

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 1992

THESE N° 85/1

**ESSAI DE 35 MOLECULES
TRAVERSANT LA BARRIERE
HEMATO-MENINGEE SUR
DES CULTURES ACELLULAIRES
de *Trypanosoma brucei brucei***

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 121348 5

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 24 Novembre 1992

par

Marie-Cécile ROUILLARD

née le 16 Décembre 1965 à Vicq-Exempt (Indre)

EXAMINATEURS de la THESE

| | |
|--|---------------|
| Monsieur le Professeur M. DUMAS | PRESIDENT |
| Madame le Professeur M. PESTRE-ALEXANDRE | JUGE |
| Monsieur le Professeur J.-C. BRETON | JUGE |
| Monsieur le Professeur J.-A. NICOLAS | JUGE |
| Monsieur le Docteur B. BOUTEILLE | MEMBRE INVITE |



Ex: 1

Libel: 427 246

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1992

THESE N° 485

**ESSAI DE 35 MOLECULES
TRAVERSANT LA BARRIERE
HEMATO-MENINGEE SUR
DES CULTURES ACELLULAIRES
de *Trypanosoma brucei brucei***

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 24 Novembre 1992

par

Marie-Cécile ROUILLARD

née le 16 Décembre 1965 à Vicq-Exempt (Indre)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur M. DUMAS PRESIDENT
Madame le Professeur M. PESTRE-ALEXANDRE JUGE
Monsieur le Professeur J.-C. BRETON JUGE
Monsieur le Professeur J.-A. NICOLAS JUGE
Monsieur le Docteur B. BOUTEILLE MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|---------------------------|---|
| ADENIS Jean-Paul | Ophtalmologie |
| ALAIN Luc | Chirurgie infantile |
| ALDIGIER Jean-Claude | Néphrologie |
| ARCHAMBEAUD Françoise | Médecine interne |
| ARNAUD Jean-Paul | Chirurgie thoracique et traumatologique |
| BARTHE Dominique | Histologie, Embryologie, Cytogénétique |
| BAUDET Jean | Clinique obstétricale et Gynécologie |
| BENSAID Julien | Clinique médicale cardiologique |
| BONNAUD François | Pneumologie |
| BONNETBLANC Jean-Marie | Dermatologie |
| BORDESSOULE Dominique | Hématologie et Transfusion |
| BOULESTEIX Jean | Pédiatrie |
| BOUQUIER Jean-José | Clinique de Pédiatrie |
| BOUTROS-TONI Fernand | Biostatistique et informatique médicale |
| BRETON Jean-Christophe | Biochimie et Biologie moléculaire |
| CAIX Michel | Anatomie |
| CATANZANO Gilbert | Anatomie pathologique |
| CHASSAIN Albert | Physiologie |
| CHRISTIDES Constantin | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| COLOMBEAU Pierre | Urologie |
| CUBERTAFOND Pierre | Clinique de chirurgie digestive |
| DARDE Marie-Laure | Parasitologie |
| DE LUMLEY WOODYEAR Lionel | Pédiatrie |
| DENIS François | Bactériologie-Virologie |
| DESCOTTES Bernard | Anatomie |
| DESPROGES-GOTTERON Robert | Clinique thérapeutique et rhumatologique |
| DUDOGNON Pierre | Rééducation fonctionnelle |
| DUMAS Michel | Neurologie |
| DUMAS Jean-Philippe | Urologie |
| DUMONT Daniel | Médecine du Travail |
| DUPUY Jean-Paul | Radiologie et traitement de l'image |
| FEISS Pierre | Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale |
| GAINANT Alain | Chirurgie digestive |
| GAROUX Roger | Pédopsychiatrie |
| GASTINNE Hervé | Réanimation médicale |
| GAY Roger | Réanimation médicale |
| GERMOUTY Jean | Pathologie médicale et respiratoire |
| HUGON Jacques | Histologie, Embryologie, Cytogénétique |

| | |
|----------------------------|---|
| LABADIE Michel | Biochimie et Biologie moléculaire |
| LABROUSSE Claude | Rééducation fonctionnelle |
| LASKAR Marc | Chirurgie vasculaire et Cardio-vasculaire |
| LAUBIE Bernard | Endocrinologie et Maladies métaboliques |
| LEGER Jean-Marie | Psychiatrie d'adultes |
| LEROUX-ROBERT Claude | Néphrologie |
| LIOZON Frédéric | Clinique Médicale A |
| LOUBET René | Anatomie pathologique |
| MALINVAUD Gilbert | Hématologie et Transfusion |
| MENIER Robert | Physiologie |
| MERLE Louis | Pharmacologie |
| MOREAU Jean-Jacques | Neurochirurgie |
| MOULIES Dominique | Chirurgie infantile |
| OLIVIER Jean-Pierre | Radiothérapie et Cancérologie |
| OUTREQUIN Gérard | Anatomie |
| PECOUT Claude | Chirurgie orthopédique et Traumatologie |
| PERDRISOT Rémy | Biophysique et traitement de l'image |
| PESTRE-ALEXANDRE Madeleine | Parasitologie |
| PILLEGAND Bernard | Hépatologie, Gastrologie, Entérologie |
| PIVA Claude | Médecine légale |
| PRALORAN Vincent | Hématologie et tranfusion |
| RAVON Robert | Neurochirurgie |
| RIGAUD Michel | Biochimie et Biologie moléculaire |
| ROUSSEAU Jacques | Radiologie et traitement de l'image |
| SAUTEREAU Denis | Hépto-Gastro-Entérologie |
| SAUVAGE Jean-Pierre | Oto-Rhino-Laryngologie |
| TABASTE Jean-Louis | Gynécologie-Obstétrique |
| TREVES Richard | Thérapeutique |
| VALLAT Jean-Michel | Neurologie |
| VALLEIX Denis | Anatomie |
| VANDROUX Jean-Claude | Biophysique et Traitement de l'image |
| WEINBRECK Pierre | Maladies infectieuses |

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

DEDICACES ET
REMERCIEMENTS

A mes parents,

Pour l'exemple que constitue pour moi votre vie.
Vous m'avez soutenue dans ces études,
vous avez toujours su me guider sans
m'imposer vos choix.
Trouvez ici le témoignage de
ma reconnaissance et de toute mon affection.

A la mémoire de mon grand-père

A mes frères et soeurs

A tous mes amis

A Jean-Marie Affessi GBONON

Avec toute ma tendresse.
Par ta présence à mes côtés et ta
confiance en moi, tu m'as toujours
soutenu dans ce travail. Merci.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. DUMAS

Professeur des Universités de Neurologie.
Médecin des Hôpitaux,
Chef de service.

Par votre écoute attentive et votre disponibilité,
vous êtes toujours proche des étudiants.
Il y a quelques années, vous nous avez permis
de découvrir la médecine tropicale et l'Afrique.
Vous nous faites maintenant le grand honneur
de présider cette thèse.
Soyez assuré de notre reconnaissance et de
notre profond respect.

A NOS JUGES

Madame le Professeur M. PESTRE-ALEXANDRE

Professeur des Universités de Parasitologie.
Biologiste des Hôpitaux,
Chef de service.

Par la qualité de votre enseignement à la Faculté,
vous nous avez fait aimer la parasitologie.
Vous nous avez accueillis dans votre laboratoire
pour la réalisation de nos travaux.
Veuillez trouver ici l'expression de
notre gratitude et soyez assurée de
notre profond respect.

Monsieur Le Professeur J.-C. BRETON

Professeur des Universités de Biochimie.
Biologiste des Hôpitaux,
Chef de service.

L'intérêt que vous avez porté à ce travail
a été pour nous un encouragement.
Pour la qualité de vos conseils et
votre disponibilité, soyez assuré de
notre profonde reconnaissance.

Monsieur Le Professeur J.-A. NICOLAS

Professeur des Universités de Bactériologie
et Virologie, Parasitologie.
Directeur du Laboratoire Départemental
d'Analyses et de Recherches de la Haute-Vienne.

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir
juger ce travail, veuillez trouver ici le
témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur Le Docteur B. BOUTEILLE

Maître de Conférence des Universités,
Praticien Hospitalier.

Votre présence lors de la réalisation
des travaux de laboratoire et vos conseils
nous ont été une aide précieuse.
Pour cela, et pour votre gentillesse,
veuillez trouver ici l'expression de nos
plus sincères remerciements.

REMERCIEMENTS :

A Sylvie BISSER,

Pour son aide et ses conseils.

A Jeannine VERGER,

Qui a assuré la frappe de ce travail,
pour sa patience et sa disponibilité.

Au laboratoire EUTHERAPIE,

Pour son soutien financier.

En particulier, grand merci à Isabelle BETHOUT.

REMERCIEMENTS :

A Monsieur Le Docteur J.L. LAVAUD
A Monsieur M. CHEILLAN
des laboratoires BAILLY-SPEAB

A Monsieur J. RICHARD
des laboratoires CIBA-GEIGY

Aux laboratoires CLIN-MIDY

A Madame A. BARRE
des laboratoires DEBAT

A Madame N. VERNEYRE
A Madame P. TOTCATLIAN
des laboratoires DELALANDE

A Monsieur Le Docteur SUTTET
A Monsieur D. DELATTRE
des laboratoires DUPHAR

A Monsieur Y. JOULIN
A Madame M. LESOURD
de l'Institut de Recherches Internationales SERVIER

A Monsieur le Docteur P. d'ARBIGNY
A Madame M.T. DROIX-LEFAIX
des laboratoires IPSEN

A Madame M. GRANGER
des laboratoires L. LAFON

A Monsieur J.F. TIZON
des laboratoires LAPHAL, département CIPHARM

Aux laboratoires LEDERLE

A Madame A. MEFFRE
des laboratoires PARKE-DAVIS

A Madame C. COURCIER
A Monsieur J. COTTY
des laboratoires ROCHE

A Monsieur L. BOITEL
des laboratoires ROGER BELLON

A Monsieur Le Docteur G. VENAUD
A Monsieur Le Docteur J.P. FRAUD
A Madame C. de CASSAGNAC
des laboratoires SANOFI

A Monsieur Le Docteur B. SCHWENK
A Madame E. BARDET
des laboratoires SOBIO

A Monsieur J. ALEXANDER
des laboratoires SYNTHELABO

A Monsieur Le Docteur AYMARD-DUFOUR
des laboratoires UPSA

A Monsieur D. DOURNAUX
des laboratoires WIETH-FRANCE

P L A N

INTRODUCTION

CHAPITRE I : LA TRYPANOSOMOSE HUMAINE AFRICAINE (THA)

- A - Epidémiologie
 - 1 - Rappel historique
 - 2 - Situation actuelle
- B - Manifestations pathologiques
 - 1 - Physiopathologie
 - 2 - Clinique
 - 3 - Diagnostic biologique
- C - Traitement
 - 1 - Traitement de la phase précoce, lymphatico-sanguine
 - 2 - Traitement de la phase tardive, de polarisation cérébrale

CHAPITRE II : LES TRYPANOSOMES

- A - Classification
- B - Cycle et description
- C - Particularités métaboliques du trypanosome
 - 1 - Le système de défense du trypanosome
 - 2 - La voie glycolytique
 - 3 - Biosynthèse des polyamines et trypanothion
 - 4 - Le métabolisme lipidique

CHAPITRE III : MATERIEL ET METHODE

- A - Justification de la méthode
- B - Choix des molécules
- C - Souche de trypanosome
- D - Composition du milieu de culture
- E - Réalisation des expérimentations

CHAPITRE IV : LES RESULTATS

- A - Anti-dépresseurs
- B - Neuroleptiques
- C - Sédatifs
- D - Anti-ischémiques
- E - Psychostimulants
- F - Anti-épileptiques
- G - Divers

CHAPITRE V : DISCUSSION

- A - Molécules n'ayant pas d'effet sur *T. brucei in vitro*
- B - Molécules ayant un effet trypanostatique
- C - Molécules ayant un effet trypanocide

D - Cas particuliers de la fluvoxamine

- 1 - Résultats, toxicité, structure chimique
- 2 - Hypothèse d'une action de la fluvoxamine par l'intermédiaire du NO
- 3 - Hypothèse d'un rôle direct du groupement oxime de la fluvoxamine. Rapprochements avec la Pentamidine

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

La trypanosomose humaine africaine demeure à l'heure actuelle un problème majeur de santé publique. Sa prédominance dans des régions souvent peu accessibles, l'existence d'un réservoir animal et surtout le manque de moyens rendent son éradication difficile.

Depuis 1950, le traitement n'a guère évolué. Les produits disponibles restent peu satisfaisants ; ceux-ci étant, soit insuffisamment efficaces car ils n'atteignent pas le parasite dans ses localisations cérébrales, soit trop toxiques.

Le trypanocide idéal reste encore à découvrir. Il devra répondre aux critères suivants : efficace quelque soit le stade de la maladie et donc capable de franchir la barrière hémato-méningée, peu toxique, peu coûteux et d'administration facile.

La recherche dans ce domaine peut emprunter deux voies différentes :

- une démarche scientifique logique basée sur une meilleure connaissance des particularités métaboliques du trypanosome, mettant en évidence des cibles spécifiques pour de nouvelles thérapeutiques.

Il s'agit bien entendu de la voie la plus satisfaisante pour l'esprit. Mais cette méthode est extrêmement longue et coûteuse et pour ces raisons, les résultats se font attendre.

- une méthode empirique consistant à tester sur le trypanosome des molécules déjà commercialisées, dont sont connues la toxicité et la capacité à franchir la barrière hémato-méningée. Si une

molécule se révélait efficace, l'élaboration d'un nouveau médicament, à partir de cette molécule ou d'un analogue structural, pourrait bénéficier des études pharmacologiques déjà réalisées.

Cette méthode, simple, nécessite en premier lieu une étude *in vitro* pour détecter une éventuelle efficacité du produit sur le trypanosome. Cette efficacité devra par la suite être confirmée chez l'animal infecté, dont le métabolisme pourrait modifier les résultats. Alors seulement, il sera possible d'envisager une utilisation en thérapeutique humaine.

Dans notre étude, nous nous sommes donc intéressés à la première phase de cette méthode : l'expérimentation *in vitro*.

Nous avons testé, sur des cultures acellulaires de *Trypanosoma brucei brucei*, 35 molécules commercialisées, capables de franchir la barrière hémato-méningée.

CHAPITRE I

LA TRYPANOSOMOSE

HUMAINE AFRICAINE (THA)

A - EPIDEMIOLOGIE

1 - HISTORIQUE

La trypanosomose humaine existe en Afrique depuis probablement plusieurs siècles.

Ses symptômes ont été mentionnés dès le XIV^e siècle par l'historien arabe Ibn Khaldun et des écrits rapportent que le roi du Mali, Mansa Djata, aurait succombé à cette affection en 1374 (34).

La THA a persisté sous forme de foyers endémiques isolés jusqu'au XIX^e siècle. A cette époque, le développement des voies de communications et les déplacements de population causés par la colonisation entraînent de désastreuses flambées épidémiques, notamment sur les rives du lac Victoria à la fin du XIX^e siècle et dans le bassin du Congo au début du XX^e siècle, provoquant la mort de 750 000 personnes (34).

En 1901, Dutton et Forde isolent pour la première fois le trypanosome dans le sang d'un officier anglais résidant en Gambie : *T. gambiense*. Neuf ans plus tard, un autre trypanosome est décrit en Rhodésie par Stephens et Fantham : *T. rhodesiense* (25).

Dans les années 1924-1926, la maladie du sommeil devient dramatique dans plusieurs pays d'Afrique noire, en particulier dans certaines régions du Cameroun où 45 p. 100 des décès lui sont

imputables (25).

De grandes campagnes antisonneilleuses se mettent alors en place, notamment sous l'instigation du médecin français Jamot. Celui-ci développe les premières équipes mobiles de dépistage et de traitement qui permettent de contenir l'affection (25, 35). Grâce au développement de ces actions, la trypanosomose humaine devient dans les années 1960 une affection relativement rare en Afrique.

Malheureusement, dans la période qui suit l'indépendance des états africains, les moyens jusqu'ici consacrés à la lutte contre la trypanosomose sont attribués à d'autres priorités. L'instabilité politique, les problèmes économiques et sociaux, ont entraîné la fuite des populations vers des régions reculées, souvent insalubres. Le contrôle sanitaire est alors devenu beaucoup plus aléatoire. Ces facteurs ont favorisé la recrudescence de la THA qui reste, en cette fin de XX^e siècle, un problème majeur de santé publique.

2 - SITUATION ACTUELLE

a - Répartition géographique

Actuellement, la THA sévit dans 33 pays africains situés entre le 15^{ème} degré de latitude Nord et le 25^{ème} degré de latitude Sud.

La trypanosomose à *T. gambiense* atteint les pays d'Afrique de l'Ouest et Centrale, de l'Atlantique au 14^{ème} degré de longitude

Est, alors que *T. rhodesiense* atteint les pays d'Afrique situés à l'Est de ce méridien, sans atteindre l'Océan Indien.

b - Rôle des vecteurs

La répartition de ces deux formes de trypanosomose est superposable au comportement du vecteur du trypanosome, la glossine ou mouche tsé-tsé. Diptère brachycère de 6 à 13 mm de long, elle est reconnaissable à sa trompe horizontale et à la position de ses ailes au repos, croisées sur le dos comme les lames d'une paire de ciseaux. Mâles et femelles sont hématophages, d'activité diurne (22, 25). La glossine se contamine lors d'un repas sanguin sur un homme ou un animal infecté. Les parasites se multiplient dans son intestin puis les formes infectantes apparaissent dans ses glandes salivaires au bout de 25 jours.

Glossina palpalis est le principal vecteur de *T. gambiense*. Cet insecte aime l'ombre et l'humidité ; les gîtes privilégiés se situent principalement dans les forêts, le long des rivières et près des points d'eau, où les contacts avec la population sont étroits (46). Cette mouche est essentiellement anthropophile. Si l'existence d'un réservoir animal a été prouvée, en particulier chez les animaux domestiques, son rôle ne semble pas prépondérante (22). En revanche, la lente évolution de la trypanosomose à *T. gambiense* fait que le malade reste longtemps une source de contamination pour de nouvelles glossines.

Les deux principaux vecteurs de *T. rhodesiense* sont *G. pallidipes* et surtout *G. morsitans*. Ces glossines vivent dans

les savanes à végétation basse et autour des lacs. Elles sont xérophiles, mais surtout zoophiles, s'attaquant aux bovidés, aux suidés sauvages, en particulier le phacochère, et aux antilopidés. L'homme est surtout infecté lorsqu'il s'aventure dans les biotopes habités par les réservoirs animaux et les glossines vectrices : chasseurs, gardiens de troupeaux (population Masaï au Kenya), pêcheurs, touristes en safari (particulièrement réceptifs) (22).

c - Importance de la maladie

La maladie du sommeil tend à redevenir une grande endémie par sa fréquence et cette recrudescence alarmante pousse l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à la considérer comme une priorité.

Ainsi, l'OMS estime à 50 millions le nombre de personnes exposées au risque de la maladie, réparties dans près de 200 foyers plus ou moins bien délimités (34).

Vingt cinq mille cas de THA sont dénombrés chaque année (21, 34,), mais l'importance de la maladie est probablement sous-estimée en raison de la difficulté du diagnostic, de l'isolement des zones infectées, du manque de moyens d'évaluation et de données épidémiologiques.

En parallèle, d'autres espèces de trypanosomes atteignant l'animal déciment les troupeaux, entraînant une diminution importante des ressources protéiques, déjà réduites, de ces populations (34).

B - MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES

1 - PHYSIOPATHOLOGIE

Dès son inoculation au cours du repas sanguin de la glossine, le trypanosome se multiplie activement et gagne la circulation lymphatique puis générale, ceci par vagues successives.

La principale réaction histologique est caractérisée par la plasmocytose et l'apparition des cellules de MOTT, qui sont des plasmocytes ballonnés d'aspect muriforme, bourrés de vacuoles cytoplasmiques acidophiles.

Il s'en suit une vascularite généralisée, caractérisée par un infiltrat périvasculaire de type lympho-histio-plasmocytaire, atteignant tout l'organisme mais principalement le cerveau.

On note alors une méningo-arachnoïdite diffuse avec une atteinte de l'épendyme et une altération des plexus choroïdes.

Ceci entraîne des effractions de la barrière hémato-méningée, mettant en contact les cellules immuno-compétentes de la circulation sanguine et le tissu cérébral. Il en résulte un processus démyélinisant d'origine auto-immune, s'étendant en foyers à toute la substance blanche axiale et au centre ovale. On note également une atteinte des noyaux gris centraux (19, 20).

Cependant, les troubles du sommeil caractéristiques de la THA ne semblent pas liés à une atteinte anatomique des centres du sommeil, mais plutôt à des perturbations d'origine biologique ou immunitaire (50, 51). D'après Amole et Coll. (1), les troubles psychiatriques qui surviennent lors de la maladie pourraient être en rapport avec une altération des neurotransmetteurs, en particulier du système monoaminergique.

L'infection du système nerveux central semble très précoce, dès les premiers jours de la contamination, probablement par pénétration des trypanosomes au niveau des plexus choroïdes.

Quelques auteurs pensent que le parasite pourrait alors rester quiescent très longtemps sous forme extra-cellulaire dans des localisations intra-cérébrales et peut-être sous une forme intracellulaire, en particulier au niveau des plexus choroïdes et des cellules épendymaires (12).

Cette notion de localisation intra-cérébrale expliquerait la survenue de rechutes de la maladie après traitement par un médicament ne passant pas la barrière hémato-méningée, le cerveau se comportant alors comme un réservoir de parasites (29).

2 - CLINIQUE (20, 25, 37)

La trypanosomose à *T. gambiense* prend souvent une forme chronique évoluant en deux à trois ans, ou plus, vers une issue toujours fatale en l'absence de traitement. La trypanosomose à

T. rhodesiense est volontiers plus aiguë et la mort survient en général en moins d'un an.

En dehors de ces particularités, les manifestations cliniques des deux formes de trypanosomose sont sensiblement les mêmes.

a - Incubation

La piqûre infectante provoque une réaction locale immédiate : le trypanome. Il s'agit d'une lésion furonculoïde, plus ou moins douloureuse mais ne suppurant pas, disparaissant en trois semaines. Cette lésion passe souvent inaperçue en milieu tropical où les agressions sont multiples. Elle est plus fréquemment décrite dans la forme à *T. rhodesiense* et s'accompagne le plus souvent d'adénopathies satellites et d'une sensation de malaise général. L'incubation dure habituellement deux à trois semaines.

b - Phase lymphatico-sanguine

C'est la phase de généralisation caractérisée par la dissémination des trypanosomes à tout l'organisme et par la réponse du système histiomonocytaire.

§ La fièvre est quasi constante. Elle est modérée, 38° à 38°5, mais d'évolution anarchique. Elle ne cède pas aux traitements symptomatiques habituels.

§ Il existe des adénopathies cervicales, surtout postérieures, et sus-claviculaires. Elles sont petites, mobiles, non douloureuses et non inflammatoires.

§ L'hépatosplénomégalie est insconstante et reste modérée.

§ Sur le plan cutané, on peut noter des éruptions fugitives à type de larges plaquards érythémateux, les trypanides. Ces lésions apparaissent principalement sur le tronc et sont difficilement visibles sur peau noire.

§ Le prurit est caractéristique du stade précoce de la maladie. Il n'a de valeur qu'en l'absence d'onchocercose associée.

§ Un oedème des tissus sous-cutanés, prédominant à la face, donne au malade un aspect bouffi caractéristique.

§ Des atteintes cardiaques peuvent survenir, à type de myocardite et de troubles de conduction modérés.

§ Les désordres neurologiques apparaissent précocément au cours de la maladie, témoignant de l'invasion des méninges et du cerveau par les parasites. On note principalement des céphalées d'importance variable, une asthénie, des troubles sensitifs à type de paresthésies des extrémités et d'hyperesthésie profonde caractéristique (signe de Kérandel) (42). Des crampes musculaires et des douleurs osseuses sont également fréquentes.

c - Phase de polarisation cérébrale ou phase méningo-encéphalitique

Cette phase s'installe de façon insidieuse et évolue vers la mort en quelques mois ou quelques années selon l'espèce de trypanosome.

Les adénopathies, l'hépatosplénomégalie et les signes cutanés disparaissent. La fièvre persiste, mais surtout les signes neurologiques deviennent prépondérants, réalisant un tableau de méningo-encéphalite chronique, dus aux lésions péri-vasculaires et démyélinisantes.

On assiste à un ralentissement des fonctions supérieures du sujet. Celui-ci devient apathique, indifférent à son entourage, sa démarche est trainante. Les troubles du sommeil n'apparaissent qu'assez tardivement dans la maladie. Ils sont d'abord marqués par une somnolence diurne contrastant avec une agitation nocturne, puis l'état de sommeil devient permanent et le malade sombre dans le coma.

Des manifestations psychiatriques sont fréquentes. Le caractère du malade se modifie. Celui-ci présente des épisodes d'agitation, des comportements agressifs pouvant aller jusqu'au raptus, des phases d'euphorie ou au contraire de profonde dépression.

Les troubles du tonus sont constants, marqués par l'existence de mouvements anormaux dont la grande variabilité, tant dans leur symptomatologie et leur localisation que dans le temps, est caractéristique de la maladie.

Les réflexes ostéo-tendineux sont généralement vifs et on note une résurgence des réflexes archaïques.

Les troubles de la sensibilité superficielle et profonde apparus précocément persistent à cette phase.

Des perturbations neuro-endocriniennes, témoignant de l'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, apparaissent : troubles de la thermorégulation, de la faim, de la soif, perte de la libido, aménorrhée, stérilité, insuffisance thyroïdienne d'origine haute.

d - Evolution

En l'absence de traitement, le malade évolue vers la "cachexie sommeilleuse terminale" (25) due au processus démyélinisant, auto-entretenu, créant des lésions irréversibles. Les troubles de la conscience se majorent, aboutissant à un état de démence ou au coma. Des crises épileptiques surviennent. L'état général se détériore et le malade meurt de cachexie ou emporté par une infection intercurrente.

La trypanosomose traitée est de meilleur pronostic, ce d'autant plus que le traitement est précoce. A la phase lymphatico-sanguine, on peut espérer une guérison complète. En revanche, à la phase méningo-encéphalitique, les séquelles neuro-psychiques, les rechutes et les accidents iatrogènes sont fréquents.

3 - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

a - Diagnostic direct (8, 25)

Seule la mise en évidence du parasite permet le diagnostic de certitude.

Celle-ci peut être faite, suivant le stade de la maladie, dans :

- la lésion initiale, le trypanome,
- les ganglions lymphatiques,
- le sang,
- le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou mieux, le liquide cisternal.

Cependant, l'examen direct ne permet pas toujours de mettre en évidence le trypanosome, en particulier dans les formes pauci-parasitaires.

Récemment, la mise au point de nouvelles techniques a permis d'augmenter de façon considérable la sensibilité de l'examen direct. Il s'agit de :

- la centrifugation en tube capillaire,
- la séparation sur colonne échangeuse d'anion (technique de Lanham).

Cette technique permet la détection d'un très petit nombre de parasite sur un échantillon de sang, et peut être utilisée sur le

terrain.

- La triple centrifugation, pour la recherche dans le LCR.

b - Diagnostic indirect

§ dans le sang

L'anémie et l'hyperleucocytose ne sont pas spécifiques.

En revanche, la mise en évidence de cellules de MOTT (plasmocytes muriformes) est évocatrice du diagnostic.

Il existe une augmentation importante des gammaglobulines, en particulier des IgM dont le taux sérique est supérieur à 4 fois le taux normal chez plus de 95 p. cent des trypanosomés. Ceci permet, lors d'enquête de dépistage, de mettre en évidence les sujets suspects de trypanosomose.

§ dans le LCR

On y trouve des lymphocytes en grand nombre et parfois des cellules de MOTT.

La protéinorachie est augmentée mais dépasse rarement 1 g/l. La présence anormale d'IgM est caractéristique. Lorsque plus de 10 p. 100 de la protéinorachie est faite d'IgM, le diagnostic de trypanosomose est pratiquement acquis (25).

§ Les méthodes immunologiques spécifiques

Elles permettent de détecter les anticorps anti-trypanosomes dans le sang et le LCR :

- Card Agglutination Test for Trypanosomiasis (CATT)
- Immunofluorescence indirecte.
- Immunoenzymologie par technique ELISA (Enzyme-linked immuno-sorbent assay).

C - TRAITEMENT

Depuis 1950, la thérapeutique de la trypanosomose humaine africaine n'a guère évolué. Les cliniciens sont toujours confrontés à deux types de problèmes : la toxicité des produits d'une part, leur capacité à franchir la barrière hémato-méningée d'autre part.

1 - TRAITEMENT DE LA PHASE PRECOCE, LYMPHATICO-SANGUINE

Celui-ci repose sur deux molécules, la suramine et la pentamidine, relativement peu toxiques, mais qui ne franchissent pas la barrière hémato-méningée.

Or on sait maintenant que le trypanosome pénètre très précocément dans le SNC, bien avant les premières manifestations biologiques ou cliniques d'envahissement cérébral. Il semble donc illusoire d'utiliser ces molécules. Cependant, la pentamidine a permis des guérisons définitives. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que

la pentamidine franchirait tout de même la barrière hémato-méningée, au moins en petite quantité, mais suffisamment pour traiter une infection encore minime (18).

a - La SURAMINE (MORANYL^R)

La suramine est un uréïde complexe utilisé depuis 1920 sur *T. gambiense* et *T. rhodesiense* à la phase précoce de la maladie. Elle est administrée à raison d'une injection de 1 gramme par semaine chez l'adulte, ou 20 mg/kg/injection chez l'enfant, pendant 5 à 10 semaines (25).

Les accidents d'intolérance (fièvre, arthralgies, éruption, neuropathie périphérique) peuvent être évités en testant la tolérance du patient à faible dose.

La néphrotoxicité du produit nécessite la recherche d'une protéinurie avant chaque injection.

Après injection par voie intra-veineuse ou intramusculaire, la suramine est transportée par la sérum albumine. Par endocytose, le complexe est absorbé par le trypanosome. La dégradation du complexe transporteur relargue la suramine dans le cytoplasme.

La suramine intervient au niveau de la glycolyse en inhibant la glycérol-3-phosphate oxydase et la glycérol-3-phosphate-déshydrogénase. L'inhibition de ces enzymes empêche la réoxydation du NADPH et diminue la synthèse d'ATP (13).

b - La PENTAMIDINE (LOMIDINE^R)

Il s'agit d'une diamidine aromatique. La pentamidine a la même efficacité que la suramine, mais semble moins toxique.

Sa posologie est de 3 à 4 mg par kg de poids et par injection, sans dépasser 300 mg, en série de 5 à 10 injections intramusculaires, espacées de 24 à 48 heures (25).

L'injection est douloureuse, elle peut être suivie d'un malaise avec nausées, douleurs abdominales et hypotension artérielle.

La pentamidine est le seul produit pouvant être utilisé en prophylaxie, en raison de sa durée de vie très longue, mais cette notion est de plus en plus remise en cause. Des cas de résistance de certaines souches de trypanosomes ont été rapportés (34).

Au stade tardif de la maladie, l'administration d'une injection unique de pentamidine, assurant la destruction des trypanosomes sanguins, permettrait une meilleure tolérance du traitement ultérieur par mëlarsoprol (12).

Sur le plan métabolique, la pentamidine entrerait en compétition avec les hot-spots des enzymes glycolytiques pour bloquer leur entrée dans le glycosome.

Les groupements amidines de la molécule pourraient être responsables de l'inhibition des sérine-protéinases (16, 53).

