuits et les résultats de la recherche ont été concrétisés. En conséquence, (i) les organisations non-gouvernementales (ONG) ont commencé à traiter les patients avec de l'éflornithine il y a environ 15 ans, (ii) le régime du traitement au mélarsole a pu être raccourci de 30 jours environ à 10 jours, et (iii) la polythérapie de nifurtimox-éflornithine (NECT) a été mise au point et répertoriée sur la liste de médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) il y a 2 ans. Il est vrai que la situation des patients infectés par *Trypanosoma brucei rhodesiense* est beaucoup moins favorable, la seule amélioration jusqu'à présent étant la recommandation récente étant de passer également à un régime de traitement avec du mélarsole de 10 jours. Toutefois, *T. b. gambiense* cause la forme de la maladie qui affecte plus de 98 pour cent des patients atteints de THA, dont 88 pour cent bénéficient maintenant du traitement novateur avec la NECT et sont exposés à un risque fondamentalement plus faible au cours du traitement. A mes yeux, ce progrès ne donne pas à réfléchir mais est plutôt rafraîchissant. Dans sa publication, le Dr Kennedy se fait l'avocat de médicaments à administration orale. De tels médicaments auraient clairement un avantage logistique et économique et les patients qui n'ont pas encore accès au traitement

avec la NECT pourraient en bénéficier. Toutefois, le développement de nouveaux médicaments est une entreprise très onéreuse. Le financement est un problème particulier pour les maladies négligées et on doit se demander dans quel panier il faudrait mettre ses œufs – dans celui d'un nouveau composé qui est développé à partir de zéro conformément aux normes et réglementations actuelles et qui bénéficie de l'appui d'entreprises internationales ou dans celui d'un vieux médicament qui a été modifié à tel point qu'il peut être considéré être une nouvelle entité chimique mais qui comporte toujours potentiellement les risques connus ? Toutes les décisions concernant de nouveaux développements devraient être basées sur une évaluation des risques et des avantages pour les patients, en considérant l'investissement par rapport à la probabilité du succès.

Je ne suis pas sûr que les auteurs soient pleinement conscients de la complexité de l'entreprise qu'ils proposent : du point de vue de la réglementation, les complexes de mélsarsoprol-cyclodextrine doivent être considérés comme de nouvelles entités chimiques et, par conséquent, un programme complet de développement de médicament sera nécessaire pour développer et homologuer les composés. Avant que des essais sur les humains puissent commencer, un programme préclinique complet avec des tests sur des espèces animales multiples, tel que décrit dans les réglementations pertinentes, devra être effectué. Ce programme sera un défi particulier car le mélsarsoprol a un profil d'innocuité très médiocre. L'absence revendiquée de syndromes encéphalopathiques nécessitera une vérification, en utilisant probablement le modèle de singe existant d'une infection à *T. b. rhodesiense*. Effectuer un essai de validation dans une population limitée pourrait être réalisable mais, étant donné la rareté des syndromes encéphalopathiques (de l'ordre de 10 pour cent), un petit essai serait peu fiable pour estimer leur fréquence réelle ou pour démontrer leur absence. A ce moment-là, les chercheurs seront confrontés à un autre défi scientifique et de la réglementation : il est revendiqué que les niveaux de mélsarsoprol, en particulier dans le système nerveux central, sont très faibles. Par conséquent, non seulement l'innocuité de la nouvelle polythérapie mais son efficacité devront être démontrées. Une fois l'essai de validation effectué, le programme entrera alors dans une phase complètement nouvelle, à savoir les essais nécessaires de Phase III. Un tel projet ne peut pas être financé et achevé sans un partenaire dans l'industrie ou un partenariat spécialisé de développement de produit. Toutefois, leur intérêt sera probablement peu enthousiaste : il y a dix ans le fabricant du mélsarsoprol contenant de l'arsenic a menacé de cesser la production, non seulement à cause de son utilisation limitée mais également à cause de considérations environnementales. Ce n'est que par grâce à des négociations avec l'OMS et avec des ONG intéressées que la production est maintenue et que le médicament est disponible pour le traitement de la maladie du sommeil *rhodesiense*. Il est difficile d'imaginer qu'une compagnie pharmaceutique sera intéressée par un investissement visant à produire une nouvelle entité chimique contenant des composés arsenicaux.

Actuellement, la recherche clinique se concentre sur le fexinidazole, qui est sur le point d'entrer dans la Phase II des essais de terrain et pourrait, selon un scénario optimiste, être homologué dans 5 à 7 ans. Une nouvelle catégorie très prometteuse d'oxaboroles en est au dernier stade (bonne pratique de laboratoire) des tests précliniques et le programme de validation de ces produits ne devrait pas durer beaucoup plus longtemps. Finalement, des dérivés prometteurs de la catégorie des diamidines sont actuellement explorés dans la phase préclinique précoce et des activités d'identification des têtes de série sérieuses dans plusieurs autres catégories de médicaments sont en cours. Même si le choix reste limité, nous examinons un pipeline sans précédent de nouveaux composés pour traiter la maladie du sommeil. Contrairement aux complexes de mélsarsoprol-cyclodextrine, le développement de ces composés est appuyé par des partenaires internationaux puissants. Si l'on tient compte de

ce fait, il est incertain que le développement des complexes de mélarisoprol–cyclodextrine soit plus rapide. En réalité, une concurrence problématique – entre une nouvelle forme de libération d'un médicament très ancien associé à divers problèmes et des approches modernes comprenant de nouvelles entités chimiques – pour un financement et pour un accès aux patients à des fins de recherche clinique pourrait en résulter. Pour conclure, les efforts des auteurs visant à contribuer au développement de nouveaux traitements pour la maladie du sommeil sont très appréciés mais, dans ce cas particulier, le principe de Sir James Black selon lequel « la base la plus fructueuse pour la découverte d'un médicament est de commencer avec un ancien médicament » semble tiré par les cheveux.

16298. **Cestari, I., Evans-Osses, I., Schlapbach, L. J., de Messias-Reason, I. et Ramirez, M. I., 2012.** Mechanisms of complement lectin pathway activation and resistance by trypanosomatid parasites. [Mécanismes d'activation de la voie des lectines et de la résistance par les parasites trypanosomatidés.] *Molecular Immunology*, **53** (4): 328-334.

Seattle Biomedical Research Institute, Seattle, WA 98109, E-U et Laboratorio de Biologia Molecular de Parasitas e Vetores, Instituto Oswaldo Cruz - Fiocruz, Rio de Janeiro 21040-900, Brésil. [marcelramirez4@hotmail.com].

Au cours de la dernière décennie, des études ont démontré le rôle crucial de la voie des lectines dans la défense des hôtes contre les microbes protozoaires. La reconnaissance des molécules de surface des pathogènes par la lectine liant la mannane et les ficolines a révélé de nouveaux mécanismes de défense immunitaire innée et une diversité de stratégies de dérobage au système immunitaire utilisées par les parasites. Dans le présent examen, nous discutons les connaissances actuelles du : (i) mécanisme moléculaire de l'activation de la voie des lectines par les trypanosomes; (ii) les mécanismes de dérobage au complément utilisés par les trypanosomes ; et (iii) les déficiences génétiques des facteurs de la voie des lectines chez l'hôte qui contribuent à la vulnérabilité à l'infection et à la progression de la maladie. Le présent examen se concentre sur les trypanosomatidés, les parasites qui causent la maladie de Chagas, la leishmaniose et la maladie du sommeil (trypanosomose africaine).

16299. **Cook, G. C., 2012.** Patrick Manson (1844-1922) FRS: *Filaria (Mansonella) perstans* and sleeping sickness (African trypanosomiasis). [Patrick Manson (1844-1922) FRS : *Filaria (Mansonella) perstans* et la maladie du sommeil (trypanosomose africaine).] *Journal of Medical Biography*, **20** (2): 69.

University College London, 11 Old London Road, St Albans, Herts., R-U.

Pas de résumé disponible.

16300. **Deribe, K., Meribo, K., Gebre, T., Hailu, A., Ali, A., Assefa, A. et Davey, G., 2012.** The burden of neglected tropical diseases in Ethiopia, and opportunities for integrated control and elimination. [Le fardeau des maladies tropicales négligées en Éthiopie et les possibilités de lutte intégrée et d'élimination.] *Parasites & Vectors*, **5** (1): 240.

Brighton and Sussex Medical School, Falmer, Brighton, R-U.; Federal Ministry of Health Ethiopia, Addis Abeba, Éthiopie ; International Trachoma Initiative, The Task Force for Global Health, Addis Abeba, Éthiopie; Faculty of Medicine, Université

d'Addis Abeba, Addis Abeba, Éthiopie ; School of Public Health, Université d'Addis Abeba, Addis Abeba, Éthiopie et Armauer Hansen Research Institute/ALERT, Addis Abeba, Éthiopie. [kebededeka@yahoo.com].

Les maladies tropicales négligées sont un groupe de maladies parasitaires chroniques et de conditions apparentées qui sont les maladies les plus communes parmi les 2,7 milliards de personnes de par le monde qui vivent avec moins de 2 dollars E-U par jour. Pour répondre au défi croissant des maladies tropicales négligées, l'Éthiopie se prépare à lancer un plan directeur contre celles-ci. L'objectif du présent examen est de souligner le fardeau de maladies tropicales négligées en Éthiopie, de mettre en évidence l'état des interventions actuelles et de suggérer des façons d'aller de l'avant. Le présent examen indique que les maladies tropicales négligées sont un problème significatif de santé publique en Éthiopie. D'après l'analyse signalée ici, l'Éthiopie se distingue comme ayant le plus grand nombre de cas de maladies tropicales négligées, après le Nigéria et la République démocratique du Congo. Il est estimé que l'Éthiopie a le fardeau le plus élevé de trachome, de podoconiose et de leishmaniose cutanée en Afrique subsaharienne, le deuxième fardeau le plus élevé en termes d'ascaridiose, de lèpre et de leishmaniose viscérale et le troisième fardeau le plus élevé d'ankylostomiase. Des infections telles que la bilharziose, la trichurose, la filariose lymphatique et la rage sont également fréquentes. Un tiers des Éthiopiens est infecté par une ascaridiose, un quart est infecté par une trichurose et un Éthiopien sur huit vit avec des ankylostomes ou est infecté par un trachome. Toutefois, malgré ces fardeaux d'infection élevés, la lutte contre la plupart des maladies tropicales négligées en Éthiopie en est à ses balbutiements. En termes de réalisations en matière de lutte contre les maladies négligées, l'Éthiopie a atteint l'objectif d'élimination de la lèpre d'1 cas sur 10 000 habitants en 1999. Aucun cas de trypanosomose humaine africaine n'a été signalé depuis 1984. L'éradication de la dracunculose en est à sa phase finale. Le programme de lutte contre l'onchocercose a fait des progrès constants depuis 2001. Une enquête nationale sur la cécité a été effectuée en 2006 et le programme sur le trachome a débuté dans certaines régions. La mise en carte de la filariose lymphatique, de la podoconiose et de la rage est en cours. Pour conclure, l'Éthiopie porte un fardeau significatif de maladies tropicales négligées par rapport à d'autres pays d'Afrique subsaharienne. Pour parvenir à un succès dans la lutte intégrée contre les maladies tropicales négligées, une mise en carte intégrée, une mise à l'échelle rapide des interventions et une recherche opérationnelle dans la mise en œuvre simultanée des programmes d'intervention seront cruciales.

16301. **Espuelas, S., Plano, D., Nguewa, P., Font, M., Palop, J. A., Irache, J. M. et Sanmartín, C., 2012.** Innovative lead compounds and formulation strategies as newer kinetoplastid therapies. [Des têtes de série et des stratégies de formulation novatrices en tant que nouvelles thérapies contre les kinétoplastidés.] *Current Medicinal Chemistry*, **19** (25): 4259-4288.

Département de Pharmacie et de Technologie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, Université de Navarre, Irunlarrea 1, E-31008, Pamplone, Espagne.

Les maladies protozoaires, la leishmaniose, la trypanosomose humaine africaine (THA) et la maladie de Chagas sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité considérable au niveau mondial dans les régions tropicales et subtropicales. Les changements environnementaux, la chimiorésistance et l'immunosuppression contribuent à l'émergence et à la propagation de ces maladies. En l'absence de vaccins sans danger et efficaces, une

chimiothérapie associée à une lutte antivectorielle reste la mesure la plus importante pour lutter contre les maladies causées par les kinétoplastidés. Néanmoins, les traitements chimiothérapeutiques existants sont clairement inadéquats à cause de leurs effets toxiques, de la génération d'une résistance ainsi que du fait que la voie et le régime d'administration ne sont pas adaptés aux conditions de terrain. Le présent examen étudie les stratégies qui peuvent être abordées pour satisfaire immédiatement les besoins des patients telles qu'un nouvel examen des régimes d'administration actuels et l'association rationnelle des médicaments utilisés. A moyen et long terme, grâce aux nouvelles méthodologies en chimie thérapeutique, au criblage de produits naturels et à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, de nouveaux composés têtes de série ont une grande chance de progresser à travers le pipeline du développement des médicaments jusqu'aux cliniques. Des stratégies modernes de formulation pharmaceutique et des nanomédicaments méritent également une place, étant donné les avantages d'une seule dose d'Amphotéricine B (AmBisome®) liposomale contre la leishmaniose viscérale. Des nanodispositifs ciblés sur la barrière hémato-méningée pourraient convenir à une libération sélective des médicaments dans la phase encéphalitique de la THA. Des nanoparticules bioadhésives peuvent être proposées pour accroître la biodisponibilité des médicaments après leur administration par voie orale en raison de l'amélioration de la solubilité et de la perméabilité des médicaments à travers l'épithélium intestinal.

16302. **Finsterer, J. et Auer, H., 2012.** Parasitoses of the human central nervous system. [Parasitoses du système nerveux central humain.] *Journal of Helminthology*: 1-14.
Publication électronique avant l'impression le 10 octobre.

Krankenanstalt Rudolfstiftung, Vienne, Autriche.

L'implication cérébrale dans les parasitoses est une manifestation clinique importante de la plupart des parasitoses humaines. Les parasites décrits comme affectant le système nerveux central (SNC), soit en tant que caractéristique dominante ou collatérale, incluent les cestodes (*Taenia solium* (neurocysticercose), *Echinococcus granulosus* (échinococcose cystique cérébrale), *E. multilocularis* (échinococcose alvéolaire cérébrale), *Spirometra mansoni* (neurosparganose)), les nématodes (*Toxocara canis* et *T. cati* (neurotoxocarose), *Trichinella spiralis* (neurotrichinellose), *Angiostrongylus cantonensis* et *A. costaricensis* (neuroangiostrongylose), *Gnathostoma spinigerum* (gnathostomose), les trématodes (*Schistosoma mansoni* (bilharziose cérébrale), *Paragonimus westermani* (neuroparagonimose), ou les protozoaires (*Toxoplasma gondii* (neurotoxoplasmose), *Acanthamoeba* spp. ou *Balamuthia mandrillaris* (encéphalite granulomateuse amibienne), *Naegleria* (méningo-encéphalite amibienne), *Entamoeba histolytica* (abcès cérébral), *Plasmodium falciparum* (accès pernicieux à forme cérébrale), *Trypanosoma brucei gambiense/rhodesiense* (maladie du sommeil) ou *Trypanosoma cruzi* (forme cérébrale de la maladie de Chagas). Des adultes ou des larves d'helminthes ou de protozoaires pénètrent dans le SNC et causent une méningite, une encéphalite, une ventriculite, une myélite, un accident vasculaire cérébral ischémique, un saignement, une thrombose veineuse ou un abcès cérébral se manifestant cliniquement sous forme de céphalée, d'épilepsie, de faiblesse, de déclin cognitif, de troubles de la conscience, de confusion, de coma ou de déficits neurologiques en foyer. Le diagnostic des parasitoses cérébrales dépend de l'agent qui les cause. Les outils de diagnostic disponibles incluent le tableau clinique, les examens de sang (éosinophilie, *Plasmodia* dans les frottis sanguins, anticorps contre le parasite), les examens du liquide céphalo-rachidien (LCR), les conclusions de l'imagerie médicale et parfois la biopsie cérébrale. Le traitement repose sur des médicaments et parfois sur une intervention

chirurgicale. L'issue des parasitoses cérébrales est très variable et dépend de l'effet des médicaments, de si elles sont résolutive ou de si elles restent non détectées ou asymptomatiques comme 25 pour cent des cas de neurocysticercose.

16303. **Goldston, A. M., Powell, R. R. et Temesvari, L. A., 2012.** Sink or swim: lipid rafts in parasite pathogenesis. [Ça passe ou ça casse : les radeaux lipidiques dans la pathogenèse des parasites.] *Trends in Parasitology*, **28** (10): 417-426.

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

Les radeaux lipidiques, des microdomaines membranaires riches en stérol et en sphingolipides, ont été étudiés de façon approfondie dans les cellules de mammifères. Récemment, il a été démontré que les radeaux lipidiques contrôlent la virulence dans une variété de parasites, y compris *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Leishmania* spp., *Plasmodium* spp., *Toxoplasma gondii* et *Trypanosoma* spp. Les radeaux lipidiques régulent l'adhésion à l'hôte et l'invasion et les molécules d'adhésion des parasites se localisent souvent dans les radeaux. Les radeaux des parasites contrôlent également le trafic dans les vésicules, la motilité et la transmission des signaux extracellulaires et intracellulaires. Les parasites perturbent les radeaux cellulaires de l'hôte ; la perturbation de la fonction membranaire de l'hôte facilite l'établissement de l'infection et la dérobade au système immunitaire de l'hôte. Il est essentiel de discerner le mécanisme par lequel les radeaux lipidiques régulent la pathogenèse du parasite pour comprendre la virulence. De telles connaissances peuvent guider le développement de nouveaux médicaments pour la gestion des maladies.

16304. **Kappagoda, S. et Ioannidis, J. P., 2012.** Neglected tropical diseases: survey and geometry of randomised evidence. [Les maladies tropicales négligées : enquête et géométrie des preuves randomisées.] *British Medical Journal*, **345**: e6512.

Center for Primary Care and Outcomes Research and Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, E-U. [jioannid@stanford.edu].

La présente étude avait pour objectif d'évaluer la quantité et la répartition des preuves provenant d'essais cliniques comparatifs randomisés pour le traitement des principales maladies tropicales négligées et d'identifier les lacunes dans le domaine des preuves grâce à une analyse de réseaux par le biais d'un examen systématique. Les sources de données incluaient le Cochrane Central Register of Controlled Trials et PubMed du début jusqu'au 31 août 2011, alors que la sélection de l'étude utilisait des essais cliniques comparatifs randomisés qui examinaient le traitement de 16 maladies tropicales négligées ou des complications de celles-ci, publiés en anglais, en français, en espagnol, en portugais, en allemand ou en néerlandais. Nous avons identifié 971 essais randomisés remplissant les conditions requises. La leishmaniose (avec 184 essais et 23 039 participants) et les infections à géohelminthes (avec 160 essais et 46 887 participants) étaient les plus étudiées alors que la dracunculose (avec neuf essais et 798 participants) et l'ulcère de Buruli (avec cinq essais et 337 participants) étaient les moins étudiés. Par rapport au fardeau mondial de la maladie, la filariose lymphatique comptait le moins d'essais et de participants. 11 pour cent seulement des essais étaient financés par l'industrie. Soit un seul essai ou des essais comportant moins

de 100 participants constituaient les preuves randomisées pour les traitements de première intention ou de deuxième intention pour l'ulcère de Buruli, la trypanosomose humaine africaine, la trypanosomose américaine, la cysticercose, la rage, l'échinococcose, la leishmaniose cutanée du Nouveau monde et chacune des infections par des trématodes d'origine alimentaire. Parmi les 10 catégories de maladies comptant plus de 40 essais, cinq manquaient de comparaisons directes suffisantes entre les traitements de première et de deuxième intention. En conclusion, il existe une variation considérable au niveau de la quantité de preuves provenant d'essais comparatifs randomisés pour chacune des 16 maladies tropicales négligées principales. Même pour les maladies comportant des preuves considérables telles que la leishmaniose et les infections à géohelminthes, les données à l'appui étaient limitées et des comparaisons directes manquaient pour certains traitements recommandés.

16305. **Kennedy, P. G., 2012.** Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). [Caractéristiques cliniques, diagnostic et traitement de la trypanosomose humaine africaine (maladie du sommeil).] *Lancet Neurology*. **Publication électronique avant l'impression le 21 décembre.**

Department of Neurology, College of Medical, Veterinary, and Life Sciences, Université de Glasgow, Institute of Neurological Sciences, Southern General Hospital, Glasgow, R-U. [peter.kennedy@glasgow.ac.uk].

La trypanosomose humaine africaine, ou maladie du sommeil, est causée par une infection avec des parasites du genre *Trypanosoma*, transmis par la glossine. La maladie a deux agents étiologiques, *Trypanosoma brucei* (*T. b.*) *rhodesiense* et *T. b. gambiense*, et est presque toujours létale si elle n'est pas traitée. Malgré une réduction récente du nombre des cas signalés, les patients atteints de trypanosomose africaine continuent à présenter des défis majeurs aux cliniciens. Comme le traitement de la maladie au stade d'implication du SNC peut être très toxique, le diagnostic du stade de la maladie pour distinguer le stade précoce du stade tardif de la maladie, dans lequel le SNC est envahi, est crucial mais reste problématique. Le méflorsoprol est le seul traitement disponible pour le stade tardif d'une infection à *T. b. rhodesiense*, mais peut être léthal chez 5 pour cent des patients à cause d'une encéphalopathie de réaction au traitement. L'éflornithine associée au nifurtimox est le traitement de première intention du stade tardif d'une infection à *T. b. gambiense*. De nouveaux médicaments sont en cours de développement pour le traitement de l'implication du SNC dans la trypanosomose humaine africaine, ce qui suscite un optimisme prudent.

16306. **Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K. Aboyans, V., et al., 2013.** Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. [La mortalité mondiale et régionale due à 235 causes de décès pour 20 classes d'âge en 1990 et 2010 : une analyse systématique pour l'Étude de 2010 sur le fardeau mondial des maladies.] *Lancet*, **380** (9859): 2095-2128.

Institute for Health Metrics and Evaluation, Seattle, WA, E-U. [cjl@uw.edu].

Une information fiable et opportune sur les causes principales des décès dans les populations et sur la façon dont ces causes sont en train de changer, est un intrant crucial dans les débats sur la politique en matière de santé. Dans l'Étude de 2010 sur le fardeau mondial

des maladies, des traumatismes et des facteurs de risque, nous avons visé à estimer les décès annuels dans le monde et dans 21 régions entre 1980 et 2010 pour 235 causes, avec des intervalles d'incertitude, de façon séparée par âge et par sexe. Nous avons essayé d'identifier toutes les données disponibles sur les causes de décès pour 187 pays de 1980 à 2010, à partir d'enregistrements d'importance vitale, d'autopsie verbale, de surveillance de la mortalité, des recensements, des enquêtes, des hôpitaux, des relevés d'inculpations et des morgues. Nous avons évalué la qualité des données en ce qui concerne leur intégralité, la précision du diagnostic, les données manquantes, les variations stochastiques et les causes probables du décès. Nous avons appliqué six stratégies de modélisation différentes pour estimer les tendances de mortalité spécifique à une cause selon la robustesse des données. Pour 133 causes et trois agrégats spéciaux, nous avons utilisé l'approche du modèle d'ensemble des causes de décès (CODEm), qui utilise quatre familles de modèles statistiques testant un vaste ensemble de modèles différents utilisant différentes permutations des covariables. Des ensembles du modèle ont été développés à partir de ces modèles d'éléments. Nous avons évalué la performance du modèle avec des tests hors-échantillon de l'erreur de prédiction et de la validité d'intervalles d'incertitude de 95 pour cent. Pour 13 causes comportant un nombre observé faible de décès, nous avons développé des modèles binomiaux négatifs avec des covariables plausibles. Pour 27 causes pour lesquelles un décès est rare, nous avons modélisé la cause avec le niveau le plus élevé dans la hiérarchie des causes de l'Étude de 2010 sur le fardeau mondial des maladies, puis nous avons affecté les décès de façon proportionnelle aux causes, estimées à partir de toutes les données disponibles dans la base de données. Pour des causes sélectionnées (trypanosomose africaine, syphilis congénitale, coqueluche, rougeole, typhoïde et parathyroïde, leishmaniose, hépatite E aiguë et VIH/SIDA), nous avons utilisé des modèles historiques naturels sur la base de l'information sur l'incidence, la prévalence et la létalité. Nous avons séparé les fractions de cause estimées par étiologie pour la diarrhée, les infections des voies respiratoires inférieures et la méningite ainsi que les désagrégations par sous-causes pour les maladies rénales chroniques, les troubles puerpéraux, la cirrhose et le cancer du foie. Pour les décès dus à une violence collective et à des catastrophes naturelles, nous avons utilisé des analyses de régression du nombre et du taux de décès par rapport aux différentes causes. Pour chaque cause, nous avons estimé des intervalles d'incertitude de 95 pour cent qui capturaient à la fois l'incertitude de l'estimation du paramètre et l'incertitude due à la spécification du modèle lorsque le CODEm était utilisé. Nous avons limité les fractions spécifiques à la cause dans chaque classe d'âge-sexe à la somme pour calculer la mortalité totale basée sur des tirages au sort à partir des distributions d'incertitude. En 2010, 52,8 millions de décès ont eu lieu de par le monde. Au niveau le plus agrégé, les causes transmissibles, puerpérales, néonatales et nutritionnelles représentaient 24,9 pour cent des décès dans le monde entier en 2010, une réduction de 15,9 millions (34,1 pour cent) par rapport à 46,5 millions en 1990. Cette réduction était principalement due à des diminutions de la mortalité causée par des maladies diarrhéiques (de 2,5 millions à 1,4 million), par des infections des voies respiratoires inférieures (de 3,4 millions à 2,8 millions), des troubles néonataux (de 3,1 millions à 2,2 millions), de la rougeole (de 0,63 million à 0,13 million), et du tétanos (de 0,27 à 0,06 million). Les décès causés par le VIH/SIDA sont passés de 0,30 million en 1990 à 1,5 million en 2010, atteignant un pic d'1,7 million en 2006. On estime également que la mortalité due au paludisme s'est également accrue de 19,9 pour cent depuis 1990 pour atteindre 1,17 million de décès en 2010. La tuberculose a tué 1,2 million de personnes en 2010. Les décès causés par des maladies non transmissibles se sont accrus de presque 8 millions entre 1990 et 2010, représentant deux décès sur trois (34,5 millions) dans le monde entier en 2010. 8 millions de personnes décédaient du cancer en 2010, 38 pour cent de plus qu'il y a deux décennies ; parmi ceux-ci, 1,5 million (19 pour cent) décédaient d'un

cancer de la trachée, des bronches et du poumon. Une cardiopathie ischémique et un accident vasculaire cérébral tuaient collectivement 12,9 millions de personnes en 2010, ou étaient responsables d'un décès sur quatre dans le monde entier, par rapport à un décès sur cinq en 1990 ; 1,3 million de décès était dû au diabète, deux fois plus qu'en 1990. La fraction de décès mondiaux due aux traumatismes (5,1 millions de décès) était marginalement plus élevée en 2010 (9,6 pour cent) qu'il y a deux décennies (8,8 pour cent). Elle résultait d'un accroissement de 46 pour cent des décès de par le monde dus aux accidents de la route (1,3 million en 2010) et d'un accroissement des décès dus aux chutes. Une cardiopathie ischémique, un accident vasculaire cérébral, une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), des infections des voies respiratoires inférieures, un cancer du poumon et le VIH/SIDA étaient les causes prépondérantes de décès en 2010. Une cardiopathie ischémique, des infections des voies respiratoires inférieures, un accident vasculaire cérébral, des maladies diarrhéiques, le paludisme et le VIH/SIDA étaient les causes prépondérantes des années de vie perdues (YLL) du fait d'un décès prématuré en 2010, similaires aux estimations pour 1990, à l'exception du VIH/SIDA et des complications des naissances prématurées. Les années de vie perdues du fait d'infections des voies respiratoires inférieures et de la diarrhée ont diminué de 45 à 54 pour cent depuis 1990 ; les YLL du fait d'une cardiopathie ischémique et d'un accident vasculaire cérébral se sont accrues de 17 à 28 pour cent. Les variations régionales des causes de décès prépondérantes étaient considérables. Les causes transmissibles, puerpérales, néonatales et nutritionnelles représentaient encore 76 pour cent de la mortalité prématurée en Afrique subsaharienne en 2010. Les taux de mortalité normalisés selon l'âge du fait de certains troubles clés augmentaient (VIH/SIDA, maladie d'Alzheimer, diabète sucré et les maladies rénales chroniques en particulier) mais pour la plupart des maladies, les taux de mortalité chutaient au cours des deux dernières décennies, y compris les maladies vasculaires majeures, la MPOC, la plupart des formes de cancer, la cirrhose du foie et les troubles puerpéraux. En ce qui concerne d'autres conditions, à savoir le paludisme, le cancer de la prostate et les traumatismes, peu de changement a été remarqué. Les présents résultats indiquent que l'accroissement démographique, l'âge moyen accru de la population mondiale et des taux de mortalité en grande partie décroissants spécifiques à l'âge, au sexe et à la cause se combinent pour entraîner un vaste changement de cap des causes transmissibles, puerpérales, néonatales et nutritionnelles en faveur des maladies non transmissibles. Néanmoins, les causes transmissibles, puerpérales, néonatales et nutritionnelles restent les causes prédominantes des YLL en Afrique subsaharienne. Superposée à ce type général de transition épidémiologique, une variation régionale marquée existe pour de nombreuses causes telles que la violence interpersonnelle, le suicide, le cancer du foie, le diabète, la cirrhose, la maladie de Chagas, la trypanosomose africaine, le mélanome, entre autres. L'hétérogénéité régionale souligne l'importance d'évaluations épidémiologiques judicieuses des causes de décès sur une base régulière.

16307. **Rochani, A. K., Singh, M. et Tatu, U., 2012.** Heat shock protein 90 inhibitors as broad spectrum anti-infectives. [Inhibiteurs de la protéine de choc thermique 90 en tant qu'agents anti-infectieux à spectre large.] *Current Pharmaceutical Design*.
Publication électronique avant l'impression le 16 août.

Department of Biochemistry, Indian Institute of Science, Bangalore-12, Inde.
[tatu@biochem.iisc.ernet.in].

Combattre le stress est une des impératifs primordiaux pour tout organisme. Pour les microbes parasites, les niveaux de stress sont les plus élevés au cours de la croissance à

l'intérieur de l'hôte. Leur survie dépend de leur capacité à s'acclimater et à s'adapter à de nouvelles conditions environnementales. Un mécanisme cellulaire robuste de réponse au stress est, par conséquent, à la fois crucial et essentiel particulièrement pour les microorganismes pathogènes. Les microbes ont ingénieusement exploité les protéines du stress en tant que facteurs de virulence pour la pathogenèse chez leurs hôtes. A cause de sa capacité à détecter et à répondre aux conditions de stress, la protéine de choc thermique 90 (Hsp90) est une des protéines clés du stress utilisées par les microbes parasites. Il existe des éléments de preuve croissants du rôle crucial joué par Hsp90 dans la croissance d'organismes pathogènes tels que *Candida*, *Giardia*, *Plasmodium*, *Trypanosoma*, entre autres. Le présent examen explore, par conséquent, le potentiel de l'exploitation de Hsp90 en tant que cible pour le traitement des maladies infectieuses. Ce chaperone moléculaire a déjà retenu l'attention en tant que cible chimiothérapeutique efficace contre le cancer. En conséquence, beaucoup de recherches ont été effectuées au laboratoire, au niveau préclinique et clinique pour plusieurs inhibiteurs de Hsp90 en tant que cibles chimiothérapeutiques potentielles contre le cancer. En outre, un grand volume de données relatives aux études de toxicité, de pharmacocinétique et de pharmacodynamique, au régime posologique, aux toxicités liées au médicament, aux toxicités limitant la posologie ainsi qu'aux réactions indésirables aux médicaments existe pour les inhibiteurs de Hsp90. Par conséquent, des stratégies de réorientation/repositionnement sont également en train d'être explorées pour les composés qui ont fait l'objet d'un stade avancé d'essais cliniques. Le présent examen présente un résumé détaillé de l'état actuel du développement de Hsp90 en tant que cible chimiothérapeutique et de ses inhibiteurs en tant qu'agents anti-infectieux. Un accent particulier est placé sur la possibilité de repositionner des stratégies, associée à des solutions pharmaceutiques nécessaires pour satisfaire les besoins toujours croissants du marché pour des produits pharmaceutiques contre les maladies infectieuses.

16308. **Rudenko, G., 2012.** High-throughput whole genome analysis provides insight into how the major drugs against African sleeping sickness operate. [Une analyse à haut débit du génome entier fournit des connaissances sur la façon dont les principaux médicaments contre la maladie du sommeil africaine fonctionnent.] *Pathogens & Global Health*, **106** (2): 79.

Imperial College, Londres, R-U. [gloria.rudenko@imperial.ac.uk].

Pas de résumé disponible.

16309. **Vreysen, M. J., Seck, M. T., Sall, B. et Bouyer, J., 2012.** Tsetse flies: their biology and control using area-wide integrated pest management approaches. [Les glossines : biologie et lutte antiglossinaire utilisant des approches de lutte intégrée contre les ravageurs au niveau régional.] *Journal of Invertebrate Pathology*. **Publication électronique avant l'impression le 2 août 2012.**

Laboratoire de lutte contre les insectes ravageurs, Division mixte FAO/AIEA de techniques nucléaires pour l'alimentation et l'agriculture, Agence internationale d'énergie atomique, Vienne, Autriche. [M.Vreysen@iaea.org].

Les glossines sont les vecteurs cycliques des trypanosomes, les agents causant la « maladie du sommeil » ou trypanosomose humaine africaine (THA) chez les humains et le « nagana » ou trypanosomose animale africaine (TAA) chez le bétail en Afrique subsaharienne. De

nombreuses personnes considèrent la THA comme une des maladies tropicales négligées majeures et la TAA comme la plus grande contrainte de santé animale à une production animale accrue. Le présent examen fournit une information de base sur la taxonomie des glossines, leur mode de reproduction unique (viviparité adénotrophique) faisant du stade adulte le seul stade facilement accessible pour la lutte antiglossinaire et sur la façon dont leurs affinités écologiques, leur répartition et la dynamique de leur population influencent et imposent les efforts de lutte. La présente communication examine quatre tactiques de lutte (technique de traitement aérien séquentiel, dispositifs attrayants stationnaires, technique d'appâts vivants et technique des insectes stérilisés) qui sont actuellement acceptées comme sans danger pour l'environnement et décrit leurs limitations et leurs avantages et la façon dont elles peuvent être appliquées le mieux dans un contexte de lutte intégrée. La présente communication discute les différentes stratégies de lutte antiglossinaire, c'est-à-dire une lutte localisée par opposition à une lutte régionale et se concentre ensuite sur les principes de la lutte intégrée contre les ravageurs au niveau régional et de l'approche conditionnelle progressive en prenant comme exemple récent le projet antiglossinaire au Sénégal. Nous argumentons que des zones débarrassées de glossines peuvent être créées sur le continent africain à condition que certaines conditions préalables techniques et de gestion soient en place.

16310. **Wink, M., 2012.** Medicinal plants: a source of anti-parasitic secondary metabolites. [Plantes médicinales : une source de métabolites secondaires antiparasitaires.] *Molecules*, **17** (11): 12771-12791.

Institute of Pharmacy and Molecular Biotechnology, INF 364, Université d'Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Allemagne. [wink@uni-hd.de].

Le présent examen résume les infections humaines causées par des endoparasites, y compris les protozoaires, les nématodes, les trématodes et les cestodes, qui affectent plus de 30 pour cent de la population humaine et les plantes médicinales pouvant être utilisées dans leur traitement. Comme les vaccinations n'agissent pas dans la plupart des cas et que les parasites sont parfois devenus résistants aux produits thérapeutiques synthétiques disponibles, il est important de chercher d'autres sources de médicaments antiparasitaires. Les végétaux produisent une grande diversité de métabolites secondaires pourvus d'activités biologiques intéressantes telles que des propriétés cytotoxiques, antiparasitaires et antimicrobiennes. Ces produits interfèrent souvent avec les cibles centrales chez les parasites, telles que l'ADN (insertion, alkylation), l'intégrité de la membrane, les microtubules et la transduction des signaux neuronaux. Les extraits végétaux et les métabolites secondaires isolés qui peuvent inhiber les parasites protozoaires tels que *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *Leishmania*, *Trichomonas* et les vers intestinaux sont discutés. Les végétaux et les composés identifiés offrent une occasion de développer de nouveaux médicaments contre les maladies parasitaires. La plupart d'entre eux doit être testée de façon plus approfondie, en particulier dans des modèles animaux et, s'ils sont couronnés de succès, dans des essais cliniques.

16311. **Witschel, M., Rottmann, M., Kaiser, M. et Brun, R., 2012.** Agrochemicals against malaria, sleeping sickness, leishmaniasis and Chagas disease. [Produits agrochimiques contre le paludisme, la maladie du sommeil, la leishmaniose et la maladie de Chagas.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (10): e1805.

BASF SE, Global Research Herbicides, Ludwigshafen, Allemagne.

[Reto.Brun@unibas.ch].

Dans les régions tropicales, les parasites protozoaires peuvent causer des maladies graves, le paludisme, la leishmaniose, la maladie du sommeil et la maladie de Chagas étant au premier plan. Un grand nombre des médicaments utilisés actuellement pour traiter ces maladies a été développé il y a plus de 50 ans et peut causer des effets indésirables graves. La résistance aux médicaments existants est largement répandue et est devenue un problème sérieux menaçant le succès des mesures de lutte. Afin d'identifier de nouveaux agents antiprotozoaires, plus de 600 produits agrochimiques commerciaux ont été testés sur les pathogènes causant les maladies sus-mentionnées. Des composés ont été identifiés pour tous les pathogènes, avec des activités similaires ou plus élevées que les médicaments utilisés actuellement dans des essais appliqués *in vitro*. En outre, une activité *in vivo* a été observée respectivement pour le fongicide/oomycéticide, l'azoxystrobine et l'insecticide hydraméthylnon dans le modèle murin de *Plasmodium berghei* et pour l'oomycéticide, le zoxamide dans le modèle murin de *Trypanosoma brucei rhodesiense* STIB900.

16312. **Zamora-Vilchis, I., Williams, S. E. et Johnson, C. N., 2012.** Environmental temperature affects prevalence of blood parasites of birds on an elevation gradient: implications for disease in a warming climate. [La température environnementale affecte la prévalence des parasites sanguins chez les oiseaux sur un gradient d'altitude : implications pour les maladies dans un climat qui se réchauffe.] *PLoS One*, **7** (6): e39208.

Centre for Tropical Biodiversity and Climate Change, School of Marine and Tropical Biology, Université James Cook, Townsville, Queensland, Australie.
[Itzel.ZamoraVilchis@my.jcu.edu.au].

Il est prédit que la température mondiale qui augmente étendra la répartition des maladies transmises par les vecteurs à la fois en ce qui concerne la latitude et l'altitude. De nombreuses communautés d'hôtes pourraient être affectées par une prévalence accrue des maladies, augmentant le risque d'extinction pour de nombreuses espèces déjà menacées. Pour comprendre comment les communautés d'hôtes pourraient être affectées par les distributions changeantes de parasites, nous nécessitons une information sur la répartition des parasites par rapport à des variables telles que la température et la pluviométrie qui, selon les prédictions, seront affectées par le changement climatique. Nous avons déterminé les rapports entre la prévalence des parasites sanguins, la température et la pluviométrie saisonnière dans une communauté d'oiseaux dans les tropiques humides d'Australie le long d'un gradient d'altitude. Nous avons utilisé un dépistage par ACP pour examiner la prévalence et la diversité des lignées de quatre genres de parasites sanguins (*Plasmodium*, *Haemoproteus*, *Leucocytozoon* et *Trypanosoma*) chez 403 oiseaux. La prévalence totale des quatre genres de parasites sanguins était de 32,3 pour cent, *Haemoproteus* étant le genre prédominant. Au total, 48 lignées uniques ont été détectées. Indépendamment de l'altitude, la prévalence des parasites était positivement et fortement associée à la température annuelle. La prévalence des parasites était élevée au cours de la saison sèche. Nous concluons que les faibles températures aux altitudes plus élevées peuvent aider à réduire à la fois le développement des hématozoaires aviaires et l'abondance des vecteurs de parasites et, par conséquent, la prévalence des parasites. Par contre, les températures élevées dans les zones de bas-fonds fournissent un environnement excellent pour le développement et la transmission des hématozoaires. Nous avons montré que l'augmentation des températures entraînera

probablement une prévalence accrue des parasites chez les oiseaux et peut forcer des changements de la répartition des oiseaux vers des altitudes plus élevées. Nous avons trouvé que les hautes terres tropicales sont actuellement un habitat comportant un faible niveau de maladies et on devrait donner la priorité à leur conservation dans les plans de gestion dans le cadre du changement climatique.

16313. **Zheng, W., 2012.** Sirtuins as emerging anti-parasitic targets. [Les sirtuines sont en train d'apparaître en tant que cibles antiparasitaires.] *European Journal of Medicinal Chemistry*, **59C**: 132-140.

School of Pharmacy, Université Jiangsu, 301 Xuefu Road, Zhenjiang 212013, PR Chine. [wzheng@ujs.edu.cn].

Les enzymes Sir2 (Silent information regulator 2) ou sirtuines sont une famille de désacétylases de protéine N (epsilon)-acétyl-lysine (AcK) dépendant de NAD⁺. Les sirtuines sont également des protéines conservées du point de vue de l'évolution qui sont présentes dans tous les règnes vivants, des bactéries aux humains. Curieusement, il a été récemment découvert que les sirtuines trouvées dans divers parasites humains (en particulier les espèces *Plasmodium*, *Trypanosoma* et *Leishmania*) étaient favorables à la survie des parasites dans des conditions diverses. Par conséquent, ces sirtuines parasitaires sont apparues comme de nouvelles cibles thérapeutiques antiparasitaires. Le présent article examine les études structurales, biochimiques, pharmacologiques et de chimie thérapeutique actuellement disponibles sur ces enzymes et discute les perspectives d'un ciblage sélectif des sirtuines parasitaires en tant que nouvelle stratégie thérapeutique pour les maladies parasitaires humaines.

16314. **Zucca, M., Scutera, S. et Savoia, D., 2012.** New chemotherapeutic strategies against malaria, leishmaniasis, and trypanosomiasis. [Nouvelles stratégies chimiothérapeutiques contre le paludisme, la leishmaniose et les trypanosomoses.] *Current Medicinal Chemistry*. **Publication électronique avant l'impression le 3 décembre.**

Département de Sciences cliniques et biologiques, Hôpital S. Luigi Gonzaga, Université de Turin, Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano (To), Italie. [dianella.savoia@unito.it].

Étant donné l'absence persistante de vaccins appropriés, la chimiothérapie reste la seule option pour le traitement de patients infectés par des parasites protozoaires. Toutefois, la plupart des médicaments antiparasitaires comporte de graves désavantages allant d'un coût élevé et d'une adhésion médiocre des patients au traitement à une toxicité élevée et à une induction rapide de la résistance. Au cours des décennies récentes, des laboratoires de recherche fondamentale ont identifié un nombre considérable de nouvelles molécules prometteuses mais les compagnies pharmaceutiques n'ont pas donné suite à leur développement en profondeur à cause des perspectives médiocres de rendement économique. L'établissement de partenariats public-privé financés de façon adéquate est actuellement en train d'inverser cette tendance. Le présent examen traite des nouveaux médicaments contre les parasites *Plasmodium*, *Leishmania* et *Trypanosoma* et se concentre sur les molécules qui sont au stade de développement le plus avancé. L'objectif du présent article est de fournir au lecteur une vue panoramique des ouvrages scientifiques sur les défis et les stratégies de la

recherche contemporaine sur les médicaments antiprotozoaires en accordant l'attention qui convient aux examens déjà publiés.

2. BIOLOGIE DE LA TSÉ-TSÉ

(a) ÉLEVAGE DE MOUCHES TSÉ-TSÉ

16315. **Abd-Alla, A. M., Bergoin, M., Parker, A. G., Maniania, N. K., Vlak, J. M., Bourtzis, K., Boucias, D. G. et Aksoy, S., 2012.** Improving sterile insect technique (SIT) for tsetse flies through research on their symbionts and pathogens. [Améliorer la technique des insectes stériles (TIS) par le biais d'une recherche sur leurs symbiotes et pathogènes.] *Journal of Invertebrate Pathology*. **Publication électronique le 24 juillet.**

Laboratoire de lutte contre les insectes ravageurs, Division mixte FAO/AIEA de techniques nucléaires en alimentation et en agriculture, Vienne, Autriche ; Laboratoire de Pathologie comparée, Université Montpellier 2, Montpellier, France ; International Centre of Insect Physiology and Ecology (ICIPE), PO Box 30772, Nairobi, Kenya ; Laboratory of Virology, Université de Wageningen, Wageningen, Pays-Bas ; Department of Environmental and Natural Resources, Université de Grèce occidentale, 2 Seferi St., 30100 Agrinio, Grèce ; Biomedical Sciences Research Center Al. Fleming, 16672 Vari, Grèce ; Department of Entomology and Nematology, PO Box 110620, Université de Floride, Gainesville, FL 32611-0620, E-U et Yale University School of Public Health, 60 College St., 626 LEPH, New Haven, CT 06520, E-U. [a.m.m.abd-alla@iaea.org].

Les glossines (Diptera : Glossinidae) sont les vecteurs cycliques des trypanosomes, qui causent la trypanosomose humaine africaine (THA) ou maladie du sommeil chez les humains et la trypanosomose animale africaine (TAA) ou nagana chez les animaux. A cause de l'absence de vaccins efficaces et de médicaments bon marché pour la THA et du développement d'une résistance des trypanosomes aux produits trypanocides disponibles, la lutte antivectorielle reste la stratégie la plus efficace pour une gestion durable de ces maladies. Parmi les méthodes de lutte utilisées contre les glossines, la technique des insectes stériles (TIS), dans le cadre d'une lutte intégrée contre les ravageurs au niveau régional, représente une tactique efficace pour supprimer et /ou éradiquer les glossines. Une contrainte à la mise en œuvre de la TIS est la production à grande échelle de l'espèce cible. Les glossines hébergent des symbiotes bactériens obligatoires et un virus d'hypertrophie des glandes salivaires qui modulent la fécondité des glossines infectées. Afin d'appuyer l'expansion future de la TIS pour la lutte antiglossinaire, le Programme mixte FAO/AIEA de techniques nucléaires en alimentation a mis en œuvre un Projet de recherche coordonné (PRC) de 5 ans intitulé « Améliorer la TIS pour les glossines par le biais de recherches sur leurs symbiotes et pathogènes. » Le consortium s'est concentré sur la prévalence et l'interaction entre les symbiotes bactériens et le virus, sur le développement de stratégies pour gérer les infections virales dans les colonies de glossines, sur l'utilisation de champignons entomopathogènes pour lutter contre les glossines en association avec la TIS et sur le développement de stratégies basées sur les symbiotes pour lutter contre les glossines et la trypanosomose. Les résultats du PRC et les solutions envisagées pour réduire les contraintes de l'élevage en masse de glossines à des fins de TIS sont présentés dans ce numéro spécial.

16316. **Malele, II, Manangwa, O., Nyingilili, H. H., Kitwika, W. A., Lyaruu, E. A., Msangi, A. R., Ouma, J. O., Nkwangulila, G. et Abd-Alla, A. M., 2012.** Prevalence of SGHV among tsetse species of economic importance in Tanzania and their implication for SIT application. [Prévalence du SGHV parmi les espèces de glossines d'importance économique en Tanzanie et leur implication pour l'application de la TIS.] *Journal of Invertebrate Pathology*. **Publication électronique avant l'impression le 26 juillet.**

Tsetse & Trypanosomiasis Research Institute, Box 1026, Tanga, Tanzanie.
[malele2i@yahoo.com].

La technique des insectes stériles est un élément important de la lutte intégrée contre les glossines au niveau régional. La présence du virus d'hypertrophie des glandes salivaires (SGHV) chez les glossines sauvages, qui sont l'origine des adaptations de colonies au laboratoire est devenue une pierre d'achoppement à l'établissement et au maintien des colonies au laboratoire. Le virus est transmis à la fois verticalement (dans la nature) et horizontalement (au laboratoire). Toutefois, sa prévalence est amplifiée au laboratoire suite à l'utilisation d'un régime d'alimentation sur une membrane *in vitro*. Des espèces de glossines *Glossina fuscipes fuscipes*, *G. pallidipes*, *G. morsitans* et *G. swynnertoni* ont été prélevées des zones côtières et de l'intérieur des terres de Tanzanie et les taux d'infection avec le virus ont été évalués au microscope et par ACP. Les données ont indiqué, qu'au cours d'une période de 4 ans, le virus était présent dans toutes les espèces testées quel que soit leur âge et sexe et quelle que soit la saison de l'année. Toutefois, les niveaux d'infection différaient entre les espèces et d'un site à un autre. L'infection symptomatique déterminée par la dissection était de 1,2 pour cent (25 sur 2 164) chez les glossines prélevées sur la côte par rapport à 0,4 pour cent (6 sur 1 725) pour celles prélevées à l'intérieur des terres. Une analyse par ACP a indiqué un taux d'infection plus élevé de 19,81 pour cent (104 sur 525) chez les glossines asymptomatiques. A partir de ces observations, nous concluons qu'il faut faire attention lorsque l'on prévoit de créer des colonies de glossines au laboratoire à des fins d'utilisation dans des programmes d'éradication par la TIS. Tous les efforts possibles devraient être déployés pour sélectionner des glossines non infectées lors de la création de colonies de laboratoire et pour essayer de minimiser l'infection avec le SGHV. Une gestion de l'infection avec le SGHV dans la colonie établie devrait également être effectuée.

16317. **Mutika, G. N., Marin, C., Parker, A. G., Boucias, D. G., Vreysen, M. J. et Abd-Alla, A. M., 2012.** Impact of salivary gland hypertrophy virus infection on the mating success of male *Glossina pallidipes*: consequences for the sterile insect technique. [Impact d'une infection avec le virus d'hypertrophie des glandes salivaires sur le succès de l'accouplement des *G. pallidipes* mâles : conséquences pour la technique des insectes stériles.] *PLoS One*, 7 (8): e42188.

Laboratoire de lutte contre les insectes ravageurs, Division mixte FAO/AIEA de techniques nucléaires en alimentation et en agriculture, Vienne, Autriche.
[a.m.m.abd-alla@iaea.org]

De nombreuses espèces de glossines sont infectées par un virus (GpSGHV) qui cause une hypertrophie des glandes salivaires (SGH). Les *Glossina pallidipes* (Austen) femelles présentant des symptômes de SGH (SGH+) ont une fécondité réduite et les *G. pallidipes*

mâles SGH+ sont incapables d'inséminer les glossines femelles. Par conséquent, les colonies de laboratoire de *G. pallidipes* présentant une prévalence élevée de SGH ont été difficiles à maintenir et se sont effondrées en plusieurs occasions. Afin d'évaluer l'impact potentiel du lâcher de *G. pallidipes* mâles stériles SGH+ sur l'efficacité d'un programme de lutte intégrée comportant un élément de TIS, nous avons examiné l'efficacité de l'accouplement et le comportement d'accouplement de *G. pallidipes* mâles dans des cages sur le terrain par rapport à la prévalence de SGH. Les résultats ont indiqué, dans un contexte de cage sur le terrain, une fréquence d'accouplement significativement réduite (19 pour cent) pour une population de *G. pallidipes* mâles avec une prévalence élevée de SGH (83 pour cent) par rapport à une fréquence d'accouplement de 38 pour cent pour une population de glossines mâles avec une faible prévalence de SGH (7 pour cent). La période avant l'accouplement et la durée de l'accouplement ne variaient pas de façon significative avec l'état de SGH. Un pourcentage élevé des femelles (>80 pour cent) qui s'étaient accouplées avec des mâles SGH+ présentait des spermathèques vides. La fréquence de nouvel accouplement des *G. pallidipes* femelles était très faible quel que soit l'état de SGH des mâles lors du premier accouplement. Ces résultats indiquent qu'une prévalence élevée de SGH+ chez *G. pallidipes* affecte non seulement la stabilité et la performance de la colonie mais, étant donné leur propension à l'accouplement et leur compétitivité réduite, lâcher des *G. pallidipes* stériles SGH+ réduira l'efficacité d'un programme de lâcher de mâles stériles.

16318. **Van Den Abbeele, J., Bourtzis, K., Weiss, B., Cordon-Rosales, C., Miller, W., Abd-Alla, A. M. et Parker, A., 2012.** Enhancing tsetse fly refractoriness to trypanosome infection - a new FAO/IAEA coordinated research project. [Accroître l'hyporéactivité des glossines à une infection trypanosomienne – un nouveau projet de recherche coordonné de la FAO/IAEA.] *Journal of Invertebrate Pathology*. **Publication électronique avant l'impression le 25 juillet.**

Département de Sciences biomédicales, Unité de Protozoologie vétérinaire, Institut de Médecine tropicale, Anvers, Belgique. [jvdabbeele@itg.be].

Jusqu'à présent, les projets de technique des insectes stériles (TIS) pour la lutte contre les glossines et la trypanosomose, appuyés par la FAO/AIEA, ont été effectués dans des zones sans maladie du sommeil mais des projets futurs pourraient inclure des zones dans lesquelles une transmission de la maladie humaine est réelle ou potentielle. Dans ce contexte, il serait impératif que les glossines stériles lâchées soient incapables de transmettre les trypanosomes parasites causant la maladie. Par conséquent, développer des souches de glossines réfractaires à une infection trypanosomienne est très souhaitable en tant que méthode simple et efficace d'assurer l'incapacité vectorielle des glossines lâchées. Ce nouveau Projet de recherche coordonné (PRC) de la FAO/AIEA se concentre sur l'obtention de connaissances plus approfondies sur les interactions tripartites entre les glossines vecteurs, leurs symbiotes et les trypanosomes parasites. L'objectif de ce PRC est d'acquérir une meilleure compréhension des mécanismes qui limitent le développement des infections trypanosomiennes chez les glossines et de la façon dont ils peuvent être accrus.

