

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

UNIVERSITE DE BAMAKO

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI

Faculté de Médecine, de Pharmacie
et d'Odontostomatologie

Thèse N°

Année Universitaire 2005 – 2006

THEME :

**Etude bibliographique de l'état actuel
des connaissances sur la variabilité
antigénique de *Trypanosoma
brucei gambiense*.**

**THESE : Présentée et soutenue publiquement le
.....devant la faculté
de Médecine, Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali,**

*Par Mme Bintou SISSOKO
Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)*

Jury

Président	: Pharmacien Colonel Elimane MARIKO
Directeur	: Professeur Amadou DIALLO
Membres	: Professeur Moussa HARAMA Professeur Madama BOUARE

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2005-2006

ADMINISTRATION

DOYEN:

Anatole TOUNKARA
Professeur

1^{er} ASSESSEUR:

Drissa DIALLO
MAITRE DE CONFERENCES AGREGÉ

2^{ème} ASSESSEUR:

Sékou SIDIBE
MAITRE DE CONFERENCES

SECRETAIRE PRINCIPAL: **Yénimegue Albert DEMBELE**
Professeur

AGENT COMPTABLE: **Mme COULIBALY Fatoumata TALL**
CONTROLEUR DES FINANCES

PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie – Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-entérologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

▪ **D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES**

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie, Chef de D.E.R.
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	ORL
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sekou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Tieman COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
Mme TRAORE J THOMAS	Ophthalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale
Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Nouhoum ONGOÏBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie- Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophthalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophthalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophthalmologie
Mr Mady MAKALOU	Orthopédie/ Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/ Obstétrique
Mme Djénéba DOUMBIA	Anesthésie / Réanimation
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Bouraïma MAIGA	Gynécologie/ Obstétrique

▪ D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie-Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie - Chef de D.E.R.
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdrahamane S. MAÏGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique

2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie – Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie

3. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Mamadou KONE	Physiologie
Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F. M. TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie – Biologie Animale
Mr Ibrahim I. MAÏGA	Bactériologie – Virologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Abdrahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie/ Virologie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie pathologie
Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique
Mr Mounirou Baby	Hématologie
Mr Mahamadou A Théra	Parasitologie

5. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Guimogo DOLO	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Djbril SANGARE	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie/ Parasitologie
Mr Boubacar TRAORE	Immunologie
Mr Bocary Y Sacko	Biochimie

▪ D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAÏGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie- Chef de D.E.R.
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie-Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Sahare FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie

Mr Bou DIAKITE Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO Gastro-entérologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme Tatiana KEITA Pédiatrie
Mme TRAORE Mariam SYLLA Pédiatrie
Mr Adama D. KEITA Radiologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE Endocrinologie
Mme Habibatou DIAWARA Dermatologie
Mr Daouda K Minta Maladies Infectieuses

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Kassoum SANOGO Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE Cardiologie
Mr Mahamadou B. CISSE Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA Psychiatrie
Mme Diarra Assétou SOUCKO Médecine interne
Mr Boubacar TOGO Pédiatrie
Mr Mahamadou TOURE Radiologie
Mr Idrissa A. CISSE Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA Cardiologie
Mr Anselme KONATE Hépto-gastro-entérologie
Mr Moussa T. DIARRA Hépto-gastro-entérologie
Mr Souleymane DIALLO Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY Psychologie
Mr Sounkalo DAO Maladies infectieuses
Mr Cheick Oumar Guinto Neurologie

▪ **D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

1. PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE Toxicologie
Mr Gaoussou KANOUTE Chimie Analytique **Chef de D.E.R**

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Drissa DIALLO Matières médicales
Mr Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum Haidara Législation
Mr Elimane MARIKO Pharmacologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE Chimie analytique
Mr Alou KEITA Galénique
Mr Ababacar I. MAÏGA Toxicologie
Mr Yaya KANE Galénique
Mne Rokia SANOGO Pharmacognosie

5. ASSISTANTS

Mr Saibou MAIGA Législation
Mr Ousmane KOITA Parasitologie Moléculaire

D.E.R. SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique Chef de D.E.R
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique

2. MAÎTRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAÏGA	Santé Publique
--------------------	----------------

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE	Santé Publique
Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO	Santé Publique

4. ASSISTANTS

Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Oumar THIERO	Biostatistique

▪ CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Lassine SIDIBE	Chimie-Organique

▪ ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Eric PICHARD	Pathologie Infectieuse
Pr. Mounirou CISSE	Hydrologie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie

**DEDICACES
Et
REMERCIEMENTS**

Dédicaces

Certes le chemin a été long et difficile, mais grâce à Dieu me voici arrivée à bout.

Merci mon Dieu de m'avoir montré ce jour et merci pour tout ce que tu m'a accordé.

Faites mon Dieu que ces études de Pharmacies me servent, servent à ma famille à tous ceux qui m'aiment et à tout le peuple malien.

Que ce travail soit le début d'un nouveau bonheur .

Mon Dieu accorde moi une longue vie une existence heureuse, une protection constante ...

Faites mon Dieu que ma foi grandisse à chaque minute qui passe.

Je dédie ce travail

A mon père KOTO SISSOKO, les mots me manquent en ce jour solennel pour vous qualifier ; homme de principe modeste et rigoureux ; vos nombreuses vertus n'ont pas été vaines en ce qui concernent les études de vos enfants.

A ma mère FANTA SAMAKE, les multiples sacrifices consentis à mon endroit n'ont pas de prix. Que de souffrances endurées pour le bonheur de tes enfants, c'est donc l'occasion pour moi d'implorer ton pardon pour toutes les peines que nous t'avons fait subir.

Chère mère ce jour est le fruit de tes nombreuses prières. Mon espoir est de te savoir comblée de joie.

Chers parents puisse Allah le tout puissant vous donnés longue vie .

A mon frère Moussa SISSOKO et mes sœurs; AWA, MARIAM, AMINATA, NAKHANA, N'BACOUROU, TERENA, MAMOU SISSOKO ce travail est aussi le votre, permettez moi de vous réitérer tout mon amour . C'est aussi l'occasion pour moi de rappeler que les liens de parentés sont sacrés et qu'ils ne seront que ce que nous ferons . Unissons-nous !

A mes enfants : AMADOU et OUMOU DIAKITE vous avez beaucoup souffert pendant cette période, que Dieu vous donne longue vie, que ce travail vous servent d'exemple et puisse constitué une fierté pour vous

PAPI et MALISSA je vous aime, que Dieu vous garde.

A la mémoire de :

Ma belle mère OUMOU KEITA ; la mort vous a brutalement arraché au moment où nous avons besoin de vos affections, conseils, et soutien. Que la paix soit sur vous dans l'au-delà.

Mon homonyme BINTOU dite DJEKE SIDIBE , mon oncle MISSA SAMAKE ma tante FATOUMATA SISSOKO qu' Allah vous pardonne.

Remerciements

Je remercie mon mari BOUBACAR DIAKITE je sais que cela n'a pas été facile pour vous de me supporter. A travers ce travail, je vous demande pardon non seulement pour m'avoir supporté pendant ces longues années mais surtout pour toutes les difficultés que vous avez surmontées par ma faute.

C'est aussi l'occasion pour moi de vous remercier pour votre soutien matériel, à travers ce travail. Je garderai le souvenir de votre bienveillance à mon égard. Que Dieu vous en-donne toujours d'avantage.

Chère mari que Dieu nous guide sur le bon chemin. Ce travail est aussi le votre.

Grand merci à mon tonton SADIO MADY SISSOKO, sa femme CISSE SOUCKO, ces enfants, je n'oublierai jamais tout ce que vous avez fait pour moi. Ce travail est aussi le vôtre.

Merci chers tontons DIASSIGUI SISSOKO, MOUSSA MAKAN SISSOKO, MAKAN SISSOKO, BAMBA SISSOKO, BIRAMA DABO ce travail est aussi le votre.

Grand merci à ma tante KANI SAKILIBA, je n'ai jamais douté de votre amour à mon égard, que Dieu vous paye, ce travail est le vôtre ; remerciement à mes autres tantes : Madame SACKO KANKOU SISSOKO, Madame SYMPARA KAMA SISSOKO, Madame SISSOKO BOYE DIABI.

Merci chers beaux frères : SOUMBOUNOU BAROU, MOUNKORO BREHIMA, docteur TRAORE MAHAMAN, SIDIBE SALIF, KEITA ADAMA, CHEICH BAH.

Je remercie les familles : PANGASSI SANGARE , BOUBACAR SIDIBE surtout leur épouse, ASSITAN TRAORE et MARIAM SISSOKO ,mamans infatigables qui aiment l'enfant d'autrui plus que leurs propres enfants. C'est donc l'occasion pour moi de vous remercier pour votre soutien moral et affectif inestimable dans ma vie.

A mes amies SARAN SANGARE, FATOUMATA TOUNKARA, DJENEBA DOUMBIA, NIAMA SIDIBE permettez moi de vous dire que vous êtes mes sœurs, à travers vous j'ai su qu'un ami peut remplacer une sœur, un frère.

Pensée particulière à FATOUMATA TOUNKARA.

A mon grand cousin BOBO MOUSSA COULIBALY je me souviens encor de vos leçons de physique et de chimie au lycée, la qualité de votre enseignement et vos conseils ont été déterminant dans mon choix pour la Faculté de Médecine de pharmacie et d'odontostomatologie. Merci cher cousin ce travail est aussi le votre.

A ma belle famille : mes beaux pères, beaux frères, belles mères, belles sœurs.

A mes cousins, cousines, mes neveux et nièces de loin ou de près vous êtes tellement si nombreuses, Dieu merci, que je ne peux pas vous citer tous , ce travail est aussi le votre.

A tout le personnel de IMPRIM-SERVICES ; surtout le directeur Monsieur FOFANA, MOUSSA DIARRA et ZEINA.

A ma belle famille : mes beaux pères, beaux frères, belles mères, belles sœurs.

A mes cousins, cousines, de loin ou de près vous êtes tellement si nombreuses, Dieu merci, que je ne peux pas vous citer tous , ce travail est aussi le votre.

A mon frère et ami docteur MAKAN SISSOKO.

A docteur MANTALA SANGARE, merci pour vos conseils, ce travail est aussi le votre.

A tout le personnel de IMPRIM-SERVICES ; surtout le directeur Monsieur FOFANA, MOUSSA DIARRA et ZEINA.

A JAEBEZ COULIBALY pour votre entière disponibilité et l'assistance dont vous avez fait preuve.

Merci infiniment à toute la famille KANTE surtout à BATOS !

Hommage à mes Maîtres

➤ A notre Maître et Président de Jury

Pharmacien Colonel Elimane Mariko,

Professeur de Pharmacologie, à la FMPOS,

Chargé de mission au Ministère des Forces Armées et des Anciens Combattants.,

Cher Maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples sollicitations.

Votre grandeur d'âme et votre qualité d'enseigner méritent d'être sincèrement sollicité,

Recevez ici cher Maître, le témoignage de notre reconnaissance.

➤ A notre maître et directeur de thèse

Professeur Amadou DIALLO,

Agrégé en Biologie, Entomologiste Médicale et Vétérinaire,

Ancien Chef de DER de Sciences Fondamentales,

Vice Recteur de l'Université de Bamako

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous avez fait en acceptant la direction de cette thèse.

Votre rigueur dans la démarche scientifique votre sens élevé de la perfection, votre expérience professionnelle, votre disponibilité associé à vos valeurs humaines font de vous un maître exemplaire.

En ce jour solennel recevez ici cher Maître l'expression de notre profonde gratitude.

➤ **A notre maître et juge**

Professeur Moussa HARAMA,

Professeur de Chimie Organique et de Chimie Analytique Qualitative à la FMPOS,

Cher Maître,

C'est un immense plaisir que vous nous faite de votre présence dans ce jury.

C'est aujourd'hui l'occasion pour nous de vous rendre hommage vous dire combien nous avons été séduit et émerveillé par la qualité de votre travail, votre rigueur, votre courage et votre humanisme.

Recevez cher Maître l'expression de notre profonde gratitude et notre grand respect.

➤ **A notre Maître et juge**

Professeur Madama BOUARE,

Maître de conférence

Biologiste, Entomologiste

Professeur à la Faculté des Sciences Techniques

Ancien collaborateur du MRTC/ FMPOS

Responsable du cours interdisciplinaire de Biosécurité pour l'Afrique Francophone.

Votre simplicité et votre qualité d'enseigner méritent d'être sincèrement sollicité,

Accepter cher Maître notre admiration et notre profond attachement.

Sommaire

Liste des abréviations	16
------------------------------	----

Introduction	18
---------------------------	-----------

I- Généralités.....	20
----------------------------	-----------

1- Définition de la Trypanosomiase Humaine Africaine (THA) :.....	20
2- Historique et actualité.....	20
3- Localisation géographique	22
4- Epidémiologie.	25
5- Résurgence.....	26
6- Prévalence.....	29

II- Le parasite : Le trypanosome..	31
---	-----------

1- Taxonomie.	31
2- Morphologie :	34
3- Cycle de développement	38
3.1- Les différentes formes du cycle biologique	38
3.2- Cycle évolutif.	39
3.4- Les systèmes microtubulaires au cours du cycle des trypanosomes.....	43
4- Le cycle cellulaire.....	44
4.1- Le cycle cellulaire chez les trypanosomes	47
4.2- Originalité du cycle cellulaire des trypanosomes	47
4.3- Les points de contrôle du cycle cellulaire classiquement définis pour les cellules eucaryotes sont altérés voire inexistants chez les trypanosomes.	48

III- Variabilité antigénique.....	51
--	-----------

1- Définition.	51
2- Les conséquences.....	54

2.2-	Production d'anticorps de classe IgM.....	54
2.3-	Variabilité des anticorps	54
3-	Les principales glycoprotéines extérieures.....	55
3.1-	Le manteau de VSG de la forme sanguine	56
3.2-	Variation antigénique du VSG	56
3.3-	Sites d'expression des gènes du VSG.....	57
3.4-	Mécanismes génétiques de la variation antigénique....	59
3.4.1-	Dans le site d'activation.....	60
3.4.2-	Recombinaison d'ADN.	61
3.4.3-	Récepteurs et transporteurs extérieurs.	62
3.4.4-	Le récepteur de la transferrine.	63
3.4.5-	Récepteurs des lipoprotéines	65
3.4.6-	Cyclases d'adenylate de Trypanosome : une famille des récepteurs ?	65
3.4.7-	Récepteurs extérieurs pour d'autres facteurs de croissance	66
3.4.8-	Variation des récepteurs.....	66
3.4.9-	Une famille des transporteurs de glucose.....	67
4-	Glycoprotéines extérieures invariables.....	68
5-	Protéines extérieures identifiées par des analyses fonctionnelles.....	69
6-	Mécanismes de la commutation d'antigène pendant la différenciation cellulaire....	69
	Régulation transcriptionnelle :	69
IV-	Le vaccin évasif	72
1-	Composants du parasite et immunosuppression extérieurs.....	72
2-	Antigènes protecteurs	73
3-	Vaccination expérimentale.....	74
V-	Analyse.....	76
VI-	Perspectives et conclusions.	78
	Bibliographie.	82

Liste des abréviations

ADN: Acide Desoxy Ribo nucleique

ARNm: Acide Ribo Nucleique messenger

Atpase : Adenyl Tri-Phosphatase

ES : Expression Site (= SE : Site d'Expression)

DFMO : Difluoro Méthyl Ornitine

Esag: Expression Site ASSociated gene

FAC : Fond d'Aide à la coopération

GPI : Glycosyl Phosphatyl Inositol

HDL : Hight densite Lipoproteine (Lipoprotéine à Haute Densité du Lipide)

IFNi: Inter-Feron i

IgG : Immunoglobuline G

IL: Inter-Leukin

IgM : Immunoglobuline M

Isg : Invariante Surface Glycoprotein (glycoprotéine Invariable de Surface)

IRD: Institut de la Recherche pour le Développement

KDa : Kilo Dalton

LDL: Low Densite Lipide

M: mole

UM : micro mole

MSF : Médecin Sans Frontière

Nm : nanomètre

OCEAC : Organisation de lutte Contre les grandes Endémies en Afrique Centrale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisations Non Gouvernementales

ORSTOM : Office de la Recherche Scientifique et Technique d'Outre Mer

Parp : Procyclique acide reiter proteine (Proteine reiterée acide procyclique)

PLC : Phospho-Lipase C

RDC: République Démocratique du Congo

RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphisme

SE : Site d'Expression

TFL : Trypanosome Facteur Lytique

THA : Trypanosomiase Humaine Africaine

Tht : Transporteur d'Hexose du Trypanosome

Thti : Transporteur d' Hexose du Trypanosome d'affinité inférieur

TNF : Tumeur Necrosis Facteur

TNF α : Tumeur Necrosis Facteur alpha

VAT : Variante Antigenique Type

VSG : Variante Surface Glycoprotein (Glycoprotéine variable de Surface)

Introduction

En Afrique intertropicale, après près d'un siècle de lutte, la maladie du sommeil sévit encore et toujours sous forme endémique ou épidémique dans la plus part des anciens foyers historiques. Elle constitue un problème prioritaire pour l'OMS qui estime que 50 millions de personnes sont exposées au risque de cette affection.

Les trypanosomoses animales (par exemple Nagana) , également transmises par les tsé-tsé (glossines), ont une importance économique considérable en Afrique noire où elle représente le principal obstacle au développement de l'élevage. Dans les 7 millions de kilomètres carrés infestés par les glossines, on pourrait théoriquement élever 40 millions de têtes de bétail. Le déficit représente un équivalent de 0,5 million de tonnes de viande et 1,6 million de tonnes de lait par an, plus 25 millions de doses de trypanocides vendues annuellement.

Reprenant le flambeau des << grands anciens >> : LAVERAN , MESNIL, MARTIN, LEBOEUF ET ROUBAUD, depuis plus d'une quarantaine d'année, les chercheurs de terrain contribuent à la lutte par un large spectre d'interventions allant de la lutte à grande échelle, à la caractérisation moléculaire des parasites en passant par des recherches sur l'épidémiologie de la maladie, la mise au point de technique de dépistage et de lutte anti- vectorielle, et l'élaboration de stratégies adaptées aux réalités locales.

Des progrès certains ont ainsi été réalisés enrichissant la connaissance épidémiologique et les méthodes de lutte, force est de reconnaître qu'il existe encore des inconnues, notamment les interrelations hôtes/vecteurs/ parasites, inconnues qui seraient sans doute entrée en compte dans l'explication de l'irritante permanence de cette endémie.

Les connaissances épidémiologiques ont permis de développer certaines méthodes de luttes en particulier celle antivectorielle. Très peu de trypanocides sont aujourd'hui disponibles et la plus part sont soit contre faits ou devenus sans action sur les trypanosomes à cause des résistances développées par ceux-ci. Il devient alors impérieux d'aller vers le vaccin. Aussi, nous avons voulu à travers cette thèse, faire le point de l'état des connaissances sur la variabilité antigénique de *Trypanosoma brucei gambiense*, passage obligé pour aller vers le vaccin.

GENERALITES

I- Généralités.

1- Définition de la Trypanosomiase Humaine Africaine (THA) :

Qu'est-ce que la Trypanosomiase Humaine Africaine?

La Trypanosomiase Humaine Africaine ou maladie du sommeil: est une maladie parasitaire due à un protozoaire flagellé: le trypanosome, parasite à développement extra et intracellulaire. Elle est transmise par une mouche, la glossine ou mouche tsé-tsé. Elle est mortelle sans traitement.

On en décrit deux formes: la trypanosomiase ouest africaine, due à *Trypanosoma brucei gambiense*, d'évolution lente et sommeilleuse et la trypanosomiase est africaine, due à *Trypanosoma brucei rhodesiense*, d'évolution plus rapide. Endémique dans 36 pays africains, ces affections concernent 60 millions d'êtres humains exposés au risque de contamination, dont 5 à 10 millions seulement maintenues sous surveillance.

2- Historique et actualité.

Les négriers de la côte occidentale d'Afrique n'achetaient pas d'esclaves porteurs d'adénopathies cervicales, sachant que beaucoup mouraient rapidement. Les médecins de la marine connaissaient la maladie léthargique des indigènes de la Baie du Bénin, de la côte de la Guinée, et de la Sierra Léone. Mais jusqu'au début du siècle dernier, on n'avait établi aucun rapprochement entre ces deux stades évolutifs de la maladie du sommeil. En 1901 on isole, pour la première fois, en Gambie, dans le sang d'un officier anglais, des <<vermicules>> identifiés à Liverpool comme étant des trypanosomes et baptisés, *Trypanosoma gambiense*. Neuf ans plus tard un autre trypanosome est décrit en Rhodesie (actuel Zimbabwe) : *Trypanosoma rhodesiense*. L'endémie sommeilleuse a longtemps sévi intensément dans plusieurs pays d'Afrique Noire . Dans les années 1924-1926, elle devient dramatique dans le centre du Cameroun, où 45 % de décès lui étaient imputables.

Le médecin français JAMOT, à Ayos, développe les premières équipes mobiles de dépistage et de traitement qui permettent de contenir l'infection (1926-1932). La méthode proposée par JAMOT pour combattre la maladie du sommeil reste le modèle de lutte contre <<une grande endémie>> en zone tropicale. Grâce aux campagnes d'éradication, la trypanosomiase était devenue vers 1960, dans la plupart des pays d'Afrique Noire, une affection relativement rare : les enquêtes épidémiologiques ne décelaient qu'un ou deux nouveaux malades sur 10000 personnes examinées. Malheureusement la situation s'est depuis dégradée. Les équipes de dépistage et de traitement ont pour la plupart disparu, faute de personnel qualifié

promu à d'autre fonction, de moyen financiers et parfois de méthodologie. Ainsi au Zaïre où la prévalence est passée, dans certaines régions, de 0,02 % en 1960 à 10% en 1966. Au Nigeria, et en Angola, << le fruit de dizaine d'années de dépistage et de chimioprophylaxie a été anéanti par quelques années d'inactivité et de troubles sociaux. Ces derniers ont obligés les populations à se réfugier dans les zones insalubres abandonnées par la population, favorisant dans une grande mesure la promiscuité hommes-mouches>>.

Actuellement, l'un des pays les plus atteints est l'Ouganda avec dans le nord, à la frontière soudanienne un foyer à *Trypanosoma brucei gambiense*, et, dans le sud, au bord du Lac Victoria, un foyer à *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Là encore, l'instabilité socio-politique risque d'en favoriser l'extension.