Par ailleurs, la pentamidine entraînerait un clivage des mini-cercles de l'ADN du kinétoplaste, aboutissant à la linéarisation de celui-ci.

c - L'ACETURATE DE DIMINAZENE (BERENIL^R)

Médicament trypanocide d'usage vétérinaire, il est employé dans certaines régions africaines dans le traitement de la THA. Il a une action équivalente à celle de la pentamidine et il est plus facile à se procurer bien qu'il ne soit pas commercialisé pour l'usage humain.

2 - TRAITEMENT DE LA PHASE TARDIVE, DE POLARISATION CEREbraLE

a - Le MELARSOPROL (ARSOBAL^R)

Le mélarsoprol, arsenical trivalent, reste, malgré sa toxicité, le seul médicament utilisable couramment au stade tardif de la THA à *T. gambiense* et *T. rhodesiense*.

Selon le protocole de Neujean (40), la dose préconisée varie en fonction des perturbations cytologiques du LCR. La dose totale ne doit pas dépasser 1,620 g avec un maximum de 3,6 mg/kg et de 200 mg par injection intra-veineuse (19). Il est préférable d'adapter les doses et la répartition dans le temps en fonction de l'état du patient.

Les effets secondaires sont fréquents : thrombose veineuse ou nécrose cutanée au point d'injection, fièvre, douleurs diffuses, troubles digestifs, éruptions variées. Mais ceux-ci sont surtout

dominés par la survenue, chez environ 5 p. 100 des patients traités, d'une encéphalopathie, le plus souvent mortelle.

Le mélarsoprol intervient à deux niveaux sur le métabolisme du trypanosome :

- en inhibant la pyruvate kinase et la glycéro-phosphate-déshydrogénase, il gêne le métabolisme énergétique.

- en se combinant avec les groupements thiols du trypanothion, il bloque le système de détoxification (cf. chapitre II)

b - L'alpha-difluoromethylornithine = DFMO = Eflornithine (ORNIDYL^R)

Pour la première fois depuis 40 ans, un nouveau médicament est utilisable dans le traitement de la THA : la DFMO.

La DFMO est active sur la THA à *T. gambiense* même à la phase tardive, en revanche elle est inefficace sur les formes à *T. rhodesiense*.

L'administration se fait par perfusions de 6 H à la dose de 400 mg/kg/jour pendant 2 semaines.

Ce produit est assez bien toléré chez l'homme. Les effets secondaires (diarrhée, altération de la formule sanguine, baisse de l'acuité auditive à très forte dose) sont toujours réversibles à l'arrêt du traitement (5, 12,).

La DFMO est un inhibiteur spécifique, irréversible de l'ornithine-décarboxylase. Cette enzyme intervient dans la synthèse

des polyamines qui ont un rôle dans la différenciation cellulaire et participent à la formation du trypanothion.

Médicament spécifique et peu toxique, la DFMO semble le trypanocide idéal. Cependant, l'enthousiasme qu'il suscite ne doit pas faire oublier ses limites :

- son inefficacité sur *T. rhodesiense*,
- la grande quantité de produit nécessaire (selon le schéma thérapeutique actuel, le traitement complet d'un adulte de 60 kilos nécessite 360 g de DFMO).
- la longueur du traitement, et en particulier son administration par plusieurs perfusions intra-veineuses par jour pendant 2 semaines, rend l'utilisation de la DFMO difficile sur le terrain et pour un grand nombre de malades, dans le contexte actuel de la médecine africaine.

c - Le nifurtimox (LAMPIT^R)

Nitrofurane utilisé dans la maladie de Chagas, il a été employé avec succès pour traiter des cas de THA réfractaires au mëlarsoprol (54).

CHAPITRE II

LES TRYPANOSOMES

A - CLASSIFICATION

Les trypanosomes sont des protozoaires flagellés parasites appartenant à l'ordre des **Kinetoplastida**. Cet ordre est caractérisé par la présence d'un kinétoplaste : organe situé dans la mitochondrie, contenant un fragment d'ADN.

Le trypanosome fait plus précisément partie du sous-ordre **Trypanosomatina** et de la famille **Trypanosomatidae**. Les éléments de cette famille possèdent un seul flagelle, soit libre, soit délimitant une membrane ondulante ; le kinétoplaste est relativement petit et compact.

Cette famille est subdivisée en neuf genres, parmi lesquels deux sont pathogènes pour l'homme : *Leishmania* et *Trypanosoma*.

Le genre *Trypanosoma* peut lui-même être divisé en deux sections :

§ **Stercoraria** : le développement chez le vecteur se fait à la partie postérieure de l'appareil digestif. La contamination de l'hôte vertébré se fait par l'intermédiaire des fèces émises lors du repas sanguin du vecteur arthropode. C'est à ce groupe qu'appartient *T. cruzi*, agent de la trypanosomose américaine ou maladie de Chagas.

§ **Salivaria** : le développement chez le vecteur a lieu à la partie antérieure du tube digestif ou dans les glandes

salivaires. La transmission se fait par inoculation lors de la piqûre de l'insecte vecteur.

La section Salivaria comprend 4 sous-genres. Tous contiennent des espèces d'importance économique car touchant le bétail, mais seul le sous-genre *Trypanozoon* inclut des parasites pathogènes pour l'homme (cf. tableau p. 41). C'est dans le groupe *brucei* que sont classés les trypanosomes responsables de la trypanosomose humaine africaine : *T. (Trypanozoon) brucei gambiense* et *T. (T.) b. rhodesiense*, appelés plus communément *T. gambiense* et *T. rhodesiense*.

CRITERES D'IDENTIFICATION

Les trypanosomes du groupe *brucei* sont morphologiquement identiques. Ils ont été séparés en 3 sous espèces en fonction de leur rôle pathogène chez l'homme et du rôle lytique d'une fraction HDL du sérum humain. C'est sur cette caractéristique que repose le BIIT (Blood incubation investivity test). Cependant, ce test n'est pas toujours fiable car dans certaines conditions, *T. brucei*, espèce non infectieuse pour l'homme, peut devenir séro-résistant. Seuls des critères biochimiques permettent de distinguer avec certitude les sous-espèces de *T. brucei*, *brucei*, *gambiense* et *rhodesiense*, mais ceci nécessite des techniques beaucoup plus lourdes (étude de l'ADN et des isoenzymes).

TRYPANOSOMES D'IMPORTANCE MEDICALE
ET VETERINAIRE EN AFRIQUE (22)

| GENRE (SOUS-GENRE) | ESPECE | HOTE | MALADIE |
|--|---------------------------|--|---|
| <i>Trypanosoma</i> (<i>Duttonella</i>) | <i>vivax</i> | antilopes, ruminants équidés, chiens | Souma |
| | <i>uniforme</i> | antilopes, ruminants | (pathogène) |
| <i>Trypanosoma</i> (<i>Nannomonas</i>) | <i>congolense</i> | antilopes, ruminants équidés, porcs, chiens | (pathogène) |
| | <i>simiae</i> | porcs, camélidés, phacochères | (pathogène) |
| <i>Trypanosoma</i> (<i>Trypanozoon</i>) | <i>brucei brucei</i> | antilopes, mammifères domestiques | Nagana |
| | <i>brucei rhodesiense</i> | antilopes, homme | Maladie du sommeil (forme aiguë) |
| | <i>brucei gambiense</i> | homme, porcs | Maladie du sommeil (forme chronique) |
| | <i>evansi</i> | bovidés, équidés, camélidés, chiens, etc. | Surra |
| | <i>equiperdum*</i> | équidés | Dourine |
| <i>Trypanosoma</i> (<i>Pycnomonas</i>) | <i>suis</i> | porcs domestiques et sauvages | (pathogène) |

* Transmission non vectorielle lors du coït

B - CYCLE ET DESCRIPTION

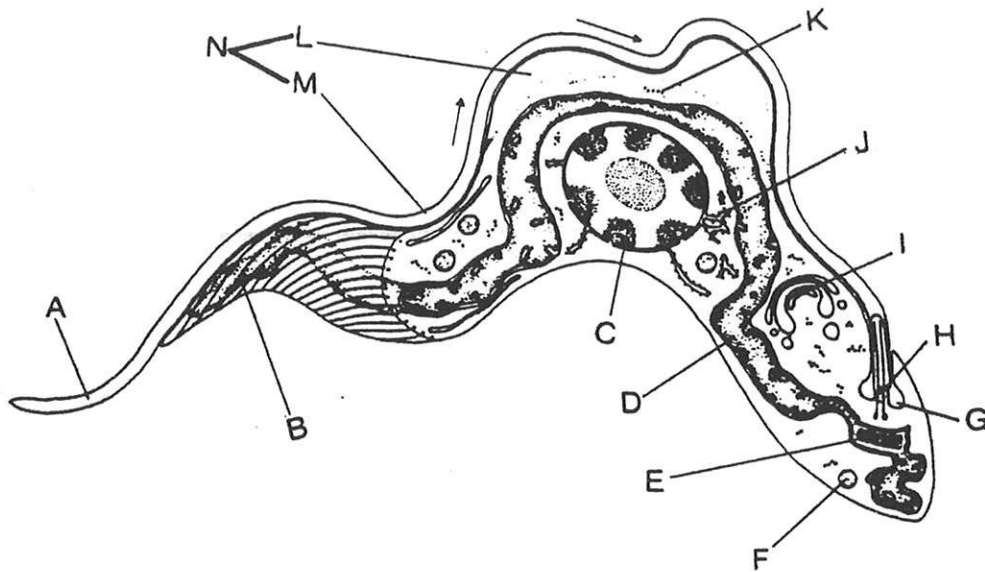
Le cycle de *T. gambiense* et de *T. rhodesiense* est hétéroxène, c'est-à-dire qu'il fait intervenir un hôte invertébré, la glossine, et un vertébré mammifère, homme ou animal.

Tous les genres de la famille Trypanosomatidae, dont *Trypanosoma*, alternent entre des phases prolifératives de division binaire, installant le parasite dans un nouvel environnement, et des périodes non prolifératives de transition, dites métacycliques, associées à des modifications biologiques majeures (passages du vecteur arthropode à l'hôte vertébré et de l'hôte vertébré au vecteur arthropode).

La forme trypomastigote de *T. gambiense* et *T. rhodesiense* est produite dans le sang et les espaces tissulaires après inoculation à l'homme par la glossine. Il s'agit d'une forme mobile, allongée, dont le kinétoplaste est situé en arrière du noyau. Le flagelle émerge latéralement et court le long du corps cellulaire formant ainsi une membrane ondulante. A la partie antérieure, le flagelle est libre.

L'ultrastructure de *T. brucei* dans sa forme trypomastigote est représentée par le schéma p. 43 .

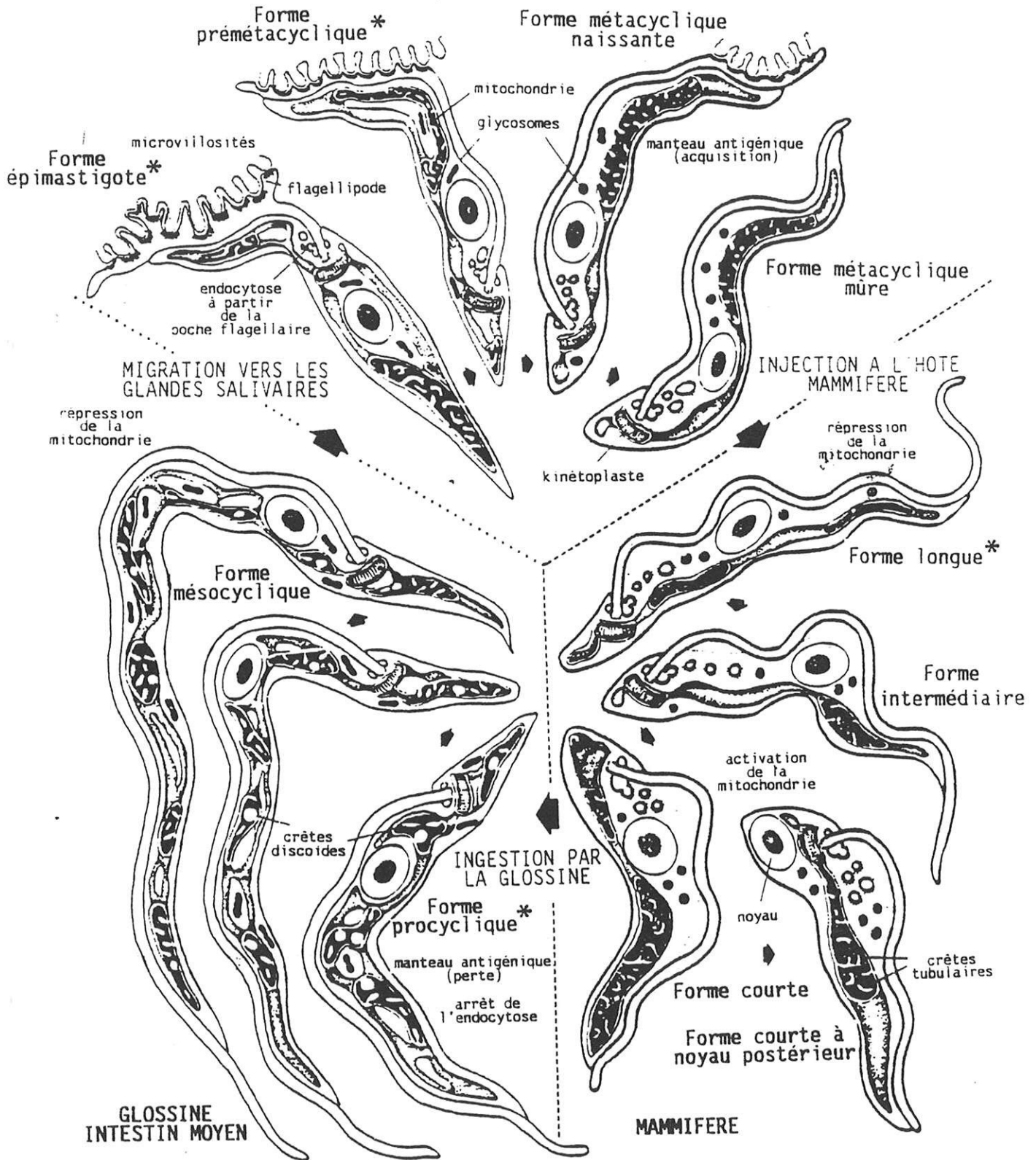
SCHEMA DE L'ULTRASTRUCTURE DE T. BRUCEI (22)



- A - Flagelle libre
- B - Microtubules de la membrane
- C - Noyau
- D - Mitochondrie
- E - Kinétoplaste
- F - Granule cytoplasmique
- G - Réservoir
- H - Corps basal du flagelle
- I - Appareil de Golgi
- J - Réticulum endoplasmique
- K - Ribosomes
- L - Repli de membrane
- M - Flagelle attachée
- N - Membrane ondulante

Taille réelle : 10 - 30 um.

GLOSSINE GLANDES SALIVAIRES



Représentation schématique du cycle de développement de *Trypanosoma brucei* chez le mammifère et la glossine, d'après VICKERMAN (37)
(une division se produit aux stades marqués d'une étoile)

Lorsque la glossine prend son repas sanguin sur un sujet infecté, une partie des trypomastigotes ingérés, les formes courtes métacycliques, se multiplient dans l'intestin moyen de l'insecte sous forme épimastigote, caractérisée par un kinétoplaste péri-nucléaire et une courte membrane ondulante.

Ces formes remontent ensuite le tractus digestif et se localisent dans les glandes salivaires de la glossine, où elles se transforment en trypomastigotes appelés trypanosomes métacycliques. Ceux-ci sont les éléments infectants pour les mammifères ; ils sont formés 18 à 20 jours après l'ingestion de sang contaminé par la glossine (jusqu'à 30 jours pour *T. rhodesiense*).

Le cycle parasitaire est présenté de façon plus détaillée par le schéma p. 44.

C- PARTICULARITES METABOLIQUES DU TRYPANOSOME

Le trypanosome ne cesse de surprendre par ses capacités d'adaptation à son environnement. Ses particularités génétiques lui permettent de déjouer les défenses immunitaires de l'hôte. Ses particularités métaboliques lui confèrent une grande mobilité et la possibilité de division rapide.

La meilleure connaissance de ces particularités, qui font la spécificité du trypanosome, permettent de mieux comprendre les mécanismes d'action des thérapeutiques existantes et d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques.

1 - LE SYSTEME DE DEFENSE DU TRYPANOSOME

a - Variation antigénique (8, 12)

Les trypanosomes africains sont revêtus d'un épais manteau formé d'environ dix millions de copies d'une même glycoprotéine.

Cette molécule est appelée glycoprotéine variable de surface (GVS) car un même parasite peut exprimer un répertoire de 1000 GVS distinctes selon un ordre mal précisé afin d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte.

Lorsque les trypanosomes envahissent le courant sanguin, il se produit immédiatement une première vague d'anticorps dirigés contre le type de GVS porté par le parasite. Ceci permet leur élimination en grand nombre, mais il apparaît rapidement de nouveaux trypanosomes, revêtus d'un autre type de GVS, échappant ainsi pour un temps aux défenses immunitaires. Les trypanosomes se multiplient rapidement et, en gardant toujours une étape d'avance sur la réaction de leurs hôtes, ils envahissent tout l'organisme.

Ce phénomène de variation antigénique empêche la plupart des hôtes d'acquérir une véritable capacité de défense immunitaire, et de la même façon, rend la conception d'un vaccin extrêmement difficile.

b - Les glycoprotéines variables de surface

Les gènes des GVS sont situés à l'extrémité des chromosomes (sites télomériques). Le changement du manteau antigénique du parasite s'opère, au niveau chromosomique, de deux manières : par des réarrangements de l'ADN dans le site d'expression télomérique du gène de GVS, ou par une activation alternative, sans réarrangements d'ADN, de différents sites d'expression (44).

La traduction de l'ARN-m au niveau des ribosomes aboutit à une chaîne polypeptidique. Lors du passage dans le réticulum endoplasmique, l'extrémité N-terminale est glycosylée grâce à l'action de glycosyl-transférases. Dans l'appareil de Golgi, le résidu hydrophobe C-terminal est clivé et remplacé par un phosphatidylinositol dont les deux acides gras sont le plus souvent des acides myristiques.

La molécule est ensuite transportée à la surface membranaire du trypanosome et incorporée dans le manteau au niveau de la poche flagellaire. Les deux acides gras assurent l'ancrage de la GVS dans la bicouche lipidique.

Ce système d'ancrage permet au parasite de se débarrasser de son manteau sans modifier l'intégrité de sa membrane, grâce à l'intervention d'une phospholipase de type C "phosphatidylinositol - spécifique". Celle-ci clive la GVS au niveau du diacyl-glycérol et libère une glycoprotéine soluble.

Le remplacement d'une GVS par une autre, antigéniquement différente, semble être un phénomène progressif et constant de recyclage de la surface.

2 - LA VOIE GLYCOLYTIQUE

La glycolyse représente la seule voie productrice d'énergie de la forme trypomastigote du trypanosome. La grande quantité d'énergie requise pour des divisions cellulaires rapides nécessite à la fois une grande quantité de glucose et un organe particulier, le **glycosome**, spécifique des Trypanosomatidae, regroupant les enzymes nécessaires à la glycolyse.

En effet, alors que dans les cellules eucaryotes, les réactions de glycolyse ont lieu dans le cytosol, la concentration des enzymes dans un même organe fournit au trypanosome un rendement énergétique très amélioré.

Pour pénétrer dans le glycosome, les enzymes doivent être porteuses d'un signe de reconnaissance spécifique, le "hot-spot" (57). Celui-ci pourrait être la cible de thérapeutiques déjà existantes (suramine, diamidines) (12).

La glycolyse se déroule en aérobiose comme en anaérobiose. Les dernières étapes ont lieu dans le cytosol et aboutissent à la formation de pyruvate et de glycérol.

3 - BIOSYNTHESE DES POLYAMINES ET TRYPANOTHION (8, 11)

Les trois principales polyamines, la putrescine, la spermine et la spermidine, constituent un ensemble de bases azotées aliphatiques trouvé dans les organismes vivants. Elles interviennent au cours de la croissance et de la différenciation cellulaire.

Chez les Trypanosomatidae, seule la synthèse de putrescine et de spermidine est possible.

Comme chez les eucaryotes, la synthèse a lieu à partir de l'ornithine et de la méthionine.

L'ornithine, en présence d'ornithine-décarboxylase (ODC), donne naissance à la putrescine. La S-adénosyl-méthionine-décarboxylase apporte à la putrescine un radical aminopropyle pour former la spermidine sous l'action de la spermidine-synthétase.

L'enzyme-clé de cette réaction est l'ODC, sur laquelle de nombreux inhibiteurs ont été essayés. L'alpha-difluorométhylornithine (DFMO) semble le plus intéressant puisqu'il agit comme un faux-substrat et bloque de façon irréversible l'action de l'enzyme.

ROLE DES POLYAMINES

§ Elles interviennent dans la différenciation cellulaire. En effet, en l'absence de polyamines (par action de la DFMO), les formes sanguines du trypanosome, longues, très mobiles, capables de

multiplication, se transforment en formes courtes à mouvements ralentis, ne se multipliant pas (2).

§ Elles participent à la formation d'une molécule spécifique des Kinetoplastida, ayant un rôle majeur dans le métabolisme cellulaire, le Trypanothion (Fairlamb et coll.).

LE TRYPANOTHION

Les formes sanguines du groupe *brucei* sont pratiquement dépourvues de catalase, glutathion-peroxydase et glutathion-réductase (34), enzymes qui, dans les cellules de mammifères, permettent la diminution du taux de radicaux libres oxygénés. Ces radicaux sont extrêmement toxiques pour la cellule et peuvent entraîner des cassures au niveau des acides nucléiques ou des protéines enzymatiques (12, 43).

Chez le trypanosome, la destruction des radicaux libres dépend d'une molécule récemment mise en évidence par FAIRLAMB et coll. (24), appelée trypanothion.

Le trypanothion est constitué par l'union de deux molécules de spermidine et de deux molécules de glutathion. Grâce aux deux groupements thiols des cystéines, cette molécule peut exister sous forme réduite, le dihydrotrypanothion ($T_{(SH_2)}$) ou oxydée, le trypanothion disulfure (TS₂).

Lors de la réduction des radicaux libres oxygénés, le trypanothion est oxydé. Le retour du trypanothion à l'état réduit a lieu sous l'action de la trypanothion-réductase, en présence de NADPH (12, 23, 38).

Les dérivés arsénicaux, en se combinant avec les thiols, pourraient venir bloquer ce système qui, par ailleurs, semble fragile et vite saturable. L'efficacité de ce système dépend du pool disponible de trypanothion et de la vitesse à laquelle celui-ci peut être formé à partir de la synthèse des polyamines (31).

Phénomène-clé dans le métabolisme du trypanosome, puisque c'est le seul système permettant le contrôle des radicaux libres, il semble pouvoir servir de cible à différentes thérapeutiques.

4 - LE METABOLISME LIPIDIQUE

La grande mobilité du trypanosome fait envisager une structure lipidique responsable de la modulation de la fluidité des membranes cytoplasmiques.

L'analyse des acides gras montre que ceux-ci sont composés pour la moitié d'acides gras poly-insaturés, ce qui doit être en rapport avec la fluidité membranaire (10).

Le métabolisme lipidique du trypanosome est encore imparfaitement connu.

Le trypanosome ne synthétise pas les acides gras mais les prélève chez l'hôte pour les utiliser dans son métabolisme, par exemple pour la synthèse des phospholipides ou pour l'ancrage des GVS dans la membrane par l'acide myristique. Les progrès dans la connaissance de ce métabolisme permettent d'envisager plusieurs voies thérapeutiques. Les propriétés de la membrane pourraient être modifiées, soit par des changements de composition chimique, soit par des phénomènes physiques externes (9). Des liposomes pourraient être utilisés pour faire pénétrer certains médicaments à travers la bi-couche lipidique membranaire du parasite.

YOSHIHARA et coll. ont montré que des liposomes seuls (ne contenant pas de médicament), en s'incluant dans la bi-couche lipidique, pouvaient entraîner des modifications physiques susceptibles de lyser *T. cruzi* (58, 59).

CHAPITRE III

MATERIEL ET METHODE

A - JUSTIFICATION DE LA METHODE

Comme nous l'avons vu, l'arsenal thérapeutique face à la trypanosomose humaine africaine est limité, reposant soit sur des molécules peu toxiques mais inefficaces au stade d'envahissement cérébral, soit sur des molécules franchissant la barrière hémato-méningée mais très toxiques. De plus, nous savons que le trypanosome pénètre très précocément dans le système nerveux central, dans les jours qui suivent son inoculation. Le trypanocide idéal devra donc être peu toxique et capable de traverser la barrière hémato-méningée.

Par ailleurs, la recherche puis l'élaboration d'un nouveau produit, de la conception jusqu'à la mise sur le marché, demandent d'énormes moyens financiers. Malheureusement, la THA ne sévit que dans des pays économiquement défavorisés, représentant des marchés peu porteurs pour les laboratoires pharmaceutiques. La découverte de propriétés trypanocides chez un produit déjà commercialisé fournirait un traitement peu coûteux, accessible à tous.

La mise au point par Baltz et coll. (3) d'un système de culture acellulaire pour les trypanosomes du groupe *brucei* permet de tester de façon simple l'effet de nombreux produits, seuls ou en association, sur le comportement du parasite (7). Ceci permet également d'étudier la résistance de certaines souches à l'égard des médicaments trypanocides. Il s'agit d'une méthode rapide, facilement reproductible et nécessitant peu de moyens (46).

C'est la méthode que nous avons employée dans cette étude.

Bien évidemment, il ne s'agit que de tests *in vitro*, dont les résultats demandent à être confirmés ou infirmés *in vivo*. En effet, certains trypanocides actifs en clinique se sont avérés sans effet *in vitro* (13).

B - CHOIX DES MOLECULES

Nous avons donc réalisé un screening (criblage) de molécules, sans présumer de leur mode d'action au niveau du métabolisme parasitaire.

Les molécules ont été sélectionnées à partir du dictionnaire VIDAL sur leur capacité à franchir la barrière hémato-méningée, soit clairement énoncée dans les monographies, soit supposée devant l'existence d'effets centraux. Nous n'avons pas retenu les molécules antibiotiques et antiparasitaires, déjà testées sur le trypanosome.

Les molécules testées sont celles pour lesquelles nous avons reçu une réponse favorable, et rapide, de la part des laboratoires pharmaceutiques à la demande du principe actif, ou celles existant sous forme injectable.

Nous nous sommes limités aux 35 molécules suivantes, appartenant à des classes thérapeutiques très diverses :

- ANTI-DEPRESSEURS :

- . Toloxatone (HUMORYL^R)
- . Amoxapine (DEFANYL^R)
- . Trazodone (PRAGMAREL^R)
- . Fluvoxamine (FLOXYFRAL^R)

- NEUROLEPTIQUES :

- . Tiapride (TIAPRIDAL^R)
- . Loxapine (LOXAPAC^R)

- HYPNOTIQUES - SEDATIFS - ANXIOLYTIQUES :

- . Zolpidem (STILNOX^R)
- . Clométiazole (HEMINEURINE^R)
- . Diazépam (VALIUM^R)
- . Méprobamate (EQUANIL^R)
- . Etifoxine (STRESAM^R)
- . Captodiamine (COVATINE^R)

- ANTI-ISCHEMIQUES :

- . Trimétazidine (VASTAREL^R)
- . Extrait de *Ginkgo Biloba* (TANAKAN^R)
- . Nicergoline (SERMION^R)
- . Vinburnine (CERVOXAN^R).

- PSYCHOSTIMULANTS :
 - . Adrafinil (OLMIFON^R)
 - . Piracétam (GABACET^R)
 - . Méclofénoxate (LUCIDRIL MILLE^R)
 - . Minaprine (CANTOR^R)
 - . Sulbutiamine (ARCALION^R)

- ANTI-EPILEPTIQUES :
 - . Phénytoïne (DI-HYDAN^R)
 - . Acide valproïque (DEPAKINE^R)
 - . Carbamazépine (TEGRETOL^R)
 - . Ethosuccimide (ZARONTIN^R)

- ANTI-MIGRAINEUX :
 - . Indoramine (VIDORA^R)

- ANTI-PARKINSONNIEN :
 - . Levodopa (MODOPAR^R)

- ANTI-HYPERTENSEUR :
 - . Tolonidine (EUCTAN^R)

- ANTI-NEOPLASIQUE :
 - . Lomustine (BELUSTINE^R)

- CALCITONINE :
 - . Calcitonine de saumon (CALSYN^R)

- COENZYME DE LA VITAMINE B₁₂ :
 - . Dibenzozide (DIBENCOZAN^R)

- ANTI-FIBRINOLYTIQUE :
 - . Acide tranexamique (EXACYL^R)

- ANTI-INFLAMMATOIRE NON STERODIEN :
 - . Indométacine (INDOCID^R)

- ANTI-TUSSIF :
 - . Clobutinol (SILOMAT^R)

- ANTI-HISTAMINIQUE :
 - . Bromphéniramine (DIMEGAN^R)

Ces molécules seront présentées de façon plus détaillée au chapitre des résultats.

C - SOUCHE DE TRYPANOSOME

Nous avons utilisé la souche *T. brucei brucei* ANTAT 1-9, maintenue en culture au laboratoire de Parasitologie du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges selon la technique décrite par Baltz et coll. (3).

Remerciements à Monsieur Le Professeur WERY de l'Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold d'Anvers (Belgique) qui a confié cette souche au laboratoire de Parasitologie du C.H.U. de Limoges.

D - COMPOSITION DU MILIEU DE CULTURE

| | |
|---|-----------|
| - Minimum Essential Medium avec sels de EARLE (MEM, Lab. FLOW) | 9,60 g |
| - L-glutamine (Lab. FLOW) | 300 mg |
| - Acides aminés non essentiels x 100 (Lab. Flow) | 10 ml |
| - HEPES poudre (Lab. FLOW) | 5,95 g |
| - Glucose | 1 g |
| - NAHCO_3 | 2,20 g |
| - Pyruvate Na (2mM) | 220,10 mg |
| - Hypoxanthine (0,1 mM) | 13,61 mg |
| - Thymidine (0,016 mM) | 3,90 mg |

- H₂O ppi qsp 1100 ml

Ajuster le pH à 7,3 avec NaOH 5 N

Au moment de l'utilisation, on ajoute :

| | |
|---------------------|--------------|
| - Penicilline G | 150 UI/ml |
| - 2-mercaptoéthanol | 0,2 mM |
| - Sérum stérile | 10 % ou 20 % |

Au début des expérimentations, nous avons utilisé 10 % de sérum de lapin, obtenu par ponction intracardiaque au laboratoire. Mais ceci nécessitait un grand nombre d'animaux et des ponctions répétées. Par la suite, nous avons donc utilisé du sérum de cheval, à la dose de 20 % (Horse sérum n° 034-06050H, laboratoire GIBCO).

Pour chaque molécule, nous préciserons le sérum employé. Cette modification ne semble pas avoir eu d'indidence sur les cultures parasitaires.

E - REALISATION DES EXPERIMENTATIONS

Elles ont été réalisées sur plaque de culture à 24 puits (MULTIWELL^R FALCON).

Chaque puits reçoit un ml de milieu et 10⁵ trypanosomes.

Le produit à tester est dissout dans le solvant adéquat : eau pour préparation injectable (eau ppi), sérum physiologique, diméthylsulfoxyde (DMSO).