(b) TAXONOMIE, ANATOMIE, PHYSIOLOGIE, BIOCHIMIE

16319. **Kariithi, H. M., van Lent, J., van Oers, M. M., Abd-Alla, A. M. et Vlak, J. M., 2012.** Proteomic footprints of a member of *Glossina* virus (Hytroviridae): an expeditious approach to virus control strategies in tsetse factories. [Empreintes

protéomiques d'un membre du virus de *Glossina* (Hytrosaviridae) : une approche expéditive à des stratégies de lutte contre le virus dans des installations d'élevage en masse de glossines.] *Journal of Invertebrate Pathology*. **Publication électronique avant l'impression le 15 juillet.**

Laboratoire de lutte contre les insectes ravageurs, Division mixte FAO/AIEA de techniques nucléaires en alimentation et en agriculture, Vienne, Autriche et Laboratory of Virology, Université de Wageningen, Pays-Bas. [henry.kariithi@wur.nl].

Le virus de *Glossina* (virus d'hypertrophie des glandes salivaires de *Glossina pallidipes* (GpSGHV)) est un virus enveloppé en forme de tige contenant un génome d'ADN double brin circulaire d'une longueur de 190 032 pb. Le virus est pathogène pour *Glossina pallidipes* et a été associé à l'effondrement de colonies d'élevage en masse sélectionnées. Maintenir des colonies de glossines productives est crucial pour l'éradication des glossines et de la trypanosomose de l'Afrique subsaharienne utilisant la technique des insectes stériles. La protéomique, une approche visant à définir le complément de protéines exprimé d'un génome a été utilisée pour approfondir notre compréhension de la composition en protéines, de la morphologie, de la morphogenèse et de la pathologie de GpSGHV. En outre, cette approche fournit des cibles potentielles pour de nouvelles stratégies antivirales durables basées sur les molécules pour contrôler les infections virales dans les colonies de glossines. Pour réaliser cet objectif, une identification des partenaires protéines clés impliqués dans la transmission du virus est nécessaire. Dans le présent examen, nous intégrons les données disponibles sur la protéomique de GpSGHV pour évaluer l'impact des infections virales sur le métabolisme de l'hôte et comprendre les contributions de telles perturbations à la pathogenèse virale. La pertinence des conclusions sur le protéome pour la gestion des glossines et de la trypanosomose en Afrique subsaharienne est également examinée.

16320. **Kohl, K. P., Jones, C. D. et Sekelsky, J., 2012.** Evolution of an MCM complex in flies that promotes meiotic crossovers by blocking BLM helicase. [Évolution d'un complexe MCM chez les glossines qui promeut des permutations méiotiques en bloquant l'hélicase de BLM.] *Science*, **338** (6112): 1363-1365.

Curriculum in Genetics and Molecular Biology, Université de Caroline du nord, Chapel Hill, NC 27599, E-U. [sekelsky@unc.edu].

La génération de permutations méiotiques chez de nombreux eucaryotes nécessite l'élimination des activités contre les permutations en utilisant l'hétérodimère Msh4-Msh5 pour bloquer les hélicases. Msh4 et Msh5 ont été perdus chez les mouches *Drosophila* et *Glossina* mais nous avons identifié un complexe de protéines de maintien des minichromosomes (MCM) qui remplacent fonctionnellement Msh4-Msh5. Nous avons trouvé que REC, un orthologue de MCM8, qui a évolué dans le cadre d'une forte sélection positive chez les mouches, interagit avec MEI-217 et MEI-218, qui résultaient d'une protéine de MCM spécifique au métazoaire non décrite auparavant. Les permutations méiotiques étaient réduites chez les mutants de *Drosophila* rec, de mei-217 et mei-218 ; toutefois, l'élimination de l'orthologue de l'hélicase du syndrome de Bloom (BLM) restaurait les permutations. Par conséquent, les MCM ont été co-optées dans un nouveau complexe qui a remplacé la fonction méiotique favorable aux permutations de Msh4-Msh5 chez les mouches.

16321. **Snyder, A. K., McLain, C. et Rio, R. V., 2012.** The tsetse fly obligate mutualist *Wigglesworthia morsitans* alters gene expression and population density via exogenous nutrient provisioning. [Le symbiote obligatoire des glossines, *W. morsitans*, altère l'expression des gènes et la densité de la population par le biais d'un approvisionnement exogène en éléments nutritifs.] *Applied & Environmental Microbiology*, **78** (21): 7792-7797.

Department of Biology, Université de Virginie occidentale, Morgantown, Virginie occidentale, E-U. [rita.rio@mail.wvu.edu].

Le symbiote obligatoire *Wigglesworthia morsitans* fournit des éléments nutritifs aux glossines. La réponse du symbiote à une complémentation des repas de sang avec de la thiamine (B₁) spécifiquement pour réguler la biosynthèse de la thiamine et la densité de la population est décrite. Malgré une symbiose ancienne et une adaptation associée du génome, *Wigglesworthia* répond à la disponibilité des éléments nutritifs en tenant compte potentiellement d'un besoin réduit.

16322. **Wang, J., Brelsfoard, C., Wu, Y. et Aksoy, S., 2012.** Intercommunity effects on microbiome and GpSGHV density regulation in tsetse flies. [Effets intercommunautaires sur la régulation de la densité du microbiome et du GpSGHV chez les glossines.] *Journal of Invertebrate Pathology*. **Sous presse, disponible en ligne le 18 avril.**

Division of Epidemiology of Microbial Disease, Yale School of Public Health, Université de Yale, New Haven, CT, E-U. [serap.aksoy@yale.edu].

Les glossines comportent une faune microbienne très régulée et définie, composée de 3 symbiotes bactériens (le symbiote obligatoire *Wigglesworthia glossinidia*, le symbiote commensal *Sodalis glossinidius* et le symbiote parasitaire *Wolbachia pipientis*) en plus d'un virus à ADN (le virus d'hypertrophie des glandes salivaires de *Glossina pallidipes*, GpSGHV). Il a été possible d'élever des glossines en l'absence soit de *Wigglesworthia*, soit dans un état aposymbiotique total avec un complément alimentaire des repas de sang des glossines. En l'absence de *Wigglesworthia*, les glossines femelles sont stériles et la progéniture adulte est immunocompromise. Les contributions fonctionnelles en ce qui concerne *Sodalis* sont moins connues alors que *Wolbachia* cause des manipulations de la reproduction connues sous le nom d'incompatibilité cytoplasmique (IC). Des titrages élevés de GpSGHV résultent en une fécondité et une durée de vie réduite et ont compromis les efforts visant à coloniser des glossines dans l'insectarium à des fins d'élevage en masse. Nous avons étudié ici les effets dans la communauté sur la régulation de la densité des partenaires individuels du microbiome chez des lignées de glossines ayant des compositions symbiotiques différentes. Nous montrons que l'absence de *Wigglesworthia* résulte en la perte de *Sodalis* dans les générations suivantes peut-être à cause des dépendances nutritionnelles entre les partenaires symbiotiques. Alors qu'une réduction initiale des niveaux de *Wolbachia* et de GpSGHV est également remarquée en l'absence de *Wigglesworthia*, ces infections atteignent finalement des niveaux homéostatiques indiquant des adaptations au nouvel environnement immunitaire de l'hôte ou à une nouvelle écologie nutritionnelle. L'absence de tous les symbiotes bactériens résulte également en une réduction initiale des titrages viraux, qui se rétablissent au cours de la deuxième génération. Nos conclusions suggèrent qu'en plus

du système immunitaire de l'hôte, les interdépendances entre les partenaires symbiotiques résultent en une régulation très accordée de la densité pour le microbiome des glossines.

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

16323. **Chrudimsky, T., Husnik, F., Novakova, E. et Hypsa, V., 2012.** *Candidatus Sodalis melophagi* sp. nov.: phylogenetically independent comparative model to the tsetse fly symbiont *Sodalis glossinidius*. [C. *S. melophagi* sp. nov : un modèle comparatif indépendant du point de vue phylogénétique pour le symbiote de la glossine, *S. glossinidius*.] *PLoS One*, **7** (7): e40354.

Faculty of Science, Université de Bohême du sud, Ceske Budejovice, République tchèque. [tomas.chrudimsky@gmail.com].

Les bactéries du genre *Sodalis* vivent en symbiose avec divers groupes d'insectes. Le membre le mieux connu de ce groupe, un symbiote secondaire des glossines, *Sodalis glossinidius*, est devenu un des modèles les plus importants pour étudier l'établissement et l'évolution de la symbiose entre les insectes et les bactéries. Il représente une bactérie au stade précoce/intermédiaire de la transition vers une symbiose, qui permet d'explorer des thèmes intéressants tels que : l'usage des systèmes sécrétoires pour pénétrer dans la cellule de l'hôte, le rythme de modification du génome et l'interaction métabolique avec un symbiote primaire coexistant. Dans la présente étude, nous décrivons une nouvelle espèce de *Sodalis* qui pourrait fournir un modèle comparatif utile pour le symbiote des glossines. Elle vit en association avec *Melophagus ovinus*, un insecte apparenté aux glossines, et ressemble à *S. glossinidius* en ce qui concerne plusieurs caractéristiques importantes. Comme *S. glossinidius*, elle cohabite dans l'hôte avec une autre bactérie symbiotique, le symbiote primaire hébergé dans le bactériome du genre *Arsenophonus*. En tant que symbiote secondaire typique, *Candidatus Sodalis melophagi* infecte divers tissus de l'hôte, y compris le bactériome. Nous fournissons les caractéristiques morphologiques et moléculaires fondamentales du symbiote et montrons que ces caractéristiques correspondent également au stade précoce/intermédiaire de l'évolution vers une symbiose. En particulier, nous démontrons la capacité de la bactérie à vivre dans une culture de cellules d'insecte ainsi que dans un milieu de culture acellulaire. Nous fournissons également les caractéristiques de base d'un système de sécrétion de type trois et, en utilisant trois séquences de référence (ADNr 16 S, groEL et la région spaPQR), nous montrons que la bactérie s'est ramifiée au sein du genre *Sodalis*, mais émane indépendamment des deux symbiotes d'Hippoboscoidae décrits précédemment. Nous proposons de nommer cette nouvelle bactérie *Candidatus Sodalis melophagi*.

16324. **Doudoumis, V., Alam, U., Aksoy, E., Abd-Alla, A. M., Tsiamis, G., Brelsfoard, C., Aksoy, S. et Bourtzis, K., 2012.** Tsetse-*Wolbachia* symbiosis: comes of age and has great potential for pest and disease control. [La symbiose entre les glossines et *Wolbachia* fait son chemin et a un grand potentiel pour la lutte contre les ravageurs et la maladie.] *Journal of Invertebrate Pathology*. **Sous presse, disponible en ligne le 23 juillet.**

Department of Environmental and Natural Resources Management, Université de Ioannina, 2 Seferi St., 30100 Agrinio, Grèce. [edoudoum@cc.uoi.gr].

Les glossines (Diptera: Glossinidae) sont les seuls vecteurs des trypanosomes africains, l'agent étiologique de la maladie du sommeil chez les humains et du nagana chez les animaux. Comme la plupart des organismes eucaryotes, les espèces de *Glossina* ont établi des associations symbiotiques avec des bactéries. Trois bactéries symbiotiques principales ont été trouvées chez les glossines : *Wigglesworthia glossinidia*, une bactérie symbiotique obligatoire, l'endosymbiote secondaire *Sodalis glossinidius* et le symbiote de la reproduction *Wolbachia pipientis*. Dans le présent examen, nous discutons les études récentes sur la détection et la caractérisation des infections à *Wolbachia* dans les espèces de *Glossina*, le transfert horizontal des gènes de *Wolbachia* aux chromosomes des glossines, la capacité de ce symbiote à induire une incompatibilité cytoplasmique chez *Glossina morsitans morsitans* et également la façon dont de nouveaux outils de lutte contre la maladie, sans danger pour l'environnement, pourraient être développés en exploitant la symbiose avec *Wolbachia*.

16325. **Hamidou Soumana, I., Berthier, D., Tchicaya, B., Thevenon, S., Njiokou, F., Cuny, G. et Geiger, A., 2012.** Population dynamics of *Glossina palpalis gambiensis* symbionts, *Sodalis glossinidius* and *Wigglesworthia glossinidia*, throughout host-fly development. [Dynamique de la population des symbiotes de *G. p. gambiensis*, *S. glossinidius* et *W. glossinidia* tout au long du développement de la glossine hôte.] *Infection, Genetics & Evolution*, **13**: 41-48.

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

La glossine (Diptera : Glossinidae), vecteur des trypanosomes causant la trypanosomose humaine et animale, héberge des microorganismes symbiotiques comprenant le symbiote primaire *Wigglesworthia glossinidia*, impliqué dans la nutrition et la fertilité de la glossine et le symbiote secondaire *Sodalis glossinidius*, impliqué dans l'établissement des trypanosomes dans le mésogastre de la glossine. Les deux symbiotes sont transmis par la voie maternelle à la progéniture intra-utérine par le biais des sécrétions des glandes nourricières de la glossine. Dans la présente étude, nous avons étudié la dynamique de la population de ces symbiotes au cours du développement de la glossine. Les densités de *Wigglesworthia* et de *Sodalis* ont été estimées en utilisant une ACP quantitative effectuée sur *Glossina palpalis gambiensis* à différents stades du développement. Les résultats ont indiqué que la densité du symbiote primaire, *Wigglesworthia*, était plus élevée que celle de *Sodalis* pour tous les stades du développement de l'hôte. Les densités de *Sodalis* restaient constantes dans les pupes mais s'accroissaient significativement chez les glossines adultes. La situation inverse a été observée pour *Wigglesworthia*, dont la densité s'accroissait dans les pupes et restait constante au cours du stade adulte des femelles. En outre, la densité de *Wigglesworthia* s'accroissait significativement au cours de la transition du stade pupal au stade ténéal alors que l'accouplement avait un effet contradictoire selon l'âge de la glossine. Finalement, la colonisation de la glossine par les deux symbiotes semble être un processus continu et adaptatif tout au long du développement de l'insecte. L'étude a démontré finalement que les deux symbiotes de *G. p. gambiensis*, le vecteur de la forme chronique de la trypanosomose humaine africaine, sont des habitants permanents des glossines de la colonie pendant toute la durée de leur vie. On s'y attendait pour le symbiote primaire, *Wigglesworthia*, mais pas nécessairement pour le symbiote secondaire, *S. glossinidius*, dont la présence permanente n'est pas nécessaire à la survie de la glossine. Ce résultat est important car *Sodalis* pourrait être impliqué dans la compétence vectorielle de la glossine et peut constituer une cible dans le

cadre des stratégies de lutte contre la maladie du sommeil.

16326. **Hamidou Soumana, I., Simo, G., Njiokou, F., Tchicaya, B., Abd-Alla, A. M., Cuny, G. et Geiger, A., 2012.** The bacterial flora of tsetse fly midgut and its effect on trypanosome transmission. [La flore bactérienne du mésogastre de la glossine et son effet sur la transmission des trypanosomes.] *Journal of Invertebrate Pathology*. **Sous presse, disponible en ligne le 25 juillet.**

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

La glossine *Glossina palpalis* est un vecteur du trypanosome causant la maladie du sommeil chez les humains et le nagana chez les bovins, qui résultent en des problèmes pour la santé humaine et en des pertes économiques massives. On sait également que l'insecte héberge un certain nombre de symbiotes tels que *Sodalis*, *Wigglesworthia* et *Wolbachia* dont les effets sur la physiologie de l'insecte ont été étudiés de façon approfondie. Toutefois, les effets des autres composantes de la flore bactérienne sur la physiologie de l'hôte et sur la compétence vectorielle ont reçu peu d'attention. Des études épidémiologiques sur des populations de glossine provenant de différents sites géographiques ont révélé la présence d'une variété de bactéries dans le mésogastre. Les composantes les plus communes de la flore bactérienne appartiennent aux genres *Enterobacter* (le plus fréquent), *Enterococcus* et *Acinetobacter*. Il a été surprenant de trouver une telle diversité dans le mésogastre de la glossine puisque l'insecte est monophage, se nourrissant seulement de sang de vertébrés. La diversité des bactéries est normalement associée aux insectes polyphages. Contrairement aux symbiotes, le rôle de la flore bactérienne résidant dans le mésogastre sur la physiologie de la glossine et la compétence vectorielle reste à élucider. En ce qui concerne *Sodalis glossinidius*, nos données ont indiqué que les glossines qui hébergent ce symbiote ont une probabilité trois fois plus élevée d'être infectées par des trypanosomes que les glossines sans ce symbiote. Les données décrites dans les présentes études mettent en évidence la nécessité d'effectuer des recherches approfondies sur le rôle des bactéries résidant dans le mésogastre sur la physiologie de la glossine et sa compétence vectorielle.

16327. **Hyseni, C., Kato, A. B., Okedi, L. M., Masembe, C., Ouma, J. O., Aksoy, S. et Caccone, A., 2012.** The population structure of *Glossina fuscipes fuscipes* in the Lake Victoria basin in Uganda: implications for vector control. [La structure de la population de *G. f. fuscipes* dans le bassin du lac Victoria en Ouganda : implications pour la lutte antivectorielle.] *Parasites & Vectors*, **5**: 222.

Department of Ecology and Evolutionary Biology, Université de Yale, 21 Sachem Street, New Haven, CT, E-U. [chaz.hyseni@aya.yale.edu].

Glossina fuscipes fuscipes est le principal vecteur de la trypanosomose chez les humains et le bétail en Ouganda. Le bassin du lac Victoria a été ciblé pour une éradication des glossines en utilisant une initiative de mise en œuvre progressive, d'ouest en est, avec quatre blocs opérationnels (trois en Ouganda et un au Kenya), dans le cadre de la Campagne panafricaine d'éradication des glossines et de la trypanosomose (PATTEC). Nous avons criblé des glossines provenant des trois blocs de la PATTEC en Ouganda pour la diversité génétique dans 15 locus de microsatellites des populations continentales et au large des côtes pour fournir des données empiriques afin d'appuyer cette initiative. Nous avons prélevé des

échantillons de glossines dans 11 sites à travers le bassin du lac Victoria en Ouganda. Nous avons effectué des analyses génétiques sur 409 des glossines prélevées et nous avons ajouté les données recueillies pour 278 individus lors d'une étude précédente. Les glossines ont fait l'objet d'un criblage sur 15 locus de microsatellites et les données en résultant ont été utilisées pour évaluer la stabilité dans le temps des populations, pour analyser les types d'échange génétique et de structuration, pour estimer les taux de dissémination et pour évaluer le biais dû au sexe dans la dissémination ainsi que pour estimer les paramètres démographiques (NE et NC). Nous avons trouvé que les populations de glossines dans cette région étaient stables au cours de 4 à 16 générations et appartiennent à quatre grappes génétiques. Deux grappes génétiques (1 et 2) correspondaient approximativement aux blocs 1 et 2 de la PATTEC, alors que les deux autres (3 et 4) se trouvaient dans le bloc 3 de la PATTEC. Les populations insulaires regroupées dans les mêmes grappes génétiques que dans les sites voisins de la partie continentale suggéraient un flux de gènes entre ces sites. Il n'y avait pas de preuve que l'étendue d'eau séparant les îles de la partie continentale forme un obstacle significatif à la dispersion. Les taux de dispersion allaient de 2,5 km par génération dans la grappe 1 à 14 km par génération dans les grappes 3 et 4. Nous avons trouvé des preuves d'une dispersion avec un biais pour les mâles. Peu de glossines reproductrices se dispersent avec succès sur de longues distances. Les estimations de la taille effective de la population étaient faibles (de 33 à 310 individus), alors que les estimations de la taille du recensement allaient de 1 200 (grappe 1) à 4 100 (grappes 3 et 4). Nous présentons ici une nouvelle technique qui adapte une méthode existante d'estimation de la taille du recensement à un échantillonnage sans remplacement, le programme utilisé dans l'échantillonnage des glossines. Notre étude suggère que différentes stratégies de lutte devraient être mises en œuvre pour les trois blocs de la PATTEC et, qu'étant donné le potentiel élevé de réinvasion à partir des sites insulaires, les sites de la partie continentale et au large des côtes devraient être ciblés en même temps.

16328. **Kaba, D., Ravel, S., Acapovi-Yao, G., Solano, P., Allou, K., Bosson-Vanga, H., Gardes, L., N'Goran E, K., Schofield, C. J., Kone, M. et Dujardin, J. P., 2012.** Phenetic and genetic structure of tsetse fly populations (*Glossina palpalis palpalis*) in southern Ivory Coast. [Structure phénétique et génétique des populations de glossines (*G. p. palpalis*) dans le sud de la Côte d'Ivoire.] *Parasites & Vectors*, **5**: 153.

IRD, UMR 5090 MIVEGEC, Avenue Agropolis, IRD, Montpellier, France.
[dujardinbe@gmail.com].

On sait que la maladie du sommeil transmise par *G. p. palpalis* est présente en Côte d'Ivoire. Il a été signalé récemment que *G. p. palpalis* se trouve dans plusieurs sites de la ville d'Abidjan, y compris : (i) la forêt de Banco, (ii) le campus universitaire d'Abobo Adjame et (iii) le parc zoologique. Ces trois sites pourraient-ils être traités de façon séquentielle en tant que populations glossinaires séparées ou devraient-ils être considérés comme une seule zone consistant en une population panmictique unique ? La quantité de flux de gènes entre ces sites fournit une information stratégique pour la lutte antivectorielle. Elle a été estimée en utilisant à la fois des marqueurs génétiques (ADN des microsatellites) et des marqueurs morphométriques. L'idée était d'évaluer l'intérêt de l'approche morphométrique plus rapide et beaucoup moins onéreuse pour fournir une information pertinente sur la structure de la population. Par conséquent, afin de détecter une absence possible d'échange d'insectes entre ces zones voisines à Abidjan, nous avons utilisé à la fois des marqueurs génétiques (ADN des microsatellites) et des marqueurs phénétiques (morphométrie géométrique) sur les mêmes spécimens. A l'aide des mêmes marqueurs, nous avons également comparé ces échantillons à

des spécimens provenant d'une zone plus distante du sud de la Côte d'Ivoire, la région d'Aniassue (186 km au nord d'Abidjan). Ni les marqueurs génétiques ni les marqueurs phénétiques ne détectaient de différenciation significative entre les trois échantillons de *G. p. palpalis* à Abidjan. Par conséquent, l'hypothèse nulle d'une population panmictique unique au sein de la ville d'Abidjan ne pouvait pas être rejetée, ce qui suggère que la stratégie de lutte antiglossinaire ne devrait pas les considérer séparément. Les marqueurs concordent également lorsque l'on compare les *G. p. palpalis* d'Abidjan à celles d'Aniassue, indiquant une divergence significative entre les deux sites. En conclusion, les deux marqueurs ont suggéré qu'une lutte antiglossinaire couronnée de succès à Abidjan nécessiterait que les trois sites à Abidjan soient considérés ensemble, soit en déployant des mesures de lutte simultanément dans les trois sites, soit par une progression continue des interventions en suivant par exemple le principe d'une mise en œuvre progressive. Comparer la géométrie de la nervation alaire des glossines est une technique rapide et bon marché. La concordance avec l'approche des microsatellites met en évidence son potentiel pour une évaluation rapide de la structure de la population.

16329. **Maltz, M. A., Weiss, B. L., O'Neill, M., Wu, Y. et Aksoy, S., 2012.** OmpA-mediated biofilm formation is essential for the commensal bacterium *Sodalis glossinidius* to colonize the tsetse fly gut. [La formation d'une pellicule biologique médiée par OmpA est essentielle pour la colonisation du mésogastre de la glossine par la bactérie commensale *S. glossinidius*.] *Applied & Environmental Microbiology*, **78** (21): 7760-7768.

Yale School of Public Health, Department of Epidemiology of Microbial Diseases, New Haven, Connecticut, E-U. [serap.aksoy@yale.edu].

De nombreuses bactéries colonisent des animaux en formant des pellicules biologiques protectrices. Les processus moléculaires, qui sont à la base de la formation et de la fonction des pellicules biologiques dans les bactéries pathogènes, sont bien caractérisés. Par contre, la relation entre les pellicules biologiques et la colonisation de l'hôte par des bactéries symbiotiques est moins bien comprise. Les glossines (*Glossina* spp.) hébergent trois symbiotes transmis par la voie maternelle, dont un est une bactérie commensale (*Sodalis glossinidius*) trouvée dans plusieurs tissus de l'hôte, y compris le mésogastre. Nous avons déterminé que *Sodalis* forme des pellicules biologiques dans le mésogastre des glossines et que ce processus est influencé par la protéine A de la membrane externe (OmpA) de *Sodalis*. Les souches mutantes de *Sodalis*, qui ne produisent pas d'OmpA (mutants DeltaOmpA de *Sodalis*), échouent à former des pellicules biologiques *in vitro* et sont incapables de coloniser le mésogastre de la glossine à moins que des bactéries symbiotiques endogènes soient présentes. Nos données indiquent qu'en l'absence de pellicules biologiques, les cellules mutantes DeltaOmpA de *Sodalis* sont exposées au système immunitaire inné de la glossine et éliminées par celui-ci, ce qui suggère que les pellicules biologiques aident *Sodalis* à échapper au système immunitaire de l'hôte. La glossine est le seul vecteur des trypanosomes africains pathogènes, qui résident également dans le mésogastre de la glossine. Mieux comprendre la dynamique promouvant la colonisation du mésogastre de la glossine par *Sodalis* peut améliorer le développement de nouvelles stratégies de lutte contre la maladie.

16330. **Mediannikov, O., Audoly, G., Diatta, G., Trape, J. F. et Raoult, D., 2012.** New *Rickettsia* sp. in tsetse flies from Senegal. [Nouvelle espèce de *Rickettsia* dans des glossines du Sénégal.] *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious*

Diseases, **35** (2): 145-150.

Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Émergentes,
Université de la Méditerranée, Marseille, France. [didier.raoult@gmail.com]

Les glossines sont des insectes hématophages qui transmettent la trypanosomose africaine. On sait qu'elles hébergent trois bactéries intracellulaires qui jouent un rôle important dans leur cycle biologique : *Wigglesworthia glossinidia*, *Sodalis glossinidius* et *Wolbachia* sp. Nous avons étudié 78 *Glossina morsitans submorsitans* capturées au Sénégal. Dans toutes les glossines étudiées, nous avons amplifié les gènes d'une bactérie proche du point de vue phylogénétique du pathogène intracellulaire obligatoire *Rickettsia felis*, l'agent de la fièvre boutonneuse chez les humains. Nous avons également visualisé cette rickettsia dans les cellules de glossines par une hybridation par fluorescence *in situ*. Le rôle de cette quatrième bactérie endosymbiotique probable des glossines dans le cycle biologique de *Glossina* et sa pathogénicité possible pour les humains devraient faire l'objet d'investigations supplémentaires.

16331. **Salou, E., Rayaisse, J. B., Laveissiere, C., Sanon, A. et Solano, P., 2012.** Behavioural interactions and rhythms of activity of *Glossina palpalis gambiensis* and *G. tachinoides* (Diptera: Glossinidae) in forest gallery in the Burkina Faso. [Interactions du comportement et rythmes de l'activité de *G. p. gambiensis* et de *G. tachinoides* (Diptera : Glossinidae) dans une galerie forestière au Burkina Faso.] *Parasite*, **19** (3): 217-225.

CIRDES URBIO, LAMIVECT, 01 BP 454 Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso.

Glossina palpalis gambiensis et *G. tachinoides* sont les principaux vecteurs de la trypanosomose humaine et de la trypanosomose animale en Afrique de l'Ouest. Dans certaines parties de leur zone de répartition, elles coexistent en sympatrie mais on en sait peu sur leurs interactions. La présente étude visait à explorer leur altitude de vol respective et leur activité quotidienne lorsqu'elles coexistent ou lorsqu'elles vivent seules. Des cibles attrayantes ont été utilisées, fabriquées avec un tissu noir/bleu/noir couvert d'un film adhésif pour capturer toutes les glossines qui atterrissaient. L'étude a été menée dans deux zones du sud du Burkina Faso : Kartasso, en amont du fleuve Mouhoun, où *G. p. gambiensis* est la seule espèce de glossine présente ; et Folonzo, sur le fleuve Comoe, où les deux espèces sont présentes. Sur plus de 3 800 glossines capturées totales, à Folonzo, *G. tachinoides* était présente à des densités plus élevées que *G. p. gambiensis* (84 pour cent contre 16 pour cent des densités totales). L'altitude moyenne de capture était de 55 cm pour *G. tachinoides* et de 65 cm pour *G. p. gambiensis*. A des fins de comparaison, à Kartasso où seule *G. p. gambiensis* est présente, l'altitude de capture moyenne était de 46 cm, ces différences étant significatives du point de vue statistique. En moyenne, les femelles étaient capturées à une altitude plus élevée que les mâles et les deux espèces présentaient un profil d'activité similaire au cours de la journée. Ces résultats sont discutés à la lumière des différences de la nature de la galerie forestière ou d'un comportement possible de concurrence entre les espèces en ce qui concerne leur métabolisme énergétique et leurs capacités de vol limités ou également en ce qui concerne les différences entre les espèces au niveau du comportement d'atterrissage, lié à la détection de l'hôte pour l'alimentation. Ces observations ont des conséquences sur les outils de lutte antiglossinaire libérant des odeurs attrayantes, qui peuvent avoir une efficacité contrastée selon l'altitude de vol de l'espèce.

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

[Voir également **35** : 16309, 16315, 16316, 16317, 16324, 16327 et 16341]

16332. **Childs, S. J., 2012.** A set of discrete formulae for the performance of a tsetse population during aerial spraying. [Un jeu de formules discrètes pour la performance d'une population de glossines au cours d'un traitement aérien.] *Acta Tropica*, **125** (2): 202-213.

Department of Mathematics and Applied Mathematics, Université de l'État-Libre, P.O. Box 339, Bloemfontein, 9300, Afrique du Sud. [simonjohnchilds@gmail.com].

Un jeu de formules discrètes, qui calcule l'impact hypothétique d'un traitement aérien sur une population de glossines, est calculé et on pense que les travaux sont novateurs. La population d'origine et les générations suivantes qui survivent au traitement aérien peuvent toutes deux être considérées au bout du compte comme provenant de deux sources distinctes. Toutefois, ces origines ne sont ni distinctes, ni pertinentes d'ici la troisième génération. C'est pour cette raison que la population de femelles est considérée composée des quatre catégories suivantes à des fins de calcul : les glossines d'origine qui existaient au début du traitement ; les pupes d'origine qui existaient au début du traitement ; les descendants immédiats des deux catégories susmentionnées au cours du traitement ; les descendants de troisième génération ou plus. En théorie, cette dernière catégorie est une relation de récurrence. Dans la pratique, le stage pupal de la troisième génération est à peine apparu, même à la fin d'une opération achevée. La supposition d'un taux de mortalité dépendant de la température pour le stade pupal tout entier, d'un deuxième taux de mortalité pour la période entre l'éclosion et l'ovulation et d'un troisième taux de mortalité pour la durée de vie totale d'un adulte est implicite dans les formules. On suppose que la résistance des femelles gravides à l'insecticide est sans importance. Une autre supposition des formules est qu'un mâle au moins est toujours disponible (variable du degré de stérilité).

16333. **Maniania, N. K. et Ekesi, S., 2012.** The use of entomopathogenic fungi in the control of tsetse flies. [L'utilisation de champignons entomopathogènes dans la lutte antiglossinaire.] *Journal of Invertebrate Pathology*. **Publication électronique avant l'impression le 19 juillet.**

International Centre of Insect Physiology and Ecology (ICIPE), P.O. Box 30772, Nairobi, Kenya. [nmaniania@icipe.org].

Les glossines hébergent un certain nombre de pathogènes dans la nature mais leur potentiel en tant qu'agents de lutte biologique n'a pas été pleinement exploité, en particulier à cause de la difficulté de leur application sur le terrain. Comme les champignons entomopathogènes infectent leurs organismes cible à travers la cuticule, il a été possible de développer un dispositif qui libère et autodiffuse l'inoculum parmi les glossines sur le terrain, résultant en une réduction de la population comparable à la technologie de piégeage en masse. Toutefois le succès de cette technologie dépend de la transmission horizontale efficace de l'inoculum entre les insectes. Nous présentons une vue d'ensemble des perspectives des champignons entomopathogènes pour la lutte antiglossinaire et nous mettons en évidence les défis.

16334. **Peck, S. L. et Bouyer, J., 2012.** Mathematical modelling, spatial complexity, and critical decisions in tsetse control. [Modélisation mathématique, complexité spatiale et décisions critiques dans la lutte antiglossinaire.] *Journal of Economic Entomology*, **105** (5): 1477-1486.

Biology Department, Université Brigham Young, Provo, UT 84602, E-U.
[slp3141@gmail.com]

Il est largement reconnu que le complexe de la glossine (*Glossina* spp.) est un contributeur clé à la lutte continue du continent africain pour émerger de problèmes économiques, sociaux et politiques profonds. La lutte antivectorielle, le fer de lance des efforts intensifs visant à éliminer le problème de la trypanosomose humaine et animale, a été caractérisée par des succès et des échecs spectaculaires. Il existe un accord largement répandu qu'une lutte antivectorielle intégrée, associée à un traitement et à une prévention directs de la maladie, doit jouer un rôle majeur pour réduire le fardeau des glossines en Afrique. Des modèles mathématiques et de simulation par ordinateur ont été considérablement utilisés pour essayer de comprendre la meilleure façon de gérer ces efforts de lutte. De tels modèles en écologie ont été utiles pour fournir des généralisations larges sur la dynamique de la population et la lutte contre celle-ci. Malheureusement, ils ont abordé de façon inadéquate les aspects clés de la biologie et de l'écologie des glossines, en particulier la variabilité spatio-temporelle de ses habitats. Ceux-ci doivent être également pris en compte dans tout effort de lutte antiglossinaire. Les modèles mathématiques comportent des limitations inhérentes qui doivent être considérées lors de leur utilisation pour les programmes de lutte. Dans le présent examen, nous examinons certaines des controverses, faisant l'objet de débats dans le domaine de l'écologie et de l'évolution, sur l'utilisation de modèles mathématiques et nous passons en revue de façon critique plusieurs modèles qui ont joué un rôle influent dans la structuration des efforts de lutte antiglossinaire. Nous faisons également des recommandations sur le rôle approprié que les modèles mathématiques et de simulation devraient jouer lorsqu'ils sont utilisés à cette fin. Les programmes de gestion sont souvent vulnérables à une utilisation naïve et inappropriée de ces modèles. Les questions soulevées dans le présent examen s'appliqueront largement à de nombreux programmes de conservation et de lutte contre les ravageurs au niveau régional qui comportent un élément écologique se reposant sur des modèles mathématiques et de simulation par ordinateur pour informer leurs décisions.

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

[Voir également **35** : 16389]

16335. **Auty, H., Anderson, N. E., Picozzi, K., Lembo, T., Mubanga, J., Hoare, R., Fyumagwa, R. D., Mable, B., Hamill, L., Cleaveland, S. et Welburn, S. C., 2012.** Trypanosome diversity in wildlife species from the Serengeti and Luangwa Valley ecosystems. [Diversité des trypanosomes dans les espèces de faune sauvage des écosystèmes du Serengeti et de la vallée du Luangwa.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (10): e1828.

Centre for Infectious Diseases, College of Medicine and Veterinary Medicine, The

Université d'Édimbourg, Édimbourg, R-U [sue.welburn@ed.ac.uk].

L'importance de la faune sauvage en tant que réservoir de trypanosomes africains pathogènes pour les humains et pour le bétail est bien reconnue. Alors que de nouvelles espèces de trypanosomes et leurs variantes ont été identifiées dans des populations de glossines, notre connaissance des espèces de trypanosome qui circulent dans les populations de faune sauvage et de leur diversité génétique est limitée. Des méthodes phylogénétiques moléculaires ont été utilisées pour examiner la diversité génétique et la composition par espèce des trypanosomes circulant dans la faune sauvage de deux écosystèmes qui présentent une diversité élevée d'espèces hôtes : le Serengeti en Tanzanie et la vallée du Luangwa en Zambie. Les relations phylogénétiques ont été évaluées en alignant les séquences partielles de puce à ADN ribosomal nucléaire trypanosomal 18S, 5.8S et 28S au sein des Trypanosomatidae et en utilisant ITS1, 5.8S et ITS2 pour une analyse plus approfondie du groupe monophylétique de *T. vivax*. En plus de *Trypanosoma brucei*, *T. congolense*, *T. simiae*, *T. simiae* (Tsavo), *T. godfreyi* et *T. theileri*, trois variantes de *T. vivax* ont été identifiées à partir de trois espèces différentes de faune sauvage dans un écosystème, y compris des séquences de trypanosomes d'une girafe et d'un cob des marais qui différaient de toutes les séquences publiées et les unes des autres et qui ne s'amplifiaient pas avec les amorces conventionnelles pour *T. vivax*. La faune sauvage est porteuse d'une large gamme d'espèces de trypanosome. L'échec des divers *T. vivax* dans cette étude à s'amplifier avec les amorces conventionnelles suggère qu'il est possible que *T. vivax* ait été sous-diagnostiqué en Tanzanie. Puisqu'il est possible que des amorces conventionnelles spécifiques à l'espèce n'amplifient pas tous les trypanosomes qui nous intéressent, l'utilisation d'amorces d'ACP de l'ITS suivie par un séquençage est une approche précieuse pour étudier la diversité des infections trypanosomienne dans la faune sauvage ; l'amplification des séquences à l'extérieur du groupe monophylétique de *T. brucei* suscite des préoccupations au sujet de la spécificité des amorces d'ITS pour les échantillons de faune sauvage si une confirmation de la séquence n'est pas effectuée également.

16336. **Chitanga, S., Namangala, B., De Deken, R. et Marcotty, T., 2013.** Shifting from wild to domestic hosts: the effect on the transmission of *Trypanosoma congolense* to tsetse flies. [Passage des hôtes sauvages aux hôtes domestiques : l'effet sur la transmission de *T. congolense* aux glossines.] *Acta Tropica*, **125** (1): 32-36.

Institut de Médecine tropicale, Département de Sciences biomédicales, Nationalestraat 155, B-2000 Anvers, Belgique et Department of Paraclinical Studies, School of Veterinary Medicine, Université de Zambie, Great East Road Campus, Lusaka, Zambie. [tmarcotty@itg.be].

L'épidémiologie et l'impact de la trypanosomose animale africaine sont influencés par la transmissibilité et la pathogénicité des sources de trypanosome circulant dans un biotope particulier. La transmissibilité de 22 souches de *Trypanosoma congolense* isolées chez des animaux domestiques et sauvages a été évaluée chez un total de 1 213 glossines. Des modèles mixtes à plusieurs variables ont été utilisés pour comparer les taux d'infection et de maturation en fonction de l'origine (domestique ou sylvatique) et de la pathogénicité du trypanosome. La pathogénicité et l'origine du trypanosome affectaient toutes deux la capacité de celui-ci à établir une infection dans le mésogastre des glossines mais pas les taux de maturation. L'interaction entre la pathogénicité et l'origine n'était pas significative. Puisqu'être pathogène et avoir une origine domestique accroissaient tous deux la

transmissibilité, les trypanosomes dominants faiblement pathogènes provenant d'environnements domestiques et les trypanosomes très pathogènes provenant d'environnements sylvatiques présentaient des niveaux de transmissibilité similaires : 12 pour cent et 15 pour cent, respectivement. Des repas de sang comportant une concentration de parasites allant de 0,05 à 50 trypanosomes/ μ L de sang pour trois souches de *T. congolense* ont été fournis à différents lots de glossines pour étudier le rapport entre la charge de parasites dans les repas de sang et la probabilité qu'une glossine devienne infectée. Un rapport linéaire entre la charge de parasites et la transmissibilité a été observé avec une faible parasitémie et un plateau a été observé pour les repas de sang contenant plus de cinq trypanosomes/ μ L. Une transmission maximum était atteinte avec 12,5 trypanosomes/ μ L de sang. Environ 50 pour cent des glossines étaient réfractaires à *T. congolense*, quelle que soit sa concentration dans le repas de sang. Les résultats suggèrent que le rapport dose-transmissibilité présente un profil similaire pour différents isolats de *T. congolense*.

16337. Funk, S., Nishiura, H., Heesterbeek, H., Edmunds, W. J. et Checchi, F. 2013. Identifying transmission cycles at the human-animal interface: the role of animal reservoirs in maintaining *gambiense* human African trypanosomiasis. [Identifier les cycles de transmission à l'interface humain-animal : le rôle des réservoirs animaux dans le maintien de la trypanosomose humaine africaine *gambiense*.] *PloS Computational Biology*, **9(1)**: e1002855.

Department of Ecology and Evolutionary Biology, Université de Princeton,
Princeton, New Jersey, E-U. [sf7@princeton.edu].

De nombreuses infections peuvent être transmises entre les animaux et les humains. Les rôles épidémiologiques de différentes espèces peuvent varier de réservoirs importants à des hôtes sans avenir. Nous présentons ici une méthode pour identifier les cycles de transmission dans différentes combinaisons d'espèces à partir de données de terrain. Nous avons utilisé cette méthode pour résumer les données épidémiologiques et écologiques de Bipindi, au Cameroun, un foyer historique de trypanosomose humaine *gambiense* (THA, maladie du sommeil), une maladie que l'on a souvent considéré être maintenue principalement par les humains. Nous avons estimé le nombre R_0 de reproduction de base de la *THA gambiense* à Bipindi et nous avons évalué le potentiel de transmission en l'absence de cas humains. Nous avons trouvé que si l'on suppose un mélange aléatoire entre les vecteurs et les hôtes, la *THA gambiense* ne pourrait pas être maintenue dans ce foyer sans la contribution d'animaux. Ce résultat reste robuste lorsqu'il est soumis à une analyse approfondie de la sensibilité. Lorsque nous avons utilisé la répartition des espèces entre les habitats pour estimer la quantité de mélange entre ces espèces, nous avons trouvé des indications d'un cycle de transmission indépendant chez les animaux sauvages. Une simulation stochastique du système a confirmé, qu'à moins que les vecteurs passent très rarement entre les espèces, une réintroduction aurait normalement lieu peu de temps après l'élimination de l'infection dans la population humaine. Cela suggère qu'il est possible que l'on doive reconsidérer les stratégies d'élimination car cibler uniquement les cas humains serait insuffisant pour la lutte contre la trypanosomose et une réintroduction à partir des réservoirs animaux resterait une menace. Notre approche est largement applicable et pourrait révéler des réservoirs animaux cruciaux pour la lutte contre d'autres maladies infectieuses.

16338. **Hoppenheit, A., Bauer, B., Steuber, S., Terhalle, W., Diall, O., Zessin, K. H. et Clausen, P. H., 2012.** Multiple host feeding in *Glossina palpalis gambiensis* and *Glossina tachinoides* in southeast Mali. [Alimentation sur des hôtes multiples chez *G. p. gambiensis* et *G. tachinoides* dans le sud-est du Mali.] *Medical & Veterinary Entomology*. Publication électronique avant l'impression le 25 septembre.

Department of Veterinary Medicine, Institute for Parasitology and Tropical Veterinary Medicine, Université libre de Berlin, Berlin, Allemagne ; Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL), Berlin, Allemagne ; Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), Accra, Ghana et Department of Veterinary Medicine, International Animal Health, Université libre de Berlin, Berlin, Allemagne. [antje_hoppenheit@yahoo.de].

Les changements au niveau des pratiques agricoles et l'extinction de la faune sauvage en résultant ont conduit à la réduction ou à la disparition des espèces de glossines de savane. Des glossines ripicoles telles que *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplank 1949 et *Glossina tachinoides* Westwood 1850 (Diptera: Glossinidae) continuent à persister dans des sites péri-domestiques, transmettant la trypanosomose. Actuellement, on en sait peu sur les différences entre les espèces en ce qui concerne le comportement alimentaire de ces deux espèces dans le sud-est du Mali ou sur le phénomène de repas de sang multiples. Afin d'étudier ces thèmes, 279 échantillons de *G. p. gambiensis* et de *G. tachinoides* contenant l'ADN de l'hôte, capturées dans la région de Sikasso entre novembre 2008 et avril 2009, ont été analysés en utilisant des amorces spécifiques aux espèces d'hôte et un séquençage. Les humains représentaient > 66 pour cent des repas de sang de *G. p. gambiensis*, alors que les *G. tachinoides* contenaient des parts égales d'ADN d'humains, de bovins ou des deux, ce qui indique une proportion significativement plus élevée d'alimentation sur des hôtes multiples. En outre, le taux d'infection avec des trypanosomes s'avérait être trois fois plus élevé chez *G. tachinoides*. Une analyse de régression logistique a révélé que l'alimentation double et que l'infection étaient indépendantes l'une de l'autre mais a montré que l'infection était corrélée avec un engorgement chez *G. p. gambiensis* et avec le sexe féminin chez *G. tachinoides*. Des activités accrues de recherche d'un hôte, associées au taux élevé d'infection par des trypanosomes, trouvées chez *G. tachinoides* indiqueraient que cette espèce a une capacité vectorielle supérieure à celle de *G. p. gambiensis*.

16339. **Kolev, N. G., Ramey-Butler, K., Cross, G. A., Ullu, E. et Tschudi, C., 2012.** Developmental progression to infectivity in *Trypanosoma brucei* triggered by an RNA-binding protein. [La progression du développement vers une infectiosité chez *T. brucei* est déclenchée par une protéine liant l'ARN.] *Science*, **338** (6112): 1352-1353.

Department of Epidemiology of Microbial Diseases, Yale School of Public Health, New Haven, CT 06536, E-U. [elisabetta.ullu@yale.edu].

Dénouer les interactions complexes entre *Trypanosoma brucei*, le parasite protozoaire causant la trypanosomose africaine et la glossine vecteur (*Glossina*) reste un défi. Les trypanosomes métacycliques, qui résident dans les glandes salivaires des glossines, transmettent la maladie et sont produits par le biais d'un programme de différenciation complexe et inconnu. En surexprimant une seule protéine TbRBP6 liant l'ARN dans des trypanosomes non infectieux cultivés, nous avons récapitulé les stades du développement qui ont été observés chez les glossines, y compris la génération de formes métacycliques

infectieuses exprimant la glycoprotéine variable de surface. Par conséquent, les événements conduisant à l'acquisition de l'infectiosité chez l'insecte vecteur sont maintenant accessibles pour une investigation au laboratoire, ce qui fournit une possibilité de nouvelles stratégies d'intervention.

16340. **Morand, S., Renggli, C. K., Roditi, I. et Vassella, E., 2012.** MAP kinase kinase 1 (MKK1) is essential for transmission of *Trypanosoma brucei* by *Glossina morsitans*. [La MAP kinase kinase 1 (MKK1) est essentielle pour la transmission de *T. brucei* par *G. morsitans*.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **186** (1): 73-76.

Institut de Biologie cellulaire, Université de Berne, Suisse.
[isabel.roditi@izb.unibe.ch].

La MAP kinase kinase 1 (MKK1) est codée par un gène à copie unique chez *Trypanosoma brucei*. Il a été démontré récemment que la MKK1 n'est pas essentielle pour les formes sanguines. Afin d'étudier la nécessité de la MKK1 dans d'autres stades du cycle biologique, nous avons généré des mutants nuls dans des formes procycliques d'une souche transmissible par la glossine. Ces mutants se sont développés normalement en milieu de culture et étaient capables d'établir des infections dans le mésogastre de glossines à des taux et à des intensités normaux mais étaient incapables de coloniser les glandes salivaires. Une transformation des mutants nuls avec une copie ectopique de la MKK1 permettait aux parasites de terminer leur cycle biologique dans les glossines et d'infecter des souris. Il s'agit du premier exemple d'un gène qui est indispensable pour la transmission de *T. brucei*. Il soulève également la possibilité qu'une activation de la cascade de signalisation de la MKK1 *in vitro* pourrait déclencher la différenciation et la prolifération des stades du cycle biologique de *T. brucei* qui sont actuellement réfractaires à une culture.

16341. **Munang'andu, H. M., Siamudaala, V., Munyeme, M. et Nalubamba, K. S., 2012.** A review of ecological factors associated with the epidemiology of wildlife trypanosomiasis in the Luangwa and Zambezi valley ecosystems of Zambia. [Un examen des facteurs écologiques associés à l'épidémiologie de la trypanosomose chez la faune sauvage dans les écosystèmes de la vallée du Luangwa et du Zambèze en Zambie.] *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, **2012**: 372523.

Section of Aquatic Medicine and Nutrition, Department of Basic Sciences and Aquatic Medicine, Norwegian School of Veterinary Sciences, Ullevalsveien 72, P.O. Box 8146 Dep, 0033 Oslo, Norvège ; Kavango Zambezi Transfrontier Conservation Area Secretariat, Kasane 821, Gaborone, Botswana ; Department of Disease Control, School of Veterinary Medicine, Université de Zambie, P.O. Box 32379, Lusaka 10101, Zambie et Department of Clinical Studies, School of Veterinary Medicine, Université de Zambie, P.O. Box 32379, Lusaka 10101, Zambie.
[hetron2002@yahoo.co.uk].

La trypanosomose a été endémique chez la faune sauvage en Zambie depuis plus d'un siècle. La maladie a été associée à des troubles neurologiques chez les humains. Les stratégies de conservation actuelles du Gouvernement de la Zambie, consistant à convertir toutes les réserves cynégétiques en Parcs nationaux protégés par l'État et en zones de gestion du gibier, ont conduit à l'expansion de la faune sauvage et de la population de glossines dans l'écosystème de la vallée du Luangwa et du Zambèze. Cette niche écologique se trouve dans

la ceinture de glossines commune qui héberge la densité de population de glossines la plus élevée en Afrique australe. Les facteurs écologiques tels que le climat, la végétation et la pluviométrie trouvés dans cette niche permettent une interaction favorable entre les hôtes sauvages réservoirs et les glossines vecteurs. Ces facteurs écologiques, qui influencent la survie d'une large gamme d'espèces de faune sauvage, fournissent un habitat adéquat aux glossines, appuyant de ce fait la coexistence des hôtes réservoirs de la maladie et des glossines vecteurs, qui entraîne la persistance prolongée de la trypanosomose dans la région. D'autre part, un accroissement des activités anthropogènes pose une menace significative de réduction de l'habitat des glossines et de la faune sauvage dans la région. Nous démontrons ici que, tandis que la conservation de la faune sauvage et de la diversité biologique est une stratégie importante de conservation des ressources naturelles, elle pourrait fournir un réservoir à long terme de la trypanosomose chez la faune sauvage.

16342. Nakayima, J., Nakao, R., Alhassan, A., Mahama, C., Afakye, K. et Sugimoto, C., 2012. Molecular epidemiological studies on animal trypanosomiasis in Ghana. [Études épidémiologiques moléculaires sur les trypanosomoses animales au Ghana.] *Parasites & Vectors*, 5: 217.

Division of Collaboration and Education, Research Center for Zoonosis Control, Université d'Hokkaido, Kita 20, Nishi 10, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 001-0020, Japon. [sugimoto@czc.hokudai.ac.jp].

Les trypanosomes africains sont des parasites protozoaires extracellulaires qui sont transmis entre des hôtes mammifères par la piqûre d'une glossine infectée. La trypanosomose humaine africaine (THA) ou maladie du sommeil est causée par *Trypanosoma brucei rhodesiense* ou *T. brucei gambiense*, tandis que la trypanosomose animale africaine (TAA) est causée principalement par *T. vivax*, *T. congolense*, *T. simiae*, *T. evansi* et *T. brucei brucei*. La trypanosomose est d'importance pour la santé publique chez les humains et est également la principale contrainte à la productivité du bétail dans les pays d'Afrique subsaharienne. Des informations peu abondantes existent sur la situation de la trypanosomose au Ghana, en particulier en ce qui concerne l'épidémiologie moléculaire. Par conséquent, la présente étude avait l'intention d'appliquer des outils moléculaires pour identifier et caractériser les trypanosomes au Ghana. Au total, des échantillons de sang de 219 glossines, de 248 porcins et de 146 bovins ont été prélevés dans les régions d'Adidome et de Koforidua au Ghana en 2010. Des tests d'ACP initiaux ont été effectués en utilisant l'espaceur transcrit interne 1 (ITS1) des amorces d'ADN ribosomal (ADNr), qui peuvent détecter la plupart des espèces pathogènes de trypanosomes et des amorces de gène de type cathepsine L spécifiques à *T. vivax*. En outre, des ACP spécifiques à l'espèce ou au sous-groupe ont été effectuées pour *T. b. rhodesiense*, *T. b. gambiense*, *T. evansi* et trois sous-groupes de *T. congolense*. La prévalence globale des trypanosomes était de 17,4 pour cent (38 sur 219), de 57,5 pour cent (84 sur 146) et de 28,6 pour cent (71 sur 248) chez les glossines, les bovins et les porcins, respectivement. L'ACP spécifique au sous-groupe de *T. congolense* a révélé que *T. congolense* de savane (52,6 pour cent) et *T. congolense* de forêt (66,0 pour cent) étaient les sous-groupes endémiques au Ghana, avec 18,6 pour cent d'infections mixtes. *T. evansi* a été détecté chez une seule glossine. Des trypanosomes infectieux pour les humains n'ont pas été détectés dans les échantillons testés. Nos résultats ont indiqué qu'il existe une prévalence élevée de parasites à la fois dans les glossines et dans le bétail dans les zones d'étude au Ghana. Cela accroît la nécessité de renforcer les politiques de lutte et d'instituer des mesures permettant d'éviter la propagation des parasites.

16343. **Pagabeleguem, S., Sangare, M., Bengaly, Z., Akoudjin, M., Belem, A. M. et Bouyer, J., 2012.** Climate, cattle rearing systems and African animal trypanosomosis risk in Burkina Faso. [Climat, système d'élevage des bovins et risque de trypanosomose animale africaine au Burkina Faso.] *PLoS One*, **7** (11): e49762.

Centre International de Recherche-Développement sur l'Élevage en Zone subhumide (CIRDES), Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. [bouyer@cirad.fr].