C'est une maladie strictement africaine avec quatre niveaux d'endémie comme indiqué dans le tableau ci-dessous:

Distribution de la Trypanosomiase Humaine Africaine en fonction du niveau d'endémicité

Prévalence de l'endémie	Pays concernés
Profil épidémique en raison d'une très forte prévalence cumulée et d'une forte transmission	Angola, République Démocratique du Congo (RDC), Soudan
Forte endémie, où la prévalence est moyenne, mais en augmentation	Cameroun, RCA, Congo, Côte d'Ivoire, Gabon, Guinée, Ouganda, Tanzanie, Tchad,
Faible endémie	Bénin, Burkina-Faso, Guinée équatoriale, Kenya, Mali, Mozambique, Togo, Zambie
Le statut actuel est mal connu	Botswana, Burundi, Ethiopie, Ghana, Liberia, Nigeria, Rwanda, Sénégal, Sierra Leone

Dans chaque pays, la distribution spatiale de la maladie est très hétérogène et se répartit par foyers et micro-foyers. Des facteurs socio-économiques, tels que l'instabilité politique, les déplacements de populations, la guerre et la pauvreté favorisent son expansion (Angola, RDC, Sud-Soudan où la prévalence se situe entre 20 et 50% dans certains villages ou provinces).

3- Localisation géographique

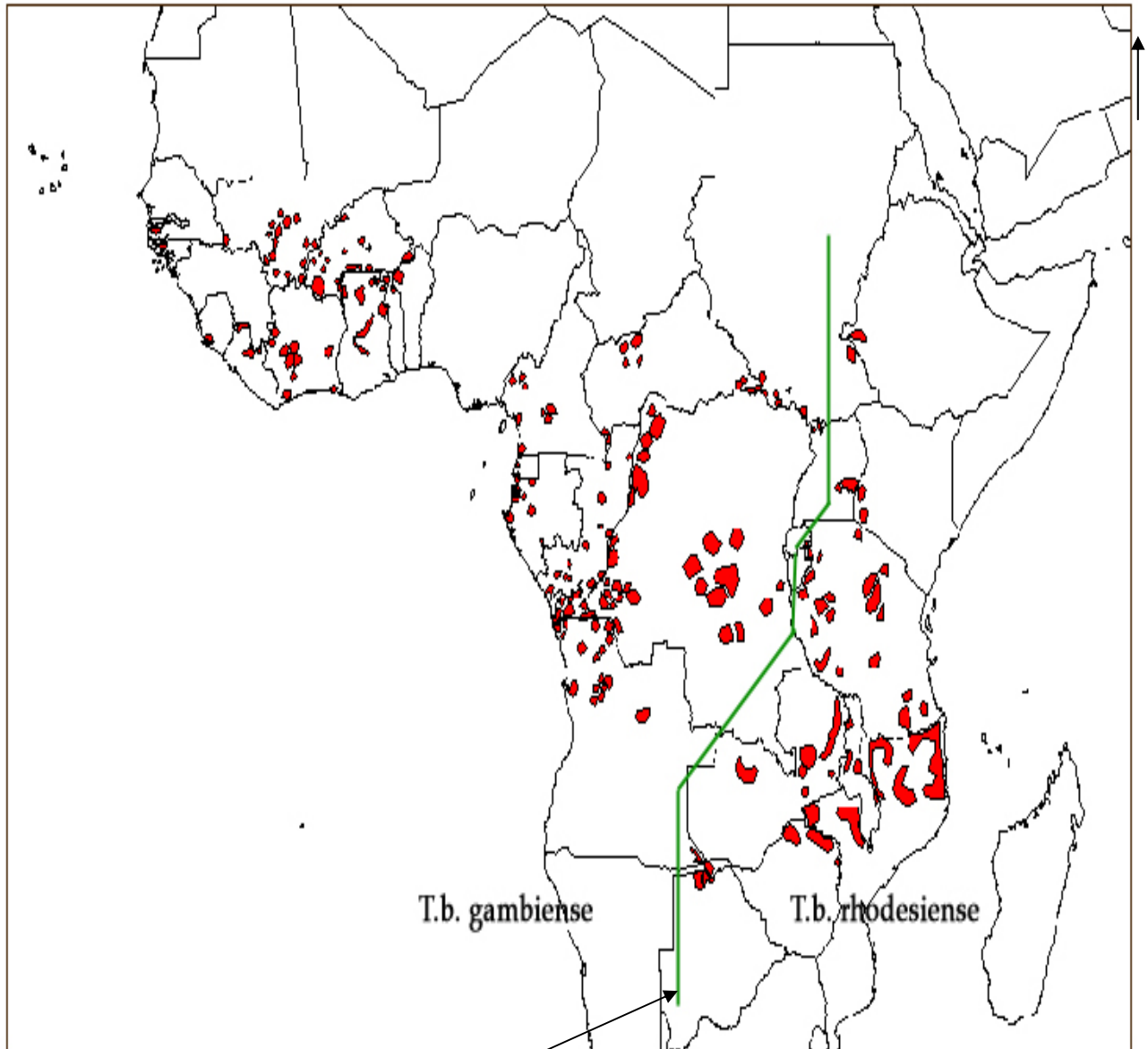
La trypanosomiase humaine africaine (THA) affecte l'Afrique Sub-saharienne dans une zone s'étendant entre 14 degrés de latitude Nord et 29 degrés de latitude Sud (OMS, 1998). Ces latitudes correspondent aux limites d'extension géographique du vecteur, la glossine. Trente six pays sont concernés, en particulier la République Démocratique du Congo, l'Angola, le Soudan, et l'Ouganda pour lesquels l'endémie revet un caractère d'extrême urgence .

La maladie se transmet à l'intérieur des foyers d'endémie établie de longue date dans toute la zone infectée par les glossines. Depuis les premières descriptions de cas de trypanosomose au début du siècle dernier et l'identification de l'agent causal, 250 foyers historiques sont recensés (Leak,1998). Ces foyers irrégulièrement distribués, sont caractérisés par leur importante variation dans le temps et l'espace.

La trypanosomose due à *Trypanosoma brucei gambiense* sévit en Afrique Occidentale et Centrale intertropicale, notamment en République Démocratique du Congo, en République de Centre-Afrique, au Cameroun, en Angola, au sud du Tchad. Les foyers de trypanosomose due à *Trypanosoma brucei rhodesiense* sont localisés en Afrique orientale :la Zambie, Ouganda et Tanzanie sont particulièrement touchés (PAQUET et coll., 1995 ; CATTAND, 1994 ; MOLYNEUX coll.,1996).



Figure 1 : Situation de la THA en 2004 ; la partie foncée indiquant la zone de répartition du trypanosome en Afrique. (Doc J. FRANCIS OMS 2004)



Ligne de séparation

Figure 2 : Limite de répartition entre *Trypanosoma brucei gambiense* et *Trypanosoma brucei rhodesiense* (J . LOUIS FRANCIS OMS 2004)

4- Epidémiologie.

Depuis 1960, la trypanosomose humaine ouest-africaine a progressivement ressurgi dans la plupart des pays d'Afrique Noire centrale sans vraiment susciter pendant longtemps de réaction des pouvoirs publics nationaux et internationaux. S'il existait encore dans les pays concernés quelques structures de lutte, leurs moyens souvent dérisoires les rendaient en général obsolètes. La recherche n'a guère montré plus d'intérêt, à l'exception pour la France de l'Institut de la Recherche pour le développement (IRD), l'ancienne ORSTOM, du Ministère des Affaires Etrangères Français à travers un Fonds d'Aide à la Coopération (FAC) et de quelques laboratoires universitaires, à Bordeaux, Grenoble et Limoges . L'industrie pharmaceutique ne s'est pas impliquée dans cette recherche. Des impératifs de rentabilité en sont sans doute la cause.

Le 7 octobre 1994, l'OMS a lancé un signal d'alarme et a fait appel à la solidarité internationale. Ont répondu quelques organisations non gouvernementales (ONG), dont Médecins Sans Frontières (MSF), l'OCEAC (Organisation la Lutte contre les Endémies en Afrique Centrale) au Cameroun, l'Institut Pierre Richet en Côte d'Ivoire, le Ministère Français des Affaires Etrangères, la Coopération belge. Depuis, l'OMS fait un effort de restructuration et d'uniformisation de la lutte sur le terrain pour pallier la carence des structures sanitaires. En 2000, la maladie du sommeil sert de modèle pour le concept de « médicament orphelin ». Le 3 mai 2001, l'OMS et Aventis signent une convention comportant le don par le laboratoire Aventis de 25 millions de dollars sur 5 ans, renouant avec les efforts financiers consentis par les pays colonisateurs avant 1960 (les Services de la Médecine Mobile d'Afrique Occidentale et Equatoriale françaises employaient plusieurs milliers de personnes, utilisaient plus de 1100 véhicules, leurs dépenses s'élevant en 1956 à plus de 94 millions d'Euros ; site Internet www.asnom.org). Cinq millions de dollars par an sont répartis en une donation des 3 principaux médicaments (pentamidine, mélarsoprol et éflornithine [Difluoro Méthyl Ornithine ;DMO]) pour la somme de 2,5 millions de dollars, 750.000 dollars pour le développement de la recherche sur les médicaments et 1.750.000 dollars pour le soutien à la lutte sur le terrain. Cet effort sans précédent depuis plus de trente ans entraîne la réécriture des programmes nationaux de lutte désormais débarrassés du fardeau de l'achat des médicaments, la dynamisation des équipes de lutte déjà en place , la création et la formation de nouvelles équipes mobiles. Soixante dix ans après JAMOT, un optimisme mesuré est à nouveau possible. JAMOT, médecin militaire français, avait, dès le début des années 1920, énoncé les principes de la lutte contre les grandes endémies, en particulier contre la maladie du sommeil. Ces principes restent aujourd'hui le fondement des stratégies modernes reposant sur des tests de dépistage efficaces pour le diagnostic de la trypanosomiase en Afrique.

5- Résurgence

Selon les estimations de l'OMS, il y aurait près de 300 000 à 500 000 malades en Afrique. Cette imprécision traduit bien la gravité de la situation, la carence des actions de dépistage et de lutte. Sur 60 millions d'Africains exposés aux glossines, moins de 5 millions bénéficient d'une surveillance clinique et sérologique et moins de 40 000 nouveaux cas sont dépistés chaque année.

La maladie est restée non contrôlée jusqu'à la mise en place de programmes de recherches systématiques de malades, par l'établissement de diagnostics et l'élaboration de traitements. JAMOT a développé au Cameroun la première équipe mobile de dépistage et de traitement qui permettra de contenir l'affection. La maladie fut pratiquement éradiquée vers les années 1960 grâce aux campagnes internes de prophylaxie entreprises dans la majorité des régions endémiques. L'abandon progressif de ces campagnes de détection, associé aux dégradations des conditions sanitaires, économiques et politiques de beaucoup de pays ont mené à la résurgence de la maladie (DUMAS 2000). En outre, d'anciens foyers quiescents se sont réveillés, et ont donné lieu à de nouvelles épidémies (TRUC et CUNY, 2001).

La dissémination de la maladie se fait rapidement et facilement, en raison des migrations de population. Ainsi, des foyers apparaissent de plus en plus près des villes, alors que la THA était auparavant circonscrite aux zones forestières, à la savane, près des rivières et ruisseaux, qui correspondent aux zones d'habitats du vecteur (CATTAND, 1994 ; MOLYNEUX et coll., 1996 ; VAN NIEUWENHOVE, 1998).

L'absence de dépistage actif par arrêt ou impossibilité d'action des équipes mobiles (situation sanitaire et sociale, conflits), les déplacements importants de population (réfugiés), la pathogénecité des trypanosomes ou encore l'évolution génétique des parasites, sont autant de facteurs aggravants.

En 1998 et en 1999, quelques 45 000 nouveaux cas sont notifiés annuellement à l'OMS par l'ensemble des pays endémiques africains. En République Démocratique du Congo (RDC), environ 10 000 cas étaient diagnostiqués chaque année à la fin des années 1980. En 1990, les activités de lutte ont été suspendues en raison de l'interruption de l'aide technique et financière extérieure. A la reprise timide des activités, en 1994, le nombre de nouveaux cas était de 30 000 (on estimait alors qu'au moins 150 000 individus étaient atteints). En Angola, le nombre de nouveaux cas fut multiplié par six à la suite de l'interruption du programme de lutte pour cause de guerre et de troubles sociaux. En 1999, pour la première fois dans l'histoire de la maladie, des foyers urbains et péri-urbains sont identifiés à Kinshasa et à Luanda, la situation étant épidémique en Angola, en République démocratique du Congo, en Ouganda et au Soudan. Dans ses quatre pays, la situation paraît voisine de celle qui prévalait entre 1920 et 1930.

La situation est aujourd'hui préoccupante au Cameroun, en République Centrafricaine, au Tchad, en Côte d'Ivoire, en Guinée. Elle l'est sans doute également dans les pays où l'instabilité politique empêche le recueil de données fiables, tels que le Nigeria, la Sierra

Leone et le Liberia. Dans 19 autres pays, la maladie n'a pas encore atteint un seuil alarmant, mais la surveillance y est renforcée .

La résurgence paraît toujours se produire à partir de foyers primitifs bien identifiés, pratiquement jugulés, dans des zones à faible concentration humaine. La redécouverte de l'ancien foyer de Lolodorf à Bipindi au Cameroun a permis de démontrer l'existence d'un réservoir animal domestique (porc et chèvre) pour *Trypanosoma brucei gambiense*, apte à héberger des souches pathogènes pour l'homme, comme cela était connu depuis longtemps pour *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Cette notion nouvelle appelle à une modification en profondeur des stratégies de lutte. Par ailleurs, depuis peu émerge la notion d'un réservoir animal sauvage, qui pourrait bien rendre illusoire tout espoir d'éradication de la maladie.

En l'absence actuelle de réelles structures de lutte et sans la mise en place rapide de moyens appropriés, un retour à la situation du début du vingtième siècle se produira inexorablement.

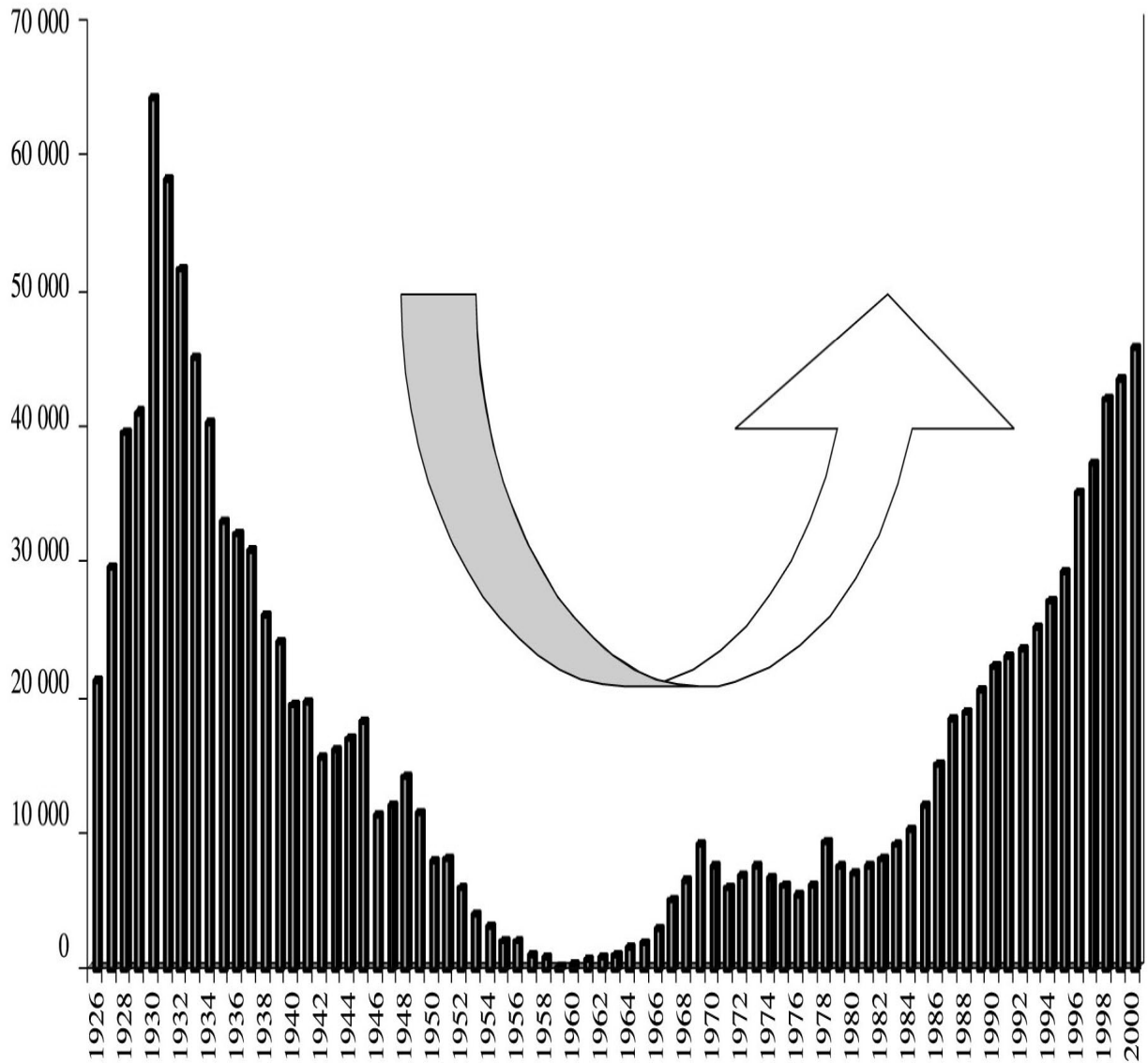


Figure 3 : Le graphique de la résurgence à partir de l'année et du nombre de trypanosomés
(J. LOUIS FRANCIS OMS 2004)

6- Prévalence.

L'Organisation Mondiale de la Santé (KUZOE, 1993 ; OMS, 1998) estime à 60 millions la population concernée et entre 300 000 à 500 000 le nombre de malades (OMS, 2000). Dans certaines régions, par exemple dans des villages de l'Est de la RDC, la prévalence est de 70%. La prévalence globale de pays tels que l'Angola ou la RDC est estimée entre 3 à 6%. Au Soudan, la situation est dramatique avec une prévalence de 20% au sud-ouest du pays (VAN NIEUWENHOVE, 1998). En RDC, 101000 nouveaux cas ont été identifiés de 1991 à 1997, dont 25000 cas diagnostiqués en 1997, pour seulement 9% de la population exposée au risque et examinée (VAN NIEUWENHOVE, 1998). La plupart des chiffres avancés sont basés sur des estimations, l'étendue réelle de l'endémie est très probablement loin d'être circonscrite.

LE PARASITE

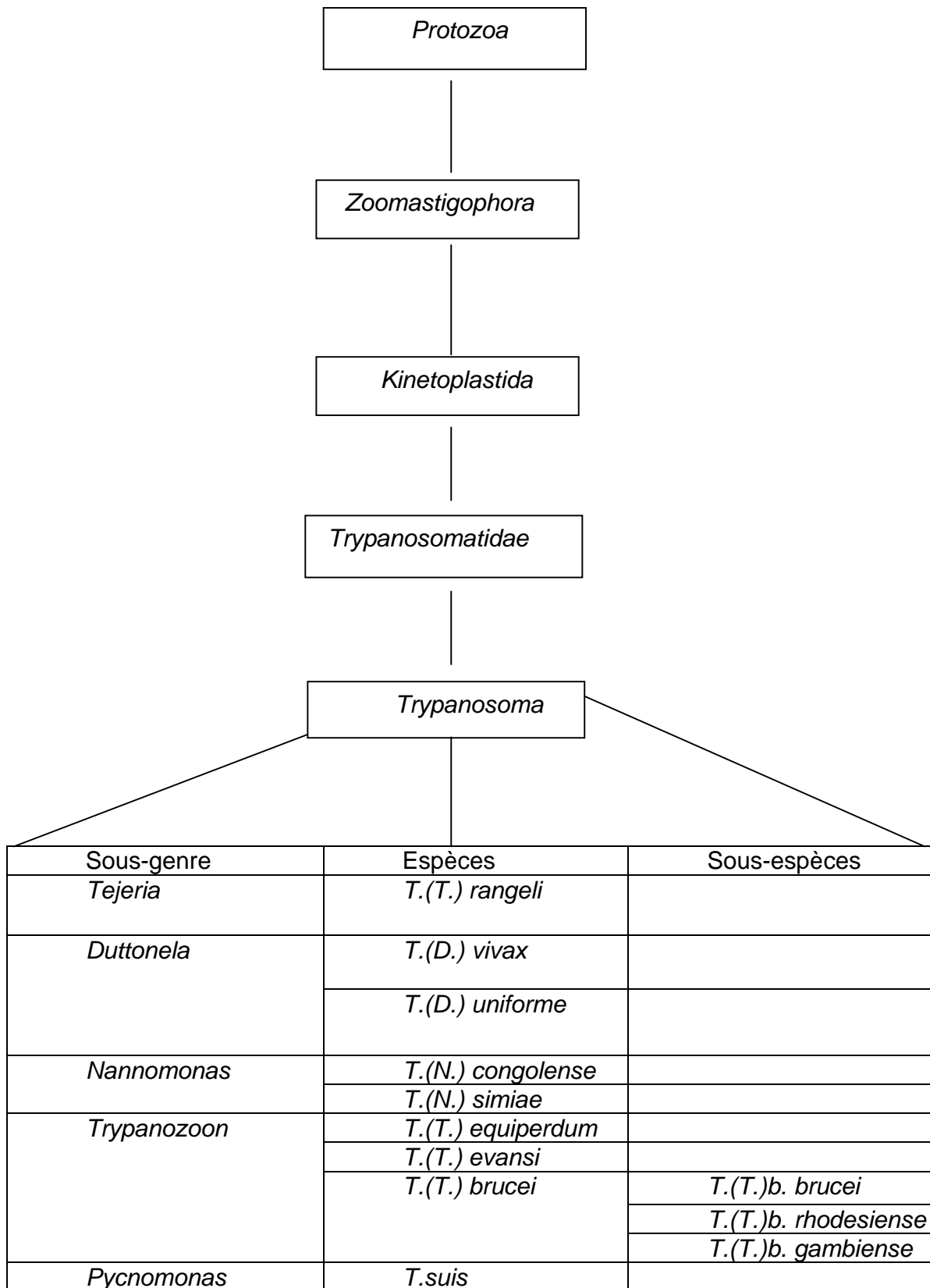
II- Le parasite : Le trypanosome

1- Taxonomie.