Pour chaque produit, nous avons réalisé au moins 3 dilutions. Chacune est apportée à la culture sous un volume de 10 μ l, de façon à obtenir des concentrations finales adaptées en fonction des concentrations plasmatiques du produit :

- une solution équivalente aux concentrations plasmatiques connues du produit, ou de l'ordre du μ g/ml lorsque celles-ci ne sont pas connues (SOL 2),
- une solution 100 fois plus forte (SOL 1),
- une solution 100 fois plus faibles (SOL 3).

Huit puits sont utilisés pour chaque concentration.

Par ailleurs, 8 puits ne reçoivent que le solvant afin de vérifier son innocuité sur la culture. Enfin, 8 puits ne contiennent que le milieu et les trypanosomes, et servent de témoin.

Les plaques de culture sont mises à l'étude (37°C, 5% CO₂) pendant 48 heures.

Les lectures sont effectuées à 12 H, 24 H, 36 H et 48 H pour chaque concentration, le solvant et le témoin, à partir de la moyenne de 2 puits. Les trypanosomes sont comptés à l'aide d'une cellule de MALASSEZ.

Ces données permettent d'établir des courbes de croissance parasitaire, ou d'inhibition, en fonction du témoin.

Pour certains produits, il nous a semblé intéressant de réaliser des solutions intermédiaires. Nous avons donc à nouveau testé ces produits en réalisant 5 solutions :

- SOL 1 : 100 fois plus forte que la concentration plasmatique,
- SOL 2 : 10 fois plus forte que la concentration plasmatique,
- SOL 3 : équivalent à la concentration plasmatique,
- SOL 4 : 10 fois plus faible que la concentration plasmatique,
- SOL 5 : 100 fois plus faible que la concentration plasmatique.

CHAPITRE IV

RESULTATS

Les résultats sont présentés, pour chaque molécule et chaque dilution, sous forme de courbes de croissance parasitaire en fonction du temps, selon une échelle logarithmique.

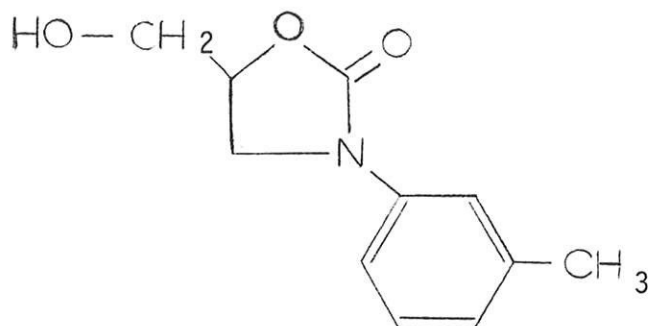
Les molécules sont classées par familles thérapeutiques et au sein d'une même famille, par ordre croissant d'activité.

Les données pharmacologiques sont issues des références suivantes : 17, 26, 27, 39, 49, 55 et des renseignements fournis par les laboratoires pharmaceutiques.

A - ANTI-DEPRESSEURS

DCI : TOLOXATONE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : HUMORYL^R

LABORATOIRE : DELALANDE Lot J00634

ZONE THERAPEUTIQUE : 1-2 ug/ml

PROPRIETES :

Anti-dépresseur IMAO sélectif.

Son mécanisme d'action consiste, par inhibition de l'activité de la monoamine oxydase de type A, essentiellement en un blocage du catabolisme de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine.

SOLVANT UTILISE : DMSO

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : Lapin 10 %

TOLOXATONE

NB DE TRYPANO
PAR ML

10000000

1000000

100000

0

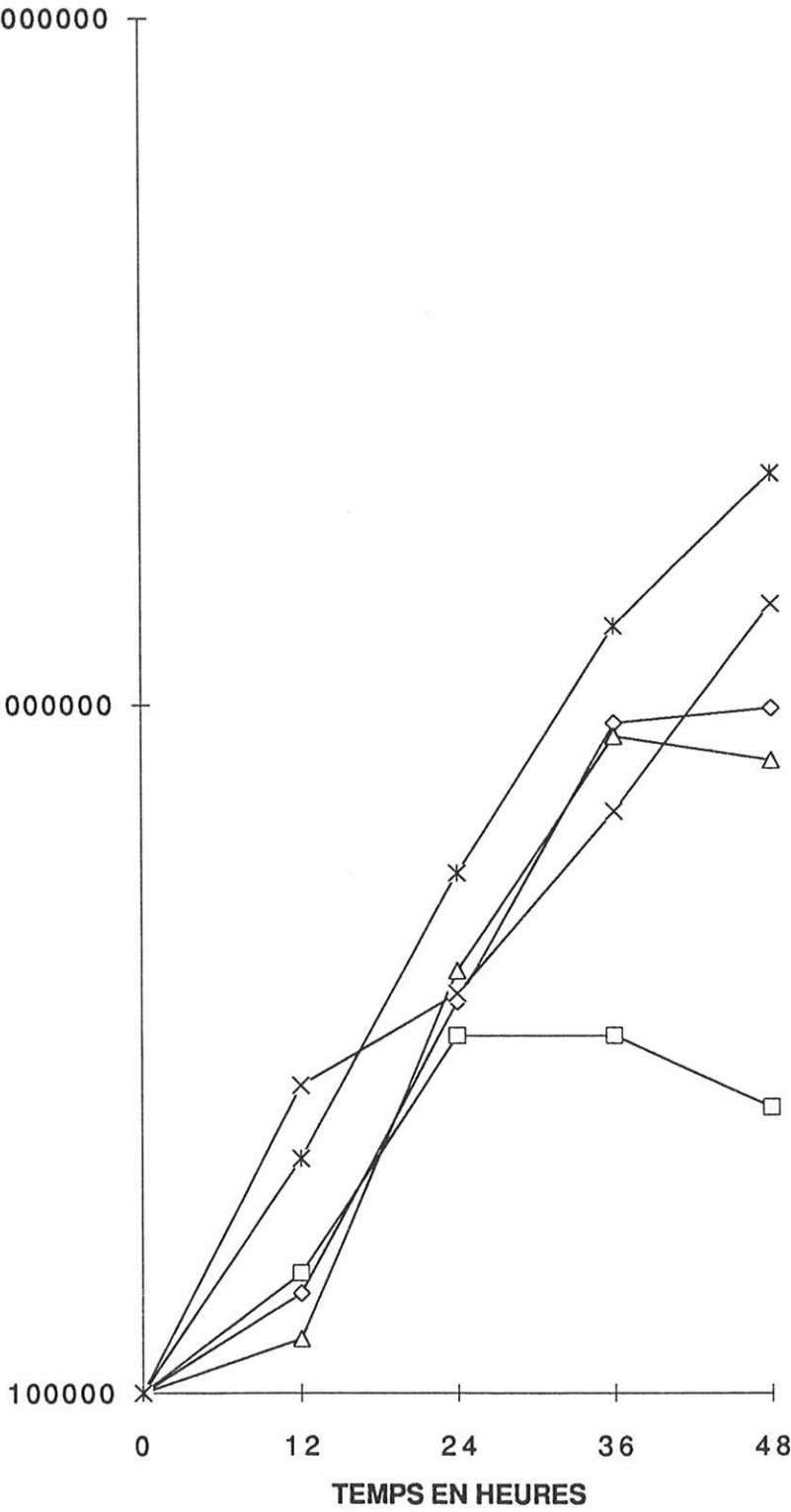
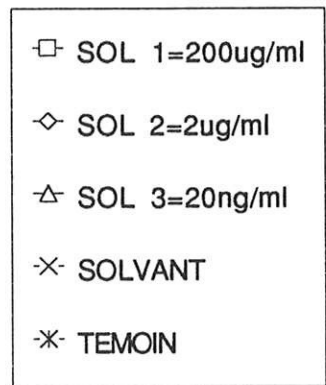
12

24

36

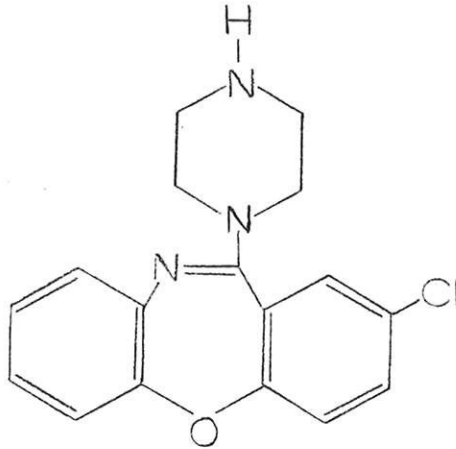
48

TEMPS EN HEURES



DCI : AMOXAPINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : DEFANYL^R

LABORATOIRE : LEDERLE Lot 173

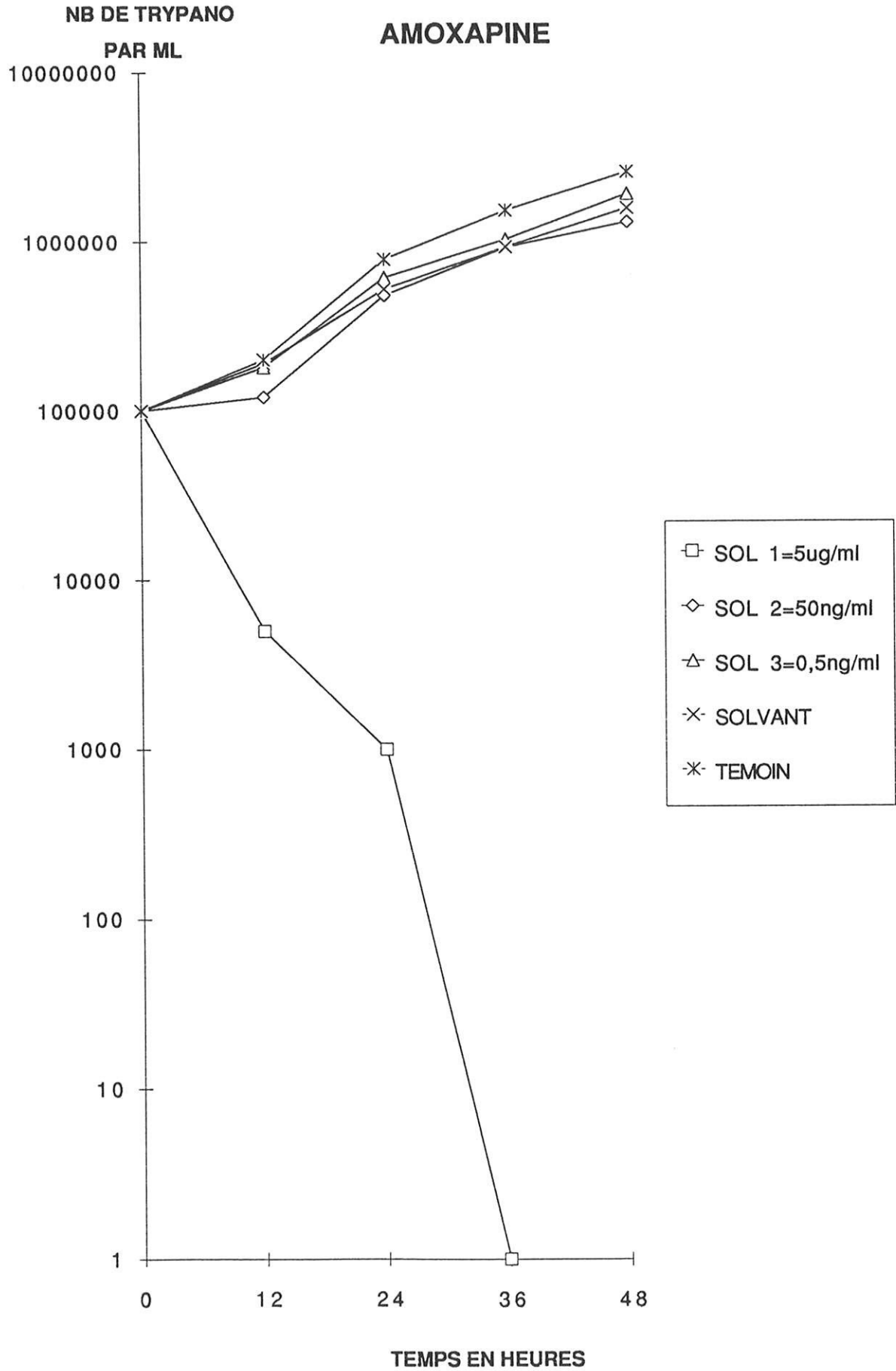
ZONE THERAPEUTIQUE : 10 - 90 ng/ml

PROPRIETES :

Antidépresseur tricyclique, anticholinergique central et périphérique, appartenant aux dibenzo-oxazépines.

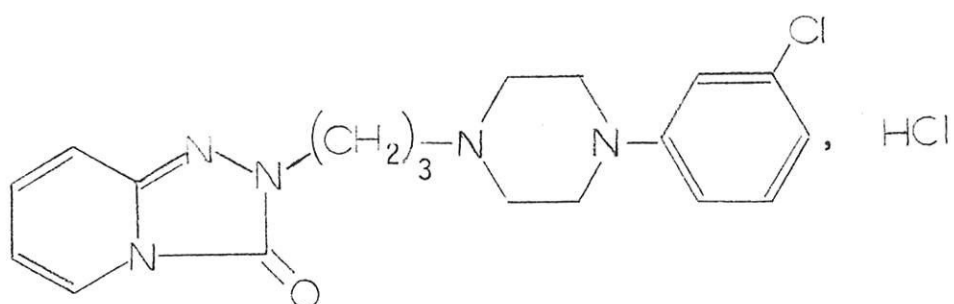
SOLVANT UTILISE : DMSO

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : Lapin 10 %



DCI : TRAZODONE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : PRAGMAREL^R

LABORATOIRE : UPSA Lot 8056

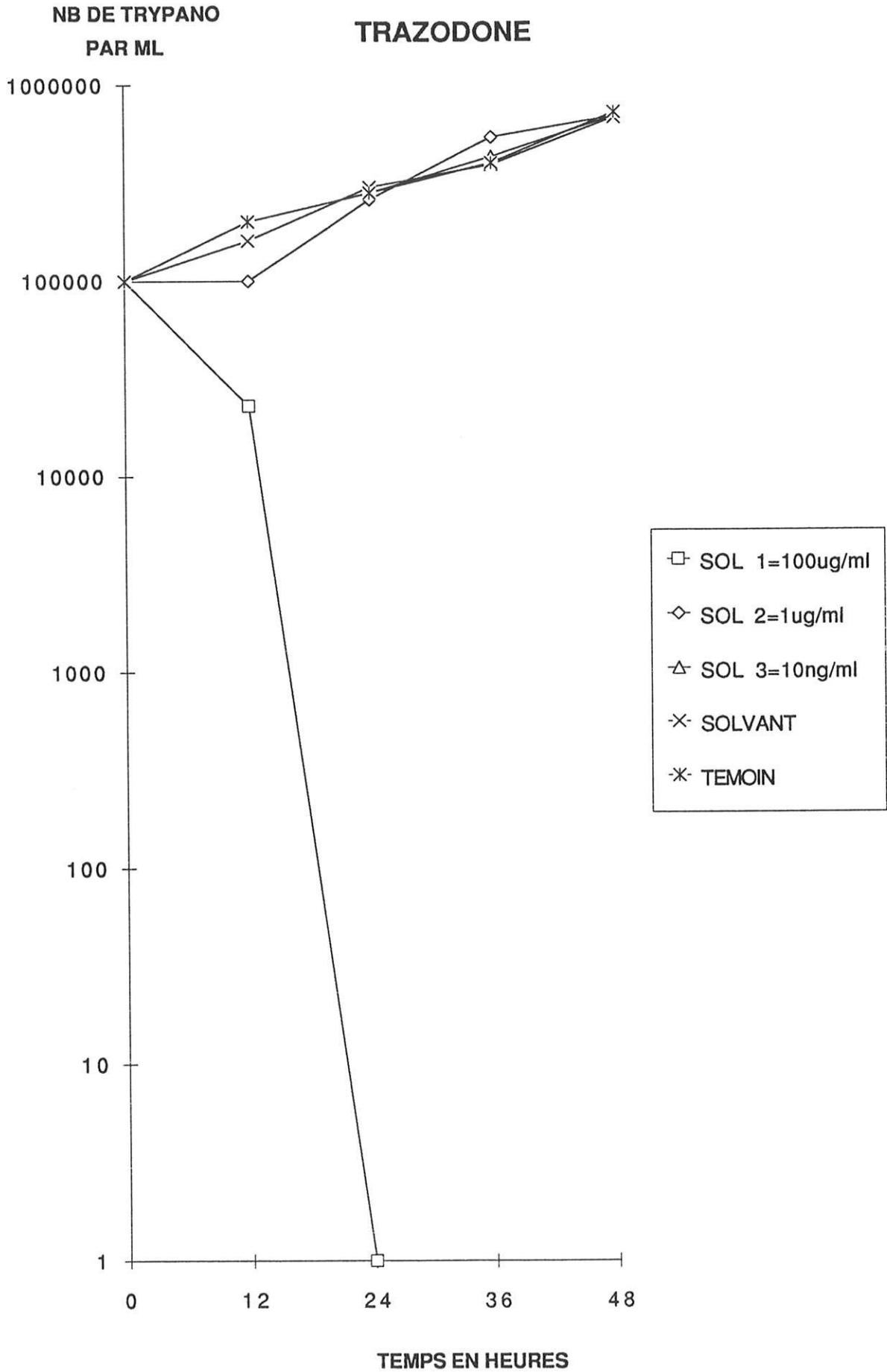
ZONE THERAPEUTIQUE : environ 1 ug/ml

PROPRIETES :

Antidépresseur non tricyclique dérivé de la triazolopyridine, sérotoninergique (inhibe la recapture du 5-HT au niveau pré-synaptique), antagoniste des effets de la noradrénaline au niveau de ses récepteurs α_1 , sans effet anticholinergique.

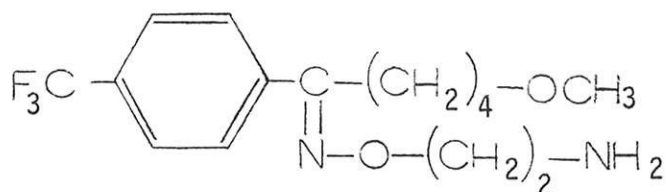
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %



DCI : FLUVOXAMINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : FLOXYFRAL^R

LABORATOIRE : DUPHAR Lot n° 061205 - FOA 091056

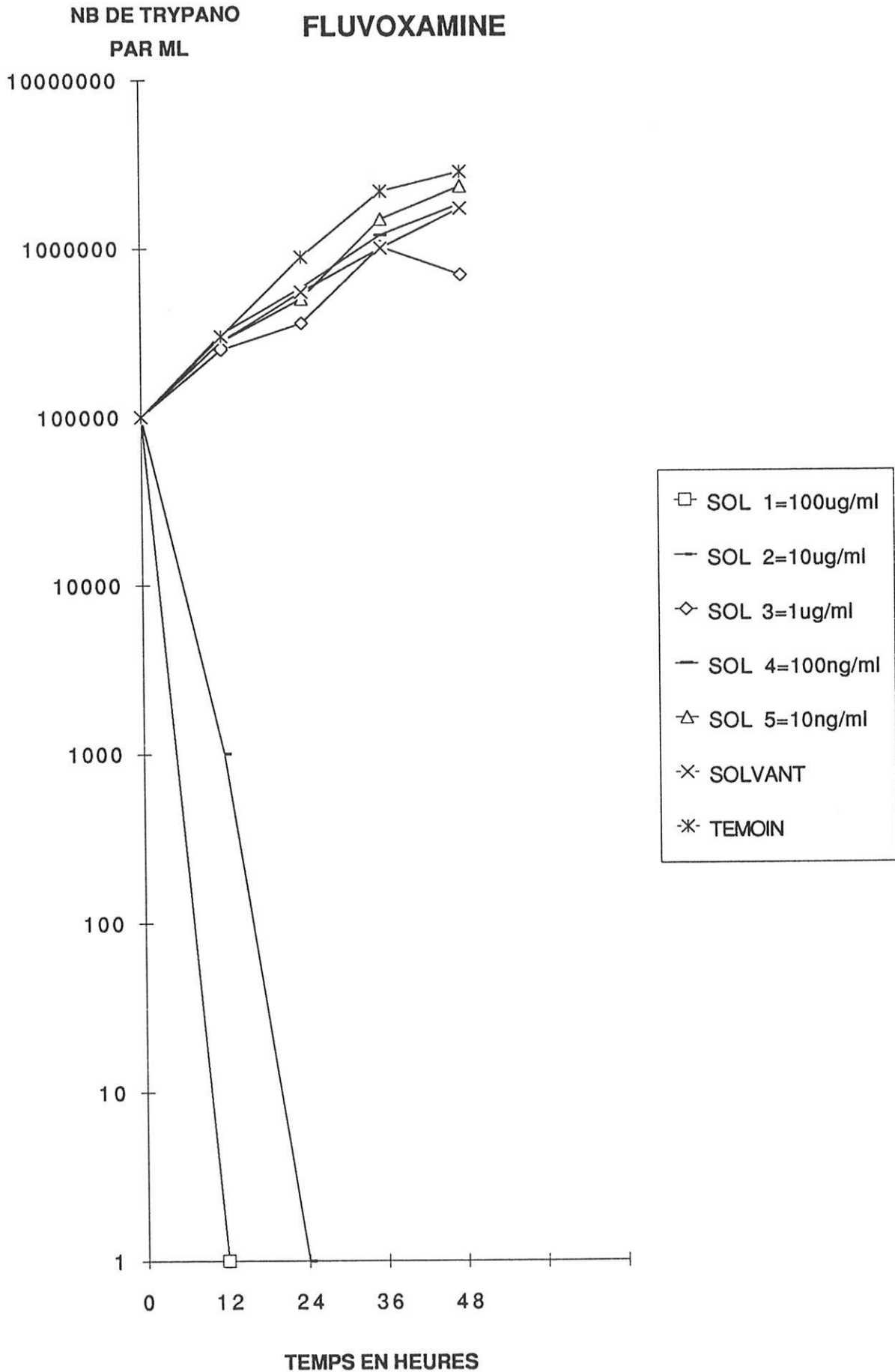
ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

PROPRIETES :

Antidépresseur non tricyclique inhibant de façon spécifique la recapture de la sérotonine au niveau des neurones cérébraux, sans interférer avec les mécanismes noradrénergiques.

SOLVANT UTILISE : DMSO

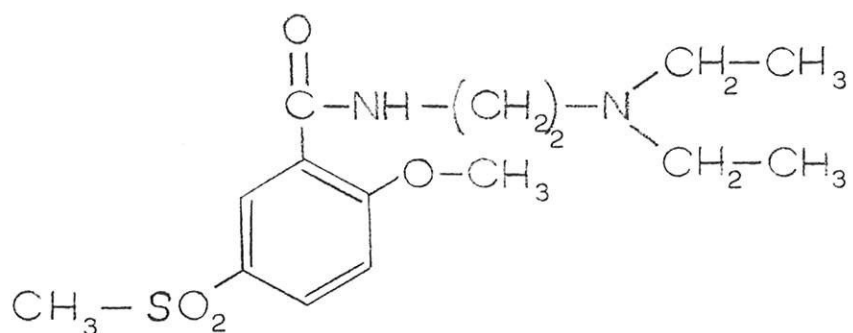
SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %



B - NEUROLEPTIQUES

DCI : TIAPRIDE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : TIAPRIDAL^R

LABORATOIRE : DELAGRANGE Lot MFG 312

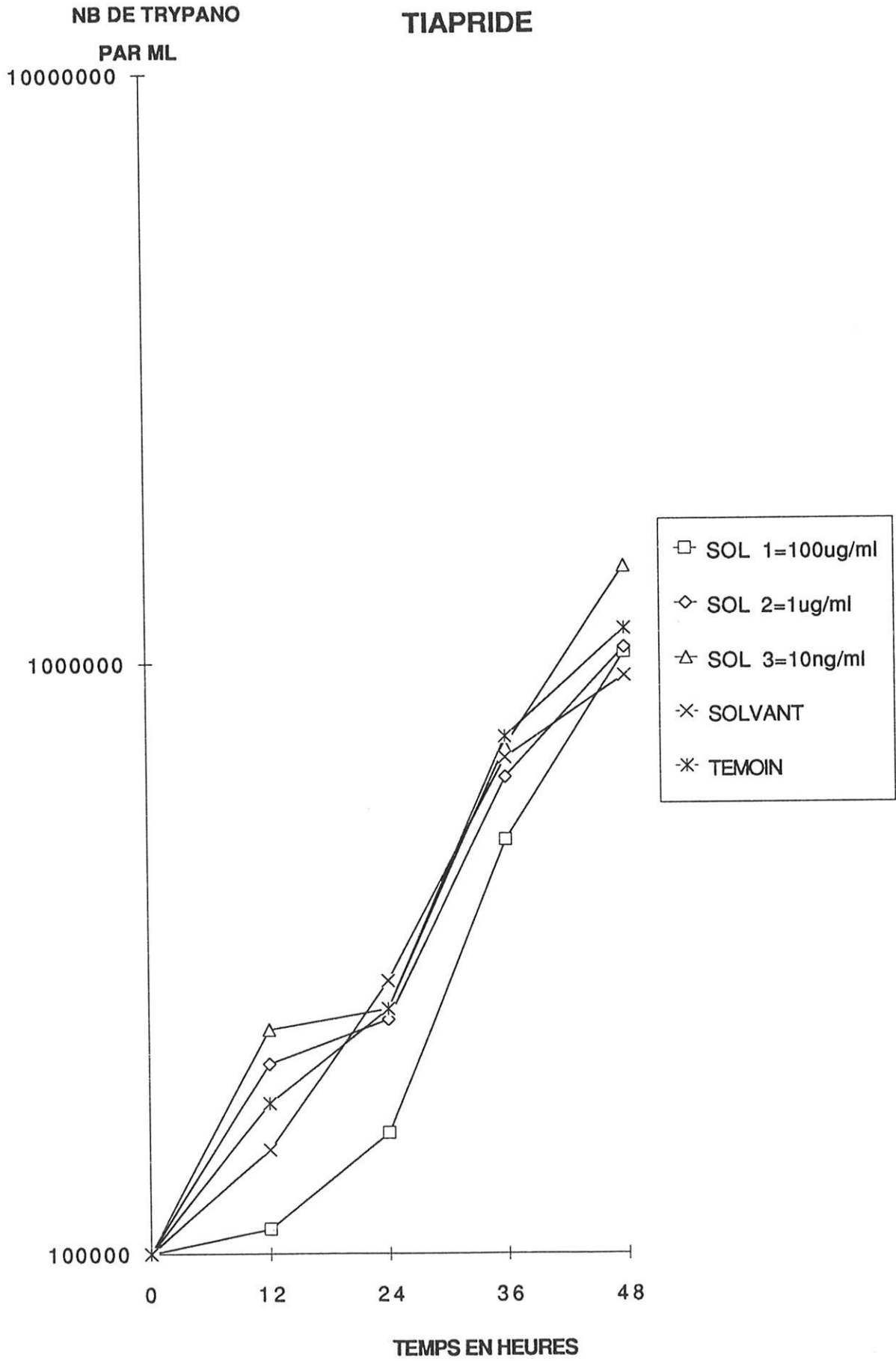
ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

PROPRIETES :

Benzamide appartenant à la classe des neuroleptiques sédatifs.

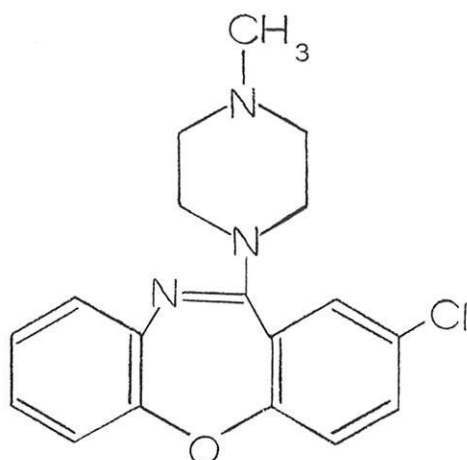
SOLVANT UTILISE : sérum physiologique

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %



DCI : LOXAPINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : LOXAPAC^R

LABORATOIRE : LEDERLE Lot 114

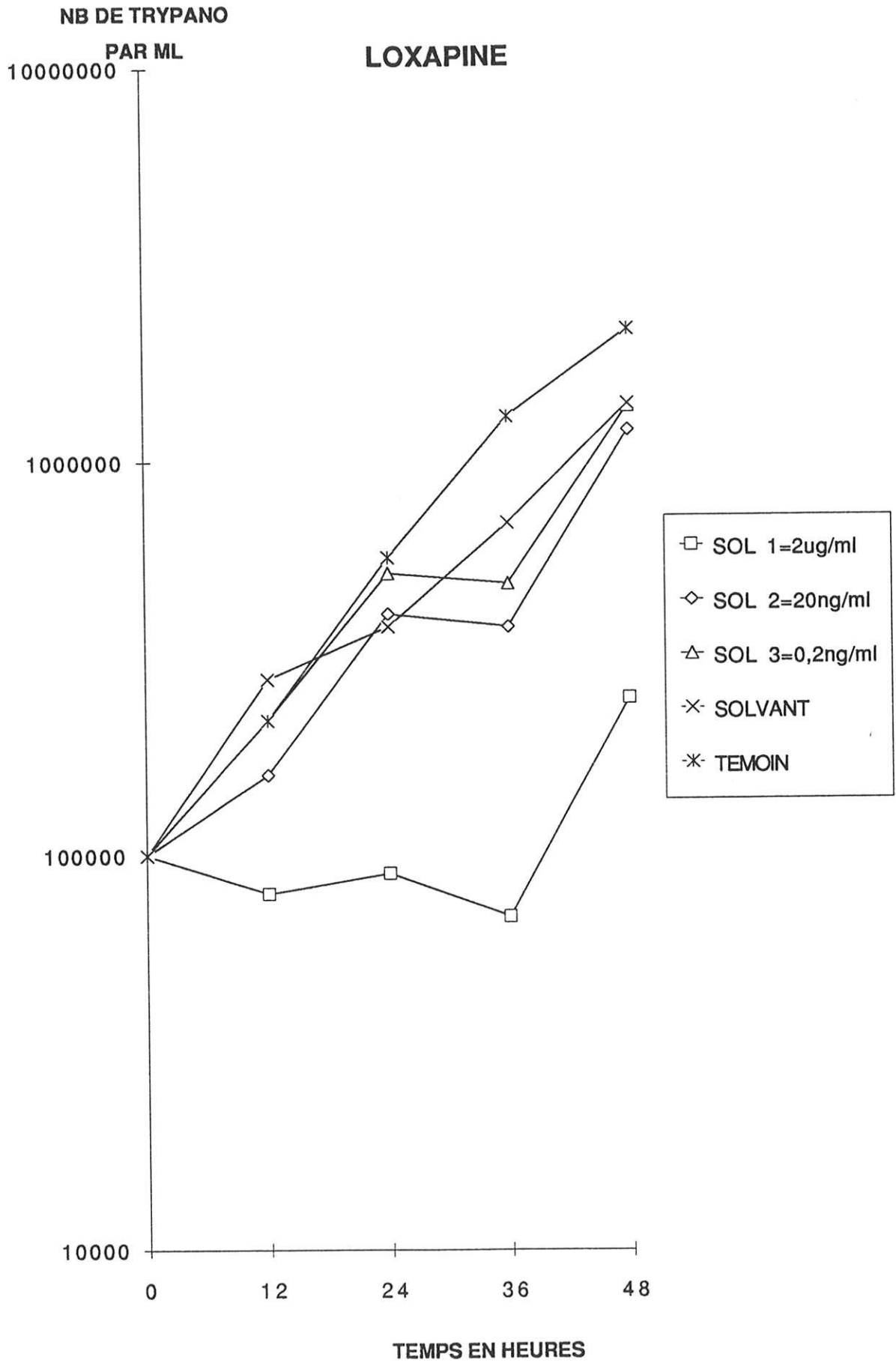
ZONE THERAPEUTIQUE : 2-30 ng/ml

PROPRIETES :

Neuroleptique polyvalent, chef de file des dibenzoxazépines, antagoniste sélectif des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT₂, d'affinité faible pour les récepteurs dopaminergiques, dénués d'effets anticholinergiques.