Dans les pays d'Afrique subsaharienne infestés par les glossines, la trypanosomose animale africaine (TAA) est considérée être la principale contrainte pathologique à l'élevage de bovins. L'Afrique a subi un sérieux changement climatique et sa population a quadruplé au cours des cinquante dernières années. L'objectif de la présente étude était de caractériser l'impact des pratiques d'élevage et du climat sur la présence et l'abondance des glossines et la prévalence associée de la TAA au Burkina Faso. Quatre sites ont été sélectionnés le long d'un transect sud-nord présentant une aridité croissante. L'étude combinait des enquêtes parasitologiques et des prospections entomologiques. En ce qui concerne l'aspect parasitologique, des échantillons de sang ont été prélevés chez 1 041 bovins sélectionnés par le biais d'une procédure d'échantillonnage stratifiée incluant le site et le système de conduite de l'élevage (transhumance longue, transhumance courte, sédentaire). Les prévalences parasitologiques et sérologiques spécifiques aux systèmes de conduite de l'élevage présentaient un accroissement progressif de la région sahélienne à la région soudano-guinéenne ($p < 0,05$). Le système de conduite de l'élevage avait également un impact significatif sur la prévalence parasitologique ($p < 0,05$). La diversité des glossines, leurs densités apparentes et leurs taux d'infection diminuaient dans l'ensemble avec l'aridité, passant de quatre espèces, avec une densité apparente de 53,1 glossines/piège/jour et un taux d'infection de 13,7 pour cent à une absence dans le coin nord du transect, où la densité et la diversité des autres mouches piqueuses étaient au contraire les plus élevées ($p < 0,001$). La pression du climat avait clairement un impact négatif sur l'abondance des glossines et le risque de TAA. Toutefois, la persistance d'habitats de glossines le long des méandres du fleuve Mouhoun maintient un risque élevé de transmission cyclique de *T. vivax*. En outre, un cycle « épidémique mécanique de trypanosomose chez le bétail » va probablement exister dans le site du nord où des trypanosomes sont amenés par des bovins venant de la zone infestée de glossines et sont transmis localement par des vecteurs mécaniques. Au Burkina Faso, l'impact des glossines s'étend, par conséquent, à une zone tampon autour de leur ceinture de répartition qui correspond au rayon de transhumance des troupeaux.

16344. **Simo, G., Silatsa, B., Flobert, N., Lutumba, P., Mansinsa, P., Madinga, J., Manzambi, E., De Deken, R. et Asonganyi, T., 2012.** Identification of different trypanosome species in the mid-guts of tsetse flies of the Malanga (Kimpese) sleeping sickness focus of the Democratic Republic of Congo. [Identification des différentes espèces de trypanosome dans les mésogastres de glossines du foyer de maladie du sommeil de Malanga (Kimpese) dans la République démocratique du Congo.] *Parasites & Vectors*, **5**: 201.

Département de Biochimie, Université de Dschang, Dschang, Cameroun. [gsimoca@yahoo.fr].

Le foyer de maladie du sommeil de Malanga dans la République démocratique du Congo a

présenté une évolution épidémique de la maladie au cours du siècle dernier. Toutefois, suite au dépistage et au traitement des cas, la prévalence de la maladie a diminué considérablement. Aucune enquête active n'a été entreprise dans ce foyer depuis deux ans. Pour comprendre la situation épidémiologique actuelle de la maladie du sommeil ainsi que celle de la trypanosomose animale africaine dans le foyer de Malanga, nous avons effectué l'identification des repas de sang des glossines ainsi que celles des différentes espèces de trypanosome dans les glossines piégées dans ce foyer. Des pièges pyramidaux ont été utilisés pour piéger les glossines. Toutes les glossines capturées ont été identifiées et des glossines vivantes ont été disséquées et leurs mésogastres ont été prélevés. Les mésogastres des glossines ont été utilisés pour l'identification moléculaire de la source des repas de sang ainsi que pour celle des différentes espèces de trypanosome présentes. Environ 949 *Glossina palpalis palpalis* ont été piégées, 296 (31,2 pour cent) d'entre elles ont été disséquées, 60 repas de sang (20,3 pour cent) ont été prélevés et 57 infections avec des trypanosomes (19,3 pour cent) ont été identifiées. Les taux d'infection étaient de 13,4 pour cent, de 5,1 pour cent, de 3,5 pour cent et de 0,4 pour *Trypanosoma congolense* type de savane, *Trypanosoma brucei* s.l., *Trypanosoma congolense* type de forêt et *Trypanosoma vivax*, respectivement. Trois infections mixtes, incluant *Trypanosoma brucei* s.l. et *Trypanosoma congolense* type de savane et une infection mixte de *Trypanosoma vivax* et de *Trypanosoma congolense* type de savane, ont été identifiées. Onze infections à *Trypanosoma brucei gambiense* ont été identifiées, ce qui indique une circulation active de cette sous-espèce de trypanosome. Parmi tous les repas de sang identifiés, environ 58,3 pour cent étaient identifiés comme provenant de porcins alors que 33,3 pour cent et 8,3 pour cent provenaient d'humains et d'autres mammifères, respectivement. La présence de *Trypanosoma brucei* dans les mésogastres de glossines associés à des repas de sang humain indique une transmission active de ce parasite entre les glossines et les humains. Le nombre considérable de repas de sang provenant de porcins, combiné à la circulation de *Trypanosoma brucei gambiense* dans ce foyer, suggère un cycle de transmission impliquant les humains et les animaux domestiques et pourrait entraver les stratégies d'éradication. Les diverses espèces de trypanosomes identifiées dans le foyer de maladie du sommeil de Malanga indiquent la coexistence de la trypanosomose animale et de la trypanosome humaine africaine. Le développement de nouvelles stratégies intégrant des mesures de lutte contre la trypanosomose humaine et la trypanosomose animale peut permettre de réduire les coûts de la lutte contre les maladies dans cette localité.

16345. **Torr, S. J., Chamisa, A., Mangwiro, T. N. et Vale, G. A., 2012.** Where, when and why do tsetse contact humans? Answers from studies in a national park of Zimbabwe. [Où, quand et pourquoi les glossines entrent-elles en contact avec les humains ? Des réponses à partir d'études dans un parc national du Zimbabwe.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (8): e1791.

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

La maladie du sommeil, appelée également trypanosomose humaine africaine, est transmise par la glossine, une mouche hématophage limitée à l'Afrique subsaharienne. La forme de la maladie en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale est portée principalement par des espèces de glossines qui habitent les zones boisées ripicoles et se nourrissent avidement sur les humains. Par contre, les vecteurs de la forme d'Afrique de l'Est et d'Afrique australe de la maladie sont généralement des espèces de savane qui se nourrissent principalement sur des animaux sauvages et domestiques et piquent rarement les humains, principalement parce

que les odeurs produites par les humains peuvent être repoussantes. Par conséquent, il faut longtemps pour capturer de nombreuses glossines de savane sur les humains, ce qui signifie que les études sur la nature du contact entre les glossines de savane et les humains et sur les façons de le minimiser ont été en grande partie négligées. Des glossines de savane, *Glossina morsitans morsitans* et *G. pallidipes*, ont été capturées sur des hommes dans le Parc national de Mana Pools au Zimbabwe. Les captures consistaient principalement en jeunes *G. m. morsitans*, ayant peu de réserves alimentaires. Les captures s'accroissaient de 4 à 8 fois si les hommes étaient en train de marcher et n'étaient pas immobiles et elles s'accroissaient 10 fois plus environ s'ils étaient sur la plateforme d'un camion roulant à 10 km/h. Les captures n'étaient pas affectées si les hommes utilisaient du déodorant ou étaient appâtés avec une odeur artificielle de bœuf mais elles déclinaient de 95 pour cent environ si les hommes étaient avec un bœuf. Curieusement, les hommes s'adonnant à leurs activités quotidiennes normales étaient piqués à peu près autant quand ils étaient dans ou près de bâtiments que lorsqu'ils étaient dans des zones boisées. Les captures sur les bœufs et dans un piège standard ressemblant à un bœuf étaient des indices médiocres du nombre et de l'état physiologique des glossines attaquant les hommes. La recherche de nouvelles stratégies pour minimiser le contact entre les humains et les glossines de savane devrait se concentrer sur le contact qui existe dans les bâtiments et dans les véhicules. Il est nécessaire de concevoir un piège ressemblant à un homme pour aider à fournir un indice du risque de maladie du sommeil.

16346. **Wardrop, N. A., Fevre, E. M., Atkinson, P. M., Kakembo, A. S. et Welburn, S. C., 2012.** An exploratory GIS-based method to identify and characterise landscapes with an elevated epidemiological risk of Rhodesian human African trypanosomiasis. [Une méthode exploratoire basée sur un SIG pour identifier et caractériser les paysages comportant un risque épidémiologique élevé de trypanosomose humaine africaine rhodesienne.] *BMC Infectious Diseases*, **12**: 316.

Geography and Environment, Université de Southampton, Highfield Campus, Southampton, SO17 1BJ, R-U. [Nicola.Wardrop@soton.ac.uk].

Des types de couvert des terres et des activités spécifiques ont été corrélés aux répartitions de *Trypanosoma brucei rhodesiense*, ce qui indique l'importance du paysage pour le risque épidémiologique. Toutefois, les méthodes proposées pour identifier des zones spécifiques comportant un risque épidémiologique élevé (c'est-à-dire dans lesquelles il est plus probable qu'une transmission ait lieu) ont tendance à être onéreuses et à prendre du temps. La présente communication propose une analyse spatiale exploratoire utilisant des cas de trypanosomose humaine africaine (THA) géoréférencés et des témoins appariés de l'hôpital de Serere, en Ouganda (de décembre 1998 à novembre 2002) pour identifier les zones comportant un risque épidémiologique élevé de THA. Des zones tampons de 3 km de chaque cas et de chaque témoin ont été utilisées pour représenter les zones dans lesquelles les villageois effectueraient leurs activités quotidiennes. Nous avons émis l'hypothèse que la sélection des zones dans lesquelles plusieurs zones tampons des villages comportant des cas se chevauchaient permettrait l'identification des sites présentant un risque accru de transmission de la THA puisque ces zones étaient plus probablement fréquentées par des cas de THA dans plusieurs villages environnants. Le paysage dans ces zones de chevauchement devrait être plus étroitement lié à l'environnement dans lequel une transmission a lieu que l'ensemble des zones tampons. L'analyse a été effectuée pour chacune des quatre périodes annuelles, à la fois pour les cas et les témoins, en utilisant une série de valeurs seuil (nombre de zones tampons se chevauchant), y compris un seuil de 1, qui représentait le point de référence (ex : l'utilisation

de la zone tampon complète plutôt que les zones de chevauchement). Une plus grande proportion de zones de chevauchement pour les cas consistait en des pâturages à inondation saisonnière et en des marécages au bord de lacs que les zones de chevauchement pour les témoins, ce qui est bien corrélé à l'habitat préféré de l'espèce de glossine prédominante dans la zone d'étude (*Glossina fuscipes fuscipes*). L'utilisation des zones de chevauchement résultait également en une plus grande différence entre les paysages pour les cas et pour les témoins, par rapport au point de référence (utilisation de la zone tampon complète). Ces résultats indiquent que l'analyse de chevauchement a permis de sélectionner des zones qui représentent plus probablement les zones à risque épidémiologique que des analyses similaires utilisant les zones tampons complètes. L'identification des zones à risque épidémiologique potentiel utilisant cette méthode nécessite moins de données que les autres méthodes proposées et son développement ultérieur peut fournir une information vitale pour le ciblage des mesures de lutte.

5. TRYPANOSOMOSE HUMAINE

(a) SURVEILLANCE

[Voir également **35** : 16337, 16345, 16346, 16388]

16347. **Checchi, F., Cox, A. P., Chappuis, F., Priotto, G., Chandramohan, D. et Haydon, D. T., 2012.** Prevalence and under-detection of *gambiense* human African trypanosomiasis during mass screening sessions in Uganda and Sudan. [Prévalence et insuffisance du dépistage de la trypanosomose humaine africaine *gambiense* au cours de sessions de dépistage en masse en Ouganda et au Soudan.] *Parasites & Vectors*, **5**: 157.

Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, R-U. [francesco.checchi@lshtm.ac.uk].

Le dépistage actif des cas par le biais d'un dépistage en masse dans la communauté est une stratégie majeure de lutte contre la trypanosomose humaine africaine (THA, maladie du sommeil) causée par *T. brucei gambiense*. Toutefois, son impact peut être limité par une participation incomplète aux sessions de dépistage (couverture du dépistage) et par une erreur de diagnostic. Nous avons développé une approche basée sur un modèle pour estimer la prévalence véritable et la fraction des cas détectés au cours d'un dépistage en masse sur la base de la prévalence observée en ajustant pour les algorithmes de la couverture incomplète de dépistage et de l'erreur de diagnostic pour le dépistage, la confirmation et la classification du stade de la THA. Nous avons appliqué le modèle à des données provenant de trois projets de Médecins sans Frontières en Ouganda (Adjumani, Arua-Yumbe) et dans le sud du Soudan (Kiri). Nous avons analysé 604 sessions de dépistage, ciblant environ 710 000 people. Il était approximativement deux fois plus probable que les cas participent au dépistage que les non-cas, sans aucune différence apparente par stade. L'incidence passée, la taille de la population et les cycles répétés de dépistage étaient fortement associés à la prévalence observée. La prévalence véritable estimée était de 0,46 pour cent à 0,90 pour cent à Kiri selon l'approche de l'analyse, par rapport à une prévalence observée de 0,45 pour cent ; de 0,59 pour cent à 0,87 pour cent à Adjumani, par rapport à 0,92 pour cent ; et de 0,18 pour cent à 0,24 pour cent à Arua-Yumbe, par rapport à 0,21 pour cent. Le rapport véritable entre les cas de stade 1 et de stade 2 était deux à trois fois plus élevé que celui observé à cause d'une classification erronée

du stade. La fraction détectée estimée était de 42,2 pour cent à 84,0 pour cent à Kiri, de 52,5 pour cent à 79,9 pour cent à Adjumani et de 59,3 pour cent à 88,0 pour cent à Arua-Yumbe. Dans ces projets bénéficiant de bonnes ressources, une fraction modérée à élevée des cas semblait être détectée par le biais d'un dépistage en masse. La prévalence véritable différait peu de la prévalence observée à des fins de suivi. Nous discutons certaines limitations de notre modèle qui illustrent plusieurs difficultés de l'estimation du fardeau invisible des maladies tropicales négligées.

16348. **Kambire, R., Lingue, K., Courtin, F., Sidibe, I., Kiendrebeogo, D., N'Gouan K, E., Ble, L., Kaba, D., Koffi, M., Solano, P., Bucheton, B. et Jamonneau, V., 2012.** Sleeping sickness surveillance in Côte d'Ivoire and Burkina Faso. [Surveillance de la maladie du sommeil en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso.] *Parasite*, **19** (4): 389-396.

Programme National de Lutte contre la Trypanosomiase Humaine Africaine (PNLTHA) au Burkina-Faso, 03 BP 7009 Ouagadougou, Burkina Faso.

L'objectif de la présente communication est de décrire des données récentes provenant du Burkina Faso et de la Côte d'Ivoire sur la surveillance médicale de la trypanosomose humaine africaine afin (i) de mettre à jour la situation de la maladie dans ces deux pays qui ont partagé des liens migratoires, économiques et épidémiologiques importants depuis plus d'un siècle et (2) de définir les plans stratégiques futurs afin de réaliser l'objectif d'un processus de lutte/élimination durable. Les résultats de la surveillance active et passive indiquent que tous les patients atteints de maladie du sommeil diagnostiqués ces dernières années au Burkina Faso étaient des cas importés de Côte d'Ivoire. Néanmoins, la réintroduction du parasite est efficace et le risque d'une reprise de la transmission existe. En Côte d'Ivoire, peu de cas sont diagnostiqués dans plusieurs foyers historiques et on craint que la maladie puisse réapparaître dans ces foyers ou se propager à d'autres régions. Afin de parvenir à une élimination durable de la maladie du sommeil dans ces deux pays, les autorités de lutte doivent adapter leur stratégie aux différents contextes épidémiologiques. A l'exception des cas spécifiques, la prévalence actuelle de la maladie ne justifie plus l'utilisation d'enquêtes médicales onéreuses pour un dépistage approfondi de la population. De nouvelles stratégies de lutte contre la maladie, basées sur l'échange d'information épidémiologique entre les deux pays et intégrées aux systèmes nationaux réguliers de santé, sont nécessaires pour cibler les zones d'intervention prioritaires. Un suivi dans le temps à la fois des patients traités et des suspects sérologiques qui sont des porteurs asymptomatiques potentiels du parasite est également important. En parallèle, les chercheurs doivent mieux caractériser les rôles respectifs du réservoir humain et du réservoir animal dans le maintien de la transmission et évaluer les différentes stratégies de lutte adoptées par les programmes nationaux de lutte en termes de coût/efficacité pour les optimiser.

16349. **Mitashi, P., Hasker, E., Lejon, V., Kande, V., Muyembe, J. J., Lutumba, P. et Boelaert, M., 2012.** Human African trypanosomiasis diagnosis in first-line health services of endemic countries, a systematic review. [Le diagnostic de la trypanosomose humaine africaine dans les services de première ligne des pays endémiques, un examen systématique.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (11): e1919.

Département de Médecine tropicale, Service de Parasitologie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, République démocratique du Congo et

Département de Santé publique, Groupe Épidémiologie et Lutte contre les maladies,
Institut de Médecine tropicale, Anvers, Belgique. [mboelaert@itG.be].

Alors que l'incidence de la trypanosomose humaine africaine (THA) est en train de diminuer, l'approche de la lutte est en train de passer d'un dépistage actif de la population par des équipes mobiles à un dépistage passif des cas dans les centres de soins primaires. Nous avons effectué un examen systématique des ouvrages scientifiques entre 1970 et 2011 pour évaluer quels outils de diagnostic sont les plus appropriés pour une utilisation dans les établissements sanitaires de première ligne dans les pays endémiques. Notre recherche a extrait 16 tests différents de dépistage et de confirmation pour la THA. Le format thermostable du test d'agglutination sur carte pour la trypanosomose (test CATT) était le test le plus approprié pour le dépistage. Les tests de détection des anticorps par flux latéral pourraient devenir des tests de dépistage de rechange dans un avenir proche. La confirmation du diagnostic de THA dépend toujours de la visualisation du parasite par un examen microscopique direct. Tous les autres tests de confirmation actuellement disponibles sont soit trop exigeants du point de vue technique et/soit manquent de sensibilité et sont donc inappropriés pour une utilisation au niveau des centres de santé. De nouvelles applications de tests moléculaires peuvent avoir un potentiel pour une utilisation au niveau des hôpitaux de district.

16350. **Namangala, B., Hachaambwa, L., Kajino, K., Mweene, A. S., Hayashida, K., Simuunza, M., Simukoko, H., Choongo, K., Chansa, H., Lakhi, S., Moonga, L., Chota, A., Ndebe, J., Nsakashalo-Senkwe, M., Chizema, E., Kasonka, L. et Sugimoto, C., 2012.** The use of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) to detect the re-emerging human African trypanosomiasis (HAT) in the Luangwa and Zambezi valleys. [Utilisation de l'amplification isotherme facilitée par l'anneau (LAMP) pour dépister la trypanosomose humaine africaine (THA) qui fait sa réapparition dans les vallées du Luangwa et du Zambèze.] *Parasites & Vectors*, **5** (1): 282.

Department of Paraclinical studies, School of Veterinary Medicine, Université de Zambie, P.O. Box 32379, Lusaka, Zambie ; Department of Internal Medicine, University Teaching Hospital, PB RW 1X, Lusaka, Zambie ; Research Centre for Zoonosis Control, Université d'Hokkaido, Kita-ku, Sapporo, 001-0020, Japon ; Department of Disease Control, School of Medicine, Université de Zambie, P.O. Box 32379, Lusaka, Zambie ; Department of Biomedical Sciences, School of Medicine, Université de Zambie, P.O. Box 32379, Lusaka, Zambie et Ministry of Health, Ndeke House, P.O. Box 30205, Lusaka, Zambie. [b.namangala@unza.zm].

L'amplification isotherme facilitée par l'anneau (LAMP) est une nouvelle stratégie très sensible et rapide qui amplifie l'ADN dans des conditions isothermes. Dans la présente étude, la performance d'essais de RIME-LAMP et de SRA-LAMP a été évaluée en utilisant des spécimens cliniques provenant de quatre patients mâles des vallées du Luangwa et du Zambèze en Zambie et au Zimbabwe, respectivement. Les cas signalés dans la présente communication préliminaire ont tous été diagnostiqués d'abord par examen microscopique, par le biais d'une surveillance passive, et confirmés à la fois par des tests RIME-LAMP et SRA-LAMP. Une bonne corrélation entre l'examen microscopique et le test LAMP a été observée et contribuait à la détermination du stade de la maladie et au traitement couronné de succès des patients. Les tests RIME-LAMP et SRA-LAMP se complétaient bien dans tous les

cas. Nous concluons que les tests RIME-LAMP et SRA-LAMP étaient tous deux capables de détecter l'ADN de *Trypanosoma brucei rhodesiense* dans le sang et dans le LCR des patients et confirmaient de ce fait une THA chez les patients parasitémiqes. Notre étude indique que la technique de LAMP est un outil potentiel pour le diagnostic et la détermination du stade de la THA et peut être utile pour prendre des décisions thérapeutiques. Toutefois, aucune conclusion significative du point de vue statistique ne peut être tirée à cause de la taille limitée de l'échantillon utilisé dans la présente étude. Il est, par conséquent, impératif de mener une étude approfondie pour évaluer davantage le potentiel du test LAMP en tant que test de diagnostic au chevet des malades pour la THA.

16351. **Reid, H., Kibona, S., Rodney, A., McPherson, B., Sindato, C., Malele, I., Kinung'hi, S., Jennaway, M., Changalucha, J., Blake, B. et Vallely, A., 2012.** Assessment of the burden of human African trypanosomiasis by rapid participatory appraisal in three high-risk villages in Urambo District, Northwest Tanzania. [Évaluation du fardeau de trypanosomose humaine africaine par une évaluation participative rapide dans trois villages à risque élevé dans le District d'Urambo, dans le nord-ouest de la Tanzanie.] *African Health Sciences*, **12** (2): 104-113.

Australian Centre for International and Tropical Health, School of Population Health, Université de Queensland, Herston, Brisbane, Australie ; National Institute for Medical Research, Tabora Centre, PO Box, Tabora, Tanzanie ; National Institute for Medical Research, Mwanza Centre, PO Box 1462, Mwanza, Tanzanie et Tsetse & Trypanosomiasis Research Institute (TTRI), PO Box 1026 Tanga, Tanzanie. [avallely@kirby.unsw.edu.au].

Le fardeau socioéconomique et pour la santé publique de la trypanosomose humaine africaine (THA) en Afrique de l'Est n'est pas bien documenté. Comprendre l'épidémiologie et l'impact de la THA dans un tel contexte est difficile à cause de la pénurie de systèmes de surveillance et de signalisation robustes, limitant le développement de politiques fondées sur des données probantes et contribuant à la négligence de cette maladie. Afin d'étudier le fardeau de THA dans le District d'Urambo, en Tanzanie, pour informer la politique de santé publique future, une évaluation participative rapide utilisant une combinaison de méthodes qualitatives et quantitatives a été effectuée et incluait des entretiens avec des personnes interrogées clés, une analyse des dossiers des hôpitaux et des outils adaptés de l'apprentissage et de l'action participatifs. Trois villages adjacents à la Réserve cynégétique d'Ugala semblaient les plus affectés. Des niveaux élevés de sous-notification ont été remarqués à cause de l'absence d'outils de diagnostic dans les établissements sanitaires périphériques et d'un accès limité à des services de spécialistes. Les parties prenantes dans la communauté percevaient le fardeau sanitaire et socioéconomique de la THA comme étant similaire à celui du paludisme. En conclusion, le fardeau de la THA dans les communautés rurales isolées est difficile à saisir par le biais de systèmes de surveillance routinière uniquement. L'évaluation participative rapide représente un mécanisme efficace pour faire participer les communautés à une action de santé publique pour lutter contre la trypanosomose dans le nord-ouest de la Tanzanie.

16352. **Simarro, P. P., Cecchi, G., Franco, J. R., Paone, M., Diarra, A., Ruiz-Postigo, J. A., Fevre, E. M., Mattioli, R. C. et Jannin, J. G., 2012.** Estimating and mapping the population at risk of sleeping sickness. [Estimer et représenter sur carte la population exposée à la maladie du sommeil.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (10): e1859.

Lutte contre les maladies tropicales négligées, Gestion novatrice et intensifiée des maladies, Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse ; Division de Production et de Santé animale, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome, Italie ; Bureau régional pour l'Afrique, Organisation mondiale de la santé, Brazzaville, Congo ; Bureau régional pour la Méditerranée orientale, Organisation mondiale de la santé, Le Caire, Égypte ; Centre for Immunity, Infection and Evolution, Institute of Immunology and Infection Research, School of Biological Sciences, Ashworth Laboratories, Université d'Édimbourg, Édimbourg, R-U et Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), Suisse. [simarrop@who.int].

La trypanosomose humaine africaine (THA), connue également sous le nom de maladie du sommeil, persiste en tant que problème de santé publique dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne. Des estimations de la population exposée à la THA, fondées sur des données probantes et explicites du point de vue spatial, sont nécessaires pour informer la planification et l'exécution des interventions de terrain, surveiller les tendances de la maladie, sensibiliser le public et appuyer la promotion. Des dossiers épidémiologiques détaillés et géoréférencés provenant des pays affectés par la THA ont été combinés à ces couches de population humaine pour représenter sur carte les cinq catégories de risque, allant de « très élevé » à « très faible » et pour estimer la population exposée correspondante. Environ 70 millions de personnes répartis sur une superficie de 1,55 million de km² sont estimés exposés à différents niveaux de risque de contracter une THA. 82,2 pour cent de la population à risque est menacée par *Trypanosoma brucei gambiense*, les 17,8 pour cent restants étant menacés d'une infection à *T. b. rhodesiense*. Vingt-et-un millions de personnes vivent dans des zones classées comme comportant un risque modéré à très élevé, dans lesquelles plus d'un cas de THA pour 10 000 habitants est signalé par an. Des estimations mises à jour de la population exposée à la maladie du sommeil ont été faites sur la base de l'information quantitative sur les cas signalés et sur la répartition géographique de la population humaine. Étant donné les différences méthodologiques considérables, il n'est pas possible de faire des comparaisons directes avec les chiffres précédents relatifs à la population exposée à la THA. Par contre, il sera possible d'étudier les tendances dans l'avenir. Les cartes présentées des différents niveaux de risque de THA aideront à développer des stratégies spécifiques au site pour la lutte et la surveillance et à effectuer un suivi des progrès accomplis par les efforts en cours visant à éliminer la maladie du sommeil.

16353. Tiberti, N., Hainard, A., Lejon, V., Courtioux, B., Matovu, E., Enyaru, J. C., Robin, X., Turck, N., Kristensson, K., Ngoyi, D. M., Vatunga, G. M., Krishna, S., Buscher, P., Bisser, S., Ndung'u, J. M. et Sanchez, J. C., 2012. Cerebrospinal fluid neopterin as marker of the meningo-encephalitic stage of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. [La néoptérine dans le liquide céphalorachidien en tant que marqueur du stade méningo-encéphalitique de la maladie du sommeil à *T. b. gambiense*.] *PLoS One*, **7** (7): e40909.

Groupe de recherche en protéomique biomédicale, Département de Science des protéines humaines, Université de Genève, Genève, Suisse. [Jean-Charles.Sanchez@unige.ch].

La maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA), est une protozoose qui affecte les communautés rurales en Afrique subsaharienne. La détermination du stade de

la maladie, essentielle pour un traitement correct, représente un problème clé dans la gestion des patients. Dans la présente étude, nous avons évalué le potentiel de CXCL10, CXCL13, ICAM-1, VCAM-1, MMP-9, B2MG, de la néoptérine et d'IgM à compléter les méthodes actuelles de détermination du stade de la maladie chez des patients infectés par *Trypanosoma brucei gambiense*. Cinq cent douze patients atteints de *THA gambiense* étaient originaires d'Angola, du Tchad et de la République démocratique du Congo (RDC). Leur classification en tant que stade 2 (S2) était basée sur la leucocytémie ($>5/\mu\text{L}$) ou sur la présence de parasites dans le liquide céphalorachidien (LCR). La concentration de huit marqueurs dans le LCR a été mesurée d'abord sur une cohorte de formation comprenant 100 patients (44 au S1 et 56 au S2). L'IgM et la néoptérine étaient les meilleurs marqueurs pour distinguer entre les deux stades de la maladie avec une spécificité de 86,4 pour cent et de 84,1 pour cent respectivement, avec une sensibilité de 100 pour cent. Lorsqu'une cohorte de validation (412 patients) a été testée, la néoptérine (14.3 nmol/L) classait correctement 88 pour cent des patients au S1 et des patients au S2, ce qui confirme sa puissance élevée de détermination du stade. Sur cette deuxième cohorte, la néoptérine prédisait également à la fois la présence de parasites et celle de symptômes neurologiques avec la même capacité que l'IgM et la leucocytémie, la référence actuelle pour la détermination du stade de la maladie. La présente étude a démontré que la néoptérine est un excellent marqueur biologique pour déterminer le stade de la maladie chez des patients infectés par *T. b. gambiense*. Un test de diagnostic rapide pour détecter ce métabolite dans le LCR pourrait permettre de déterminer le stade de la maladie de façon plus précise.

16354. **Wise, E., Easom, N., Watson, J., Bailey, R. et Brown, M., 2012.** Lesson of the month: a psychiatric diagnosis overturned by a blood film. [La leçon du mois : un diagnostic psychiatrique infirmé par un frottis sanguin.] *Clinical Medicine*, **12** (3): 295-296.

Hospital for Tropical Diseases, University College London Hospitals NHS Trust, Londres, R-U. [emilywise@doctors.org.uk].

En septembre 2010, une femme âgée de 55 ans s'est présentée chez son médecin généraliste après quinze jours de vacances dans le Parc national de Mana Pools, au Zimbabwe. Elle avait pris une prophylaxie antipaludique. Lors de son retour au Royaume-Uni, elle a développé de la fièvre, un malaise et « ne se sentait pas bien » sans symptômes spécifiques. Selon son colocataire, « elle pouvait donner à manger au chat et faire une tartine au fromage mais pas grand-chose d'autre ». Comme la patiente avait auparavant eu une psychose à forme dépressive, son médecin généraliste a soupçonné que ses symptômes étaient psychiatriques et a commencé un traitement avec des médicaments antipsychotiques et antidépresseurs. La santé de la patiente a continué à se détériorer et, deux semaines après la consultation initiale, un frottis sanguin a été effectué pour exclure le paludisme. Il a révélé des trypanosomes. La patiente a été diagnostiquée comme atteinte de trypanosomose humaine africaine (THA), connue également sous le nom de maladie du sommeil, et a été transférée à l'Hospital for Tropical Diseases. Lors de son arrivée, le patient était capable de converser mais était sans inhibitions, son orientation fluctuait et elle avait des difficultés à accomplir des tâches comme utiliser son portable. Elle se souvenait d'avoir été piquée plusieurs fois par des glossines lorsqu'elle avait fait du kayak au Zimbabwe. Elle présentait un ganglion lymphatique submandibulaire de la taille d'un raisin mais pas de chancre. Une somnolence pendant la journée et une incontinence urinaire ont été observées. Les investigations initiales ont révélé 7,5 g d'hémoglobine/L, une leucocytémie de $2,75 \times 10^9/\text{L}$, 122 mg de protéine

réactive à C/L, 19 g d'albumine/L et une activité fonctionnelle rénale et hépatique normale. Des protozoaires mobiles viables ont été observés sur une préparation à l'état frais. Des frottis épais et minces avec une coloration rapide de Field modifiée ont révélé de nombreux trypanosomes. On a présumé, sur la base du pays où elle a contracté la maladie et de la présentation aiguë, que la patiente avait été infectée par *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Son test d'immunofluorescence indirecte pour le dépistage des anticorps (IFAT) à *T. b. rhodesiense* était positif avec 1 sur 200. Un traitement à la suramine a été commencé pour traiter une infection hémolymphatique de stade I à *T. b. rhodesiense*. Un examen du liquide céphalorachidien (LCR) le 13^e jour du traitement (lorsque la parasitémie périphérique avait été arrêtée) a démontré 14 lymphocytes/ μ L, sans aucun trypanosome observé. Les directives de l'Organisation mondiale de la santé préconisent un traitement pour une infection encéphalopathique de stade II à *T. b. rhodesiense* si la leucocytémie du LCR est supérieure à 5/ μ L et, par conséquent, un traitement au mélarsoprol avec un appoint de prédnisolone a été commencé (la suramine ne peut pas pénétrer la barrière hémato-méningée). Une analyse subséquente du LCR par un test IFAT n'a pas détecté d'anticorps aux trypanosomes et une implication du système nerveux central (SNC) était incertaine. Suite à l'arrêt complet des symptômes, on a laissé la patiente sortir de l'hôpital en novembre 2010. Malheureusement, elle a développé une paresthésie bilatérale des pieds, qui était très probablement induite par la suramine et une neuropathie axonale périphérique a été confirmée par des études de conduction nerveuse.

La THA comporte deux stades : un stade hémolymphatique initial et un stade méningoencéphalitique subséquent, au cours duquel les parasites envahissent le SNC. Dans les cas d'infection à *T. b. rhodesiense*, une implication du SNC se produit de façon aiguë après des semaines ou des mois. *T. b. gambiense* a une évolution plus insidieuse, une implication du SNC se produisant des mois voire des années après l'inoculation initiale. Une infection du SNC est caractérisée par un dérèglement du cycle circadien de sommeil-veille, des troubles moteurs, des crises épileptiques et, si elle n'est pas traitée, elle résulte invariablement en un coma et un décès. Des troubles psychiatriques et du comportement, y compris une apathie et une inactivité, un comportement agressif et une psychose, peuvent être également observés chez les personnes atteintes d'une THA méningoencéphalitique. Dans les régions rurales d'Afrique, de tels tableaux cliniques sont fréquemment interprétés par la communauté locale comme une possession par des esprits malfaisants alors qu'en Occident, des personnes atteintes de cette maladie ont été admises à tort dans des institutions psychiatriques. Les deux souches de THA sont difficiles à diagnostiquer et les traitements actuellement disponibles sont loin d'être idéals. Dans le cas décrit, on a suspecté la patiente d'être atteinte du stade encéphalopathique II d'une infection à *T. b. rhodesiense*, pour lequel le traitement recommandé est du mélarsoprol par voie intraveineuse. Le mélarsoprol est un médicament contenant de l'arsenic qui ne devrait pas être administré avant la confirmation d'une infection cérébrale car il cause une encéphalopathie irréversible dans 10 pour cent des patients. Cette encéphalopathie est létale dans 50 pour cent des patients qui en sont atteints. L'administration de prednisolone peut réduire le risque d'encéphalopathie, mais le développement de médicaments moins toxiques pour cette maladie tropicale négligée n'a que trop tardé. Une pratique standard est d'administrer de la suramine jusqu'à ce que la parasitémie périphérique ait disparu avant de considérer la possibilité d'une ponction lombaire. Cela évite à la fois la dissémination mécanique des parasites du sang au LCR et un faux diagnostic du stade II de la maladie si le LCR est contaminé par mégarde avec du sang. Chez notre patiente, prendre cette précaution a résulté en un retard de 13 jours avant que son LCR soit examiné. Sur le terrain en Afrique, une ponction lombaire est normalement effectuée après la première dose de suramine. L'investigation et la gestion de la THA restent

discutables, en grande partie à cause de la toxicité du mélarsoprol. En conclusion, des symptômes « psychiatriques » chez un patient revenant d'Afrique subsaharienne indiquent une protozoose du SNC jusqu'à preuve du contraire. Un examen compétent d'un frottis sanguin est nécessaire dans un premier temps. L'organisme étiologique dans ce cas était le trypanosome, qui infecte rarement les voyageurs, plutôt que le parasite paludique rencontré plus fréquemment.

(b) PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

[Voir également 35 : 16353, 16354]

16355. **Bucheton, B., MacLeod, A. et Jamonneau, V., 2011.** Human host determinants influencing the outcome of *Trypanosoma brucei gambiense* infections. [Facteurs déterminants chez l'hôte humain qui influencent l'issue des infections à *T. b. gambiense*.] *Parasite Immunology*, **33** (8): 438-447.

Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Unité Mixte de Recherche IRD-CIRAD 177, Campus International de Baillarguet, Montpellier, France.
[Bruno.bucheton@ird.fr].

Depuis son identification pour la première fois, la trypanosomose humaine africaine (THA) ou maladie du sommeil a été décrite comme invariablement létale. Toutefois, de plus en plus de données argumentent que l'infection à *Trypanosoma brucei gambiense*, l'agent étiologique de 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 contrôler l'infection à des niveaux faibles, non décelables 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 des 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.

16356. **Burchmore, R., 2012.** Parasites in the brain? The search for sleeping sickness biomarkers. [Des parasites dans le cerveau ? La recherche de marqueurs biologiques pour la maladie du sommeil.] *Expert Review of Anti Infective Therapy*, **10** (11): 1283-1286.

Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, Université de Glasgow, Glasgow, G12 8QQ, R-U.
[richard.burchmore@glasgow.ac.uk].

La trypanosomose humaine africaine (THA) est une maladie parasitaire létale qui progresse d'un stade précoce (stade 1), dans lequel les parasites se multiplient dans le système hémolymphatique, à un stade avancé (stade 2), dans lequel les parasites deviennent manifestes dans le SNC. Les patients au stade 1 de la maladie sont traités avec des médicaments relativement sans danger mais le stade 2 nécessite un traitement avec des médicaments qui sont très toxiques ou difficiles à administrer. Il est, par conséquent, important de déterminer le

stade de la THA avant le traitement. La détermination du stade de la THA implique actuellement un examen microscopique du liquide céphalorachidien (LCR) pour détecter la présence de parasites ou de plus de cinq leucocytes par μL de LCR. Nous avons testé la spécificité et sélectivité de huit marqueurs potentiels du LCR pour le stade 2 de la THA, en analysant leurs niveaux dans 400 échantillons de LCR provenant de patients diagnostiqués avec le stade 1 ou le stade 2 de la THA selon les protocoles de l'OMS. Deux de ces marqueurs ont donné des résultats comparables à ceux obtenus par un diagnostic conventionnel. Le potentiel du développement d'une meilleure détermination du stade de la THA et les défis de celui-ci sont discutés.

16357. **Maclean, L., Reiber, H., Kennedy, P. G. et Sternberg, J. M., 2012.** Stage progression and neurological symptoms in *Trypanosoma brucei rhodesiense* sleeping sickness: role of the CNS inflammatory response. [Évolution du stade et symptômes neurologiques dans la maladie du sommeil *rhodesiense*: rôle de la réaction inflammatoire du SNC.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (10): e1857.

Centre for Immunology and Infection, Department of Biology, Hull York Medical School, Université de York, York, R-U. [j.sternberg@abdn.ac.uk].

La trypanosomose humaine africaine évolue d'un stade précoce (hémostyphatique) à un stade tardif (méningoencéphalitique) par le biais d'une invasion du SNC. Dans les infections expérimentales, l'évolution de la maladie est associée à des réactions neuroinflammatoires et à des symptômes neurologiques mais ce concept nécessite une évaluation chez des patients atteints de trypanosomose africaine pour lesquels un diagnostic correct du stade de la maladie est d'une importance thérapeutique cruciale. La présente étude rétrospective portait sur une cohorte de 115 patients avec une THA à *rhodesiense* recrutés dans l'est de l'Ouganda. Des échantillons appariés de plasma et de LCR ont permis de mesurer la synthèse d'immunoglobuline périphérique et dans le SNC et de la cytokine dans le LCR. L'expression de la cytokine et celle de l'immunoglobuline ont été évaluées par rapport à la durée de la maladie, l'évolution du stade et les symptômes neurologiques. Les symptômes neurologiques n'étaient pas liés à l'évolution du stade (à l'exception d'un coma modéré). Les accroissements de la synthèse de l'immunoglobuline, de l'IL-10 et de TNF-alpha dans le SNC étaient associés à l'évolution du stade et étaient reflétés par une réduction des niveaux de TGF-bêta dans le LCR. Il n'y avait pas d'association significative entre la production d'immunoglobuline et de cytokine dans le SNC et les symptômes neurologiques de la maladie à l'exception de cas de coma modéré. Dans le groupe d'étude, nous avons identifié des cas au stade précoce selon le diagnostic sans pléocytose dans le LCR mais avec une synthèse intrathécale de l'immunoglobuline et des cas au stade tardif selon le diagnostic avec une pléocytose marginale dans le LCR et aucun trypanosome décelable dans le LCR. Nos résultats démontrent qu'il n'y a pas de lien direct entre l'évolution du stade, les symptômes neurologiques de l'infection et les réactions neuroinflammatoires dans la THA *rhodesiense*. Des symptômes neurologiques sont observés à la fois lors du stade précoce et du stade tardif et tandis que la synthèse intrathécale de l'immunoglobuline est associée à des symptômes neurologiques, ceux-ci sont également observés dans les cas sans réaction inflammatoire du SNC. Alors qu'il y a un accroissement de la production inflammatoire de cytokine avec l'évolution du stade, celui-ci se produit en parallèle avec des accroissements d'IL-10 dans le LCR. Pour le diagnostic du stade, les immunoglobulines et les cytokines étudiées dans le LCR n'ont pas une sensibilité suffisante pour avoir une valeur clinique.

16358. **Meltzer, E., Leshem, E., Steinlauf, S., Michaeli, S., Sidi, Y. et Schwartz, E., 2012.** Human African trypanosomiasis in a traveller: diagnostic pitfalls. [Trypanosomose humaine africaine chez un voyageur : les pièges du diagnostic.] *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, **87** (2): 264-266.

Department of Medicine C, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israël.
[leshem@gmail.com].

Un voyageur israélien revenant de Tanzanie présentait une maladie fébrile récurrente. Un diagnostic d'une infection à *Trypanosoma brucei rhodesiense* a été établi par un frottis sanguin après presque un mois. L'amplification du sang en chaîne par la polymérase a échoué à fournir un diagnostic précoce de la trypanosomose humaine africaine. Reconnaître les symptômes évocateurs devrait inciter les médecins à effectuer des tests répétés avant d'écarter le diagnostic de trypanosomose humaine africaine.

16359. **Stephens, N. A., Kieft, R., Macleod, A. et Hajduk, S. L., 2012.** Trypanosome resistance to human innate immunity: targeting Achilles' heel. [La résistance des trypanosomes à l'immunité humaine innée : cibler le talon d'Achille.] *Trends in Parasitology*, **28** (12): 539-545.

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

Les facteurs trypanolytiques sont des toxines puissantes qui existent naturellement chez les humains et fournissent une protection stérile contre une infection par plusieurs trypanosomes africains. Ces complexes trypanocides pénètrent principalement dans le parasite en se liant au récepteur d'haptoglobine/hémoglobine (HpHbR) du trypanosome, en circulant jusqu'au lysosome, en causant des dégâts à la membrane et, finalement, la lyse des cellules. Malgré l'immunité médiée par les facteurs trypanolytiques, les parasites qui causent la trypanosomose humaine africaine (THA), *Trypanosoma brucei rhodesiense* et *Trypanosoma brucei gambiense*, ont développé des mécanismes indépendants de résistance à l'élimination par les facteurs trypanolytiques. Dans le présent examen, nous décrivons les défenses des parasites qui permettent les infections des humains par des trypanosomes et nous discutons comment le ciblage de cette force apparente du parasite peut révéler son talon d'Achille, conduisant à de nouvelles approches dans le traitement de la THA.

(c) TRAITEMENT

[Voir également **35** : 16294, 16305 et 16308]

16360. **Alirol, E., Schrupp, D., Amici Heradi, J., Riedel, A., de Patoul, C., Quere, M. et Chappuis, F., 2013.** Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage *gambiense* human African trypanosomiasis: Médecins Sans Frontières experience in the Democratic Republic of the Congo. [Polythérapie de nifurtimox-éflornithine pour le stade 2 de la trypanosomose humaine africaine *gambiense* : l'expérience de Médecins sans Frontières dans la République démocratique du Congo.] *Clinical Infectious Diseases*, **56** (2): 195-203.

Division de Médecine internationale et humanitaire, Hôpitaux universitaires de Genève. [info.medint@hcuge.ch].

Les outils existants de diagnostic et de traitement de la trypanosomose humaine africaine (THA) sont limités. Le développement récent de la polythérapie de nifurtimox-éflornithine (NECT) a généré un nouvel espoir pour les patients atteints du stade 2. Alors que la NECT a été lancée progressivement dans la plupart des pays endémiques, les données sur son innocuité sont rares et ne proviennent que d'essais cliniques. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) coordonne un programme de pharmacovigilance pour recueillir des données supplémentaires sur l'innocuité et l'efficacité de la NECT. Nous rapportons ici les résultats de 18 mois d'expérience de l'utilisation de la NECT dans des centres de traitement gérés par Médecins Sans Frontières dans la République démocratique du Congo (RDC). La présente étude de cohorte incluait 684 patients de THA au stade 2 (y compris 120 enfants) traités avec la NECT dans les hôpitaux de Doruma et de Dingila, dans le nord-est de la RDC, entre janvier 2010 et juin 2011. Tous les événements indésirables apparaissant suite au traitement ont été consignés et classifiés selon les Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 3.0. Les données sur l'innocuité et l'efficacité ont été extraites des formulaires de pharmacovigilance de l'OMS et d'Epitryps, une base de données de suivi du programme. Quatre-vingt six pour cent des patients connaissaient au moins 1 événement indésirable au cours du traitement. En moyenne, les enfants connaissaient moins d'événements indésirables que les adultes. La plupart des événements indésirables étaient bénins (37,9 pour cent) ou modérés (54,7 pour cent). Les événements indésirables graves incluaient des vomissements (n = 32), un vertige (n = 16), des maux de tête (n = 11) et des convulsions (n = 11). Le taux de létalité des cas à l'hôpital était faible (0,15 pour cent) et les rechutes étaient rares (n = 14). Par rapport aux traitements précédents, la NECT était efficace, sans danger et bien tolérée dans des contextes d'utilisation autres que les essais en RDC, ce qui appuie davantage la mise en œuvre progressive de la NECT en tant que traitement de première intention dans le stade 2 de la THA à *Trypanosoma brucei gambiense*. La tolérance était particulièrement bonne chez les enfants.

16361. **Hasker, E., Mpanya, A., Makabuza, J., Mbo, F., Lumbala, C., Kumpel, J., Claeys, Y., Kande, V., Ravinetto, R., Menten, J., Lutumba, P. et Boelaert, M., 2012.** Treatment outcomes for human African trypanosomiasis in the Democratic Republic of the Congo: analysis of routine program data from the world's largest sleeping sickness control programme. [Résultats du traitement de la trypanosomose humaine africaine dans la République démocratique du Congo : analyse des données de routine du plus grand programme de lutte contre la maladie du sommeil dans le monde.] *Tropical Medicine & International Health*, **17** (9): 1127-1132.

Unité d'Épidémiologie et de Lutte contre les maladies, Département de Santé publique, Institut de Médecine tropicale, Anvers, Belgique. [ehasker@itgbe].

Afin de permettre au programme de lutte contre la trypanosomose humaine africaine (THA) de la République démocratique du Congo de générer des données sur les résultats du traitement, une base de données électronique a été développée. La base de données a été pilotée dans deux provinces, Bandundu et le Kasai Oriental. Dans la présente étude, nous avons analysé les données de routine des deux provinces pour la période de 2006 à 2008. Des données ont été extraites des fiches de signalisation des cas et des rapports mensuels disponibles dans les unités nationales et provinciales de coordination de la THA et saisies

dans la base de données. Des données ont été extraites pour 15 086 des 15 741 cas signalés dans les deux provinces au cours de cette période (96 pour cent). L'adhésion au suivi après le traitement était très médiocre dans les deux provinces ; 25 pour cent seulement des patients avaient subi un examen au moins de suivi après le traitement, <1 pour cent avait subi les quatre examens de suivi nécessaires. Les taux de rechute parmi les personnes se présentant pour le suivi étaient élevés dans le Kasaï (18 pour cent) mais faibles dans le Bandundu (0,3 pour cent). Nous concluons que les taux de rechute élevés dans le Kasaï et l'adhésion médiocre au suivi après le traitement sont des problèmes importants que le programme de lutte contre la THA doit aborder de toute urgence. En outre, par analogie avec les programmes de lutte contre la tuberculose, les programmes de lutte contre la THA doivent adopter une routine d'enregistrement et de signalisation qui comprenne un rapport sur le résultat du traitement.

16362. **Kennedy, P. G., 2012.** An alternative form of melarsoprol in sleeping sickness. [Une autre forme de mélarsole dans la maladie du sommeil.] *Trends in Parasitology*, **28** (8): 307-310.

Department of Neurology, Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, Université de Glasgow, Southern General Hospital, Glasgow G51 4TF, R-U. [Peter.Kennedy@glasgow.ac.uk].

La trypanosomose humaine africaine (THA), ou maladie du sommeil, est une menace majeure à la santé humaine dans toute l'Afrique subsaharienne. Elle est presque toujours létale si elle n'est pas traitée ou si elle est traitée de façon inadéquate. Un médicament utilisé fréquemment pour traiter le stade tardif de la THA, et le seul médicament pour le stade tardif d'une infection à *Trypanosoma brucei rhodesiense*, est le mélarsole administré par voie intraveineuse, qui tue 5 pour cent des patients auxquels il est administré. Des complexes d'inclusion de la cyclodextrine dans le mélarsole ont été testés dans un modèle murin très fiable de la THA. Ces complexes accroissent la biodisponibilité orale du mélarsole en le rendant efficace par voie orale et à la fois curatif et non toxique à des doses équivalentes à celles du mélarsole administré par voie intraveineuse. Nous argumentons qu'un petit essai clinique de ce médicament contre la THA est justifié pour améliorer potentiellement les résultats du traitement des patients atteints du stade 2 de la maladie à *rhodesiense*.

16363. **Kuepfer, I., Schmid, C., Allan, M., Edielu, A., Haary, E. P., Kakembo, A., Kibona, S., Blum, J. et Burri, C., 2012.** Safety and efficacy of the 10-day melarsoprol schedule for the treatment of second stage *rhodesiense* sleeping sickness. [Innocuité et efficacité du régime de traitement de 10 jours avec du mélarsole pour le stade 2 de la maladie du sommeil à *rhodesiense*.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (8): e1695.

Institut Tropical et de Santé Publique Suisse, Bâle, Suisse. [irene.kuepfer@unibas.ch].

La présente étude entreprend d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un régime de traitement de 10 jours avec du mélarsole pour des patients au stade 2 d'une infection à *T. b. rhodesiense* et l'effet d'un pré-traitement avec de la suramine sur l'incidence du syndrome encéphalopathique au cours du traitement avec du mélarsole. Elle a impliqué l'organisation séquentielle d'un essai de validation de principe (n = 60) et d'une étude d'utilisation (n = 78)

utilisant des témoins historiques comme comparateur. Deux centres d'essai dans les régions endémiques pour *T. b. rhodesiense* de la Tanzanie et de l'Ouganda ont été utilisés, les participants étant des patients consentants atteints du stade 2 confirmé de la maladie et âgés de 6 ans au moins. Les patients inconscients et les patientes enceintes ont été exclus. Les mesures principales du résultat du traitement étaient l'innocuité et l'efficacité à la fin du traitement. La mesure secondaire du résultat était l'efficacité au cours du suivi après 3, 6 et 12 mois. L'incidence du syndrome encéphalopathique dans la population de l'essai était de 11,2 pour cent (IC de 5 à 17 pour cent) et de 13 pour cent (IC de 9 à 17 pour cent) dans les données historiques. Les taux de létalité des cas étaient respectivement de 8,4 pour cent (IC de 3 à 13,8 pour cent) et de 9,3 pour cent (IC de 6 à 12,6 pour cent). Tous les patients qu'on laissait sortir de l'hôpital étaient débarrassés des parasites à la fin du traitement. Douze mois après leur sortie de l'hôpital, 96 pour cent des patients étaient guéris du point de vue clinique. La durée moyenne d'hospitalisation était réduite de 29 à 13 jours ($p < 0,0001$) par patient. Nous concluons que le régime de traitement de 10 jours avec du mélarisoprol n'expose pas les patients à un risque plus élevé de syndrome encéphalopathique ou de décès que le traitement conforme aux régimes de traitement nationaux utilisés actuellement. L'efficacité du régime de traitement de 10 jours avec du mélarisoprol était très satisfaisante. Aucun avantage ne pouvait être attribué au pré-traitement avec de la suramine.

16364. **Porcheddu, A., Giacomelli, G. et De Luca, L., 2012.** New pentamidine analogues in medicinal chemistry. [Nouveaux analogues de la pentamidine en chimie thérapeutique.] *Current Medicinal Chemistry*, **19**(34): 5819-5836.

Dipartimento di Chimica e Farmacia, Università degli Studi di Sassari Via Vienna 2, 07100 Sassari, Italie. [anpo@uniss.it].

Soixante ans après son introduction, la 1,5-bis(4-amidinophenoxy)pentane (pentamidine) est toujours l'un des médicaments les plus utilisés pour le traitement du premier stade de la trypanosomose humaine africaine et d'autres maladies négligées telles que le paludisme et la leishmaniose. Ces protozooses sont prévalentes dans les régions les plus pauvres du monde telles que l'Afrique subsaharienne et dans d'autres pays en développement. Toutefois, l'immigration croissante de ces pays vers les parties les plus riches du monde et le chevauchement du VIH avec des infections parasitaires résultent en un nombre croissant de cas dans les nations développées. De grands efforts ont été déployés pour développer de nouvelles générations de diamidines pour le traitement de ces infections transmises par des insectes. Le présent examen résume la synthèse et l'évaluation d'analogues de la pentamidine signalées au cours des dernières années dans un effort visant à trouver de nouveaux médicaments avec une meilleure activité pharmaceutique, une plus grande lipophilie et une cytotoxicité plus faible.

16365. **Schmid, C., Kuemmerle, A., Blum, J., Ghabri, S., Kande, V., Mutombo, W., Ilunga, M., Lumpungu, I., Mutanda, S., Nganzobo, P., Tete, D., Mubwa, N., Kisala, M., Blesson, S. et Mordt, O. V., 2012.** In-hospital safety in field conditions of nifurtimox eflornithine combination therapy (NECT) for *T. b. gambiense* sleeping sickness. [Innocuité à l'hôpital de la polythérapie de nifurtimox-éflornithine (NECT) dans des conditions de terrain contre la maladie du sommeil à *T. b. gambiense*.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (11): e1920.

Département de recherche sur les médicaments, Institut Tropical et de Santé

Publique Suisse, Bâle, Suisse et Université de Bâle, Bâle, Suisse.
[ovalverde@dndi.org].