Les trypanosomes africains sont des protozoaires flagellés sanguicoles à développement extracellulaire. Les trypanosomes appartiennent à un grand groupe de protozoaires ; êtres vivants constitué d'une seule cellule, caractérisés par la possession, au moins à un moment du cycle de développement, des kinétoplaste d'où part un flagelle. Les protozoaires flagellés agents de la THA appartiennent à l'ordre des *Kinetoplastida*, famille des *Trypanosomatidae*, section des *Salivaria* (trypanosomes transmis par la salive des vecteurs), genre *Trypanosoma*, sous-genre *Trypanozoon*, espèce *brucei*. Les *Trypanosomatidae* sont des organismes unicellulaires très mobiles à certaines phases du cycle de développement, répartis en 8 genres. Les genres *Leishmania* et *Trypanosoma* comprennent des espèces pathogènes pour l'homme. En plus des trypanosomoses africaines, une autre maladie humaine à trypanosome est connue, la maladie de Chagas, américaine, provoquée par *Trypanosoma. cruzi*.

En Amérique, quelques rares cas de parasitisme à *Trypanosoma rangeli* sont décrits chez l'homme, ils sont accidentels et de découverte fortuite (COURA et coll.,1996).

Classification sommaire des Trypanosomes.



Les trypanosomes africains appartiennent au genre *Trypanosoma* et sont répartis en 5 sous-genres :

- ✓ Sous-genre *Trypanozoon* : *T. brucei*, *T. evansi*, et *T. equiperdum*.
- ✓ Sous-genre *Duttonella* : *T. vivax* et *T. uniforme*
- ✓ Sous-genre *Nannomonas* : *T. congolense* et *T. simiae*
- ✓ Sous-genre *Pycnomonas* : *T. suis*
- ✓ Sous-genre *Tegeria* : *T. rangeli*

Les deux sous-espèces pathogènes pour l'homme, *T. gambiense* et *T. rhodesiense* appartiennent au groupe d'espèces *Trypanosoma brucei*. Elles se distinguent par leur aire géographique, leur mode de transmission et la symptomatologie qu'elles déterminent. Les trypanosomes *Trypanosoma brucei brucei*, *Trypanosoma congolense* et *Trypanosoma vivax* infectent spécifiquement l'animal. Les différences morphologiques entre espèces sont peu marquées.

Plusieurs sous-espèces de *Trypanosoma brucei* sont décrites : parmi elles *Trypanosoma brucei brucei* qui par définition n'est pas pathogène pour l'homme mais qui coexiste dans les réservoirs animaux et chez la glossine avec les deux autres sous-espèces pathogènes pour l'homme, *Trypanosoma brucei gambiense* et *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Les sous-espèces de *Trypanosoma brucei* sont morphologiquement identiques ; leur différenciation fait appel à des techniques biologiques, biochimiques et de la biologie moléculaire.

La forme sanguine de *Trypanosoma brucei* est représentée par un parasite flagellé extracellulaire (trypomastigote). Cette forme peut être retrouvée dans différents liquides biologiques (sang, lymph, liquide céphalo-rachidien, liquides interstitiels). Les trypomastigotes sont pleiomorphiques, la forme la plus représentée étant la forme en division, forme longue et fine (12-42 par 1,5-3,5 µm). Dans les liquides biologiques les trypanosomes sont aisément reconnaissables en raison des mouvements ondulatoires constants de leur flagelle. Sur les frottis colorés, on distingue un noyau central, un kinétoplaste subterminal et un flagelle délimitant une membrane ondulante avec le corps cellulaire sur son parcours.

Divers tests *in vitro* ont été utilisés pour caractériser les isolats de *Trypanosoma brucei* quant à leur pathogénicité pour l'homme. L'avènement des méthodes de biologie moléculaire a permis de penser que des marqueurs spécifiques des trois sous-espèces seraient rapidement trouvés afin d'éviter le recours au test de résistance au sérum humain, preuve de pathogénicité pour l'homme. Cependant, la caractérisation des trypanosomes par biologie moléculaire a révélé un schéma beaucoup plus complexe, avec des subdivisions beaucoup plus nombreuses que les trois jusqu'alors décrites.

Les méthodes utilisées en taxonomie sont principalement l'analyse électrophorétique des isoenzymes et la RFLP (restriction fragment length polymorphisms). *Trypanosoma brucei gambiense* forme un groupe distinct de parasites qui peut être différencié de *Trypanosoma brucei rhodesiense* et de *Trypanosoma brucei brucei*. Deux groupes sont observés, la majorité des isolats de *Trypanosoma brucei gambiense* forment le Groupe 1 qui est homogène et conforme au concept classique de *Trypanosoma brucei gambiense*, parasite donnant une infection d'évolution chronique chez l'homme et de faible pathogénicité chez l'animal de laboratoire. Ce groupe 1 est

largement réparti en Afrique, du Sénégal à la République Démocratique du Congo à l'Ouest jusqu'au Sud du Soudan et au Nord de l'Ouganda à l'Est. Le Groupe 2 comprend des isolats de *Trypanosoma brucei gambiense* donnant des infections plus aiguës « *Trypanosoma brucei rhodesiense-like* ». Certains isolats ouest africains, souvent inclus dans ce Groupe2, formant « le Groupe Bouafilé », pourraient représenter une forme zoonotique de la maladie. Les marqueurs biochimiques de *Trypanosoma brucei rhodesiense* et *Trypanosoma brucei brucei* donnent une répartition peu homogène en plusieurs groupes géographiques. Jusqu'à présent, l'analyse des isoenzymes révèle que les isolats de *Trypanosoma brucei brucei* peuvent être réunis en deux groupes, un groupe Ouest africain et un groupe Est africain. En Afrique de l'Est, *T. b. rhodesiense* reste difficile à différencier de *Trypanosoma brucei brucei*, sauf par le test de résistance au sérum humain. De plus, les isolats de *T. b. brucei* en Afrique de l'Est forment des sous-groupes distincts (kiboko, sindo et kakumbi).

2- Morphologie :

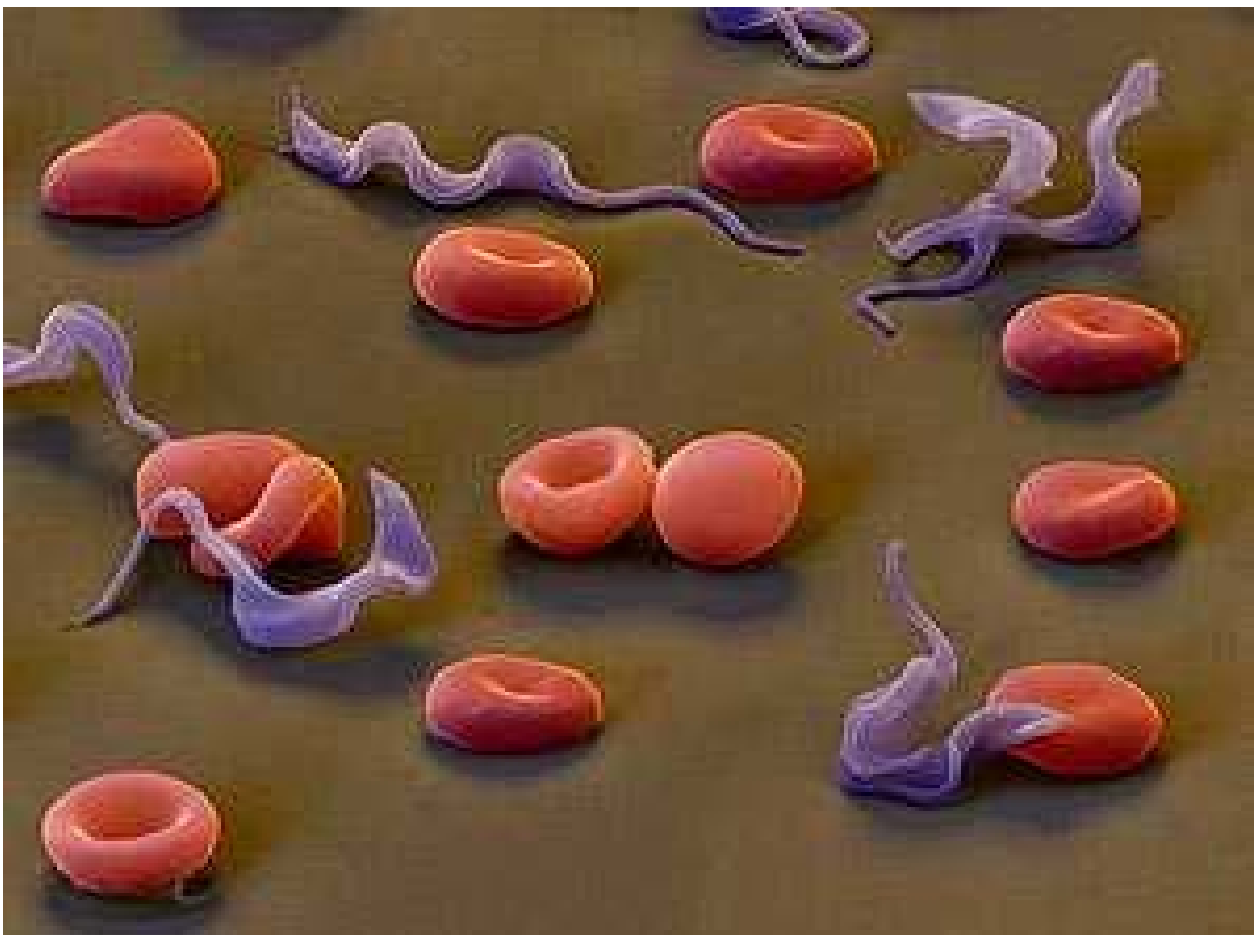


Figure 4 : Trypanosome dans le sang (microscopie électronique) doc J. LOUIS FRANCIS OMS 2003)

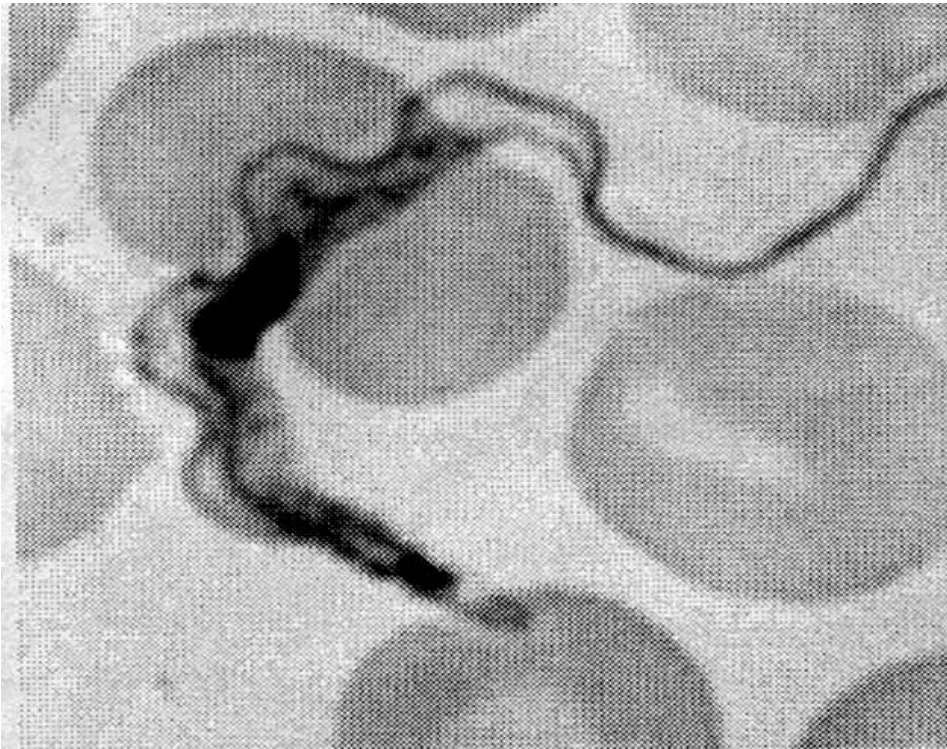


Figure 5 : Structure électronique d'un trypanosome pénétrant un globule rouge.(J. LOUIS FRANCIS OMS 2003)

Les trypanosomes ont une forme allongée avec un noyau central légèrement ovale et hétérochromatique qui contient l'essentiel du génome . Le kinétoplaste est postérieur et contient de l'ADN extra-nucléaire. Les apports d'énergie sont assurés par la mitochondrie. Son degré de développement, variable au cours du cycle de développement du parasite,

conditionne la position plus ou moins postérieure du kinétoplaste (VICKERMAN, 1969). Le flagelle, extrêmement mobile, naît près du kinétoplaste et se prolonge libre à l'extrémité antérieure du parasite. Il s'agit d'un prolongement du cytoplasme soutenu par des microfibrilles,

qui longe le corps dans un repli de la membrane plasmique formant une membrane ondulante. A la base du flagelle, une invagination membranaire forme la poche flagellaire. La taille du trypanosome varie de 15 à 30 µm selon l'espèce.

Chez l'hôte mammifère, la membrane plasmique est revêtue de glycoprotéines de surface de 12 à 15 nm d'épaisseur (Cross, 1975 ; VAN MEIRVENNE et coll., 1975) dont la variabilité antigénique lui permet d'échapper au système immunitaire.

La surface cellulaire des trypanosomes africains est constamment remodelée. Dans les formes sanguines, la membrane plasmique est complètement recouverte à sa partie externe d'une couche épaisse de glycoprotéines. Ces glycoprotéines initient une réponse immunitaire efficace, mais la variation des épitopes de ces molécules très antigéniques permet aux trypanosomes d'échapper à la réponse humorale de l'hôte, d'où leur appellation de glycoprotéines variables de surface (Variant Surface Glycoprotein, VSG). Quand les trypanosomes se retrouvent dans l'intestin de la glossine à la suite d'un repas de sang, la couche de VSG est remplacée à la surface des formes procycliques par une autre faite de glycoprotéines invariables, la procycline. La couche de VSG est à nouveau exprimée à la surface des trypanosomes métacycliques infectants pour l'homme, dans les glandes salivaires .

Le cytosquelette du trypanosome est essentiellement constitué d'un système de microtubules superficiels, dits « pelliculaires », situés à 10 nm sous la membrane plasmique et espacés régulièrement de 25 à 30 nm, présentant ainsi une structure en forme de palissade sous le manteau de glycoprotéines (VICKERMAN, 1973). Le trypanosome se développe en différents stades dans le sang de l'hôte vertébré et dans le système digestif de l'hôte invertébré vecteur. Des différences morphologiques, métaboliques et antigéniques existent en fonction des stades successifs.

Dans les ganglions et le liquide céphalo-rachidien, la morphologie du trypanosome est identique à la forme sanguine. L'existence de formes amastigotes et trypomastigotes intracellulaires a été aussi décrite.

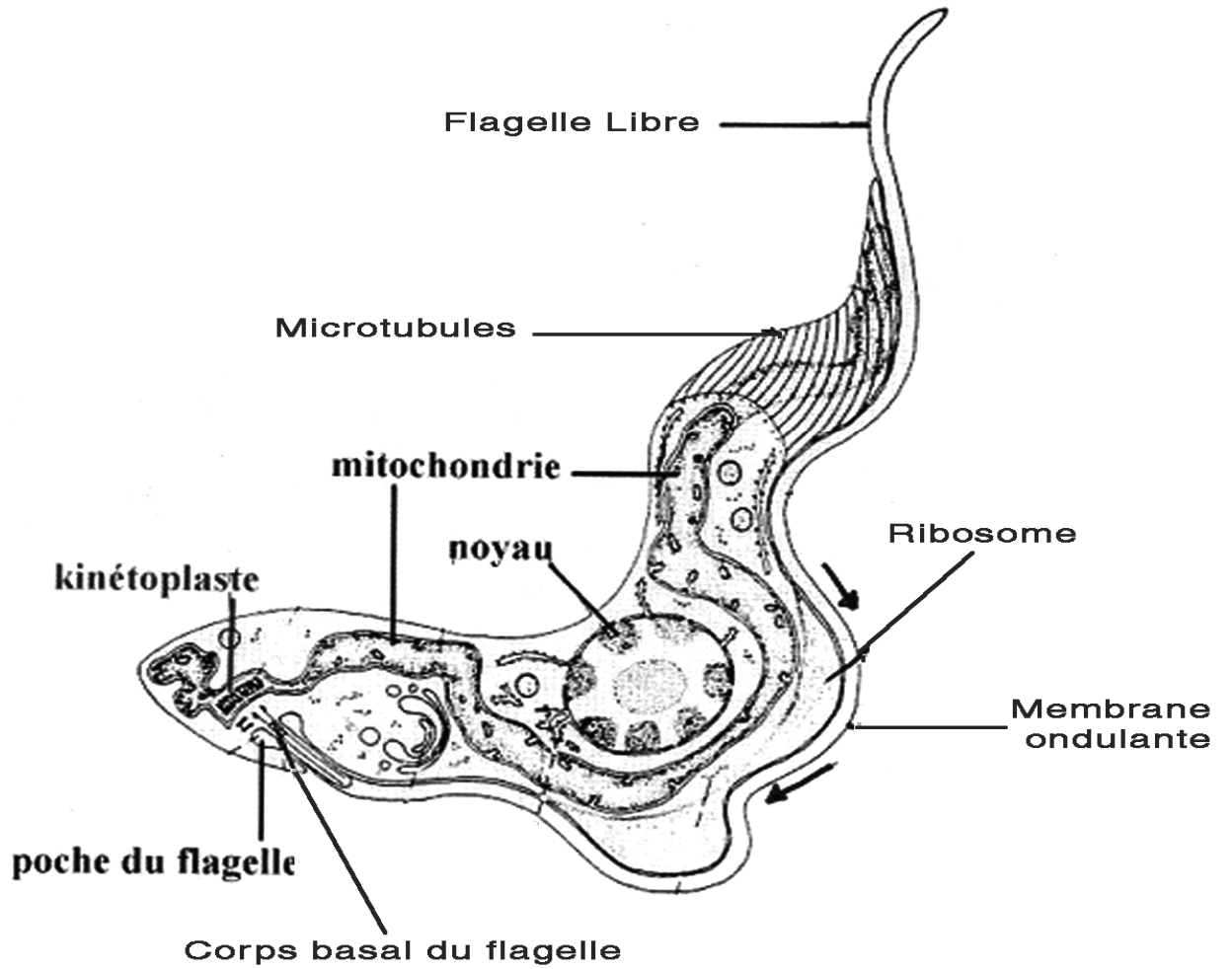


Figure 6 : *Trypanosoma* sp forme trypomastigote (microscopie électronique VICKERMAN)

3- Cycle de développement

3.1- Les différentes formes du cycle biologique

Les différents types morphologiques (Fig.8) adoptés par les trypanosomes au cours de leur cycle biologique sont dénommés selon la nomenclature de Hoare & Wallace (1966

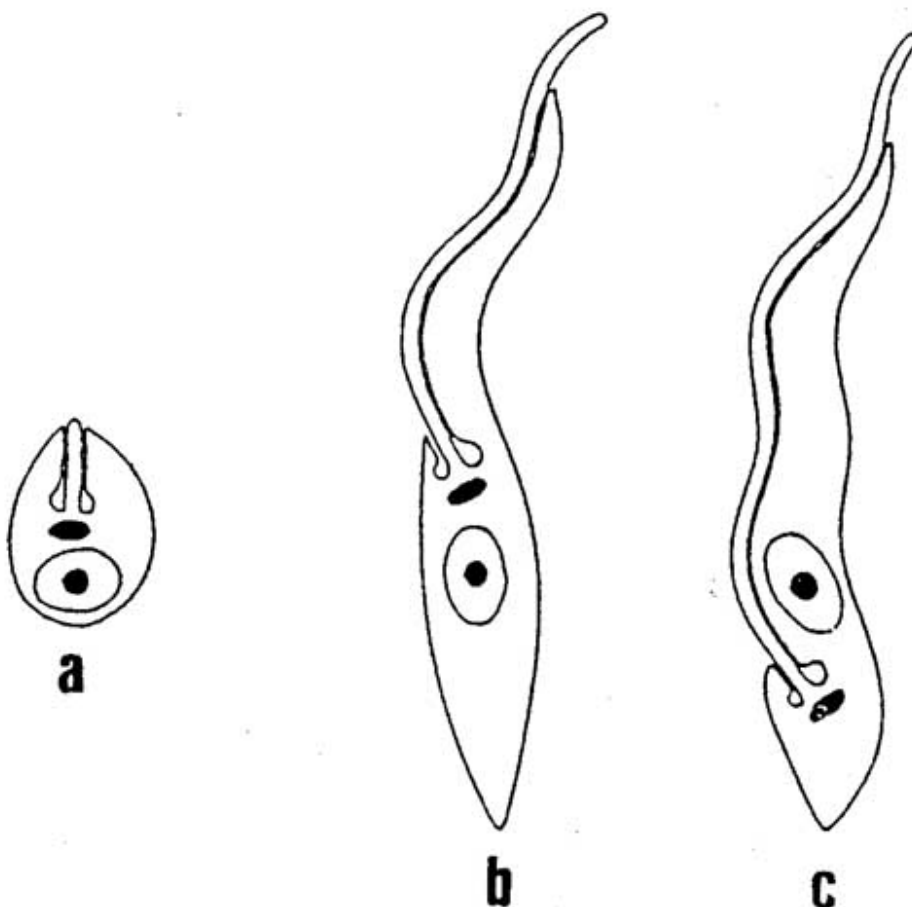


Figure 7: Représentation schématique de différents stades de développement des trypanosomes (d'après VICKERMAN, 1976).

a: amastigote; b: épimastigote; c: trypomastigote. F: flagelle; K: kinétoplaste; N: noyau.

- **amastigote** (5 à 7 μm de long): cellule ronde dépourvue de flagelle externe, représente la forme multiplicative intracellulaire (a).

- **épimastigote** (20 à 40 μm de long): kinétoplaste antérieur, la membrane flagellaire est accolée à la membrane plasmique sur une partie de sa longueur faisant apparaître une membrane ondulante et laissant libre l'extrémité distale (b).

- **trypomastigote** (25 μm de long): kinétoplaste postérieur, la membrane flagellaire est accolée à la membrane plasmique sur la plus grande partie de sa longueur formant ainsi une longue membrane ondulante (c).

3.2- Cycle évolutif.

Les trois sous-espèces *brucei*, *gambiense* et *rhodesiense* sont comparables sur le plan morphologique. Chez l'hôte vertébré, la forme trypomastigote revêt deux aspects : une forme longue (25 à 30 μm) avec une membrane ondulante et un flagelle bien développés, et une forme courte (15 à 20 μm) sans flagelle libre. Ces deux formes cohabitent et peuvent être retrouvées sur un même frottis sanguin.