SOLVANT UTILISE : DMSO

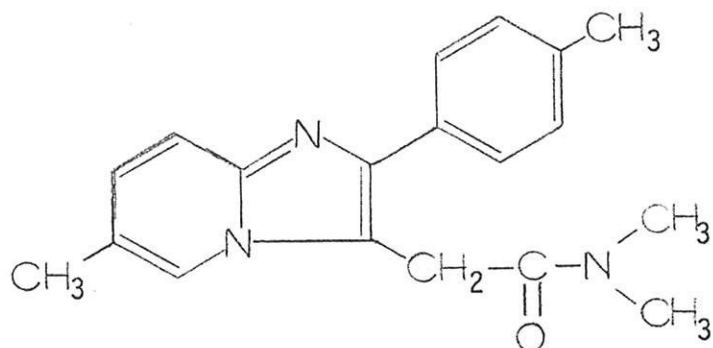
SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %



C - SEDATIFS

DCI : ZOLPIDEM

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : STILNOX^R

LABORATOIRE : SYNTHELABO Lot L 0236 - 024

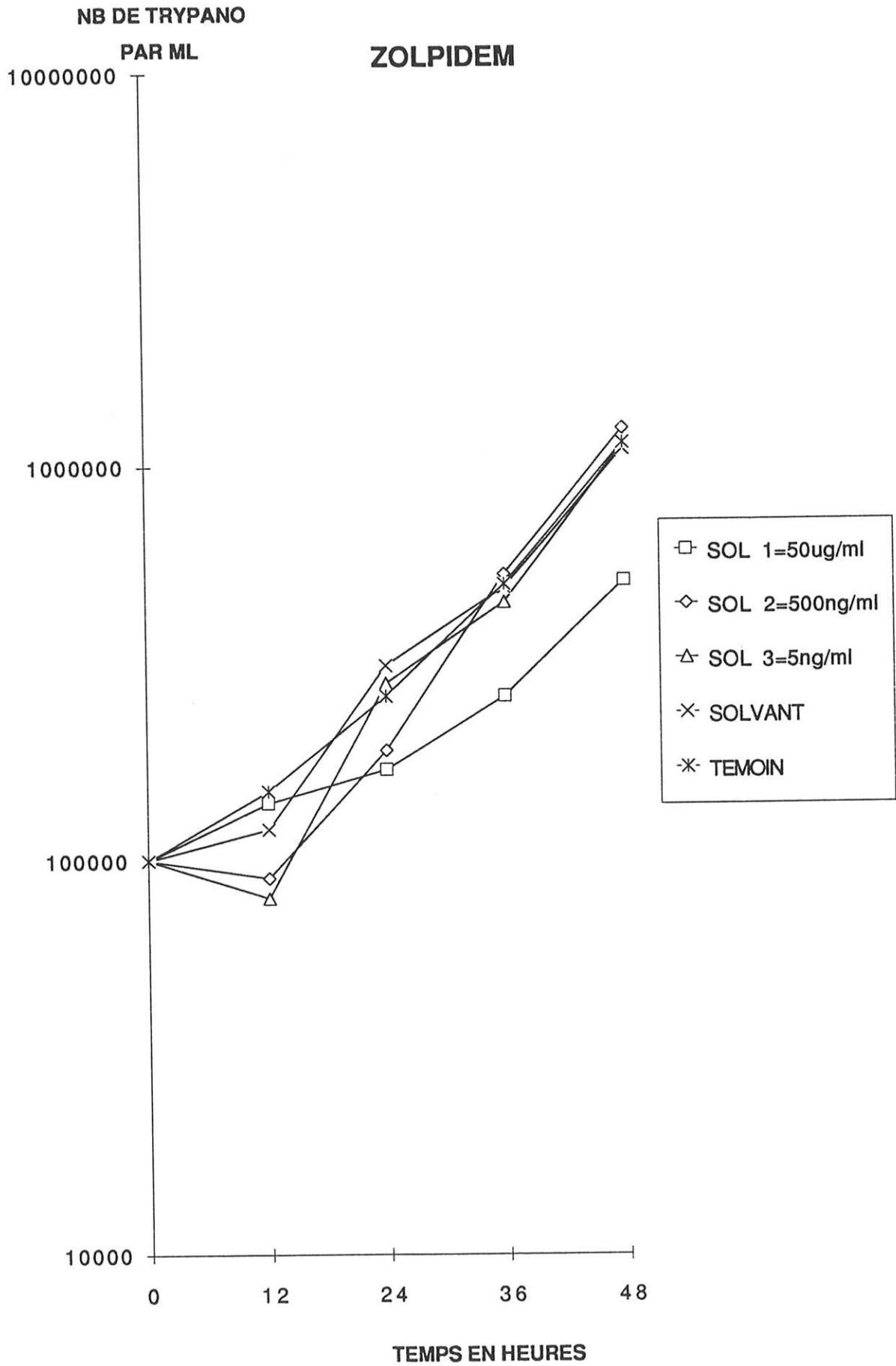
ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

PROPRIETES :

Imidazopyridine à action hypnotique rapide. Son effet est lié à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA - benzodiazépines centraux" modulant l'ouverture du canal chlore.

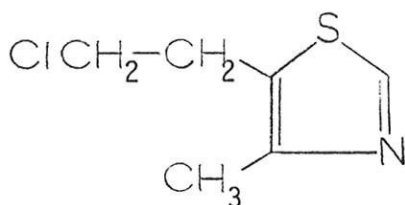
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %



DCI : CLOMETIAZOLE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : HEMINEURINE^R

LABORATOIRE : DEBAT Lot 8811A

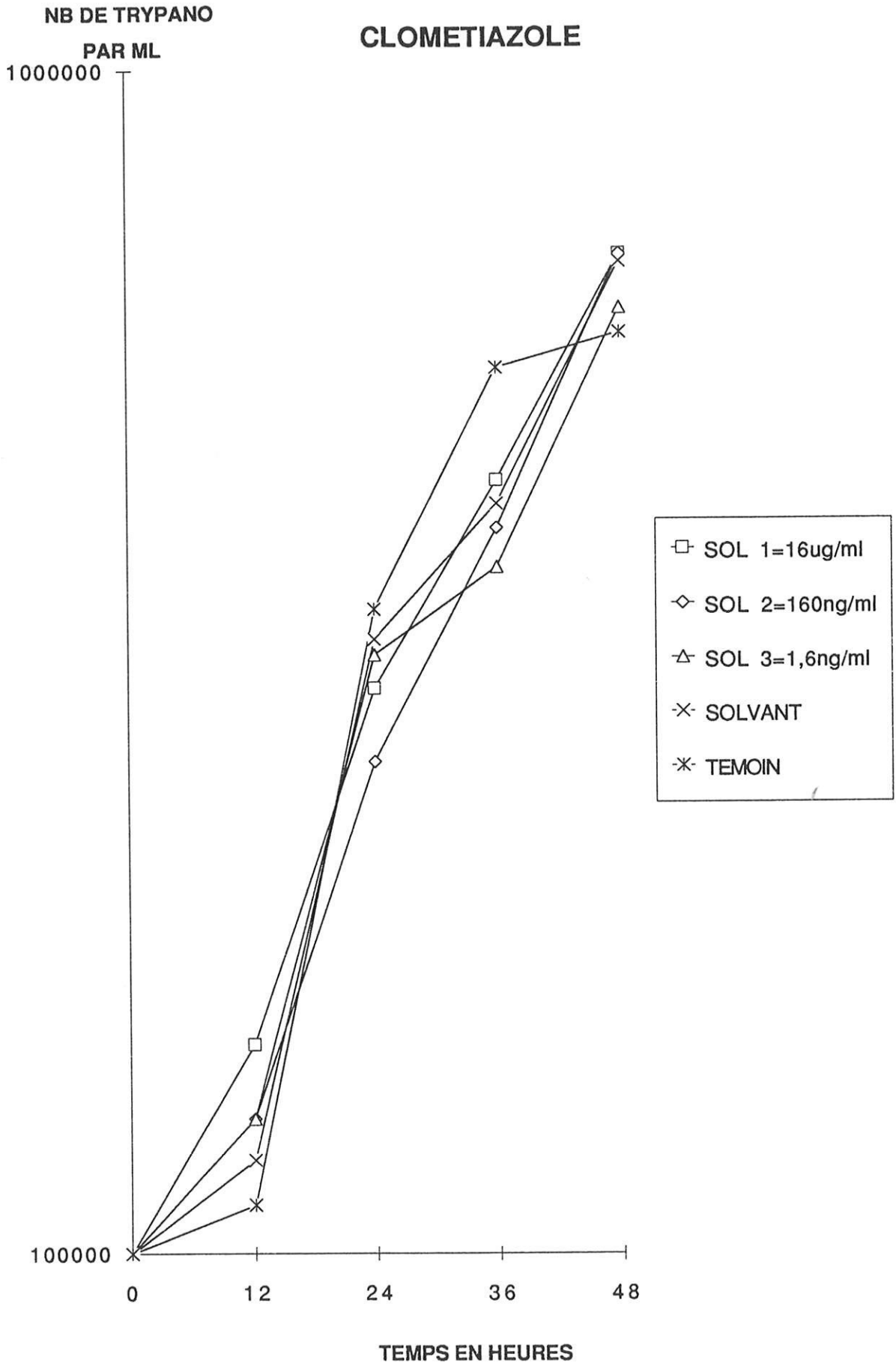
ZONE THERAPEUTIQUE : environ 160 ng/ml

PROPRIETES :

Inhibiteur du cortex cérébral, sédatif et anxiolytique à faible dose, hypnogène à forte dose, dépourvu d'effet dépresseur respiratoire.

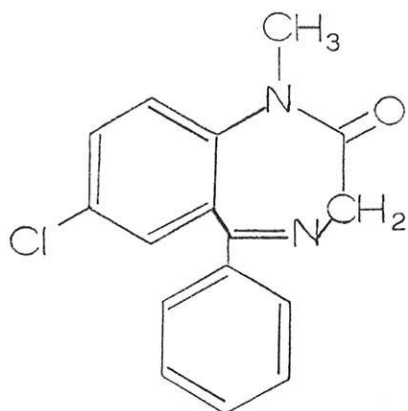
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %



DCI : DIAZEPAM

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : VALIUM^R

LABORATOIRE : ROCHE Lot B.A. 337 187

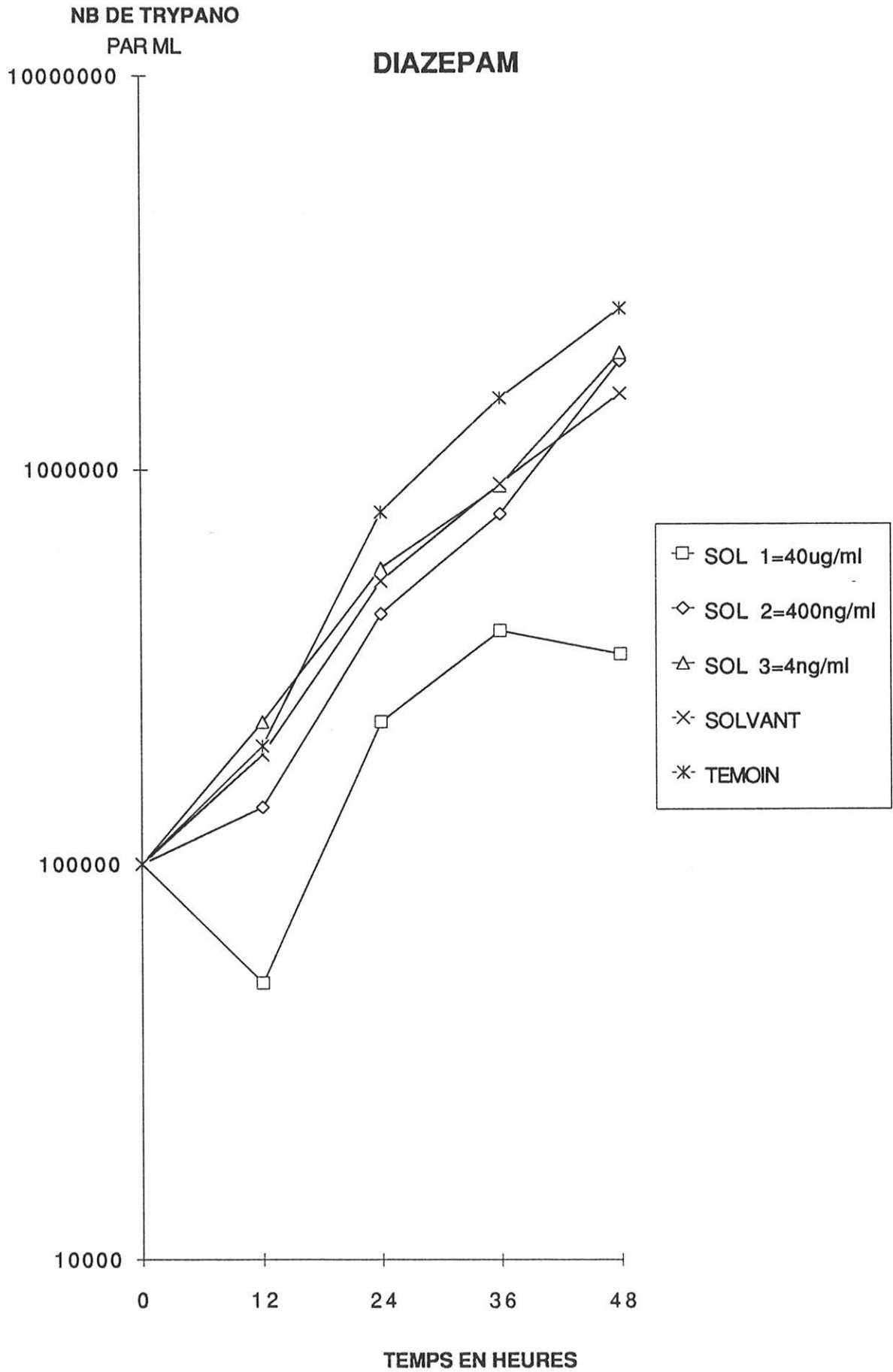
ZONE THERAPEUTIQUE : 200-600 ng/ml

PROPRIETES :

Psychotrope de la famille des benzodiazépines, dont l'effet est dû à une facilitation de la transmission gabaergique, utilisés pour leurs effets sédatifs, anxiolytiques, anticonvulsivants, myorelaxants.

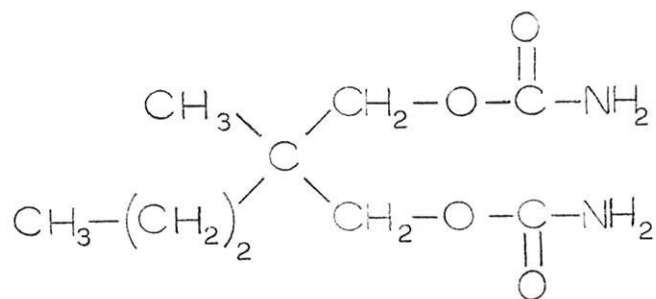
SOLVANT UTILISE : DMSO

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : Lapin 10 %.



DCI : MEPROBAMATE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : EQUANIL^R

LABORATOIRE : CLIN-MIDY Lot M 101971

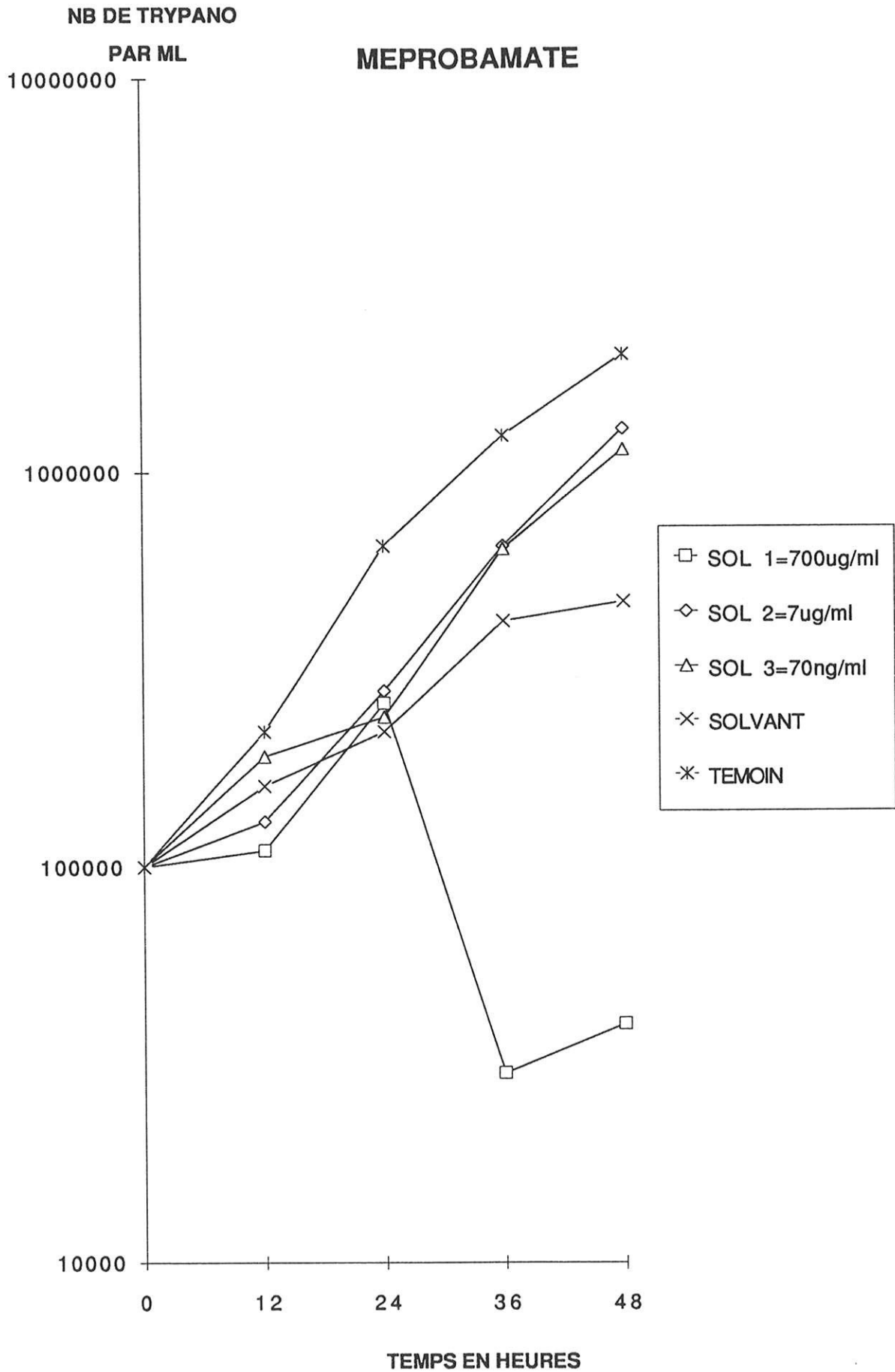
ZONE THERAPEUTIQUE : 6-8 ug/ml

PROPRIETES :

Ester de l'acide carbamique ayant un effet anxiolytique, un effet sédatif, un effet hypnotique à forte dose, un effet myorelaxant, ainsi qu'un effet inducteur enzymatique faible au niveau de certaines enzymes hépatiques.

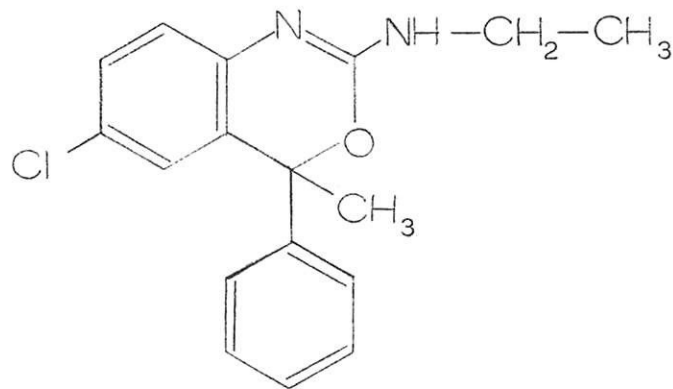
SOLVANT UTILISE : DMSO

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.



DCI : ETIFOXINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : STRESAM^R

LABORATOIRE : CIPHARM Lot n° 110128

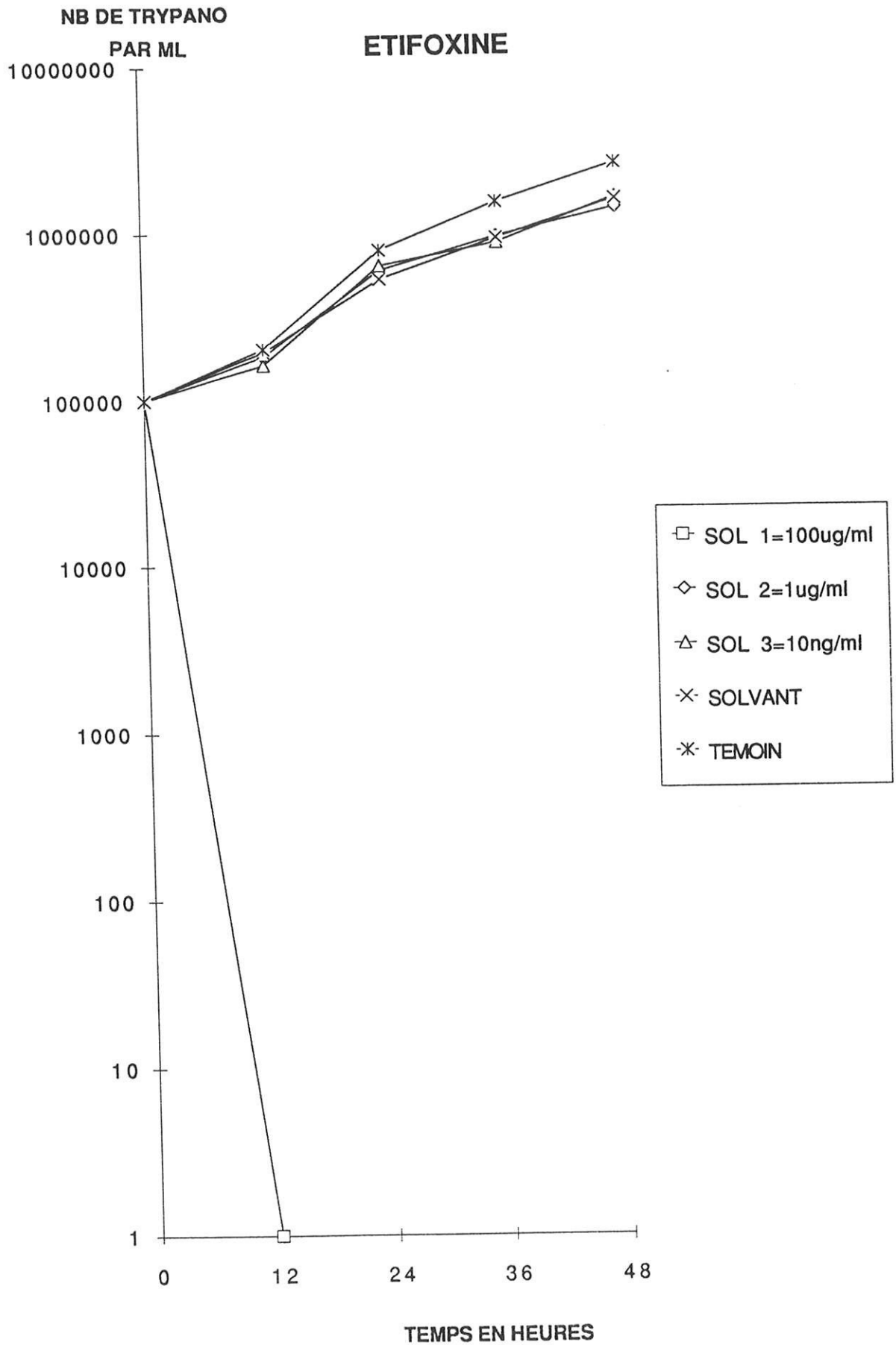
ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

PROPRIETES :

Appartient à la classe chimique des benzoxazines. Non apparenté aux benzodiazépines, carbamates, neuroleptiques, il exerce une fonction régulatrice neurovégétative.

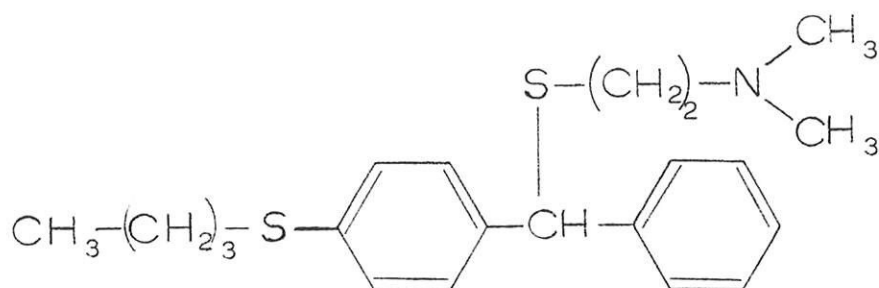
SOLVANT UTILISE : DMSO

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %.



DCI : CAPTODIAMINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : COVATINE^R

LABORATOIRE : BAILLY-SPEAB Lot 129152

ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue, mais la dose thérapeutique est très inférieure à la dose toxique.

PROPRIETES :

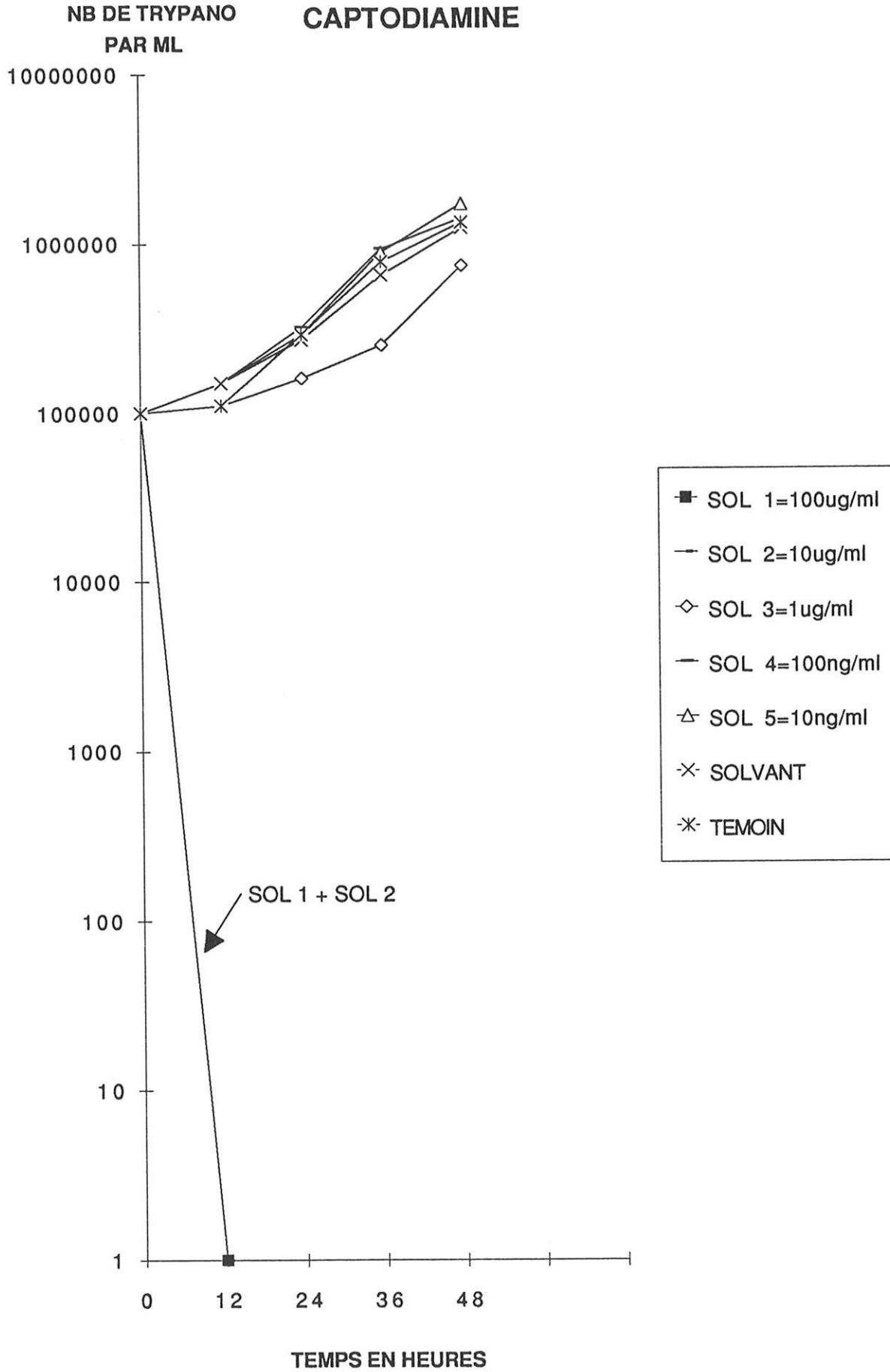
Anxiolytique dérivé du benzhydrol.

- Effet sédatif par action sur le système limbique et ses afférences hypothalamiques. La captodiamine n'inhibe que la phosphorylation oxydative et n'intervient pas sur l'activité ATPase.

- Effet spasmolytique par effet musculotrope directe, de nature comparable à celui de la papavérine.

SOLVANT UTILISE : eau ppi

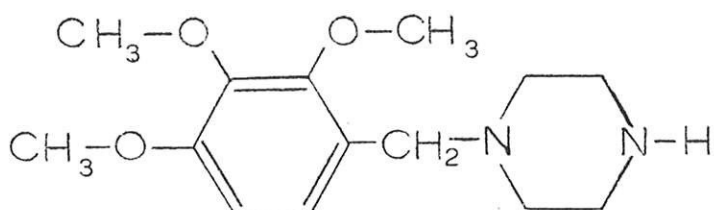
SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %.