La trypanosomose humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambiense* (THA ; maladie du sommeil) est une maladie létale. Jusqu'en 2009, les traitements disponibles pour le stade 2 de la THA étaient compliqués à utiliser, onéreux (monothérapie d'éflornithine), ou toxiques et insuffisamment efficaces dans certaines régions (mélarsoprol). Récemment, la polythérapie de nifurtimox-éflornithine (NECT) a démontré une bonne innocuité et efficacité dans un essai clinique randomisé (ECR) et a été ajoutée à la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La documentation sur son profil d'innocuité dans des conditions de terrain appuiera son utilisation plus large. Dans une étude de phase IIIb multicentrique et ouverte, avec une évaluation comparative d'études indépendantes de l'utilisation de la NECT pour le stade 2 d'une THA à *T. b. gambiense*, tous les patients admis dans les centres d'essai qui remplissaient les critères d'inclusion ont été traités avec la NECT. Le résultat principal était la proportion des patients sortant vivants de l'hôpital. L'innocuité était en outre testée sur la base des événements indésirables apparaissant après le traitement se produisant au cours de l'hospitalisation. Les patients (n=629) ont été traités dans six centres de traitement de la THA dans la République démocratique du Congo (RDC), et comprenaient 100 enfants de moins de 12 ans, 14 femmes enceintes et 33 femmes allaitant. La proportion de patients sortant vivants à la fin du traitement était de 98,4 pour cent (619 sur 629 ; CI de 95 pour cent [de 97,1 à 99,1 pour cent]). Sur les 10 patients qui décédaient au cours de l'hospitalisation, l'état de santé de 8 patients était déjà mauvais ou très mauvais et un décès a été évalué comme peu probablement lié au traitement. Aucune préoccupation majeure ou aucune préoccupation inattendue au sujet de l'innocuité n'a été suscitée dans un groupe de patients. La plupart des événements indésirables consistaient en troubles de l'appareil gastro-intestinal (61 pour cent), d'ordre général (46 pour cent), du système nerveux (principalement central ; 34 pour cent) et du métabolisme (26 pour cent). Le profil global d'innocuité était similaire aux conclusions publiées auparavant. Dans des conditions de terrain et dans une population plus large comprenant des enfants, la NECT présentait un profil de tolérabilité similaire à celui décrit dans des conditions d'essai clinique plus strictes. L'innocuité à l'hôpital était comparable aux résultats publiés et l'efficacité à long terme sera confirmée après un suivi de 24 mois.

6. TRYPANOSOMOSE ANIMALE

(a) RELEVÉS ET RÉPARTITION

[Voir également 35 : 16342, 16343, 16390 et 16437]

16366. **Berlin, D., Nasereddin, A., Asmi, K., Ereqat, S., Abdeen, Z., Eyal, O. et Baneth, G.**, 2012. Prevalence of *Trypanosoma evansi* in horses in Israel evaluated by serology and reverse dot blot. [Prévalence de *T. evansi* chez les chevaux en Israël évaluée par la sérologie et le buvardage en tache inverse.] *Research in Veterinary Science*, **93**(3): 1226-1230.

Veterinary Teaching Hospital, Koret School of Veterinary Medicine, Université hébraïque de Jérusalem, P.O. Box 12, Rehovot 76100, Israël ; Al-Quds Nutrition and Health Research Center, Faculty of Medicine, Université Al-Quds, Abu-Deis, P.O.

Box 20760, Cisjordanie, Palestine et Koret School of Veterinary Medicine, Université hébraïque de Jérusalem, P.O. Box 12, Rehovot 76100, Israël. [berlin@agri.huji.ac.il].

Trypanosoma evansi est la cause du surra chez les chevaux, les dromadaires et d'autres animaux domestiques. Suite à la première flambée épidémique de surra chez les chevaux et les dromadaires en Israël en 2006, une enquête sur la prévalence du parasite dans la population équine d'Israël a été effectuée au moyen de la sérologie, d'une ACP suivie par la technique du buvardage en tache inverse et de la microscopie des frottis sanguins. Au total, 614 chevaux provenant de sept régions ont fait l'objet d'un échantillonnage. La trousse de CATT/*T. evansi* a été utilisée pour la sérologie de tous les chevaux. Les chevaux de la région d'Arava et de la mer Morte, où la première flambée épidémique a eu lieu, ont fait l'objet d'un nouvel échantillonnage un an plus tard et les deux échantillons ont fait l'objet d'une sérologie et de la technique du buvardage en tache inverse. La séroprévalence au niveau national était de 4,6 pour cent (28 sur 614). La séroprévalence dans la région d'Arava et de la mer Morte était de 6,5 pour cent (9 sur 139) dans le premier échantillonnage par rapport à 4,1 pour cent (5 sur 122) dans le deuxième échantillonnage alors que la prévalence de la positivité avec le buvardage en tache inverse était de 18,7 pour cent (26 sur 139) dans le premier échantillonnage et de 0,8 pour cent seulement (1 sur 122) dans le second échantillonnage. Tous les chevaux étaient asymptomatiques à l'exception d'un cheval de la région d'Arava et de la mer Morte qui présentait des symptômes cliniques du surra combinés à une sérologie et à un buvardage en tache inverse positifs. Les résultats de la présente étude ont indiqué que le surra est prévalent dans la plupart des régions du pays et devrait, par conséquent, être considéré en tant que diagnostic différentiel important chez les chevaux et les autres animaux domestiques en Israël présentant une perte de poids chronique, des œdèmes ou des symptômes neurologiques.

16367. **Elshafie, E. I., Sani, R. A., Hassan, L., Sharma, R., Bashir, A. et Abubakar, I. A., 2012.** Seroprevalence and risk factors of *Trypanosoma evansi* infection in horses in Peninsular Malaysia. [Séroprévalence et facteurs de risque d'une infection à *T. evansi* chez les chevaux dans la péninsule malaise.] *Research in Veterinary Science*. **Sous presse, épreuve corrigée disponible en ligne le 25 septembre.**

Faculty of Veterinary Medicine, Universiti Putra Malaysia, 43400 Selangor, Malaisie; Central Veterinary Research Laboratories, Al Amarat, P.O. Box 8067, Khartoum, Soudan. [rehana@veT.upm.edu.my].

Une étude transversale a été conçue pour évaluer la séroprévalence et les facteurs de risque associés à une infection à *Trypanosoma evansi* chez les chevaux, utilisant 527 échantillons de sang prélevés dans huit états de la péninsule malaise. Un questionnaire structuré a été utilisé pour recueillir des données sur les facteurs de risque associés à la séroprévalence de *T. evansi*. La séroprévalence totale détectée par le test d'agglutination sur carte pour *T. evansi* (CATT/*T. evansi*) était de 13,90 pour cent (73 sur 527, IC : de 11,2 à 17,1 pour cent). Les juments et les chevaux exogènes présentaient un risque plus élevé en association avec la séroprévalence de la maladie par rapport aux autres groupes. La plupart des propriétaires de chevaux ne connaissaient pas bien le surra (85,3 pour cent). Toutefois, la plupart d'entre eux étaient très prudents en ce qui concerne la santé de leurs animaux. En conclusion, la présente étude a indiqué que *T. evansi* était présent à une faible fréquence chez les chevaux dans la péninsule

malaise et que le bon système de gestion adopté par les propriétaires de chevaux était probablement responsable de la faible présence de *T. evansi*.

16368. **Fikru, R., Goddeeris, B. M., Delespaux, V., Moti, Y., Tadesse, A., Bekana, M., Claes, F., De Deken, R. et Buscher, P., 2012.** Widespread occurrence of *Trypanosoma vivax* in bovines of tsetse- as well as non-tsetse-infested regions of Ethiopia: a reason for concern? [Présence largement répandue de *T. vivax* chez les bovins dans les régions infestées et non infestées par les glossines en Éthiopie : y-a-t-il lieu de s'inquiéter ?] *Veterinary Parasitology*, **190** (3-4): 355-361.

College of Veterinary Medicine, Université d'Addis Abeba, P.O. Box 34, Debre Zeit, Ethiopie. [pbuscher@itg.be].

Une étude transversale a été effectuée pour évaluer la prévalence de la trypanosomose bovine dans certaines zones infestées de glossines et sans glossines en Éthiopie. D'août 2010 à avril 2011, 1 524 animaux au total ont fait l'objet d'un examen parasitologique et d'une comparaison par la technique de la centrifugation de l'hématocrite (test de Woo) et de l'amplification en chaîne par la polymérase (ACP ITS-1). L'ACP ITS-1 était plus sensible et plus exacte pour l'identification de l'espèce que le test de Woo. Dans l'ACP ITS-1, une prévalence globale des trypanosomes de 31,0 pour cent a été observée, qui est significativement ($p < 0,001$) plus élevée que dans le test de Woo (5,3 pour cent). *Trypanosoma vivax* était le taxon prédominant (24,9 pour cent), suivi de *T. theileri* (6,0 pour cent), de *T. congolense* (2,9 pour cent) et de *Trypanozoon* (1,6 pour cent). Les infections mixtes étaient assez fréquentes (14 pour cent de toutes les infections). La prévalence globale des infections avec des trypanosomes dans la zone infestée par les glossines (32,4 pour cent) n'était pas différente de celle dans la zone sans glossines (30,5 pour cent) ; et les prévalences de *T. vivax* dans les deux zones (22,6 pour cent et 25,7 pour cent respectivement) ne l'étaient pas non plus. Avec ces prévalences élevées, la trypanosomose bovine continue à entraver la production et la productivité animale en Éthiopie, à la fois dans les parties du pays infestées et non infestées par les glossines. Les tentatives visant à lutter contre la trypanosomose africaine devraient également accorder une attention aux trypanosomes pathogènes transmis par voie mécanique et devraient adopter les tests moléculaires les plus avancés pour identifier les espèces.

16369. **Takeet, M. I., Fagbemi, B. O., Donato, M. D., Yakubu, A., Rodulfo, H. E., Peters, S. O., Wheto, M. et Imumorin, I. G., 2012.** Molecular survey of pathogenic trypanosomes in naturally infected Nigerian cattle. [Enquête moléculaire sur les trypanosomes pathogènes chez des bovins infectés naturellement au Nigeria.] *Research in Veterinary Science*. **Sous presse, épreuve corrigée disponible en ligne le 11 décembre.**

Dept. of Animal Science, Université Cornell, Ithaca, NY 14853, E-U ; Dept. of Veterinary Microbiology and Parasitology, Université d'Ibadan, Ibadan, Nigeria et Dept. of Veterinary Microbiology and Parasitology, University of Agriculture, Abeokuta, Nigeria. [takeetm@yahoo.com].

Une microscopie et une amplification en chaîne par la polymérase (ACP) ont été utilisées pour étudier l'infection avec des trypanosomes pathogènes chez des bovins infectés naturellement au Nigeria. Chez les 411 animaux faisant l'objet d'un échantillonnage, la

microscopie a détecté 15,1 pour cent d'infection positive avec au moins une des espèces *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma congolense* ou *Trypanosoma vivax*, alors que l'ACP détectait 63,7 pour cent d'infection positive avec au moins une de ces espèces ainsi qu'avec *Trypanosoma evansi*. L'ACP détectait 4,4 pour cent, 48,7 pour cent, 26,0 pour cent et 0,5 pour cent d'infections avec *T. brucei*, *T. congolense*, *T. vivax* et *T. evansi*, respectivement. Tous les *T. congolense* détectés étaient de type de savane, à l'exception de deux infections de type de forêt. La prévalence des infections mixtes était de 13,9 pour cent, consistant principalement en une co-infection par *T. congolense* et *T. vivax* alors que la prévalence d'infections mixtes par *T. evansi*, *T. vivax* et *T. congolense* était de 1,5 pour cent. Une microscopie indiquait une sensibilité médiocre mais une spécificité supérieure à 94 pour cent. Les taux d'infection étaient beaucoup plus élevés dans le sud que dans le nord du Nigeria. Les infections étaient les plus faibles chez les N'Dama que chez les races Murturu, Sokoto Gudali et White Fulani. Les animaux avec une mono-infection à *T. vivax* et avec des infections mixtes présentaient des valeurs d'hématocrite significativement plus faibles. Ceux infectés par une espèce de *Trypanosoma* avec <200 parasites/ μ L présentaient des valeurs d'hématocrite supérieures à ceux infectés avec >200 parasites/ μ L. La nouvelle découverte de *T. congolense* de type de savane et de forêt au Nigeria et l'abondance relativement élevée des infections mixtes sont d'une pertinence clinique significative. La présente étude suggère également que *T. congolense* est l'espèce la plus prévalente au Nigeria.

(b) PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

16370. Almeida Kde, S., Costa, A. F., Silva, P. C., Fagliari, J. J., Machado, R. Z. et Nascimento, A. A., 2012. Acute phase proteins: a potential approach for diagnosing chronic infection by *Trypanosoma vivax*. [Protéines de la phase aiguë : une approche potentielle pour diagnostiquer une infection chronique par *T. vivax*.] *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria*, **21** (2): 97-100.

Laboratorio de Higiene e Saude Publica, Escola de Medicina Veterinaria e Zootecnia, Universidade Federal do Tocantins, Araguaina, TO, Brésil. [katyanesalmeida@gmail.com].

La présente étude visait à évaluer les changements potentiels au niveau des protéines de phase aiguë chez des ovins infectés expérimentalement avec *Trypanosoma vivax*. Huit ovins mâles ont été étudiés, quatre servant de témoins et quatre étant infectés avec 10^5 trypomastigotes de *T. vivax*. Des échantillons de sang ont été prélevés à deux reprises avant l'infection puis 5, 7, 9, 11, 13, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 et 120 jours après l'infection. Ils ont été centrifugés et les protéines de phase aiguë ont ensuite été séparées par électrophorèse sur du gel d'acrylamide contenant du dodécyl sulfate de sodium. La concentration des protéines a été déterminée par une densitométrie assistée par ordinateur. La protéine totale a été déterminée de façon colorimétrique par la méthode du biuret. Les trypanosomes ont été comptés tous les jours en utilisant une aliquote de 5 mL de frottis sanguin sur une lame de verre sous une lamelle couvre-objet de 22 mm sur 22 mm. Les parasites ont été dénombrés dans 100 champs microscopiques (avec un grossissement de 40 fois), puis multipliés par un facteur de correction. Les résultats ont été exprimés en tant que parasites par mL de sang. Pour les analyses statistiques, nous avons utilisé le test de Wilcoxon avec un niveau de signification de 5 pour cent. Des réductions de plusieurs protéines de la phase aiguë et des accroissements d'antitrypsine et de transferrine ont été trouvés. Cette méthode peut être utilisée pour le diagnostic d'une infection à *T. vivax*, en particulier pour les infections

chroniques.

16371. **Alves, A. S., Mouta-Confort, E., Figueiredo, F. B., Oliveira, R. V., Schubach, A. O. et Madeira, M. F., 2012.** Evaluation of serological cross-reactivity between canine visceral leishmaniasis and natural infection by *Trypanosoma caninum*. [Évaluation de la réactivité sérologique croisée entre une leishmaniose viscérale canine et une infection naturelle par *T. caninum*.] *Research in Veterinary Science*, **93** (3): 1329-1333.

Programa de pos-graduacao em Pesquisa Clinica em Doencas Infecciosas, Instituto de Pesquisa Clinica Evandro Chagas, Fundacao Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, 21040-900 Rio de Janeiro, RJ, Brésil. [fatima.madeira@ipecc.fioCruz.br].

Afin d'évaluer si la présence de *Trypanosoma caninum* peut embrouiller le diagnostic de la leishmaniose viscérale canine (CVL), nous avons examiné l'état sérologique de chiens infectés par *T. caninum* et évalué la réactivité sérologique croisée avec la CVL. Au total, 117 échantillons de sérum de chiens infectés par *T. caninum*, *Leishmania chagasi* et de chiens non infectés (n=39 dans chaque groupe) ont été testés en utilisant des tests commerciaux – immunofluorescence indirecte (IFI-LVC), ELISA (EIE-LVC) et un test immunochromatographique (DPP), et des tests internes avec des antigènes à *T. caninum* (IIF-Tc et ELISA-Tc) et à *L. chagasi* (IIF-Lc et ELISA-Lc). Les tests IIF-Tc et ELISA-Tc avaient une sensibilité de 64,1 pour cent et de 94,9 pour cent et une spécificité de 23,1 pour cent et de 35,9 pour cent, respectivement. La sensibilité des tests IFI-LVC, EIE-LVC et DPP était de 100 pour cent et la spécificité était de 70,5 pour cent, 68 pour cent et 97,5 pour cent, respectivement. La concordance entre les tests a été considérée satisfaisante. Les spécificités des tests IFI-LVC, EIE-LVC et DPP étaient plus élevées lorsque le groupe Tc était exclu, avec des valeurs significatives pour le test IFI-LVC ($\chi^2=4,36$, valeur $p=0,036$), ce qui suggère qu'une infection à *T. caninum* peut embrouiller le diagnostic d'une CVL.

16372. **Cadioli, F. A., Barnabe Pde, A., Machado, R. Z., Teixeira, M. C., Andre, M. R., Sampaio, P. H., Fidelis Junior, O. L., Teixeira, M. M. et Marques, L. C., 2012.** First report of *Trypanosoma vivax* outbreak in dairy cattle in Sao Paulo State, Brazil. [Première signalisation d'une flambée épidémique de *T. vivax* chez des vaches laitières dans l'État de Sao Paulo, au Brésil.] *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria*, **21** (2): 118-124.

Departamento Clinica, Cirurgia e Reproducao Animal, Faculdade de Odontologia Curso de Medicina Veterinaria, Universidade Estadual Paulista, Rua Clovis Pestana 793, Aracatuba, SP, Brésil. [fabianocadioli@fmva.unesp.br].

Il s'agit de la première description d'une flambée épidémique de *Trypanosoma vivax* dans l'État de Sao Paulo (municipalité de Lins). Une fièvre, une jaunisse, une production laitière réduite, une perte de poids, une diarrhée profuse, un avortement, une anémie, une leucocytose et une hyperfibrinogénémie ont été observés chez les animaux affectés. Trente-et-un animaux (vaches et veaux) sur un total de 1 080 dans le troupeau décédaient. Trois vaches présentaient des symptômes neurologiques tels qu'une dysmétrie, une ataxie, une faiblesse musculaire, un ptyalisme, une hypertrophie des ganglions lymphatiques et un œdème submandibulaire. Des hémoparasites flagellés ont été observés dans les frottis sanguins. L'espèce a été diagnostiquée comme étant *T. vivax* par une ACP. Cette souche de *T. vivax* présentait une

résistance à l'acéturate de diaminazène et l'infection s'est propagée rapidement dans le troupeau. Avec le test ELISA, 599 échantillons de sérum (98,36 pour cent) étaient positifs pour des anticorps IgG à *T. vivax*. Cette flambée épidémique s'est produite au cours d'une période très sèche, ce qui indique que d'autres facteurs étaient impliqués dans la flambée, tels que de vastes populations d'*Haematobia irritans* et de *Stomoxys calcitrans*. L'accroissement de ces populations peut avoir été dû à l'utilisation de déchets biosolides provenant d'usines de sucre et d'éthanol dans les plantations de canne à sucre entourant la ferme laitière.

16373. **Defontis, M., Richartz, J., Engelmann, N., Bauer, C., Schwierk, V. M., Buscher, P. et Moritz, A., 2012.** Canine *Trypanosoma evansi* infection introduced into Germany. [Infection canine à *T. evansi* introduite en Allemagne.] *Veterinary Clinical Pathology*, **41** (3): 369-374.

Department of Veterinary Clinical Sciences, Small Animal Clinic, Justus-Liebig Universität de Giessen, Giessen, Allemagne. [m_defontis@hotmail.com].

Un Jack Russell terrier de 9 ans ayant fait plusieurs voyages en Thaïlande présentait une léthargie chronique, une perte de poids, une uvéite antérieure unilatérale, une pancytopénie, une hyperglobulinémie et une protéinurie. De nombreux trypomastigotes ont été trouvés sur un frottis sanguin et le parasite a été identifié à l'aide de méthodes moléculaires comme étant *Trypanosoma evansi*. Après une réponse initiale au traitement, le chien a fait une rechute avec des symptômes neurologiques 88 jours après la consultation initiale et décédait. Des anticorps à *T. evansi* ont été détectés à la fois dans le sérum et dans le liquide céphalorachidien (LCR) en utilisant un test d'agglutination sur carte (CATT/*T. evansi*) et une analyse du LCR par ACP pour *T. evansi* s'avérait positive. Les constatations lors de l'autopsie incluaient une méningoencéphalite non purulente marquée. Une infection chronique avec *T. evansi* chez un chien à son retour en Allemagne après un voyage international met en évidence le risque associé à l'introduction de maladies animales étrangères en Europe et la possibilité que ces infections deviennent endémiques. Le dépistage d'une infection chronique et le traitement curatif d'une trypanosomose sont complexes et une infection est normalement létale chez les chiens.

16374. **Desquesnes, M., Ravel, S., Deschamps, J. Y., Polack, B. et Roux, F., 2012.** Atypical hyperpachymorph *Trypanosoma* (Nannomonas) *congolense* forest-type in a dog returning from Senegal. [*T.* (Nannomonas) *congolense* atypique et hyperpachymorphe de type de forêt chez un chien à son retour du Sénégal.] *Parasite*, **19** (3): 239-247.

Centre de Coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD), UMR Intertryp, 34398 Montpellier, France. [marc.desquesnes@cirad.fr].

Trypanosoma congolense de type de forêt a été identifié par ACP en France chez un chien à son retour du Sénégal. La présente communication décrit les caractéristiques morphologiques du parasite sur des frottis colorés au Giemsa. Les formes minces et les « corps latents » représentent 30,4 pour cent et 20,4 pour cent, respectivement. Quelques rosettes ont été observées (0,8 pour cent). La forme prédominante (48,4 pour cent) est trapue, proche de la forme « *montgomery* », mais est exceptionnellement large, avec un rapport de largeur par rapport à la longueur (WLr) de 0,40 à 0,55, alors que celui des formes

« *montgomeryi* » est proche de 0,3. Pour autant que nous le sachions, il s'agit de la première description d'une telle forme de *T. congolense* (Nannomonas). Ce qui est exceptionnel également, la forme du cytoplasme semble être reserrée par un flagelle en forme de « S » ou de « C ». Nous proposons d'appeler ce morphotype curieux « hyperpachymorphe » et d'ajouter sa description à celle de *T. congolense* type de forêt. Par conséquent, les formes de *Trypanosoma* (Nannomonas) incluraient : sphéromorphe ou « forme de corps latent » (globulaire), hyperleptomorphe (forme *rodhaini*, très longue et mince avec un flagelle libre) ; leptomorphe (forme *simiae*, mince avec un flagelle libre) ; isomorphe (forme *congolense*, courte, généralement sans flagelle libre) ; pachymorphe (forme *montgomeryi*, courte et trapue ; $0,25 < \text{WLR} < 0,34$, sans flagelle libre) et hyperpachymorphe (« forme hyper *montgomeryi* », courte et très trapue ; $0,35 < \text{WLR} < 0,7$, sans flagelle libre).

16375. **Omeje, J. N. et Anene, B. M., 2012.** Comparative serum biochemical changes induced by experimental infection of *T. brucei* and *T. congolense* in pigs. [Changements biochimiques comparatifs dans le sérum induits par une infection expérimentale à *T. brucei* et *T. congolense* chez les porcins.] *Veterinary Parasitology*, **190** (3-4): 368-374.

Department of Veterinary Medicine, Université d'Abuja, Nigeria.
[judexnd@yahoo.co.uk].

Une évaluation comparative des paramètres biochimiques du sérum a été effectuée dans des groupes de jeunes porcins âgés de 3 à 5 mois, infectés expérimentalement avec une infection simple à *Trypanosoma brucei* et à *Trypanosoma congolense* et des infections mixtes des deux espèces. Tous les paramètres étudiés (alanine amino transférase, aspartate amino transférase, albumine, globuline, cholestérol et créatinine), à l'exception de la protéine totale et de l'urée, différaient significativement ($p < 0,05$) entre les groupes infectés et le groupe témoin non infecté. Les concentrations dans le sérum de l'alanine amino transférase, de l'aspartate amino transférase, de la créatinine et de la globuline étaient accrues alors que l'albumine et le cholestérol diminuaient, à l'exception du groupe infecté avec *T. congolense* qui avait des niveaux de cholestérol similaires à ceux du groupe témoin. Il n'y avait pas de variation significative ($p > 0,05$) des paramètres dans les groupes infectés, si ce n'est que le niveau de créatinine était élevé dans le groupe infecté à *T. brucei*. Une administration d'acéturate de diminazène le 42^e jour après l'infection restaurait les niveaux d'alanine amino transférase, d'aspartate amino transférase et d'albumine à des valeurs normales contrairement aux autres paramètres. Nous avons donc conclu qu'une infection trypanosomienne chez les porcins pouvait entraîner certaines altérations significatives dans les valeurs biochimiques du sérum et que celles-ci n'étaient pas influencées par l'espèce individuelle de parasite ou par une infection mixte.

16376. **Ranjithkumar, M., Malik, T. A., Saxena, A., Dan, A., Sakthivel, P. C. et Dey, S., 2012.** Hyperlipidaemia in trypanosomiasis of naturally infected horses: possible cachexia-anorexia syndrome? [Hyperlipidémie dans une trypanosomose chez des chevaux infectés naturellement : un syndrome possible de cachexie-anorexie ?] *Tropical Animal Health & Production*. **Publication électronique avant l'impression le 27 juillet.**

Division of Medicine, Indian Veterinary Research Institute, Izatnagar, 243122, Inde.

La trypanosomose causée par *Trypanosoma evansi* produit normalement une maladie débilitante avec des symptômes d'émaciation et de cachexie, principalement au stade terminal. La présente étude a été effectuée pour explorer l'hyperlipémie ou l'hyperlipidémie possible et son association avec une cachexie-anorexie dans la trypanosomose équine. Chez les quinze animaux confirmés, aucun des échantillons de plasma n'était opaque. Il y avait des accroissements significatifs de triglycéride et de cholestérol total dans le plasma ainsi que d'azote uréique dans le sang et un accroissement très significatif des niveaux de lipoprotéine de faible densité (LDL). De légers accroissements de lipoprotéine de densité élevée (HDL) et des niveaux de lipoprotéine de très faible densité ont été observés, alors que le pourcentage relatif d'HDL et de LDL était altéré de façon très significative. Un accroissement modéré de triglycéride et un accroissement très significatif des LDL pourraient être les raisons de la conservation de l'appétit et de la lipolyse. Une décomposition possible des protéines et la présence d'une lipolyse pourraient être les raisons de la cachexie dans la trypanosomose équine.

16377. **Rodrigues, C. M., Olinda, R. G., Silva, T. M., Vale, R. G., da Silva, A. E., Lima, G. L., Garcia, H. A., Teixeira, M. M. et Batista, J. S., 2013.** Follicular degeneration in the ovaries of goats experimentally infected with *Trypanosoma vivax* from the Brazilian semi-arid region. [Dégénérescence folliculaire dans les ovaires de caprins infectés expérimentalement avec *T. vivax* provenant de la région semi-aride du Brésil.] *Veterinary Parasitology*, **191** (1-2): 146-153.

Department of Animal Sciences, Federal Rural University of the Semi-arid (UFERSA), Av. Francisco Mota, Br 110, Km 47-59, 59625-900 Mossoro, RN, Brésil. [jaelsoares@hotmail.com].

Une infection par *Trypanosoma vivax* et d'autres trypanosomes africains joue un rôle important dans les troubles de la reproduction chez le bétail mâle et femelle. Des flambées épidémiques de *T. vivax* dans la région semi-aride du nord-est du Brésil sont caractérisées par une maladie débilitante chez les bovins, les ovins et les caprins avec des compromis hématologiques, cardiaques et nerveux en plus d'échecs de la reproduction. Similairement aux rapports provenant d'Afrique, nous avons observé auparavant une réduction des taux de fertilité et une dégénérescence testiculaire grave ainsi qu'une épидидymite chez les ovins mâles infectés avec *T. vivax* provenant de cette région. Bien qu'un anoestrus soit fréquemment signalé chez les caprins et les ovins infectés avec *T. vivax*, les effets de cette infection sur les organes reproducteurs des femelles doivent être élucidés. Dans la présente étude, nous avons abordé ce problème par le biais d'une évaluation histopathologique de la morphologie folliculaire ovarienne et d'une classification des caprins infectés expérimentalement avec un isolat de *T. vivax* provenant de la région semi-aride du Brésil. Les animaux infectés présentaient les symptômes cliniques typiques d'une trypanosomose par *T. vivax*, y compris une anémie, une hyperthermie, une pâleur des membranes muqueuses, des ganglions lymphatiques hypertrophiés et une perte de poids progressive. Tous les caprins infectés restaient anoestrus tout au long de la période expérimentale et présentaient des perturbations importantes dans les ovaires, attestées par leur taille réduite et leur surface lisse sans follicules ou *corpora lutea* ainsi qu'un développement folliculaire anormal. En outre, nous avons détecté l'ADN de *T. vivax* dans les tissus ovariens des caprins infectés au moyen d'une ACP. Nos constatations contribuent à comprendre l'échec de reproduction des femelles associé à une trypanosomose causée par *T. vivax*.

(c) TRYPANOTOLÉRANCE

[Voir également 35: 16399]

16378. **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 la résilience unique des caprins nains d'Afrique de l'Ouest aux infections gastrointestinales avec des nématodes.] *Parasites & Vectors*, **4**: 12.

Faculty of Veterinary Medicine, Université du Nigeria, Nsukka, Nigeria.
[jerzy.behnke@nottingham.ac.uk].

Les caprins nains d'Afrique de l'Ouest jouent un rôle important dans l'économie rurale des villages d'Afrique de l'Ouest, en particulier auprès des petits éleveurs. Il a été démontré qu'ils sont trypanotolérants et résistent aux infections avec *Haemonchus contortus* de façon plus efficace que toute autre race de caprins connue. Dans la présente communication, nous examinons les connaissances sur les origines de cette race de caprins, nous expliquons son importance économique en Afrique de l'Ouest rurale et nous étudions l'état actuel de nos connaissances sur 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 gastrointestinales avec des nématodes a une base immunologique et génétique et que la connaissance des gènes sous-jacents pourrait être exploitée pour améliorer la capacité des races de caprins, plus productives en laine et en lait mais sensibles aux nématodes gastrointestinaux, à résister à l'infection sans recours à des anthelminthiques. Soit une sélection conventionnelle permettant une introgression des allèles de résistance dans les races sensibles, soit 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 de revenus bien nécessaire aux pays d'Afrique de l'Ouest dans lesquels les caprins nains existent et où le niveau de vie parmi les populations rurales est actuellement l'un des plus bas du monde.

16379. **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 à haute résolution des locus Tir2 et Tir 3 de résistance à la trypanosomose en utilisant des lignées d'entrecroisement avancées 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 contrainte pathologique à la productivité du bétail la plus importante du point de vue économique en Afrique. Un certain nombre de races bovines trypanotolérantes est trouvé en Afrique de l'Ouest et l'identification des gènes conférant une trypanotolérance pourrait conduire à des moyens efficaces de sélectionner les gènes pour la trypanotolérance. Dans ce contexte, une cartographie à 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 ressources de souris F2 C57BL/6J x

A/J et de souris C57BL/6J x BALB/cJ, les locus quantitatifs de la trypanotolérance ont été mis sur carte dans un vaste intervalle génomique de 20 à 40 cM pour les chromosomes MMU17, 5 et 1, et indiquaient Tir1, Tir2 et Tir3, respectivement. Par la suite, en utilisant des lignées d'entrecroisement avancé F6 C57BL/6J x A/J et C57BL/6J x BALB/cJ F6, Tir1 a été cartographié finement pour un intervalle de confiance (IC) de moins d'1 cM, alors que Tir2 et Tir3, étaient cartographiés à moins de 5 à 12 cM. Tir1 représente le principal locus quantitatif de la trypanotolérance. Afin d'améliorer les résolutions de la cartographie de Tir2 et Tir3, une population d'entrecroisement avancé F12 C57BL/6J x A/J fixée pour les allèles sensibles au locus quantitatif Tir1 a été générée. Une population d'entrecroisement avancé F12 C57BL/6J x A/J, fixée pour les allèles résistants au locus quantitatif Tir1 a également été générée pour fournir une estimation supplémentaire de l'effet génétique de Tir1. Les populations d'entrecroisement avancé homozygotes pour les allèles résistants et sensibles au locus quantitatif Tir1 et les témoins parents ont été exposés à *T. congolense* et ont fait l'objet d'un suivi au cours de 180 jours pour étudier la durée de leur survie. Les souris des deux extrêmes de survie pour la population d'entrecroisement avancé F12 fixée pour les allèles sensibles au locus quantitatif Tir1 ont été génotypées avec un groupe dense de marqueurs microsatellites couvrant les régions génomiques de Tir2 et Tir3 et une cartographie des locus quantitatifs a été effectuée. Tir2 a été cartographié finement à un IC de moins d'1 cM alors que Tir3 a été cartographié pour trois intervalles appelés Tir3a, Tir3b et Tir3c avec des IC de 95 pour cent de 6, 7,2 et 2,2 cM, respectivement. Les régions cartographiées des locus quantitatifs incluent des gènes qui sont cruciaux pour une réponse immunitaire innée et peuvent être des gènes candidats potentiels pour les locus quantitatifs sous-jacents.

16380. 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. [Une 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 USA*, **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* spp. est une contrainte majeure à la productivité des bovins en Afrique subsaharienne. Certaines races africaines de *Bos taurus* sont très tolérantes à l'infection, mais les races de zébus *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 effet majeur sur l'agriculture ainsi que sur la production de lait et de viande. Nous avons utilisé trois stratégies pour obtenir de brèves listes de gènes candidats dans les locus quantitatifs qui s'étaient avérés précédemment réguler la réaction à l'infection. Nous avons analysé les transcriptomes des bovins N'Dama trypanotolérants et des bovins Boran sensibles après une infection avec *Trypanosoma congolense*. Nous avons séquencé les banques d'étiquettes de séquence transcrite de ces deux races pour identifier les polymorphismes qui pourraient être à la base des locus quantitatifs identifiés précédemment et nous avons évalué les régions des locus quantitatifs et les locus candidats pour des indications de balayages sélectifs. Le scanner des séquences d'étiquettes de séquence transcrite a identifié un

polymorphisme non décrit auparavant d'ARHGAP15 dans le locus quantitatif de la trypanotolérance Bta2. Le polymorphisme affecte la fonction du gène *in vitro* et pourrait contribuer aux différences observées en ce qui concerne l'expression de la voie de MAPK *in vivo*. Les données sur l'expression ont indiqué que les voies de TLR et de MAPK réagissaient à l'infection, et que la première contenait TICAM1, qui se trouve dans un locus quantitatif sur Bta7. Les analyses génétiques ont indiqué que des balayages sélectifs s'étaient produits aux locus TICAM1 et ARHGAP15 chez les bovins africains *Bos taurus*, en faisant des candidats solides pour les gènes sous-jacents aux locus quantitatifs. Des gènes candidats de locus quantitatif ont été identifiés dans d'autres locus quantitatifs par leur profil d'expression et par les voies auxquelles ils participent.

16381. **Orenge, C. O., Munga, L., Kimwele, C. N., Kemp, S., Korol, A., Gibson, J. P., Hanotte, O. et Soller, M., 2012.** Trypanotolerance in N'Dama x Boran crosses under natural trypanosome challenge: effect of test-year environment, gender, and breed composition. [Trypanotolérance chez les croisements N'Dama x Boran dans des conditions d'exposition naturelle aux trypanosomes : effet de l'environnement, de la composition entre les sexes et les races au cours de l'année d'essai.] *BMC Genetics*, **13**: 87.

South Eastern University College (A constituent college of the University of Nairobi), P.O. Box 170-90200, Kitui, Kenya. [orengo@gmail.com].

La trypanosomose, une protozoose affectant le bétail, transmise par *Glossina* (glossines), est une contrainte majeure à la production agricole en Afrique subsaharienne. Il est accepté qu'utiliser la trypanotolérance présentée par certaines races bovines africaines pour améliorer la trypanotolérance de races plus productives mais sensibles offrira une solution rentable et durable au problème. Le succès de cette approche est basé sur la prémisse selon laquelle les locus quantitatifs identifiés auparavant dans des situations relativement contrôlées confèrent une trypanotolérance utile dans des conditions naturelles de terrain. En tant que partie d'une étude visant à établir l'authenticité de cette hypothèse, une population de 192 bovins consistant en 6 lots d'animaux issus d'un rétrocroisement N'Dama et Kenya-Boran [(N'Dama x Kenya-Boran) x Kenya-Boran], nés de 2002 à 2006, a été générée. Certains des lots incluaient également des bovins Kenya-Boran purs ou des animaux F1 issus du croisement de N'Dama x Kenya-Boran. Chaque lot d'animaux âgés d'un an a été exposé à des conditions naturelles de trypanosomose sur le terrain au cours d'une période d'un an environ ; la période d'exposition complète s'étendant de décembre 2003 à juin 2007. La performance des animaux a été évaluée par des mesures hebdomadaires ou bimensuelles du poids corporel, de l'hématocrite, du score de parasitémie et du nombre de traitements avec un trypanocide. A partir de ces données de base, 49 phénotypes reflétant la dynamique du poids corporel, de l'hématocrite et de la parasitémie dans des conditions d'exposition ont été construits. Les femelles étaient distinctement plus trypanotolérantes que les mâles. Les animaux F1, suivis par les animaux issus d'un rétrocroisement et les Kenya-Boran purs, étaient les plus trypanotolérants. Les effets généraux des lots étaient très significatifs ($p < 0,001$) pour la plupart des caractéristiques et étaient généralement plus significatifs que les effets dus au sexe ou de type génétique. La plus grande trypanotolérance des animaux F1 était exprimée dans les trois composantes des stratégies de défense des animaux contre les pathogènes : Évitement, résistance et tolérance. Les résultats indiquent que la trypanotolérance tirée des N'Dama est exprimée dans des conditions de terrain et que la caractéristique est principalement de nature additive, étant exprimée dans des conditions hétérozygotes et dans un contexte génétique

trois-quarts Boran. Les résultats soulignent en outre la complexité de la caractéristique sur le terrain se manifestant dans les trois stratégies de lutte contre la maladie chez l'hôte et montrent l'importance du sexe et des conditions environnementales locales dans la détermination de la réaction à l'exposition.

16382. **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. [Jennie.Stein@hgen.slu.se].

Nous avons effectué une étude en deux parties dans les berceaux d'origine de quatre races bovines, 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 sur la trypanosomose et la trypanotolérance. Soixante éleveurs de bétail ont été interrogés pour chaque race, ce qui a résulté en un total de 240 entretiens. La deuxième partie de l'étude s'est concentrée sur les preuves biologiques d'une trypanotolérance. Des échantillons de sang ont été prélevés chez 100 têtes de bovins environ par race au cours d'une période d'exposition maximale à la trypanosomose et ont été analysés en ce qui concerne l'hématocrite et la parasitémie. En outre, des mesures individuelles du corps des animaux faisant l'objet de l'échantillonnage ont été prises et les éleveurs ont fourni une information sur leurs animaux. Les entretiens avec les éleveurs de bétail ont révélé que la trypanosomose était considérée être un problème majeur dans toutes les zones (de 95 à 100 pour cent). Presque tous les éleveurs de bovins de race Abigar savaient comment la trypanosomose est transmise, tandis que 34 à 52 pour cent seulement des éleveurs de bovins des autres races le savaient. La plupart des éleveurs de bovins Sheko (75 pour cent) connaissaient la trypanotolérance et prétendaient avoir des animaux trypanotolérants dans leurs propres troupeaux. Parmi les trois autres races, la connaissance de la trypanotolérance était beaucoup moins importante (de 8 à 18 pour cent). Une majorité d'éleveurs était intéressée par l'acquisition d'animaux trypanotolérants. L'hématocrite était la plus élevée chez les bovins Horro (26,2) et Sheko (25,1) tandis que les bovins Abigar avaient l'hématocrite la plus faible (20,0). Les bovins Sheko étaient les moins infectés par les trypanosomes (6 pour cent) et recevaient le nombre le plus faible de traitements trypanocides par an (un 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 Horro (17 pour cent). Les bovins Gurage recevaient de loin le nombre le plus élevé de traitements par animal et par an (24). Il y avait de grandes différences entre le nombre de bovins que les éleveurs pensaient être infectés et le nombre détecté à partir des échantillons de sang parmi les bovins Abigar, Gurage et Horro. Les éleveurs de bovins Sheko étaient plus aptes à diagnostiquer correctement une trypanosomose chez leurs animaux. Nous concluons que les bovins Sheko ont les attributs les plus élevés 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 de glossines.

(d) TRAITEMENT

16383. **Harrill, A. H., Desmet, K. D., Wolf, K. K., Bridges, A. S., Eaddy, J. S., Kurtz, C. L., Hall, J. E., Paine, M. F., Tidwell, R. R. et Watkins, P. B., 2012.** A mouse diversity panel approach reveals the potential for clinical kidney injury due to DB289 not predicted by classical rodent models. [Une approche de groupe de diversité murin révèle le potentiel de lésions rénales cliniques causées par le DB289, non prédit par des modèles classiques de rongeur.] *Toxicological Sciences*, **130** (2): 416-426.

Hamner-University of North Carolina Institute for Drug Safety Sciences, The Hamner Institutes for Health Sciences, Durham, Caroline du Nord 27709, E-U. [aharrill@thehamner.org].

Le DB289 est le premier médicament administré par voie orale qui s'est avéré dans les essais cliniques avoir une efficacité dans le traitement de la trypanosomose africaine (maladie du sommeil africaine). Une toxicité légère pour le foie a été remarquée mais ne limitait pas le traitement. Toutefois, le développement du DB289 a pris fin lorsque plusieurs sujets traités ont développé de graves lésions rénales, un handicap qui n'avait pas été prédit par les essais précliniques. Nous avons testé l'hypothèse que le danger de DB289 en ce qui concerne les lésions rénales serait détecté dans un groupe de diversité murin composé de 34 souches pures de souris génétiquement diverses. Ces souris ont reçu un traitement de 10 jours par voie orale avec le DB289 ou un excipient et les biomarqueurs rénaux classiques, l'azote uréique du sang (BUN) et la créatinine dans le sérum (sCr) ainsi que des biomarqueurs de lésions rénales dans l'urine ont été mesurés. Alors que le BUN et la sCr restaient dans les gammes de référence, des accroissements marqués ont été observés pour la molécule 1 de lésion rénale (KIM-1) dans l'urine des souches de souris sensibles. Les accroissements de KIM-1 ne coïncidaient pas toujours avec les accroissements d'alanine aminotransférase (ALT), ce qui suggère que la lésion rénale n'était pas liée à une lésion hépatique. Des analyses d'association au niveau du génome des accroissements de KIM-1 ont indiqué que les gènes participant à la biosynthèse et au transport du cholestérol et des lipides, au stress oxydatif, et à la libération de cytokine peuvent jouer un rôle dans les lésions rénales causées par le DB289. Collectivement, les données résultant de la présente étude mettent en évidence l'utilité d'utiliser un groupe de diversité murin pour prédire des toxicités pertinentes du point de vue clinique, afin d'identifier les marqueurs biologiques de toxicité pertinents qui peuvent se traduire dans les essais cliniques et afin d'identifier les mécanismes potentiels qui sont à la base des toxicités. En outre, les souches de souris sensibles identifiées dans la présente étude peuvent être utiles pour cribler les composés étroitement apparentés pour les lésions rénales.

16384. **Mungube, E. O., Diall, O., Baumann, M. P., Hoppenheit, A., Hinney, B., Bauer, B., Sanogo, Y., Maiga, B., Zessin, K. H., Randolph, T. F. et Clausen, P. H., 2012.** Best-bet integrated strategies for containing drug-resistant trypanosomes in cattle. [Stratégies intégrées les plus prometteuses pour maîtriser les trypanosomes chimiorésistants chez les bovins.] *Parasites & Vectors*, **5**: 164.

Institute for Parasitology and Tropical Veterinary Medicine, Freie Universität Berlin, Königsplatz 67, D-14163, Berlin, Allemagne. [clausen.ph@vetmed.fu-berlin.de].

La trypanosomose animale africaine est une contrainte majeure à l'élevage d'un bétail productif dans la zone subhumide soudano-sahélienne d'Afrique de l'Ouest dans laquelle le

coton est cultivé. La trypanosomose est principalement contrôlée grâce à l'utilisation de produits trypanocides mais l'utilisation efficace de ces produits est menacée par le développement d'une résistance largement répandue. La présente étude a testé les stratégies intégrées les plus prometteuses pour maîtriser et/ou inverser la résistance aux produits trypanocides dans des villages du sud-est du Mali dans lesquels une résistance a été signalée. Quatre villages sentinelles dans une zone d'intervention (le long de la route du Mali au Burkina Faso) et une zone témoin (le long de la route du Mali à la Côte d'Ivoire) ont été sélectionnés aux fins de l'étude. La lutte antiglossinaire était basée sur des dispositifs attractifs stationnaires traités avec de la deltaméthrine et sur la pulvérisation ciblée de bovins entre mars 2008 et novembre 2009. Les bovins testant positifs pour les trypanosomes ont été traités de façon sélective avec 3,5 mg d'acéturate de diminazène/kg. Une lutte antihelminthique stratégique utilisant 10 mg d'albendazole/kg a également été entreprise. Au cours de l'intervention, les densités de glossines le long des canalisations de drainage, les infections trypanosomiennes et le dénombrement des œufs dans les fèces chez les bovins à risque (âgés de 3 à 12 mois) ont été surveillés. Des réductions de captures de 66,5 pour cent pour *Glossina palpalis gambiensis* et de 90 pour cent pour *G. tachinoides* ont été observées dans la zone d'intervention. La prévalence des trypanosomes était significativement ($p < 0,05$) plus faible dans la zone d'intervention (2,3 pour cent ; de 1,3 à 3,6 pour cent) par rapport à la zone témoin (17,3 pour cent ; de 14,8 à 20,1 pour cent). Le traitement avec de l'albendazole a résulté en une réduction du nombre d'œufs dans les fèces de 55,6 pour cent et en un risque d'infection trypanosomienne réduit (2,9 fois plus faible que dans le groupe recevant un placebo) bien qu'il ne soit pas significatif ($p > 0,05$). Des études supplémentaires sont nécessaires avant de confirmer l'existence de strongyles résistant à l'albendazole dans la zone d'étude. Nous concluons que l'on s'attend à ce que l'intégration des stratégies les plus prometteuses dans les zones de résistance à des produits multiples réduise le risque d'infection trypanosomienne et contribue, de ce fait, à maîtriser la résistance aux produits trypanocides. On pourrait, par conséquent, considérer les stratégies intégrées les plus prometteuses comme une option de lutte viable contre la trypanosomose, en particulier dans les zones où une résistance à des produits multiples a été signalée.

16385. **Mungube, E. O., Vitouley, H. S., Allegye-Cudjoe, E., Diall, O., Boucoum, Z., Diarra, B., Sanogo, Y., Randolph, T., Bauer, B., Zessin, K. H. et Clausen, P. H., 2012.** Detection of multiple drug resistant *Trypanosoma congolense* populations in village cattle of south-east Mali. [Détection de populations de *T. congolense* résistant à des produits multiples chez des bovins villageois dans le sud-est du Mali.] *Parasites & Vectors*, **5**: 155.

Institute for Parasitology and Tropical Veterinary Medicine, Freie Universität Berlin, Königsberg 67, D-14163 Berlin, Allemagne. [clausen.ph@vetmed.fu-berlin.de].

La trypanosomose animale africaine transmise par les glossines cause des pertes annuelles qui s'élèvent à des milliards de dollars. On suppose que la maladie cause la faim et la pauvreté dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne puisqu'elle représente un grave obstacle à une production animale durable. Une étude transversale et une étude longitudinale ont été effectuées de novembre à décembre 2007 pour évaluer le risque de trypanosomose et la sensibilité des trypanosomes à un traitement avec des produits trypanocides chez des populations de bovins villageois dans le sud-est du Mali. Huit villages sélectionnés par choix raisonné ont participé à l'étude. Dans chaque village, huit pièges ont été déployés le long des canalisations de drainage pendant 24 heures pour capturer les glossines. Cent bovins

sélectionnés de façon systématique dans les villages de l'étude ont fait l'objet d'un examen pour détecter les trypanosomes. Tous les bovins testant positifs pour les trypanosomes ont été affectés de façon aléatoire à deux groupes de traitement : un groupe traité avec 0,5 mg de chlorure d'isométylmidium (ISMM) par kg de poids corporel et un groupe traité avec 3,5 mg d'acéturate de diminazène (DIM) par kg de poids corporel. Les bovins ont fait l'objet d'un suivi pour les trypanosomes 14 jours et 28 jours après le traitement. Sur les 796 bovins examinés, 125 (15,7 pour cent) testaient positifs pour les trypanosomes. Les prévalences de trypanosomes dans les villages allaient de 11 pour cent à 19 pour cent. Il n'y avait pas de différences significatives ($p > 0,05$) en ce qui concerne les prévalences de trypanosomes dans les villages. *Trypanosoma congolense* était l'espèce de trypanosome dominante, représentant 73 pour cent (91 sur 125) des infections et *T. vivax* était responsable du reste des infections. Vingt (31,7 pour cent) des 63 bovins recevant le traitement avec 0,5 mg d'ISMM par kg de poids corporel testaient toujours positifs 14 jours après le traitement. Sur les 43 bovins aparasitémiqes faisant l'objet d'un suivi jusqu'à 28 jours après le traitement, 25,6 pour cent (11) devenaient parasitémiqes, ce qui résulte en un taux d'échec cumulatif de 49,2 pour cent (31 sur 63). *Trypanosoma congolense* comptait pour 77,4 pour cent (24/31) des échecs de traitement avec l'ISMM. Le traitement des 62 bovins avec 3,5 mg de DIM par kg de poids corporel résultait en 30,6 pour cent (19 sur 62) d'échec de traitement. Bien que 42,2 pour cent (19 sur 45) des bovins testant positifs pour *T. congolense* ne répondent pas au traitement avec le DIM, tous les bovins testant positifs pour *T. vivax* répondaient positivement au traitement avec le DIM. La dépendance excessive vis-à-vis des trypanocides dans la lutte contre la trypanosomose conduira finalement à des populations de trypanosomes résistant à des produits multiples, comme cela a été détecté dans des villages du sud-est du Mali, ce qui rendra l'utilisation des produits incertaine. D'autres méthodes efficaces de lutte contre la trypanosomose devraient remplacer la chimiothérapie pour assurer un élevage durable de bovins dans ces villages. Puisqu'il n'existe pas de stratégie unique pour maîtriser la résistance aux produits trypanocides, la promotion d'une approche intégrée combinant des approches de lutte contre la trypanosomose qui ont fait leurs preuves dans les zones à risque élevé de trypanosomose est très souhaitable. La stratégie la plus prometteuse que la présente étude a recommandée pour les zones de résistance à des produits multiples incluait une lutte antiglossinaire communautaire au niveau régional, une lutte contre les co-infections pour exploiter une autoguérison contre les populations de trypanosomes résistantes et l'utilisation rationnelle des produits trypanocides qui devraient être promues de toute urgence à tous les niveaux en tant que façon de maîtriser ou d'inverser la résistance.

16386. Vitouley, H. S., Sidibe, I., Bengaly, Z., Marcotty, T., Van Den Abbeele, J. et Delespaux, V., 2012. Is trypanocidal drug resistance a threat for livestock health and production in endemic areas? Food for thoughts from Sahelian goats infected by *Trypanosoma vivax* in Bobo Dioulasso (Burkina Faso). [La résistance aux produits trypanocides est-elle une menace pour la santé et l'élevage du bétail dans les zones endémiques ? Des caprins sahéliens infectés par *T. vivax* à Bobo Dioulasso (Burkina Faso) donnent à réfléchir.] *Veterinary Parasitology*, **190** (3-4): 349-354.

Centre International de Recherche-Développement sur l'Élevage en zone Subhumide (CIRDES), 01BP454 Bobo Dioulasso 01, Burkina Faso. [vdelespaux@itG.be]

La résistance aux produits trypanocides est unanimement reconnue comme une menace à l'élevage de bétail dans les régions où la prévalence de la trypanosomose est élevée. Pour évaluer l'impact de la maladie et l'effet de la chimiorésistance sur la santé des petits

ruminants, douze isolats de *Trypanosoma vivax*, prélevés dans six villages à proximité de Bobo Dioulasso (Burkina Faso) ont été injectés dans 12 groupes de cinq caprins du Sahel, deux étant traités avec 3,5 mg d'acéturate de diminazène (DA) par kg de poids corporel, deux avec 0,5mg de chlorure d'isométymidium (ISM) par kg de poids corporel et un servant de témoin non traité. Un suivi a été effectué tous les cinq jours pendant 100 jours afin d'évaluer la parasitémie par un examen de la couche leucocytaire, l'hématocrite et le poids corporel. Parmi les 12 groupes, six ont fait l'objet d'un suivi supplémentaire avec une 18S-ACP-PLFR spécifique au trypanosome tous les cinq jours, du 30^e jour au 100^e jour, afin de vérifier la disparition complète des parasites du sang des hôtes. Dans six groupes de caprins, les trypanosomes disparaissaient complètement après le traitement, cinq groupes présentaient des rechutes chez au moins un caprin traité avec de l'ISM et un groupe présentait des rechutes chez un caprin traité avec le DA et un caprin traité avec de l'ISM. Pour les six groupes faisant l'objet d'un dépistage au moyen à la fois d'un examen microscopique et d'une 18S-ACP-PLFR spécifique au trypanosome, les résultats suivants ont été obtenus : pour les groupes traités avec le DA, aucune rechute d'après l'examen microscopique et 83,3 pour cent (10 sur 12) avec la 18S-ACP-PLFR. Pour les groupes traités avec l'ISM, 25 pour cent (3 sur 12) de rechutes d'après l'examen microscopique et 83,3 pour cent avec la 18S-ACP-PLFR (10 sur 12). L'évolution de l'hématocrite et le poids corporel au cours de la période d'observation chez les animaux faisant une rechute (soit par examen microscopique ou par diagnostic avec la 18S-ACP-PLFR) et chez les animaux ne faisant pas de rechute ont été comparés. L'hématocrite moyen relatif chez les caprins faisant une rechute selon l'examen microscopique diminuait significativement plus que chez les caprins ne faisant pas de rechute. Cette différence n'était pas significative lorsque les rechutes étaient détectées par une 18S-ACP-PLFR spécifique au trypanosome. Cela indique que seuls les animaux présentant la parasitémie la plus élevée souffraient de l'infection. Les rechutes après un traitement, dans lesquelles l'hôte contrôle la parasitémie à un niveau inférieur à la sensibilité de l'examen microscopique, n'affectent pas le poids corporel ni l'hématocrite.