Le cycle chez la glossine dure entre 20 et 30 jours, durant lesquels il est possible de distinguer une forme procyclique, une forme mésocyclique et une forme épimastigote .

Les formes trypomastigotes sont ingérées par la glossine lors de son repas sanguin. Seules les formes courtes sont capables de poursuivre leur évolution chez le vecteur, les formes longues étant responsables de la multiplication et de l'envahissement tissulaire chez le mammifère. Dans l'intestin moyen de la mouche les trypomastigotes courts se multiplient et se transforment en trypomastigotes allongés procycliques, puis mésocycliques et migrent dans le proventricule sous forme épimastigote. La migration se poursuit vers la trompe, l'hypopharynx et les glandes salivaires où les épimastigotes prennent leur forme infestante trypomastigote métacyclique (VICKERMAN, 1985). Durant toute la vie de la mouche, des formes métacycliques se génèrent à partir des épimastigotes. Au moment de la piqûre, les trypanosomes métacycliques présents dans le proboscis et les glandes salivaires sont injectés dans les tissus de l'hôte. Ils peuvent alors se multiplier localement, entraînant une réaction inflammatoire et la formation d'une ulcération non suppurative, le chancre. A partir du chancre, les trypanosomes sont acheminés par la lymphe dans les ganglions lymphatiques et par le sang à tout l'organisme. Les trypanosomes se divisent sous forme de trypomastigotes longs et fins qui sont recouverts d'une glycoprotéine particulière. Cette VSG porte un type antigénique variable (VAT) qui est reconnu par le système immunitaire de l'hôte. Des anticorps sont formés contre ce VAT et la population qui porte ce VAT est détruite. Cependant, quelques trypanosomes expriment un VAT différent sur leur VSG. Ils survivent à cette réaction d'immunité humorale de l'hôte et donnent une nouvelle vague de parasitémie jusqu'à ce qu'ils soient détruits à leur tour par de nouveaux anticorps. L'infection

évolue ainsi par vagues parasitémiques successives comportant des trypanosomes porteurs de VAT différents. Ce phénomène est appelé variation antigénique. Le nombre de VAT exprimables est très important, sous le contrôle de nombreux gènes du parasite. Le parasite peut ainsi échapper à la réaction immunitaire de son hôte. Chaque vague parasitémique est suivie d'un accès fébrile correspondant à la destruction des trypanosomes circulants. Après un certain temps d'évolution non connu, certains trypanosomes traversent la barrière hémato-encéphalique pour envahir le système nerveux central. Certains trypanosomes subissent une évolution différente, ils transforment en formes trypomastigotes courtes et trapues qui ne se divisent plus chez l'hôte vertébré mais qui sont infectantes pour les glossines.

3.3- Cycle évolutif de *Trypanosoma brucei*.

Les trypanosomes ingérés par l'insecte vecteur au cours d'un repas sanguin se développent dans l'intestin moyen sous la forme trypomastigote dite procyclique à ce stade. Ils migrent ensuite vers les glandes salivaires où après une étape épimastigote intermédiaire, se transforment à nouveau en trypomastigotes. A ce stade, le parasite est qualifié de métacyclique. Les trypanosomes sont alors susceptibles d'être inoculés à un mammifère où il se développent dans le sang. Le parasite envahit finalement le liquide céphalo-rachidien où sa présence cause les troubles caractéristiques de la maladie du sommeil. Les trypomastigotes sanguins se présentent sous deux formes: une forme longue capable de se diviser mais non de se différencier une fois ingérée par une mouche (" slender forme ") et une forme trapue sans flagelle libre qui ne se divise pas, mais est capable de se différencier dans l'intestin de la mouche tsé-tsé en forme procyclique (" stumpy forme").

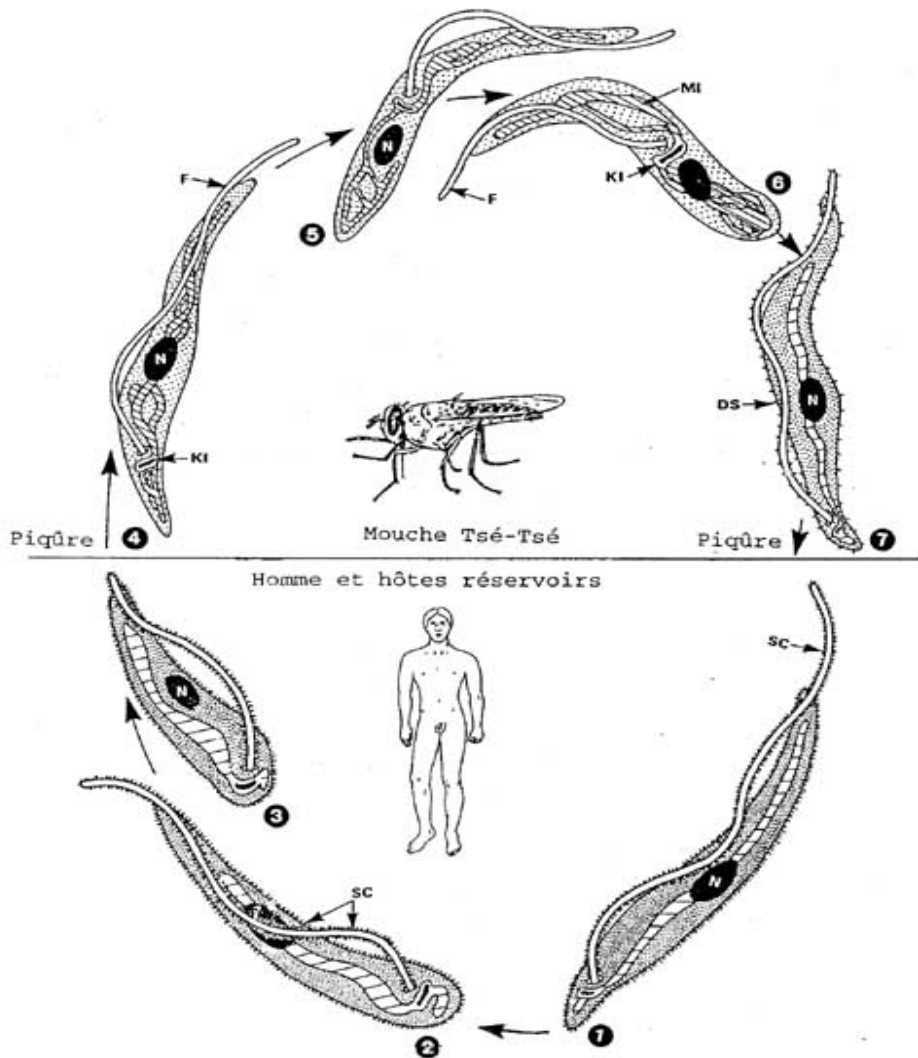


Figure 8: Cycle de développement de *Trypanosoma brucei rhodesiense* et *Trypanosoma*

Brucei gambiense (d'après MEHLHORN & RUTHMANN, 1988).

1: Trypomastigotes sanguicoles (formes " slender "); 2: trypomastigotes intermédiaires qui se multiplient par division binaire; 3: trypomastigotes (formes " stumpy ") qui se développent à l'intérieur du vecteur; 4: trypomastigotes procycliques; 5-6: transformation des trypomastigotes en épimastigotes qui se multiplient par division binaire; 7: trypomastigotes métacycliques dans les

glandes salivaires du vecteur. Ces formes sont infectieuses pour l'homme. DS: Manteau cellulaire en développement; F: flagelle; KI: kinétoplaste; MI: mitochondrie; N: noyau; SC: manteau cellulaire; SF: flagelle court.

3.4- Les systèmes microtubulaires au cours du cycle des trypanosomes

Chez les trypanosomes, le cytosquelette comprend principalement les microtubules de l'axonème flagellaire, des corps basaux et du réseau sous-pelliculaire (Fig. 10). Ce sont pour la plupart des microtubules stables, non dépolymérisés par le froid, peu sensibles à la composition des tampons utilisés au cours de la purification du cytosquelette (SCHNEIDER *et al.*, 1987; SHERWIN & GULLI, 1989a;) et aux drogues antimicrotubulaires induisant une dépolymérisation rapide des microtubules chez les cellules de mammifères telle que la colchicine (FILHO *et al.*, 1978; SOUTO-PADRON *et al.*, 1993). Par contre, des drogues telle que les phénothiazines ayant peu d'activité sur les microtubules des mammifères induisent une réorganisation du cytosquelette microtubulaire sous-pelliculaire (PAGE & LAGNADO, 1995).

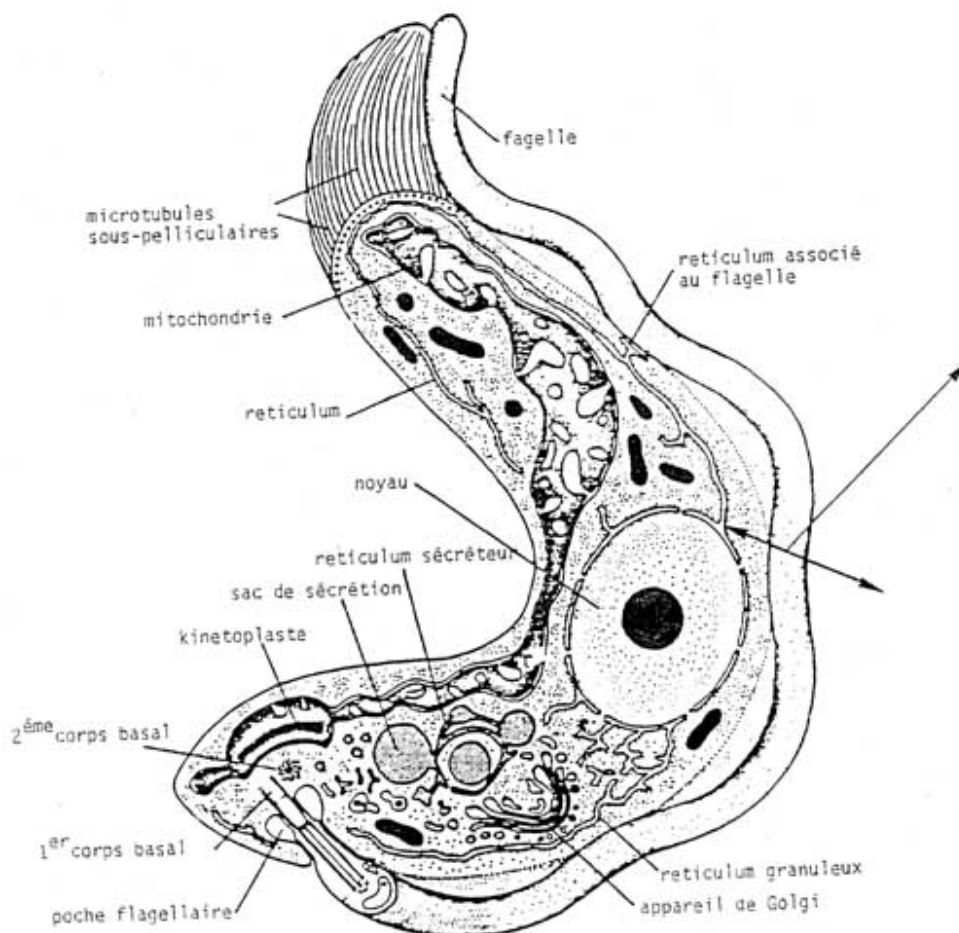


Figure 9: Organisation générale de *Trypanosoma congolense* (d'après VICKERMAN)

4- Le cycle cellulaire.

La description classique du cycle cellulaire des eucaryotes comporte quatre périodes relatives à l'activité nucléaire: une phase G1 , une phase S de synthèse d'ADN et une phase G2 suivie de la mitose ou phase M (HOWARD & PELC, 1953). Chez les trypanosomes la phase S existe à la fois pour le noyau (Sn) et pour le kinétoplaste (Sk) .

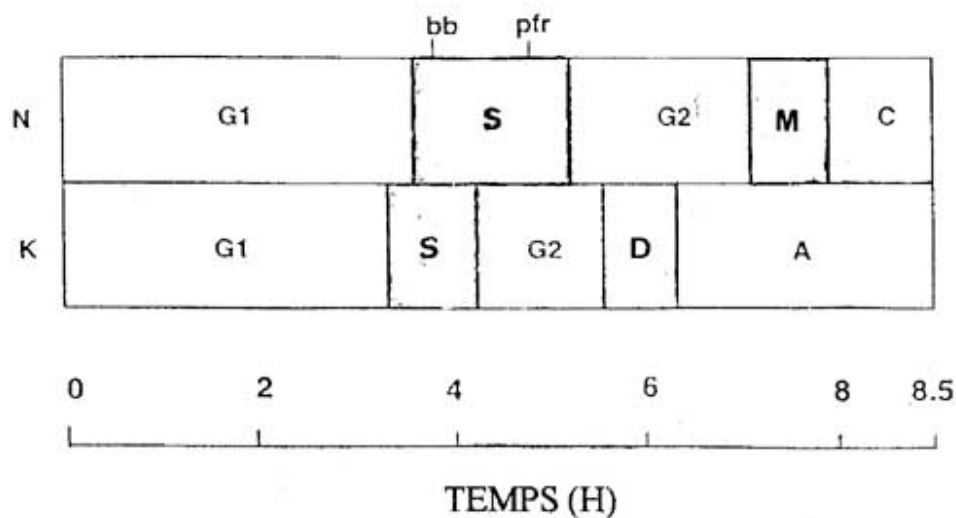


Figure 10: Description des différentes phases du cycle cellulaire en relation avec l'activité du noyau (N) et du kinétoplaste (K) chez les formes procycliques de *T. brucei* (d'après MATTHEWS & GULL, 1994a).
 bb: Réplication des corps basaux; C: cytotidièrèse; D: division du kinétoplaste; M: mitose; Pfr: apparition de la fibre paraflagellaire du flagelle néoformé; A: équivalent de C pour le kinétoplaste.
 Le cycle cellulaire des formes pro cycliques de *T. brucei* en phase exponentielle de croissance est de 8,5 heures.

La phase G 1 est caractérisée par l'élongation du corps pro-basal à partir duquel est initié le second flagelle. L'initiation des phases S de synthèse de l'ADN nucléaire (Sn) et du kinétoplaste (Sk) coïncide approximativement avec la réplication des corps basaux. Les deux corps pro-basaux sont formés simultanément et demeurent étroitement liés à leur corps basal mature respectif. Le synchronisme observé entre la réplication des corps basaux et la phase S n a amené Woodward et Gull (1990) à suggérer un parallèle avec la situation observée dans certaines lignées cellulaires humaines où la réplication du centriole coïncide avec l'initiation de la phase S de synthèse d'ADN nucléaire. Cependant, à aucun moment du cycle cellulaire les corps basaux ne sont associés avec les pôles du fuseau mitotique. La division du kinétoplaste est réalisée avant la division nucléaire - au cours de la phase G2 du cycle nucléaire - par expansion latérale sans perte apparente de l'intégrité structurale du kinétoplaste puis fission. La cellule entre alors en mitose. La mitose est suivie d'une phase post-mitotique étendue. La longueur inhabituelle de la cytodièrese est due à la forme longue et étroite de la forme procyclique de *T. b. brucei* avec une morphologie strictement contrôlée par le corset de microtubules sous-pelliculaires qui demeure intact pendant tout le cycle cellulaire (WOODWARD & GULL, 1990).

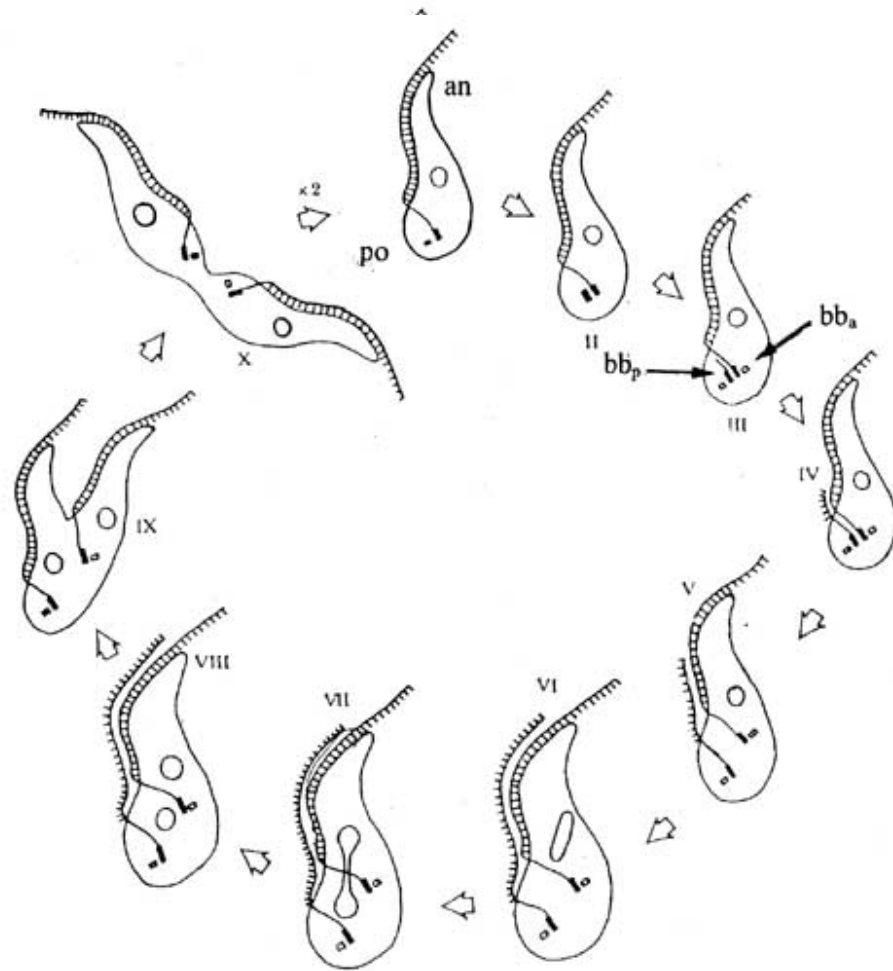


Figure 11: Représentation schématique des changements morphologiques du cytosquelette au cours du cycle cellulaire de *T. brucei* (d'après SHERWIN & GULL, 1989).

I: Cellule en interphase; II: élongation du corps pro-basal; III: initiation du second flagelle et réplcation des corps basaux; IV: élongation du flagelle, initiation et élongation de la fibre para flagellaire; V: séparation des corps basaux; VI-VIII: division nucléaire; IX-X: cytotièrese. bbA: corps basaux antérieurs; bbp: corps basaux postérieurs; an: extrémité antérieure; po: extrémité postérieure.

4.1- Le cycle cellulaire chez les trypanosomes

Les cycles biologiques des trypanosomes sont complexes et impliquent plusieurs stades de développement chez l'insecte vecteur et l'hôte vertébré. Le contrôle du cycle cellulaire est, par conséquent, non seulement important pour la prolifération cellulaire mais également lors de la différenciation cellulaire particulièrement lorsque le cycle cellulaire est interrompu de façon réversible au niveau d'un stade différencié. En effet, chez ces organismes, la transmission du parasite et son adaptation à des environnements variés s'effectuent à travers un stade obligatoire qui ne se divise pas, pré-adapté aux conditions de l'hôte suivant. Chez les trypanosomes, les formes qui ne se divisent pas, formes "stumpy" et méta cycliques chez *T. brucei*, trypomastigotes chez *T. cruzi*, sont bloquées en phase G0/G1 du cycle cellulaire (CRANE & DVORAK, 1979; SHAPIRO *et al.*, 1984; KOOY *et al.*, 1989). Les travaux de MATTHEWS et GULL (1994b; 1997) ont montré que la perception du signal de différenciation des formes "stumpy" en formes pro cycliques (formes capables de se diviser) coïncide avec la ré-entrée de la cellule dans son cycle de prolifération cellulaire et s'effectuerait au niveau d'un point unique situé en G0/G1 similaire au point START des levures.

4.2- Originalité du cycle cellulaire des trypanosomes

Le cycle cellulaire des trypanosomes est inhabituel en ce sens que contrairement à la plupart des eucaryotes ces organismes possèdent une mitochondrie unique et doivent par conséquent coordonner la réplication et la ségrégation des génomes nucléaire et mitochondrial (ou kinétoplaste) (MATTHEWS & GULL 1994a). L'analyse précise des différents événements du cycle cellulaire réalisée, jusqu'à maintenant, uniquement chez la forme pro cyclique de *T. brucei*, a révélé un certain degré d'asynchronisme entre les cycles cellulaires relatifs au noyau et au kinétoplaste (SHERWIN & GULL, 1989; WOODWARD & GULL, 1990). En effet, bien que l'initiation de la phases S de synthèse de l'ADN nucléaire et mitochondrial débute approximativement au même moment, la synthèse de l'ADN du kinétoplaste se termine plus tôt, du fait probablement d'une quantité en ADN à répliquer moins importante (WOODWARD & GULL, 1990). En conséquence, la mitose et la division du kinétoplaste s'effectuent d'une façon asynchrone, la division du kinétoplaste étant réalisée au cours de la phase G2 du cycle cellulaire relatif au noyau (WOODWARD & GULL, 1990). Dans le même ordre d'idée, l'étude sur la chronologie des différents événements associés au cycle cellulaire chez la forme épimastigote de *T. cruzi* a montré que la réplication et la séparation du kinétoplaste précède la division nucléaire. Ces observations suggèrent l'existence au cours du cycle cellulaire de ces organismes d'un certain degré de régulation intra-organelle. Nos résultats obtenus chez la forme épimastigote de *T. cruzi* et ceux obtenus chez la forme procyclique de *T. brucei* (DAS *et al.*, 1994; ROBINSON *et al.*, 1995), à l'aide d'agents antimicrotubulaires ou d'inhibiteurs du cycle cellulaire, supportent une telle hypothèse: en absence de ségrégation du kinétoplaste, l'ensemble des événements associés au cycle nucléaire se déroule correctement et inversement.

4.3- Les points de contrôle du cycle cellulaire classiquement définis pour les cellules eucaryotes sont altérés voire inexistants chez les trypanosomes.