D - ANTI-ISCEMIQUES

DCI : TRIMETAZIDINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : VASTAREL^R

LABORATOIRE : BIOPHARMA Lot 41961

ZONE THERAPEUTIQUE : environ 100-130 ng/ml

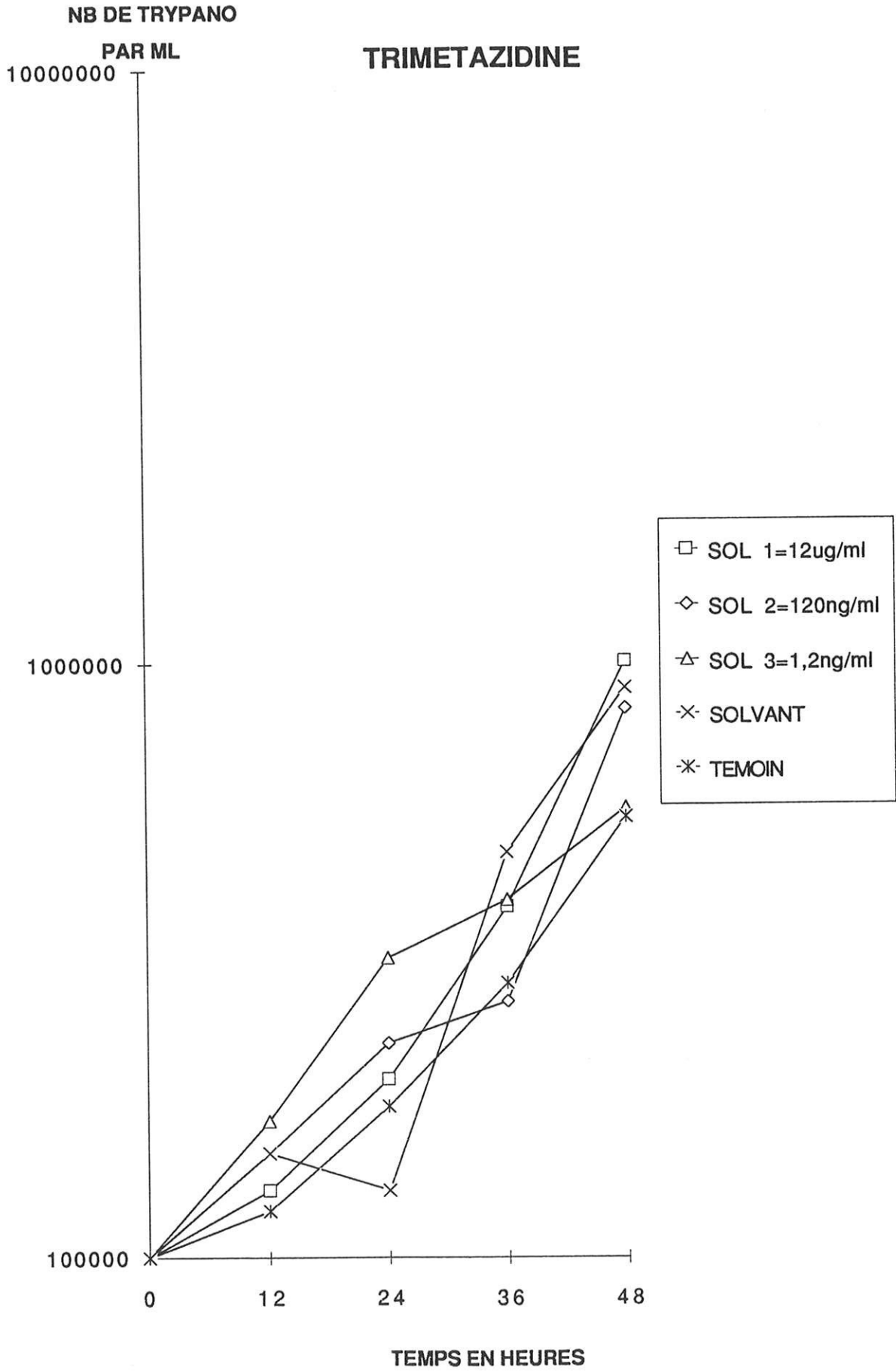
PROPRIETES :

Anti-ischémique.

Préserve les métabolismes énergétiques de la cellule exposée à l'hypoxie ou à l'ischémie, évite l'effondrement du taux intra-cellulaire d'ATP. Elle assure ainsi le fonctionnement des pompes ioniques et des flux transmembranaires Na-K et maintient l'homéostasie cellulaire.

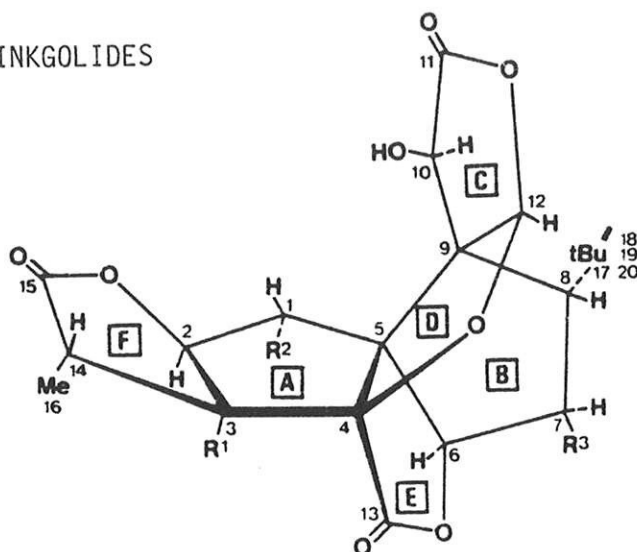
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %.



DCI : EXTRAIT DE GINKGO BILOBA

FORMULE GENERALE des GINKGOLIDES



NOM COMMERCIAL : TANAKAN^R

LABORATOIRE : IPSEN Lot M07912/VA50 018341

ZONE THERAPEUTIQUE : 1-10 ug/ml

PROPRIETES :

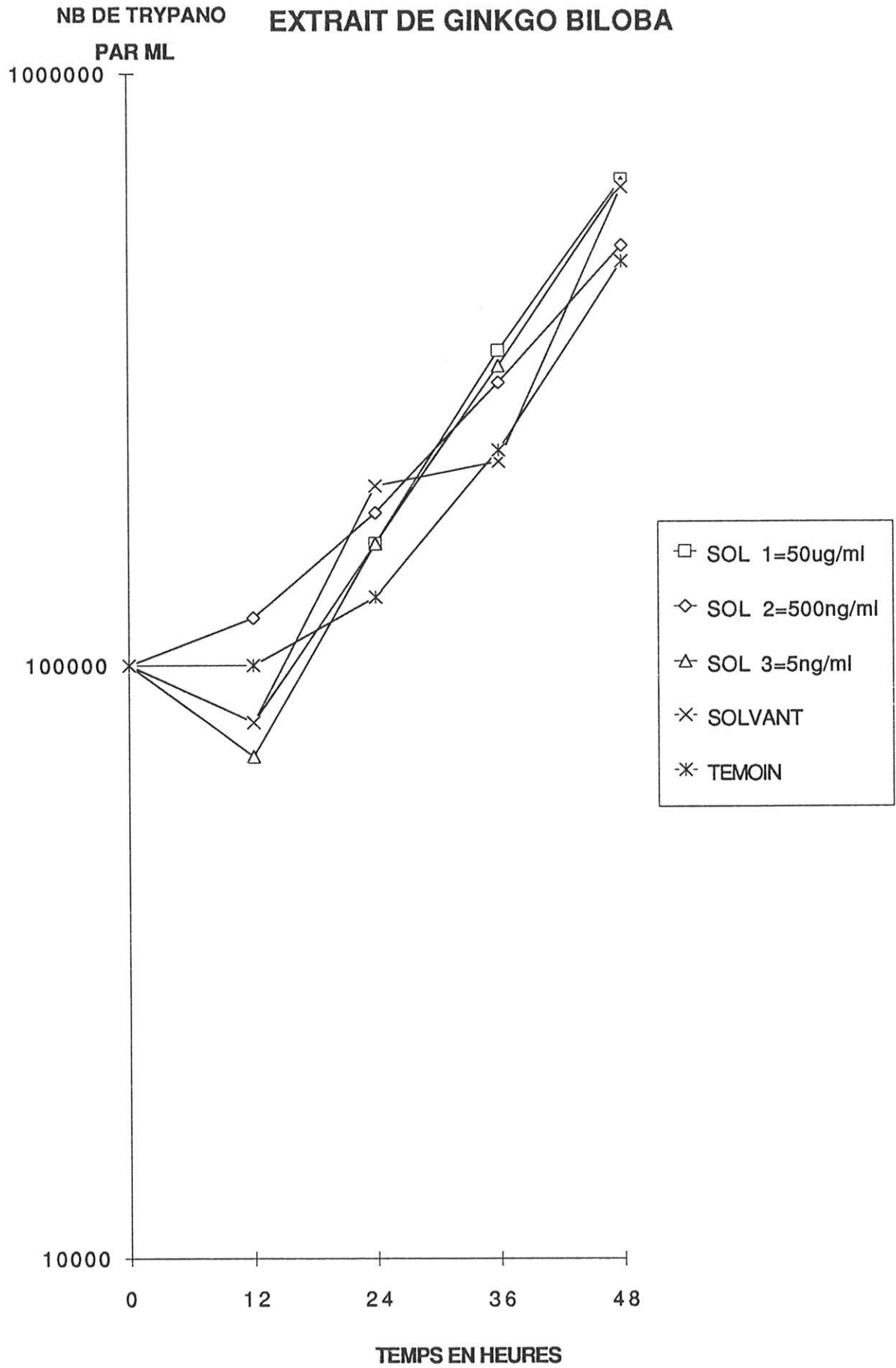
Anti-ischémique

- augmente l'irrigation tissulaire
- active le métabolisme énergétique de la cellule, ceci se manifestant par une augmentation de la consommation de glucose et d'oxygène par le cerveau.
- diminue l'agrégation plaquettaire.

SOLVANT UTILISE : eau ppi

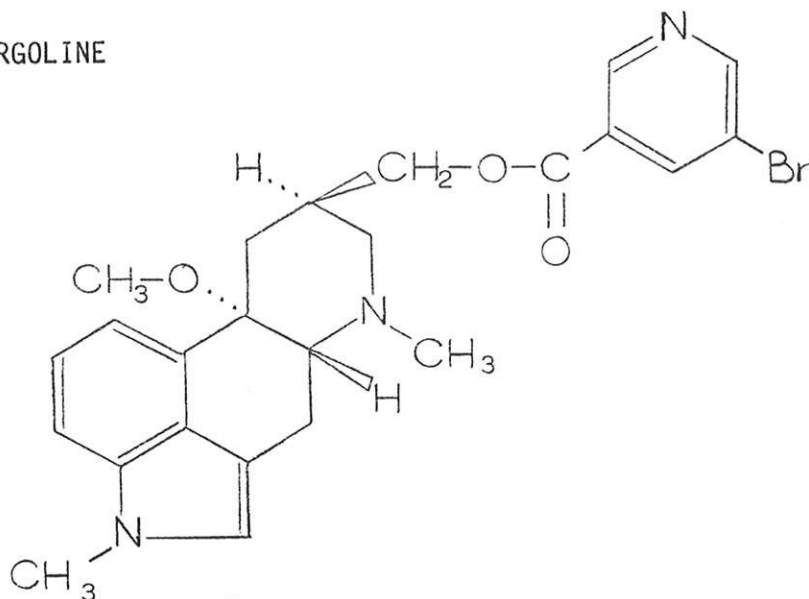
SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %

Remarque : après dissolution, il persistait des particules en suspension, éliminées par filtrage.



DCI : NICERGOLINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : SERMION^R

LABORATOIRE : SPECIA Lot 431-1

ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

PROPRIETES :

Vasodilatateur cérébral alpha-bloquant, dérivé des alcaloïdes de l'ergot de seigle.

- augmente le débit artériel encéphalique, notamment au niveau des zones ischémisées, en supprimant le tonus sympathique vasoconstricteur,

- augmente l'utilisation de l'O₂ et du glucose par la cellule cérébrale

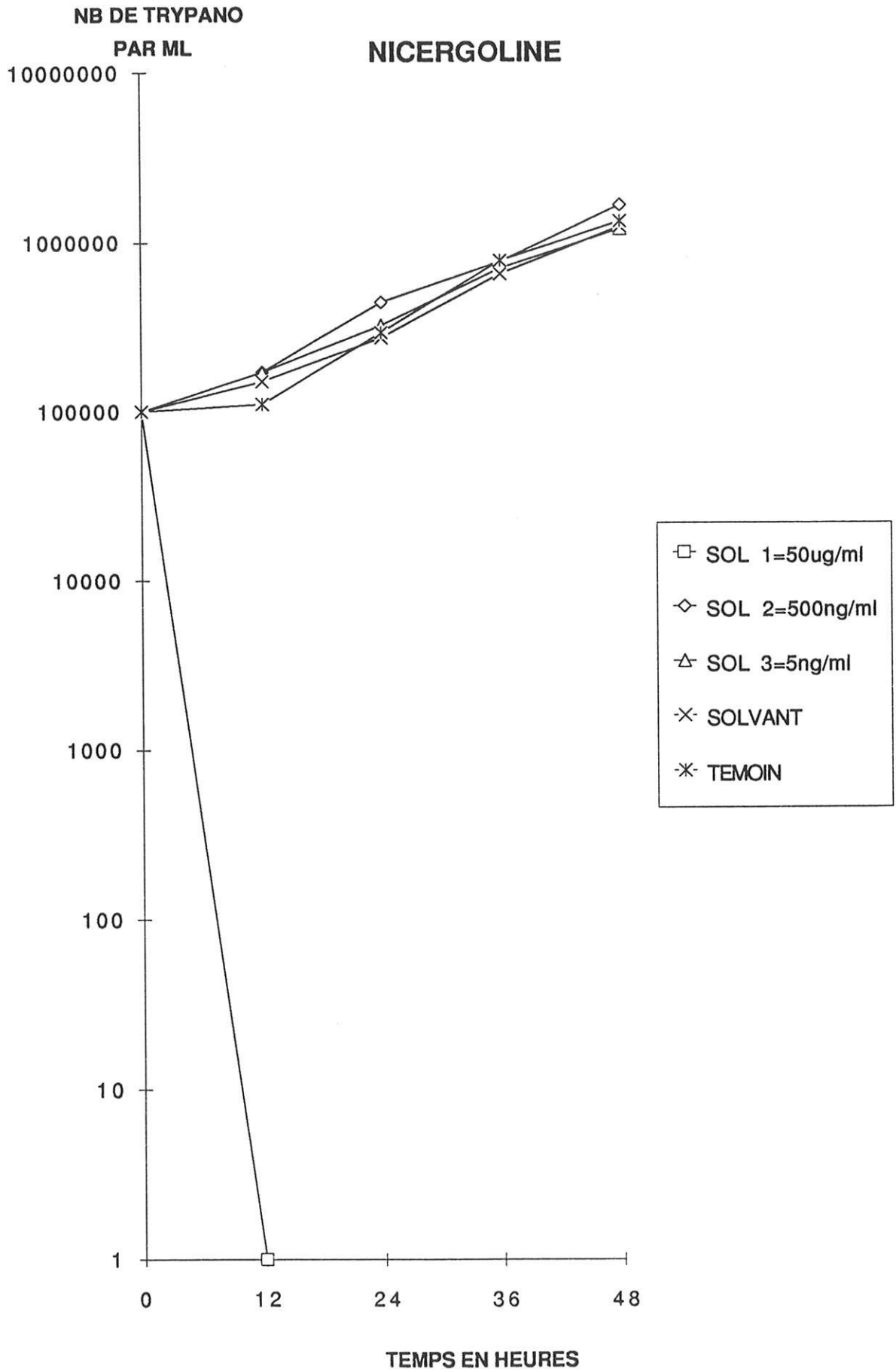
- présente des propriétés anti-calciques

- a une action agoniste sur les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques.

De plus, elle possède un effet hypotenseur et une action anti-agrégante plaquettaire.

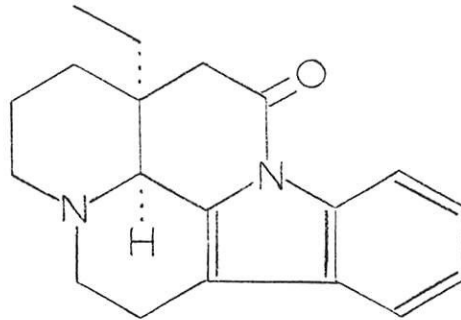
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.



DCI : VINBURNINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : CERVOXAN^R

LABORATOIRE : SOBIO Lot 461

ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

PROPRIETES :

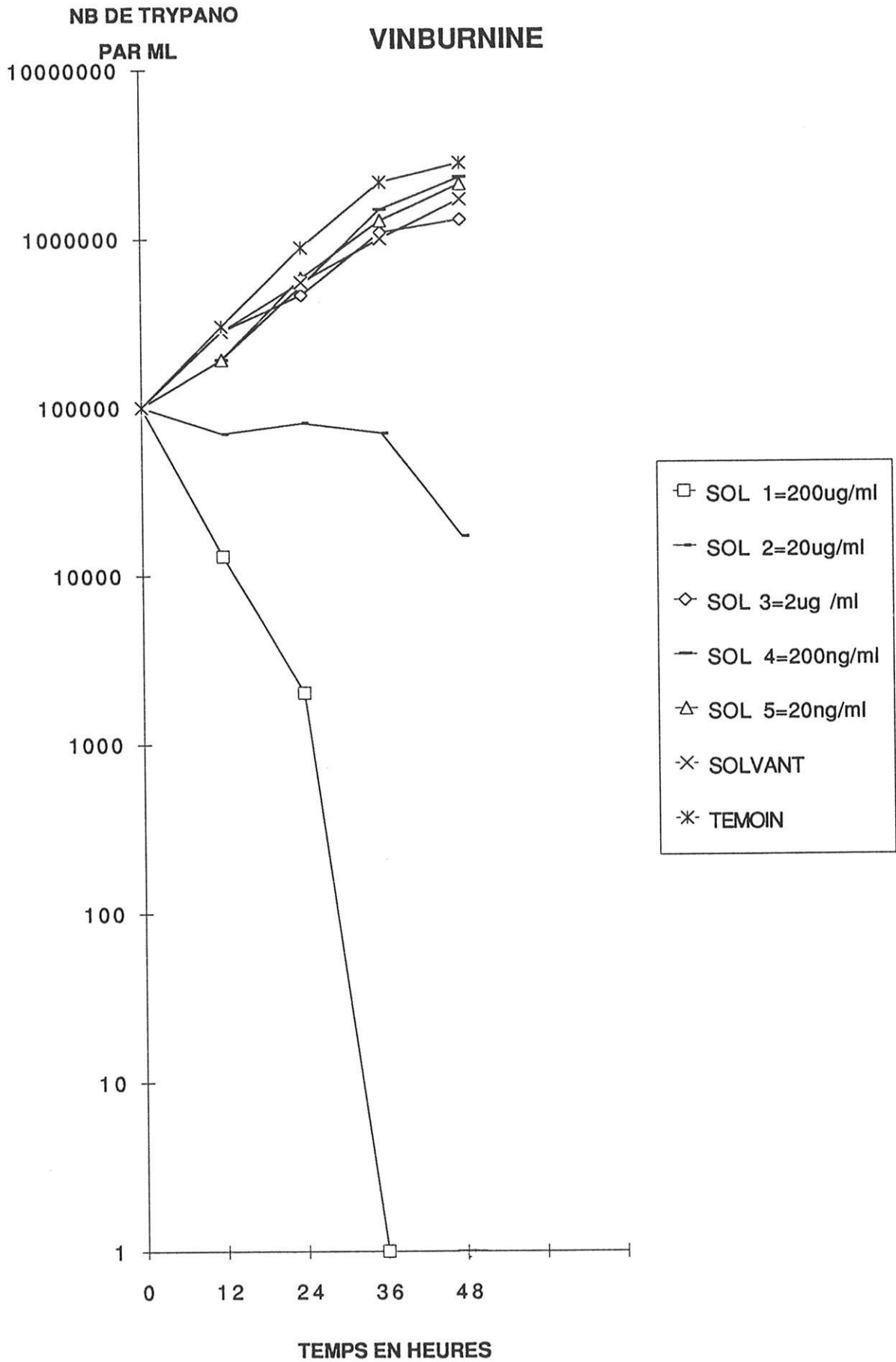
Anti-ischémique :

- elle augmente le pouvoir oxyphorique sanguin : au niveau pulmonaire en augmentant la captation d'oxygène, au niveau érythrocytaire en augmentant la production énergétique (ATP) intra-érythrocytaire et en stimulant le système régulateur 2-3 diphosphoglycérate intra-érythrocytaire, ce qui augmente la dissociation de l'oxyhémoglobine.

- elle augmente l'extraction et la consommation d'oxygène et de glucose au niveau de la cellule cérébrale et préserve son potentiel énergétique (ATP).

SOLVANT UTILISE : DMSO

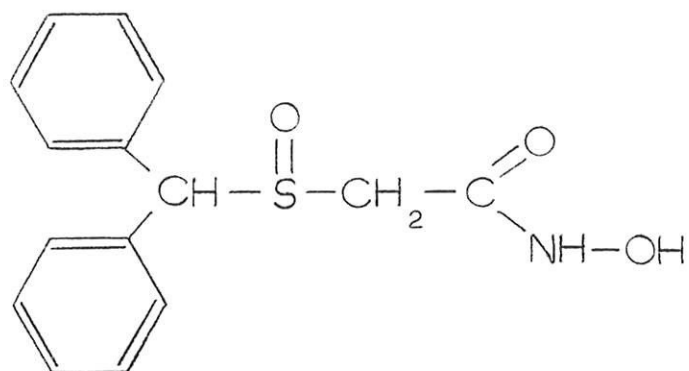
SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.



E - PSYCHOSTIMULANTS

DCI : ADRAFINIL

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : OLMIFON^R

LABORATOIRE : LAFON Lot 92015

ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

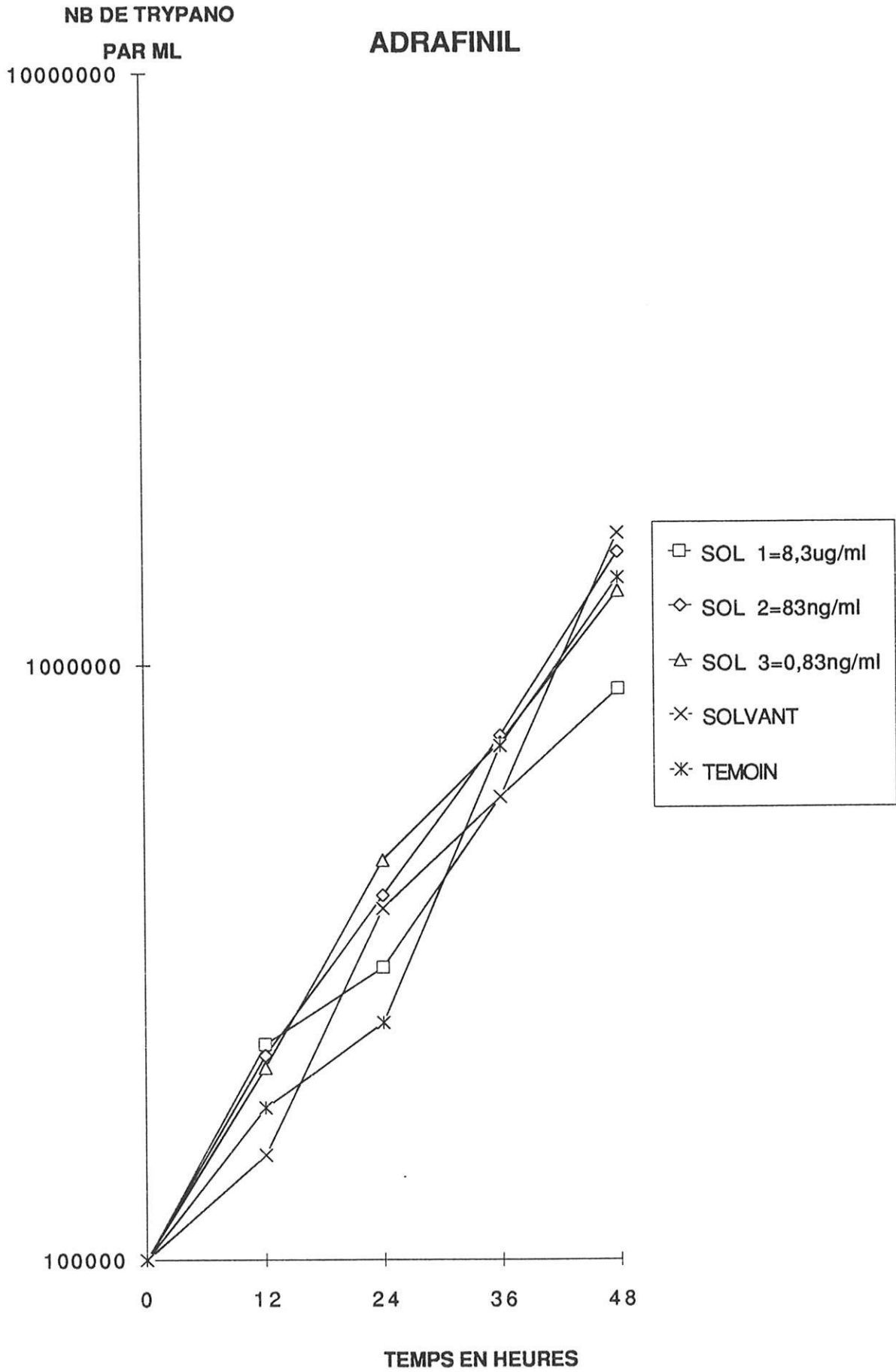
PROPRIETES :

Psychotonique non amphétaminique.

Activation de type alpha-1-adrénergique post-synaptique
des systèmes centraux d'éveil.

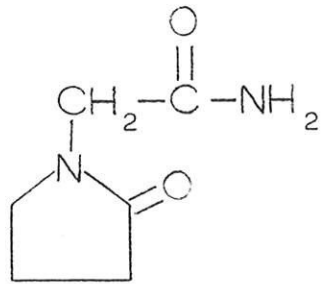
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %.



DCI : PIRACETAM

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : GABACET^R

LABORATOIRE : CARRION Contrôle J 00 689

ZONE THERAPEUTIQUE : 50-175 ug/ml

PROPRIETES :

Psychostimulant

- renforce la résistance cérébrale à l'hypoxie, s'oppose aux perturbations métaboliques d'origine ischémique.

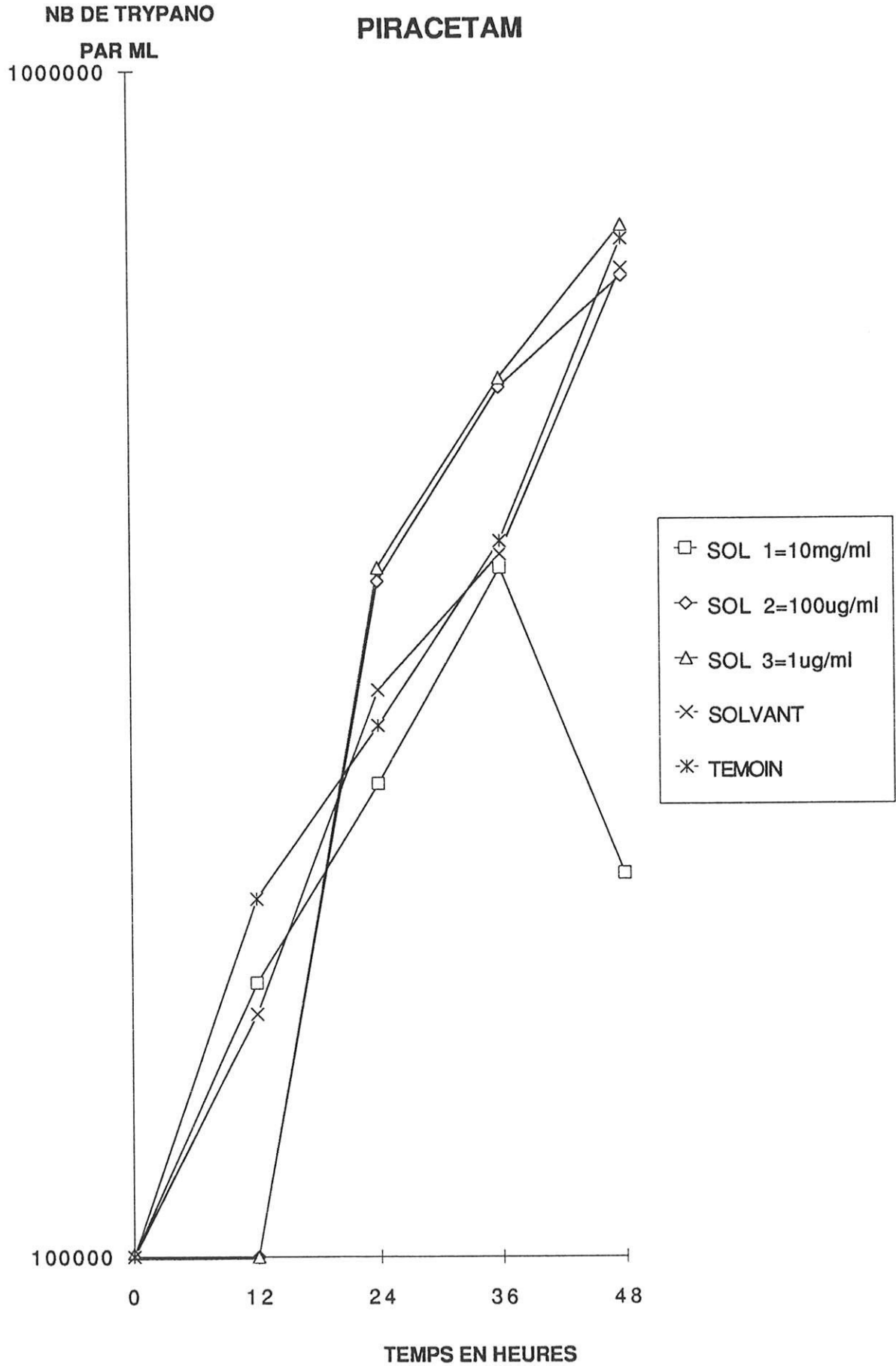
- augmente l'extraction et la consommation de glucose, favorise la voie des pentoses et maintient la synthèse de l'ATP.

- augmente la récupération post-hypoxique en augmentant la rotation des phosphates inorganiques et en diminuant l'accumulation de glucose et d'acide lactique.

- agit sur plusieurs neurotransmetteurs (acétylcholine, noradrénaline, dopamine).

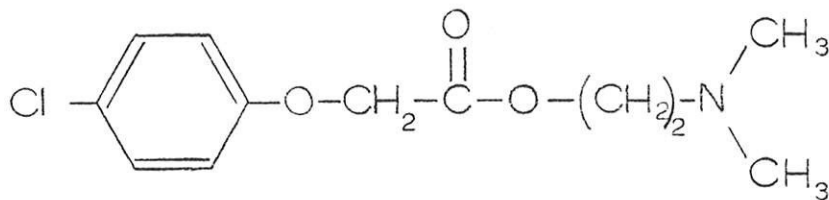
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %.