7. TRYPANOSOMOSE EXPÉRIMENTALE

(a) DIAGNOSTIC

16387. **Luciani, M., Di Pancrazio, C., Di Febo, T., Tittarelli, M., Podaliri Vulpiani, M., Puglielli, M. O., Naessens, J. et Sacchini, F., 2012.** IgG antibodies from dourine infected horses identify a distinctive *Trypanosoma equiperdum* antigenic pattern of low molecular weight molecules. [Des anticorps IgG provenant de chevaux infectés par la dourine identifient un motif antigénique distinct de *T. equiperdum* comportant des molécules à faible poids moléculaire.] *Veterinary Immunology & Immunopathology*, **151**(1-2): 140-146.

Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise "G. Caporale", Via Campo Boario, 64100 Teramo, Italie. [f.sacchini@izs.it].

Le diagnostic et la lutte contre la dourine sont fortement fondés sur les preuves sérologiques mais les connaissances sur la réponse humorale des chevaux au cours de l'infection sont limitées. Dans la présente étude, nous avons développé un essai d'immunobuvardage par chimiluminescence (cIB) pour caractériser le motif antigénique de *Trypanosoma equiperdum* reconnu par les IgG provenant de chevaux infectés naturellement

ou expérimentalement avec la dourine et pour analyser la cinétique de la réponse humorale de l'IgG suite à une infection. Un facteur perturbateur est que les sérums d'animaux non infectés ont souvent une réaction croisée avec les antigènes de *T. equiperdum*. Le développement d'un essai cIB était fondé sur l'hypothèse selon laquelle les IgG dans le sérum d'animaux sains et d'animaux infectés reconnaissent différents motifs antigéniques de *T. equiperdum*. Nous avons utilisé du sérum provenant de huit chevaux infectés naturellement qui s'étaient rétablis de flambées épidémiques en Italie et de deux juments infectées expérimentalement. En outre, du sérum a été prélevé dans des régions exemptes de la maladie chez 10 animaux témoins sains, dont huit étaient positifs par le test de fixation du complément (CFT) mais négatifs par immunofluorescence indirecte (IFI) pour la dourine. Le sérum a été comparé par le test de fixation du complément (CFT), par immunofluorescence indirecte (IFI) et par l'essai cIB. L'analyse de l'essai cIB a révélé que les IgG de chevaux infectés, contrairement aux IgG de chevaux sains, reconnaissent spécifiquement un profil de motif antigénique de *T. equiperdum* comportant des bandes de masse moléculaire faible allant de 16 à 35kDa. Une expérience de l'évolution au cours du temps a indiqué que les IgG spécifiques à la fraction de protéines du parasite de 16 à 35kDa apparaissent 17 jours après l'infection. L'essai cIB a confirmé les 10 animaux infectés comme étant positifs et tous les animaux témoins comme étant négatifs. La présente étude a démontré qu'une analyse des IgG par l'essai cIB peut fournir une confirmation claire d'une infection trypanosomienne chez les chevaux, ce qui suggère que cette technique peut être appliquée comme test sérologique de confirmation d'une infection avec la dourine.

16388. **Menachery, A., Kremer, C., Wong, P. E., Carlsson, A., Neale, S. L., Barrett, M. P. et Cooper, J. M., 2012.** Counterflow dielectrophoresis for trypanosome enrichment and detection in blood. [Diélectrophorèse en contrecourant pour l'enrichissement et la détection des trypanosomes dans le sang.] *Science Reports*, **2**: 775.

Department of Electronics and Electrical Engineering, The Bioelectronics Research Centre, College of Science and Engineering, Rankine Building, Université de Glasgow, Glasgow G12 8LT, Écosse, R-U. [Barrett@glasgow.ac].

La trypanosomose humaine africaine ou maladie du sommeil est une maladie létale endémique en Afrique subsaharienne qui est causée par des parasites protozoaires monocellulaires. Bien qu'elle ait été ciblée pour une élimination d'ici 2020, celle-ci ne sera réalisée que si le diagnostic peut être amélioré pour permettre l'identification et le traitement des patients qui en souffrent. Les techniques de détection existantes sont limitées par leur applicabilité sur le terrain, leur sensibilité et leur capacité restreinte pour une automatisation. Des technologies basées sur des puces microfluidiques offrent le potentiel de dispositifs automatisés très sensibles qui pourraient réaliser un dépistage aux niveaux de parasitémie les plus faibles et, par conséquent, contribuer au programme d'élimination. Dans les présents travaux, nous mettons en œuvre une technique électrocinétique pour la séparation des trypanosomes à la fois du sang de souris et du sang humain. Cette technique utilise les différences de polarisabilité entre les cellules sanguines et les trypanosomes pour parvenir à une séparation par le biais d'un mouvement bi-directionnel (contrecourant des cellules). Nous combinons cette technique d'enrichissement à un algorithme automatisé de dépistage par analyse d'images, qui fait disparaître la nécessité d'un opérateur.

16389. **Pruvot, M., Kamyngkird, K., Desquesnes, M., Sarataphan, N. et Jittapalapong, S., 2013.** The effect of the DNA preparation method on the sensitivity of PCR for the

detection of *Trypanosoma evansi* in rodents and implications for epidemiological surveillance efforts. [L'effet de la méthode de préparation de l'ADN sur la sensibilité d'une ACP pour le dépistage de *T. evansi* chez les rongeurs et les implications pour les efforts de surveillance épidémiologiques.] *Veterinary Parasitology*, **191** (3-4): 203-208.

Centre de Coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD), UMR Intertryp, F-34398 Montpellier, France. [fvetspj@ku.ac.th].

Trypanosoma evansi est responsable de la trypanosomose animale la plus largement répandue, qui affecte une large gamme d'animaux sauvages et domestiques. Sa surveillance nécessite l'application d'outils de diagnostic normalisés et fiables. Bien que le développement d'outils d'amplification en chaîne par la polymérase (APC) ait fortement amélioré notre capacité de diagnostic, les facteurs affectant le besoin de sensibilité doivent être reconnus et expliqués dans l'interprétation des résultats. Le gène ciblé et le modèle d'amorce se sont déjà avérés affecter considérablement la sensibilité d'une ACP et les jeux d'amorces les plus performants ont été identifiés auparavant. Toutefois, la sensibilité de l'ACP est également fortement influencée par l'extraction de l'ADN ou la méthode de préparation de l'échantillon. Dans la présente communication, nous avons sélectionné six méthodes d'extraction de l'ADN ou préparations de l'échantillon de sang représentatives de ce qui serait utilisé dans un contexte de budget limité : du phénol-chloroforme, du Chelex®, du Flexigen (trousse Qiagen®), une trousse Genekam® et deux protocoles originaux utilisant de l'hydroxyde de sodium. Nous avons étudié les effets de la méthode de préparation sur la limite de détection de l'ACP ultérieure. Nos résultats indiquent que la méthode d'extraction affecte fortement la sensibilité de l'ACP. La méthode classique d'extraction au phénol-chloroforme permettait l'ACP avec la limite de détection la plus basse. Certaines combinaisons de la méthode d'extraction et du jeu d'amorces avaient des limites de détection qui n'étaient pas compatibles avec leur utilisation en tant que test de diagnostic fiable et qui réduiraient sérieusement la performance d'un programme de surveillance. Par conséquent, nous encourageons les laboratoires à sélectionner avec soin leurs protocoles de préparation des échantillons et d'ACP selon la sensibilité, le coût, la sécurité, les impératifs du calendrier et les objectifs visés.

16390. **Sharma, P., Juyal, P. D., Singla, L. D., Chachra, D. et Pawar, H., 2012.** Comparative evaluation of real time PCR assay with conventional parasitological techniques for diagnosis of *Trypanosoma evansi* in cattle and buffaloes. [Évaluation comparative d'un essai d'ACP en temps réel avec des techniques parasitologiques conventionnelles pour le diagnostic de *T. evansi* chez les bovins et chez les buffles.] *Veterinary Parasitology*, **190** (3-4): 375-382.

Department of Veterinary Parasitology, College of Veterinary Science, Guru Angad Dev Veterinary and Animal Sciences University, Ludhiana 141004, Inde. [ldsingla@rediffmail.com].

A des fins d'évaluation comparative, un essai d'ACP en temps réel a été normalisé en utilisant une amorce et une sonde TaqMan ciblant la région de l'espaceur transcrit interne 1 de l'ARNr pour *Trypanosoma evansi* et la sensibilité a été évaluée en utilisant l'ADN extrait de trypanosomes purifiés avec de la diéthyleamino éthane-cellulose et du sang entier de souris infectées par des trypanosomes. La limite de détection minimum pour l'ADN1 purifié était de

0,01 ng (environ 0,33 ADN génomique de *T. evansi*) tandis que pour le sang entier la limite de détection minimum était de 0,1 ng (environ 6,12 ADN génomique). Des échantillons de sang de souris infectées par *T. evansi* ont été prélevés à différents intervalles après l'infection et ont été analysés par des méthodes parasitologiques conventionnelles, à savoir un frottis sanguin frais, un frottis sanguin mince, un frottis sanguin épais, la couche leucocytaire et une ACP en temps réel. Nous avons trouvé que l'essai TaqMan était deux fois plus sensible que les méthodes parasitologiques conventionnelles dans le cas de l'infectiosité *in vivo* chez les souris et donnait un signal positif 36 h après l'infection alors que l'examen de la couche leucocytaire et des frottis sanguins pouvaient la détecter 60 h et 72 h respectivement après l'infection. Au total, 109 échantillons de sang (80 bovins et 29 buffles) ont été prélevés dans et autour du district de Ludhiana et analysés par des méthodes parasitologiques conventionnelles et une ACP en temps réel. La prévalence totale de *T. evansi* selon les méthodes parasitologiques conventionnelles chez les bovins et chez les buffles était de 2,75 pour cent. Le taux de prévalence était de 2,5 pour cent chez les bovins et de 3,45 pour cent chez les buffles. Selon une ACP en temps réel, la prévalence totale était de 12,84 pour cent chez les bovins et chez les buffles avec un taux de prévalence de 12,50 pour cent chez les bovins et de 13,79 pour cent chez les buffles.

(b) PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

[Voir également **35** : 16436, 16443, 16449 et 16471]

16391. Alsford, S. et Horn, D., 2012. Cell-cycle-regulated control of VSG expression site silencing by histones and histone chaperones ASF1A and CAF-1b in *Trypanosoma brucei*. [Contrôle régulé par le cycle cellulaire de la désactivation du site d'expression des VSG par les histones et les chaperones d'histone ASF1A et CAF-1b chez *T. brucei*.] *Nucleic Acids Research*, **40** (20): 10150-10160.

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

La variation antigénique chez les trypanosomes africains implique une expression monoallélique et une désactivation réversible des gènes de glycoprotéine variable de surface (VSG) trouvés près des télomères dans des sites d'expression polycistroniques (SE). Nous avons évalué l'impact sur la désactivation des SE de cinq facteurs candidats essentiels associés à la chromatine qui ont émergé d'un criblage de viabilité par interférence ARN au niveau du génome. Au moyen de cette approche, nous démontrons les rôles de deux chaperones d'histone dans la désactivation du SE de la VSG. Des anomalies de la progression de la phase S dans des cellules appauvries en histone H3 ou en l'une ou l'autre des chaperones mettent en évidence le lien entre l'assemblage de la chromatine et le contrôle de la réplication de l'ADN. L'arrêt du point de contrôle de la phase S était toutefois incomplet permettant une dérégulation du SE de la VSG spécifique à G(2)/M suite à la réduction immédiate de l'histone H3. Au contraire, la réduction immédiate du facteur 1 A contre la désactivation (ASF1A) permettait une dérégulation à tous les stades du cycle cellulaire alors qu'une réduction immédiate du facteur 1b d'assemblage de la chromatine (CAF-1b) révélait une dérégulation principalement dans la phase S et dans G(2)/M. Nos résultats appuient un rôle central de la chromatine dans le maintien de la désactivation du SE de la VSG. ASF1A et CAF-1b semblent jouer des rôles constitutifs et dépendants de la réplication de l'ADN, respectivement, dans le recyclage et l'assemblage de la chromatine. Des anomalies de ces

fonctions entraînent typiquement l'arrêt de la phase S mais les cellules défectueuses peuvent également progresser à travers le cycle cellulaire conduisant à un appauvrissement du nucléosome et à une dérépression des SE de la VSG dans les télomères.

16392. **Barry, J. D., Hall, J. P. et Plenderleith, L., 2012.** Genome hyperevolution and the success of a parasite. [Hyperévolution du génome et le succès d'un parasite.] *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1267**: 11-17.

Wellcome Trust Centre for Molecular Parasitology, Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medical, Veterinary, & Life Sciences, Université de Glasgow, Glasgow, R-U. [dave.barry@glasgow.ac.uk].

La stratégie de la variation antigénique est de présenter un phénotype de population changeant constamment qui accroît la transmission du parasite par le biais d'une dérobade au système immunitaire dans ou entre les animaux hôtes. La variation antigénique des trypanosomes a lieu par le biais d'un changement spontané parmi les membres d'une archive silencieuse de plusieurs centaines de gènes de glycoprotéine variable de surface (VSG) exprimant des antigènes. Comme pour de tels systèmes de contingence dans d'autres pathogènes, le changement semble être déclenché par le biais de séquences d'ADN intrinsèquement instables. L'archive occupe les subtélomères, un compartiment du génome qui promeut une hypermutagenèse et, par le biais des effets de la position du télomère, une expression singulière de la VSG. La variation antigénique des trypanosomes est fortement accrue par la formation de gènes mosaïques à partir de segments de pseudo-VSG, un exemple d'information génétique implicite. Une hypermutation a lieu apparemment de façon uniforme dans l'archive complète sans sélection directe sur une VSG individuelle, ce qui démontre une sélection de deuxième ordre des mécanismes sous-jacents. Une coordination de la variation antigénique et, de ce fait, une transmission se produit par la constitution de réseaux des caractéristiques des trypanosomes exprimées à différentes échelles des molécules aux populations d'hôtes.

16393. **Caljon, G., Stijlemans, B., Saerens, D., Van Den Abbeele, J., Muyldermans, S., Magez, S. et De Baetselier, P., 2012.** Affinity is an important determinant of the anti-trypanosome activity of nanobodies. [L'affinité est un facteur déterminant important de l'activité antitrypanosomienne des nanocorps.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (11): e1902.

Département de Sciences biomédicales, Unité de Protozoologie vétérinaire, Institut de Médecine Tropicale, Anvers, Belgique ; Unité de recherche en Immunologie cellulaire et moléculaire, Vrije Universiteit Brussel, Bruxelles, Belgique et Laboratoire d'Immunologie des cellules myéloïdes, VIB, Bruxelles, Belgique. [gcaljon@itg.be].

La découverte de nanocorps (Nb) dotés d'une activité toxique directe contre les trypanosomes africains est un progrès récent sur la voie d'une nouvelle stratégie contre ces parasites extracellulaires. L'activité antitrypanosomienne repose sur la perturbation du recyclage très actif de la glycoprotéine de surface spécifique à la variante (VSG) qui a lieu dans la poche flagellaire du parasite. Nous élargissons ici le groupe existant de Nb ayant un potentiel contre *Trypanosoma brucei* et nous identifions quatre catégories basées sur la spécificité de leurs épitopes. Nous avons modifié les propriétés de liaison de nanocorps

identifiés précédemment, Nb_An05 et Nb_An33, par une mutagenèse dirigée dans le paratope et nous avons trouvé que cela affecte fortement la trypanotoxicité malgré la conservation des propriétés ciblant les antigènes. Des mesures de l'affinité pour tous les Nb antitrypanosomiens identifiés révèlent une forte corrélation entre la trypanotoxicité et l'affinité (K_D), ce qui suggère qu'elle est un facteur déterminant crucial pour cette activité. Une affinité efficace maximale de 50 pour cent de 57 nM a été calculée à partir des courbes non linéaires de dose-réponse. Conformément à ces observations, des mutations humanisant Nb ne préservaient l'activité trypanotoxique que si K_D restait non affectée. La présente étude révèle que les propriétés de liaison des nanocorps doivent être compatibles avec la réalisation d'une liaison de >95 pour cent de saturation de la VSG à la surface du parasite afin d'exercer une activité antitrypanosomienne. En tant que telles, les approches fondées sur les Nb dirigés contre la cible de VSG nécessiteraient une liaison à un épitope conservé accessible avec une affinité élevée.

16394. **Costa, M. M., Silva, A. S., Paim, F. C., Franca, R., Dornelles, G. L., Thome, G. R., Serres, J. D., Schmatz, R., Spanevello, R. M., Goncalves, J. F., Schetinger, M. R., Mazzanti, C. M., Lopes, S. T. et Monteiro, S. G., 2012.** Cholinesterase as inflammatory markers in an experimental infection by *Trypanosoma evansi* in rabbits. [Les cholinestérases en tant que marqueurs inflammatoires dans une infection expérimentale à *T. evansi* chez les lapins.] *Anais da Academia Brasileira Ciencias*, **84** (4): 1105-1113.

Laboratorio de Analises Clinicas Veterinaria (LACVet), Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brésil, 97105-900.

L'objectif de la présente étude était d'évaluer le rôle des cholinestérases en tant que marqueur inflammatoire dans une infection aiguë et une infection chronique à *Trypanosoma evansi* chez des lapins infectés expérimentalement. Douze lapines adultes de Nouvelle Zélande ont été utilisées et réparties en deux groupes de six animaux chacun : un groupe témoin (lapines 1 à 6) et un groupe infecté (lapines 7 à 12). Le groupe infecté a reçu par voie intrapéritonéale 0,5 mL de sang d'un rat contenant 108 parasites par animal. Des échantillons de sang utilisés pour l'évaluation de la cholinestérase ont été prélevés le jour avant l'inoculation (jour 0), puis le 2^e, le 7^e, le 12^e, le 27^e, le 42^e, le 57^e, le 87^e, le 102^e et le 118^e jour après l'inoculation. Une activité accrue ($p < 0,05$) de butyrylcholinestérase (BChE) et d'acétylcholinestérase (AChE) a été observée dans le sang le 7^e et le 27^e jour, respectivement et aucune différence n'a été observée au niveau de l'activité de cholinestérase au cours d'autres périodes. Aucune différence significative de l'activité d'AChE ($p > 0,05$) n'a été observée dans les structures encéphaliques. Les activités accrues d'AChE et de BChE ont probablement un objectif pro-inflammatoire, essayant de réduire la concentration d'acétylcholine, un neurotransmetteur qui a des propriétés anti-inflammatoires. Par conséquent, les cholinestérases peuvent être des marqueurs inflammatoires dans une infection à *T. evansi* chez les lapins.

16395. **Da Silva, A. S., Paim, F. C., Santos, R. C., Sangoi, M. B., Moresco, R. N., Lopes, S. T., Jaques, J. A., Baldissarelli, J., Morsch, V. M. et Monteiro, S. G., 2012.** Nitric oxide level, protein oxidation and antioxidant enzymes in rats infected by *Trypanosoma evansi*. [Niveau d'oxyde nitrique, oxydation des protéines et enzymes antioxydants chez des rats infectés avec *T. evansi*.] *Experimental Parasitology*, **132** (2): 166-170.

Department of Animal Science, Universidade do Estado de Santa Catarina, Brésil.
[aleksandro_ss@yahoo.com.br].

L'objectif de la présente étude était d'évaluer le niveau d'oxyde nitrique (NO), l'oxydation des protéines et les enzymes antioxydants chez des rats infectés avec *Trypanosoma evansi* et d'établir l'association des niveaux de NO avec le degré de parasitémie. Trente-six rats mâles (Wistar) ont été répartis en deux groupes de 18 animaux chacun. Le groupe A n'était pas infecté alors que le groupe B était infecté par voie intrapéritonéale, chaque animal recevant 7.5×10^6 trypomastigotes par animal. Chaque groupe a été divisé en trois sous-groupes de six rats chacun et du sang a été prélevé au cours de différentes périodes après l'infection (p.i.) de la façon suivante : le 5^e jour (A(5) et B(5)), le 15^e jour (A(15) et B(15)) et le 30^e jour p.i. (A(30) et B(30)). Les échantillons de sang étaient prélevés par ponction cardiaque pour estimer le niveau de nitrites/nitrates (NO_x) et de produits protéiques avancés d'oxydation (AOPP) dans le sérum, ainsi que les activités de superoxyde dismutase (SOD) et de catalase (CAT) dans le sang. Le 15^e et le 30^e jour p.i., les niveaux de NO_x et d'AOPP étaient accrus dans le sérum des rats infectés. Les rongeurs infectés avec *T. evansi* présentaient un accroissement significatif des activités de SOD (le 5^e et 15^e jour p.i.) et de CAT (le 30^e jour p.i.). Sur la base du rôle physiologique de NO, nous pouvons conclure que sa concentration accrue est liée à une réaction inflammatoire contre le parasite, une fois qu'un déséquilibre de réduction-oxydation a été observé au cours de l'infection.

16396. Eze, J. I., Orajaka, L. J., Okonkwo, N. C., Ezech, I. O., Ezema, C. et Anosa, G. N., 2012. Effect of probiotic (*Saccharomyces cerevisiae*) supplementation on immune response in *Trypanosoma brucei brucei* infected rats. [Effet d'une supplémentation probiotique (*S. cerevisiae*) sur la réponse immunitaire chez des rats infectés à *T. b. brucei*.] *Experimental Parasitology*, **132** (4): 434-439.

Faculty of Veterinary Medicine, Université du Nigeria, Nsukka, Nigeria.
[jamesifeeze@yahoo.com].

L'effet immunomodulateur du probiotique (*Saccharomyces cerevisiae*) sur des rats infectés par *Trypanosoma brucei brucei* a été étudié. Trente (30) rats répartis en cinq groupes (de A à E) de six rats chacun ont été utilisés pour l'étude. Les rats des groupes A, B et C recevaient une alimentation enrichie de *S. cerevisiae* (à raison de 0,08, 0,12 et 0,16 pour cent/kg de nourriture, respectivement) pendant la durée de l'étude. Le régime alimentaire des groupes D et E n'a pas été enrichi. Tous les rats des cinq groupes ont été immunisés avec 0,3ml d'une solution de 10% d'hématies de moutons le 7^e jour avant la supplémentation et des injections de rappel ont été administrées tous les 14 jours par la suite. Le 28^e jour après la supplémentation, les rats des groupes A à D ont été infectés avec 1×10^6 de *T. brucei brucei* par voie intrapéritonéale. La supplémentation a résulté en des accroissements du niveau des anticorps aux hématies de mouton qui diminuait ensuite suite à l'infection à *T. brucei brucei* mais qui restait plus élevé que le niveau avant la supplémentation. A la fin de l'étude (c'est-à-dire le 49^e jour après la supplémentation), les groupes ayant reçu une supplémentation présentaient des niveaux d'anticorps significativement ($p < 0,05$) plus élevés que les animaux témoins infectés ou non infectés. La leucocytémie totale et la formule leucocytaire suivaient un modèle similaire avec un accroissement initial après la supplémentation suivi par des réductions après une infection avec *T. brucei brucei*. La supplémentation résultait également en un déclin de la parasitémie avec une différence significative le 42^e jour après l'infection.

entre les groupes recevant une supplémentation et les groupes témoins n'en recevant pas. Les résultats indiquent que des probiotiques peuvent être utilisés pour améliorer l'effet immunosuppresseur des infections à *T. brucei brucei*.

16397. **Frevert, U., Movila, A., Nikolskaia, O. V., Raper, J., Mackey, Z. B., Abdulla, M., McKerrow, J. et Grab, D. J., 2012.** Early invasion of brain parenchyma by African trypanosomes. [Invasion précoce du parenchyme du cerveau par des trypanosomes africains.] *PLoS One*, **7** (8): e43913.

Division of Medical Parasitology, Department of Microbiology, New York University School of Medicine, New York, New York, E-U. [dgrab1@jhmi.edu].

La trypanosomose humaine africaine ou maladie du sommeil est une maladie parasitaire transmise par un vecteur qui a un impact majeur sur la santé et le bien-être des humains dans les pays d'Afrique subsaharienne. Sur la base de données provenant principalement de modèles animaux, on pense actuellement que la pénétration des trypanosomes dans le cerveau se produit par une infection initiale de plexus choroïde et des organes circumventriculaires, suivie quelques jours ou quelques semaines plus tard par une entrée dans le parenchyme du cerveau. Toutefois, les formes sanguines de *Trypanosoma brucei* traversent rapidement les cellules endothéliales microvasculaires du cerveau humain *in vitro* et semblent capables de pénétrer dans le cerveau murin sans infliger de lésions cérébrales. Au moyen d'un modèle murin et d'une imagerie cérébrale en direct, nous montrons que les formes sanguines de *T. b. brucei* et de *T. b. rhodesiense* pénètrent le parenchyme du cerveau au bout de quelques heures avant qu'un niveau significatif d'inflammation microvasculaire soit décelable. Les formes sanguines extravasculaires étaient viables comme l'indiquaient la motilité et la division cellulaire et restaient décelables pendant au moins 3 jours après l'infection, ce qui suggère le potentiel d'une survie du parasite dans le parenchyme du cerveau. Une inflammation vasculaire, telle que reflétée par le recrutement de leucocytes et leur émigration des microvaisseaux corticaux, ne devenait apparente qu'avec une parasitémie croissante à des stades ultérieurs de l'infection mais n'était pas associée à des symptômes neurologiques. Les trypanosomes extravasculaires étaient surtout associés à des veinules post-capillaires, ce qui suggère qu'une infection précoce du cerveau se produit par le passage du parasite à travers la barrière hémato-méningée neuroimmunologique. Par conséquent, les trypanosomes peuvent envahir le parenchyme du cerveau murin au cours des stades précoces de la maladie avant qu'une méningoencéphalite soit pleinement établie. Il reste à démontrer si des trypanosomes individuels peuvent agir seuls ou nécessitent l'interaction d'un quorum de parasites. La signification de ces conclusions pour l'évolution de la maladie peut maintenant être soumise à un test.

16398. **Kateete, D., Alezuyo, C., Nanteza, A., Asimwe, C. et Lubega, G., 2012.** *In vitro* trypanocidal activity of antibodies to bacterially expressed *Trypanosoma brucei* tubulin. [Activité trypanocide *in vitro* des anticorps à la tubuline de *T. brucei* exprimée par des bactéries.] *Iranian Journal of Parasitology*, **7** (3): 54-63.

School of Biomedical Sciences, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Ouganda et College of Veterinary Medicine, Animal Resources & Biosecurity, Université de Makerere, Kampala, Ouganda.

Il n'existe que quatre médicaments pour traiter la trypanosomose africaine, une maladie dévastatrice en Afrique subsaharienne. Étant donné la lente découverte de meilleurs médicaments, une vaccination est considérée être la meilleure méthode de lutte. Nous avons montré auparavant que des anticorps à la tubuline endogène de *Trypanosoma brucei brucei* inhibent la croissance des trypanosomes dans un milieu de culture. Dans la présente étude, nous avons eu pour objectif de déterminer l'effet des anticorps à une tubuline de trypanosome exprimée par des bactéries sur la croissance de *T. brucei brucei*. Les gènes alpha et bêta de la tubuline de *T. brucei brucei* ont été exprimés individuellement dans *Escherichia coli* sous l'action du promoteur du tryptophane. Les anticorps monoclonaux à la tubuline réagissaient spécifiquement avec les tubulines exprimées sans réaction croisée avec la tubuline opposée. Des lapins ont été immunisés avec 450µg chacun de la tubuline recombinante concentrée et la production d'anticorps a été évaluée par le test ELISA et un transfert de type western. L'effet des anticorps polyclonaux sur la croissance des trypanosomes a été déterminé par la culture de formes sanguines de *T. brucei brucei* dans 25 pour cent d'antisérums maximum. Les dilutions faibles d'antisérums (25 pour cent) provenant de lapins immunisés inhibaient la croissance des trypanosomes. Les antisérums les plus cytotoxiques provenaient d'un lapin immunisé avec un mélange de tubulines alpha et bêta. Toutefois, le résultat n'a pas été reproduit dans d'autres lapins et il n'y avait pas d'effet apparent sur la croissance à des dilutions plus élevées d'antisérums. Nous concluons que les anticorps à de la tubuline exprimée par des bactéries ne sont pas efficaces pour éliminer les formes sanguines de trypanosomes cultivées.

16399. Okwor, I., Onyilagha, C., Kuriakose, S., Mou, Z., Jia, P. et Uzonna, J. E., 2012. Regulatory T cells enhance susceptibility to experimental *Trypanosoma congolense* infection independent of mouse genetic background. [Les lymphocytes T régulateurs accroissent la sensibilité à une infection expérimentale à *T. congolense* quel que soit le contexte génétique des souris.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6 (7): e1761.

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Université de Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada. [uzonna@cc.umanitoba.ca].

Les souris BALB/c sont très sensibles à une infection expérimentale à *Trypanosoma congolense* alors que les souris C57BL/6 y sont relativement résistantes. Bien qu'il ait été démontré que les lymphocytes T régulateurs (Tregs) régulent la pathogenèse d'une infection expérimentale à *T. congolense*, leur rôle exact reste un sujet de controverse. Nous avons souhaité déterminer si les Tregs contribuent à des résultats phénotypiques distincts chez les souris BALB/c et les souris C57BL/6 et, si cela est le cas, comment elles fonctionnent en ce qui concerne le contrôle de la parasitémie et la production de cytokines proinflammatoires exacerbant la maladie. Des souris BALB/c et C57BL/6 ont été infectées par voie intrapéritonéale (i.p) avec 10^3 du clone TC13 de *T. congolense* et la cinétique de l'expansion des Tregs ainsi que les profils intracellulaires de la cytokine dans la rate et le foie ont fait l'objet d'un suivi direct *ex vivo* par cytométrie de flux. Dans certaines expériences, des souris ont été injectées avec des anticorps monoclonaux à CD₂₅ avant ou après une infection à *T. congolense* ou par voie intraveineuse avec des lymphocytes T CD₂₅⁺ fortement enrichis avant une infection à *T. congolense* et les niveaux inflammatoires de cytokine/chimiokine ainsi que la survie ont fait l'objet d'un suivi. Contrairement à un accroissement transitoire et non significatif des pourcentages et du nombre absolu de lymphocytes T (Tregs) CD₄⁺CD₂₅⁺Foxp₃⁺ dans la rate et le foie des souris C57BL/6, un accroissement significatif du pourcentage et du nombre absolu de Tregs a été observé dans la rate des souris BALB/c infectées. L'ablation ou l'accroissement du nombre de cellules CD₂₅⁺ chez les souris

C57BL/6 relativement résistantes par un traitement avec des anticorps monoclonaux à CD₂₅ ou par un transfert intraveineux de lymphocytes T CD₂₅⁺, respectivement, améliore ou exacerbe la parasitémie et la production de cytokines proinflammatoires. Collectivement, nos résultats indiquent que les lymphocytes T régulateurs contribuent à la sensibilité dans une trypanosomose murine expérimentale à la fois chez les souris BALB/c très sensibles et les souris C57BL/6 relativement résistantes.

16400. **Povelones, M. L., Gluenz, E., Dembek, M., Gull, K. et Rudenko, G., 2012.** Histone H1 plays a role in heterochromatin formation and VSG expression site silencing in *Trypanosoma brucei*. [L'histone H1 joue un rôle dans la formation d'hétérochromatine et la désactivation du site d'expression de la VSG chez *T. brucei*.] *PLoS Pathogens*, **8** (11): e1003010.

Division of Cell and Molecular Biology, Imperial College London, South Kensington, Londres, R-U. [gloria.rudenko@imperial.ac.uk].

Le parasite causant la maladie du sommeil africaine, *Trypanosoma brucei*, échappe au système immunitaire de l'hôte grâce à la variation antigénique de son revêtement en glycoprotéine variable de surface (VSG). Bien que le génome de *T. brucei* contienne environ 1 500 VSG, une VSG seulement est exprimée à un moment donné à partir d'un des 15 sites environ d'expression subtelomériques des VSG (SE). Pour que la variation antigénique fonctionne, il faut non seulement que le vaste répertoire de VSG reste désactivé dans un génome qui est principalement transcrit de façon constitutive mais aussi que la fréquence du changement de VSG soit strictement contrôlée. Il est devenu clair récemment que la chromatine joue un rôle clé dans la désactivation des SE inactifs, assurant de ce fait l'expression monoallélique de la VSG. Nous avons examiné le rôle de l'histone H1 dans l'organisation de la chromatine et dans la régulation des SE chez *T. brucei*. Les protéines d'histone H1 de *T. brucei* ont une structure différente du domaine par rapport aux protéines H1 chez les eucaryotes supérieurs. Toutefois, nous montrons qu'elles jouent un rôle clé dans le maintien d'une structure de chromatine d'un ordre supérieur dans la forme sanguine de *T. brucei* telle que visualisée par microscopie électronique. En outre, un appauvrissement en histone H1 résulte en ce que la chromatine devient généralement plus accessible aux endonucléases dans la forme sanguine mais pas dans la forme procyclique de *T. brucei*. L'effet sur la chromatine suite à une réduction immédiate de H1 dans la forme sanguine de *T. brucei* est particulièrement évidente dans les promoteurs de SE désactivés du point de vue de la transcription, conduisant à une dérégulation de 6 à 10 fois de ces promoteurs. L'histone H1 de *T. brucei* semble, par conséquent, être importante pour le maintien de la chromatine réprimée dans la forme sanguine de *T. brucei*. En particulier, H1 joue un rôle dans la régulation à la baisse des SE désactivés, ce qui suggère que la chromatine médiée par H1 fonctionne dans la variation antigénique chez *T. brucei*.

16401. **Stijlemans, B., Vankrunkelsven, A., Brys, L., Raes, G., Magez, S. et De Baetselier, P., 2010.** Scrutinizing the mechanisms underlying the induction of anaemia of inflammation through GPI-mediated modulation of macrophage activation in a model of African trypanosomiasis. [Examiner soigneusement les mécanismes sous-jacents à l'induction d'une anémie d'inflammation par le biais de la modulation médiée par GPI de l'activation des macrophages dans un modèle de trypanosomose africaine.] *Microbes & Infection*, **12** (5): 389-399.

Département d'Interactions moléculaires et cellulaires, VIB, 1050 Bruxelles, Belgique. [bstijlem@vub.ac.be].

Dans la trypanosomose animale, la gravité de l'infection est reflétée par le degré d'anémie qui ressemble à une anémie d'inflammation, impliquant une homéostasie de fer modifiée conduisant à une accumulation du fer dans le système réticuloendothélial. Les cellules myéloïdes (cellules M) ont été impliquées dans l'induction et le maintien de ce type d'anémie et une modulation des cellules M par le biais de la principale ancre du glycosylphosphatidylinositol (GPI) tiré du trypanosome pourrait atténuer à la fois l'anémie et la sensibilité aux trypanosomes chez des souris infectées avec *Trypanosoma brucei*. Dans la présente étude, un traitement basé sur le GPI, permettant une comparaison directe entre la trypanotolérance et la sensibilité aux trypanosomes chez des souris C57Bl/6 infectées avec *T. brucei*, a été adopté en outre pour examiner soigneusement les mécanismes/voies sous-jacents à une anémie suscitée par les trypanosomes. Par conséquent, les observations suivantes pouvant être étroitement liées ont été faites chez des souris infectées avec *T. brucei* et recevant un traitement basé sur le GPI : (i) une production réduite de cytokine inflammatoire et une production accrue d'IL-10 associée à l'atténuation de l'anémie et la restauration des niveaux de fer dans le sang ; (ii) un changement de l'expression accrue dans le foie du stockage du fer vers des gènes d'exportation du fer ; et (iii) une érythropoïèse accrue dans la moelle osseuse et dans les sites extramédullaires (rate) reflétant probablement une homéostasie et une disponibilité du fer normalisée. Collectivement, nos résultats démontrent que la reprogrammation des macrophages sur la voie d'un état anti-inflammatoire atténue l'anémie d'inflammation en normalisant l'homéostasie du fer et en restaurant l'érythropoïèse.

16402. **Wolburg, H., Mogk, S., Acker, S., Frey, C., Meinert, M., Schonfeld, C., Lazarus, M., Urade, Y., Kubata, B. K. et Duszenko, M., 2012.** Late stage infection in sleeping sickness. [Stade avancé de l'infection dans la maladie du sommeil.] *PLoS One*, **7** (3): e34304.

Institute of Pathology and Neuropathology, Université de Tubingen, Tubingen, Allemagne. [michael.duszenko@uni-tuebingen.de].

A la fin du XIXe siècle, les trypanosomes ont identifiés en tant qu'agent étiologique de la maladie du sommeil et leur présence dans le liquide céphalorachidien des patients au stade avancé de la maladie du sommeil a été décrite. Toutefois, aucune preuve définitive de la façon dont les parasites atteignent le cerveau n'a été présentée jusqu'à présent. En analysant des micrographies électroniques préparées à partir de cerveaux de rongeurs plus de 20 jours après l'infection, nous présentons ici des preuves concluantes que les parasites pénètrent d'abord dans le cerveau par le plexus choroïde, à partir duquel ils pénètrent la couche de cellules épithéliales pour atteindre le système ventriculaire. Inversement, aucun trypanosome n'a été observé dans le parenchyme à l'extérieur des vaisseaux sanguins. Nous montrons également que l'infection du cerveau dépend de la formation de trypanosomes longs et minces et que le liquide céphalorachidien ainsi que le stroma du plexus choroïde est un environnement hostile à la survie des trypanosomes qui pénètrent dans l'espace de la pie-mère, y compris l'espace de Virchow-Robin, par l'espace sous-arachnoïdien pour échapper à une dégradation. Nos données suggèrent que les trypanosomes n'ont pas l'intention de coloniser le cerveau mais résident près de la *glia limitans* ou dans celle-ci, à partir de laquelle ils peuvent repeupler les vaisseaux sanguins et perturber les cycles de sommeil-veille.

(c) CHIMIOTHÉRAPIE

[Voir également **35** : 16439, 16472, 16483, 16486, 16493]

16403. **Abdelmohsen, U. R., Szesny, M., Othman, E. M., Schirmeister, T., Grond, S., Stopper, H. et Hentschel, U., 2012.** Antioxidant and anti-protease activities of diazepinomicin from the sponge-associated *Micromonospora* strain RV115. [Activités antioxydantes et antiprotéase de la diazepinomicine provenant de la souche RV115 de *Micromonospora* associée à l'éponge.] *Marine Drugs*, **10** (10): 2208-2221.

Julius-von-Sachs-Institute for Biological Sciences, Université de Wurzburg, Julius-von-Sachs-Platz 3, Wurzburg 97082, Allemagne. [ute.hentschel@uni-wuerzburg.de].

La diazepinomicine est un alcaloïde dibenzodiazépine doté d'une structure exceptionnelle parmi les métabolites microbiens qui ont été découverts jusqu'à présent. La diazepinomicine a été isolée à partir de la souche RV115 de *Micromonospora* sp. associée à l'éponge marine et a été identifiée par analyse spectroscopique et par comparaison avec les données dans la documentation scientifique. En plus de son potentiel antitumoral à spectre large préclinique intéressant, nous signalons ici de nouvelles activités antioxydantes et antiprotéase pour ce composé. Au moyen de l'essai FRAP, un fort potentiel antioxydant de la diazepinomicine a été démontré. En outre, la diazepinomicine présentait une capacité antioxydante et protectrice contre les dégâts génomiques induits par le peroxyde d'hydrogène, une espèce réactive de l'oxygène, dans les reins des humains (HK-2) et dans les lignées cellulaires des promyélocytes (HL-60) humains. En outre, la diazepinomicine inhibait les protéases rhodésaine et cathepsine L avec une CI_{50} de 70 à 90 μ M. Elle présentait également une activité antiparasitaire contre les formes trypomastigotes de *Trypanosoma brucei* avec une CI_{50} de 13,5 μ M. Ces résultats ont montré des activités antioxydantes et antiprotéase sans précédent de la diazepinomicine, mettant en évidence son potentiel en tant que candidat-médicament futur.

16404. **Abdel-Salam, O. M., Khadrawy, Y. A., Mohammed, N. A. et Youness, E. R., 2012.** The effect of gabapentin on oxidative stress in a model of toxic demyelination in rat brain. [L'effet de la gabapentine sur le stress oxydatif dans un modèle de démyélinisation toxique dans le cerveau de rats.] *Journal of Basic & Clinical Physiology & Pharmacology*, **23** (2): 61-68.

Department of Toxicology and Narcotics, National Research Centre, Dokki, Le Caire, Égypte. [omasalam@hotmail.com].

16405. **Adeyemi, O. S. et Sulaiman, F. A., 2012.** Biochemical and morphological changes in *Trypanosoma brucei brucei*-infected rats treated with homidium chloride and diminazene aceturate. [Modifications biochimiques et morphologiques chez des rats infectés avec *T. b. brucei* traités avec du chlorure d'homidium et de l'acéturate de diminazène.] *Journal of Basic & Clinical Physiology & Pharmacology*, **23**(4): 179-183. **Publication électronique avant l'impression le 12 octobre.**

Université d'Ilorin, Department of Biochemistry, PMB 1515, Ilorin, Nigeria. [adeyemiy@run.edu.ng].

La chimiothérapie, qui est l'une des principales méthodes de lutte contre les infections trypanosomiennes, doit faire face à plusieurs défis, y compris une toxicité indésirable et une efficacité limitée. Ces facteurs, entre autres, soulignent les efforts de recherche visant à trouver des agents thérapeutiques plus sûrs et plus efficaces pour la trypanosomose. Le chlorure d'homidium et l'acéturate de diminazène sont des produits homologués pour le traitement de la trypanosomose animale. La présente étude a examiné et comparé les effets des deux trypanocides sur la pathologie des tissus et sur certains indices biochimiques chez des rats au cours d'une infection expérimentale avec *Trypanosoma*. Les données ont révélé que les niveaux d'alkaline phosphatase, d'alanine transaminase et d'aspartate transaminase chez les animaux infectés positifs étaient significativement ($p < 0,05$) élevés par rapport à ceux des animaux témoins non infectés mais ne présentaient aucune différence significative lorsqu'on les comparait aux groupes de traitement avec un trypanocide. Les présentations histopathologiques dans les groupes infectés et dans les groupes traités démontrent les altérations cellulaires antagoniques associées à une infection avec *Trypanosoma brucei brucei*. Les altérations des paramètres biochimiques et morphologiques observées dans les groupes infectés et dans les groupes traités suggèrent les faiblesses des trypanocides étudiés à atténuer la pathologie associée à une infection avec *Trypanosoma brucei brucei*. Nous présentons des preuves qui appuient davantage le besoin urgent de développer des trypanocides plus sûrs et plus efficaces.

16406. **Al-Musayeib, N. M., Mothana, R. A., Al-Massarani, S., Matheeußen, A., Cos, P. et Maes, L., 2012.** Study of the *in vitro* antiplasmodial, antileishmanial and antitrypanosomal activities of medicinal plants from Saudi Arabia. [Étude des activités antiplasmodiales, antileishmaniales et antitrypanosomiennes de plantes médicinales d'Arabie saoudite.] *Molecules*, **17** (10): 11379-11390.

Department of Pharmacognosy, College of Pharmacy, Université du Roi-Saud, P.O. Box 2457, Riyadh 11451, Arabie saoudite. [nalmusayeib@ksu.edu.sa].

La présente étude a examiné l'activité antiprotozoaire *in vitro* de seize plantes médicinales sélectionnées. Le matériel végétal a été extrait avec du méthanol et criblé *in vitro* contre les schizontes érythrocytaires de *Plasmodium falciparum*, les amastigotes intracellulaires de *Leishmania infantum* et de *Trypanosoma cruzi* et les trypomastigotes libres de *T. brucei*. L'activité cytotoxique a été déterminée contre des cellules MRC-5 pour évaluer la sélectivité. Le critère de l'activité était une $CI_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$ ($< 5 \mu\text{g/mL}$ pour *T. brucei*) et un indice de sélectivité ≥ 4 . Une activité antiplasmodiale a été trouvée dans les extraits de *Prosopis juliflora* et de *Punica granatum*. Une activité antileishmaniale contre *L. infantum* a été démontrée dans *Caralluma sinaica* et dans *Periploca aphylla*. Les amastigotes de *T. cruzi* étaient affectés par l'extrait dans du méthanol d'*Albizia lebbeck pericar*, de *Caralluma sinaica*, de *Periploca aphylla* et de *Prosopis juliflora*. Une activité contre *T. brucei* a été obtenue dans *Prosopis juliflora*. Une cytotoxicité (CI_{50} pour MRC-5 $< 10 \mu\text{g/mL}$) et, par conséquent, des activités non spécifiques ont été observées pour *Conocarpus lancifolius*.

16407. **Baker, N., Glover, L., Munday, J. C., Aguinaga Andres, D., Barrett, M. P., de Koning, H. P. et Horn, D., 2012.** Aquaglyceroporin 2 controls susceptibility to melarsoprol and pentamidine in African trypanosomes. [L'aquaglycéroporine 2 contrôle la sensibilité au mélarsoprol et à la pentamidine chez les trypanosomes africains.] *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **109** (27): 10996-11001.

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

Les trypanosomes africains causent la maladie du sommeil chez les humains, une maladie qui est normalement létale sans chimiothérapie. Malheureusement, une chimiorésistance est fréquente et les trypanosomes résistant au mélarsoprol présentent souvent une résistance croisée à la pentamidine. Bien qu'une résistance croisée au mélarsoprol/à la pentamidine (MPXR) ait suscité un intérêt intense depuis plusieurs décennies, notre compréhension des mécanismes sous-jacents reste incomplète. Récemment, un locus codant deux aquaglycéroporines étroitement apparentées, AQP2 et AQP3, a été lié à une MPXR dans un criblage de perte de fonction à haut débit. Nous montrons ici qu'AQP2 a un « filtre de sélectivité » non conventionnel. Une réduction immédiate du gène spécifique à AQP2 génèrait des trypanosomes à MPXR mais n'affectait pas la résistance à un produit arsenical lipophile, tandis qu'une AQP2 recombinante inversait la MPXR dans les cellules dépourvues d'AQP2 et d'AQP3 endogènes. Il a également été démontré qu'AQP2 était perturbée dans une souche de MPXR sélectionnée au laboratoire. A la fois AQP2 et AQP3 gagnaient accès à la membrane plasmique de surface dans les trypanosomes au stade procyclique mais, remarquablement, AQP2 était restreinte spécifiquement à la poche flagellaire au stade sanguin. Nous concluons que l'aquaglycéroporine non conventionnelle, AQP2, rend les cellules sensibles à la fois au mélarsoprol et à la pentamidine et que la perte de fonction d'AQP2 pourrait expliquer les cas de MPXR innée et acquise.

16408. Chianese, G., Fattorusso, E., Scala, F., Teta, R., Calcinai, B., Bavestrello, G., Dien, H. A., Kaiser, M., Tasdemir, D. et Taglialatela-Scafati, O., 2012. Manadoperoxides, a new class of potent antitrypanosomal agents of marine origin. [Les manadopéroxydes, une nouvelle catégorie d'agents antitrypanosomiens puissants d'origine marine.] *Organic & Biomolecular Chemistry*, **10** (35): 7197-7207.

Dipartimento di Chimica delle Sostanze Naturali, Università di Napoli Federico II, Naples, Italie.

Un examen chimique de l'éponge marine *Plakortis* cfr. *lita* a fourni une banque de polykétides endopéroxykétales, de manadopéroxydes B-K (3 à 5 et 7 à 13) et d'esters peroxyplakoriques B₃ (6) et C (14). Huit de ces métabolites sont de nouveaux composés et certains contiennent un anneau sans précédent de type THF portant de la chlorure dans la chaîne latérale. La banque de dérivés d'endopéroxyde a été évaluée pour une activité *in vitro* contre *Trypanosoma brucei rhodesiense* et *Leishmania donovani*. Certains composés, tels que le manadopéroxyde B, présentait une activité trypanocide ultrapuissante (CI₅₀ = 3 ng mL⁻¹) sans cytotoxicité. Un examen approfondi des données sur l'activité antitrypanosomienne et une comparaison avec les données disponibles dans la documentation scientifique pour les dérivés du dioxane apparentés nous ont permis d'établir une série de rapports structure-activité. Il est intéressant de noter que des modifications mineures de la structure, comme un changement de position du groupe de méthyle autour de l'anneau de dioxane, peut affecter l'activité antitrypanosomienne de façon spectaculaire. Cette information peut être précieuse pour guider la conception d'agents antitrypanosomiens optimisés, basés sur l'échafaudage du dioxane.

16409. Clark, R. L., Clements, C. J., Barrett, M. P., Mackay, S. P., Rathnam, R. P.,

Owusu-Dapaah, G., Spencer, J. et Huggan, J. K., 2012. Identification and development of the 1,4-benzodiazepin-2-one and quinazoline-2,4-dione scaffolds as submicromolar inhibitors of HAT. [Identification et développement d'échafaudages de 1,4-benzodiazépine-2-one et de quinazoline-2,4-dione en tant qu'inhibiteurs submicromolaires de la THA.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **20** (20): 6019-6033.

Strathclyde Institute for Pharmacy and Biomedical Sciences, Université de Strathclyde, 161 Cathedral Street, Glasgow G4 0RE, R-U. [j.huggan@strath.ac.uk].

Une banque de 1,4-benzodiazépines a été synthétisée et leur activité contre *Trypanosoma brucei*, un parasite causant la trypanosomose humaine africaine (THA), a été évaluée. Le plus puissant de ces dérivés a une valeur CMI de 0,97 μ M. Nous rapportons ici la conception, la synthèse et l'évaluation biologique des composés susmentionnés.

16410. De Rycker, M., O'Neill, S., Joshi, D., Campbell, L., Gray, D. W. et Fairlamb, A. H., 2012. A static-cidal assay for *Trypanosoma brucei* to aid hit prioritisation for progression into drug discovery programmes. [Un essai sur des composés cytostatiques et cytocides pour *T. brucei* visant à faciliter l'établissement des priorités en ce qui concerne les touches pour la progression vers des programmes de découverte de médicaments.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (11): e1932.

Drug Discovery Unit, Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, Université de Dundee, Dundee, R-U. [M.DeRycker@dundee.ac.uk].

La trypanosomose humaine africaine est une maladie transmise par un vecteur en Afrique subsaharienne qui cause une morbidité et une mortalité significatives. Les traitements actuels ont de nombreux inconvénients et il existe un besoin urgent de nouveaux médicaments de meilleure qualité. Idéalement, les nouveaux traitements de ce type devraient être des agents cytocides à action rapide qui guérissent les patients suite à l'administration du nombre de doses le plus faible possible. Souvent les essais de criblage utilisés pour les campagnes de découverte de touches ne distinguent pas les composés cytocides des composés cytostatiques et des expériences de suivi approfondies ultérieures sont nécessaires. De telles études n'ont généralement pas le débit nécessaire pour tester le grand nombre de touches produites dans un criblage primaire à haut débit. Nous présentons ici un essai sur 384 cupules qui est compatible avec un criblage à haut débit et qui fournit une indication initiale de la nature cytocide d'un composé. L'essai génère des courbes de croissance avec dix concentrations de composés en évaluant le nombre de trypanosomes 4, 24 et 48 heures après l'ajout du composé. Une réduction du nombre de trypanosomes au cours du temps est utilisée comme marqueur d'une activité cytocide. La concentration la plus faible à laquelle une élimination des cellules est observée est une mesure quantitative de l'activité cytocide du composé. Nous montrons que l'essai peut identifier des composés qui ont une activité trypanostatique plutôt qu'une activité trypanocide et, ce qui est important, que les résultats d'essais primaires à haut débit peuvent surestimer significativement la puissance des composés. Cela est dû à une inhibition de croissance biphasique, qui reste cachée à des densités cellulaires faibles et qui est révélée dans notre essai sur des composés cytostatiques-cytocides. L'essai présenté ici fournit un outil important pour effectuer le suivi des touches provenant de campagnes de criblage à haut débit et évite de faire progresser des composés qui ont des perspectives médiocres à cause d'une absence d'activité cytocide ou d'une puissance surestimée.

16411. **Endeshaw, M., Zhu, X., He, S., Pandharkar, T., Cason, E., Mahasenan, K. V., Agarwal, H., Li, C., Munde, M., Wilson, W. D., Bahar, M., Doskotch, R. W., Kinghorn, A. D., Kaiser, M., Brun, R., Drew, M. E. et Werbovetz, K. A., 2012.** 8,8-dialkyldihydroberberines with potent antiprotozoal activity. [8,8-dialkyldihydroberbérines avec une activité antiprotozoaire puissante.] *Journal of Natural Products*. **Publication électronique avant l'impression le 20 novembre.**

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

Des 8,8-dialkyldihydroberbérines (8,8-DDB) semi synthétiques s'avéraient posséder une puissance nanomolaire moyenne à faible contre les parasites *Plasmodium falciparum* au stade sanguin, les amastigotes intracellulaires de *Leishmania donovani* et les formes sanguines de *Trypanosoma brucei brucei*. Par exemple, le 8,8-diethyldihydroberbérine chlorure présentait des valeurs de CI_{50} *in vitro* de 77, 100 et 5,3 nM contre ces trois parasites, respectivement. Deux 8,8-dialkylcanadines, obtenues par réduction des 8,8-DDB correspondantes, étaient beaucoup moins puissantes contre ces parasites *in vitro*. Alors que le produit naturel, la berbérine, est un liant faible de l'ADN, les 8,8-DDB ne présentaient aucune affinité pour l'ADN, tel que cela était évalué par les changements de la température de fusion de l'ADN poly(dA.dT). Les 8,8-DDB sélectionnées présentaient une efficacité dans des modèles murins de leishmaniose viscérale et de trypanosomose africaine, un 8,8-dimethyldihydroberbérine chlorure réduisant la parasitémie dans le foie de 46 pour cent chez des souris BALB/c infectées avec *L. donovani* lorsqu'il était administré à une dose intrapéritonéale de 10 mg/kg/jour pendant cinq jours. Les 8,8-DDB peuvent, par conséquent, servir de têtes de série pour découvrir de nouveaux candidats-médicaments antipaludiques, antileishmaniens et antitrypanosomiens.