Chez les trypanosomes, comme chez la plupart des cellules eucaryotes, la cytotièrese suit immédiatement la mitose. Cependant, ainsi que nous venons de l'évoquer plus haut, ces organismes sont confrontés à un double problème de ségrégation de génomes et doivent par conséquent coordonner la cytotièrese avec les deux phénomènes séparés dans le temps que sont la ségrégation du génome mitochondrial et la mitose. ROBINSON *et al.* (1995) ont montré que l'inhibition de la mitose obtenue chez les formes pro cycliques de *T. brucei* en présence de l'agent antimicrotubulaire, la rhizoxine, n'empêche pas un déroulement correct de la cytotièrese. Il en résulte la formation d'une cellule anucléée appelée " zoïde " et d'une cellule nucléée, chacune possédant un kinétoplaste (0N1K; 1N1K). Ces observations rejoignent des travaux antérieurs de FILHO *et al.* (1978) réalisés chez la forme épimastigote de *T. cruzi* avec la colchicine. De tels résultats suggèrent que les relations d'interdépendance entre les événements du cycle cellulaire qui conduisent aux points de contrôle classiquement définis pour les cellules de mammifères peuvent être altérées chez les trypanosomes. Cette proposition est illustrée par nos travaux réalisés chez la forme épimastigote de *T. cruzi* avec de fortes concentrations (15-50 μ M) en alcaloïdes de la pervenche où une réplication continue de l'ADN parasite est observée en absence de mitose. Ces résultats indiquent que les trypanosomes ont perdu le point de contrôle qui empêche la sortie de la cellule hors de la mitose et sa progression vers le cycle cellulaire suivant (par conséquent, à travers la cytotièrese) tant que la division nucléaire n'est pas achevée. Dans le même ordre d'idée, nous avons montré que la cytotièrese, bien qu'étant réalisée après la mitose, n'est pas un prérequis pour la progression de la cellule vers l'interphase du cycle cellulaire suivant; l'inhibition de la cytotièrese obtenue avec de faibles concentrations (3-10 μ M) en alcaloïdes de la pervenche n'empêche pas la réplication de l'ADN nucléaire et mitochondrial ni la poursuite du cycle cellulaire. Il en résulte la formation de cellules énormes et multinucléées. Une telle inhibition est réversible et l'élimination de l'agent antimicrotubulaire entraîne l'émergence d'une population cellulaire mononucléée par segmentation cytoplasmique dont l'axe et la direction sont définis par la position du complexe kinétoplaste/flagelle. Un tel résultat rejoint des travaux de Robinson *et al.* (1995) qui ont montré que la progression de la forme procyclique de *T. brucei* à travers la cytotièrese est indépendante de la position et de l'orientation du fuseau mitotique. Une situation similaire a été décrite chez un mutant de *Sacharoyces cerevisiae* (mutant appelé *tub2-410*) capable en absence de microtubules polaires d'accomplir la mitose et la cytotièrese subséquente (SULLIVAN & HUFFAKER, 1992). Ce dernier point constitue une différence majeure avec la plupart des cellules eucaryotes chez lesquelles la cytotièrese est un processus déterminé par l'orientation du fuseau mitotique: le sillon de division clive la cellule perpendiculairement à l'axe longitudinal du fuseau (voir revue GLOTZER, 1997). En fait, chez les trypanosomes, la cytotièrese est initiée dans la partie antérieure de la cellule, entre l'ancien et le flagelle néoformé, et permet un clivage longitudinal (SHERWIN & GULL, 1989a; nos résultats). L'examen des " zoïdes " (ROBINSON *et al.*, 1995) et les observations relatives à l'émergence de nouvelles formes épimastigotes à partir de cellules géantes et multinucléées obtenues en présence d'alcaloïdes de la pervenche suggèrent un rôle pour la région du FAZ dans la morphogenèse de ces eucaryotes unicellulaires en marquant l'axe et la direction selon lesquels doit se faire la cytotièrese. Cette région particulière du parasite est définie par un système de filaments intimement associé avec le cytosquelette sous-pelliculaire et le groupe de quatre microtubules

sous-pelliculaires adjacents à la zone d'adhésion du flagelle (ou SFMQ), et au niveau de laquelle les membranes du flagelle et du corps cellulaire sont intimement juxtaposées . Dans le même ordre d'idée, GALLO *et al.* (1987) avaient proposé un rôle pour le SFMQ dans les processus de morphogenèse cellulaire qui accompagnent la différenciation des formes amastigotes de *T. cruzi* en trypomastigotes en marquant la direction selon laquelle doit se faire la croissance flagellaire le long de la membrane plasmique.

Par opposition aux résultats précédents, un lien étroit entre la ségrégation du kinétoplaste et la cytodièrese au cours de la réplication des trypanosomes a été proposé par (Das *et al.* 1994) qui ont montré qu'en présence d'acide okadaïque, *T. brucei* est capable d'accomplir au moins un cycle de division nucléaire mais ne peut entreprendre ni la ségrégation du génome mitochondrial ni la cytodièrese. Des travaux récents du groupe de Gull ont mis en évidence l'existence de liens physiques entre le kinétoplaste et les corps basaux et également établi que la séparation des corps basaux est responsable de la ségrégation du kinétoplaste au cours de la réplication du trypanosome (ROBINSON & GULL, 1991). Cet événement est réalisé lorsque la distance inter-corps basal est égale à 2 μm (Robinson *et al.*, 1995). Nous avons montré qu'en présence de docetaxel, des formes épimastigotes non encore engagées dans la ségrégation du kinétoplaste ne peuvent entreprendre la cytodièrese cependant que lorsque, le docetaxel est appliqué sur des épimastigotes ayant déjà entrepris la ségrégation du kinétoplaste, ces cellules avancent dans le cycle cellulaire et entrent en cytodièrese. L'ensemble de ces observations sont en faveur d'une relation étroite entre le degré de séparation des corps basaux et l'entrée de la cellule en cytodièrese.

VARIABILITE ANTIGENIQUE

III- Variabilité antigénique.

1- Définition.

Une des caractéristiques majeures des trypanosomes est la présence d'une glycoprotéine de surface variable (VSG) qui couvre presque entièrement le parasite et constitue l'antigène prédominant des trypanosomes. La VSG représente une interface moléculaire importante entre les trypanosomes et le système immunitaire (expression séquentielle de VSG antigéniquement distincte).

La variation antigénique permet aux trypanosomes africains de développer des infections chroniques chez les mammifères hôtes. Ce processus résulte de l'avènement alternatif du changement transcriptionnel et de la recombinaison de l'ADN visant une place télomérique qui contient le gène de l'antigène variable et est soumis à un contrôle d'expression mono allergique. Jusque là, l'identification des mécanismes et les facteurs concernés résistent encore aux développements technologiques et à la succession des génomes.

En effet la surface entière du trypanosome est couverte d'une couche homogène et dense faite d'environ cinq millions de pièces d'un seul antigène appelé Surface Variante Glycoprotéine (SVG) qui change constamment dans la fraction de la population . Cela permet aux trypanosomes d'échapper à la tuerie des anticorps et peupler les hôtes provoquant le développement des infections chroniques durables . Les règles de ce système sont maintenant bien définies. Le génome trypanosome contient des centaines de gènes VSG dont un seul est exprimé parfois .Cela se produit dans l'une des multiples unités policistoniques de transcription contenue dans la macule spécialisée appelé site d'expression (SE) de la VSG qui sont tous télomériques.

Ainsi , la variation antigénique se produit par changement transcriptionnel entre les différents sites d'expression actif. Cependant en dépit de multiples développement de haute technologie, aucun des acteurs moléculaires impliqués dans ce processus n'a été caractérisés jusque là sauf la polymérase ARN (Acide Ribo Nucléique) qui a été inopinément trouvée un ARNPol 1. Une question centrale demeure toujours sans réponse :comment un seul site d'expression peut-il parfois être actif ?

De façon intéressante, cette question peut aussi intéresser les gènes contenus dans la grande surface d'antigènes remplaçant la VSG dans la forme procyclique chez l'insecte spécifique du parasite qu'on appelle procycline. En effet, l'expression de VSG et de la procycline, strictement et mutuellement exclusives, ne sont pas les seuls impliqués, les gènes procyclines sont aussi transcrits par l'ADNPol 1. Cette revue porte sur les plus récentes avancées sur ces questions.

La surface cellulaire des trypanosomes africains est constamment remodelée. Dans les formes sanguines, la membrane plasmique est complètement recouverte à sa partie externe d'une couche épaisse de glycoprotéines. Ces glycoprotéines initient une réponse immunitaire efficace, mais la variation des épitopes de ces molécules très antigéniques permet au

trypanosome d'échapper à la réponse humorale de l'hôte, d'où leur appellation de glycoprotéines variables de surface (Variant Surface Glycoprotein, VSG). Quand les trypanosomes se retrouvent dans l'intestin de la glossine à la suite d'un repas de sang, la VSG est remplacée à la surface des formes procycliques par une glycoprotéine invariable, la procycline. La VSG est à nouveau exprimée à la surface des trypanosomes méta cycliques infectants pour l'homme, dans les glandes salivaires.

Au moment de la piqûre, les trypanosomes métacycliques présents dans le proboscis et les glandes salivaires sont injectés dans les tissus de l'hôte. Ils peuvent alors se multiplier localement, entraînant une réaction inflammatoire et la formation d'une ulcération non suppurative, le chancre.

A partir du chancre, les trypanosomes sont acheminés par la lymphe dans les ganglions lymphatiques et par le sang à tout l'organisme. Les trypanosomes se divisent sous forme trypomastigote longs et fins qui sont recouverts d'une glycoprotéine particulière. Cette VSG porte un type antigénique variable (VAT) qui est reconnu par le système immunitaire de l'hôte.

Une population de trypanosomes recouverts de la même VGS constitue un variant antigénique type (VAT). Il existe plus de 1000 VAT possibles.

Des anticorps sont formés contre ce VAT et la population qui porte ce VAT est détruite. Cependant, quelques trypanosomes expriment un VAT différent sur leur VSG. Ils survivent à cette réaction d'immunité humorale de l'hôte et donnent une nouvelle vague de parasitémie jusqu'à ce qu'ils soient détruits à leur tour par de nouveaux anticorps. L'infection évolue ainsi par vagues parasitémiques successives comportant des trypanosomes porteurs de VAT différents. Ce phénomène est appelé variation antigénique. Le nombre de VAT exprimable est très important, sous contrôle de nombreux gènes du parasite. Le parasite peut ainsi échapper à la réaction immunitaire de son hôte. Chaque vague parasitémique est suivie par un accès fébrile correspondant à la destruction des trypanosomes circulants. Après un certain temps d'évolution non connu, certains trypanosomes traversent la barrière hémato-encéphalique pour envahir le système nerveux central. Quelques trypanosomes subissent une évolution différente, ils se transforment en formes trypomastigotes courtes et trapues qui ne se divisent plus chez l'hôte vertébré mais qui sont infectantes pour les glossines.

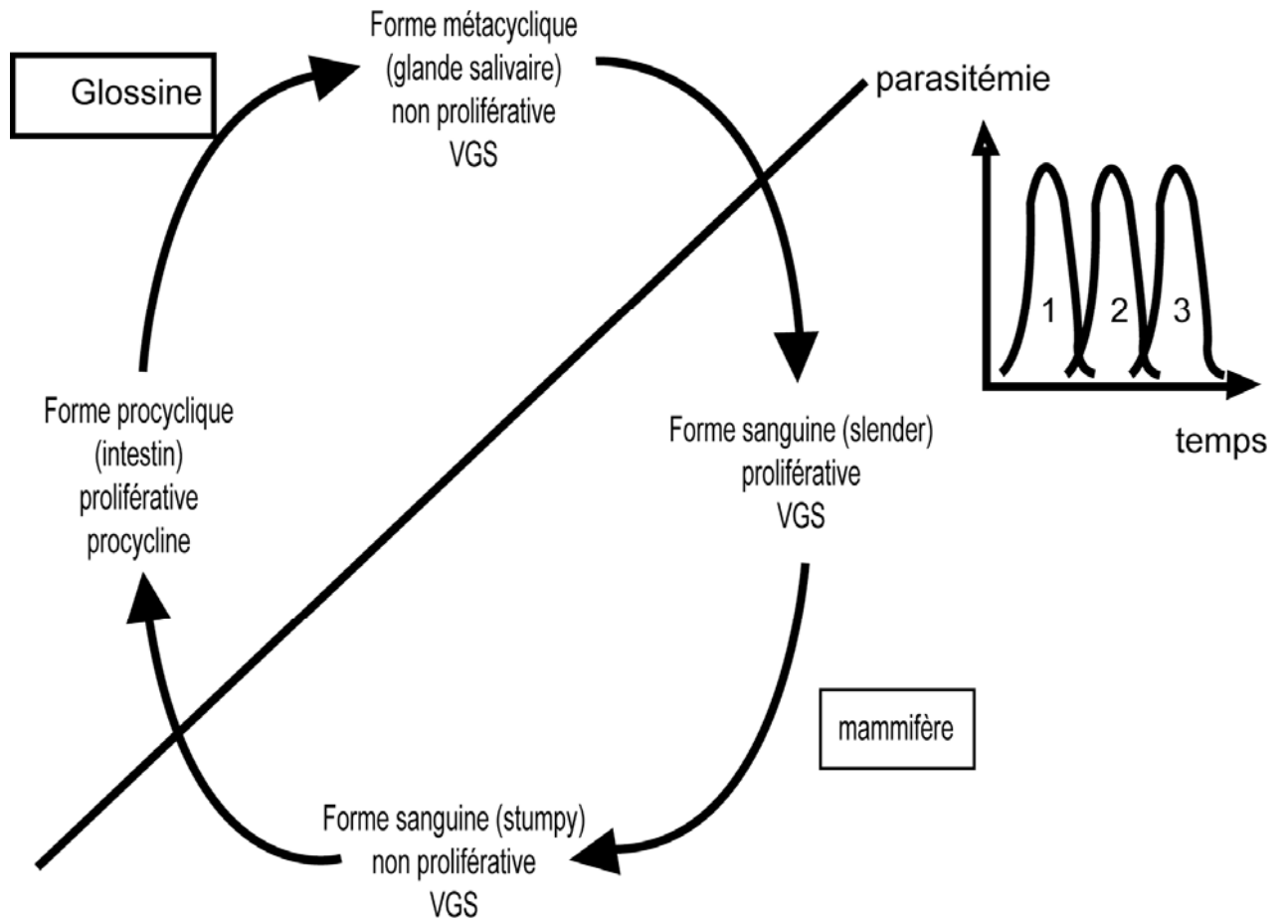


Figure 12 : Evolution de la parasitémie et de l'expression des VSG en fonction du cycle de développement de *T.brucei* (E-PAYS 1999)

2-Les conséquences.

2.1- Variation de la parasitémie ;

Elle conduit à la croissance d'une population VAT1, entraînant la synthèse d'anticorps ainsi qu'une crise trypanolytique.

Une seconde population de VAT s'ensuit, c'est la population de VAT2 ayant les mêmes évolution que VAT1. Ensuite VAT3 jusqu'à VATn.

Toutes ces manifestations conduisent à la difficulté du diagnostic parasitologique, à la production d'anticorps de classe IgM , et à la variabilité des anticorps produits.

2.2- Production d'anticorps de classe IgM

Elle est la conséquence de la croissance d'une population VAT 1 induisant la synthèse d'IgM.

Une crise trypanolytique qui n'induit pas la synthèse d'IgG.

Ainsi que la croissance d'une population VAT 2 induisant la synthèse d'IgM

D'où la synthèse quasi permanente d'IgM

2.3- Variabilité des anticorps

En présence de VAT1 il y a formation d'IgM anti VAT1

En présence de VAT2 il y a formation d'IgM anti VAT2

En présence de VAT3 il y a formation IgM anti VAT3

Conséquences :

Une hétérogénéité des IgM

La difficulté du diagnostic sérologique

On admet trois antigènes plus constants que les autres

Ag Litat 1.3

Ag Litat 1.5

Ag Litat 1.8 ; Utilisés dans le diagnostic sérologique

3- Les principales glycoprotéines extérieures.

Les études menées sur les protéines sur la surface des trypanosomes ont été dominées par deux glycoprotéines, à savoir l'étape du VSG (glycoprotéine variable de surface) et de la procycline de la circulation sanguine (également nommés Parp pour la protéine répétée acide procyclique) de l'étape procyclique. Ces deux protéines qui couvrent la surface entière du trypanosome, sont absolument spécifiques à des étapes, et sont de loin les protéines extérieures les plus abondantes pendant ces étapes du cycle de vie. Le manteau de VSG est acquis quand les trypanosomes subissent leur maturation finale dans les glandes salivaires de la mouche, c'est à dire pendant l'étape metacyclique. Ce manteau persiste pendant tout le développement dans la circulation sanguine de l'hôte mammifère et est remplacé par la procycline quand les trypanosomes ingérés par la mouche se différencient en formes procycliques.

3.1- Le manteau de VSG de la forme sanguine

Le VSG se compose d'un domaine N-terminal de 350 à 400 résidus et d'un domaine C-terminal de 50 à 100 résidus. Il est fixé à la membrane plasmique par une ancre de glycosyl-phosphatidyl-inositol C-terminal (GPI) qui contient deux résidus acides myristiques. Les molécules de VSG s'associent en dimères, qui adoptent une position perpendiculaire à la surface cellulaire, dus au pliage du domaine N-terminal dans deux longueurs en-spirales anti parallèles séparées à un tour. Une comparaison de plusieurs VSG de différentes copies et les isolats a prouvé que le domaine entier N-terminal est extrêmement variable, tandis que le domaine C-terminal est plus conservé, particulièrement autour des résidus de cystéine qui forment le pont disulfure. En dépit de cette variabilité d'ordre, la structure tertiaire du domaine N-terminal de différents VSG de l'hypopharynx semble être tout à fait semblable. Toutes les VSG décrites jusqu'ici sont N - glycosylés, au moins près ou dans le domaine C-terminal.

La fonction principale du VSG est de former un manteau protecteur qui couvre la surface entière du parasite. Chaque cellule est entourée par 107 molécules du même VSG. Ces molécules sont tellement étroitement emballées que seulement un bout très limité d'acide aminé est accessible au milieu extracellulaire. Le domaine C tertiaire est complètement inclus dans la membrane. Cette organisation empêche non seulement l'identification des épitopes actuels conservés dans la région C-terminal des VSG, mais protège également les protéines immunisantes invariables actuelles de la surface de la cellule qui sont potentiellement vulnérables à l'attaque par le système immunitaire. En outre, les VSG protègent également la cellule contre les éléments lytiques présents dans le sérum, même d'un hôte non-immunisé. Les formes sanguines chez *T. brucei* contiennent des niveaux élevés d'une lipase spécifique nommée la phospholipase C (PLC) VSG de GPI, le seul PLC caractérisé chez *T. brucei*, qui sépare efficacement l'ancre de GPI du VSG et libère la protéine de la surface cellulaire sous des conditions particulières. Bien qu'on ait postulé que cette lipase peut jouer un rôle dans les VSG traitant, jusqu'ici, l'évidence demeure équivoque. De manière significative, un mutant nul en lipase de VSG pouvant finir son cycle de vie, indique que cette enzyme n'est pas essentiel pour la synthèse, le traitement et la variation des VSG ni pour la différenciation cellulaire. Cependant, elle peut influencer l'efficacité de la croissance du parasite puisque la forme sanguine du mutant nul en lipase a un temps plus long de dédoublement et montre sensiblement une plus basse parasitémie.

3.2- Variation antigénique du VSG

Plutôt que d'éviter l'identification par le système immunitaire, les trypanosomes parviennent à survivre pendant de longues périodes chez l'hôte mammifère en exploitant l'immunogénicité élevée, couplée à la variabilité extraordinaire, de leur manteau de VSG. Les épitopes exposés sur la surface des VSG sont aisément détectés par le centre serveur, et la réponse humorale résultante mène à un dégagement efficace et rapide des parasites à partir de

la circulation sanguine. Cependant, à n'importe quelle période donnée le trypanosome peut changer son manteau de VSG, qui permet toujours à quelques parasites d'échapper à la réponse d'anticorps dirigée contre le VSG précédent. L'effet continu entre la réaction immunisée de l'hôte et la variation antigénique du parasite forme le modèle de la parasitémie dans une succession de populations de trypanosomes qui diffèrent seulement dans leur VSG. Ainsi, dans un sens, le parasite se sert du système immunitaire pour commander sa propre croissance, en exhibant et puis en changeant cet antigène extérieur immunodominant. L'avantage de cette stratégie est qu'elle mène à une infection persistante due à la présence d'un nombre relativement constant et tolérable de parasites dans le sang, plutôt qu'un massacre rapide de l'hôte comme cela se produirait dans le cas de la croissance non contrôlée.

La capacité de *T.brucei* à changer le VSG semble être essentiellement illimitée et chaque parasite peut exprimer séquentiellement plus de 100 VSG différents. Cette variation est indépendante des stimulus externes, tels que les anticorps, mais se produit spontanément, à une fréquence qui est de façon saisissante différente pour les types laboratoire-adapté et sauvage. Les VSG ne sont pas produits totalement au hasard, mais se produisent avec une hiérarchie lâche qui empêche un épuisement rapide de tout l'antigène

3.3- Sites d'expression des gènes du VSG.

Plusieurs douzaines de VSG ADN ont été caractérisés. Tandis que la plupart des ordres sont extrêmement variables, les régions 3'-terminal des ARNm sont plus conservées. Cette conservation est particulièrement importante dans la région 3'-untranslated (UTR3') et, à un moindre degré, dans l'ordre codant le domaine C-terminal de la protéine. Cette caractéristique a été exploitée pour évaluer le nombre de ces gènes dans le génome du trypanosome.

En se basant sur le niveau de l'hybridation de cette région sondée, il a été estimé que l'ADN génomique de *T.brucei* contient plus de 1000 VSG. Ainsi, une grande fraction du génome du trypanosome (plus de 2%) est consacrée au codage des VSG. Tandis que la majorité de ces gènes sont groupés dans des endroits discrets de différents chromosomes, beaucoup semblent être situés près des télomères. Cela vaut particulièrement pour des VSG situés aux extrémités des mini-chromosomes de 50-150 paires de kilobase, qui semblent agir en tant que les réservoirs pour VSG prescrit. Les VSG télomériques sont habituellement flanqués de deux bouts droits étendus, de 70 répétitions imparfaites ascendantes et des répétitions télomériques descendantes. Ces ordres sont connues en tant que régions « stériles » car elles sont exemptes d'emplacements pour la plupart de ribonucléases de restriction, les restes de 70 point d'ébullition-répétés peuvent être trouvés en amont de quelques VGS non-télomériques, suggérant que ce sous-ensemble de gènes ait été à l'origine d'une position télomérique transférée.