DCI : MECLOFENOXATE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : LUCIDRIL MILLE^R

LABORATOIRE : ANPHAR-ROLLAND Pas de numéro de lot

ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

PROPRIETES :

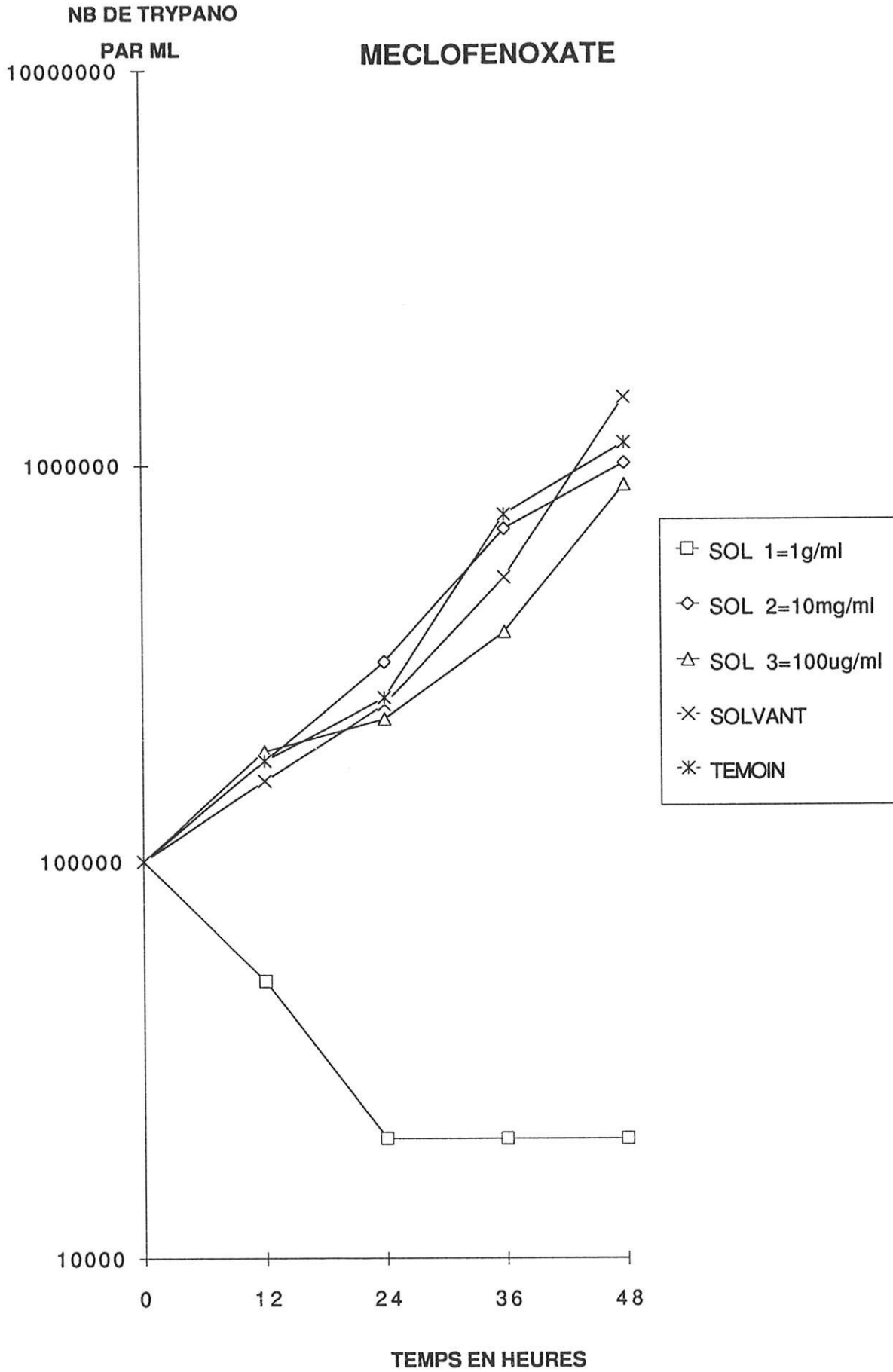
Psychostimulant

Possède des propriétés anti-anoxiques.

Augmente l'extraction et l'utilisation cérébrale du glucose.

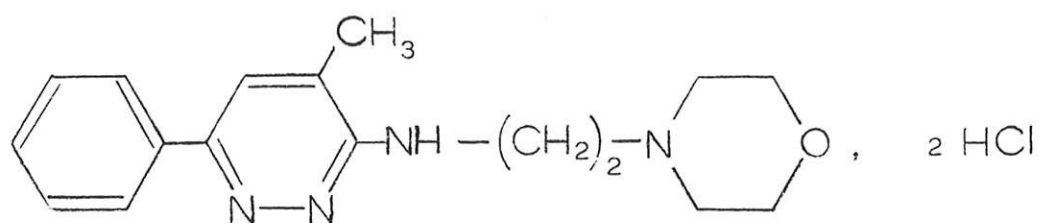
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %



DCI : MINAPRINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : CANTOR^R

LABORATOIRE : CLIN-MIDY Lot M 102 584

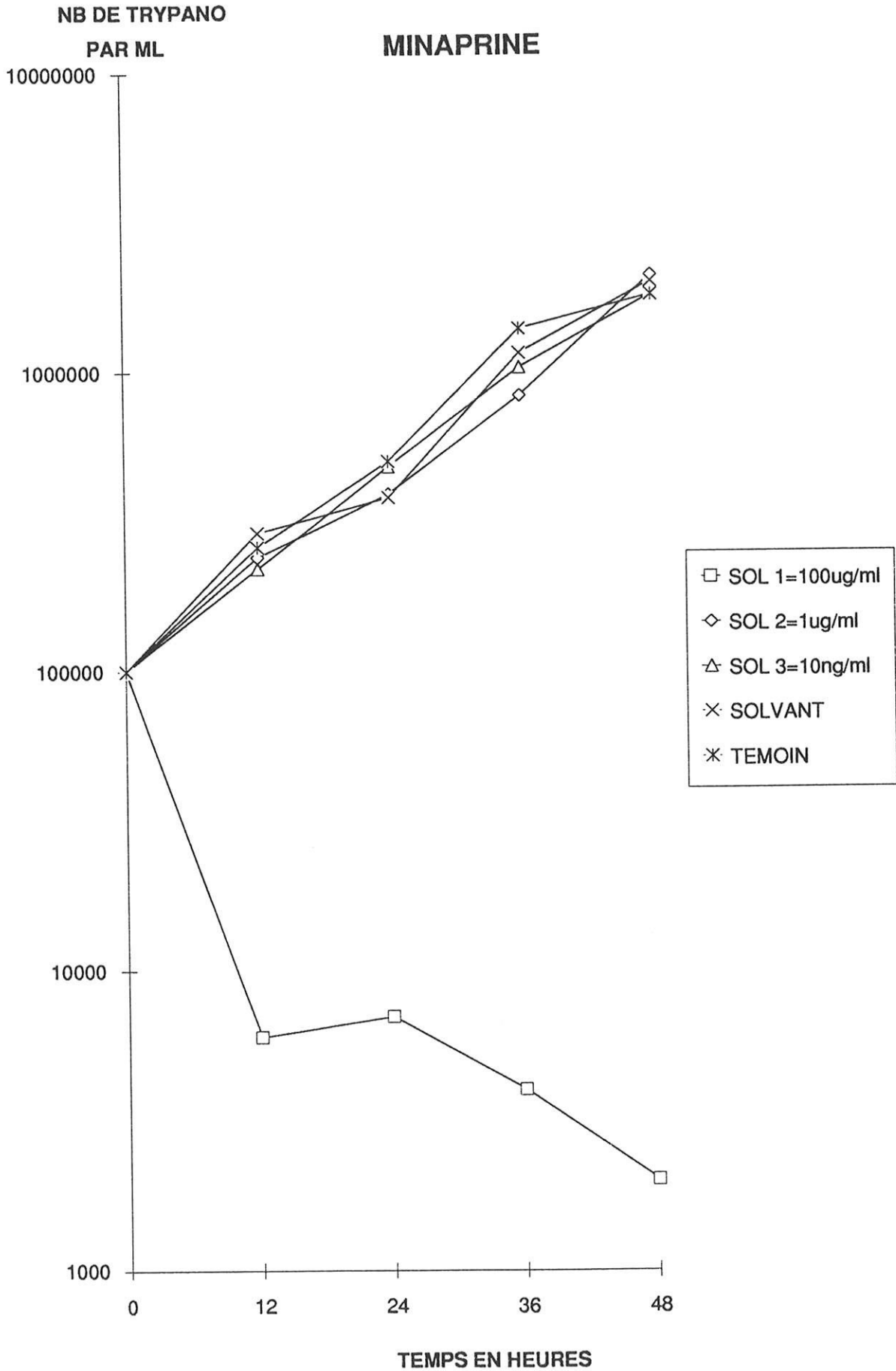
ZONE THERAPEUTIQUE : 150-500 ng/ml

PROPRIETES :

- Psychotrope, stimulant et désinhibiteur
- Augmente le taux d'acétylcholine dans le striatum, l'hippocampe et le tronc cérébral.
- Facilite les transmissions dopaminergiques et sérotoninergiques.
- N'a pas d'effet anti-cholinergique.

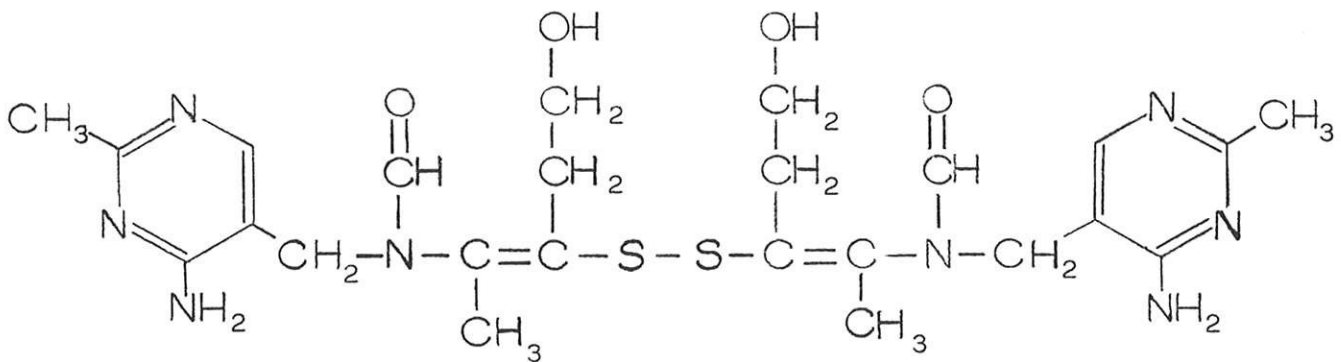
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.



DCI : SULBUTIAMINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : ARCALION^R

LABORATOIRE : SERVIER Lot 41193

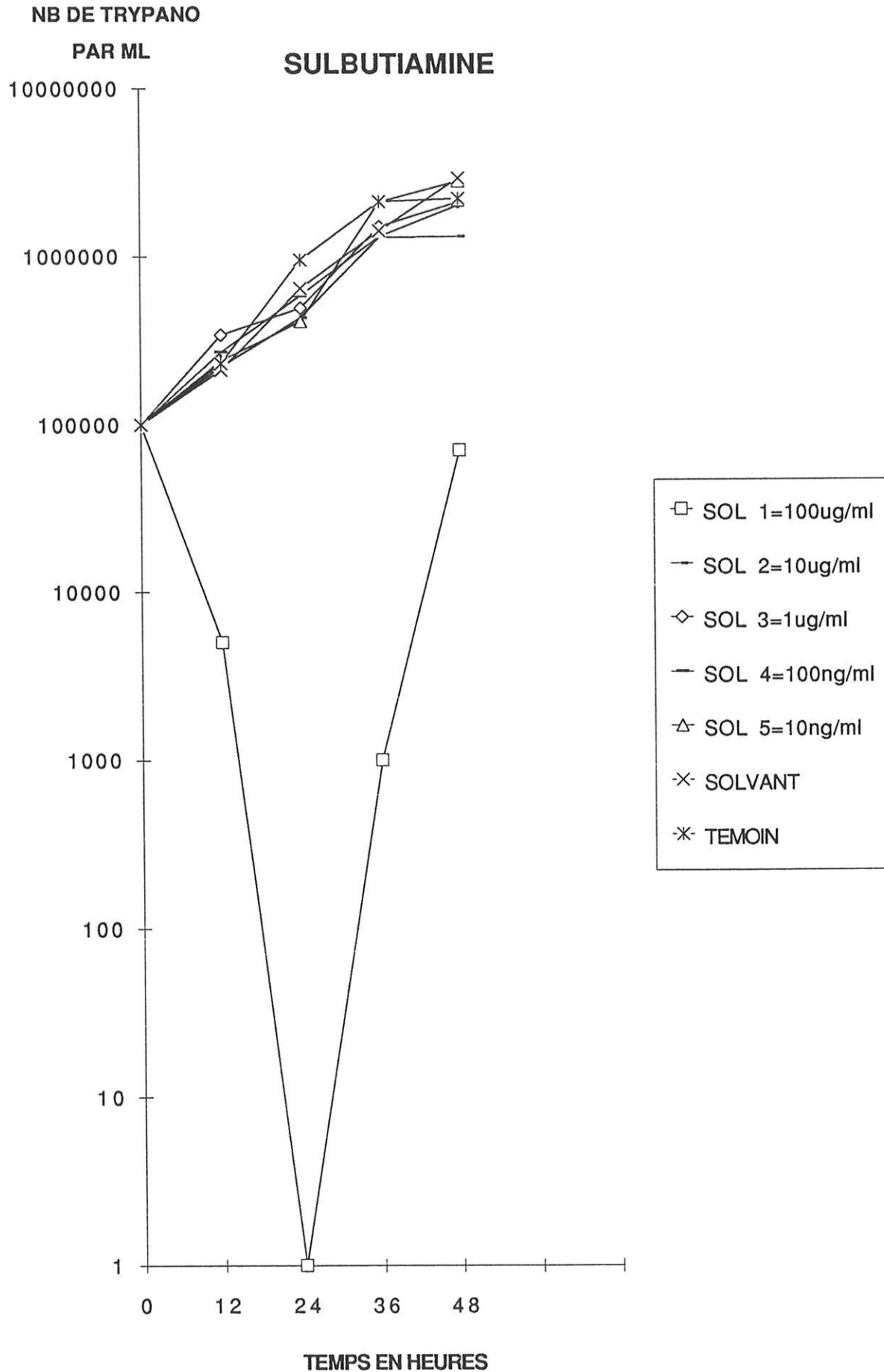
ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

PROPRIETES :

- Anti-asthénique
- améliore la résistance à la fatigue musculaire
 - améliore la résistance du cortex cérébral sensibilisé par des anoxies répétitives.
 - a un effet bénéfique sur la réalisation motrice et sur la mémorisation.

SOLVANT UTILISE : DMSO

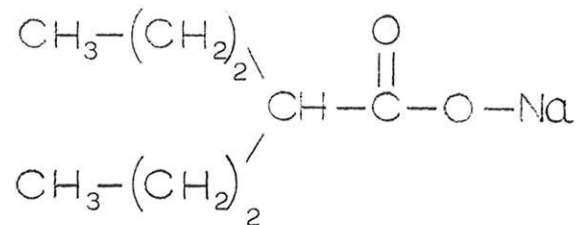
SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.



F - ANTI-EPILEPTIQUES

DCI : ACIDE VALPROIQUE (Valproate de sodium)

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : DEPAKINE^R

LABORATOIRE : LABAZ Lot DOZ - 1767-03

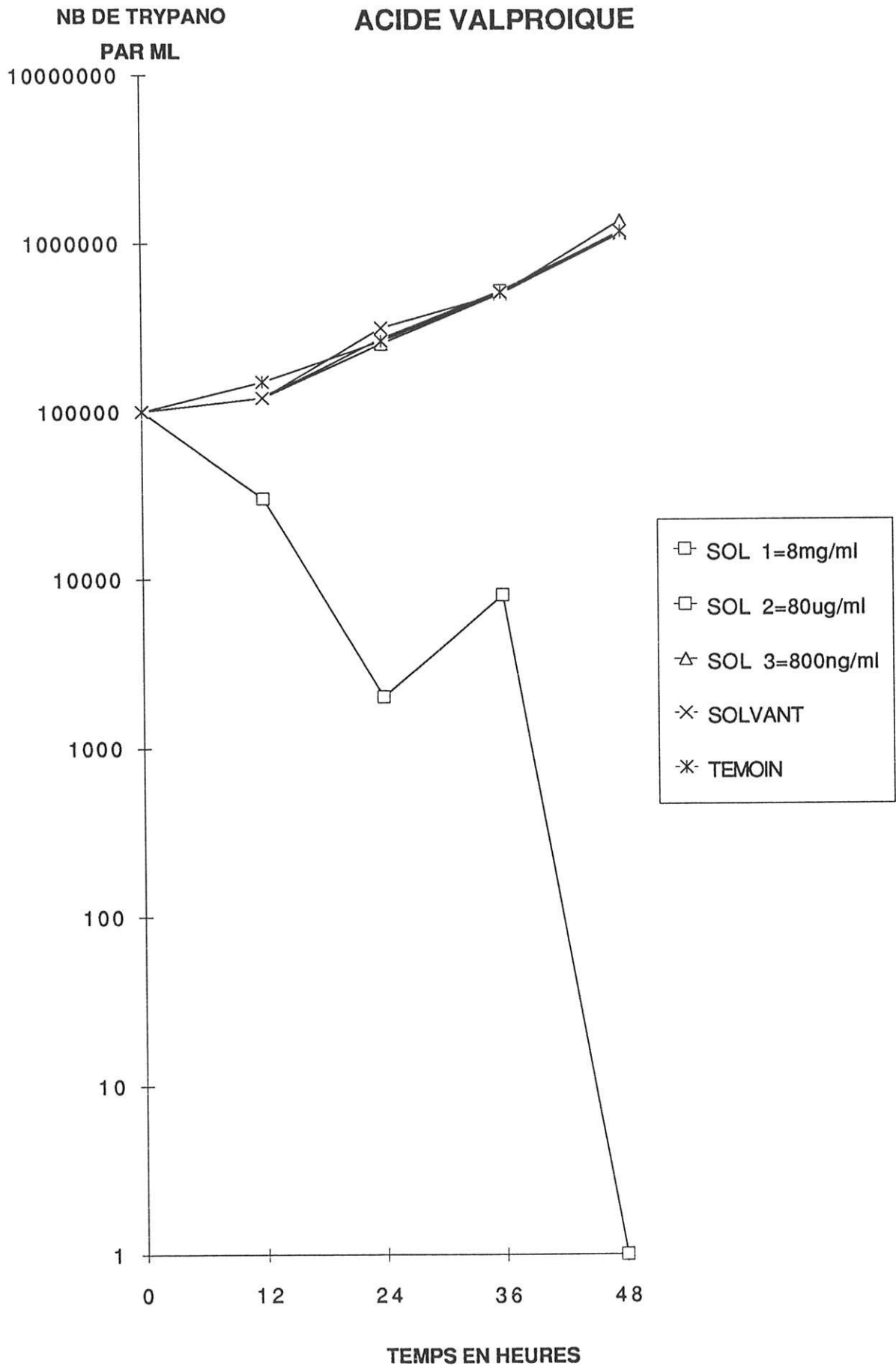
ZONE THERAPEUTIQUE : 50-100 ug/ml

PROPRIETES :

Anti-épileptique, probablement par augmentation du taux de GABA.

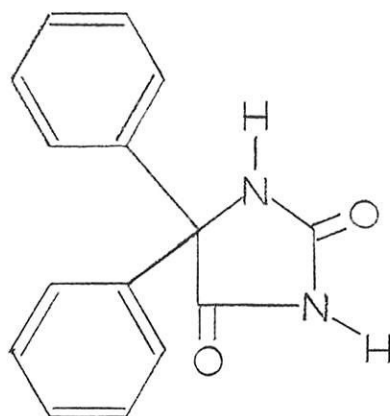
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %.



DCI : PHENYTOINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : DI-HYDAN^R

LABORATOIRE : CARRION Lot J 00 563

ZONE THERAPEUTIQUE : 3-20 ug/ml

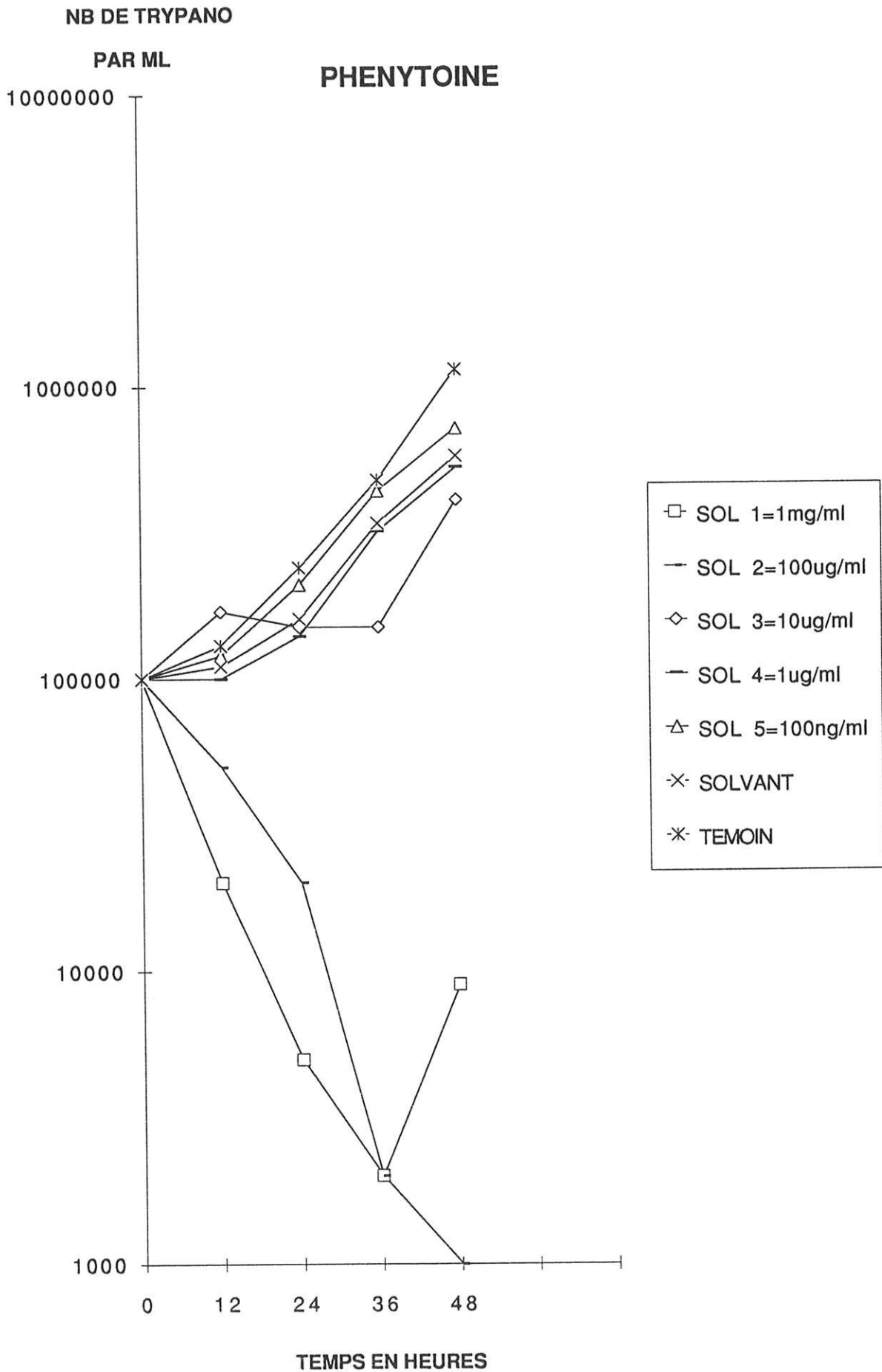
PROPRIETES :

Anti-épileptique

SOLVANT UTILISE : DMSO

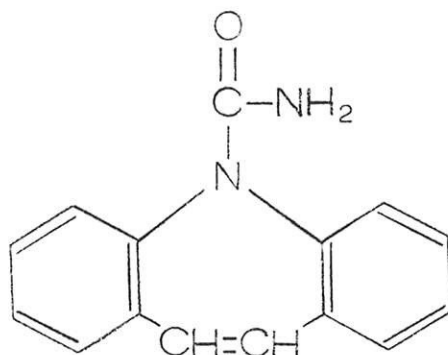
SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.

Remarque : On note la présence de cristaux dans la solution 1 (1 mg/ml) et de façon moindre dans la solution 2 (100 ug/ml).



DCI : CARBAMAZEPINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : TEGRETOL^R

LABORATOIRE : CIBA-GEIGY Pas de numéro de lot

ZONE THERAPEUTIQUE : 3-10 ug/ml

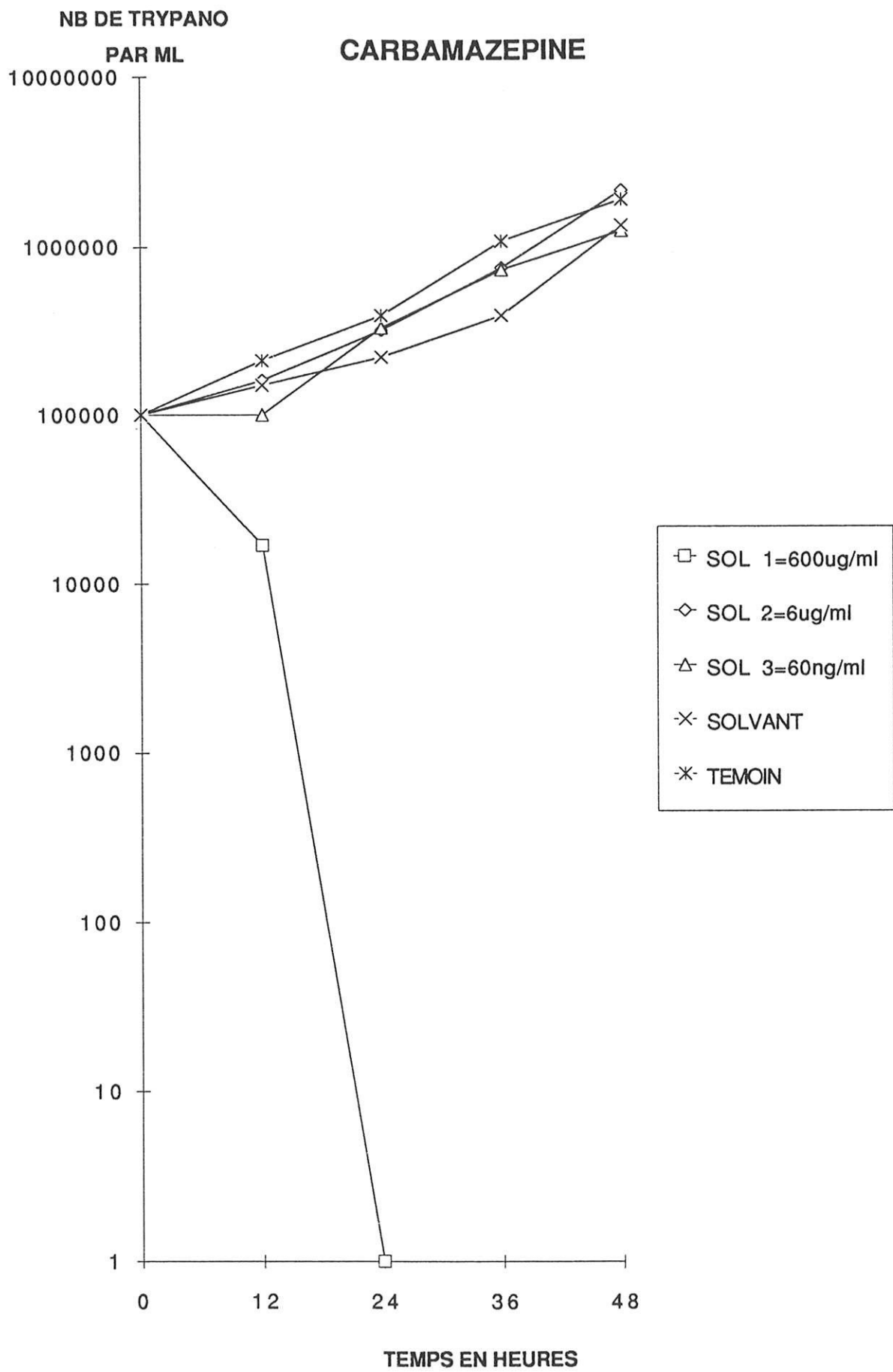
PROPRIETES :

- Anti-épileptique psychotrope
- Normothymique
- Antalgique spécifique de la névralgie du trijumeau et de certains paroxysmes douloureux.

SOLVANT UTILISE : DMSO

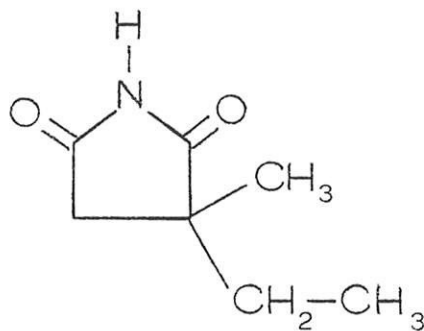
SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %.

Remarque : On note la présence de cristaux dans la solution 1 (600 ug/ml).



DCI : ETHOSUCCIMIDE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : ZARONTIN^R

LABORATOIRE : PARKE-DAVIS Lot 27003

ZONE THERAPEUTIQUE : 40-100 ug/ml

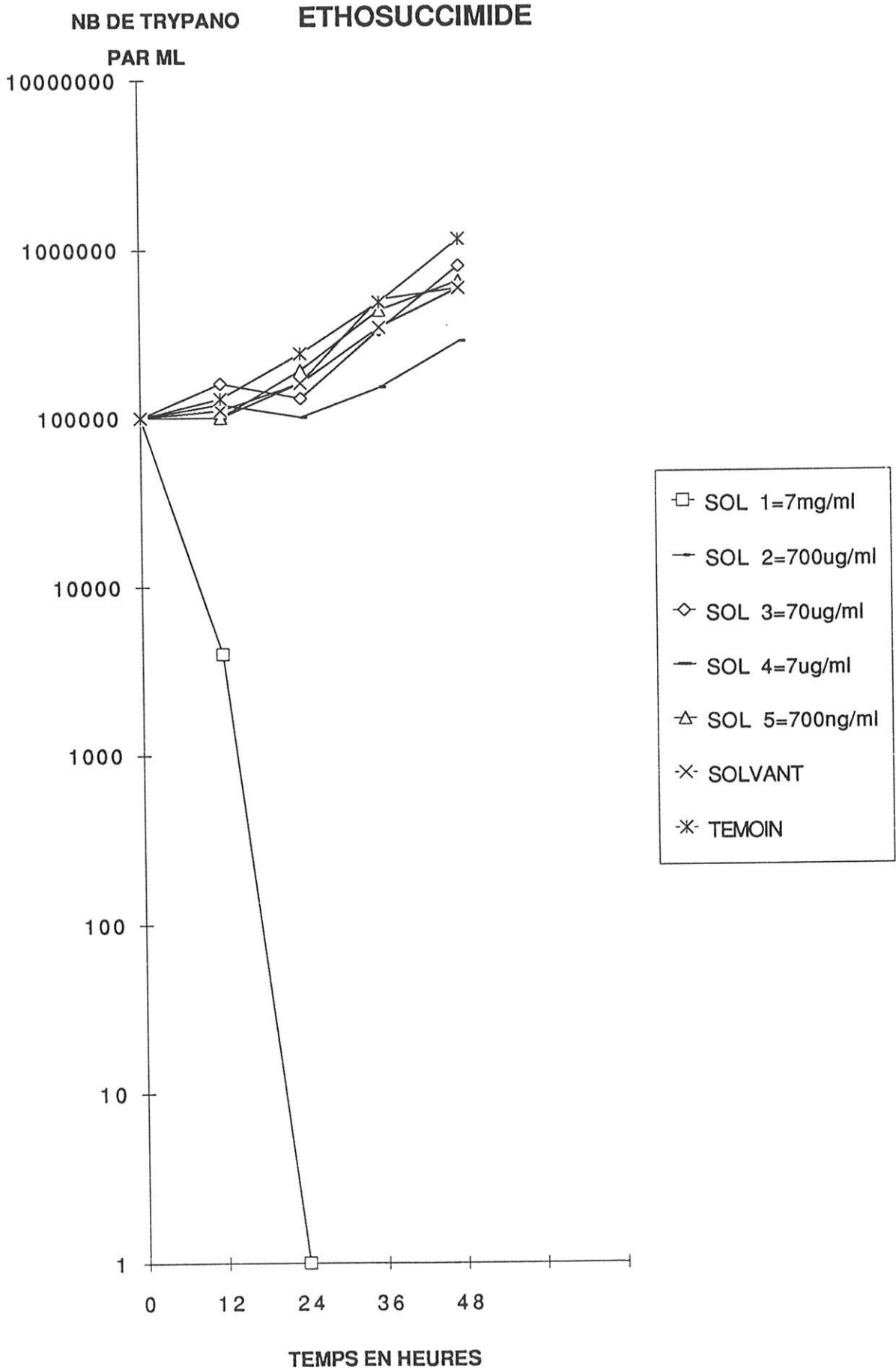
PROPRIETES :

Anti-épileptique spécifique du petit mal.