16412. **Generaux, C. N., Ainslie, G. R., Bridges, A. S., Ismail, M. A., Boykin, D. W., Tidwell, R. R., Thakker, D. R. et Paine, M. F., 2012.** Compartmental and enzyme kinetic modelling to elucidate the biotransformation pathway of a centrally-acting antitrypanosomal prodrug. [Modélisation compartimentale et cinétique des enzymes pour élucider la voie de biotransformation d'un promédicament antitrypanosomien agissant de façon centrale.] *Drug Metabolism & Disposition*. **Publication électronique avant l'impression le 6 décembre.**

Université de Caroline du Nord à Chapel Hill, Caroline du Nord, E-U.
[mpaine@unc.edu].

16413. **Hall, B. S., Meredith, E. L. et Wilkinson, S. R., 2012.** Targeting the substrate preference of a type I nitroreductase to develop antil quinone-based prodrugs. [Cibler la préférence pour le substrat d'une nitroréductase de type I pour développer des promédicaments basés sur l'antil quinone.] *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, **56** (11): 5821-5830.

Queen Mary Pre-Clinical Drug Discovery Group, School of Biological & Chemical Sciences, Queen Mary University of London, Londres, R-U.

16414. **Harrington, J. M., Scelsi, C., Hartel, A., Jones, N. G., Engstler, M., Capewell, P.,**

MacLeod, A. et Hajduk, S., 2012. Novel African trypanocidal agents: membrane rigidifying peptides. [Nouveaux agents trypanocides africains : des peptides rigidifiant la membrane.] *PLoS One*, 7 (9): e44384.

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Université de Georgie, Athens, Georgia, E-U. [shajduk@bmb.uga.edu].

16415. **Kao, L. P., Ovchinnikov, D. et Wolvetang, E., 2012.** The effect of ethidium bromide and chloramphenicol on mitochondrial biogenesis in primary human fibroblasts. [L'effet du bromure d'éthidium et du chloramphénicol sur la biogenèse mitochondriale dans des fibroblastes humains primaires.] *Toxicology & Applied Pharmacology*, **261** (1): 42-49.

Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, Université de Queensland, Brisbane, QLD, Australie. [e.wolvetang@uq.edu.au].

16416. **Lama, R., Sandhu, R., Zhong, B., Li, B. et Su, B., 2012.** Identification of selective tubulin inhibitors as potential anti-trypanosomal agents. [Identification d'inhibiteurs sélectifs de la tubuline en tant qu'agents antitrypanosomiens potentiels.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **22** (17): 5508-5516.

Department of Chemistry, College of Sciences and Health Professions, Université de l'État de Cleveland, 2121 Euclid Ave., Cleveland, OH 44115, E-U. [b.su@csuohio.edu].

La puissance d'une série d'inhibiteurs de la tubuline à base de sulfonamide contre la croissance de *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*), ainsi que contre des cellules cancéreuses et des fibroblastes primaires humains, a été évaluée afin de déterminer si des composés qui inhibent sélectivement la prolifération du parasite pouvaient être identifiés. Plusieurs composés présentaient une sélectivité excellente contre la croissance de *T. brucei* et ont le potentiel d'être utilisés pour le traitement de la trypanosomose humaine africaine. Un modèle d'homologie de la protéine tubuline de *T. brucei* a été construit sur la base de la structure cristalline de la tubuline bovine. Le domaine liant la colchicine, qui est également le site de liaison des inhibiteurs de la tubuline à base de sulfonamide testés, présentait des différences claires entre les structures de la tubuline et expliquait sans doute la sélectivité des composés.

16417. **Lavrado, J., Mackey, Z., Hansell, E., McKerrow, J. H., Paulo, A. et Moreira, R., 2012.** Antitrypanosomal and cysteine protease inhibitory activities of alkyldiamine cryptolepine derivatives. [Activités antitrypanosomiennes et inhibitrices de la cystéine protéase de dérivés d'alkyldiamine cryptolépine.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **22** (19): 6256-6260.

iMed-UL, Faculty of Pharmacy, Université de Lisbonne, Av. Prof. Gama Pinto, 1649-003 Lisbonne, Portugal. [rmoreira@ff.ul.pt].

Des dérivés de la cryptolépine contenant des chaînes latérales d'alkyldiamine, avec une activité inhibitrice puissante contre *Trypanosoma brucei brucei* sont signalés. Les composés 2 présentaient une meilleure activité et sélectivité pour *T. b. brucei* que le composé tête de série.

Le composé le plus sélectif, 2k, présente un indice de sélectivité de 6 200 et une CI_{50} de 10nM contre le parasite. Ces dérivés sont également des inhibiteurs puissants de la protéase de cystéine, la cruzaïne, de type papaïne du trypanosome, ce qui pourrait expliquer au moins en partie leur activité antitrypanosomienne. Dans l'ensemble, ces composés présentant une bonne activité et sélectivité fournissent un point de départ encourageant pour la conception rationnelle de nouveaux agents antitrypanosomiens efficaces.

16418. **Lizzi, F., Veronesi, G., Belluti, F., Bergamini, C., Lopez-Sanchez, A., Kaiser, M., Brun, R., Krauth-Siegel, R. L., Hall, D. G., Rivas, L. et Bolognesi, M. L., 2012.** Conjugation of quinones with natural polyamines: toward an expanded antitrypanosomatid profile. [Conjugaison des quinones avec des polyamines naturelles : sur la voie d'un profil antitrypanosomatidé élargi.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **55** (23): 10490-10500.

Department of Pharmacy and Biotechnologies, Université de Bologne, Via Belmeloro 6, 40126 Bologne, Italie. [marialaura.bolognesi@unibo.it].

Une banque combinatoire de conjugués de quinone-polyamine conçue pour optimiser le profil antitrypanosomatidé des composés de touche 1 et 2 a été préparée au moyen d'une approche de phase solide. Les conjugués ont été évalués contre les trois pathogènes trypanosomatidés humains les plus importants (*Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Trypanosoma cruzi* et *Leishmania donovani*) et plusieurs présentaient une activité prometteuse. Un sous-ensemble inhibait également la trypanothione réductase *in vitro* et induisait une activité d'oxydase de l'enzyme. Un analogue très puissant (7) a été identifié avec une activité contre *T. brucei* à des niveaux minimum de 70 nM et avec un indice de sélectivité de 72. Ce qui est intéressant, la présence d'une queue de cadavérine confère à l'analogue 7 la capacité de cibler la fonction mitochondriale chez *Leishmania*. En fait, dans les promastigotes de *L. donovani*, nous avons vérifié une réduction de l'ATP cytoplasmique et du potentiel mitochondrial pour l'analogue 7. Par conséquent, les résultats actuels appuient la pertinence de l'approche de conjugaison pour le développement de nouveaux conjugués de polyamine avec un potentiel thérapeutique accru.

16419. **Minagawa, N., 2012.** Mitochondria as targets of chemotherapy. [Les mitochondries en tant que cibles chimiothérapeutiques.] *Yakugaku Zasshi*, **132** (10): 1093-1098.

Department of Health Chemistry, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences, 265-1 Higashijima, Akiha, Niigata, Japon. [minagawa@nupals.ac.jp].

Les organismes vivants ont développé une grande variété de métabolisme de l'énergie pour survivre dans leurs environnements spécialisés. Il existe une diversité remarquable dans les systèmes de transport des électrons dans les mitochondries, qui pourraient être des cibles potentielles pour la chimiothérapie. L'atovaquone, utilisé du point de vue clinique pour traiter le paludisme et la pneumonie pneumocystique, est un inhibiteur spécifique du site Qo dans le complexe bc_1 du cytochrome de *Plasmodium falciparum* et de *Pneumocystis jirovecii*. Le champignon phytopathogène *Ascochyta viciae* produit deux antibiotiques, l'ascochlorine et l'ascofuranone. L'ascochlorine se lie spécifiquement pour inhiber le transport des électrons des deux sites Qi et Qo dans le complexe bc_1 du cytochrome. En plus de l'inhibition respiratoire unique, un examen ultérieur est en cours pour élucider les effets sur les cellules cancéreuses. D'autre part, l'ascofuranone inhibe spécifiquement l'oxydase alternative du

trypanosome insensible au cyanure, qui est la seule oxydase terminale dans la mitochondrie de *Trypanosoma brucei*, l'agent causant la trypanosomose africaine. Des études *in vivo* suggèrent que l'ascofuranone est un candidat prometteur pour des agents chimiothérapeutiques de la trypanosomose africaine.

16420. **Mothana, R. A., Al-Musayeib, N. M., Matheeußen, A., Cos, P. et Maes, L., 2012.** Assessment of the *in vitro* antiprotozoal and cytotoxic potential of 20 selected medicinal plants from the island of Soqatra. [Évaluation du potentiel antiprotozoaire et cytotoxique *in vitro* de 20 plantes médicinales sélectionnées provenant de l'île de Soqatra.] *Molecules*, **17** (12): 14349-14360.

Department of Pharmacognosy, College of Pharmacy, Université du Roi-Saud, P.O. Box 2457, Riyad 11451, Arabie saoudite. [rmothana@ksu.edu.sa].

16421. **Navarro, G., Chokpaiboon, S., De Muylder, G., Bray, W. M., Nisam, S. C., McKerrow, J. H., Pudhom, K. et Linington, R. G., 2012.** Hit-to-lead development of the chamigrane endoperoxide merulin A for the treatment of African sleeping sickness. [Développement des touches en têtes de série de la chamigrane endopéroxyne, la méruline A, pour le traitement de la maladie du sommeil africaine.] *PLoS One*, **7** (9): e46172.

Department of Chemistry and Biochemistry, Université de Californie, Santa Cruz, Californie, E-U.

La trypanosomose humaine africaine (THA) est une maladie infectieuse représentant un grand fardeau pour la santé principalement en Afrique centrale et en Afrique de l'Est. La plupart des traitements actuels ont une pénétration médiocre de la barrière hémato-méningée, qui les empêche de cibler le stade le plus létal de l'infection. En outre, les traitements actuels connaissent une variété de limitations, allant d'effets secondaires graves à des difficultés au niveau de l'administration du traitement. Il est, par conséquent, crucial de trouver de nouveaux traitements qui soient sans danger, abordables et efficaces contre les deux sous-espèces de *Trypanosoma brucei*. Une dérivation semi-synthétique du produit naturel tiré d'un champignon, la méruline A₁, a conduit à la découverte de nouveaux candidats au développement pour le parasite protozoaire *T. brucei*, l'agent étiologique de la THA. La création d'une banque initiale de rapport structure-activité autour de l'échafaudage de la méruline a révélé plusieurs caractéristiques clés nécessaires pour une activité, y compris le pont d'endopéroxyde, ainsi qu'une position appropriée pour une dérivation ultérieure. La synthèse suivante d'une banque d'analogues de 20 membres, guidée par l'ajout de groupes d'acyle qui améliorent les propriétés médicamenteuses du noyau de méruline A, a résulté dans le développement du composé 12 avec une CI₅₀ de 60 nM contre *T. brucei* et un indice de sélectivité supérieur à 300 fois contre les cellules HeLa et les cellules gliales immortalisées. Nous signalons l'optimisation semi-synthétique de la catégorie de méruline des produits naturels d'endopéroxyde en tant que candidats au développement contre *T. brucei*. Nous avons identifié des composés avec des activités antiparasitaires dans la gamme nanomolaire faible et des indices de sélectivité élevés contre les cellules HeLa. Ces composés peuvent être produits de façon économique en grande quantité par le biais d'une dérivation en une étape à partir de l'isolat du bouillon de fermentation pour les microbes, ce qui en fait des candidats-têtes de série encourageants à des fins de développement ultérieur.

16422. **Nwodo, N. et Nwodo, O., 2012.** Antitrypanosomal potentials of the extract and fractions of *Abrus precatorius* seeds. [Potentiel antitrypanosomien de l'extrait et de fractions des graines d'*A. precatorius*.] *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, **5** (11): 857-861.

Department of Pharmaceutical Chemistry, Université du Nigeria, Nsukka, Nigeria.
[ngozi.nwodo@unn.edu.ng].

L'objectif de la présente étude était d'évaluer l'activité trypanocide *in vivo* de l'extrait dans du méthanol et des fractions de graines d'*Abrus precatorius* chez les souris. Une parasitémie a été induite chez les souris par une injection intrapéritonéale d' $1,25 \times 10^5$ *Trypanosoma* dans une solution saline normale. Cinq jours plus tard, lorsqu'un niveau élevé de parasitémie a été établi, un traitement de dix jours a commencé. Les souris ont été traitées avec 10, 20 et 40 mg de l'extrait/kg de poids corporel et avec 5 et 10 mg de la fraction (F₂)/kg de poids corporel, respectivement pendant cinq jours. De l'acéturate de diminazène à une dose de 3,5 mg/kg de poids corporel a été utilisé pendant deux jours en tant que médicament de référence. Les niveaux de parasitémie et l'hématocrite des animaux ont été déterminés. A des doses de 10, 20 et 40 mg/kg de poids corporel, l'extrait brut produisait une forte réduction du niveau de parasitémie chez les souris par rapport au groupe non traité. Les souris traitées avec F₂ à des doses de 5 et 10 mg/kg de poids corporel présentaient une forte réduction du niveau de parasitémie qui atteignait le niveau zéro le 9^e jour, et un rétablissement progressif à partir du 12^e jour de traitement. Cet effet était comparable à celui des souris traitées avec 7 mg d'acéturate de diminazène par kg, le médicament standard. L'hématocrite des animaux traités diminuait progressivement avec le temps mais pas autant que dans le groupe non traité. Un criblage phytochimique a révélé la présence de glycosides, d'alcaloïdes, d'hydrates de carbone, d'acides tanniques et de protéines dans la poudre d'*Abrus precatorius* tandis que F₂ était riche en alcaloïdes. La présente étude indique que l'extrait et les fractions des graines d'*Abrus precatorius* présentent tous deux des propriétés trypanocides prometteuses. Les alcaloïdes peuvent être responsables de l'activité observée.

16423. **Nyunt, K. S., Elkhateeb, A., Tosa, Y., Nabata, K., Katakura, K. et Matsuura, H., 2012.** Isolation of antitrypanosomal compounds from *Vitis repens*, a medicinal plant of Myanmar. [Isolement de composés antitrypanosomiens de *V. repens*, une plante médicinale de Myanmar.] *Natural Product Communications*, **7** (5): 609-610.

Laboratory of Bioorganic Chemistry, Division of Applied Bioscience, Research Faculty of Agriculture, Université d'Hokkaido, Sapporo 060-8589, Japon.

Le fractionnement guidé par l'activité biologique d'un extrait de *Vitis repens* dans de l'éthanol a conduit à l'isolement de resvératrol (1), de 11-O-acetyl bergénine (2) et de stigmast-4-en-3-one (3). Les composés ont été examinés pour leurs activités *in vitro* contre les trypanomastigotes de *Trypanosoma evansi*. Le resvératrol présentait une activité antitrypanosomienne avec une valeur CI₅₀ de 0,13 µM, alors que l'11-O-acetyl bergénine et le stigmast-4-en-3-one présentaient des valeurs CI₅₀ de 0,17 et de 0,15 µM, respectivement.

16424. **Ochiana, S. O., Pandarinath, V., Wang, Z., Kapoor, R., Ondrechen, M. J., Ruben, L. et Pollastri, M. P., 2012.** The human Aurora kinase inhibitor danusertib is a lead compound for anti-trypanosomal drug discovery via target repurposing. [Le danusertib, inhibiteur de la kinase Aurora humaine est un composé tête de série pour

la découverte de médicaments antitrypanosomiens par le biais de la réorientation de la cible.] *European Journal of Medicinal Chemistry*. **Publication électronique avant l'impression le 31 juillet.**

Université Northeastern, Department of Chemistry and Chemical Biology, Hurtig 102, 360 Huntington Avenue, Boston, MA 02115, E-U.

De nouveaux médicaments pour les maladies tropicales négligées telles que la trypanosomose humaine africaine (THA) sont nécessaires, pourtant les efforts de découverte ne sont pas souvent focalisés sur ce domaine à cause des coûts. La réorientation de la cible, réalisée par l'appariement des enzymes essentiels du parasite aux enzymes humains qui ont été inhibés avec succès par des médicaments à petites molécules, fournit un moyen attrayant par lequel de nouveaux programmes d'optimisation des médicaments peuvent être débutés de façon pragmatique. Dans le présent rapport, nous décrivons nos résultats de réorientation d'une catégorie établie d'inhibiteurs de la kinase Aurora humaine, typifiés par le danusertib 1, qui s'est avéré être un inhibiteur de la kinase 1 Aurora trypanosomienne (TbAUK1) et efficace à éliminer le parasite *in vitro*. Informée par la modélisation de l'homologie et l'amarrage moléculaire, une série d'analogues de 1, qui explorait la portée du chimiotpe, a été préparée et fournissait une amélioration de 25 fois de la sélectivité cellulaire pour les cellules du parasite par rapport aux cellules humaines.

16425. **Phillips, E. A., Sexton, D. W. et Steverding, D., 2012.** Bitter melon extract inhibits proliferation of *Trypanosoma brucei* bloodstream forms *in vitro*. [Des extraits de melon amer inhibent la prolifération *in vitro* des formes sanguines de *T. brucei*.] *Experimental Parasitology*. **Publication électronique avant l'impression le 22 décembre.**

BioMedical Research Centre, Norwich Medical School, Université d'East Anglia, Norwich, R-U. [dsteverding@hotmail.com].

Trypanosoma brucei est l'agent étiologique de la maladie du sommeil, une maladie létale prévalente en Afrique subsaharienne. Les quelques traitements qui existent actuellement sont datés et font face à des problèmes de toxicité et de résistance. Pour ces raisons, il est urgent de développer de nouvelles chimiothérapies pour le traitement de la maladie du sommeil. Dans la présente étude, nous avons examiné l'activité trypanocide de l'extrait de melon amer. Il s'est avéré récemment que les extraits de melon amer présentent une activité cytotoxique contre différentes lignées de cellules cancéreuses. Toutefois, les agents présentant une activité antitumorale inhibent aussi normalement la croissance de *T. brucei*. Un traitement des formes sanguines de *T. brucei* avec des extraits préparés à partir de variétés chinoises et indiennes de melon amer a résulté en une diminution de la prolifération des cellules. Par contre, les cellules HL-60 de leucémie myéloïde humaine étaient 3 à 6 fois moins sensibles aux extraits que les trypanosomes. Un fractionnement initial des extraits de melon amer a indiqué que l'activité trypanocide de l'extrait est associée avec au moins deux catégories différentes de substances : une catégorie de composés à masse moléculaire plus grande (> 3 kDa) causant une lyse rapide des trypanosomes et une catégorie de composés à masse moléculaire plus petite (< 3 kDa) induisant l'accumulation des parasites dans la phase G₂-M du cycle cellulaire. Collectivement, les résultats suggèrent que le melon amer est une source prometteuse d'agents trypanocides qui pourraient être utilisés comme composés têtes de série pour le développement de nouveaux médicaments contre la maladie du sommeil.

16426. **Pomel, S., Biot, C., Bories, C. et Loiseau, P. M., 2012.** Antiprotozoal activity of ferroquine. [Activité antiprotozoaire de la ferroquine.] *Parasitological Research*. **Publication électronique avant l'impression, le 15 novembre.**

Faculté de Pharmacie, UMR 8076 CNRS, Chimiothérapie Antiparasitaire, Univ. Paris-Sud, 92290, Chatenay-Malabry, France.

La ferroquine (FQ, SSR97193) est un composé synthétique en cours de développement pour le traitement du paludisme. L'utilisation d'un seul composé pour traiter plusieurs parasitoses serait très commode pour les patients présentant des infections multiples et également pour des raisons financières. Dans le présent travail, l'activité de FQ sur trois autres parasites Protistes, à savoir les Kinetoplastidae (*Leishmania* et *Trypanosoma*) et le parasite cosmopolite *Trichomonas vaginalis*, a été examinée. FQ présentait une activité *in vitro* significative contre *Trypanosoma brucei brucei* et *Trypanosoma brucei gambiense*, les agents causant la trypanosomose africaine dans une gamme allant de 0,2 à 3.1 μM . *In vivo*, FQ administrée par voie intrapéritonéale démontrait une activité trypanocide faible mais significative à raison de 100 $\mu\text{mol/kg}$, qui est toutefois supérieure à la dose maximum tolérée. La chute de la parasitémie chez les souris traitées était significativement liée à la quantité de FQ injectée. En outre, ce composé organométallique était responsable du retard de l'apparition de parasites de forme sanguine à une dose de 50 $\mu\text{mol/kg}$. Il n'était toutefois pas capable de guérir les souris infectées. Bien qu'aucune synergie n'ait été identifiée *in vitro* entre FQ et la pentamidine, les présents résultats justifient des examens ultérieurs pour évaluer les analogues dans cette série chimique.

16427. **Redecke, L., Nass, K., Deponte, D. P., White, T. A., Rehders, D., Barty, A., Stellato, F., Liang, M., Barends, T. R., Boutet, S., Williams, G. J. et Messerschmidt, et. al., 2012.** Natively inhibited *Trypanosoma brucei* cathepsin B structure determined by using an X-ray laser. [Structure de la cathepsine B de *T. brucei* inhibée de façon endogène, déterminée au moyen d'un laser à rayons X.] *Science*. **Publication électronique avant l'impression, le 29 novembre.**

Joint Laboratory for Structural Biology of Infection and Inflammation, Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Université de Hambourg et Institute of Biochemistry, Université de Lubeck, et Deutsches Elektronen-Synchrotron (DESY), Notkestrasse 85, 22607 Hambourg, Allemagne. [henry.chapman@desy.de].

16428. **Samant, B. S. et Nyangari, N., 2012.** A novel microwave synthesis of quinoline-3-carboxylic acid derivatives for treatment against human African trypanosomiasis. [Une nouvelle synthèse par hyperfréquence des dérivés de quinoline-3-acide carboxylique pour le traitement de la trypanosomose humaine africaine.] *Molecular Diversity*, **16** (4): 685-695.

Natural Product and Medicinal Chemistry (NPMC) Research Group, Division of Pharmaceutical chemistry, Faculty of Pharmacy, Université Rhodes, Grahamstown, 6140, Afrique du Sud. [b.samant@ru.ac.za]

16429. **Sykes, M. L., Baell, J. B., Kaiser, M., Chatelain, E., Moawad, S. R., Ganame, D., Ioset, J. R. et Avery, V. M., 2012.** Identification of compounds with anti-proliferative

activity against *Trypanosoma brucei brucei* strain 427 by a whole cell viability based HTS campaign. [Identification de composés présentant une activité antiproliférante contre la souche 427 de *T. b. brucei* par une campagne de criblage à haut débit basé sur la viabilité de la cellule entière.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (11): e1896.

Discovery Biology, Eskitis Institute for Cell and Molecular Therapies, Université Griffith, Nathan, Queensland, Australie. [v.avery@griffith.edu.au].

La trypanosomose humaine africaine (THA) est causée par deux sous-espèces de trypanosomes, *Trypanosoma brucei rhodesiense* et *Trypanosoma brucei gambiense*. Les médicaments disponibles pour le traitement de la THA font face à des problèmes significatifs liés à des régimes d'administration difficiles et à une efficacité limitée pour les espèces et les stades de la maladie. Par conséquent, il existe un besoin considérable de trouver de nouveaux médicaments moins toxiques. Une approche visant à identifier des points de départ pour de nouveaux candidats-médicaments est un criblage à haut débit de vastes collections de composés. Nous décrivons l'application d'un essai de criblage à haut débit sur 384 cupules, basé sur Alamar blue, pour cribler une banque de 87 296 composés contre la sous-espèce de trypanosome apparentée, la forme sanguine Lister 427 de *Trypanosoma brucei brucei*. Les touches primaires identifiées contre *T. b. brucei* ont été testées de nouveau et la valeur CI_{50} des composés a été estimée pour *T. b. brucei* et une lignée de cellules de mammifères HEK293 afin de déterminer un indice de sélectivité pour chaque composé. La campagne de criblage a identifié 205 composés présentant une sélectivité de plus de 10 fois contre *T. b. brucei*. Une analyse par grappe de ces composés, tenant compte des propriétés chimiques et structurales nécessaires pour des composés médicamenteux, a fourni un groupe de huit composés à des fins d'analyse biologique supplémentaire. Ces composés ont des valeurs de CI_{50} allant de 0,22 μ M à 4 μ M avec des indices de sélectivité associés allant de 19 à plus de 345. Un test supplémentaire contre *T. b. rhodesiense* a conduit à la sélection de six composés provenant de cinq nouvelles catégories chimiques présentant une activité contre les espèces causant la THA, qui peuvent être considérés être des candidats potentiels pour le stade précoce de la découverte de médicaments contre la THA. L'exploitation du rapport structure-activité a révélé des composants de ces structures de composés touches qui peuvent être importants pour une activité biologique. Quatre de ces composés ont fait l'objet de tests supplémentaires pour (i) déterminer s'ils sont cytocides ou cytostatiques *in vitro* à la concentration inhibitrice minimum (CIM) et (ii) estimer le temps nécessaire pour l'élimination.

16430. **Tamborini, L., Pinto, A., Smith, T. K., Major, L. L., Iannuzzi, M. C., Cosconati, S., Marinelli, L., Novellino, E., Lo Presti, L., Wong, P. E., Barrett, M. P., De Micheli, C. et Conti, P., 2012.** Synthesis and biological evaluation of CTP synthetase inhibitors as potential agents for the treatment of African trypanosomiasis. [Synthèse et évaluation biologique des inhibiteurs de synthétase CTP en tant qu'agents potentiels pour le traitement de la trypanosomose africaine.] *ChemMedChem*, **7** (9): 1623-1634.

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Via Mangiagalli 25, 20133 Milan, Italie. [paola.conti@unimi.it].

16431. **Thuita, J. K., Wang, M. Z., Kagira, J. M., Denton, C. L., Paine, M. F., Mdachi, R. E., Murilla, G. A., Ching, S., Boykin, D. W., Tidwell, R. R., Hall, J. E. et Brun, R., 2012.** Pharmacology of DB844, an orally active aza analogue of pafuramidine, in a

monkey model of second stage human African trypanosomiasis. [Pharmacologie de DB844, un analogue aza oralement actif de la pafuramidine dans un modèle de singe du deuxième stade de la trypanosomose humaine africaine.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (7): e1734.

Trypanosomiasis Research Centre, Kenya Agricultural Research Institute (TRC-KARI), Kikuyu, Kenya. [thuitajk@yahoo.com].

De nouveaux médicaments pour traiter la trypanosomose humaine africaine (THA) restent nécessaires de toute urgence malgré l'ajout récent de la polythérapie de nifurtimox-éflornithine (NECT) aux Listes modèles de médicaments essentiels de l'OMS contre le deuxième stade de la THA, lorsque les parasites ont envahi le système nerveux central (SNC). La pharmacologie d'un composé tête de série potentiel, disponible par voie orale, N-methoxy-6-[5-[4-(N-methoxyamidino) phenyl]-furan-2-yl]-nicotinamidine (DB844), a été évalué dans un modèle de deuxième stade de la THA chez un singe vervet, suite à des résultats prometteurs chez les souris. Le DB844 a été administré par voie orale à des singes vervet, 28 jours après une infection avec *Trypanosoma brucei rhodesiense* KETRI 2537. Le DB844 était absorbé et converti en le métabolite actif 6-[5-(4-phenylamidinophenyl)-furan-2-yl]-nicotinamide (DB820), présentant des valeurs C_{max} dans le plasma de 430 et de 190 nM pour le DB844 et le DB820, respectivement, après la 14^e dose de 6 mg/kg de poids corporel. Une réduction de 100 fois du nombre des trypanosomes dans le sang a été observée au bout de 24 h après la troisième dose et, à la fin de l'évaluation du traitement effectuée quatre jours après la dernière dose, aucun trypanosome n'était détecté dans le sang ni dans le liquide céphalorachidien d'aucun singe. Toutefois, certains animaux faisaient une rechute au cours du suivi de 300 jours après le traitement, ce qui résultait en un taux de guérison de 3 sur 8 (37,5 pour cent) et de 3 sur 7 (42,9 pour cent) pour le régime posologique de 5 mg/kg x 10 jours et de 6 mg/kg x 14 jours, respectivement. Ces données sur l'efficacité de DB844 étaient une amélioration par rapport à la pentamidine et à la pafuramidine, qui s'étaient avérées toutes deux non curatives auparavant dans ce modèle du stade de la THA avec implication du SNC. Les présentes données indiquent qu'une synthèse de nouvelles diamidines ayant une meilleure activité contre le stade de la THA avec implication du SNC était possible.

16432. **Udensi, U. K. et Fagbenro-Beyioku, A. F., 2012.** Effect of ivermectin on *Trypanosoma brucei brucei* in experimentally infected mice. [Effet de l'ivermectine sur *T. b. brucei* chez des souris infectées expérimentalement.] *Journal of Vector Borne Diseases*, **49** (3): 143-150.

Centre for Bioinformatics and Computational Biology, Université de l'État de Jackson, Jackson, E-U. [udensik@yahoo.com].

La trypanosomose humaine africaine, connue également sous le nom de maladie du sommeil, est une maladie tropicale négligée d'importance pour la santé publique en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale. Étant donné les effets secondaires indésirables des médicaments antitrypanosomiens, les effets secondaires relativement peu nombreux observés lors de l'utilisation de l'ivermectine et puisque l'onchocercose et la trypanosomose sont présentes dans des foyers qui se chevauchent en Afrique, il serait souhaitable de pouvoir administrer de l'ivermectine, utilisée avec succès pour gérer l'onchocercose, pour lutter et traiter également la trypanosomose. Dans la présente étude, les effets prophylactiques et thérapeutiques de l'ivermectine (Mectizan) ont été examinés chez des souris albinos infectées

avec une souche nigériane de *Trypanosoma brucei brucei*. Une dose de 300 µg/ml/kg avait l'impact le plus efficace parce qu'elle entraînait la durée moyenne de survie la plus longue de 12 jours, à la fois dans les groupes thérapeutiques et prophylactiques de souris. Cette dose accroissait également la capacité de défense des groupes traités. Elle avait aussi une influence positive sur l'hématocrite et sur l'état de l'anémie chez les souris infectées avec des trypanosomes, améliorant de ce fait leur capacité de survie. Notre rapport indique qu'une dose de 300 µg d'ivermectine/ml/kg accroît la période moyenne de survie de 5 à 12 jours. Cela suggère que l'ivermectine pourrait peut-être être utilisée dans le traitement de la trypanosomose. Des études supplémentaires seront nécessaires pour montrer si un traitement approprié pourrait consister en une seule dose, comme dans la présente étude, en un nombre accru de doses ou en une polythérapie avec d'autres médicaments.

16433. **Urbaniak, M. D., Mathieson, T., Bantscheff, M., Eberhard, D., Grimaldi, R., Miranda-Saavedra, D., Wyatt, P., Ferguson, M. A., Frearson, J. et Drewes, G., 2012.** Chemical proteomic analysis reveals the drugability of the kinome of *Trypanosoma brucei*. [Une analyse protéomique chimique révèle la validation en tant que cible chimiothérapeutique du kinome de *T. brucei*.] *ACS Chemical Biology*, **7** (11): 1858-1865.

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

Le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei* est l'agent étiologique de la maladie du sommeil africaine et de meilleurs traitements sont nécessaires de toute urgence. Les protéines kinases du parasite sont des cibles chimiothérapeutiques attrayantes, à condition que les kinomes de l'hôte et du parasite soient suffisamment divergents pour permettre une inhibition spécifique. Les efforts actuels de découverte de médicaments sont entravés par le fait que des collections complètes d'essais pour les cibles des parasites n'ont pas encore été développées. Nous employons ici une stratégie de chimioprotéomique focalisée sur les kinases qui permet le profilage simultané de la puissance des inhibiteurs de kinase contre plus de 50 kinases de *T. brucei* exprimées de façon endogène dans des extraits de cellules du parasite. Les données révèlent que les kinases de *T. brucei* sont sensibles aux inhibiteurs typiques de kinase avec une puissance nanomolaire et démontrent le potentiel pour le développement d'inhibiteurs spécifiques à l'espèce.

16434. **Vodnala, S., Lundback, T., Sjoberg, B., Svensson, R., Rottenberg, M. E. et Hammarstrom, L. G., 2012.** *In vitro* and *in vivo* activity of 2-aminopyrazines/2-aminopyridines in experimental models of human African trypanosomiasis. [Activité *in vitro* et *in vivo* de 2-aminopyrazines/2-aminopyridines dans des modèles expérimentaux de la trypanosomose humaine africaine.] *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. **Publication électronique avant l'impression le 17 décembre.**

Department of Microbiology, Tumor- and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Suède.

De nouveaux médicaments pour le traitement de la trypanosomose humaine africaine sont nécessaires de toute urgence. Un certain nombre de 2-aminopyrazines/2-aminopyridines a été identifié comme têtes de série prometteuses suite à un criblage focalisé de 5 500 composés en

ce qui concerne la viabilité de *Trypanosoma brucei brucei*. Les composés décrits sont trypanotoxiques dans la gamme sub-micromolaire et présentent une cytotoxicité comparativement faible sur des lignées de cellules de mammifères représentatives. En particulier, 6-[(6-fluoro-3, 4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)oxy]-N-(piperidin-4-yl)pyrazin-2-amine (CBK201352) est trypanotoxique pour *T. b. brucei*, *T. b. gambiense* et *T. b. rhodesiense*, n'est pas toxique pour les lignées de cellules de mammifères et les essais précliniques *in vitro* prédisent des paramètres pharmacocinétiques prometteurs. Des souris inoculées par voie intrapéritonéale avec 25 mg de CBK201352/kg deux fois par jour pendant 10 jours, à partir du jour de l'infection avec *T. b. brucei*, présentent une élimination complète des parasites pendant plus de 90 jours. Par conséquent, CBK201352 et les analogues apparentés sont des têtes de série prometteuses pour le développement de nouveaux traitements contre la trypanosomose humaine africaine.

16435. **Wolkmer, P., da Silva, C. B., Paim, F. C., Duarte, M. M., Castro, V., Palma, H. E., Franca, R. T., Felin, D. V., Siqueira, L. C., Lopes, S. T., Schetinger, M. R., Monteiro, S. G. et Mazzanti, C. M., 2012.** Pre-treatment with curcumin modulates acetylcholinesterase activity and proinflammatory cytokines in rats infected with *Trypanosoma evansi*. [Un pré-traitement avec de la curcumine module l'activité d'acétylcholinestérase et les cytokines proinflammatoires chez des rats infectés avec *T. evansi*.] *Parasitology International*, **6** (2):144-149.

Department of Chemistry, Université Fédérale de Santa Maria, Brésil.
[patiwol@hotmail.com].

L'activité puissante contre les trypanosomes et les effets bénéfiques pour la santé de la curcumine (Cur) ont été démontrés dans divers modèles expérimentaux. Dans la présente étude, nous avons évalué l'effet *in vivo* de Cur en tant que trypanocide et en tant qu'agent anti-inflammatoire potentiel par le biais de l'évaluation des mécanismes immunomodulateurs chez des rats infectés avec *Trypanosoma evansi*. De la curcumine a été administrée par voie orale tous les jours à des doses de 0, 20 ou 60 mg/kg en tant que traitement prophylactique (30 et 15 jours avant l'infection) et en tant que traitement (après l'infection). Le traitement des groupes s'est poursuivi jusqu'au jour de l'euthanasie. Quinze jours après l'inoculation, la parasitémie, les cytokines proinflammatoires (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-1, IL-6), les cytokines anti-inflammatoires (IL-10) dans le plasma et l'activité d'acétylcholinestérase (AChE) dans le sang ont été analysées. Un pré-traitement avec Cur réduisait la parasitémie et la létalité. Cur inhibait l'activité d'AChE et améliorait la réponse immunologique proinflammatoire par les cytokines au cours de l'infection à *T. evansi*. Nous avons trouvé que Cur a une activité plus importante en tant qu'agent immunomodulateur. Ces conclusions révèlent que l'utilisation prophylactique de Cur stimule les mécanismes anti-inflammatoires, réduisant une réponse inflammatoire excessive.

8. RECHERCHE SUR LES TRYPANOSOMES

(a) CULTURE DE TRYPANOSOMES

16436. **Kuriakose, S., Muleme, H. M., Onyilagha, C., Singh, R., Jia, P. et Uzonna, J. E., 2012.** Diminazene aceturate (Berenil) modulates the host cellular and inflammatory responses to *Trypanosoma congolense* infection. [L'acéturate de diminazène (Bérénil)

module les réponses cellulaires et inflammatoires de l'hôte à une infection à *T. congolense*.] *PLoS One*, 7 (11): e48696.

Department of Immunology, Université de Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.
[uzonna@cc.umanitoba.ca].

Trypanosoma congolense est un parasite extracellulaire et intravasculaire du sang qui cause une maladie débilitante aiguë ou chronique chez les bovins et d'autres animaux domestiques. L'acéturate de diminazène (Bérénil) a été largement utilisé comme agent chimiothérapeutique contre la trypanosomose chez le bétail depuis 1955. Comme chez le bétail, le traitement de souris BALB/c infectées très sensibles avec du Bérénil conduit à une maîtrise rapide de la parasitémie et à la survie suite à une infection autrement létale. Les mécanismes moléculaires et biochimiques d'action du Bérénil ne sont pas encore bien définis et son effet sur le système immunitaire de l'hôte est resté relativement peu étudié. Nous avons examiné ici si le Bérénil a, en plus de son effet trypanolytique, un effet modulateur sur la réaction immunitaire de l'hôte à *Trypanosoma congolense*. Des souris BALB/c et C57BL/6 ont été infectées par voie intrapéritonéale avec *T. congolense*, traitées avec du Bérénil, et l'expression de CD25 et de FoxP3 sur les cellules spléniques a été évaluée directement *ex vivo*. En outre, les niveaux dans le sérum et la production spontanée et induite par le LPS des cytokines proinflammatoires par les cellules spléniques et hépatiques CD11b⁺ ont été déterminés par un test ELISA. Le traitement avec du Bérénil réduisait significativement les pourcentages de cellules CD25⁺, entraînait une réduction concomitante du pourcentage de lymphocytes T régulateurs (CD4⁺Foxp3⁺) et une réduction frappante des niveaux de cytokines proinflammatoires dans le sérum qui exacerbent la maladie, y compris IL-6, IL-12, TNF et IFN-gamma. En outre, un traitement avec du Bérénil supprimait significativement la production spontanée et induite par le LPS des cytokines inflammatoires par les macrophages spléniques et hépatiques et améliorait significativement le choc septique induit par le LPS et la tempête de cytokines associée. Collectivement, les présents résultats fournissent des preuves qu'en plus de son effet trypanolytique direct, le Bérénil module également la réaction immunitaire de l'hôte au parasite d'une façon qui atténue une activation immunitaire excessive et la production de cytokines proinflammatoires qui promeuvent la pathologie, ce qui suggère que ce médicament peut également être bénéfique dans le traitement de conditions causées par la production excessive de cytokines inflammatoires.

16437. Pourjafar, M., Badiei, K., Sharifiyazdi, H., Chalmeh, A., Naghib, M., Babazadeh, M., Mootabi Alavi, A. et Hosseini Joshani-Zadeh, N., 2012. Genetic characterization and phylogenetic analysis of *Trypanosoma evansi* in Iranian dromedary camels. [Caractérisation génétique et analyse phylogénétique de *T. evansi* chez des dromadaires iraniens.] *Parasitology Research*. **Publication électronique avant l'impression le 25 septembre.**

Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Université de Shiraz, P.O. box 71345, Shiraz, Iran. [dmp4m@yahoo.com].

Des échantillons de sang entier ont été prélevés sur 117 dromadaires *Camelus dromedarius* mâles cliniquement sains, âgés de 6 mois à 18 ans, provenant de plusieurs exploitations dans la Province de Yazd, en Iran. Les dromadaires infectés avec *Trypanosoma evansi* ont été détectés au moyen de frottis sanguins colorés au Giemsa et les échantillons de sang testant positifs (4 sur 117) ont été soumis à un examen par ACP et à une analyse phylogénétique. Les

données de base de l'outil de recherche d'alignement local des séquences complètes de l'espaceur interne transcrit (ITS) ont révélé qu'elles correspondaient à celles de *T. evansi*, un isolat de bovins (AY912276) provenant de Thaïlande avec l'homologie de 99 pour cent. Les arbres phylogénétiques générés à la fois par l'ITS1 et par l'ITS complet étaient incapables de montrer clairement la diversité génétique inter- et intra-spécifique des isolats de *Trypanosoma* spp. L'arbre phylogénétique inféré à partir des séquences de nucléotides de l'ITS2 (569 pb) indiquait clairement la diversité génétique des parasites. Les analyses phylogénétiques et moléculaires de cette région ont indiqué que deux génotypes distincts de *T. evansi* sont présents chez les dromadaires iraniens. Contrairement aux régions de l'ITS1 et de l'ITS2, un alignement multiple de la séquence des nucléotides de l'ARNr 5.8S présentait un degré élevé de conservation de la séquence au cours de l'évolution chez diverses espèces de *Trypanosoma*.

(b) TAXONOMIE, CARACTÉRISATION DES ISOLATS

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

16438. **Adung'a, V. O. et Field, M. C., 2012.** TbFRP, a novel FYVE-domain containing phosphoinositide-binding Ras-like GTPase from trypanosomes. [TbFRP, un nouveau domaine FYVE contenant une GTPase de type Ras liant le phosphoinositide provenant des trypanosomes.] *Experimental Parasitology*. **Publication électronique avant l'impression le 3 décembre.**

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

Les petites GTPases de type Ras sont des protéines régulatrices qui contrôlent des aspects multiples de la fonction cellulaire et sont particulièrement prévalentes dans le transport vésiculaire. Une proportion des paralogues de GTPase semble limitée à certains lignages d'eucaryotes, ce qui suggère des rôles spécifiques à un lignage restreint et ce qui reflète potentiellement, par conséquent, une adaptation à des styles de vie individuels ou des niches écologiques. Nous décrivons ici le rôle d'une GTPase, TbFRP, un domaine FYVE fusionné dans le N-terminal à une GTPase de type Ras, qui a été identifiée à l'origine dans *Trypanosoma brucei*. Comme les domaines FYVE lient spécifiquement le phosphoinositide 3-phosphate (PI3P), qui s'associe aux endosomes, nous suggérons que la TbFRP peut combiner le phosphoinositide et la signalisation de la petite protéine G dans les endosomes des Trypanosomatidés. Des orthologues de la TbFRP sont présents dans tous les Euglenazoa, ce qui suggère que la FRP a des fonctions dans tout le groupe. Nous montrons que le domaine FYVE de la TbFRP est fonctionnel dans le ciblage de la membrane dépendant de PI3P et se localise dans la région endosomale. En outre, alors que la TbFRP est apparemment non essentielle, une réduction immédiate et des preuves immuno-chimiques indiquent que la TbFRP est rapidement clivée lors de la synthèse, libérant la GTPase et les domaines FYVE. Finalement, l'expression de la TbFRP à la fois aux niveaux de l'ARNm et des protéines dépend de la densité des cellules. Collectivement, ces données suggèrent que la TbFRP est une GTPase endocytaire avec un mécanisme d'action très inhabituel qui implique une protéolyse de la protéine à l'état naissant et le ciblage de la membrane par le biais de PI3P.

16439. **Ali, J. A., Creek, D. J., Burgess, K., Allison, H. C., Field, M. C., Maser, P. et De**

Koning, H. P., 2012. Pyrimidine salvage in *Trypanosoma brucei* bloodstream forms and the trypanocidal action of halogenated pyrimidines. [La récupération de la pyrimidine dans les formes sanguines de *T. brucei* et l'action trypanocide des pyrimidines halogénées.] *Molecular Pharmacology*. **Publié le 27 novembre 2012 sous la forme doi:10.1124/mol.112.082321**

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

Les trypanosomes africains sont capables à la fois d'une biosynthèse de la pyrimidine et de la récupération des pyrimidines formées auparavant par l'hôte. Toutefois, l'absorption des pyrimidines dans la forme sanguine des trypanosomes n'a pas été examinée et, de ce fait, il est difficile de juger l'importance relative de la récupération et de la synthèse ou de concevoir une chimiothérapie à base de pyrimidine. Une caractérisation approfondie des activités de transport de la pyrimidine dans la forme sanguine de *Trypanosoma brucei brucei* a découvert que ces cellules expriment un transporteur d'uracil à haute affinité (appelé TbU3) qui est clairement distinct des transporteurs procycliques de la pyrimidine. Ce transporteur avait une faible affinité pour l'uridine et la 2'désoxyuridine et était le seul transporteur de pyrimidine exprimé dans ces cellules. En outre, la thymidine était absorbée de façon inefficace par un transporteur de nucléosides de type P1. Ce qui est important, le médicament anticancéreux 5-fluorouracil était un excellent substrat pour le TbU3 et plusieurs analogues de 5-fluoropyrimidine ont été étudiés pour l'absorption et l'activité trypanocide; l'acide orotique 5F, une 5F-2'désoxyuridine présentaient une activité dans la gamme μM faible. Le métabolisme et le mode d'action de ces analogues ont été déterminés au moyen d'évaluations métabolomiques de lignées clonales de *T. brucei* adaptées à des niveaux élevés de ces analogues de pyrimidine, ainsi que celles des souches parentales sensibles. L'analyse a indiqué que 5-fluorouracil est incorporé à un grand nombre de métabolites mais exerce probablement une toxicité par le biais d'une incorporation à l'ARN. 5F-2'dUrd et 5F-2'dCtd ne sont pas incorporés dans les acides nucléiques mais agissent en tant que pro-médicaments en inhibant la synthèse de l'acide thymidylque sous forme de 5F-dUMP. Nous présentons le modèle le plus complet de récupération de la pyrimidine chez *Trypanosoma brucei* jusqu'à présent, appuyé par un profilage au niveau du génome des enzymes prédits de biosynthèse et de conversion de la pyrimidine.

16440. **Alsford, S., duBois, K., Horn, D. et Field, M. C., 2012.** Epigenetic mechanisms, nuclear architecture and the control of gene expression in trypanosomes. [Mécanismes épigénétiques, architecture nucléaire et le contrôle de l'expression des gènes chez les trypanosomes.] *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **14**: e13.

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

Le contrôle de l'expression des gènes et, plus significativement des cohortes de gènes, nécessite une coordination étroite de la transcription et est probablement une caractéristique essentielle de toutes les cellules. Chez les eucaryotes supérieurs, les mécanismes utilisés impliquent des modifications contrôlées à la fois des environnements d'ADN locaux et généraux, principalement par le biais de changements au niveau de la structure de la chromatine ainsi que des mécanismes régis par l'élément cis. Bien que les mécanismes

régulant la chromatine en termes de licence transcriptionnelle et de la relation avec les programmes de développement et les réactions à l'environnement commencent à mieux être compris pour les cellules animales et fongiques, la façon dont ces processus fonctionnent dans d'autres taxons, y compris chez les trypanosomatidés, commence seulement à devenir claire. Des progrès récents élucident maintenant comment les trypanosomes africains régulent la structure de la chromatine d'ordre supérieur et, en outre, comment ces mécanismes ont un impact sur l'expression des principaux antigènes de surface qui sont d'une importance fondamentale pour la progression du cycle biologique. Il est maintenant apparent que plusieurs mécanismes sont plus similaires entre les cellules animales et fongiques et les trypanosomes qu'ils paraissent l'être à l'origine mais certains aspects impliquent bien des produits de gène uniques aux trypanosomes. Par conséquent, des mécanismes communs et nouveaux du point de vue de l'évolution cohabitent dans les trypanosomes, ce qui fournit à la fois des connaissances biologiques importantes et une opportunité thérapeutique possible.

16441. **Barquilla, A., Saldivia, M., Diaz, R., Bart, J. M., Vidal, I., Calvo, E., Hall, M. N. et Navarro, M., 2012.** Third target of rapamycin complex negatively regulates development of quiescence in *Trypanosoma brucei*. [La troisième cible du complexe de rapamycine régule négativement le développement de la quiescence chez *T. brucei*.] *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **109** (36): 14399-14404.

Instituto de Parasitología y Biomedicina Lopez-Neyra, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 18100 Grenade, Espagne. [miguel.navarro@ipb.csic.es].

Les trypanosomes africains sont des parasites protozoaires transmis par une glossine vecteur à un hôte mammifère. Le cycle biologique inclut des formes très proliférantes et des formes quiescentes, ces dernières étant adaptées à la transmission à l'hôte. Les voies de signalisation contrôlant le changement du développement entre les deux formes restent inconnues. *Trypanosoma brucei* contient deux cibles de kinases de rapamycine (TOR), TbTOR1 et TbTOR2, et deux complexes de TOR, TbTORC1 et TbTORC2. Curieusement, deux kinases TOR supplémentaires sont codées dans le génome de *T. brucei*. Nous signalons que la TbTOR4 s'associe avec une protéine contenant le domaine Armadillo (TbArmtor), avec une protéine MVP et avec LST8 pour former un complexe TOR unique, TbTORC4. Un appauvrissement en TbTOR4 causait une différenciation irréversible du parasite en la forme quiescente. L'AMP et les analogues hydrolysables de cAMP inhibaient l'expression de TbTOR4 et induisaient la forme trapue quiescente. Nos résultats révèlent la complexité inattendue de la signalisation par TOR et montrent que TbTORC4 régule de façon négative la différenciation de la forme proliférante en la forme quiescente.

16442. **Basu, S., Leonard, J. C., Desai, N., Mavridou, D. A., Tang, K. H., Goddard, A. D., Ginger, M. L., Lukes, J. et Allen, J. W., 2012.** Divergence of Erv1-associated mitochondrial import and export pathways in trypanosomes and anaerobic protists. [Divergence des voies d'importation et d'exportation mitochondriale associées à Erv 1 chez les trypanosomes et les protistes anaérobiques.] *Eukaryotic Cell*. **Publication électronique avant l'impression le 21 décembre.**

Biology Centre, Institute of Parasitology, Czech Academy of Sciences and Faculty of Sciences, Université de Bohême du sud, 370 05 Ceske Budejovice (Budweis),

République tchèque. [m.ginger@lancaster.ac.uk.

16443. **Benmerzouga, I., Concepcion-Acevedo, J., Kim, H. S., Vандoros, A. V., Cross, G. A., Klingbeil, M. M. et Li, B., 2012.** *Trypanosoma brucei* Orc1 is essential for nuclear DNA replication and affects both VSG silencing and VSG switching. [Orc1 de *T. brucei* est essentiel à la réplication d'ADN nucléaire et affecte à la fois la désactivation et le changement de la VSG.] *Molecular Microbiology*, **87**(1): 196-210.

Center for Gene Regulation in Health & Disease, Department of Biological, Geological, and Environmental Sciences, Université de l'État de Cleveland, 2121 Euclid Avenue, Cleveland, OH, 44115, E-U. [b.li37@csuohio.edu].

Une liaison du complexe de reconnaissance de l'origine (ORC) à l'origine de la réplication est essentielle pour le début de la réplication de l'ADN mais l'ORC a des fonctions non essentielles en plus de la réplication de l'ADN, y compris dans la désactivation du gène hétérochromatique et l'entretien du télomère. *Trypanosoma brucei*, un parasite protozoaire qui cause la trypanosomose humaine africaine, utilise la variation antigénique comme mécanisme de virulence majeur pour se dérober à l'attaque immunitaire de l'hôte en exprimant son antigène de surface majeur, la glycoprotéine variable de surface (VSG), de façon monoallélique. Un homologue d'Orc1/Cdc6 a été identifié chez *T. brucei*, mais son rôle dans la réplication de l'ADN n'a pas été directement confirmé et son implication potentielle dans la répression ou le changement de VSG n'a pas fait l'objet d'un examen approfondi. Dans la présente étude, nous montrons que TbOrc1 est essentiel pour la réplication de l'ADN nucléaire dans les formes sanguines (infectieuses pour les mammifères) (FS) et dans les formes procycliques (glossine) (FP). Un appauvrissement en TbOrc1 résultait en une dérépression des VSG silencieuses liées au télomère à la fois dans les FS et les FP, et accroissait le changement de VSG, en particulier par le biais du mécanisme de changement transcriptionnel *in situ*. TbOrc1 s'associe à des répétitions du télomère mais semble le faire indépendamment des deux protéines connues du télomère de *T. brucei*, TbRAP1 et TbTRF. Nous concluons que TbOrc1 a des fonctions conservées dans la réplication de l'ADN et est également nécessaire pour contrôler l'expression de la VSG et le changement de VSG liés au télomère.

16444. **Brasseur, A., Rotureau, B., Vermeersch, M., Blisnick, T., Salmon, D., Bastin, P., Pays, E., Vanhamme, L. et Perez-Morga, D., 2012.** *Trypanosoma brucei* FKBP12 differentially controls motility and cytokinesis in procyclic and bloodstream forms. [La FKBP12 de *T. brucei* contrôle la motilité et la cytokinèse de façon différentielle dans les formes procycliques et les formes sanguines.] *Eukaryotic Cell*. **Publication électronique avant l'impression le 26 octobre.**

Laboratoire de Parasitologie moléculaire, IBMM, Université Libre de Bruxelles, 12 rue des Professeurs Jeener et Brachet, B-6041 Gosselies, Belgique.

Les protéines FKBP12 sont capables d'inhiber les kinases TOR ou les calcineurine phosphatases lors de la liaison de la rapamycine et des médicaments FK506, respectivement. L'homologue TbFKBP12 de *Trypanosoma brucei* s'est avéré être une protéine associée au cytosquelette avec une localisation spécifique dans la région de la poche flagellaire de la forme sanguine. Dans la forme procyclique (insecte), une réduction immédiate médiée par une interférence ARN de la TbFKBP12 affectait la motilité. Dans la forme sanguine, un

appauvrissement en TbFKBP12 affectait la cytokinèse et l'architecture du cytosquelette. Ces derniers effets étaient associés à la présence de cavités translucentes internes limitées par une configuration inverse de la surface normale des cellules, avec un revêtement luminal de VSG aligné par des microtubules. Ces cavités, qui recréaient la forme fuselée du cytosquelette normal du trypanosome, pourraient représenter des tentatives infructueuses d'abscission des cellules. Nous proposons que la TbFKBP12 affecte de façon différentielle les processus spécifiques au stade par le biais d'une association avec le cytosquelette.

16445. **Buisson, J., Chenouard, N., Lagache, T., Blisnick, T., Olivo-Marin, J. C. et Bastin, P., 2012.** Intraflagellar transport proteins cycle between the flagellum and its base. [Les protéines de transport intraflagellaire évoluent entre le flagelle et sa base.] *Journal of Cell Science*. Publication électronique avant la publication le 19 septembre.