E. Pays, D.P. Nolan / Molecular and Biochemical Parasitology 91 (1998) 3-36

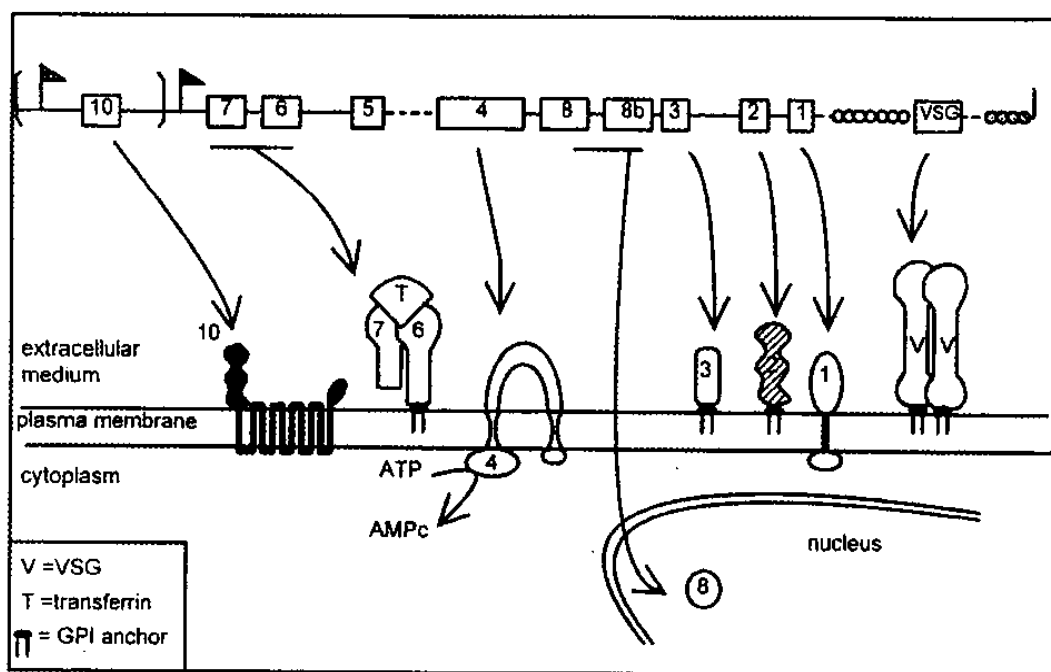


Fig. 13. Structure et fonction d'un emplacement d'expression pour des gènes de Vsg de circulation sanguine (essentiellement basés sur l'AnTat 1.3 AES). Sur le dessus, les boîtes représentent les différents gènes contenus dans cette unité polycistronique de transcription, avec les esags numérotés de 1 à 10. Les colorations indiquent les instigateurs de transcription. Les points ouverts et foncés, respectivement, représentent les choix de 70 répétitions de point d'ébullition et de répétitions télomériques, et la barre verticale terminale représente l'extrémité de chromosome. On propose une localisation et une fonction sous-cellulaires schématisées pour les protéines codées par ces gènes.

ETIENNE PAYS, D.P.NOLAN/Molecular and Biochemical Parasitology 91 (1998) 3-36

Les VSG non-télomériques et les VSG télomériques actuels dans les mini-chromosomes ne sont *in situ* jamais transcrits, vraisemblablement parce qu'ils ne sont pas précédés par d'un instigateur de transcription. En revanche, la plupart, si non toutes, les VGS télomériques des grands chromosomes semblent avoir le potentiel d'être transcrites *in situ*. Ces lieux télomériques se nomment habituellement « emplacements d'expression des VSG » (VSG ES). Actuellement on estime environ à 20 le VSG ES qui peuvent être en activité dans les formes sanguines trypomastigotes. En outre, probablement un nombre télomérique semblable des VSG, en particulier des plus grands chromosomes, sont sélectivement transcrits sous des formes métacycliques .

Par conséquent, il est possible que jusqu'à 40 télomères du grand chromosome fractionnent et, peut-être tous les télomères de cette fraction, contenant les VSG ES.

La forme sanguine et les VSG ES métacycliques diffèrent dans leur longueur et organisation générale. Tandis que les anciennes sont des unités polycistroniques de 45-60 de paires de bases qui contiennent environ dix gènes différents, les dernières sont beaucoup plus courtes et semblent contenir seulement le gène des VSG. Les gènes contenus dans les unités polycistroniques du VSG ES de la forme sanguine sont nommés des *esags*. Curieusement, une partie des VSG ES métacycliques est précédée par *des esags*, mais ces gènes sont transcrits indépendamment. De même, sous la forme sanguine des trypanosomes, des gènes liés à certains *esags* sont transcrits indépendamment du VSG ES. Les ordres des nucléotides de plusieurs *esags* suggèrent qu'ils codent pour les protéines amphipathiques avec des emplacements typiques d'ordres et de consensus de signal de membrane pour la *N*-glycosylation mais les fonctions de certains d'entre eux sont connus. L'*esag* 10 est contenue dans un fragment d'ADN situé entre deux copies identiques de l'instigateur de transcription, mais le fragment est seulement présent dans la moitié de l'ES. La protéine codée par ce gène ressemble à un transporteur transmembranaire . La protéine codée par *l'esag* 8 est située dans le noyau et joue probablement un rôle de normalisation dans l'expression du gène. Les *esag* 7 et 6 codent deux unités d'un récepteur hétérodimerique pour la transferrine. L'*esag* 4 code une cyclase d'adénylate transmembranaire avec un récepteur comme la structure, tandis que les *esag* 3, 2 et 1 semblent coder les protéines extérieures mineures de fonction inconnue.

En règle générale, seulement un télomère simple est transcrit à la fois, menant à la synthèse d'un type simple de VSG et, par conséquent, à un manteau extérieur uniforme des VGS. La signification de cette observation est peu claire, puisqu'on a trouvé expérimentalement que les trypanosomes exprimant deux VSG sont simultanément parfaitement viables. Il est probable que les mécanismes assurant l'activité sélective d'une ES simple de la collection de 20-40 télomères potentiellement transcribable soient liés à ceux qui permettent l'activation alternative d' ES différent pendant l'infection chronique.

3.4- Mécanismes génétiques de la variation antigénique.

Les 15 dernières années ont vu la caractérisation des mécanismes génétiques impliqués dans la commutation des VSG de *T. brucei*.

Deux processus essentiellement différents peuvent mener à la variation antigénique du manteau extérieur. Les VSG, les commutateurs surgissent par l'utilisation alternative des VSG de différent ES ou par recombinaisons d'ADN qui changent les VSG actuelles dans l'ES active.

3.4.1- Dans le site d'activation.

Le premier processus, souvent nommé site activation, est manifesté par l'inactivation de l'ancienne ES et l'activation simultanée d'un nouveau répertoire. Bien que ces événements soient habituellement couplés, les trypanosomes acquièrent une disposition à les désaccoupler *in vitro*.

la démonstration que plus qu'une ES simple peut être entièrement transcrite dans une cellule indiquée n'a pas été fournie jusqu'ici, et il est possible qu'une interférence stricte tienne compte seulement de la pleine expression d'une ES simple à la fois. Le seul dispositif saillant au sujet de la commutation d'ES est qu'il n'exige pas nécessairement des remises en ordre d'ADN et autour de la région d'instigateur. Les suppressions de temps en temps de grandes bandes peuvent se produire ainsi que la commutation des VSG, mais ces événements ne sont pas toujours observés. La spéculation actuelle suggère un rapport entre l'inactivation du site d'ES et la présence d'une base modifiée, le *P*-syl-hydroxyméthyluracil du D-glucose, qui est trouvée seulement dans les télomères non-transcrits de la forme sanguine. À cet égard, il vaut la peine de noter que l'accessibilité différentielle d'ADN dans la chromatine peut être expérimentalement désaccouplée de la modification d'ADN, puisque le dégagement de la chromatine des protéines solubles en 0.35 M NaCl a complètement supprimé l'hypersensibilité de l'ES active à l'ADNase, dans des conditions où il est impossible que la modification d'ADN ait lieu (incubation de 1 h à 0-4°C). Par conséquent, la modification d'ADN ne semble pas être nécessaire pour induire la structure réprimée de la chromatine (hétérochromatine). On lui a proposé que les télomères avec de l'ADN modifié ne puissent pas agir l'un sur l'autre avec des éléments de la matrice nucléaire, qui les exclurait des machines de transcription. Par exemple, l'association d'une Es télomérique avec le nucléole peut être nécessaire pour déclencher sa transcription, puisque la polymérase d'ARN active sur le VSG ES ressemble au pôle ribosomal I qui est présent dans le nucléole.

La structure liée à l'ADN réitérée telle que des répétitions télomériques est atténuée par l'interaction de plusieurs protéines, appelée la matrice pour le régulateur silencieux de l'information, avec le domaine N-terminal de ses tonalités. Dans le VSG ES ce type de commande pourrait écarter les ordres des extrémités 5'- et de 3', puisque les grandes régions de l'ADN répétée sont présentes aux deux extrémités de ces unités de transcription (les rangées ascendantes de 50 points d'ébullition-répètes et des choix descendants de répétitions télomériques). Cependant, ce modèle n'explique pas facilement la sélectivité élevée de la commande d'ES. Nous ne savons pas, pourquoi une ES simple échappe toujours à l'amortissement et comment cet emplacement est changé de temps en temps.

L'ensemble des VSG métacycliques mérite un commentaire spécial. Ce sous-ensemble des VSG, qui est sélectivement transcrit pendant la maturation finale des trypanosomes dans les glandes salivaires des mouches, semble être exclusivement activé dans site. Dans la forme métacyclique, comme dans des formes sanguines, habituellement un VSGES simple est en activité dans n'importe quelle cellule donnée. Cependant, contrairement à ce qui se produit sous des formes de circulation sanguine, à ce stade tous, ES semblent être déclenchés simultanément dans les différentes cellules, de sorte que la population métacyclique exprime le répertoire entier de VSG métacyclique en même temps. On ne le connaît pas si les mécanismes assurant l'activation sélective du VSGES métacyclique sont du même type que ceux qui fonctionnent dans la circulation sanguine. On a rapporté que l'activation simultanée des ES métacycliques différent dans les glandes salivaires de mouche, comme leur inactivation rapide dans la circulation sanguine, suggère fortement la participation des facteurs spécifiques de la mouche, une es métacyclique est en activité dans une variante de circulation sanguine. Si la nature accidentelle ou obligatoire de cette activation par le choix est peu claire.

3.4.2- Recombinaison d'ADN.

Les événements issues des recombinaisons d'ADN impliquées dans la commutation des VSG tombent dans deux classes : la conversion de gène et la recombinaison réciproque. Chez tous les deux, les processus dépendent de l'identification de l'homologie d'ordre entre deux associés, un VGS Es d'une part et un fragment VSG contenant différent ADN d'autre part. Ils reflètent le potentiel élevé des *Trypanosomatidae* pour la recombinaison homologue, qui est la base fondamentale des méthodes pour la transformation du génome du trypanosome avec de l'ADN exogène. Bien que les deux processus tendent en effet au même résultat, ces deux recombinaisons différent fondamentalement dans leur symétrie relative. La chromatine du VGS ES active est la seule ouverte pour la transcription, qui rend l'ADN de ce lieu plus susceptible au découpage par des nucléases, et par conséquent sa désignation comme cible. Si cet ADN est coupé en amont du VGS et en aval de l'instigateur de transcription, l'extrémité bicaténaire libre d'ADN produite par le découpage tendra à envahir d'autres ordres partageant l'homologie, à savoir l'environnement ascendant des VGS silencieux. L'appariement momentané entre les bords envahissant et réceptif déclenche la synthèse d'une copie du VSG envahi. Par conséquent, une copie d'un autre VSG est insérée en aval de l'instigateur de transcription du VSG ES, alors que l'ancien VSG dans cet emplacement est dégradé et perdu. La résolution de la conversion dans la région 3' des VSG comporte la recombinaison dans une région descendant de l'homologie. Ce processus dépend de l'identification des homologies d'ordre entre une ADN envahissant et un fragment différent d'ADN, l'endroit des ordres partagés entre les deux associés déterminera les limites de la conversion des gènes, ou, en d'autres termes, la longueur de la copie et du remplacement (souvent nommé duplication-transposition). L'endroit de ces blocs d'homologie peut changer considérablement, de sorte que l'ampleur de la conversion du gène est soit extrêmement variable. La région convertie mesure fréquemment environ 3 kilobases, parce que cette distance sépare les deux blocs d'homologie qui sont le plus fréquemment trouvés entre les VSG : les 70 bp répétitives ascendantes et la région descendante des extrémités 3' du gène qui inclut le UTR-3' de

l'ARNm. Cependant, la conversion des gènes peut se produire indépendamment de 70 points d'ébullition-répété.

Il vaut la peine de noter cela quand le processus de copy/remplacement est court et se produit entièrement dans la région de codage des gènes, les VSG hybrides sont construites par l'ensemble des fragments résiduels de la cible et des ordres copiés du donateur. Un tel type de gènes chimérique codent des VSG avec une nouvelle spécificité antigénique. Par conséquent, la conversion des gènes tient compte de la génération de nouvelles VSG par le réassortiment d'ordre, qui prolonge considérablement le potentiel du parasite pour la variabilité antigénique.

La recombinaison réciproque est un deuxième type de recombinaison homologue, qui diffère de la conversion des gènes par sa symétrie. Ce processus permet aux VSG télomériques d'être échangées avec le gène actuel dans les VSG ES actif.

Ainsi, ce processus n'implique pas la copie des gènes ou le remplacement des gènes. On a pensé que c'est un événement rare parce que seulement quelques cas ont été rapportés depuis longtemps. Cependant récemment, l'analyse détaillée de plusieurs vésicules de VSG a mené à la conclusion que ce mécanisme peut contribuer de manière significative à la variation antigénique, au moins tôt dans des infections expérimentales par une contrainte donnée à *T. brucei*. La fréquence plus basse de ce processus comparée à la conversion de gène a pu être expliquée par le besoin de VSG télomériques comme associés pour la recombinaison, et par la nécessité du découpage d'ADN non seulement dans la chromatine ouverte de l'ES active, mais également dans la chromatine réprimée des télomères silencieux.

3.4.3- Récepteurs et transporteurs extérieurs.

Au cours de ces dernières années avait augmenté l'intérêt pour les protéines extérieures placées sous les manteaux extérieurs des VSG procycliques ou dans la poche flagellaire. Il y a plusieurs raisons pour lesquelles l'intérêt pour ces protéines a augmenté. D'abord, il est clair que certaines de ces protéines doivent être impliquées dans une gamme de processus cellulaires tels que la prise des ligands de poids moléculaire et le transport des corps dissous et des ions. En second lieu, étant donné leur rôle fonctionnel, de telles protéines sont peu susceptibles de subir la variation antigénique de la même manière que le VSG et, par conséquent, peuvent représenter des cibles appropriées pour le développement des vaccins ou de la chimiothérapie. Troisièmement, même si le développement des vaccins efficaces contre ces antigènes extérieurs invariables s'avère impossible ou impraticable, il reste de ce fait que les protéines de la membrane plasmique sont susceptibles d'occuper une position de base dans le complexe signalant des voies, comme ceux impliqués dans:

- ✓ (i) des interactions entre l'hôte mammifère et le vecteur arthropode.
- ✓ (ii) commutation entre différentes étapes de cycle de vie.
- ✓ (iii) communication intercellulaire entre les trypanosomes.

Ces matières sont parmi les domaines de recherche actuellement les plus exigeants en parasitologie moléculaire. Elle constituent une étape importante vers une amélioration de notre compréhension de ces processus à savoir l'identification et la caractérisation des protéines de membrane qui les négocient.

Jusqu'ici, indépendamment de la procycline, seulement trois autres protéines extérieures ont été caractérisées à un niveau moléculaire et fonctionnel chez *T.brucei*. Il s'agit d'un récepteur hétérodimerique de transferrine, d'une famille d'adényl cyclases et d'une famille des transporteurs de hexose.

Un dispositif récurrent des récepteurs chez *T. brucei* est leur localisation dans la poche flagellaire. Cette région se compose d'une invagination de la membrane plasmique où le flagelle émerge du cytoplasme. Elle est exempte du choix fondamental de microtubules trouvés dans la pellicule et semble être un emplacement spécialisé pour l'endo et l'exo-cytose. Ainsi, la poche flagellaire représente un domaine fonctionnel et structural discret dans la phase continue de la membrane plasmique.

Ce sont là probablement deux raisons de grouper des récepteurs dans cette région. D'abord, cet endroit les rend essentiellement invulnérables aux mécanismes cellulaires du système immunitaire, bien que pas nécessaire à partir des anticorps de l'hôte. En second lieu, le choix sub-pelliculaire fondamental de microtubules dans le reste du corps des cellules est probablement prohibitif pour les événements de fusion et de fission de membrane typiques de l'endo et de l'exocytose. La restriction de ces voies à un petit secteur de la surface cellulaire ne semble pas représenter un empêchement puisque le nombre d'agissements de membrane dans la poche est équivalent à la superficie entière de la poche, toutes les 1-2 minutes et un équivalent de volume presque d'un ordre de grandeur par heure. En conclusion, bien que la poche forme un micro-environnement partiellement protégé sa lumière semble être perméable aux macromolécules relativement grandes ; par exemple ; la ferritine, la transferrine et les anticorps peuvent librement pénétrer même à basse température.

3.4.4- Le récepteur de la transferrine.

La transferrine est un élément central dérivé essentiellement de la croissance des trypanosomes. L'efficacité et la nature de la transferrine ont suggéré la présence d'un récepteur spécifique pour ce ligand. Au cours de ces dernières années plusieurs problèmes au sujet de ce récepteur ont été résolus et les trypanosomes se sont avérés de nouveau être une source de surprises. Le point de départ pour ces dernières études a commencé par la constatation que le produit d'un VSG ES associé à des gènes, l'esag 6 était un composant du complexe ligant épuré de transferrine. Le travail suivant à côté de plusieurs groupes a démontré que le complexe fonctionnel était en fait un 1 : 1 hétérodimère des produits de l'esag 6 et 7 et aucun facteur additionnel n'a été exigé pour l'attachement de la transferrine. Bien que l'esag 6 et 7 partagent un degré élevé d'homologie d'ordre, l'esag 6 possède une prolongation hydrophobe de C-terminal qui mène à l'addition d'une ancre de GPI qui est alternativement responsable de l'attachement du complexe à la membrane. Ainsi, le récepteur de transferrine de *T. brucei* diffère de manière significative du plus grand homo-dimérique, récepteur trans-membranaire des plus grands eukaryotes. Les

travaux récents ont indiqué que ce récepteur est connexe au VSG, depuis les esag 7 et 6, partagent non seulement la structure du domaine N-terminal des VSG, mais ils montrent également l'homologie élevée d'ordre avec quelques variantes de VSG.

Il est intéressant de savoir que, le receveur de la transferrine du récepteur s'est avéré correspondre aux anneaux de surface-exposés des VSG.

Bien que le récepteur de transferrine de *T.brucei* soit limité à la poche flagellaire, curieusement, la transferrine et le récepteur se sont avérés être principalement placés à l'intérieur de la lumière de la poche plutôt que sur la surface de la membrane de poche proprement dite. Chez les formes sanguines, la poche flagellaire semble être remplie d'électrons opaques, de matériel glycoprotéinique également trouvé dans les puits recouvertes et des vésicules dérivés de la poche. De manière significative, une forme soluble expérimentalement travaillée du récepteur, qui marque l'ancre de GPI, a été montrée, pour lier le ligand *in vitro*. Ainsi, il est possible que des récepteurs soient libérés de la surface des cellules et associés à des glycoprotéines de la lumière de la poche, transferrine. Cette hypothèse permettrait à la cellule de réaliser une plus haute densité de récepteurs fonctionnels dans la poche que si elle se limitait seulement à la surface de la membrane. Cette analogie peut également expliquer l'anomalie observée dans le nombre estimé de récepteurs rapportés par différents groupes.

3.4.5- Récepteurs des lipoprotéines

La lipoprotéine à basse densité (LDL) est exigée pour la croissance de *T. brucei*. Ces trypanosomes prennent spécifiquement les LDL de l'hôte mammifère par la poche flagellaire.

Une protéine obligatoire de LDL de 145 kDa a été isolée par la chromatographie d'affinité et semble être située dans la membrane de la poche aussi bien que sur la membrane couvrant le flagelle. Bien que le gène de cette protéine n'ait pas été identifié, le gène pour une protéine et un acide riche en cystéine de la membrane (200 kDa), caractéristique du récepteur humain de LDL a été caractérisé. Bien que la protéine LDL-liante et enrobent a partagé un endroit cellulaire semblable, il semble peu probable qu'elles soient la même protéine. D'abord, ils diffèrent de manière significative dans le poids moléculaire apparent. En second lieu, deux propriétés remarquables de la protéine de la LDL sont :

- ✓ Sa conservation partout dans l'ordre des *Kinetoplastidae*.
- ✓ Sa similitude antigénique élevée par rapport au récepteur de l'hôte.

Il semble difficile à réconcilier toutes ces deux propriétés avec l'ordre d'acide aminé enrobé.

La lipoprotéine à haute densité du sérum de l'hôte (HDL) est spécifiquement pris par endocytose et un composant du HDL nommé le TLF(Trypanosome Lytique Facteur), responsable de la restriction de la gamme de l'hôte de la sous-espèce de *T. brucei*.

La rupture lysosomale et l'autodigestion de la cellule, de *T. rhodesiense* ont indiqué que le mécanisme de la résistance a été lié à un manque de traitement efficace du récepteur TLF fixé plutôt qu'à l'absence d'un récepteur. Cet échec peut être relié à la présence de ce qui semble être une forme tronquée de la copie résistante de VSG.

3.4.6- Cyclases d'adenylate de Trypanosome : une famille des récepteurs ?

En plus des *esag* 7 et 6, un autre gène contenu dans l'unité polycistronique de transcription du gène des VSG, nommé *l'esag* 4, s'est avéré coder une protéine de surface des cellules. Les codes de ce gène pour une cyclase d'adénylate appartiennent à une famille de nombreux gènes, dont quelques membres codent également l'adenylate cyclases. Des familles semblables de gènes ont été identifiées chez *T. equiperdum* et *Leishmania donovani*. Toutes ces isoformes de cyclase partagent la même méthode de base de récepteur comme structure, avec une grande et relative région variante variable prévue pour être extracellulaire et une région C-terminale, domaine catalytique conservé prévu pour être situé immédiatement sous la membrane plasmique. Intéressant, au moins certaines de ces cyclases semblent être situées sur le flagelle chez *Dictyostelium*, l'activation de chacun des cyclases pouvait jouer un rôle distinct pendant le développement du parasite. Un tel rôle est également permis à l'expression réglée de *l'esag* 4, qui est spécifique à la forme sanguine. Aucune participation de la protéine-G ne semble être exigée pour cette activation. Celle-ci est provoquée par la tension et joue probablement un rôle pendant la différenciation de la forme sanguine dans les formes procycliques.