SOLVANT UTILISE : DMSO

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %

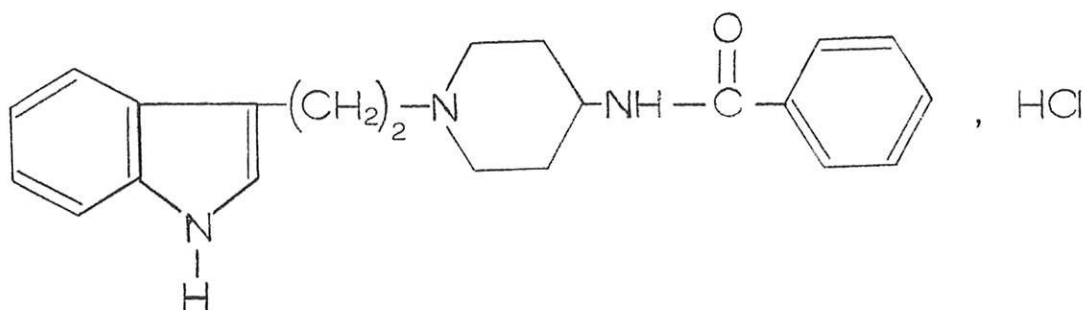
Remarque : on note la présence de cristaux dans la solution 1 (7 mg/ml).



G - DIVERS

DCI : INDORAMINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : VIDORA^R

LABORATOIRE : WIETH-FRANCE Lot M 300 202

ZONE THERAPEUTIQUE : 25-100 ng/ml

PROPRIETES : anti-migraineux

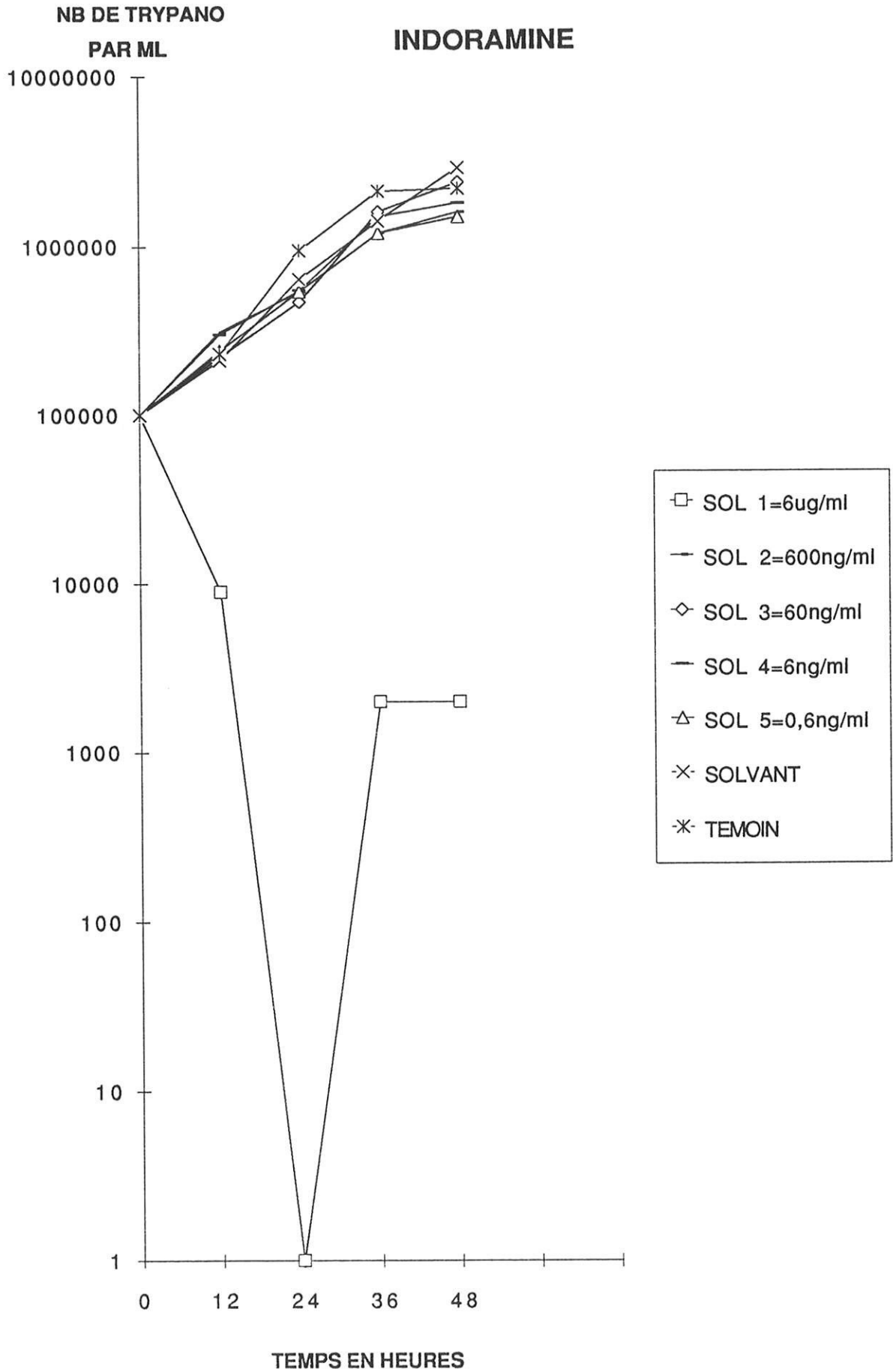
Molécule à noyau indole à chaîne pipéridinée.

Action au niveau des médiateurs chimiques responsables de la crise migraineuse :

- alpha-bloquant post-synaptique sélectif
- anti-histaminique
- anti-sérotoninergique et anti-dopaminergique faibles
- antagoniste de la PG F_2 alpha sur la paroi vasculaire
- action stabilisatrice de membrane.

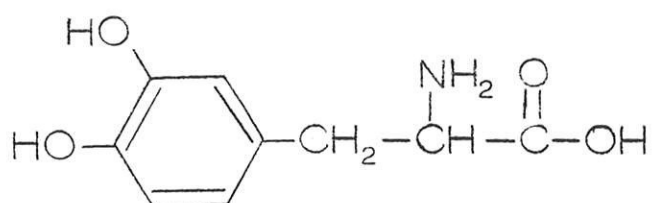
SOLVANT UTILISE : DMSO

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.



DCI : LEVODOPA

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : MODOPAR^R

LABORATOIRE : ROCHE Lot B A 331853

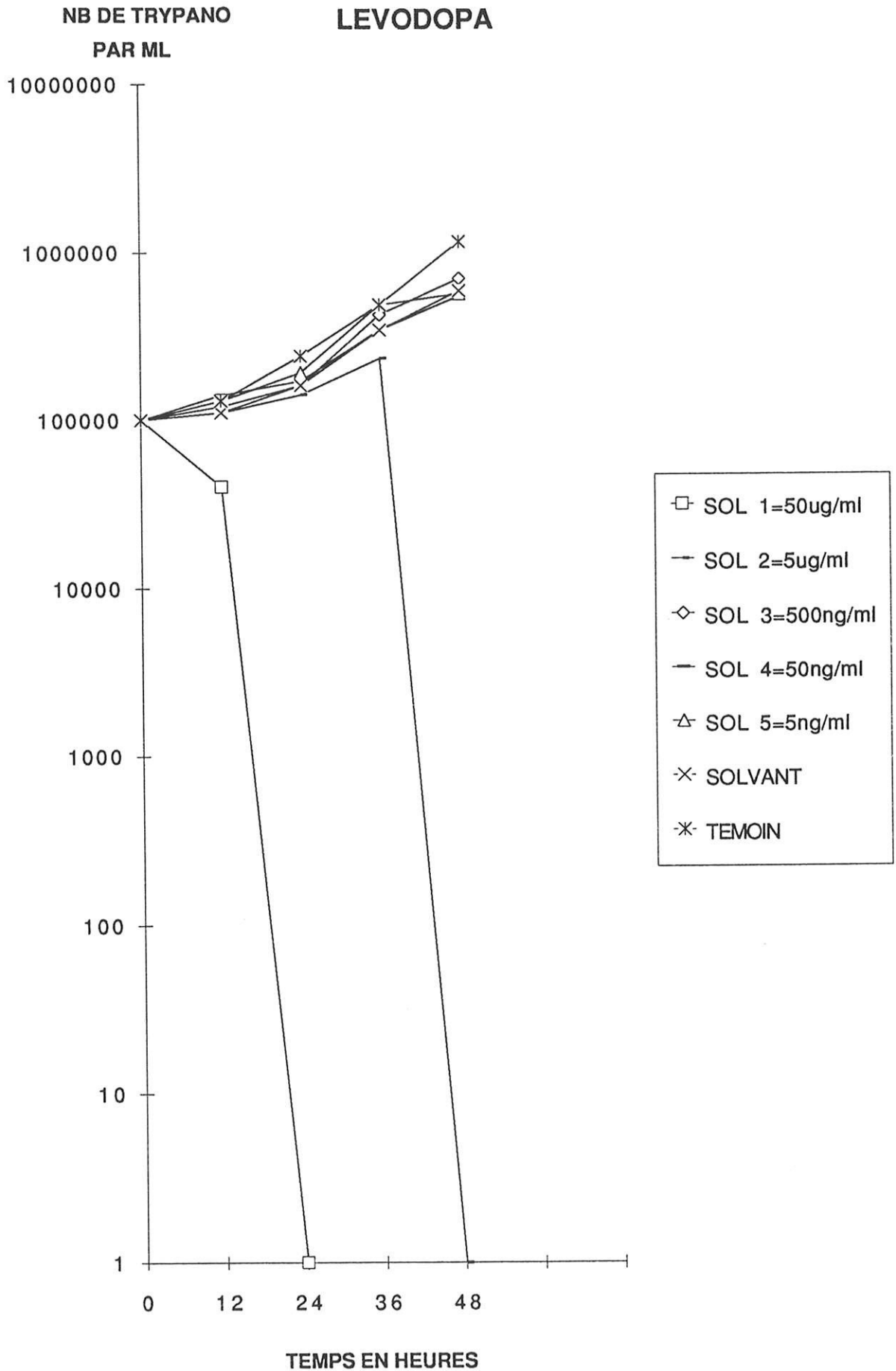
ZONE THERAPEUTIQUE : 0,5 - 2,5 ug/ml

PROPRIETES :

La Levodopa, transformée par le neurone dopaminergique en dopamine, compense au niveau du striatum le déficit caractérisant la maladie de Parkinson.

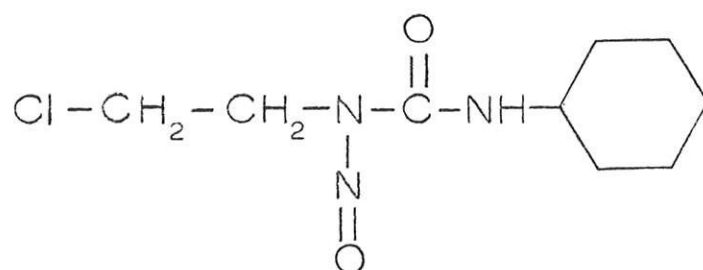
SOLVANT UTILISE : DMSO

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.



DCI : LOMUSTINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : BELUSTINE^R

LABORATOIRE : R. BELLON Lot 8199041573

ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

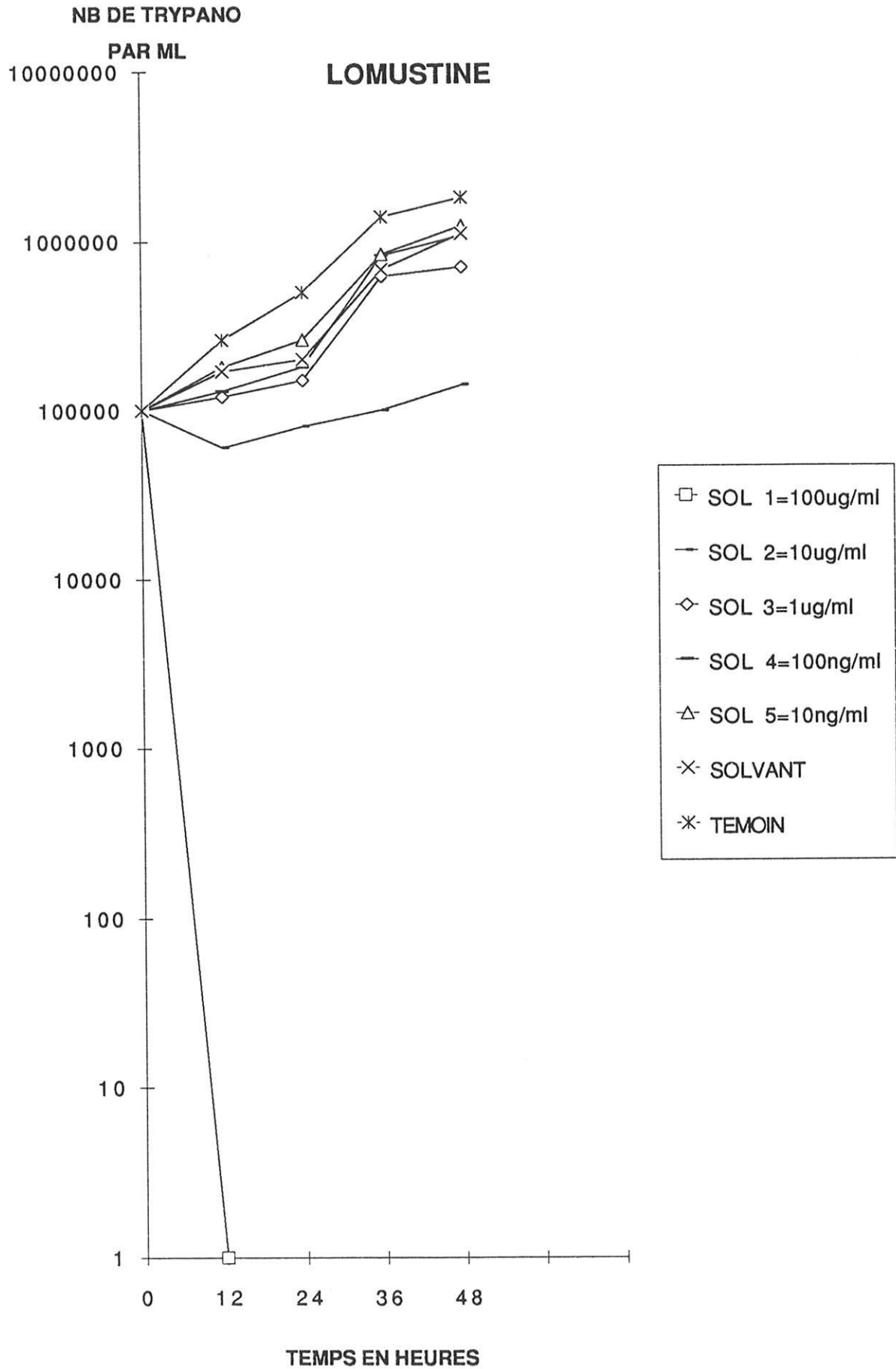
PROPRIETES :

Antinéoplasique cystostatique appartenant au groupe des nitrosourées (alcoylant).

Elle semble inhiber certaines étapes enzymatiques de la synthèse de l'ADN.

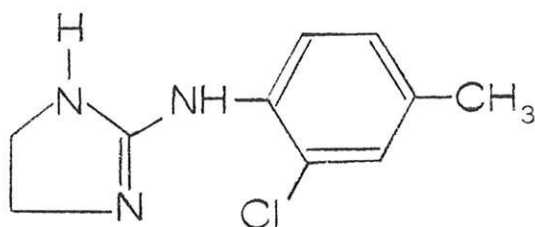
SOLVANT UTILISE : DMSO

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.



DCI : TOLONIDINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : EUCTAN^R

LABORATOIRE : DELALANDE Lot J00308

ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

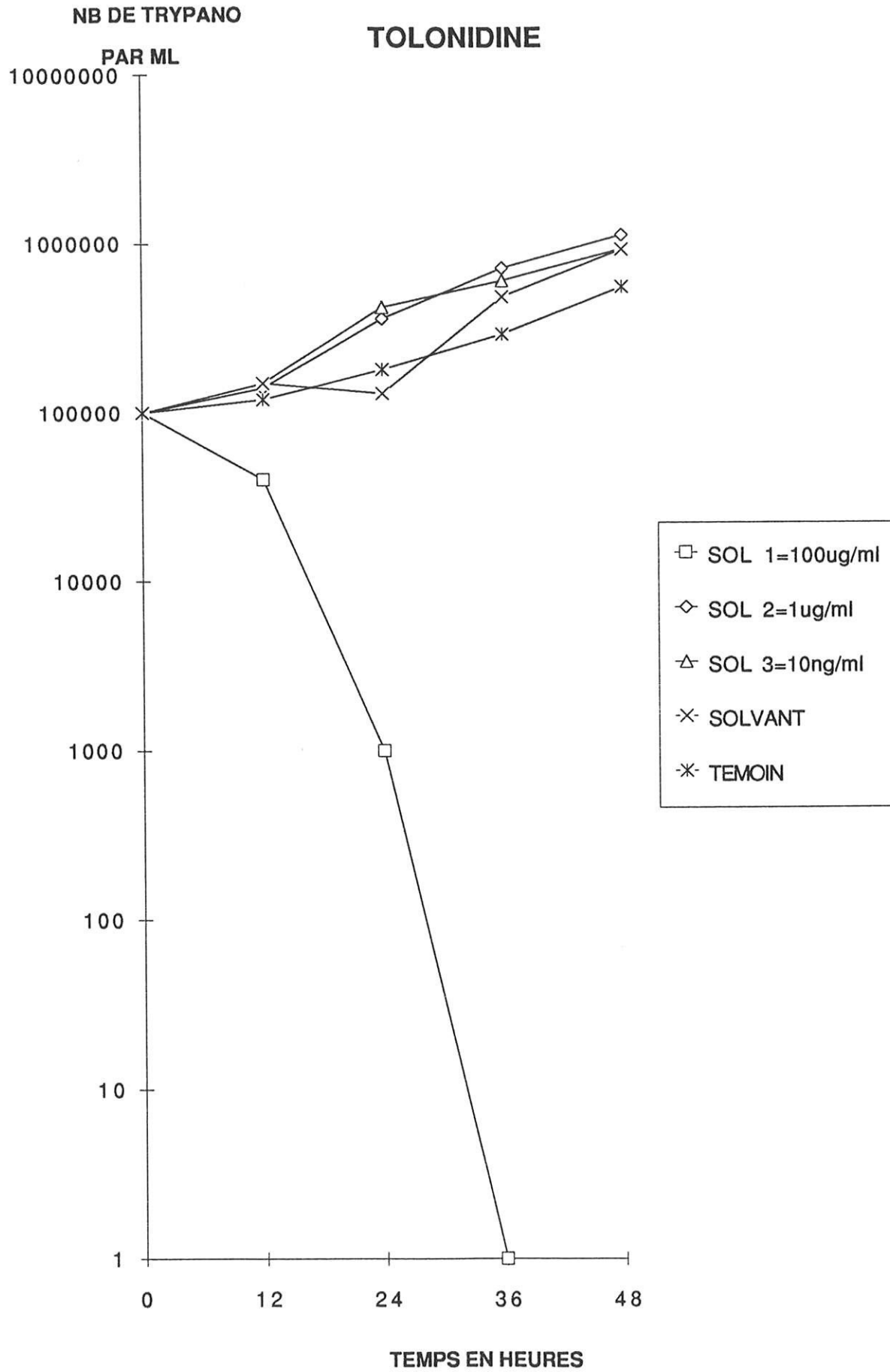
PROPRIETES :

Anti-hypertenseur d'action centrale.

Elle diminue le tonus sympathique des centres bulbaires, régulateurs de la tension artérielle.

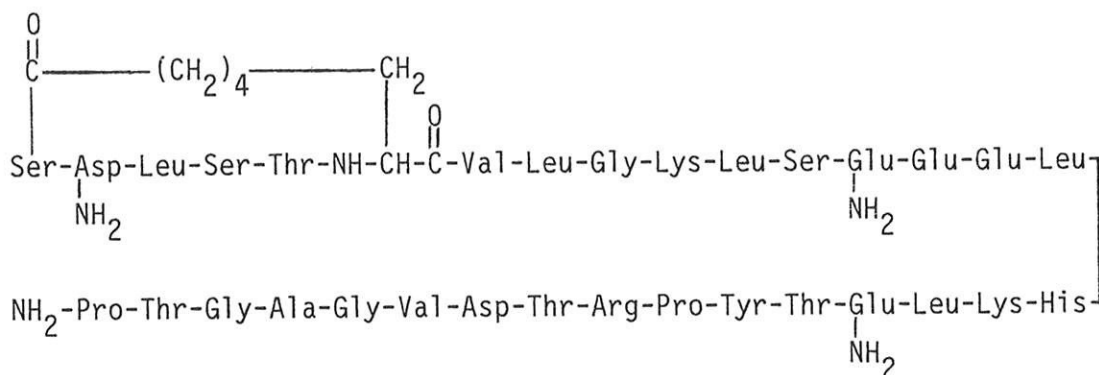
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %.



DCI : CALCITONINE DE SAUMON

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : CALSYN^R

LABORATOIRE : RORER Lot 62-3-14

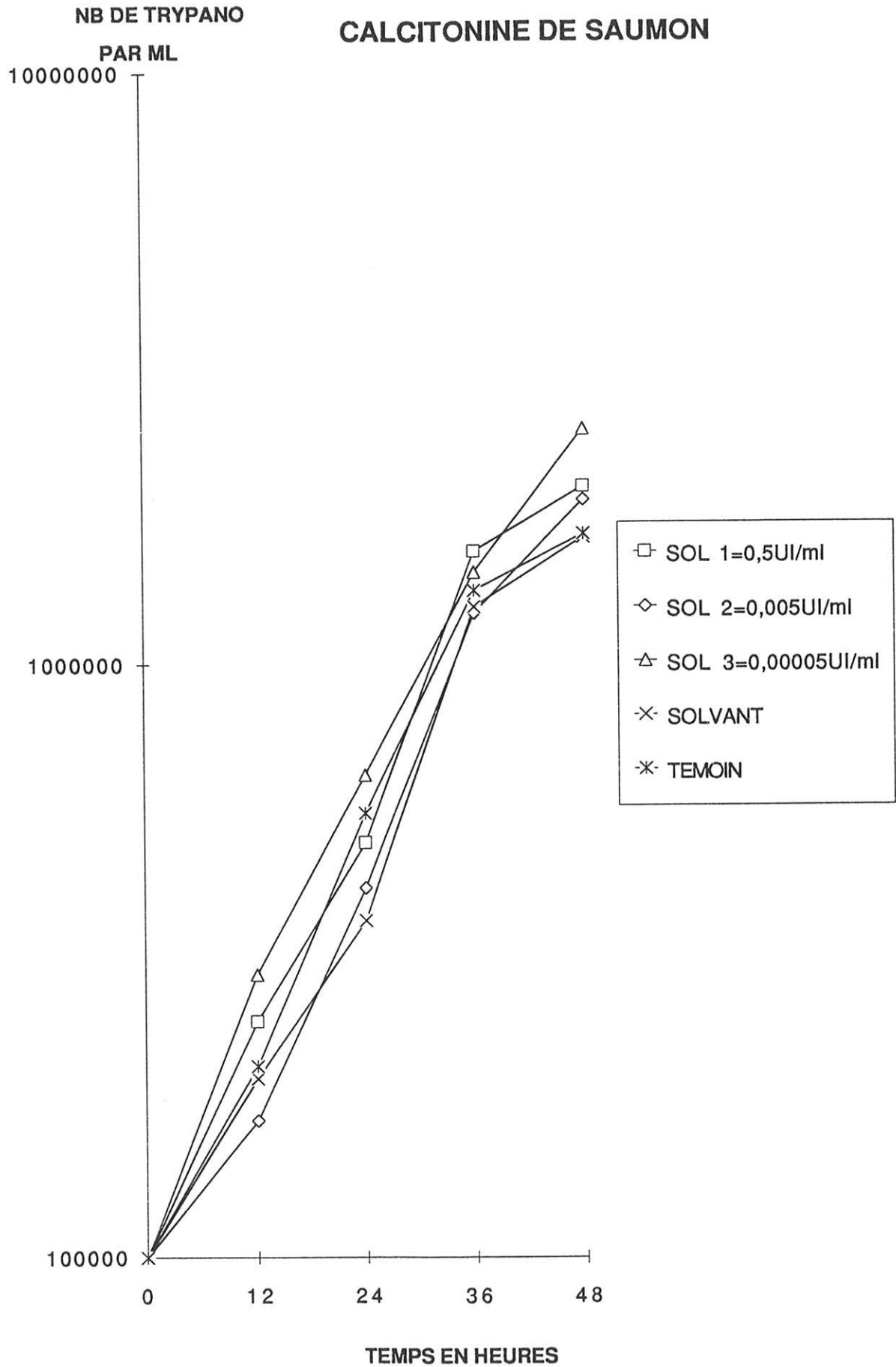
ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

PROPRIETES :

- anti-ostéoclastique
- diminue la réabsorption tubulaire du calcium, du phosphore et du sodium.
- action antalgique périphérique et centrale, soit par augmentation des bêta-endorphines, soit par fixation sur des récepteurs spécifiques ayant un effet neuromodulateur.

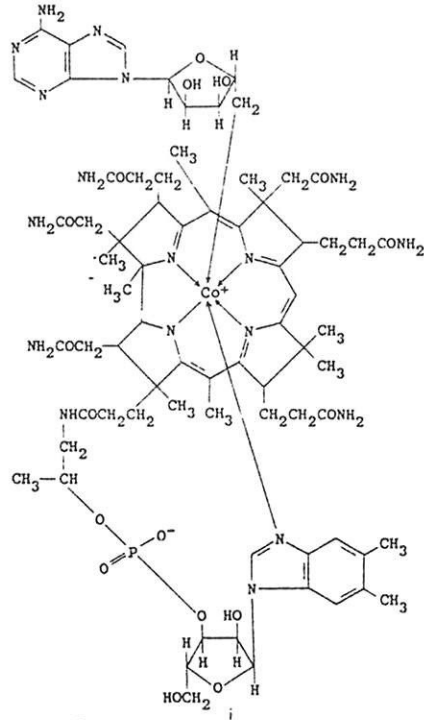
SOLVANT UTILISE : sérum physiologique

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.



DCI : DIBENCOZIDE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : DIBENCOZAN^R

LABORATOIRE : HOUDE Lot K 421

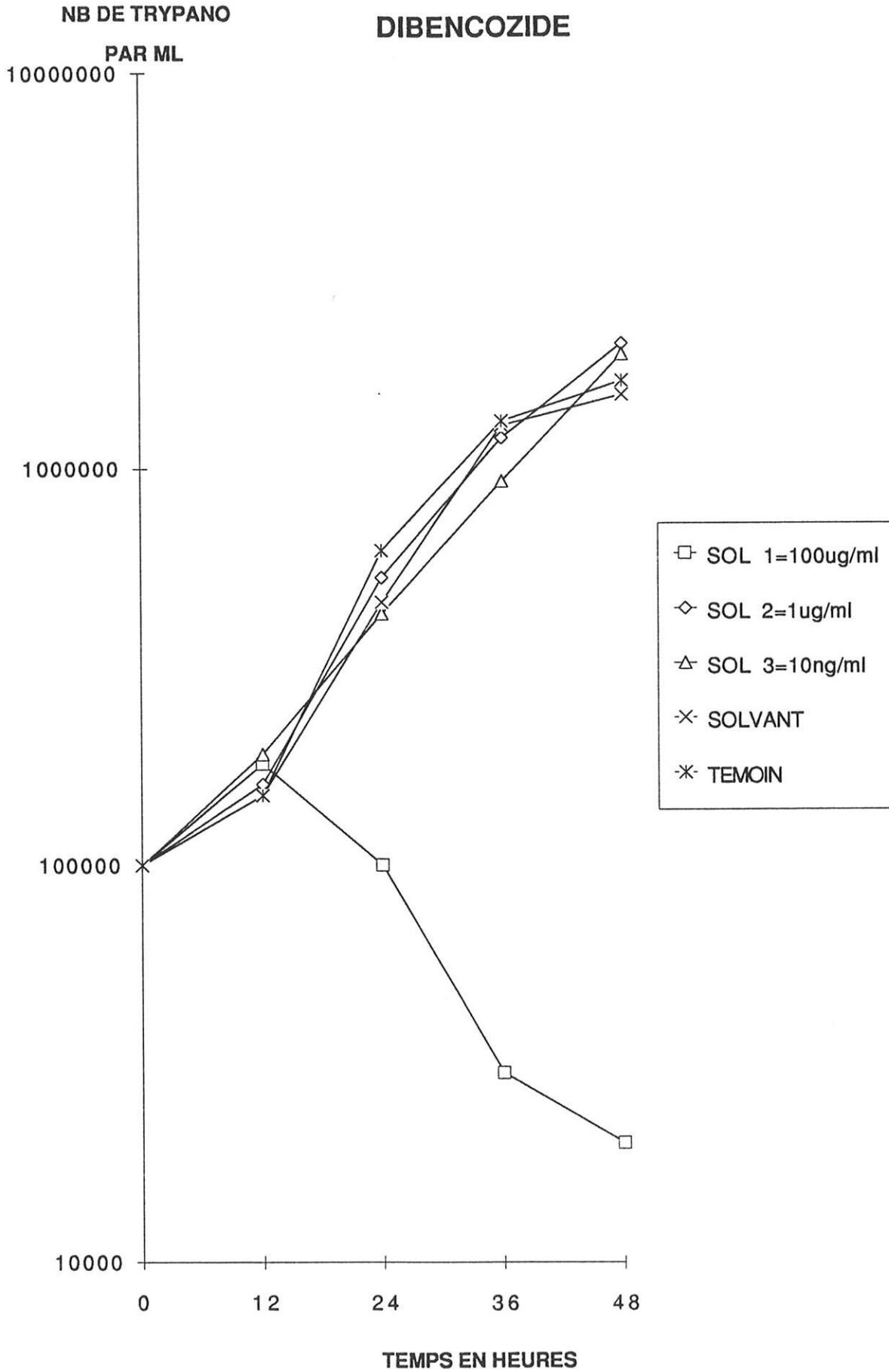
ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

PROPRIETES :

Coenzyme de la vitamine B12, elle a les mêmes propriétés. Elle intervient dans la synthèse des nucléoprotéines, notamment au niveau neuronal.

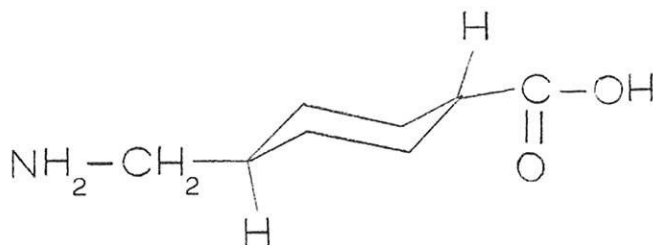
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.