Institut Pasteur International, Département de Parasitologie et Mycologie de Paris, Paris, France. [philippe.bastin@pasteur.fr].

16446. **Butter, F., Bucerius, F., Michel, M., Cicova, Z., Mann, M. et Janzen, C. J., 2013.** Comparative proteomics of two life cycle stages of stable isotope-labelled *Trypanosoma brucei* reveals novel components of the parasite's host adaptation machinery. [La protéomique comparative des deux stades du cycle biologique de *T. brucei* étiqueté par isotopes stables révèle de nouveaux éléments du mécanisme d'adaptation du parasite à l'hôte.] *Molecular & Cellular Proteomics*, **12**: 172-179.

Max Planck Institute for Biochemistry, Allemagne. [mmann@biochem.mpg.de].

Trypanosoma brucei a développé un cycle biologique sophistiqué pour s'adapter à différents environnements hôtes. Bien que la différenciation du développement de *T. brucei* ait fait l'objet d'une recherche intensive depuis des décennies, les mécanismes responsables de l'adaptation aux différents environnements hôtes ne sont pas bien compris. Nous avons développé un étiquetage par isotopes stables avec des acides aminés dans une culture de cellules (SILAC) chez les trypanosomes pour comparer les protéomes des deux stades différents du cycle biologique. Une comparaison quantitative de 4 364 groupes de protéines a identifié de nombreuses protéines qui n'étaient pas connues comme étant exprimées de façon spécifique au stade. L'identification de protéines spécifiques au stade aide à comprendre comment les parasites s'adaptent à des hôtes différents et fournit de nouvelles connaissances sur les différences au niveau du métabolisme, de la régulation des gènes et de l'architecture cellulaire. Une hélicase ARN à motif DEAD, qui est fortement régulée à la hausse dans la forme sanguine de ce parasite et qui est essentielle à la viabilité et à la progression correcte du cycle cellulaire dans ce stade, est décrite comme exemple.

16447. **Carnes, J., Schnauffer, A., McDermott, S. M., Domingo, G., Proff, R., Steinberg, A. G., Kurtz, I. et Stuart, K., 2012.** Mutational analysis of *Trypanosoma brucei* editosome proteins KREPB4 and KREPB5 reveals domains critical for function. [L'analyse mutationnelle des protéines KREPB4 et KREPB5 de l'éditosome de *T. brucei* révèle des domaines cruciaux pour la fonction.] *RNA*, **18** (10): 1897-1909.

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

Le transcriptome des mitochondries des kinétoplastidés subit une édition approfondie de l'ARN qui insère et supprime les résidus d'uridine (U) pour produire des ARNm matures. L'éditosome est un complexe de protéines multiples qui fournit les activités d'endonuclease, de TUTase, d'exonuclease et de ligase nécessaires pour l'édition de l'ARN. Les protéines KREPB4 et KREPB5 de l'éditosome sont essentielles à l'intégrité de l'éditosome et à la viabilité du parasite et contiennent des motifs semi-conservés correspondant aux domaines du doigt de zinc, de RNase III et de PUF mais jusqu'à présent aucune analyse fonctionnelle de ces domaines n'a été rapportée. Nous montrons ici que des mutations ponctuelles variées à KREPB4 et à KREPB5 identifient des domaines essentiels et nous suggérons que ces protéines n'effectuent pas elles-mêmes la catalyse de RNase III. Le doigt de zinc de KREPB4 mais pas celui de KREPB5 est essentiel à l'intégrité de l'éditosome et à la viabilité du parasite et une mutation du motif de signature de la RNase III chez KREPB5 empêche une intégration dans les éditosomes, qui est létale. Des complexes isolés de KREPB4 et de KREPB5 étiquetés par TAP s'associent de préférence aux composantes du sous-complexe de délétion, ce qui fournit des connaissances supplémentaires sur l'architecture de l'éditosome. Un nouvel alignement des séquences de RNase III dans l'éditosome provenant de plusieurs espèces de kinétoplastidés implique que KREPB4 et KREPB5 sont dépourvues d'activité catalytique et révèle que le motif PUF est présent dans les endonucléases d'édition KREN1, KREN2 et KREN3. Les données présentées ici sont compatibles avec l'hypothèse selon laquelle KREPB4 et KREPB5 forment des hétérodimères intermoléculaires avec les endonucléases d'édition actives du point de vue catalytique, ce qui est sans précédent parmi les protéines de RNase III connues.

16448. **Castillo-Acosta, V. M., Aguilar-Pereyra, F., Bart, J. M., Navarro, M., Ruiz-Perez, L. M., Vidal, A. E. et Gonzalez-Pacanowska, D., 2012.** Increased uracil insertion in DNA is cytotoxic and increases the frequency of mutation, double strand break formation and VSG switching in *Trypanosoma brucei*. [Une insertion accrue d'uracil dans l'ADN est cytotoxique et accroît la fréquence de mutation, de la formation de cassure double brin et du changement de VSG chez *T. brucei*.] *DNA Repair (Amst)*, **11** (12): 986-995.

Instituto de Parasitología y Biomedicina "Lopez-Neyra", Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, Avenida del Conocimiento, s/n 18100-Armilla, Grenade, Espagne. [avidal@ipb.csic.es].

La désoxyuridine 5'-triphosphate pyrophosphatase (dUTPase) et l'uracil-ADN glycosylase (UNG) sont des enzymes clés impliqués dans le contrôle de la présence d'uracil dans l'ADN. Alors que la dUTPase empêche une incorporation erronée de l'uracil en enlevant la dUTP de la réserve de désoxynucléotides, l'UNG excise l'uracil de l'ADN en tant que première étape de la voie de réparation par excision des bases. Nous rapportons ici qu'une forte régulation à la baisse de la dUTPase dans des cellules de *Trypanosoma brucei* déficientes en UNG entrave gravement la viabilité des cellules à fois dans les formes sanguines et procycliques, ce qui souligne la sensibilité extrême des trypanosomes à l'uracil dans l'ADN. Une diminution de l'activité de dUTPase en l'absence d'une UNG provoquait des altérations du cycle cellulaire, une incorporation erronée de la dUTP dans l'ADN et une fragmentation des chromosomes. Généralement, les cellules des trypanosomatidés qui sont dépourvues d'activités de dUTPase et d'UNG présentaient des anomalies de la prolifération et des dommages à l'ADN plus importants que les cellules déficientes en une de ces activités seulement. Pour déterminer les

conséquences mutagènes de l'uracil dans l'ADN, les taux de mutation et les spectres ont été analysés dans des cellules appauvries en dUTPase en présence d'une activité d'UNG. Ces cellules présentaient un taux de mutation spontanée neuf fois plus élevé que la lignée cellulaire parentale. Les substitutions de base aux paires de base A:T et les fréquences de délétion étaient toutes deux significativement accrues, ce qui est compatible avec la génération de sites mutagènes d'AP et de cassures des brins d'ADN. L'accroissement des cassures des brins produisait un accroissement concomitant du changement de VSG *in vitro*. La faible tolérance de *T. brucei* à l'uracil dans l'ADN souligne l'importance de l'élimination de l'uracil et de la régulation des niveaux de la réserve de dUTP intracellulaire dans la viabilité des cellules et dans la stabilité génétique et suggère des stratégies potentielles pour compromettre la survie du parasite.

16449. **Castillo-Acosta, V. M., Aguilar-Pereyra, F., Garcia-Caballero, D., Vidal, A. E., Ruiz-Perez, L. M. et Gonzalez-Pacanowska, D., 2012.** Pyrimidine requirements in deoxyuridine triphosphate nucleotidohydrolase deficient *Trypanosoma brucei* mutants. [Besoins de pyrimidine chez des mutants de *T. brucei* déficients en désoxyuridine triphosphate nucléotidohydrolase.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **187** (1): 9-13.

Instituto de Parasitología y Biomedicina "Lopez-Neyra", Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, Avenida del Conocimiento, s/n 18100-Armilla, Grenade, Espagne. [avidal@ipb.csic.es].

16450. **Comini, M. A., Krauth-Siegel, R. L. et Bellanda, M., 2012.** Mono- and dithiol glutaredoxins in the trypanothione-based redox metabolism of pathogenic trypanosomes. [Mono et dithiol glutaredoxines dans le métabolisme de réduction-oxydation basé sur le trypanothione des trypanosomes pathogènes.] *Antioxidants & Redox Signaling*. **Publication électronique avant l'impression le 25 octobre.**

Laboratoire de Biologie de réduction-oxydation des Trypanosomes, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay.

16451. **Creek, D. J., Chokkathukalam, A., Jankevics, A., Burgess, K. E., Breitling, R. et Barrett, M. P., 2012.** Stable isotope-assisted metabolomics for network-wide metabolic pathway elucidation. [Métabolomique assistée par des isotopes stables pour une élucidation de la voie métabolique au niveau du réseau.] *Analytical Chemistry*, **84** (20): 8442-8447.

Wellcome Trust Centre for Molecular Parasitology, Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, Université de Glasgow, Glasgow, G12 8TA, R-U. [Michael.barrett@glasgow.ac.uk].

La combinaison de métabolomique non ciblée, basée sur un CPL-SM à haute résolution, avec un traçage par isotopes stables fournit une vue d'ensemble générale du destin cellulaire des métabolites précurseurs. Cette méthodologie permet de détecter des métabolites putatifs dans des échantillons biologiques et de quantifier simultanément le type et l'étendue de l'étiquetage par isotopes. L'étiquetage de cultures de cellules de *Trypanosoma brucei* avec 50% de glucose étiqueté uniformément par ^{13}C , a démontré l'incorporation de carbone tiré du

glucose dans 187 des 588 métabolites identifiés putativement dans diverses voies, y compris le métabolisme des hydrates de carbone, des nucléotides, des lipides et des acides aminés. Les types d'étiquetage ont confirmé les voies métaboliques responsables de la biosynthèse des nombreux métabolites détectés et un étiquetage a été détecté dans des métabolites inattendus, y compris deux phosphates supérieurs de sucre annotés en tant qu'octulose phosphate et nonulose phosphate. Cette approche non ciblée au traçage par des isotopes stables facilite l'analyse biochimique des voies connues et permet une identification rapide de domaines du métabolisme auparavant non explorés.

16452. **Das, A., Morales, R., Banday, M., Garcia, S., Hao, L., Cross, G. A., Estevez, A. M. et Bellofatto, V., 2012.** The essential polysome-associated RNA-binding protein RBP42 targets mRNAs involved in *Trypanosoma brucei* energy metabolism. [La protéine essentielle RBP42 de liaison à l'ARN associée au polysome cible les ARNm impliqués dans le métabolisme de l'énergie de *T. brucei*.] *RNA*, **18** (11): 1968-1983.

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

Les protéines liant l'ARN qui ciblent les régions de codage de l'ARNm sont en train d'émerger en tant que régulateurs des processus post-transcriptionnels chez les eucaryotes. Nous décrivons ici une protéine de liaison à l'ARN récemment identifiée, RBP42, qui cible la région de codage des ARNm dans la forme procyclique du trypanosome africain, *Trypanosoma brucei*. RBP42 est une protéine essentielle et elle s'associe aux ARNm liés au polysome dans le cytoplasme. Une enquête générale sur les ARNm liés par RBP42 a été effectuée en appliquant la technologie HITS-CLIP, qui capture les interactions entre la protéine et l'ARN *in vivo* au moyen d'une lumière ultraviolette. Les interactions spécifiques entre RBP42 et les ARNm, ainsi que les interactions de l'ARNm avec une protéine de liaison de l'ARN connue, ont été purifiées au moyen d'anticorps spécifiques. Des séquences cibles d'ARN ont été identifiées et quantifiées en utilisant un séquençage de l'ARN à haut débit. L'analyse a révélé que RBP42 se liait principalement dans la région de codage des ARN qui code les protéines impliquées dans le métabolisme cellulaire de l'énergie. Bien que le mécanisme de la fonction de RBP42 ne soit pas clair actuellement, nous spéculons que RBP42 joue un rôle crucial dans la modulation du métabolisme de l'énergie chez *T. brucei*.

16453. **Desy, S., Schneider, A. et Mani, J., 2012.** *Trypanosoma brucei* has a canonical mitochondrial processing peptidase. [*T. brucei* comporte une peptidase de traitement mitochondrial canonique.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **185** (2): 161-164.

Département de Chimie et de Biochimie, Université de Berne, Freiestr. 3, CH-3012 Berne, Suisse. [jan.mani@dcb.unibe.ch].

16454. **Duncan, M. R., Fullerton, M. et Chaudhuri, M., 2012.** Tim50 in *Trypanosoma brucei* possesses a dual-specificity phosphatase activity and is critical for mitochondrial protein import. [Tim50 chez *T. brucei* possède une activité de phosphatase à spécificité double et est essentiel pour l'importation des protéines dans les mitochondries.] *Journal of Biological Chemistry*. **Publié pour la première fois le 4 décembre sous la forme doi: 10.1074/jbc.M112.436378**

Meharry Medical College, E-U. [mchaudhuri@mmc.edu].

16455. **Eltschinger, S., Greganova, E., Heller, M., Butikofer, P. et Altmann, M., 2012.** Eukaryotic translation elongation factor 1A domain I from *S. cerevisiae* is required but not sufficient for inter-species complementation. [Le domaine I eucaryote du facteur 1A (eEF1A) d'élongation de la traduction de *S. cerevisiae* est nécessaire mais n'est pas suffisant pour une complémentation entre les espèces.] *PLoS One*, **7** (7): e42338.

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

16456. **Erben, E. D., Nardelli, S. C., de Jesus, T. C., Schenkman, S. et Tellez-Inon, M. T., 2012.** Trypanosomatid Pin1-type peptidyl-prolyl isomerase is cytosolic and not essential for cell proliferation. [La peptidyl-prolyl isomérase de type Pin1 chez les trypanosomatidés est cytosolique et n'est pas essentielle pour la prolifération des cellules.] *Journal of Eukaryotic Microbiology*, **60** (1): 101-105.

Instituto de Investigaciones en Ingenieria Genetica y Biologia Molecular "Dr. Hector N. Torres" (INGEBI-CONICET), Vuelta de Obligado 2490, C1428ADN, Buenos Aires, Argentine. [e.erben@zmbh.uni-heidelberg.de].

Les peptidyl-prolyl cis/trans isomérases (PPIase) de type Pin1 isomérisent le lien de peptide de résidus (Ser/Thr)-Pro phosphorylés spécifiques, régulant divers évènements cellulaires. Nous avons signalé auparavant une PPIase de type Pin1 chez *Trypanosoma cruzi*, mais on en sait peu sur sa fonction et sa localisation subcellulaire. Une analyse par immunofluorescence a révélé que, contrairement aux protéines de type Pin1 provenant d'organismes divers, TcPin1 est principalement localisée dans le cytoplasme et était exclue des noyaux. En outre, la régulation à la baisse de TbPin1 médiée par l'ARNi chez *Trypanosoma brucei* n'abolissait pas la prolifération des cellules. Au moyen d'un test double-hybride dans la levure, nous avons identifié une protéine contenant le domaine MORN en tant que partenaire putatif de liaison de Pin1. Ces données suggèrent que le mécanisme de signalisation médié par Pin1 joue un rôle différent chez les parasites protozoaires.

16457. **Farine, L. et Butikofer, P., 2012.** The ins and outs of phosphatidylethanolamine synthesis in *Trypanosoma brucei*. [Les tenants et aboutissants de la synthèse de phosphatidyléthanolamine chez *T. brucei*.] *Biochimica Biophysica Acta*. **Sous presse, épreuve corrigée, disponible en ligne le 23 septembre.**

Institut de Biochimie et de Médecine moléculaire, Université de Berne, 3012 Berne, Suisse. [luce.farine@ibmm.unibe.ch].

Les phospholipides ne sont pas seulement les éléments constitutifs des membranes biologiques mais ils remplissent une large gamme de fonctions cruciales qui sont souvent non reconnues. Dans le présent examen, nous nous focalisons sur la phosphatidyléthanolamine, une catégorie majeure de glycérophospholipide chez les eucaryotes et les bactéries, qui est impliquée dans de nombreux processus biologiques inattendus. Nous décrivons (i) les tenants, c'est-à-dire les sources du substrat et les réactions biochimiques impliquées dans la synthèse de la phosphatidyléthanolamine et (ii) les aboutissants, c'est-à-dire les différents rôles de la phosphatidyléthanolamine et son implication dans divers évènements cellulaires. Nous

discutons comment le parasite protozoaire, *Trypanosoma brucei*, a contribué et peut contribuer dans l'avenir, en tant qu'organisme eucaryote modèle à notre compréhension de l'homéostasie de la phosphatidyléthanoline.

16458. **Farr, H. et Gull, K., 2012.** Cytokinesis in trypanosomes. [Cytokinèse chez les trypanosomes.] *Cytoskeleton (Hoboken)*, **69** (11): 931-941.

Sir William Dunn School of Pathology, Université d'Oxford, South Parks Road, Oxford OX1 3RE, R-U. [helen.farr@path.ox.ac.uk].

La cytokinèse est une étape cruciale du cycle de division cellulaire dans laquelle la membrane des cellules et le cortex sous-jacent sont remodelés et rassemblés pour créer les deux nouvelles cellules filles. Alors que, dans de nombreux systèmes eucaryotes, ce système est accompli par un anneau contractile d'actomyosine, le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei* présente un mécanisme inhabituel pour la cytokinèse, avec une dépendance accrue vis-à-vis des microtubules. Il existe un certain nombre d'étapes préparatoires essentielles impliquant la réplication et la ségrégation des organites qui doivent être effectuées pour qu'une cytokinèse ait lieu. Dans le présent examen, nous discutons l'architecture cellulaire du trypanosome et son importance dans la cytokinèse, ainsi que les progrès récents dans la compréhension des systèmes régulateurs impliqués. Les progrès récents au niveau des techniques d'imagerie tridimensionnelles ont amélioré notre compréhension des mécanismes régissant la cytokinèse et fourniront probablement des connaissances supplémentaires dans l'avenir.

16459. **Fernandez-Moya, S. M., Garcia-Perez, A., Kramer, S., Carrington, M. et Estevez, A. M., 2012.** Alterations in DRBD3 ribonucleoprotein complexes in response to stress in *Trypanosoma brucei*. [Altérations des complexes de ribonucléoprotéine DRBD3 en réponse au stress chez *T. brucei*.] *PLoS One*, **7** (11): e48870.

Instituto de Parasitología y Biomedicina "Lopez-Neyra", IPBLN-CSIC, Armilla, Grenade, Espagne. [aestevez@ipb.csic.es].

Une régulation de l'initiation de la transcription de la polymérase II de l'ARN est apparemment absente chez les trypanosomes. Ces eucaryotes contrôlent plutôt l'expression des gènes principalement au niveau post-transcriptionnel. La régulation est effectuée par l'action de nombreuses protéines liant l'ARN qui modulent le traitement, le renouvellement, la traduction et la localisation de l'ARNm. Dans le présent travail, nous montrons que la protéine DRBD3 liant l'ARN réside dans le cytoplasme mais se localise dans le noyau lors d'un défi oxydatif et dans des granules de stress dans des conditions de famine. La DRBD3 s'associe à d'autres protéines pour former un complexe dont la composition est altérée par le stress cellulaire. Ce qui est intéressant est que les ARNm cibles restent liés à la DRBD3 dans des conditions de stress. Nos résultats suggèrent que la DRBD3 transporte des ARNm régulés dans la cellule sous la forme de complexes de ribonucléoprotéine qui sont remodelés en réponse à des signaux environnementaux.

16460. **Fisk, J. C., Li, J., Wang, H., Aletta, J. M., Qu, J. et Read, L. K., 2012.** Proteomic analysis reveals diverse classes of arginine methylproteins in mitochondria of trypanosomes. [Une analyse protéomique révèle diverses catégories d'arginine

méthylprotéines dans les mitochondries des trypanosomes.] *Molecular & Cell Proteomics*. **Publication électronique avant l'impression le 14 novembre.**

Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine, State University of New York at Buffalo, Buffalo, New York, E-U. [lread@buffalo.edu].

16461. **Foda, B. M., Downey, K. M., Fisk, J. C. et Read, L. K., 2012.** Multifunctional G-rich and RRM-containing domains of TbRGG2 perform separate yet essential functions in trypanosome RNA editing. [Des domaines multifonctionnels de TbRGG2 contenant RRM et riches en G effectuent des fonctions séparées mais essentielles dans l'édition de l'ARN du trypanosome.] *Eukaryotic Cell*, **11** (9): 1119-1131.

Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine, State University of New York at Buffalo, Buffalo, New York, E-U. [lread@buffalo.edu].

Une édition efficace des ARN dans les mitochondries de *Trypanosoma brucei* implique les actions de facteurs accessoires multiples. La RGG2 de *T. brucei* (TbRGG2) est une protéine essentielle qui est cruciale pour l'initiation de l'édition et sa progression de 3' à 5'. La TbRGG2 comprend une région du N-terminal riche en G contenant les répétitions GWG et RG et un domaine contenant le motif de reconnaissance de l'ARN (RRM) dans le C-terminal. Nous effectuons ici des études de séparation des fonctions *in vitro* et *in vivo* pour vérifier le mécanisme d'action de la TbRGG2 dans l'édition de l'ARN. La TbRGG2 se lie de préférence à l'ARNm pré-édité *in vitro* avec une haute affinité attribuable à sa région riche en G. Les activités de renaturation et de fusion de l'ARN sont séparables, effectuées principalement par le domaine riche en G et le domaine contenant le RRM, respectivement. *In vivo*, le domaine riche en G complète partiellement une réduction immédiate de TbRGG2 mais le domaine RRM est également nécessaire. En particulier, l'activité de fusion de l'ARN de la TbRGG2 est superflue pour une édition de l'ARN *in vivo*. Les interactions entre la TbRGG2 et les protéines du complexe MRB1 sont médiées à la fois par le domaine riche en G et le domaine contenant le RRM, selon le partenaire de liaison. Collectivement, nos résultats sont compatibles avec un modèle dans lequel les activités de liaison de l'ARN et de saturation de l'ARN à haute affinité du domaine riche en G sont essentielles pour l'édition de l'ARN *in vivo*. Le domaine contenant le RRM peut avoir des fonctions clés impliquant des interactions avec le complexe MRB1 et/ou la régulation des activités du domaine riche en G.

16462. **Gargantini, P. R., Lujan, H. D. et Pereira, C. A., 2012.** *In silico* analysis of trypanosomatids' helicases. [Analyse *in silico* des hélicases des trypanosomatidés.] *FEMS Microbiology Letters*, **335** (2): 123-129.

Laboratorio de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentine. [cpereira@retina.ar].

Les trypanosomatidés sont des parasites protozoaires unicellulaires qui causent de nombreuses maladies chez les animaux, les humains et les plantes. Ces eucaryotes à divergence précoce comportent de nombreuses structures et processus singuliers, y compris la base J' hypermodifiée, un réseau d'ADN mitochondrial, une édition et un transépissage de l'ARN ; toutes ces caractéristiques uniques impliquent une grande variété d'hélicases d'ADN/ARN spécifiques. Dans le présent travail, les génomes des trypanosomatidés ont été

analysés par le biais de l'exploitation des données, en cherchant des gènes codant les hélicases d'ADN/ARN. Les motifs spécifiques et les séquences de pleine longueur de toutes les familles présentes dans les superfamilles (SF) 1 et 2 des hélicases ont été utilisés comme appâts pour des analyses du génome. Au total, 328 hélicases putatives ont été identifiées ; 204 gènes ont été assignés à la SF2, 42 gènes à la SF1, et 76 gènes restaient non classifiés. Huit hélicases SF2 spécifiques à l'espèce ont également été trouvées ; *Trypanosoma cruzi* comportait trois hélicases spécifiques à motif DEAD et une hélicase spécifique à DEAH/RHA, alors que *Leishmania major* comportait trois Swi2/Snf2 et que *Trypanosoma brucei* comportait seulement une hélicase RigI. Finalement, pour identifier les hélicases qui pourraient être utilisées comme cibles thérapeutiques futures, tous les gènes obtenus ont été comparés avec ceux présents dans le génome humain. Quarante-deux hélicases sous-représentées dans le génome humain ont été identifiées, constituant 16 groupes d'orthologues de *L. major*, *T. brucei* et *T. cruzi*.

16463. **Gassen, A., Brechtefeld, D., Schandry, N., Arteaga-Salas, J. M., Israel, L., Imhof, A. et Janzen, C. J., 2012.** DOT1A-dependent H3K76 methylation is required for replication regulation in *Trypanosoma brucei*. [La méthylation de H3K75 dépendant de DOT1A est nécessaire pour la régulation de la réplication chez *T. brucei*.] *Nucleic Acids Research*, **40** (20): 10302-10311.

Department of Biology I, Université de Munich (LMU), Genetics, Grosshaderner Str. 2-4, 82152 Martinsried et Department of Molecular Biology, Université de Munich (LMU), Adolf Butenandt Institute, Schillerstr. 44, 80336 Munich, Allemagne.

La progression du cycle cellulaire nécessite une régulation soigneuse pour assurer une propagation précise du matériel génétique aux cellules filles. Bien que de nombreux régulateurs du cycle cellulaire soient conservés du point de vue de l'évolution chez le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei*, de nouveaux mécanismes régulateurs semblent avoir évolué. Nous analysons ici la fonction de l'histone méthyltransférase DOT1A au cours de la progression du cycle cellulaire. Une surexpression de DOT1A génère une population de cellules avec des noyaux aneuploïdes ainsi que des cellules énucléées. Une analyse approfondie indique que la surexpression de DOT1A cause une réplication continue de l'ADN nucléaire. Au contraire, un appauvrissement en DOT1A par ARNi abolit la réplication mais n'empêche pas la caryokinèse. Comme la méthylation de l'histone H3K76 n'a jamais été associée au contrôle de la réplication chez les eucaryotes auparavant, nous avons découvert une nouvelle fonction des enzymes DOT1, qui pourrait ne pas être unique aux trypanosomes.

16464. **Ghozlane, A., Bringaud, F., Soueidan, H., Dutour, I., Jourdan, F. et Thebault, P., 2012.** Flux analysis of the *Trypanosoma brucei* glycolysis based on a multiobjective-criteria bioinformatic approach. [Analyse du flux de la glycolyse de *T. brucei* basée sur une approche bioinformatique avec des critères à objectifs multiples.] *Advances in Bioinformatics*, **2012**: 159423.

Laboratoire Bordelais de Recherche en Informatique, UMR CNRS 5800, Université de Bordeaux, 351 Cours de la Libération, 33405 Talence Cedex, France et Centre de Bioinformatique de Bordeaux, Université de Bordeaux Segalen, 142 Rue Leo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France.

16465. **Ginger, M. L., Sam, K. A. et Allen, J. W., 2012.** Probing why trypanosomes

assemble atypical cytochrome c with an AxxCH haem-binding motif instead of CxxCH. [Explorer pourquoi les trypanosomes assemblent un cytochrome c atypique avec un motif AxxCH liant l'hème au lieu d'un motif CxxCH.] *Biochemical Journal*, **448** (2): 253-260.

Faculty of Health and Medicine, Division of Biomedical and Life Sciences, Université de Lancaster, Lancaster LA1 4YQ, R-U. [jwaallen1@gmail.com].

Les cytochromes c et c1 des mitochondries sont des éléments centraux de la chaîne respiratoire de tous les eucaryotes respirant de l'oxygène. Ces protéines contiennent de l'hème, lié de façon covalente au polypeptide dans une modification post-traduction catalysée. Chez tous les eucaryotes, à l'exception des membres du phylum des protistes Euglenozoa, l'hème est fixé sur les résidus de cystéine d'un motif CxxCH liant l'hème. Chez les Euglenozoa, qui incluent des parasites trypanosomatidés pertinents du point de vue médical, l'hème est fixé à un seul résidu de cystéine dans un motif AxxCH liant l'hème. En outre, les gènes codant les mécanismes connus de biogenèse du cytochrome de type c sont tous absents des génomes des trypanosomatidés, ce qui indique la présence d'un nouvel appareil biosynthétique. Dans la présente étude, nous examinons l'expression et la maturation du cytochrome c avec un motif typique CxxCH liant l'hème chez les trypanosomatidés *Crithidia fasciculata* et *Trypanosoma brucei*. L'hème est devenu fixé aux deux résidus de cystéine du motif liant l'hème, ce qui indique que, contrairement aux hypothèses précédentes, rien n'empêche la formation d'un cytochrome c avec un motif CxxCH dans les mitochondries des Euglenozoa. La variante du cytochrome était également capable de remplacer la fonction du cytochrome c de type sauvage chez *T. brucei*. Toutefois, la fixation de l'hème à la protéine ne se faisait pas par le biais de la liaison conservée de façon stéréospécifique observée universellement dans les cytochromes naturels de type c, ce qui suggère que le mécanisme de biogenèse du cytochrome c chez le trypanosome ne reconnaissait et ne transformait que le motif de type sauvage liant l'hème à une cystéine unique. En outre, la présence du cytochrome c avec un motif CxxCH résultait en un coût de la valeur sélective dans la respiration. Le niveau de la biogenèse du cytochrome c chez les trypanosomatidés s'avérait également être limité, les cellules fonctionnant à une capacité presque maximum.

16466. **Gjini, E., Haydon, D. T., Barry, J. D. et Cobbold, C. A., 2012.** The impact of mutation and gene conversion on the local diversification of antigen genes in African trypanosomes. [L'impact de la mutation et de la conversion des gènes sur la diversification locale des gènes antigéniques dans les trypanosomes africains.] *Molecular Biology & Evolution*, **29** (11): 3321-3331.

School of Mathematics and Statistics, College of Science and Engineering, Université de Glasgow, Glasgow, R-U. [egjini@igc.gulbenkian.pt].

Les types de diversité génétique dans les familles de gènes antigéniques des parasites contiennent une information importante sur leur potentiel à générer une variation antigénique dans et entre les hôtes. L'évolution de telles familles de gènes est normalement régie par la duplication des gènes, suivie par une mutation ponctuelle et une conversion des gènes. Estimer la vitesse de ces processus à partir des séquences moléculaires suscite un grand intérêt pour comprendre l'évolution du pathogène et sa pertinence pour les processus d'infection. Dans la présente étude, nous avons construit une série de modèles pour examiner des hypothèses sur les types de diversité des nucléotides entre des séquences de gènes

étroitement apparentées provenant de l'archive de gènes antigéniques du trypanosome africain, le parasite protozoaire causant la maladie du sommeil humaine en Afrique subsaharienne. Nous utilisons une approche de modèle de Markov caché pour identifier deux échelles de diversification : la répartition en grappe des mésappariements de séquences, un indicateur putatif d'évènements de conversion des gènes avec d'autres gènes donneurs d'identité plus faible dans l'archive et, à une échelle plus éparse, les mésappariements isolés, provenant probablement de mutations ponctuelles indépendantes. En outre, pour quantifier les probabilités respectives de la fréquence de ces deux processus, notre approche fournit des estimations de la répartition de la longueur de l'étendue de la conversion génique et de la diversité moyenne fournie localement par les évènements de conversion. Le calage du modèle est effectué en utilisant un cadre bayésien. Nous trouvons que les évènements diversifiants de conversion génique avec des partenaires à identité plus faible se produisent au moins cinq fois moins fréquemment que les mutations ponctuelles sur les paires de glycoprotéine variable de surface (VSG) et que l'étendue moyenne de la conversion importée a une longueur de 14 à 25 nucléotides. Toutefois, à cause de la diversité élevée introduite par la conversion génique, les deux processus ont un impact presque égal sur la vitesse de diversification de la séquence par nucléotide entre les membres de la sous-famille de VSG. Nous pouvons élucider les sites les plus probables des mutations ponctuelles et des conversions sur chaque paire de gènes alignée.

16467. **Goringer, H. U., 2012.** "Gestalt", composition and function of the *Trypanosoma brucei* editosome. ["Gestalt", composition et fonction de l'éditosome de *T. brucei*.] *Annual Review of Microbiology*, **66**: 65-82.

Department of Genetics, Darmstadt University of Technology, Allemagne.
[goringer@hrzpub.tu-darmstadt.de].

L'édition de l'ARN décrit un jeu divers du point de vue chimique de réactions biomoléculaires dans lequel la séquence des nucléotides des molécules d'ARN est altérée. Des réactions d'édition ont été identifiées chez de nombreux organismes et contribuent fréquemment à la maturation des produits de la transcription dans les organites. Une réaction d'édition spéciale a évolué dans les mitochondries des protozoaires kinétoplastidés. Le processus est caractérisé par l'insertion et la délétion des nucléotides d'uridine dans des ARN messagers autrement non traduisibles. L'édition de l'ARN des kinétoplastidés implique une catégorie exclusive de petits ARN non codants, connus sous le nom d'ARN guides. En outre, un mécanisme moléculaire unique, l'éditosome, catalyse le processus. Les éditosomes sont des assemblages de polyenzymes mégadalton qui fournissent une surface catalytique pour les étapes individuelles du cycle de réaction. Nous examinons ici la compréhension actuelle du mécanisme, l'inventaire moléculaire de l'édition de l'ARN chez les kinétoplastidés et le mécanisme de l'éditosome. Nous mettons spécialement l'accent sur la morphologie moléculaire du complexe d'édition afin de corrélérer les caractéristiques structurales et les caractéristiques fonctionnelles.

16468. **Gualdron-Lopez, M., Brennand, A., Avilan, L. et Michels, P. A., 2013.** Translocation of solutes and proteins across the glycosomal membrane of trypanosomes; possibilities and limitations for targeting with trypanocidal drugs. [Translocation des solutés et des protéines à travers la membrane glycosomale des trypanosomes : possibilité et limitations pour le ciblage avec des médicaments trypanocides.] *Parasitology*, **140**(1):1-20.

Unité de Recherche sur les Maladies tropicales, Institut de Duve, Université catholique de Louvain, Avenue Hippocrate 74, Boîte postale B1.74.01, B-1200 Bruxelles, Belgique.

Les glycosomes sont des péroxisomes spécialisés que l'on trouve dans tous les organismes kinétoplastidés. Les organites sont uniques à héberger la plupart des enzymes de la voie glycolytique. Les protéines de la matrice, synthétisées dans le cytosol, les cofacteurs et les métabolites, doivent être transportées à travers la membrane. Une recherche récente sur *Trypanosoma brucei* a fourni des connaissances sur la façon dont ces translocations se produisent à travers la membrane, bien que de nombreux détails restent à élucider. Les protéines sont importées par une cascade de réactions effectuées par des protéines spécialisées appelées péroxines, dans lesquelles un récepteur cytosolique avec une protéine de la matrice liée s'insère dans la membrane pour livrer sa cargaison dans l'organite et est, par la suite, extrait du glycosome pour effectuer de nouveaux cycles d'importation. Des solutés encombrants, comme les cofacteurs et les acyl-CoA, semblent être transloqués par des molécules de transport spécifiques, tandis que les solutés de plus petite taille, tels que les intermédiaires glycolytiques, traversent probablement la membrane par des canaux formant des pores. La présence de tels canaux contredit apparemment les résultats précédents qui suggéraient une faible perméabilité de la membrane glycosomale. Nous proposons trois solutions possibles à ce paradoxe, qui ne s'excluent pas mutuellement. Les enzymes glycolytiques glycosomales ont été validées en tant que cibles chimiothérapeutiques contre les maladies transmises par les trypanosomatidés. Nous discutons les implications possibles des nouvelles données pour la conception des médicaments à libérer dans les glycosomes.

16469. **Gualdron-Lopez, M. et Michels, P. A., 2012.** Processing of the glycosomal matrix-protein import receptor PEX5 of *Trypanosoma brucei*. [Transformation de PEX5, le récepteur d'importation de protéine de la matrice glycosomale de *T. brucei*.] *Biochemical & Biophysical Research Communications*. **Publication électronique avant l'impression le 22 décembre.**

Unité de Recherche sur les Maladies tropicales, Institut de Duve, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique. [paul.michels@uclouvain.be].

16470. **Gunasekera, K., Wuthrich, D., Braga-Lagache, S., Heller, M. et Ochsenreiter, T., 2012.** Proteome remodelling during development from blood to insect-form *Trypanosoma brucei* quantified by SILAC and mass spectrometry. [Remodélisation du protéome au cours du développement de la forme sanguine à la forme procyclique de *T. brucei* quantifiée par SILAC et par une spectrométrie de masse.] *BMC Genomics*, **13** (1): 556.

Institut de Biologie cellulaire, Université de Berne, Berne, Suisse. [torsten.ochsenreiter@izb.unibe].

Trypanosoma brucei est l'agent étiologique de la maladie du sommeil africaine chez les humains et du nagana chez les bovins. En plus d'être un pathogène important, *T. brucei* est devenu un système modèle en biologie cellulaire. Au moyen d'un étiquetage par isotopes stables des acides aminés dans une culture de cellules (SILAC) en association avec une spectrométrie de masse, nous avons déterminé l'abondance de >1 600 protéines dans les

stades de formes sanguines longues et minces (LM), courtes et trapues (CT) chez les mammifères par rapport au stade de la forme procyclique chez l'insecte. Au total, nous avons identifié 2 645 protéines, ce qui correspond à ~30 pour cent du protéome total et nous présentons pour la première fois un examen complet des niveaux relatifs de protéines dans les trois stades du cycle biologique du parasite. Nous montrons la portée de la pré-adaptation dans les cellules CT, en particulier au niveau du protéome mitochondrial. La comparaison avec un rapport publié précédemment sur des formes sanguines et procycliques monomorphes de *T. brucei* cultivées *in vitro* indique en particulier une perte de la régulation rigoureuse des protéines mitochondriales dans ces cellules par rapport à la situation pléomorphe *in vivo*. Afin de mieux comprendre les différents niveaux de régulation de l'expression des gènes dans cet organisme, nous avons comparé l'abondance de l'ARNm à l'état d'équilibre aux changements relatifs d'abondance des protéines et détecté une corrélation modérée mais significative, ce qui indique que les trypanosomes possèdent un répertoire significatif de mécanismes de traduction et de post-traduction pour réguler l'abondance des protéines.

16471. **Hovel-Miner, G. A., Boothroyd, C. E., Mugnier, M., Dreesen, O., Cross, G. A. et Papavasiliou, F. N., 2012.** Telomere length affects the frequency and mechanism of antigenic variation in *Trypanosoma brucei*. [La longueur du télomère affecte la fréquence et le mécanisme de la variation antigénique chez *T. brucei*.] *PLoS Pathogens*, **8** (8): e1002900.

Laboratory of Lymphocyte Biology, Université Rockefeller, New York, E-U.
[papavasiliou@rockefeller.edu].

Trypanosoma brucei est un maître de la variation antigénique et de la dérobade à la réaction immunitaire. Utilisant un répertoire génomique de plus de 1 000 gènes codant la glycoprotéine variable de surface (VSG), *T. brucei* peut changer son revêtement de protéines en changeant l'expression d'une VSG en l'expression d'une autre. Chaque VSG active est exprimée de façon monoallélique à partir d'un site télomérique seulement sur 15 sites environ. Le changement de l'expression de la VSG se produit par trois mécanismes prédominants, dont le plus significatif est sans doute l'échange non réciproque d'ADN contenant une VSG par conversion génique (CG) duplicatrice. La façon dont *T. brucei* orchestre ces mécanismes complexes de changement reste à élucider. Des travaux récents ont démontré qu'une cassure d'ADN exogène dans le site actif pourrait initier un changement basé sur une CG, pourtant la source de la lésion de l'ADN initiant le changement dans des conditions naturelles reste inconnue. Ici, nous avons examiné l'hypothèse que la longueur du télomère affecte directement le changement de VSG. Nous démontrons que les souches déficientes en télomérase comportant des télomères courts changent plus fréquemment que des souches identiques du point de vue génétique comportant des télomères longs et que, lorsque le télomère est court, le changement se produit de préférence par une CG. Nos données appuient l'hypothèse qu'un télomère court au site d'expression actif de la VSG résulte en un accroissement des cassures d'ADN subtélomériques qui peuvent initier le changement basé sur une CG. En plus de leur signification pour *T. brucei* et pour la biologie des télomères, les conclusions présentées ici ont des implications pour les nombreux pathogènes qui organisent leurs gènes antigéniques dans les régions subtélomériques.

16472. **Jones, D. C., Alpey, M. S., Wyllie, S. et Fairlamb, A. H., 2012.** Chemical, genetic and structural assessment of pyridoxal kinase as a drug target in the African trypanosome. [Évaluation chimique, génétique et structurelle de la kinase de pyridoxal

en tant que cible chimiothérapeutique chez le trypanosome africain.] *Molecular Microbiology*, **86** (1): 51-64.

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

Le pyridoxal-5'-phosphate (vitamine B₆) est un cofacteur essentiel pour de nombreuses réactions enzymatiques importantes telles que la transamination et la décarboxylation. Les trypanosomes africains sont incapables de synthétiser la vitamine B₆ *de novo* et dépendent de l'absorption des vitamines B₆ tels que le pyridoxal et la pyridoxamine provenant de leurs hôtes, qui sont phosphorylés par la suite par la kinase de pyridoxal (PdxK). Un mutant nul conditionnel de PdxK a été généré dans les formes sanguines de *Trypanosoma brucei*, ce qui montre que cette enzyme est essentielle à la croissance du parasite *in vitro* et à l'infectiosité chez les souris. L'activité du PdxK recombinant de *T. brucei* était comparable à celle dans les travaux publiés précédemment avec une activité spécifique de 327 +/- 13 µ mg⁻¹ et un K_{mapp} de 29,6 +/- 3,9 µM en ce qui concerne le pyridoxal. Un essai couplé a été développé et a démontré que l'enzyme a une efficacité catalytique équivalente avec le pyridoxal, la pyridoxamine et la pyridoxine, et que la ginkgotoxine est un pseudo substrat efficace. Une structure de PdxK à haute résolution dans un complexe avec ATP a révélé des différences structurales importantes avec l'enzyme humaine. Ces conclusions suggèrent que la kinase de pyridoxal est une cible chimiothérapeutique essentielle et valide qui pourrait conduire à d'autres traitements bien nécessaires pour cette maladie dévastatrice.

16473. **Kafkova, L., Ammerman, M. L., Faktorova, D., Fisk, J. C., Zimmer, S. L., Sobotka, R., Read, L. K., Lukes, J. et Hashimi, H., 2012.** Functional characterization of two paralogues that are novel RNA binding proteins influencing mitochondrial transcripts of *Trypanosoma brucei*. [Caractérisation fonctionnelle de deux paralogues qui sont de nouvelles protéines de liaison de l'ARN influençant les produits de la transcription dans les mitochondries de *T. brucei*.] *RNA*, **18** (10): 1846-1861.

Biology Center, Institute of Parasitology, Czech Academy of Sciences, Université de Bohême du sud, 370 05 Ceske Budejovice (Budweis), République tchèque. [hassan@paru.cas.cz].

La plupart des protéines de *Trypanosoma brucei* ont des fonctions inconnues, une conséquence de son évolution indépendante dans l'ordre des Kinetoplastida qui a permis l'émergence de plusieurs caractéristiques biologiques uniques, dont une édition de l'ARN nécessaire pour l'expression des gènes codés dans les mitochondries. Le complexe 1 de liaison à l'ARN mitochondrial (MRB1) récemment découvert est composé de protéines avec plusieurs fonctions dans le traitement de l'ARN des organites. Nous caractérisons deux sous-unités du MRB1, appelées ici MRB8170 et MRB4160, qui sont des paralogues provenant d'une vaste duplication de chromosomes qui ne se produit que chez *T. brucei*. Comme pour de nombreuses autres protéines du MRB1, les deux sous-unités n'ont pas de domaines, motifs ou orthologues reconnaissables à l'extérieur de l'ordre. Nous montrons qu'elles sont toutes deux de nouvelles protéines de liaison de l'ARN, représentant peut-être une nouvelle catégorie de ces protéines. Elles s'associent avec un sous-ensemble similaire de sous-unités de MRB1 mais pas directement l'une avec l'autre. Nous avons généré des lignées de cellules qui ciblent soit individuellement, soit simultanément les ARNm codant les deux protéines au

moyen d'une ARNi. Leur désactivation double résulte en un effet différentiel sur des ARN édités modérément et complètement, ce qui suggère une séparation fonctionnelle possible des deux protéines. La croissance des cellules persiste après la désactivation par ARNi de chaque protéine individuellement contrairement à la réduction immédiate double. Pourtant leur redondance apparente en termes de viabilité des cellules est en désaccord avec la constatation selon laquelle une de ces réductions immédiates seulement résulte en la dégradation générale des ARN complètement édités. Alors que MRB8170 et MRB4160 partagent un degré considérable de conservation, nos résultats suggèrent que leur divergence de séquence récente les a conduites à influencer à différents degrés les ARNm dans les mitochondries.

16474. **Koumandou, V. L., Boehm, C., Horder, K. A. et Field, M. C., 2012.** Evidence for recycling of invariant surface trans-membrane domain proteins in African trypanosomes. [Preuve du recyclage des protéines invariables de surface du domaine transmembranaire chez les trypanosomes africains.] *Eukaryotic Cell*. **Publication électronique avant l'impression le 21 décembre.**

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

Le trafic intracellulaire est une composante cruciale à la fois des mécanismes de la virulence et des interactions avec les médicaments chez *Trypanosoma brucei*, l'agent étiologique de la trypanosomose humaine africaine et du nagana chez les bovins. Le maintien de la composition de la surface du protéome dans un stade biologique et le remodelage de la composition lors de la progression entre les stades biologiques sont tous deux des caractéristiques importantes de la dérobade au système immunitaire et du développement pour les trypanosomes. Nos travaux récents impliquent les glycoprotéines invariables de surface (ISG) transmembranaires abondantes dans l'absorption du traitement de première intention à la suramine, ce qui suggère une voie thérapeutique potentielle dans la cellule. RME-8 est un médiateur des voies de recyclage chez les eucaryotes supérieurs et est un d'une petite cohorte de produits de gènes de transport intracellulaire qui sont régulés à la hausse dans les trypanosomes infectieux pour les mammifères, ce qui suggère un rôle dans le contrôle du nombre de copies des protéines de surface chez les trypanosomes. Nous examinons ici la fonction de RME-8 et sa contribution au trafic intracellulaire et à la stabilité des ISG. RME-8 est une protéine fortement conservée et est largement répartie dans des compartiments endocytaires multiples. Au moyen d'une réduction immédiate, nous avons trouvé que RME-8 est essentielle et facilite la libération de sondes endocytaires aux compartiments endosomals tardifs. Nous avons également trouvé une accumulation d'ISG dans les endosomes mais découvert qu'une réduction immédiate de RME-8 accroît également le renouvellement des ISG. Combiné aux données précédentes, cela suggère qu'il est plus probable que les ISG soient recyclées et que RME-8 soit nécessaire pour appuyer le recyclage.

16475. **Li, Z., 2012.** Regulation of the cell division cycle in *Trypanosoma brucei*. [Régulation du cycle de division cellulaire chez *T. brucei*.] *Eukaryotic Cell*, **11** (10): 1180-1190.

Department of Microbiology & Molecular Genetics, University of Texas Medical School at Houston, TX, E-U. [Ziyin.Li@uth.tmc.edu].

Le cycle de division cellulaire est étroitement régulé par l'activation et la désactivation d'une série de protéines qui contrôlent la réplication et la ségrégation des organites aux

cellules filles. Au cours de la dernière décennie, nous avons assisté à des progrès significatifs de notre compréhension du cycle cellulaire chez *Trypanosoma brucei* et de la façon dont le cycle est régulé par diverses protéines régulatrices. Toutefois, de nombreux autres régulateurs, en particulier ceux qui sont uniques aux trypanosomes, restent à identifier et nous commençons juste à définir les voies de signalisation qui régissent les transitions à travers les différents stades du cycle cellulaire, telles que la transition G₁/S, la transition G₂/M et la transition mitose-cytokinèse. Les trypanosomes semblent employer à la fois des molécules conservées du point de vue de l'évolution et spécifiques au trypanosome pour réguler les divers stades de son cycle cellulaire, y compris l'initiation de la réplication de l'ADN, l'assemblage des fuseaux, la ségrégation des chromosomes, ainsi que l'initiation de la cytokinèse et son achèvement. Curieusement, les trypanosomes sont dépourvus de certains régulateurs essentiels qui sont bien conservés au cours de l'évolution, tels que Cdc6 et Cdt1, qui sont impliqués dans l'autorisation de réplication de l'ADN, le moteur du fuseau, kinésine-5, qui est nécessaire pour l'assemblage du fuseau, le complexe central de spindline qui est impliqué dans l'initiation de la cytokinèse et l'anneau contractile d'actomyosine qui est situé dans le sillon de clivage. Inversement, les trypanosomes possèdent certains régulateurs tels que les cyclines, les kinases dépendant des cyclines et les kinésines mitotiques associées au centromère qui sont fortement élargies et qui ont probablement des fonctions cellulaires diverses. En général, les trypanosomes ont apparemment intégré des régulateurs uniques dans les voies conservées du point de vue de l'évolution afin de compenser pour l'absence de ces molécules conservées et, en plus, ont développé certaines voies régulatrices du cycle cellulaire qui sont soit différentes de son hôte humain, soit distinctes entre les formes de son cycle biologique.

16476. **Liu, W., Das, A., Morales, R., Banday, M., Aris, V., Lukac, D. M., Soteropoulos, P., Wah, D. A., Palenchar, J. et Bellofatto, V., 2012.** Chromatin immunoprecipitation and microarray analysis reveal that TFIIB occupies the SL RNA gene promoter region in *Trypanosoma brucei* chromosomes. [L'immunoprécipitation de la chromatine et l'analyse des microréseaux révèlent que TFIIB occupe la région du promoteur de gènes d'ARN SL dans les chromosomes de *T. brucei*.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **186** (2): 139-142.

Department of Microbiology and Molecular Genetics, University of Medicine and Dentistry-New Jersey Medical School, Newark, NJ 07103, E-U et VaxInnate Corporation, Cranbury, NJ 08512, E-U. [bellofat@umdnj.edu].

16477. **Mach, J., Tachezy, J. et Sutak, R., 2012.** Efficient iron uptake via a reductive mechanism in procyclic *Trypanosoma brucei*. [Absorption efficace du fer par le biais d'un mécanisme réducteur dans la forme procyclique de *T. brucei*.] *Journal of Parasitology*. **Publication électronique avant l'impression le 27 août.**

Université Charles de Prague, Département de Parasitologie, Prague, République tchèque.

La forme sanguine de *T. brucei* acquiert du fer de la transferrine par le biais d'une endocytose médiée par un récepteur. Toutefois, on ne sait pas comment les formes procycliques, qui ne peuvent pas se lier à la transferrine, acquièrent du fer. Dans la présente étude, nous montrons que la forme procyclique de *T. brucei* absorbe efficacement du fer à partir des complexes ferriques par le biais d'un mécanisme réducteur et que le fer obtenu au

moyen de ce mécanisme est transporté dans les mitochondries où il est utilisé. L'affinité du système de transport est comparable à celle de *Saccharomyces cerevisiae*, avec une valeur K_m apparente de 0,85 μ M.

16478. **Manta, B., Pavan, C., Sturlese, M., Medeiros, A., Crispo, M., Berndt, C., Krauth-Siegel, L., Bellanda, M. et Comini, M. A., 2012.** Iron-sulphur cluster (ISC) binding by mitochondrial monothiol glutaredoxin-1 of *Trypanosoma brucei*: molecular basis of ISC coordination and relevance for parasite infectivity. [Liaison à un cluster fer-soufre (ISC) par la monothiol glutarédoxine 1 dans les mitochondries de *T. brucei* : base moléculaire de la coordination d'ISC et pertinence pour l'infectiosité du parasite.] *Antioxidants & Redox Signaling*. **Publication électronique avant l'impression le 24 décembre.**

Institut Pasteur de Montevideo, Laboratoire de Biologie de réduction-oxydation des Trypanosomes, Montevideo, Uruguay. [bmanta@pasteur.edu.uy].

Les monothiol glutarédoxines (1-C-Grx) sont des petites protéines liées au fer cellulaire et au métabolisme de réduction-oxydation. *Trypanosoma brucei brucei*, un organisme modèle pour la trypanosomose humaine africaine, exprime trois 1-C-Grx. 1-C-Grx1 est une protéine mitochondriale très abondante qui est capable de lier un cluster fer-soufre (ISC) *in vitro* en utilisant le glutathione comme cofacteur. Nous rapportons ici l'analyse fonctionnelle et structurelle de 1-C-Grx1 par rapport à ses propriétés de liaison à l'ISC. Un prolongement du N-terminal unique à 1-C-Grx1 des trypanosomatidés affecte la structure oligomère et la capacité de liaison à l'ISC de la protéine. Le site actif Cys104 est essentiel pour une liaison à l'ISC et la glutathionylspermidine et la trypanothione spécifiques au parasite peuvent remplacer le glutathione en tant que ligands de l'ISC. Ce qui est intéressant est que le trypanothione forme des espèces d'ISC stables sans protéine qui sont incorporées *in vitro* dans le dithiol 2-C-Grx1 de *T. brucei* mais pas dans 1-C-Grx1. Une surexpression du mutant C104S de 1-C-Grx1 entrave la progression de la maladie dans un modèle murin. La structure du domaine Grx de 1-C-Grx1 a été résolue par spectroscopie RMN. Malgré le fait que plusieurs résidus – qui, dans d'autres 1-C-Grx, sont impliqués dans une liaison non-covalente du glutathione – soient conservés, différentes approches physicochimiques n'ont pas révélé d'interaction spécifique entre 1-C-Grx1 et les ligands de thiol libres. Les Grx du parasite sont capables de coordonner un ISC formé avec le trypanothione, ce qui suggère un nouveau mécanisme de liaison de l'ISC et une nouvelle fonction pour le dithiol spécifique au parasite. La première structure tridimensionnelle et la pertinence *in vivo* d'une 1-C-Grx d'un protozoaire pathogène sont signalées. Nous concluons que la 1-C-Grx1 de *T. brucei* est indispensable pour le parasitisme des mammifères et utilise un nouveau mécanisme pour la liaison de l'ISC.

16479. **Mashiyama, S. T., Koupparis, K., Caffrey, C. R., McKerrow, J. H. et Babbitt, P. C., 2012.** A global comparison of the human and *T. brucei* degradomes gives insights about possible parasite drug targets. [Une comparaison globale des dégradomes humains et de *T. brucei* fournit des connaissances sur des cibles chimiothérapeutiques possibles chez le parasite.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (12): e1942.