Il semble que les deux processus sont indépendants, mais tous les deux peuvent dépendre de l'inhibition de la protéine kinase C.

3.4.7- Récepteurs extérieurs pour d'autres facteurs de croissance

Bien que moins bien défini pour les récepteurs décrits précédemment, les données de la littérature suggèrent également la présence des récepteurs extérieurs pour des facteurs de croissance tels que le facteur épidermique de croissance et les cytokines tels que le TNF- α ou IFN- γ . Les deux dernières molécules peuvent être considérées comme régulateurs de croissance, car elles semblent jouer des rôles dans la commande de la parasitémie. L'équilibre entre la prolifération stimulée par IFN- γ et les lyses induits par TNF- α peuvent assurer un équilibre du nombre de parasites dans le sang, pour empêcher le massacre rapide de l'hôte et pour maintenir une infection chronique. Les Trypanosomes semblent diriger ce règlement centre-négocié, car ils sécrètent les facteurs qui déclenchent la production des deux TNF- γ CD8⁺ cellules et TNF- α par des macrophages.

La commande de la croissance semble dépendre d'une sensibilité différentielle des trypanosomes aux cytokines en fonction de l'étape de la prolifération : le TNF- α seulement tardif dévient lytique pendant la parasitémie, vraisemblablement quand les trypanosomes subissent l'effort cellulaire lié à la densité élevée de parasites ou à l'immuno-réaction croissante. Les résultats récents intéressants indiquent que quelques molécules de VSG déchargées dans la lumière de la poche flagellaire peuvent agir en tant qu'accepteurs spécifiques pour des cytokines de l'hôte.

3.4.8- Variation des récepteurs

Les propriétés liées à la de croissance des trypanosomes diffèrent considérablement entre les copies variantes de la même contrainte. Il est probable que cette différence observée dans la croissance reflète plus l'expression de différents récepteurs codés par les esags, par exemple le récepteur de transferrine (esag 7 et 6) et d'un cyclase adényl de récepteur-like (esag 4), qui sont associés à l'activation alternative des VSGES différents, plutôt que la nature des VSG elles-mêmes. Dans le cas du récepteur de la transferrine l'évidence milite plutôt pour cette proposition. Bien que les gènes qui codent pour ces protéines soient très semblables, ils ne sont pas absolument identiques entre ES différents. Peut-être les esags, comme les VSG, accumulent des mutations en raison de la modification transitoire du présent ADN télomérique. Comme conséquence de ces variations d'acides aminés, les récepteurs codés par des ES différents montrent une grande différence dans l'affinité pour la transferrine d'un hôte donné. On a pu montrer en effet que seulement une simple différence d'acides aminés dans la boucle extérieure la plus exposée d'esag 6 peut expliquer une différence dans l'affinité du récepteur pour le ligand. En outre, l'affinité du même récepteur diffère considérablement pour des transferrines des espèces de mammifères différentes et selon la spécificité de l'espèce, de la transferrine. Les trypanosomes semblent renouveler leurs VSG ES jusqu'à ce que l'expression du meilleur récepteur adapté de transferrine soit réalisée. Puisqu'une gamme étendue de centre serveur est un avantage clair pour le parasite, la condition pour plusieurs esag centre-spécifique peut réellement être l'une des raisons fondamentales de l'existence d'ES multiples. Ainsi, l'addition semble être un mécanisme impliqué dans la variation antigénique. L'activation du site peut également être une manière pour le parasite de choisir un ensemble de récepteurs qui est le plus approprié pour l'hôte mammifère.

Ces considérations suggèrent que les protéines codées par d'autres *esag* peuvent représenter des composants extérieurs qui sont spécifiques pour différents hôtes mammifères. Une telle hypothèse implique évidemment que les centres -spécificités de l'*esag* différent serait coordonnée entre ES. De même, la résistance ou la susceptibilité relative des trypanosomes aux facteurs lytiques actuels en sérum humain, au moins dans la sous-espèce de *T. brucei rhodesiense*, peut également être liée au changement entre ES. En fait, la résistance du sérum humain est acquise seulement après le changement de certaines VSG.

3.4.9- Une famille des transporteurs de glucose

Le glucose est la source primaire du carbone pour les formes sanguines trypanomastigotes et ces cellules possèdent un transporteur qui diffère de manière significative des transporteurs de glucose des mammifères. L'analyse moléculaire du transport de glucose, est devenue possible avec l'isolement d'un gène de développement, nommé Tht (Transporteur d'hexose du trypanosome). Il est largement distribué chez les *Trypanosomatidae*. Un dispositif peu commun de la protéine est la présence d'un segment cystéine-riche dans la plus grande des deux boucles hydrophiles. Le travail suivant a indiqué la présence de deux familles des gènes, du *tht1* et des *Tht2* de transporteurs de glucose. Le lieu de Tht contient six répétitions directes du Tht1 suivi de cinq répétitions directes de Tht2. Les gènes Tht1 semblent être exprimés seulement sous des formes sanguines, tandis que les gènes Tht2 sont préférentiellement exprimés chez les formes procycliques. L'homologie entre les deux ensembles de gènes est environ 80% et les deux protéines apparaissent avoir une organisation topographique semblable dans la membrane. Intéressant la première boucle hydrophile, qui correspond probablement au domaine extracellulaire des protéines, est la région montrant la plus grande divergence entre les deux ordres d'acide aminé. Ces différences dans une région du polypeptide que peut représenter l'accepteur de substrat externe peuvent être la base moléculaire de la grande différence dans les affinités observées dans les expériences hétérologues d'expression. L'expression différentielle des deux transporteurs est probablement liée au fait que dans l'environnement riche en glucose pour les formes sanguines des mammifères un transporteur d'affinité inférieure (Tht1) est suffisant pour les besoins de la cellule, tandis que pendant l'étape « insecte » du cycle de vie, les acides aminés sont la source primaire de l'énergie et le glucose est d'importance secondaire.

4- Glycoprotéines extérieures invariables

L'utilisation des approches biochimiques classiques pour l'isolement des protéines extérieures invariables des trypanosomes est assaillie par le problème technique de leur abondance relativement basse (100 à 10 Impair-pliant moins) comparée aux deux principaux glycoprotéines extérieures, les VSG ou les procyclines. En outre, il y a toujours la possibilité de contamination par des composants dérivés de l'hôte ou du milieu de culture. Néanmoins, la méthode par marquage des surfaces à partir de la modification, telles que la radioiodination et le biotinylation, a été utilisée pour l'identification, la purification et la caractérisation d'une gamme des Igs dans les formes sanguines de *T. brucei*.

La radioiodination extérieure et la biotinylation ont identifié la même glycoprotéine, nommé Isg65 ou Isg70. Cette protéine nommée Isg 75, avec d'autres, , identifiée par biotinylation seulement ,sont les deux étapes de la forme sanguine.

5- Protéines extérieures identifiées par des analyses fonctionnelles.

Une variété d'études a suggéré la présence d'enzymes, transporteurs de corps dissous et de pompes d'ions dans la membrane plasmique et la poche flagellaire. Par exemple, en plus du transporteur de glucose, plusieurs transporteurs pour une variété de corps dissous, y compris des acides aminés, nucléosides, éthanolamines et acides gras, sont connus pour être situés dans la membrane plasmique. Les expériences cellulaires de fractionnement et les expériences cytochimiques de localisation d'enzymes ont suggéré la présence d'hydrolases et d'autres enzymes, aussi bien que des glycoprotéines et d'autres antigènes dans la poche flagellaire. Cependant, l'attribution de ces composants à cette localisation devrait être considérée avec prudence en raison de la contamination possible à partir d'autres fractions cellulaires, et plus notamment des fractions lysosomales et microsomiques. Contrairement à la poche flagellaire, des préparations relativement pures de la membrane plasmique ont été rapportées. Dans ces deux cas il y avait un enrichissement significatif de la pompe Na^+ / K^+ Atpase. Vraisemblablement cette pompe peut être impliquée en maintenant l'homéostasie ionique cellulaire.

6- Mécanismes de la commutation d'antigène pendant la différenciation cellulaire

Une remise en ordre profonde de la surface cellulaire entière se produit pendant la différenciation de la forme sanguine à partir des formes spécifiques de l'insecte et procyclique du parasite. Entre d'autres changements, la procycline remplace rapidement les VSG comme antigène prédominant. Puisque ces deux protéines et leurs ARNm sont de près les plus abondants pendant leurs étapes de développement respectives, ils constituent d'excellents marqueurs pour l'étude des mécanismes génétiques impliqués dans la commutation des protéines extérieures pendant la différenciation cellulaire.

Régulation transcriptionnelle :

Un dispositif remarquable de l'organisation du génome des *kinetoplastidae* est que les gènes sont exempts d'introns. Ils sont généralement arrangés dans les longues unités polygéniques de transcription. Les gènes du décodage peuvent être divisés en deux catégories, selon la nature de la polymérase d'ARN employée pour les transcrire. Tandis que la plupart des gènes sont transcrits par un pôle sensible II, les unités contenant les gènes responsables des VSG et de la procycline, sont transcrits par un pôle résistant. Vraisemblablement, cette forme de polymérase est utilisée parce que des niveaux très élevés des transcriptions sont exigés pour les antigènes les plus abondants, et la transcription par le pôle I est 5 fois plus efficace que le pôle II. Jusqu'ici, des instigateurs de

transcription ont été caractérisés seulement dans les unités du gène des VSG et de procycline. L'évidence vas vers la nature ribosomale de ces instigateurs..

Les niveaux des différents ARNms sont généralement réglés pendant le cycle de vie du parasite. Le règlement étape-spécifique de l'abondance de l'ARNms peut différer même parmi des gènes appartenant à la même unité de transcription, de sorte que des protéines pro cycliques spécifiques circulant puissent être codés par des gènes Co-transcrits par la même molécule d'ARN polymérase. Par conséquent, il y a transcription primaire prescription du gène de VSG sous la forme sanguine et des gènes procyclines sous la forme procyclique. Dans le cas des VSG, on implique également un règlement additionnel qui limite la transcription à une ES simple sous la forme sanguine.

Il semble que les seules commandes transcriptionnelles connues chez *T. brucei*, sont celles qui agissent sur les VSG et les unités de la procycline, Elles ne fonctionnent pas spécialement au niveau du déclenchement de la transcription. Un certain nombre d'études sur la synthèse d'ARN se produisant immédiatement en aval des instigateurs dans les unités des VSG et de la procycline ont conclu que cette région est transcrite même pendant l'étape de développement où ces unités ne sont pas fonctionnellement exprimées. En second lieu, dans des analyses passagères et permanentes d'une fonction de rédacteur des instigateurs de VSG et de procycline peuvent exhiber une activité comparable aux deux étapes du cycle de vie du parasite.

Cependant, on devrait préciser qu'*in situ*, la pleine activité d'instigateur dépend clairement du contexte chromosomique. Les instigateurs de VSG et de procycline, mais également l'instigateur ribosomal, sont moins en activité une fois insérés dans les unités de procycline à l'étape de circulation sanguine, ou dans l'unité de VSG à l'étape procyclique. En outre, une fois inséré dans l'unité de transcription de tubuline l'instigateur de VSG est toujours inactivé, tandis que dans le même endroit l'instigateur de procycline peut recruter sa polymérase, mais seulement sous les formes procycliques.

Si le règlement de l'activité de l'instigateur n'est pas principalement responsable de la commande étape-spécifique de transcription des unités de VSG et de procycline, où s'effectue cette commande? L'analyse de la transcription dans des noyaux isolés a prouvé que l'élongation des chaînes d'ARN est sujette à une commande étape-spécifique fonctionnant selon une mode clairement inverse dans les unités de VSG et de procycline. Ainsi, la transcription abortive se produit dans l'unité de VSG sous la forme procyclique et dans les unités de procycline sous la forme sanguine. Les stimulus pour la différenciation cellulaire de la circulation sanguine à la forme procyclique (en particulier un choc froid et la présence de cis-aconitate dans le milieu) semblent changer ces commandes d'élongation d'ARN très rapidement. Ces observations relatives aux commandes d'action de la transcription, atténuées probablement par des composants de la chromatine.

LE VACCIN EVASIF

IV- Le vaccin évasif

Jusqu'ici, les trypanosomes n'ont pas simplement évité les anticorps de l'hôte, mais ont également défaits tous les meilleurs efforts des chercheurs à contrecarrer leurs stratégies d'infection. Certainement un vaccin anti-trypanosomal efficace, et réellement possible, devra prendre non seulement en compte la variation antigénique mais également une autre considération dans l'arsenal du parasite.

1- Composants du parasite et immunosuppression extérieurs.

Les trypanosomes africains, comme beaucoup de parasites, échappent non seulement aux défenses de leurs hôtes, mais perturbent également ses défenses. L'infection par le parasite mène à une perte de spécificité et de mémoire de la réaction immune. Dans le cas de la trypanosomiase, ceci est manifesté par l'inhibition de la réponse proliférative par les cellules T, aussi bien qu'une activation polyclonale des cellules B et le développement des anticorps auto-immuns. Chez les souris, la perturbation du système immunitaire semble impliquer deux phases : une suppression rapide mais passagère due à la production de l'oxyde nitrique dans la rate, suivie de l'établissement progressif de l'immunosuppression durable en rapport avec l'infection chronique. Les nœuds de lymphocytes jouent un rôle crucial. Ce parasite semble induire la synthèse d'*IFN- γ* par les cellules CD8 + de ce compartiment cellulaire, qui déclenche alternativement le modèle global de l'immunosuppression. *IFN- γ* stimule des macrobactériophages pour produire les niveaux élevés de TNF- α : et pour adopter un phénotype immunosuppressif, menant finalement à l'inhibition de la production des IL-2 et leurs récepteurs. Si l'induction de la synthèse d'*IFN- γ* par des cellules CD8 + est directement due aux composants des parasites et indirectement à l'interaction des macrophages avec le parasite est une question de la polémique, jusqu'ici, la nature des facteurs liés aux parasites, responsables du déclenchement de l'immunosuppression reste inconnue néanmoins. Il est intéressant de noter que la partie inositolglycan qui demeure à la base des VSG et du découpage par le GPI-PLC est un stimulateur efficace de TNF- α . Les deux processus mènent à l'accumulation de TNF- α chez l'hôte, contribuant non seulement à l'établissement de l'immunosuppression, mais également au développement de la pathologie de la maladie. Par conséquent, des protéines extérieures à l'ancre-GPI telles que les VSG ont pu être impliquées dans l'association de l'immunosuppression et la pathologie avec la maladie.

2- Antigènes protecteurs

L'immunosuppression fort établie pendant une parasitémie chronique ne permet pas le développement d'une réaction appropriée de l'hôte. Par conséquent, les antigènes protecteurs, présents à la surface des parasites ou libérés après la lyse des cellules, ne peuvent exister, mais être soumis à une réaction -immune efficace.

Il est clair que l'antigène principal du trypanosome, le VSG, ait été choisi pour être présenté au système immunitaire au profit du parasite. La variabilité extraordinaire de la protéine empêche évidemment son exploitation pour une vaccination Immunisante même avec une grande colonne des variantes de VSG d'un serodeme donné.

Comme discuté ci-dessus, les composants non-VSG de la surface de des trypanosomes africains sont complètement enterrés sous le manteau serré des VSG ou isolés dans la poche flagellaire.

Ces protéines sont théoriquement les candidats vaccins les plus prometteurs, puisque leur fonction impose au moins trois critères qui sont très utiles à cet égard : accessibilité de l'environnement extracellulaire, de l'invariance relative et de l'importance pour la viabilité des cellules. Jusqu'ici, seulement la transferrine et les récepteurs de LDL ont été caractérisés dans le détail. L'évidence expérimentale a confirmé que ces récepteurs peuvent être atteints *in vivo* par des anticorps, et que cette interaction peut interférer avec la croissance cellulaire. Comment, dans le cas du récepteur de transferrine, la présence des gènes variables différent du VSG ES, aussi bien que l'évidence pour l'expression alternative de ces variantes, exclut l'utilisation immédiate de cette protéine comme vaccin. En particulier, il semblerait que les anticorps peuvent se lier aux récepteurs, et interférer à sa fonction, seulement dans les cas où l'affinité du récepteur pour son ligand est basse. Cette attache a pu forcer le choix pour l'activation des récepteurs du codage de VSGES de plus haute affinité, qui serait alors résistante à l'attache d'anticorps.

En plus du récepteur de la transferrine, qui ressemble à une VSG, il est possible que certains autres récepteurs actuels de la poche flagellaire soient réellement des molécules de VSG libérées de la membrane plasmique. Par conséquent, il s'avérerait que, au moins pour quelques récepteurs, les trypanosomes soient parvenus à réconcilier la nature invariable nécessaire des accepteurs de ligand avec le besoin de variation antigénique des épitopes exposés.

3- Vaccination expérimentale

En dépit des difficultés discutées ci-dessus, quelques résultats encourageants ont été obtenus en tentatives expérimentales de la vaccination avec les préparations de la poche flagellaire, chez les souris et chez le bétail (;M. Radwanska, D. Nolan et E. Pays, données non publiées). De manière significative, chez les souris cette vaccination non seulement a complètement bloqué le développement de l'immunosuppression mais elle a également mené à un changement qualitatif énergétique en forme des isotypes d'anticorps, avec une forte augmentation de la production d'IgG, (M. Radwanska et Al, non publiée). Par conséquent, il semble que la poche flagellaire contient les cibles utiles pour la prophylaxie mais également les composants capables de bloquer le développement de l'immunosuppression. La nature de ces molécules reste à déterminer.

ANALYSE

V- Analyse.

Protéger le sujet sain serait naturellement la solution idéale. En fait, la vaccination demeure encore un leurre en raison de l'extraordinaire aptitude du trypanosome à renouveler son manteau de glycoprotéines variables de surface, les VSG, lorsque ces antigènes sont reconnus par les anticorps de l'hôte.

La mise en évidence de glycoprotéines de surface stables, non variables, enfouies sous les VSG, a suscité un espoir, rapidement déçu, lors d'un essai d'immunisation de souris.

La recherche s'oriente aujourd'hui vers la manipulation génétique des souches pour obtenir de nouvelles souches de trypanosomes antigéniquement stables et non pathogènes, ou avec une diminution significative de la pathogénicité. Cette manipulation génétique s'effectue par la substitution d'un des gènes du parasite par une copie homologue non fonctionnelle ou par l'insertion d'un gène hétérologue. Tout ceci n'est encore que du domaine de la recherche et il est encore illusoire de fixer une date même approximative pour un premier essai sur le terrain.

Dans un foyer de la République Démocratique du Congo l'observation pendant dix ans des adultes traités pour THA a permis de montrer que la survenue d'une nouvelle THA est très réduite par rapport aux sujets non trypanosomés. L'induction d'une immunité protectrice par vaccination est donc un but important à atteindre. Cependant, ce vaccin doit être très efficace et ne pas uniquement retarder le développement de la maladie. Il doit également être applicable vis-à-vis de nombreux variants antigéniques. Un objectif important est donc l'identification d'antigènes invariants qui entraînent une réponse immunitaire protectrice dans les trypanosomoses. Les récepteurs de la poche flagellaire du trypanosome représentent des candidats potentiels de molécules invariantes. L'identification de ces molécules peut conduire à leur production sous forme d'antigènes recombinants. Par ailleurs, les vaccins reposant sur l'injection d'ADN représentent une approche prometteuse. Ils sont capables d'induire tous les éléments de la réponse immunitaire spécifique, contrairement aux micro-organismes tués ou aux protéines isolées. Différentes études utilisant des trypanosomes morts ou vivants, des antigènes excrétés sécrétés, des VSG purifiées, des parasites irradiés ont montré que la protection est restreinte aux épitopes spécifiques d'une VSG.

En définitif le nombre trop élevé de variants antigéniques du trypanosome a fait abandonner la piste de la connaissance du répertoire antigénique pour l'élaboration d'un vaccin ,mais il existe d'autres voies ;alors ,à quand les vaccins contre les trypanosomoses humaines et animales ?Contre le parasite ?Contre les mécanismes pathologiques ? contre les glossines ?

Ces quelques questions mettent en exergue l'extrême complexité d'un parasite qui s'avance masqué et d'une affection lentement débilitante et mortelle, dont la simple connaissance épidémiologique n'a pas fait de progrès réellement significatifs depuis les travaux de LAYERAN, MESNIL, ROUBAUD et plus près de nous, JAMOT !

PERSPECTIVES Et CONCLUSIONS

VI- Perspectives et conclusions.

Par tous les critères la surface cellulaire des trypanosomes africains représente une interface biologique extrêmement dynamique, qui est soumise aux modifications continues et aux changements dramatiques tout au long du cycle de vie de la cellule. Dans les formes trypomastigotes sanguines de la membrane plasmique est complètement couverte par un manteau extérieur dense se composant de VSG. Cette protéine a deux fonctions principales. D'abord, elle obtient une réponse efficace d'anticorps ce qui règle le nombre de parasites et, par conséquent, assure la survie prolongée de l'hôte. En second lieu, pour le défi immunisé monté contre la variation antigénique prédominante de VSGES dans différentes générations permet toujours à un certain nombre de parasites d'échapper à la destruction et de provoquer de nouvelles vagues de l'infection. Cette variation de VSG est conduite par deux processus fondamentalement différents : l'activation alternative de différent VSGES et la remise en ordres fréquentes d'ADN dues à la recombinaison homologue spontanée dans le VSGES télomérique actif. L'ancien mécanisme permet probablement aux emplacement d'exprimer les protéines et les récepteurs extérieurs qui sont mieux adaptés pour différents hôtes mammifères, tandis que le dernier fournit les moyens par lesquels les trypanosomes peuvent produire de nouveau VSG en ordres remises.

Il va de soi que le plus dramatique, mais nullement le seul, changement de la composition de la membrane plasmique se produit quand le manteau entier de VSG est remplacé par la procycline, une glycoprotéine complètement différente, pendant la différenciation de la forme sanguine aux formes procycliques du parasite. De manière significative, les mécanismes responsables de cette réprogrammation principale de l'expression du gène ne peut pas fonctionner principalement au niveau des instigateurs de transcription mais plutôt pendant l'élongation et au traitement des transcriptions appropriées. Vraisemblablement, le choix de cette forme de commande est relié à l'organisation du génome du trypanosome dans de longues unités polycistroniques de transcription et au besoin de commutation immédiate et simultanée des deux unités appropriées dès que les conditions environnementales l'exigeront.