Department of Bioengineering and Therapeutic Sciences, California Institute for Quantitative Biomedical Research (QB3), Université de Californie, San Francisco, Californie, E-U ; Center for Discovery and Innovation in Parasitic Diseases et

Department of Pathology, QB3, Université de Californie, San Francisco, Californie, E-U. [jmck@cgl.ucsf.edu].

Nous avons effectué une étude informatique au niveau du génome de la similarité des séquences et des structures, en utilisant des structures et modèles cristallins, des protéases d'*Homo sapiens* et du parasite humain *Trypanosoma brucei*. En utilisant des réseaux de similarité des séquences et des structures pour résumer les résultats, nous avons construit des représentations globales qui présentent visuellement l'abondance et la variété relative des protéases dans les paysages de dégradome de ces deux espèces et fournissent des connaissances sur les rapports entre les protéases au cours de l'évolution. Les résultats indiquent également dans quelle mesure ces ensembles de séquences sont couverts par des structures tridimensionnelles. Ces représentations facilitent les comparaisons interspécifiques et offrent des indices pour la conception de médicaments à partir des connaissances sur les séquences et les structures des cibles chimiothérapeutiques potentielles et de leurs homologues. Deux groupes de protéase ("M32" et "C51"), qui ont une séquence très différente des protéases humaines, sont examinés en détail du point de vue structurel, illustrant l'application de cette approche générale pour exploiter les nouveaux génomes des pathogènes pour des cibles chimiothérapeutiques potentielles. Sur la base de nos analyses, un inhibiteur ACE2 humain a été sélectionné pour des essais expérimentaux sur une des protéases du parasite, TbM32, et s'avérerait l'inhiber. Ces données sur la séquence et la structure, ainsi que des versions interactives des réseaux de similarité des protéines générés dans la présente étude, sont disponibles à <http://babbittlab.ucsf.edu/resources.html>.

16480. **Morriswood, B., Havlicek, K., Demmel, L., Yavuz, S., Sealey-Cardona, M., Vidilaseris, K., Anrather, D., Kostan, J., DjinoVIC-Carugo, K., Roux, K. et Warren, G., 2012.** Novel bilobe components in *Trypanosoma brucei* identified using proximity-dependent biotinylation. [Nouveaux éléments du bilobe chez *T. brucei* identifiés en utilisant une biotinylation dépendant de la proximité.] *Eukaryotic Cell*. **Publication électronique avant l'impression le 21 décembre.**

Max F. Perutz Laboratories, Université de Vienne et Université de médecine de Vienne, Doktor Bohr-Gasse 9, 1030, Vienne, Autriche.
[brooke.morriswood@mfpl.ac.at].

16481. **Nguyen, T. N., Nguyen, B. N., Lee, J. H., Panigrahi, A. K. et Gunzl, A., 2012.** Characterization of a novel class I transcription factor A (CITFA) subunit that is indispensable for transcription by the multifunctional RNA polymerase I of *Trypanosoma brucei*. [Caractérisation d'une nouvelle sous-unité du facteur A de transcription de catégorie I (CITFA) qui est indispensable pour la transcription par la polymérase I multifonctionnelle de l'ARN de *T. brucei*.] *Eukaryotic Cell*, **11** (12): 1573-1581.

Department of Genetics and Developmental Biology, University of Connecticut Health Center, Farmington, Connecticut, E-U. [gunzl@uchc.edu].

Trypanosoma brucei est le seul organisme connu pour avoir développé un système multifonctionnel de polymérase I (pol I) de l'ARN qui est utilisé pour exprimer les ARN du ribosome du parasite ainsi que ses principaux antigènes à la surface des cellules, à savoir la glycoprotéine variable de surface (VSG) et la procycline, qui sont cruciaux pour établir des

infections réussies chez l'hôte mammifère et chez la glossine vecteur, respectivement. Jusqu'à présent, les analyses biochimiques du mécanisme de transcription de la pol I d'ARN de *T. brucei* ont tiré au clair la structure de la sous-unité de l'enzyme et identifié le facteur de transcription A de catégorie I (CITFA). Le CITFA se lie aux promoteurs de la pol I de l'ARN et sa sous-unité CITFA-2 s'est avérée être absolument essentielle pour la transcription de la pol I de l'ARN chez le parasite. Une purification en tandem par affinité (TAP) de CITFA a révélé les sous-unités CITFA-1 à CITFA-6, qui sont conservées uniquement parmi les organismes kinétoplastidés, plus la chaîne légère de dynéine DYNLL1. Ici, en étiquetant CITFA-6 au lieu de CITFA-2, un complexe, qui contenait toutes les sous-unités connues de CITFA ainsi qu'une nouvelle protéine riche en proline, a été purifié. Des études fonctionnelles effectuées *in vivo* et *in vitro*, ainsi qu'une étude de colocalisation, ont démontré sans équivoque que cette protéine est une sous-unité *bona fide* de CITFA, essentielle à la viabilité du parasite et indispensable pour une transcription de la pol I de l'ARN des unités de gènes du ribosome et pour le site d'expression actif de VSG dans le stade du cycle biologique du parasite infectieux pour les humains. Ce qui est intéressant est que la fonction de CITFA-7 semble spécifique à l'espèce car l'expression d'un transgène CITFA-7 de *Trypanosoma cruzi* résistant à une ARNi ne pouvait pas sauver le phénotype létal d'une désactivation de CITFA-7 endogène.

16482. **Niemann, M., Wiese, S., Mani, J., Chanfon, A., Jackson, C., Meisinger, C., Warscheid, B. et Schneider, A., 2012.** Mitochondrial outer membrane proteome of *Trypanosoma brucei* reveals novel factors required to maintain mitochondrial morphology. [Le protéome mitochondrial de la membrane externe de *T. brucei* révèle de nouveaux facteurs nécessaires au maintien de la morphologie mitochondriale.] *Molecular & Cellular Proteomics*. **Publié pour la première fois le 6 décembre.**

Université de Berne, Département de Chimie et de Biochimie, Berne, Suisse.
[andre.schneider@ibc.unibe.ch].

Trypanosoma brucei est un parasite unicellulaire qui cause des maladies dévastatrices chez les humains et chez les animaux. Il a divergé de la plupart des autres eucaryotes très tôt au cours de l'évolution et, en conséquence, sa biologie mitochondriale est inhabituelle. En outre les fonctions et la morphologie des mitochondries sont fortement régulées tout au long du cycle biologique du parasite. La membrane mitochondriale externe définit la limite de l'organe. Ses propriétés sont, par conséquent, clés pour comprendre comment le cytosol et les mitochondries communiquent et comment l'organe est intégré dans le métabolisme de la cellule entière. Nous avons purifié la membrane mitochondriale externe de *T. brucei* et caractérisé son protéome en utilisant une spectrométrie de masse quantitative sans étiquetage pour le profilage de l'abondance des protéines en association avec une analyse statistique. Nos résultats indiquent que le protéome de la membrane externe du trypanosome consiste en 82 protéines, dont les deux tiers n'ont jamais été associés avec les mitochondries jusqu'à présent. Quarante protéines partagent une homologie avec des protéines dont les fonctions sont connues. La fonction de 42 protéines, dont 33 sont spécifiques aux trypanosomatidés, est inconnue. Onze protéines sont essentielles à la forme sanguine de *T. brucei* causant la maladie et peuvent, par conséquent, être utilisées en tant que nouvelles cibles chimiothérapeutiques. Une comparaison avec le protéome de la membrane externe de la levure définit un ensemble de 17 protéines communes qui sont probablement présentes dans la membrane mitochondriale externe de tous les eucaryotes. Les facteurs connus impliqués dans la régulation de la morphologie mitochondriale sont virtuellement absents chez *T. brucei*. Ce qui est intéressant

est qu'une ablation médiée par ARNi de trois protéines de la membrane externe dont la fonction est inconnue résulte en un effondrement de la mitochondrie de type réseau des cellules procycliques et, pour la première fois, identifie les facteurs qui contrôlent la forme de la mitochondrie chez *T. brucei*.

16483. **Orrling, K. M., Jansen, C., Vu, X. L., Balmer, V., Bregy, P., Shanmugham, A., England, P., Bailey, D., Cos, P., Maes, L., Adams, E., van den Bogaart, E., Chatelain, E., Ioset, J. R., van de Stolpe, A., Zorg, S., Veerman, J., Seebeck, T., Sterk, G. J., de Esch, I. J. et Leurs, R., 2012.** Catechol pyrazolinones as trypanocidals: fragment-based design, synthesis, and pharmacological evaluation of nanomolar inhibitors of trypanosomal phosphodiesterase B1. [Les catéchol pyrazolinones en tant que trypanocides : conception basée sur le fragment, synthèse et évaluation pharmacologique des inhibiteurs nanomolaires de la phosphodiesterase B1 du trypanosome.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **55** (20): 8745-8756.

Leiden/Amsterdam Centre of Drug Research-LACDR, Amsterdam Institute of Molecules, Medicines and Systems- AIMMS, Division of Medicinal Chemistry, Université libre d'Amsterdam, De Boelelaan 1083, 1081 HV Amsterdam, Pays-Bas. [R.Leurs@vu.nl].

Les phosphodiesterases trypanosomiennes B1 et B2 (TbrPDEB1 et TbrPDEB2) jouent un rôle important dans le cycle biologique de *Trypanosoma brucei*, le parasite étiologique de la trypanosomose humaine africaine (THA), également connue sous le nom de maladie du sommeil africaine. Nous avons utilisé des études de modélisation de l'homologie et d'amarrage moléculaire pour guider le fragment se développant dans la poche P spécifique au parasite dans le site de liaison de l'enzyme. Les catéchol pyrazolinones qui en résultent agissent en tant qu'inhibiteurs puissants de TbrPDEB1 avec des valeurs de CI_{50} atteignant un minimum de 49 nM. Les composés bloquent également la prolifération du parasite (ex : VUF13525 (20b) : CI_{50} pour *T. brucei rhodesiense* = 60 nM, CI_{50} pour *T. brucei brucei* = 520 nM, *T. cruzi* = 7.6 μ M), induisant un phénotype typique à noyaux et kinétoplastes multiples sans être généralement cytotoxiques. Le mode d'action de 20b a été examiné avec des trypanosomes mis au point de façon recombinante exprimant un détecteur FRET sensible à cAMP, ce qui confirme un accroissement des niveaux intracellulaires de cAMP chez les trypanosomes lié à la dose-réponse. Nos conclusions valident en outre la famille TbrPDEB en tant que cible antitrypanosomienne.

16484. **Pena-Diaz, P., Pelosi, L., Ebikeme, C., Colasante, C., Gao, F., Bringaud, F. et Voncken, F., 2012.** Functional characterization of TbMCP5, a conserved and essential ADP/ATP carrier present in the mitochondrion of the human pathogen *Trypanosoma brucei*. [Caractérisation fonctionnelle de TbMCP5, un transporteur conservé et essentiel d'ADP/ATP présent dans la mitochondrie du pathogène pour les humains, *T. brucei*.] *Journal of Biological Chemistry*, **287** (50): 41861-41874.

Department of Biological Sciences and Hull York Medical School, Université de Hull, Cottingham Road, HU6 7RX Hull, R-U. [F.Voncken@hull.ac.uk].

Trypanosoma brucei est un parasite kinétoplastidé d'importance médicale et vétérinaire. Son cycle biologique digène alterne entre la forme sanguine chez l'hôte mammifère et la forme procyclique chez l'insecte vecteur hématophage, la glossine. Dans l'environnement

appauvri en glucose de l'insecte vecteur, les trypanosomes de la forme procyclique dépendent principalement de la phosphorylation oxydative mitochondriale de la proline pour leur approvisionnement cellulaire en ATP. Nous avons identifié auparavant deux protéines d'une famille de transporteurs dans les mitochondries de *T. brucei*, TbMCP5 et TbMCP15, avec une similarité significative de la séquence avec des transporteurs d'ADP/ATP caractérisés de façon fonctionnelle provenant d'autres eucaryotes. Une analyse complète de la séquence a confirmé que TbMCP5 contient les caractéristiques canoniques de la séquence d'un transporteur d'ADP/ATP alors qu'elles ne sont pas conservées chez TbMCP15. L'expression hétérologue dans la souche de levure JL1Delta2Delta3u(-) déficiente en ANC a révélé que seule TbMCP5 était capable de restaurer sa croissance sur le lactate de source de carbone non fermentable. Des études du transport dans les mitochondries de la levure ont indiqué que TbMCP5 a des propriétés biochimiques et une cinétique de l'échange d'ADP/ATP similaires à celles d'Anc2p, le transporteur prototypique d'ADP/ATP de *S. cerevisiae*. Une microscopie avec immunofluorescence et une analyse de transfert de type western ont confirmé que TbMCP5 est exclusivement mitochondriale et est exprimée de façon différentielle avec 4,5 fois plus de TbMCP5 dans la forme procyclique du parasite. La désactivation de l'expression de TbMCP5 dans la forme procyclique de *T. brucei* révélait que ce transporteur d'ADP/ATP est essentiel à la croissance du parasite, en particulier lorsqu'il dépend de la proline pour générer de l'énergie. En outre, l'échange d'ADP/ATP dans des mitochondries isolées de *T. brucei* était éliminé lors de l'appauvrissement en TbMCP5. Ces résultats ont confirmé que TbMCP5 fonctionne en tant que principal transporteur d'ADP/ATP dans la mitochondrie du trypanosome. Le rôle important de TbMCP5 dans le métabolisme de l'énergie chez *T. brucei* est discuté davantage.

16485. **Perez-Moreno, G., Sealey-Cardona, M., Rodrigues-Poveda, C., Gelb, M. H., Ruiz-Perez, L. M., Castillo-Acosta, V., Urbina, J. A. et Gonzalez-Pacanowska, D., 2012.** Endogenous sterol biosynthesis is important for mitochondrial function and cell morphology in procyclic forms of *Trypanosoma brucei*. [La biosynthèse du stérol endogène est importante pour la fonction mitochondriale et la morphologie des cellules dans les formes procycliques de *T. brucei*.] *International Journal of Parasitology*, **42** (11): 975-989.

Instituto de Parasitología y Biomedicina Lopez-Neyra, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Avda. del Conocimiento s/n, Armilla, Grenade, Espagne. [dgonzalez@ipb.csic.es].

Les inhibiteurs de la biosynthèse du stérol sont des entités prometteuses pour le traitement des maladies trypanosomiennes. Les formes procycliques de *Trypanosoma brucei*, l'agent étiologique de la maladie du sommeil, synthétisent l'ergostérol et d'autres stérols alkylés à la position 24 mais incorporent également du cholestérol à partir du milieu. Alors que la fonction du stérol a été examinée par une manipulation pharmacologique de la biosynthèse du stérol, les mécanismes moléculaires par lesquels les stérols endogènes influencent les processus cellulaires restent largement inconnus chez les trypanosomes. Nous analysons ici au moyen d'une ARNi les effets d'une perturbation de trois étapes spécifiques de la biosynthèse du stérol endogène afin de disséquer le rôle des intermédiaires spécifiques dans la prolifération, la fonction mitochondriale et morphologie des cellules dans les formes procycliques. Une diminution des niveaux de synthèse de squalène et d'époxydase de squalène résultait en un appauvrissement des intermédiaires du stérol dans les cellules et des

produits finals, entravait la croissance des cellules et conduisait à des morphologies aberrantes, à une fragmentation de l'ADN et à une modification profonde de la structure et de la fonction mitochondriales. Par contre, les cellules déficientes en stérol méthyltransférase, l'enzyme impliquée dans l'alkylation à la position 24, présentait un phénotype de croissance normal malgré une abolition complète de la synthèse et un contenu de stérols d'alkyle à la position 24. Par conséquent, bien que les données fournies indiquent qu'un appauvrissement en métabolites de stérol endogène dans le squalène et le post-squalène résulte en des anomalies cellulaires profondes, la majeure partie des stérols d'alkyle à la position 24 n'est pas strictement nécessaire pour appuyer la croissance *in vitro* des formes procycliques de *T. brucei*.

16486. **Phillips, M. A., 2012.** Stoking the drug target pipeline for human African trypanosomiasis. [Alimenter le pipeline de cibles chimiothérapeutiques contre la trypanosomose humaine africaine.] *Molecular Microbiology*, **86** (1): 10-14.

Department of Pharmacology, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, TX 75390-9041, E-U. [margaret.phillips@UTSouthwestern.edu].

Trypanosoma brucei est l'agent étiologique de la maladie du sommeil africaine, qui menace jusqu'à 50 millions de personnes en Afrique subsaharienne. Les traitements chimiothérapeutiques actuels sont limités par leur toxicité et par les régimes de traitement difficiles et, comme le développement de vaccins reste peu probable, il est nécessaire d'identifier de meilleurs médicaments pour contrôler cette maladie létale. Les stratégies pour l'identification de nouveaux composés têtes de série incluent un criblage phénotypique ou des approches basées sur les cibles. La mise en œuvre de ces dernières a été entravée par le manque de cibles définies qui soient à la fois essentielles et valides en tant que cibles chimiothérapeutiques. Dans le présent numéro de *Molecular Microbiology*, Jones *et al.* (2012) signalent la caractérisation de la kinase de pyridoxal de *T. brucei* (PdxK), une enzyme nécessaire pour la récupération de la vitamine B₆, un cofacteur enzymatique essentiel. Une réduction génétique immédiate et des études des inhibiteurs à petites molécules ont été utilisées pour démontrer que PdxK est essentielle à la croissance du parasite à la fois *in vitro* et dans un modèle murin, ce qui fournit à la fois une validation génétique et chimique de la cible. Un essai d'enzyme compatible avec un criblage à haut débit a été développé et la structure a été résolue par radiocristallographie, ce qui indique le potentiel d'une inhibition sélective pour l'espèce. Les présentes études ajoutent une cible supplémentaire très nécessaire au pipeline de découverte de médicaments contre cette infection parasitaire létale.

16487. **Pinheiro, M. P., Emery, F. D. et Nonato, M. C., 2012.** Target sites for the design of anti-trypanosomatid drugs based on the structure of dihydroorotate. [Sites cibles pour la conception de médicaments contre les trypanosomatidés basés sur la structure du dihydroorotate.] *Current Pharmaceutical Design*. **Publication électronique avant l'impression le 31 octobre.**

Laboratorio de Cristalografia de Proteinas, Departamento de Fisica e Quimica, Faculdade de Ciencias Farmaceuticas de Ribeirao Preto, USP. Av. Cafe S/N, Monte Alegre, Ribeirao Preto, S.P. Brésil 14040-903. [cristy@fcrp.usp.br].

Les trypanosomatidés consistent en un vaste groupe de protozoaires parasites flagellés, y compris des parasites des genres *Leishmania* et *Trypanosoma*, responsables d'infections chez

des millions d'êtres humains de par le monde pour lesquelles il n'existe pas actuellement de traitement approprié. La pertinence des pyrimidines dans le métabolisme cellulaire fait de leurs voies de synthèse *de novo* et de récupération des cibles valides idéales pour une intervention pharmacologique et offre une opportunité pour une innovation pharmaceutique. Dans le présent examen, nous discutons les mérites du ciblage de la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH), une enzyme dépendant de la flavine qui catalyse la quatrième et seule étape d'oxydoréduction dans la biosynthèse *de novo* de la pyrimidine, en tant que stratégie pour le développement de stratégies thérapeutiques efficaces pour les maladies liées à des trypanosomatidés. Nous décrivons également les progrès et les perspectives du point de vue de la biologie structurale afin d'élucider le rapport structure-fonction des DHODH des trypanosomatidés, d'identifier et de valider des sites cibles pour le développement de médicaments.

16488. **Religa, A. A. et Waters, A. P., 2012.** Sirtuins of parasitic protozoa: in search of function(s). [Les sirtuines des protozoaires parasitaires : à la recherche de la (des) fonction(s).] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **185** (2): 71-88.

Wellcome Trust Centre for Molecular Parasitology, Institute of Infection, Immunity and Inflammation, Université de Glasgow, Glasgow G12 8TA, R-U. [Agnieszka.Religa@glasgow.ac.uk].

La famille SIR2 de protéine désacétylases dépendant de NAD^+ , appelées collectivement les sirtuines, a fait l'objet d'un intérêt crucial à cause de leurs rôles proposés dans la régulation de la durée de vie et dans le vieillissement. Les sirtuines sont un groupe de détecteurs de l'environnement d'une cellule qui interprète l'information externe et orchestre les réactions internes au niveau subcellulaire par le biais d'une participation aux mécanismes de régulation des gènes. Remarquablement conservées dans tous les règnes biologiques, les protéines SIR2 chez plusieurs parasites protozoaires semblent avoir à la fois des fonctions conservées et des fonctions uniques intrigantes. Le présent examen résume nos connaissances actuelles sur les membres des familles de sirtuine chez les Apicomplexa, y compris *Plasmodium* et d'autres parasites protozoaires tels que *Trypanosoma* et *Leishmania*. La grande diversité des processus régulés par les protéines SIR2 en fait des cibles qui méritent d'être exploitées dans des traitements antiparasitaires.

16489. **Ruberto, I., Szoor, B., Clark, R. et Matthews, K. R., 2012.** Investigating mammalian tyrosine phosphatase inhibitors as potential "piggyback" leads to target *Trypanosoma brucei* transmission. [Examiner les inhibiteurs de tyrosine phosphatase chez les mammifères en tant que têtes de série potentielles pour un « jumelage » afin de cibler la transmission de *T. brucei*.] *Chemical Biology & Drug Design*. **Publication électronique avant l'impression le 15 octobre.**

Centre for Immunity, Infection and Evolution, Institute of Immunology and Infection Research, School of Biological Sciences, Université d'Édimbourg, King's Building, West Mains Road, Édimbourg EH9 3JT, R-U et Drug Discovery Portal, Université de Strathclyde, SIPBS, 161 Cathedral Street, Glasgow, G4 0RE, R-U. [keith.matthews@ed.ac.uk].

La trypanosomose africaine est une maladie tropicale négligée qui affecte les humains et les animaux dans 36 pays d'Afrique subsaharienne. Nous avons examiné le potentiel de

l'exploitation d'une approche de « jumelage » pour inhiber la transmission de *Trypanosoma brucei* en ciblant le régulateur clé du développement de la transmission, la tyrosine phosphatase 1 de *Trypanosoma brucei* (TbPTP1). Cette stratégie a tiré parti de l'investissement considérable dans les inhibiteurs de la PTP1B humaine, une cible clé pour les compagnies pharmaceutiques pour le traitement de l'obésité et du diabète. Les prédictions structurelles pour les tyrosine phosphatases humaines et trypanosomiennes ont révélé la conservation générale des motifs fonctionnels importants, ce qui valide le potentiel de l'exploitation de composés interspécifiques. Par la suite, dix-neuf inhibiteurs ont été évalués ; dix-sept provenant d'une archive d'inhibiteurs ciblés pour la PTP1B et deux de l'analyse de la documentation scientifique—l'acide oléanolique et la suramine, cette dernière étant un médicament de première intention contre la trypanosomose africaine. Les composés testés présentaient des activités inhibitrices similaires contre les enzymes humaines et trypanosomiennes, se comportant principalement comme des inhibiteurs non concurrentiels. Toutefois, leur activité contre *Trypanosoma brucei* en milieu de culture était faible, nécessitant une modification chimique ultérieure pour améliorer leur efficacité et leur spécificité. Néanmoins, les résultats valident le potentiel d'exploration d'une stratégie de "jumelage" ciblant la TbPTP1 en exploitant le vaste investissement pharmacologique dans des thérapies contre l'obésité ciblant la PTP1B.

16490. **Schwartz, K. J., Peck, R. F. et Bangs, J. D., 2012.** The intracellular trafficking and glycobiology of TbPDI2, a stage-specific protein disulphide isomerase in *Trypanosoma brucei*. [Le trafic intracellulaire et la glycobiologie de TbPDI2, une disulfure isomérase spécifique au stade chez *T. brucei*.] *Eukaryotic Cell*. **Publication électronique avant l'impression le 16 novembre.**

Department of Medical Microbiology & Immunology, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Microbial Sciences Building, 1550 Linden Drive, Madison WI 53706, E-U. [jdbangs@wisc.edu].

La disulfure isomérase 2 de *Trypanosoma brucei* (TbPDI2) est une glycoprotéine luminale du RE spécifique au stade de la forme sanguine. La localisation dans le RE dépend du tetrapeptide du C-terminal de TbPDI2 (KQDL) et est médiée par la TbERD2, un orthologue du récepteur de récupération du RE de la levure. Compatible avec cette fonction, la TbERD2 se localise bien en évidence dans les sites de sortie du RE et une réduction immédiate par ARNi résulte en une sécrétion spécifique d'un rapporteur substitut de rétention du RE, BiPN:KQDL. La TbPDI2 est très N-glycosylée et est réactive à la lectine de tomate, ce qui suggère la présence de modifications de poly-N-acétyllactosamine, qui sont communes sur les protéines lyso/endosomales chez les trypanosomes mais sont incompatibles avec une localisation dans le RE. Toutefois, la TbPDI2 est réactive à la lectine de tomate immédiatement après la biosynthèse – beaucoup trop rapidement pour le transport à l'appareil de Golgi, le site de l'ajout de poly-N-acétyllactosamine. La TbPDI2 échoue également à réagir à la lectine d'*Erythrina cristagalli*, ce qui confirme l'absence d'unités d'acétyllactosamine dans le terminal N. Nous proposons que la lectine de tomate lie le noyau trisaccharide Man β 1-4GlcNAc β 1-4GlcNAc des glycans de paucimannose à la fois sur la TbPDI2 récemment synthétisée et la TbPDI2 mature. Ce qui est compatible avec cette proposition, un traitement avec l'alpha-mannosidase rend les N-glycans dans l'oligomannose sur la TbCatL orthologue de la cathepsine L réactifs à la lectine de tomate. Ces conclusions résolvent les éléments de preuve contradictoires sur l'emplacement et la glycobiologie de la TbPDI2 et fournissent une mise en garde au sujet de l'utilisation de la lectine de tomate en

tant que réactif spécifique à la poly-N-acétyllactosamine.

16491. **Selvapandiyan, A., Kumar, P., Salisbury, J. L., Wang, C. C. et Nakhasi, H. L., 2012.** Role of centrins 2 and 3 in organelle segregation and cytokinesis in *Trypanosoma brucei*. [Le rôle des centrines 2 et 3 dans la ségrégation des organites et la cytokinèse chez *T. brucei*.] *PLoS One*, **7** (9): e45288.

Division of Emerging and Transfusion Transmitted Diseases, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, Maryland, E-U. [selvapandiyan@immindia.org].

Les centrines sont des protéines liant le calcium impliquées dans la division des cellules chez les eucaryotes. Nous avons montré auparavant qu'un appauvrissement en centrine 1 chez *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*) conduisait à une ségrégation interrompue des organites résultant en une perte de cytokinèse. Dans la présente étude, nous avons analysé le rôle de la centrine 2 de *T. brucei* (TbCen2) et de la centrine 3 de *T. brucei* (TbCen3) au début du cycle des cellules procycliques de *T. brucei*. L'essai par immunofluorescence et la microscopie électronique indiquaient tous deux que les cellules déficientes en TbCen2 et en TbCen3 avaient une taille hypertrophiée avec des corpuscules basaux dupliqués, des noyaux multiples et de nouveaux flagelles détachés le long du corps cellulaire. A la fois dans les cellules appauvries en TbCen2 et en TbCen3, la ségrégation des organites, c'est-à-dire les corpuscules basaux, le kinétoplaste et le noyau, était perturbée. Une analyse ultérieure des cellules présentant une ségrégation défectueuse des organites a identifié trois sous-configurations différentes de défaut de ségrégation des organites (Types 1 à 3). En outre, dans la plupart des cellules appauvries en TbCen2 et dans près de la moitié des cellules appauvries en TbCen3, les kinétoplastes étaient hypertrophiés et non divisés. Les ségrégations anormales conduisaient finalement à une cytokinèse avortée et affectaient donc la croissance dans ces cellules. Par conséquent, la centrine 2 et la centrine 3 sont toutes deux impliquées dans une ségrégation des organites similaire à celle de la centrine 1 qui avait été observée auparavant. En outre, nous avons identifié leur rôle dans la division des kinétoplastes, qui peut être lié également à un défaut général de ségrégation.

16492. **Serricchio, M. et Butikofer, P., 2012.** Phosphatidylglycerophosphate synthase associates with a mitochondrial inner membrane complex and is essential for growth of *Trypanosoma brucei*. [Une synthase de phosphatidylglycérophosphate s'associe au complexe mitochondrial de la membrane interne et est essentielle à la croissance de *T. brucei*.] *Molecular Microbiology*. **Publication électronique avant l'impression le 11 décembre.**

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

Le maintien de la composition en lipides est important pour le fonctionnement et l'homéostasie corrects de la mitochondrie. Chez *Trypanosoma brucei*, les enzymes impliquées dans la biosynthèse du phospholipide mitochondrial, le phosphatidylglycérol (PG), n'ont pas été étudiées de façon expérimentale. Nous rapportons maintenant la caractérisation de la phosphatidylglycérophosphate synthase de *T. brucei* (TbPgps), l'enzyme cinétiquement limitante dans la formation de PG, qui a été identifiée sur la base de son homologie avec d'autres PGps eucaryotes. Des expériences de quantification des lipides et d'étiquetage

métabolique indiquent que la réduction immédiate du gène de TbPgps résulte en la perte de PG et en une réduction d'un autre phospholipide spécifique aux mitochondries, la cardiolipine. En utilisant une immunohistochimie et un immunobuvardage des mitochondries isolées avec de la digitonine, nous montrons que la TbPgps se localise dans la mitochondrie. En outre, une expression réduite de la TbPgps dans les formes procycliques de *T. brucei* conduit à des altérations de la morphologie mitochondriale, à une réduction des quantités de complexes respiratoires III et IV et, finalement, en la mort du parasite. Au moyen d'une électrophorèse d'échantillons à l'état natif sur gel de polyacrylamide, nous démontrons pour la première fois dans un organisme eucaryote que la TbPgps est un élément d'un complexe de protéines de 720 kDa, co-migrant avec la synthase de cardiolipine de *T. brucei* et le cytochrome c1, une protéine du complexe respiratoire III.

16493. **Setzer, W. N. et Ogungbe, I. V., 2012.** *In-silico* investigation of antitrypanosomal phytochemicals from Nigerian medicinal plants. [Examen *in silico* des agents phytochimiques antitrypanosomiens provenant de plantes médicinales du Nigéria.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (7): e1727.

Department of Chemistry, University of Alabama in Huntsville, Huntsville, Alabama, E-U. [wsetzer@chemistry.uah.edu].

La trypanosomose humaine africaine (THA), une protozoose parasitaire, est causée principalement par deux sous-espèces de *Trypanosoma brucei*. La THA est une maladie qui est en train de réapparaître et qui menace actuellement des millions de personnes en Afrique subsaharienne. Un grand nombre des populations affectées vit dans des régions isolées qui ont un accès limité à des services de santé et dépend, par conséquent, de plantes médicinales traditionnelles pour un traitement. Une étude d'amarrage moléculaire a été effectuée sur des agents phytochimiques qui avaient été isolés et caractérisés auparavant à partir de plantes médicinales du Nigéria, qui sont connues soit pour leur utilisation ethnopharmacologique dans le traitement d'infections parasitaires, soit pour leur activité antitrypanosomienne *in vitro*. Au total, 386 composés provenant de 19 espèces de plantes médicinales ont été examinés au moyen d'un amarrage moléculaire *in silico* avec des cibles validées de protéines de *Trypanosoma brucei* qui étaient disponibles dans la banque de données sur les protéines (PDB) : Adénosine kinase (TbAK), ptéridine réductase 1 (TbPTR1), dihydrofolate réductase (TbDHFR), trypanothione réductase (TbTR), cathepsine B (TbCatB), protéine de choc thermique 90 (TbHSP90), stérol 14alpha-déméthylase (TbCYP51), nucléoside hydrolase (TbNH), triose phosphate isomérase (TbTIM), nucléoside 2-désoxyribosyltransférase (TbNDRT), UDP-galactose 4' épimérase (TbUDPGE) et ornithine décarboxylase (TbODC). La présente étude a révélé que les ligands triterpénoïdes et stéroïdes étaient principalement sélectifs pour la stérol 14alpha-déméthylase ; les anthraquinones, les xanthones et les berbérine alcaloïdes s'amarraient fortement à la ptéridine réductase 1 (TbPTR1) ; les chromènes, les alcaloïdes de pyrazole et de pyridine préféraient s'amarrer à la triose phosphate isomérase (TbTIM) ; et de nombreux alcaloïdes d'indole présentaient des énergies d'amarrage notables avec une UDP-galactose 4' épimérase (TbUDPGE). Les composés polyphénoliques tels que les gallates flavonoïdes ou les glycosides flavonoïdes avaient tendance à être des agents d'amarrage multiple, ayant de fortes énergies d'amarrage avec la plupart des protéines. Cette étude d'amarrage moléculaire *in silico* a identifié des cibles biomoléculaires potentielles des éléments phytochimiques de plantes antitrypanosomiennes et a déterminé quelles catégories phytochimiques et quels ensembles structuraux ciblent probablement les enzymes trypanosomiens. Les résultats pourraient fournir le cadre d'une

modification synthétique d'agents phytochimiques bioactifs, d'une synthèse *de novo* des motifs structuraux et conduire à des examens phytochimiques supplémentaires.

16494. **Sousa Silva, M., Ferreira, A. E., Gomes, R., Tomas, A. M., Ponces Freire, A. et Cordeiro, C., 2012.** The glyoxalase pathway in protozoan parasites. [La voie de glyoxalase chez les parasites protozoaires.] *International Journal of Medical Microbiology*, **302** (4-5): 225-229.

Centro de Quimica e Bioquímica, Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciencias da Universidade de Lisboa, Portugal. [cacordeiro@fc.ul.pt].

16495. **Steverding, D., Sexton, D. W., Chrysochoidi, N. et Cao, F., 2012.** *Trypanosoma brucei* transferrin receptor can bind C-lobe and N-lobe fragments of transferrin. [Le récepteur de transferrine de *T. brucei* peut lier les fragments du lobe C et du lobe N de la transferrine.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **185** (2): 99-105.

Norwich Medical School, BioMedical Research Centre, Université d'East Anglia, Norwich Research Park, Norwich NR4 7TJ, R-U. [dsteverding@hotmail.com].

La transferrine (Tf) est une protéine de transport du fer en forme d'haltère, composée de deux lobes homologues (lobe C et lobe N) et est un facteur de croissance essentiel pour le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei*. Le récepteur trypanosomien pour l'absorption de Tf (TbTfR) est un complexe hétérodimère qui n'a aucune similarité structurale avec le récepteur humain de Tf. En tant que première étape dans l'identification de la région de Tf impliquée dans la liaison à TbTfR, des fragments du lobe C et du lobe N ont été évalués pour leur capacité à interagir avec le récepteur. Des préparations de fragments du lobe C et du lobe N ont été obtenues par digestion de la Tf bovine chargée de fer avec une protéinase K-agarose. Les fragments individuels ont ensuite été purifiés par une chromatographie d'affinité avec de la concanavaline A. Des expériences d'absorption avec des formes sanguines de *T. brucei* ont démontré que les fragments du lobe C et du lobe N étaient ingérés par les parasites. L'absorption de lobes isolés pouvait être inhibée par un excès de Tf et *vice versa*. Des essais de liaison par hybridation sur tache ont montré que les fragments du lobe C et du lobe N étaient tous deux capables de se lier à TbTfR. Les deux lobes isolés étaient également capables d'appuyer la croissance des formes sanguines de *T. brucei* lorsqu'elles étaient cultivées dans un milieu appauvri en Tf. Toutefois, le fragment du lobe C était absorbé de façon plus efficace et était plus puissant en ce qui concerne l'appui à la croissance du parasite. Les résultats indiquent que l'interaction de Tf avec TbTfR est différente de celle avec le récepteur humain de Tf. Cette différence peut être exploitée pour le développement d'agents interférant spécifiquement avec la liaison de Tf à TbTfR.

16496. **Suganuma, K., Yamasaki, S., Asada, M., Kawazu, S. et Inoue, N., 2012.** The epimastigote stage-specific gene expression of CESP is tightly regulated by its 3' UTR. [L'expression des gènes de CESP spécifique au stade de la forme épimastigote est régulée étroitement par sa région non traduite 3'.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **186** (1): 77-80.

National Research Center for Protozoan Diseases, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Inada, Obihiro, Hokkaido 080-8555, Japon. [kerokerokerozou@gmail.com].

On sait que l'expression des gènes chez les kinétoplastidés est régulée de façon post-transcriptionnelle. Bien que des études précédentes aient montré que l'expression des gènes spécifique au stade chez les trypanosomes est régulée par des éléments cis situés dans la région non traduite 3' de l'ARNm et également par des protéines de liaison à l'ARN qui utilisent les formes sanguines et procycliques, aucune étude n'a été effectuée sur la forme épimastigote (EMF) des trypanosomes africains. La présente étude indique que les éléments cis du gène de la protéine spécifique à l'épimastigote *congolense* (cesp) régulent son expression spécifique à l'EMF. Quatre cassettes différentes d'expression de l'egfp contenant des régions non traduites 5' et 3' tirées de l'actine et de cesp ont été intégrées dans le génome de *Trypanosoma congolense*. Une expression d'EGFP a été observée dans la forme épimastigote des trypanosomes lorsque la cassette de egfp contenait la région non traduite 3' de cesp. Ces résultats indiquent que l'élément cis essentiel situé dans la région non traduite 3' de cesp stabilise l'ARNm au stade de la forme épimastigote et/ou déstabilisait l'ARNm dans les autres stades. Il s'agit de la première signalisation d'une régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes dans des trypanosomes africains de forme épimastigote.

16497. **Sykes, S. E. et Hajduk, S. L., 2012.** Dual functions of alpha-ketoglutarate dehydrogenase E2 in the Krebs cycle and mitochondrial DNA inheritance in *Trypanosoma brucei*. [Fonctions doubles de l'alpha-kétoglutarate déshydrogénase E2 dans le cycle de Krebs et hérédité de l'ADN mitochondrial chez *T. brucei*.] *Eukaryotic Cell*. **Publication électronique avant l'impression le 2 novembre.**

Department of Cellular Biology, Université de Géorgie, Athens, GA 30602, E-U.
[shajduk@bmb.uga.edu].

La dihydrolipoyl succinyltransférase (E2) du complexe d'alpha-kétoglutarate déshydrogénase (alpha-KD) de sous-unités multiples est une enzyme essentielle du cycle de Krebs trouvée fréquemment dans la matrice des mitochondries. Les trypanosomes africains régulent le métabolisme d'hydrate de carbone dans les mitochondries et sont dépourvus d'un cycle de Krebs fonctionnel dans la circulation sanguine du mammifère. Nous avons trouvé que malgré l'absence d'une alpha-KD fonctionnelle, les formes sanguines des trypanosomes expriment une alpha-KDE2 qui est localisée dans la matrice mitochondriale et dans la membrane interne. En outre, l'alpha-KDE2 se fractionnait avec le génome mitochondrial, l'ADN du kinétoplaste (ADNk), dans un complexe avec le flagelle. Un rôle pour alpha-KDE2 dans le maintien de l'ADNk a été révélé dans des réductions immédiates d'alpha-KDE2 par ARNi. Suite à une induction de l'ARNi, les formes sanguines des trypanosomes présentaient une réduction prononcée de la croissance et échouaient souvent à distribuer l'ADNk en parts égales aux cellules filles, ce qui résultait en une accumulation de cellules dépourvues d'ADNk (dyskinétoplastiques) ou contenant deux kinétoplastes. Les trypanosomes dyskinétoplastiques étaient dépourvus de potentiel membranaire dans la mitochondrie et contenaient des mitochondries d'un volume considérablement réduit. Ces résultats indiquent qu'alpha-KDE2 est bifonctionnelle, à la fois en tant qu'enzyme métabolique et que facteur d'hérédité des mitochondries nécessaire pour la distribution des réseaux d'ADNk aux cellules filles lors de la cytokinèse.

16498. **Symula, R. E., Beadell, J. S., Siström, M., Agbebakun, K., Balmer, O., Gibson, W., Aksoy, S. et Caccone, A., 2012.** *Trypanosoma brucei gambiense* group 1 is distinguished by a unique amino acid substitution in the HpHb receptor implicated in

human serum resistance. [Le groupe 1 de *T. b. gambiense* est distingué par une substitution unique des acides aminés dans le récepteur d'HpHb impliqué dans la résistance au sérum humain.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6** (7): e1728.

Department of Ecology and Evolutionary Biology, Université de Yale, New Haven, Connecticut, E-U. [resymula@olemiss.edu].

Trypanosoma brucei rhodesiense (*Tbr*) et *T. b. gambiense* (*Tbg*), les agents étiologiques de la trypanosomose humaine africaine (maladie du sommeil), ont développé des mécanismes de rechange pour résister à l'activité des facteurs lytiques des trypanosomes (TLF), les éléments de l'immunité innée dans le sérum humain qui protègent contre une infection par les autres trypanosomes africains. Dans *Tbr*, l'activité lytique est supprimée par une protéine associée à la résistance au sérum (SRA) spécifique à *Tbr*. Le mécanisme chez *Tbg* est moins bien compris mais on a émis l'hypothèse qu'il implique une activité altérée et l'expression du récepteur d'haptoglobine-hémoglobine (HpHbR). Le HpHbR s'est avéré faciliter l'internalisation de TLF-1 chez *T. b. brucei* (*Tbb*), un membre du complexe de l'espèce *T. brucei* qui est sensible au sérum humain. En évaluant la variabilité génétique de HpHbR dans un contexte géographique et taxonomique complet, nous montrons qu'une seule substitution qui remplace la leucine par de la sérine à la position 210 est conservée dans la forme largement répandue de *Tbg* (groupe 1 de *Tbg*) et n'est pas trouvée dans les taxons apparentés, qui sont soit sensibles au sérum humain (*Tbb*), soit connus pour résister à la lyse par le biais d'un autre mécanisme (*Tbr* et groupe 2 de *Tbg*). Nous émettons l'hypothèse que cette substitution unique contribue à une absorption réduite de TLF et peut donc jouer un rôle clé pour conférer une résistance au sérum au groupe 1 de *Tbg*. Par contre, la similarité dans la séquence de HpHbR parmi les isolats du groupe 2 de *Tbg* et de *Tbb/Tbr* fournit des preuves supplémentaires que la résistance au sérum humain dans le groupe 2 de *Tbg* est probablement indépendante de la fonction de HpHbR.

16499. **Taschner, A., Weber, C., Buzet, A., Hartmann, R. K., Hartig, A. et Rossmannith, W., 2012.** Nuclear RNase P of *Trypanosoma brucei*: a single protein in place of the multicomponent RNA-protein complex. [RNase P nucléaire de *T. brucei* : une seule protéine au lieu du complexe protéine-ARN à composants multiples.] *Cell Reports*, **2** (1): 19-25.

Center for Anatomy & Cell Biology, Université médicale de Vienne, Wahringer Strasse 13, 1090 Vienne, Autriche. [walter.rossmanith@meduniwien.ac.at].

16500. **Tiengwe, C., Marcello, L., Farr, H., Dickens, N., Kelly, S., Swiderski, M., Vaughan, D., Gull, K., Barry, J. D., Bell, S. D. et McCulloch, R., 2012.** Genome-wide analysis reveals extensive functional interaction between DNA replication initiation and transcription in the genome of *Trypanosoma brucei*. [Une analyse au niveau du génome révèle une interaction fonctionnelle généralisée entre l'initiation de la réplication de l'ADN et la transcription dans le génome de *T. brucei*.] *Cell Reports*, **2** (1): 185-197.

The Wellcome Trust Centre for Molecular Parasitology, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, Institute of Infection, Immunity and Inflammation, Université de Glasgow, Sir Graeme Davies Building, 120 University Place, Glasgow G12 8TA, R-U. [stephen.bell@path.ox.ac.uk].

L'identification des sites d'initiation de la réplication, appelés origines, est une étape essentielle pour comprendre la transmission du génome dans tout organisme. La transcription du génome de *Trypanosoma brucei* est très inhabituelle, chaque chromosome comportant quelques unités de transcription distinctes. Pour comprendre comment la réplication de l'ADN se produit dans le contexte d'une telle organisation, nous avons cartographié les sites de liaison de l'initiateur de la réplication, ORC1/CDC6, au niveau du génome et nous avons identifié les origines de la réplication, révélant que les deux se localisent aux limites des unités de transcription. Un nombre remarquablement petit d'origines actives est observé, dont l'espacement est plus grand que dans tout autre eucaryote. Nous montrons que la réplication et la transcription chez *T. brucei* comportent un chevauchement fonctionnel profond, car réduire les niveaux d'ORC1/CDC6 conduit à des accroissements au niveau du génome des niveaux d'ARNm provenant des limites des unités de transcription. En outre, la perte d'ORC1/CDC6 cause une dé-répression des gènes silencieux des glycoprotéines variables de surface, qui sont essentiels à la dérobade au système immunitaire de l'hôte.

16501. **Tonkin, M. L., Workman, S. D., Eyford, B. A., Loveless, B. C., Fudge, J. L., Pearson, T. W. et Boulanger, M. J., 2012.** Purification, crystallization and X-ray diffraction analysis of *Trypanosoma congolense* insect-stage surface antigen (TcCISSA). [Purification, cristallisation et analyse par diffraction des rayons X de l'antigène de surface du stade procyclique de *T. congolense*.] *Acta Crystallographia Section F Structural Biology & Crystalization Communications*, **68** (Pt 12): 1503-1506.

Department of Biochemistry and Microbiology, Université de Victoria, Petch Building, 3800 Finnerty Road, Victoria, BC V8P 5C2, Canada.

16502. **Tschudi, C., Shi, H., Franklin, J. B. et Ullu, E., 2012.** Small interfering RNA-producing loci in the ancient parasitic eukaryote *Trypanosoma brucei*. [Locus produisant des petits ARN interférents dans l'ancien eucaryote parasitaire *T. brucei*.] *BMC Genomics*, **13**: 427.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Université de Yale, New Haven, CT 06536, E-U. [elisabetta.ullu@yale.edu].

Au cœur de la voie d'interférence ARN (ARNi) chez *Trypanosoma brucei* se trouve une seule protéine Argonaute, TbAGO1, dont le rôle dans le contrôle du rétroposon et des produits de transcription des répétitions est établi. Des preuves récentes provenant d'eucaryotes supérieurs suggèrent qu'une variété de séquences génomiques avec le potentiel de produire de l'ARN à double brin sont des sources de petits ARN interférents (petits ARNi). Afin de tester si de tels petits ARNi endogènes sont présents chez *T. brucei* et pour élucider le rôle individuel des deux enzymes de type éminceuses, nous avons purifié par affinité la TbAGO1 de trypanosomes procycliques de type sauvage ainsi que de cellules déficientes en enzyme éminceuse cytoplasmique (TbDCL1) ou nucléaire (TbDCL2), et nous avons soumis les ARN liés à un séquençage Illumina à haut débit. Dans les cellules de type sauvage, la majorité des lectures provenaient de deux catégories de rétroposons. Nous avons également élargi considérablement le répertoire des petits ARNi du trypanosome pour englober une famille de répétitions de type satellite de 147 pb, un grand nombre des régions dans lesquelles la transcription de la polymérase II de l'ARN converge, de vastes répétitions inversées et

deux pseudogènes. La production de ces petits ARNi récemment décrits dépend strictement de la DCL2 nucléaire. Nos données indiquent notamment que les régions centromériques putatives, excluant les répétitions de CIR147, ne sont pas une source significative de petits ARNi endogènes. Nos données suggèrent que les cibles de l'ARNi endogène peuvent être aussi anciennes du point de vue de l'évolution que le mécanisme lui-même.

16503. **Verplaetse, E., Gualdron-Lopez, M., Chevalier, N. et Michels, P. A., 2012.** Studies on the organization of the docking complex involved in matrix protein import into glycosomes of *Trypanosoma brucei*. [Études de l'organisation du complexe d'amarrage impliqué dans l'importation des protéines de la matrice dans les glycosomes de *T. brucei*.] *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **424** (4): 781-785.

Unité de Recherche sur les Maladies tropicales, Institut de Duve, Laboratoire de Biochimie, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique. [paul.michels@uclouvain.be].

Trypanosoma brucei contient des organites de type péroxysome appelés glycosomes car ils accaparent la majeure partie de la voie glycolytique. L'importation des protéines dans la matrice péroxysomale implique un complexe de protéines associé à la membrane péroxysomale dont PEX13 est un élément. Deux isoformes de PEX13 très différents ont récemment été identifiés chez *T. brucei*. Une caractéristique frappante de l'un des isoformes, TbPEX13.1, est la présence d'un signal de ciblage péroxysomal de type 1 dans le C-terminal (PTS1), le tripeptide TKL, conservé dans ses orthologues chez tous les membres de la famille des Trypanosomatidae étudiés jusqu'à présent, mais absent de TbPEX13.2 et des PEX13 dans tous les autres organismes. Malgré leurs différences, les deux TbPEX13 fonctionnent en tant que partie d'un complexe d'amarrage pour les récepteurs cytosoliques avec des protéines de la matrice liées à importer. Nous avons caractérisé davantage la fonction de TbPEX13.1 dans l'importation de protéines dans la matrice glycosomale. Il fournit un cadre pour ancrer un autre élément du complexe d'amarrage, PEX14, à la membrane glycosomale ou une information pour le placer correctement dans la membrane. Afin d'étudier la fonction possible du TKL dans le C-terminal, nous avons déterminé la topologie de la moitié de TbPEX13.1 du C-terminal dans la membrane et montré que son domaine SH3, situé immédiatement à côté de PTS1, se trouve sur la face cytosolique.

16504. **Wolkmer, P., da Silva, C. B., Paim, F. C., Da Silva, A. S., Tavares, K. C., Lazzarotto, C. R., Palma, H. E., Thome, G. R., Miletto, L. C., Schetinger, M. R., Lopes, S. T. et Mazzanti, C. M., 2012.** Biochemistry detection of acetylcholinesterase activity in *Trypanosoma evansi* and possible functional correlations. [Détection par la biochimie d'une activité d'acétylcholinestérase chez *T. evansi* et corrélations fonctionnelles possibles.] *Experimental Parasitology*, **132** (4): 546-549.

Department of Chemistry, Université Fédérale de Santa Maria, Brésil. [patiwol@hotmail.com].

Plusieurs techniques chimiques et immunohistochimiques peuvent être utilisées pour détecter une activité d'acétylcholinestérase (AChE). Dans la présente expérience, nous avons visé à détecter une activité d'AChE chez *Trypanosoma evansi*. Pour ce faire, les parasites ont

été isolés du sang de rats infectés de façon expérimentale au moyen d'une colonne de DEAE-cellulose. L'activité enzymatique a été déterminée dans les formes trypomastigotes avec des concentrations de protéine de 0, 0,2, 0,4, 0,8 et 1,2 mg/mL par un protocole biochimique standard. A toutes les concentrations testées, l'étude a indiqué que *T. evansi* exprime l'enzyme AChE et que son activité était proportionnelle à la concentration de protéine, allant de 0,64 à 2,70 μmol d'AcSCh/h. Par conséquent, nous avons conclu qu'il est possible de détecter biochimiquement l'AChE chez *T. evansi*, une enzyme qui peut être associée à des fonctions vitales du parasite et qui peut également être liée à des traitements chimiothérapeutiques, comme nous le discutons dans le présent article.

16505. **Xu, X., Olson, C. L., Engman, D. M. et Ames, J. B., 2012.** NMR structure of the calflagin Tb24 flagellar calcium binding protein of *Trypanosoma brucei*. [Structure par RMN de la calflagine Tb24, une protéine liant le calcium dans le flagelle de *T. brucei*.] *Protein Science*, **21** (12): 1942-1947.

Department of Chemistry, Université de Californie, Davis, Californie 95616, E-U. [ames@chem.ucdavis.edu].

16506. **Zinoviev, A., Akum, Y., Yahav, T. et Shapira, M., 2012.** Gene duplication in trypanosomatids - two DED1 paralogues are functionally redundant and differentially expressed during the life cycle. [Duplication des gènes chez les trypanosomatidés – deux paralogues de DED1 sont redondants du point de vue fonctionnel et exprimés de façon différentielle au cours du cycle biologique.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **185** (2): 127-136.

Department of Life Sciences, Université Ben Gurion du Négev, Beer Sheva, Israël. [shapiram@bgu.ac.il].

été isolés du sang de rats infectés de façon expérimentale au moyen d'une colonne de DEAE-cellulose. L'activité enzymatique a été déterminée dans les formes trypomastigotes avec des concentrations des concentrations de protéine de 0, 0,2, 0,4, 0,8 et 1,2 mg/mL par un protocole biochimique standard. A toutes les concentrations testées, l'étude a indiqué que *T. evansi* exprime l'enzyme AChE et que son activité était proportionnelle à la concentration de protéine, allant de 0,64 à 2,70 $\mu\text{mol d'AcSCh/h}$. Par conséquent, nous avons conclu qu'il est possible de détecter biochimiquement l'AChE chez *T. evansi*, une enzyme qui peut être associée à des fonctions vitales du parasite et qui peut également être liée à des traitements chimiothérapeutiques, comme nous le discutons dans le présent article.

16505. **Xu, X., Olson, C. L., Engman, D. M. et Ames, J. B., 2012.** NMR structure of the calflagin Tb24 flagellar calcium binding protein of *Trypanosoma brucei*. [Structure par RMN de la calflagine Tb24, une protéine liant le calcium dans le flagelle de *T. brucei*.] *Protein Science*, **21** (12): 1942-1947.

Department of Chemistry, Université de Californie, Davis, Californie 95616, E-U.
[ames@chem.ucdavis.edu].

16506. **Zinoviev, A., Akum, Y., Yahav, T. et Shapira, M., 2012.** Gene duplication in trypanosomatids - two DED1 paralogues are functionally redundant and differentially expressed during the life cycle. [Duplication des gènes chez les trypanosomatidés – deux paralogues de DED1 sont redondants du point de vue fonctionnel et exprimés de façon différentielle au cours du cycle biologique.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **185** (2): 127-136.

Department of Life Sciences, Université Ben Gurion du Négev, Beer Sheva, Israël.
[shapiram@bgu.ac.il].

ISBN 978-92-5-207700-8 ISSN 1812-2450



9 789252 077008

I3310F/1/05.13