Néanmoins, même avec des données limitées certains dispositifs intéressants disponibles commencent à émerger. D'abord, comme exemple avec la caisse de transferrine, il est probable que les trypanosomes aient évolué des récepteurs pour les macromolécules qui sont fonctionnellement analogues mais soient radicalement différents à ceux de leur hôte /vecteur. Tandis qu'à un niveau biologique une telle nouveauté est très passionnante, à un niveau pratique elle peut avoir des implications impressionnantes pour des espoirs d'établir la fonction potentielle de protéines extérieures trypanosomales par l'homologie avec des protéines dans la base de données. En second lieu, dans le cas des trypomastigotes sanguines plusieurs protéines extérieures semblent adopter a un VSG comme structure ou être liées aux VSG. Il est possible que cette observation soit liée à un choix pour les protéines avec des conformations compatibles avec le manteau de VSG. En conclusion, il est saisissant pour noter que, où l'information appropriée est disponible, toutes les protéines extérieures extérieurement disposées jusqu'ici décrites dans les trypanosomes africains, y compris VSG, esag, ISG, Cbl-

généraliste, récepteurs et transporteurs dans des trypomastigotes sanguines et la procycline, Garp, Pssa2, Kmpl1 et Tht2 sous des formes procycliques, sont exprimés d'une certaine façon à des étapes spécifiques du cycle de vie. En revanche dans la mesure où nous savons qu'aucune protéine extérieure disposée ne s'est avérée être exprimée également sous les deux formes du cycle de vie, à l'exception possible, toutefois du cyclase d'adenylate les isoformes, ont codé par la famille du esag 4. Bien qu'il soit trop tôt pour être certain, il est possible que l'expression étape-spécifique des protéines extérieures de *T.brucei* peut s'avérer être la règle plutôt que l'exception. Ainsi, dans un sens, la surface entière disposée du trypanosome peut être un détail d'étape ! Quelle servirait de base téléologique possible à une asymétrie si énergétique du cycle de vie ? Une possibilité évidente se relie au point précédent du choix pour les protéines extérieures avec des structures compatibles avec l'antigène extérieur dominant afin de créer un uniforme et un manteau extérieur homogène. Cependant, il semble peu probable que ces seules considérations structurales seraient responsables puisque VSG et procycline sont compatibles dans la même chose comme la surface observée pendant la différenciation *in vitro*, et VSG et esag peuvent exprimer fonctionnellement et efficacement sous les formes procyclique dans des expériences de transfection. Il est plus probable que la base pour une telle asymétrie en protéine extérieure l'expression se relie aux considérations fonctionnelles et environnementales. Par exemple, il est peu susceptible à être les protéines qui ont été conçues pour fonctionner et la fonction dans la forme sanguine chez le mammifère comme efficaces dans l'environnement tout à fait différent de l'intestin de l'insecte et, naturellement, *vice versa*. D'ailleurs, si les trypanosomes semblent avoir développé une batterie d'esag pour faire face aux différences subtiles entre différents l'hôte mammifères il semble entièrement raisonnable qu'ils ont également développé différentes familles des protéines extérieures pour faire face aux différences bien plus grandes entre les environnements extracellulaires du centre serveur mammifère et le vecteur d'arthropode. Il se peut fort bien que des changements de la surface cellulaire se produisent pendant la transition entre la vie dans ces deux étapes du cycle soient bien plus profondes que l'original suspecté.

Bien que les dernières années aient vu le progrès significatif dans notre compréhension de la fonction et de l'expression des protéines de surface trypanosomal, comme d'habitude les réponses ont mené à bien plus de questions. Quelle est la base de l'activation sélective d'une ES simple chez les formes trypomastigotes sanguines et comment la commutation entre ES est accomplie ? Quelles sont les enzymes impliquées dans les processus de la recombinaison homologue et ces enzymes sont-elles réglées pendant le développement du parasite ? Notre Compréhension actuelle sur la fonction des protéines de surface de non-VSG chez les trypomastigotes sanguines demeure insatisfaisante, alors que la situation sous les formes de cycle de vie qui se produisent chez le vecteur est encore plus mauvaise. Quelle est la nature du trafic des protéines de la surface ? Est-ce que par exemple, des protéines sont réutilisées ? Y a-t-il des protéines extérieures cibles potentielles pour la vaccination ? En conclusion, comment va la réorganisation massive de la surface cellulaire entre les étapes du cycle accomplies tellement efficacement et rapidement ? Parmi toute cette incertitude, la seule chose certaine à l'avenir, est que, comme dans le passé, les trypanosomes continueront à nous étonner.

Allons nous donc continuer à vivre avec "passion-déception" et "révolte-espoir" les aléas de la thérapeutique de la trypanosomiase humaine africaine ?

Face à l'inertie, à l'immobilisme, à l'égoïsme des décideurs politiques et financiers de ces dernières décennies, qui n'ont pas permis de faire émerger une vraie politique globale de lutte contre l'affection ou de recherches thérapeutiques qui auraient pu permettre de proposer d'autres traitements, force est de constater un changement de mentalités. Ce changement est la conséquence de la progression alarmante de la maladie et de l'obligation morale de l'industrie pharmaceutique d'intervenir. Des axes de recherche thérapeutique existent ; le nouveau médicament doit être atoxique, pouvoir franchir la barrière hémato-encéphalique et avoir une concentration élevée dans le liquide céphalo-rachidien ; il doit être facile à synthétiser, d'utilisation aisée et d'un coût réduit. En 2002, un seul produit en phase pré-clinique de développement (le mégazol) peut espérer répondre à l'ensemble de ces critères.

Compte tenu de l'immensité des domaines de recherches potentiels sur les trypanosomoses, de la faiblesse des effectifs des chercheurs concernés par cette parasitose, ne conviendrait-il pas, plutôt que de partir en ordre dispersé, de coordonner les actions de recherche et notamment cibler des programmes susceptibles d'apporter des solutions rapides aux problèmes qui se trouvent au sud du Sahara ?

Le manque d'équipes spécialisées, des capacités diagnostiques trop faibles, une lutte anti-vectorielle quasi abandonnée, des moyens thérapeutiques trop limités, le manque d'implication des autorités sanitaires et politiques, l'absence de prise de conscience de la gravité de la situation, les désordres socio-politiques et, pour tout dire, l'indifférence générale, ont permis à la maladie de revenir en quelques décennies à la situation dramatique des années vingt à trente. Un effort extraordinaire de mobilisation, en hommes et en argent, avait permis à l'époque de contrôler la situation en moins de 30 ans. Tout le mérite en revenait à Jamot et à ses successeurs.

En 2004, la situation est aussi grave qu'en 1920 ; l'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS) a pu récolter des fonds substantiels pour soutenir la lutte. Mais où sont les hommes ? Et où est la prise de conscience des responsables politiques ? Saurons-nous, comme nos anciens, contrôler la maladie en moins de trente ans ? Rien n'est moins sûr. Il faut imaginer des stratégies nouvelles, économes en personnels, en matériels et en argent. Le temps des grandes équipes mobiles, du « tout vertical », est passé. Passé aussi celui des soins de santé primaire, du « tout horizontal ».

Comme toujours, la vérité est certainement à mi-chemin. Aux équipes actuelles de trouver cette voie du milieu. La maladie est aujourd'hui résurgente, elle doit devenir une priorité sanitaire pour toutes les instances sanitaires.

En termes de santé publique, la trypanosomiase humaine est-africaine n'est pas un problème, hormis les processus épidémiques dramatiques qu'il faut gérer comme toute épidémie brutale et massive, à l'exemple de ce qui peut être fait pour la méningite cérébro-spinale.

Le vrai problème est celui de la trypanosomiase humaine ouest-africaine, insidieuse, qui frappe plus de 400.000 personnes par an, dans l'indifférence générale. La lutte passe par une prise de conscience de ce problème à tous les échelons des hiérarchies sanitaires, une mobilisation générale, la mise en oeuvre concertée des quelques moyens diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques disponibles, et enfin une incitation forte à la poursuite des activités de recherche dans les universités et sur le terrain.

Bibliographie.

ALINE RFJ, STUART KD. *Trypanosoma brucei*: conserved sequence organization 3' to telomeric variant surface glycoprotein genes. Exp

Parasitol 1989;68:57-66.

ALEXANDRE S, GUYVAUX M, Murphy NB, COQUETLET H, STEINERT M, PAYS. E. Putative genes of a variant-specific antigen gene transcription unit in *Trypanosoma brucei*. Mol Cell Biol 1988;8:2367-78.

BERBEROF M, PAYS A, PAYS E. A similar gene is shared by both the VSG and procyclin gene transcription units of *Trypanosoma brucei*. Mol Cell Biol 1991;11:1473-9.

CARRUTHERS VB, NAVARO M, CROSS GAM. Targeted disruption of expression site-associated gene-I in bloodstream-form *Trypanosoma brucei*. Mol Biochem Parasitol 1996;81:65-79.

CRANE M.S.T.J. & RAK J.A. (1979). *Trypanosoma cruzi*: interaction with vertebrate cells; DNA synthesis and growth of intracellular amastigotes and their relationship to host cell DNA synthesis and growth. *J. Protzool.*, **26**: 599-604.

CROSS D., DOMINGUEZ J., MACCIONI R.B. & AVILA J. (1991). MAP1 and MAP2 binding sites at the C-terminus of beta-tubulin. Studies with synthetic tubulin peptides. *Biochemistry*, **30**: 4362-4366.

CULLY DF, HS, CROSS GAM. Coordinate transcription of variant surface glycoprotein genes and an expression site associated gene family in *Trypanosoma brucei*. Cell 1985;42:173-82.

DAS A., GALE M., CARTER V. & PARSONSM. (1994). The protein phosphatase inhibitor okadaic acid induces defects in cytokinesis and organellar genome segregation in *Trypanosoma brucei*. *J.Cell.Sci.*, **107**: 3477-3483. WADSWORTH P. & Mc GRAIL M. (1990). Interphase microtubule dynamics are cell type-specific. *J.Cell Sci.*, **95**: 23-32.

DINSART C, HUET G, PAYS. E. A gene from the VSG expression site encodes one of several transmembrane adenylate cyclases located on the flagellum of *Trypanosoma brucei*. Mol Cell Biol 1992;12: 1218-25.

D.R. & GULL K. (1991). Basal body movements as a mechanism for mitochondrial genomesegregation in the trypanosome cell cycle. *Nature*, **352**: 731-733

DVORAK J.A., WHITEHOUSE W.C. & SHIROISHI T. (1975). Invasion of erythrocytes by malaria parasites. *Sciences*, **187**: 748-749.

ETIENNE PQYS, DEREK P NOLAN : Expression and Focion of Surface proteines in *Trypanosoma brucei*. 1998 Molecular and Biochemical Parasitology 91, 3 36.

FILHO S.A., DI AIMIHDA & GANDIR S.A. (1978). The influence of hydroxyurea and colchicine on growth and morphology of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*, **35**: 229-237

FRANCIS (J. L) 2004. La maladie du sommeil ou Trypanosomiase Humaine Africaine (THA). Cours OMS-CDS / CPE / ZFK. Le PHARO, Marseille.

GENTILINI (M) et DUFLO (B) Médecine Tropicale. Editions Flammarion, maladies parasitaires 108 –120;747 - 749

GRAHAM SV, BARRY JD Transcriptional regulation of metacyclic variant surface glycoprotein gene expression during the life cycle of *Trypanosoma brucei*!. *Mol Cell Biol* 1995;15:5945-56.

GRAHAM SV, MATTHEW KR, Barry JD. *Trypanosoma brucei*!: unusual expression-site-associated gene homologies in a meta cyclic VSG gene expression site. *Exp Parasitol* 1993;76:96-9.

GOSTTESDIERNER KM. A new VSG expression site-associated gene (ESAG) in the promoter region of *Trypanosoma brucei*! encodes a protein with 10 potential transmembrane domains. *Mol Biochem Parasitol* 1994;63:143-51.

JOHNSON PJ, KOOTER JM, BORTS P. Inactivation of transcription by UV irradiation of *T. brucei*! provides evidence for a multicistronic transcription unit including a VSG gene. *Cell* 1987;51:273-81.

KOOTER1M, VAN DER SPEK HJ, WAGTER R, d'OLIVEIRA CE, VAN DER HOEVENF, JOHNSON P, BORST P. The anatomy and transcription of a telomeric expression site for variant-specific surface antigens in *Trypanosoma brucei*!. *Cell* 1987;51:261-72.

KOORY R.F., HIRUMI H., MOLOO S.K., NANTULYA V.M., DUKES P., VAN DER LINDEN P.M., DUIJNDAM W.A.L., JANSE C.J. & OVERDULVE J.P. (1989). Evidence for diploidy in metacyclic forms of African trypanosomes. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, **86**: 5469-5472.

Lips S, Revelard P, Pays E. Identification of a new expression site-associated gene in the complete 30.5 kb sequence from the AnTat 1.3A variant surface protein gene expression site of *Trypanosoma brucei*. *Mol Biochem Parasitol* 1993;62:135-8.

MATTHEWS K.R. & GULL K. (1994a). Cycles within cycles: the interplay between differentiation and cell division in *Trypanosoma brucei*. *Parasitol.Today*, **10**: 473-476.

MATTHEWS K.R. & GULL K. (1994b). Evidence for an interplay between cell cycle progression and the initiation of differentiation between life cycle forms of African trypanosomes. *J.Cell Biol.*, **125**: 1147-1156.

MATTHEWS K.R. & GULL K. (1997). Commitment to differentiation and cell cycle re-entry are coincident but separable events in the transformation of African trypanosomes from their bloodstream to their insect form. *J.Cell Sci.*, **110**: 2609-2618.

MEHLHORN H. (1988). In: *Parasitology in focus*. (MEHLHORN H., ed), Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New-York, pp 10-12. ROBINSON

NAVARRO M, CROSS GAM. DNA rearrangements associated with multiple consecutive directed antigenic switches in *Trypanosoma brucei*. *Mol Cell Bioi* 1996;16:3615-25.

PAGE A.M. & LAGNADO J.R. (1995). Effects of phenothiazine neuroleptic drugs on the microtubular-membrane complex in bloodstream forms of *Trypanosoma brucei*. *Parasitology*, **11**: 493-504.

PAINDAVOINE P, ROLIN S, VAN ASSEL S, GEUSKEN M, JAUNIAUX JC, DINSART C, HUET G, PAYS E. A gene from the VSG expression site encodes one of several transmembrane adenylate cyclases located on the flagellum of Paindavoine

P, ROLIN S, VAN ASSEL S, GEUSKEN M, JAUNIAUX JC, PAYS E, VANHAMME L, BERBEROF M. Genetic controls for the expression of surface proteins Africanpanosomes. *Annu Rev Microbiol* 1994;48:25-52.P,

ROLIN S, Van ASSEL S, GEUSKENS M, JAUNIAUX JC, DINSART C, HUET G, PAYS E. A gene from the VSG expression site encodes one of several transmembrane adenylate cyclases located on the flagellum of *Trypanosoma brucei*. *Mol Cell Bioi* 1992;12: 1218-25.

REVELAR P, LIPS , PAYS E. A gene from the VSG gene expression site of *Trypanosoma brucei* encodes a protein with both leucine-rich repeats and a putative zinc finger. *Nucleic Acids Res* 1990;18:7299-303.

ROBINSON D.R., BEATTIE P., SHERWIN T. & GULL K. (1991). Microtubules, tubulin, and microtubule-associated proteins of trypanosomes. I

n: *Methods in enzymology. Molecular motors and the cytoskeleton* (VALLEE R.B., ed). Academic Press Inc., Vol.196, pp: 285-299.

ROBINSON D.R., SHERWIN T., PLOUBIDOU A., BYARD E.H & GULL K. (1995). Microtubules polarity and dynamics in the control of organelle

positioning, segregation, and cytokinesis in the trypanosomes cell cycle. *J.Cell Biol.*, **6**: 1163-1172

ROLIN S, HANOCQ-QUERTIER J, PATURIAUX-HANOCQ F, NOLAN D, SALMON D, WEEB H, CARRINGTON M, VOORHEIS P, PAYS E.

Simultaneous but independent activation of adenylate cyclase and glycosylphosphatidylinositol-phospholipase C under stress conditions in *Trypanosoma brucei*. *J Bioi Chern* 1996;271: 1084452.

SALMON D, GEUSKENS M, HANOCQF, HANOCQ-QUERTIER ,J. NOLAN D, RUBEN L, PAYS. E. A novel heterodimeric transferrin receptor encoded by a pair of VSG expression site-associated genes in *Trypanosoma brucei*. *Cell* 1994;78:75-86.

SHAPIRO S.Z., NAESSENS J., LEISEGANG B., MOLOO S.K. & MAGONGU J. (1984). Analysis by flow cytometry of DNA synthesis during the life cycle of African trypanosomes. *Acta Trop.*, **41**: 313-323.

SHERWIN T. & GULL K. (1989b). Visualization of detyrosination along a single microtubules reveals novel mechanisms of assembly during cytoskeletal duplication in trypanosomes. *Cell*, **57**: 211-221.

SHERWIN T., SCHNEIDER A., SASSE R., SEEBECK T. & GULL K. (1987). Distinct localization and cell cycle dependence of COOH-terminally tyrosinolated alpha-tubulin in the microtubules of *Trypanosoma brucei brucei*. *J.Cell Biol.*, **104**: 439-446.

SCHNEIDER A., SHERWIN T., SASSE R., RUSSELL D.G., GULL K. & SEEBECK T. (1987). Subpellicular and flagellar microtubules of *Trypanosoma brucei brucei* contain the same alpha-tubulin isoforms. *J.Cell Biol.*, **104**: 431-438.

SCHNEIDER A., LUTZ H.U., MARUGG R., GEHR P. & SEEBECK T. (1988a). Spectrin-like proteins in the paraflagellar rod of *Trypanosoma brucei*. *J.Cell Sci.*, **90**: 307-316.

SCHNEIDER A., HEMPHILL A., WYLER T. & SEEBECK T. (1988b). Large microtubule-associated protein of *Trypanosoma brucei* has tandemly repeated, near-identical sequences. *Science*, **241**: 459-462.

SULLIVAN K.F. (1988). Structure and utilization of tubulin isotypes. *Ann.Rev.Cell Biol.*, **4**: 687-716.

SULLIVAN D.S. & HUFFAKER T.C. (1992). Astral microtubules are not required for anaphase B in *Saccharomyces cerevisiae*. *J.Cell Biol.*, **119**: 379-388.

VAN DER PIOEG LHT, VALERIO D, DE LANGE T, BERNARDS A, BORST P, GROSVELD FG. An analysis of cosmid clones of nuclear DNA from *Trypanosoma*.

VAN DER SPEK HJ, WAGTER , d'OLIVEIRA CE, VAN DER HOEVEN F, JOHNSON P, BORST P. The anatomy and transcription of a telomeric expression

site for variant-specific surface antigens in *Trypanosoma brucei*. *Cell* 1987;51:261-72.

VERONIQUE SINOU : Nouvelles approches dans la morphogenèse du Plasmodium et du Trypanosome : incidences en chimiothérapie ; thèse de doctorat du Muséum d'Histoire Naturelle, Discipline Biologie moléculaire et cellulaire 1998- Muséum National d'histoire Naturelle.

VICKERMAN K. (1962). The mechanism of cyclical development in trypanosomes of the *Trypanosoma brucei* sub-group: an hypothesis based on ultrastructural observations. *Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg.*, **56**: 487-495.

VICKERMAN K. (1969). The fine structure of *Trypanosoma congolense* in its bloodstream phase. *J.Protozool.*, **16**: 54-69.

VICKERMAN K. (1976). The diversity of the kinetoplastida flagellates. In: *Biology of the Kinetoplastida*, (Lumsden W.H.R. & EVANS D.A. eds.). Academic Press, New York & London, Vol.1, pp: 1-34.

VICKERMAN K. (1994). The evolutionary expansion of trypanosomatid flagellates. *Int.J.Parasitol.*, **24**: 1317-1331.

VICKERMAN K. & PRESTON T. M. (1970). Spindle microtubules in the dividing nuclei of trypanosomes. *J.Cell Sci.*, **63**: 365-383.

WEIDEN M, OSPHEIM YN, BEYER AL, VAN DER PIOEG LHT. Chromosome structure: DNA nucleotide sequence elements of a subset of the minichromosomes of the protozoan *Trypanosoma brucei*. *Mol Cell Bioi*1991;11:3823-34.

WOODS A., SHERWIN T., SASSE R., McRAET., BAINES A.J. & GULL K. (1989). Definition of individual components within the cytoskeleton of *Trypanosoma brucei* by a library of monoclonal antibodies. *J.Cell Sci.*, **93**: 491-500.

WOODWARD R. & GULL K. (1990). Timing of nuclear and kinetoplast DNA replication and early morphological events in the cell cycle of *Trypanosoma brucei*. *J.Cell Sci.*, **95**: 49-57.

WOODWARD R., CARDEN M.J. & GULL K. (1994). Molecular characterization of a novel, repetitive protein of the paraflagellar rod in *Trypanosoma brucei*. *Mol.Biol.Parasitol.*, **67**: 31-39.

WOODWARD R., CARDEN M.J. & GULL K. (1995). Immunological characterization of cytoskeletal proteins associated with the basal body, axoneme and flagellum attachment zone of *Trypanosoma brucei*. *Parasitology*, **111**: 77-85.

FICHE SIGNALITIQUE

Nom : SISSOKO

Prénom : BINTOU

e-mail : bintousissok@yahoo.fr

Thème: Etude bibliographique de l'état actuel des connaissances sur la variabilité antigénique de *Trypanosoma brucei gambiense*.

Année Universitaire : 2005-2006

Ville de Soutenance : Bamako(Mali)

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS)

Résumé:

De Février 2003 à Mars 2004 collecte de données, d'information sur le Trypanosome en générale, suivie de la synthèse.

L'OMS estime à 60 millions la population concernées et entre 300000 à 500000 le nombre de malades (OMS, 2000). *Trypanosoma brucei gambiense* qui cause la maladie du sommeil en Afrique Inter tropicale reste toujours non maîtrisé à cause de la variation antigénique de sa glycoprotéine de surface . Ce pendant des approches prometteuses pour l'élaboration d'un vaccin sont en vue mais rien n'est encore sûr.

Mots clés :Trypanosome-variabilité antigénique.