DCI : ACIDE TRANEXAMIQUE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : EXACYL^R

LABORATOIRE : CHOAY Lot SWIA 107

ZONE THERAPEUTIQUE : 5-10 ug/ml

PROPRIETES :

Anti-fibrinolytique.

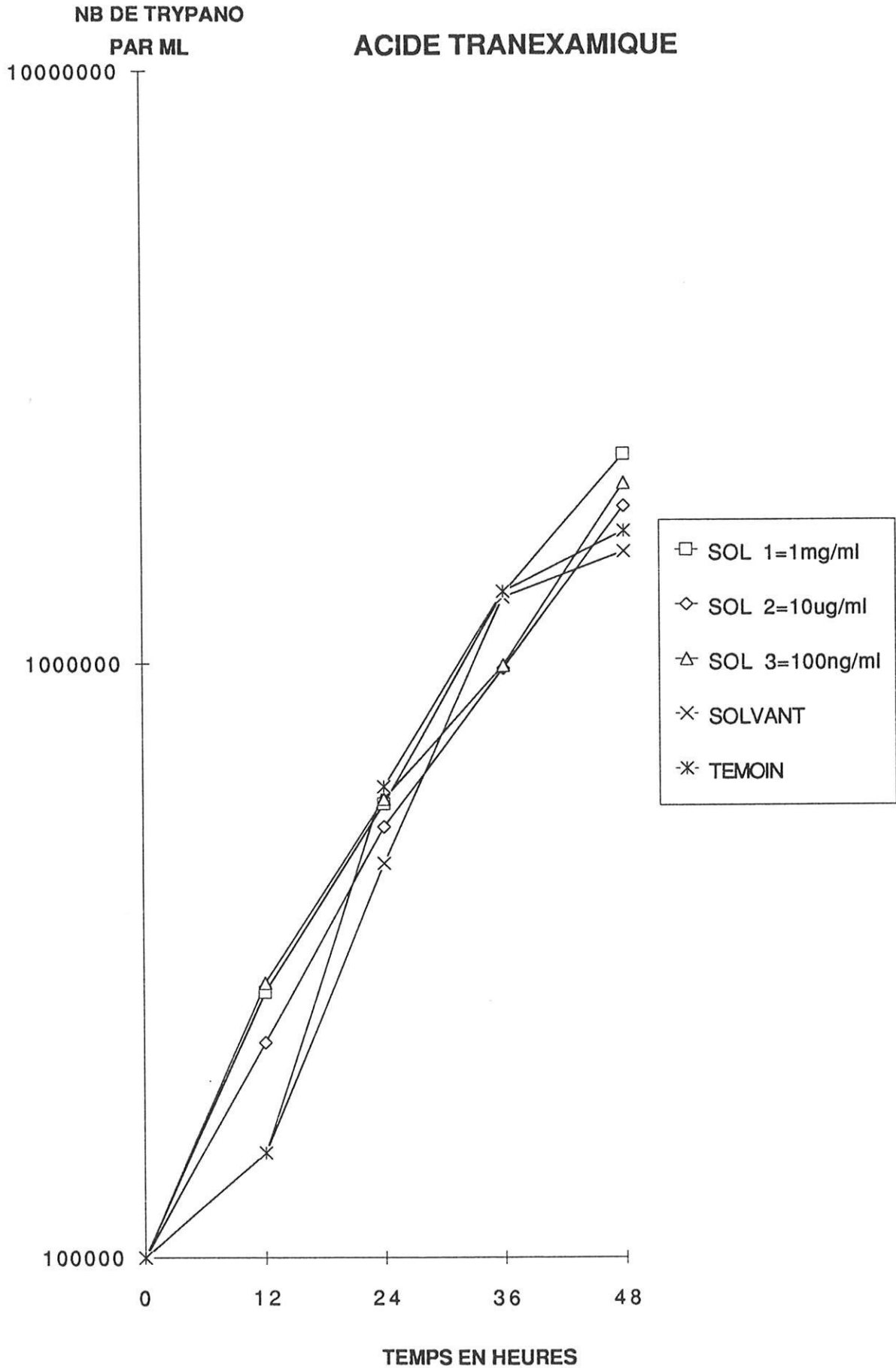
Inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine.

Formation d'un complexe entre l'acide tranexamique et le plasminogène.

A forte dose, activité freinatrice sur l'activation du système complément.

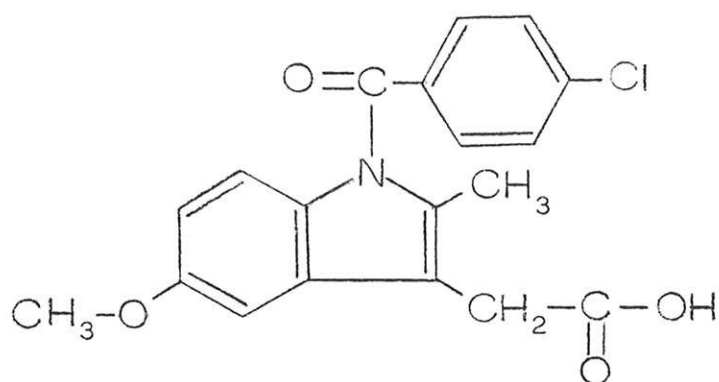
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.



DCI : INDOMETACINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : INDOCID^R

LABORATOIRE : MSD-CHIBRET Lot F 4158

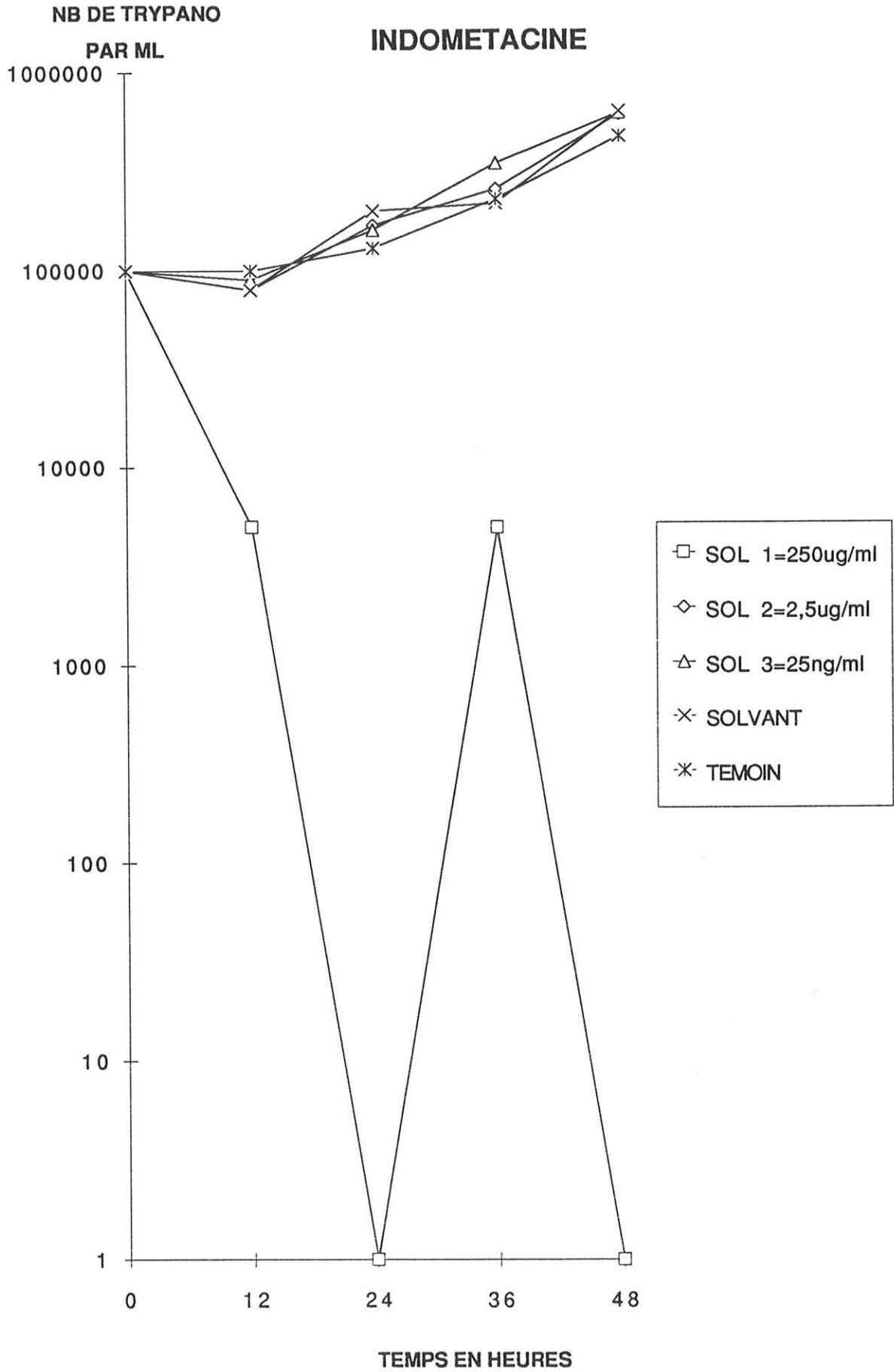
ZONE THERAPEUTIQUE : 0,3 - 3 ug/ml

PROPRIETES :

Anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des indoliques.

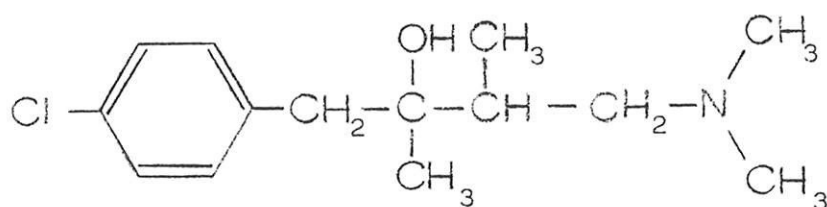
SOLVANT UTILISE : eau ppi

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : lapin 10 %.



DCI : CLOBUTINOL

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : SILOMAT^R

LABORATOIRE : BOEHRINGER-INGELHEIM Lot 1004

ZONE THERAPEUTIQUE : inconnue

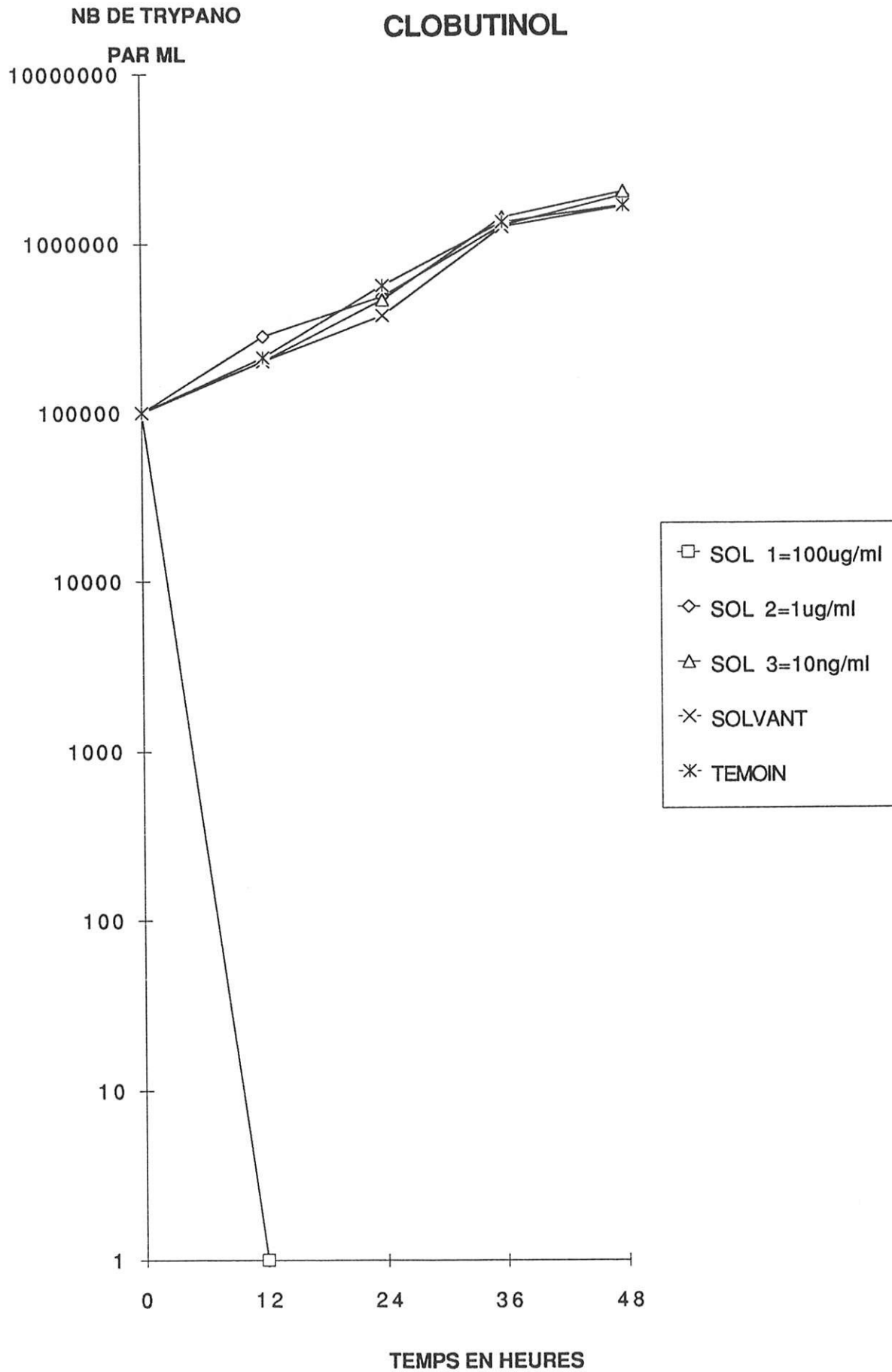
PROPRIETES :

Anti-tussif par dépression des centres de la toux au niveau du bulbe rachidien mais ne provoquant pas de dépression respiratoire.

Léger effet analeptique respiratoire.

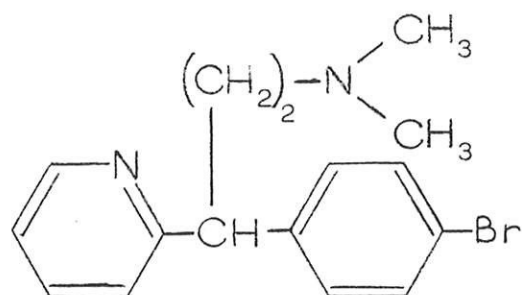
SOLVANT UTILISE : sérum physiologique.

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.



DCI : BROMPHENIRAMINE

FORMULE :



NOM COMMERCIAL : DIMEGAN^R

LABORATOIRE : DEXO Pas de numéro de lot

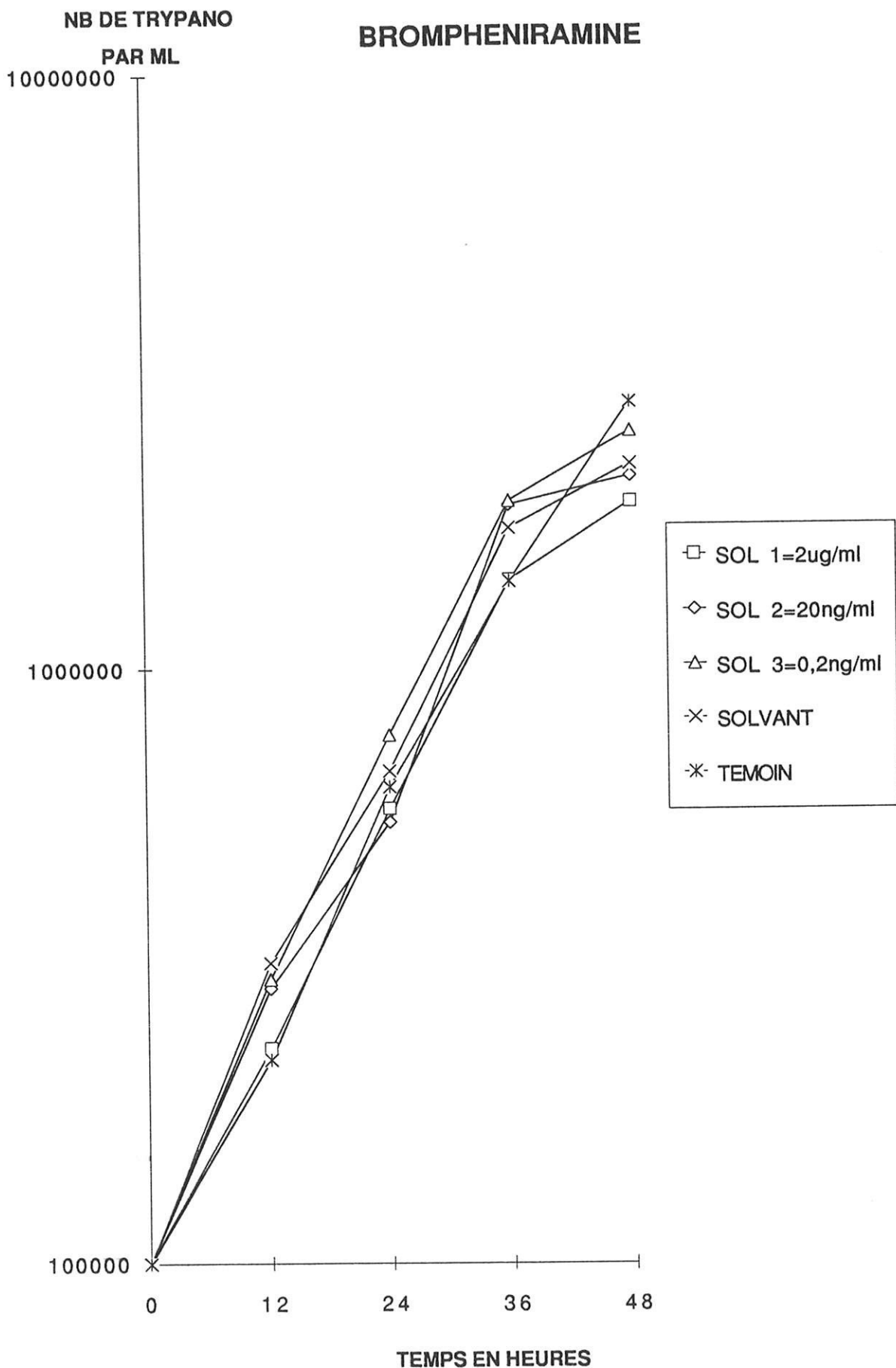
ZONE THERAPEUTIQUE : environ 15 ng/ml

PROPRIETES :

Anti-histaminique H₁ du groupe des pyridylbenzylalkylamines substituées. Elle agit sur les récepteurs H₁ périphériques et centraux.

SOLVANT UTILISE : sérum physiologique.

SERUM UTILISE DANS LE MILIEU DE CULTURE : cheval 20 %.



CHAPITRE V

DISCUSSION

A - LES MOLECULES N'AYANT PAS D'EFFET SUR T.BRUCI IN VITRO

Il s'agit des 9 molécules suivantes :

- Tiapride (courbe p. 76)
- Zolpidem (p. 81)
- Clométiazole (p. 83)
- Trimétazidine (p. 94)
- Extrait de *Ginkgo Biloba* (p. 96)
- Adrafinil (p. 103)
- Calcitonine de saumon (p. 131)
- Acide tranexamique (p. 135)
- Bromphéniramine (p. 141).

La présence de ces différents produits dans le milieu de culture n'a modifié en rien la croissance parasitaire. Cependant, ceci ne peut faire présumer de leur inactivité *in vivo*, certains dérivés arsenicaux utilisés en thérapeutique s'étant révélés inefficaces *in vitro*.

B - MOLECULES AYANT UN EFFET TRYPANOSTATIQUE

Huit molécules ont inhibé de façon plus ou moins nette la croissance parasitaire *in vitro* :

- Toloxatone (p. 67)
- Loxapine (p. 78)
- Diazépam (p. 85)
- Méprobamate (p. 87)
- Piracétam (p. 105)
- Méclofénoxate (p. 107)
- Minaprine (p. 109)
- Dibencozide (p. 133).

Pour chaque produit, cette inhibition est apparue pour la concentration la plus forte, 100 fois supérieure aux concentrations plasmatiques connues ou "estimées".

La **loxapine** et la **toloxatone** semblent cependant exercer un effet même à dose faible (SOL 3). Les courbes SOL 1, SOL 2 et SOL 3 ayant le même profil, ceci pourrait faire suggérer une interférence du produit avec le métabolisme parasitaire. L'étude *in vivo* de ces molécules pourrait donc être intéressante.

C - MOLECULES AYANT UN EFFET TRYPANOCIDE

Une majorité de molécules testées dans notre étude (18 sur 35) s'est révélée trypanocide pour le trypanosome en culture.

Cependant, dans la plupart des cas, cet effet ne s'exerce que pour la concentration la plus forte.

Pour certaines molécules, la zone thérapeutique est connue, et relativement étroite. Il semble difficile, si l'efficacité *in vivo* se confirmait, d'utiliser le produit à des doses 100 fois supérieures à celles recommandées en thérapeutique.

C'est le cas de deux anti-dépresseurs, l'**amoxapine** (p. 69) et la **trazodone** (p. 71), de la **tolonidine** (p. 129) et de certains anti-épileptiques, la **carbamazépine** (p. 118), l'**acide valproïque** (p. 114) et l'**éthosuccimide** (p. 120).

Pour d'autres molécules, la zone thérapeutique n'est pas connue. Pour l'**étifoxine** (p. 89) et le **clobutinol** (p. 139), la concentration de 100 ug/ml représente-t-elle une dose très forte de produit ? Nous ne pouvons le dire. Cependant, l'un étant un anxiolytique et l'autre un anti-tussif d'action centrale, leur utilisation à doses supra-thérapeutiques n'est certainement pas dénuée de risques.

En ce qui concerne la **nicergoline** (p. 98), en raison de sa mauvaise solubilité, nous n'avons pu obtenir que des concentrations assez faibles. Cependant, une concentration de 50 ug/ml a permis la disparition de tous les trypanosomes en 12 H. Ceci nous fait regretter de ne pas avoir réalisé de dilutions intermédiaires pour ce produit.

Avec l'**indométacine** (p. 137), la **sulbutiamine** (p. 111) et l'**indoramine** (p. 123), nous avons constaté un "effet-rebond", c'est-à-dire une reprise de la croissance parasitaire après disparition des trypanosomes du milieu de culture. Ceci pourrait s'expliquer par l'instabilité du produit dans le milieu de culture, celui-ci devenant inefficace au bout de quelques heures. Quelques trypanosomes survivants pourraient alors à nouveau se multiplier.

Nous n'avons pas d'explication en ce qui concerne la réapparition d'un effet de l'**Indométacine** à 48 H.

Devant les résultats obtenus pour certains produits avec 3 dilutions, il nous a semblé intéressant de les tester à nouveau en réalisant cette fois-ci 5 dilutions.

Comme nous l'avons vu, la solution intermédiaire 10 fois supérieures à la zone thérapeutique connue ou "estimée" s'est révélée inefficace pour l'**indoramine** et la **sulbutiamine**. Pour l'**éthosuccimide**, elle semble très légèrement trypanostatique.

Pour la **lomustine** (p. 127), cette solution 2 est franchement trypanostatique. Cependant, nous ne connaissons pas la zone thérapeutique de cet anti-néoplasique. Il s'agit probablement,

comme tous les éléments de cette classe thérapeutique, d'une molécule très toxique.

En ce qui concerne la **vinburmine** (p. 100), les résultats semblent plus intéressants. En effet, cette molécule est trypanocide à 36 H à la dose de 200 ug/ml et trypanostatique à la dose de 20 ug/ml. La zone thérapeutique de ce produit n'est pas connue, cependant il s'agit d'un produit peu toxique utilisé couramment en thérapeutique humaine.

En revanche, l'étroitesse de la zone thérapeutique de la **levodopa** (p. 125) et de la **phénytoïne** (p. 116) peut difficilement faire envisager d'utiliser des doses 10 fois supérieures à cette fourchette. A noter, pour la **phénytoïne**, la meilleure efficacité de la solution 2 (100 ug/ml) par rapport à la solution 1 (1 mg/ml). Ceci est due à la mauvaise solubilité du produit et à la présence, à forte concentration, de cristaux dans le milieu de culture.

Enfin, c'est avec la **fluvoxamine** (p. 73) et la **captodiamine** (p. 91) que nous avons obtenu les meilleurs résultats.

La **captodiamine** est en effet trypanocide à 100 ug/ml et 10 ug/ml. Elle semble légèrement trypanostatique pour une concentration de 1 ug/ml. Cependant, l'absence de données dans la littérature et le manque de coopération du laboratoire ne nous permettent pas de discuter davantage de cette molécule.

Nous savons néanmoins qu'il s'agit d'un produit peu toxique, les doses thérapeutiques étant très inférieures aux doses

toxiques. Il sera donc particulièrement intéressant de tester cette molécule *in vivo*.

Voyons maintenant le cas de la **fluvoxamine**.

D - CAS PARTICULIER DE LA FLUVOXAMINE

1 - RESULTATS - TOXICITE - STRUCTURE CHIMIQUE

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la Fluvoxamine. En effet, la Fluvoxamine s'est révélée être, dans notre étude, une des molécules les plus actives contre *T. brucei brucei in vitro*. De plus, il s'agit d'un produit peu toxique, dont on pourrait envisager d'augmenter les doses sans trop redouter d'effets secondaires importants. Enfin, sa structure chimique nous a permis d'envisager plusieurs hypothèses quant à son mode d'action.

Lors de nos expérimentations, nous avons constaté une disparition totale des trypanosomes à 12 H pour une concentration de 100 ug/ml de fluvoxamine et à 24 H pour une concentration de 10 ug/ml. A la concentration de 1 ug/ml, la fluvoxamine semble exercer un léger effet trypanostatique sur la croissance parasitaire, plus net à 48 H.

Malheureusement, les laboratoires DUPHAR ne disposent pas de donnée concernant les concentrations plasmatiques humaines aux doses thérapeutiques usuelles. Cependant, d'après les données fournies par le fabricant, la fluvoxamine paraît peu toxique.

La dose létale 50 chez l'animal est élevée :

DL 50 : souris mâle : 1100 mg/kg, rat mâle : 2000 mg/kg
souris femelle : 1330 mg/kg, rat femelle : 1470 mg/kg

Chez l'homme, lors de l'absorption de doses allant de 0,6 g à 3,6 g de fluvoxamine, aucun retentissement sur les fonctions vitales, en particulier cardio-vasculaires ou neurologiques, n'a été constaté. L'absorption d'une dose massive de 9 g (soit 180 comprimés) s'est soldée par un coma qui a, cependant, régressé sans séquelle.

En thérapeutique humaine, la fluvoxamine est utilisée à la dose de 100 à 300 mg par jour. La dose thérapeutique est donc très inférieure à la dose toxique.

Anti-dépresseur non tricyclique, la fluvoxamine est indiquée dans les états dépressifs de toute nature (4, 47). Elle agit en inhibant de façon spécifique la recapture de la sérotonine au niveau des neurones cérébraux. Ses effets secondaires semblent modérés : somnolence, tremblements, nausées.

La fluvoxamine est utilisée sous forme de maléate. Sur le plan chimique, il s'agit du maléate de 5-méthoxy-4'(trifluorométhyl) valérophénone (E)O-(2 aminoéthyl)oxime.

La présence d'un groupement oxime (R = NOH) au sein de cette molécule nous a permis d'envisager plusieurs hypothèses visant à expliquer le mode d'action de la fluvoxamine sur le trypanosome.

2 - HYPOTHESE D'UNE ACTION DE LA FLUVOXAMINE PAR L'INTERMEDIAIRE DU NO

Depuis quelques années, un nouveau messager biologique a été mis en évidence, le monoxyde d'azote (NO). Le NO est synthétisé à partir d'un acide aminé, la L-arginine, par la NO-synthase. Cette enzyme incorpore une molécule d'oxygène à la fois dans le NO et la L-citrulline, via un intermédiaire la N-hydroxy-L-arginine. Le NADPH est un cofacteur de cette réaction. Celle-ci peut être inhibée par certains analogues de l'arginine guanidino-substitués, dont la N^G-monométhyl-L-arginine (N^GMMA).

Plus les connaissances sur le NO évoluent, plus le rôle de celui-ci semble étendu.

Le NO intervient, d'une part, par l'intermédiaire d'une NO-synthase constitutive, calcium-dépendante. Celle-ci assure la formation de NO en petites quantités responsable de l'action physiologique, comme la vasodilatation par relachement de la musculature lisse des vaisseaux (14). Le NO agit ici en augmentant le taux de GMP cyclique dans les cellules cibles.

Dans les phénomènes pathologiques, le NO est synthétisé par une autre sorte de NO-synthase, inductible, calcium-dépendante. Celle-ci entraîne la formation de grandes quantités de NO, qui peuvent être toxiques. Des taux élevés de NO altèrent la fonction des enzymes mitochondriales et d'autres enzymes Fer - Soufre.

On a pu également constater des lésions de l'ADN dans les cellules exposées à de fortes concentrations de NO (14).

Le NO semble jouer un rôle majeur dans les défenses immunitaires. Après activation, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles sécrètent des taux élevés de NO qui agit alors comme une molécule effectrice cytotoxique. Le NO s'est révélé efficace dans la défense contre des cellules tumorales, des champignons parasites, des protozoaires, des helminthes et des mycobactéries (28, 33, 36).

P. VINCEDEAU et S. DAULOUÈDE (56) ont montré que les macrophages péritonéaux d'une souris infectée par *Trypanosoma musculi* pouvaient inhiber la prolifération parasitaire *in vitro*. Cette activité trypanostatique implique la voie L-arginine-NO puisqu'elle est supprimée par le N^GMMA, et qu'elle augmente de façon parallèle à la production de nitrite. Le NO pourrait agir sur le trypanosome en provoquant le blocage du fer au niveau d'enzymes-clé du métabolisme parasitaire. En effet, l'action trypanostatique des macrophages est inversée par l'apport de fer en excès dans le milieu de culture.

Le trypanosome est donc sensible au NO. Le NO peut être généré de deux façons, soit de façon endogène, comme nous venons de le voir, par le métabolisme cellulaire, soit par certains médicaments qui libèrent spontanément du NO. C'est notamment le cas des dérivés nitrés utilisés en cardiologie pour obtenir une vasodilatation (36).

La fluvoxamine pourrait-elle agir sur le trypanosome par l'intermédiaire du NO ?

Le NO pourrait être libéré à partir du groupement NH₂ terminal, mais nous n'avons pas d'élément pour confirmer cette hypothèse.

La présence d'un groupement oxime (R = NOH) au sein de la molécule de fluvoxamine nous semble plus intéressante.

En effet, dans une étude sur la vasodilatation, G. THOMAS et P.W. RAMWELL (52) ont montré que des hydroxylamines (R-NHOH) et des oximes (R = NOH) sont capables d'entraîner, par l'intermédiaire du NO, la dilatation de segments d'aorte de rat pré-contractés. Même si dans cette étude, l'efficacité des oximes est moins importante que celle des hydroxylamines, il semble certain que les oximes puissent générer du NO.

La fluvoxamine pourrait-elle de la même façon, par l'intermédiaire de son groupement oxime, ou par le groupement amine primaire, libérer du NO et intervenir sur le métabolisme du trypanosome ? D'autres études devront le confirmer. On peut cependant noter que le NO agirait de façon dose-dépendante en étant trypanostatique aux doses usuelles et trypanocide à dose moyenne et forte.

3 - HYPOTHESE D'UN ROLE DIRECT DU GROUPEMENT OXIME DE LA FLUVOXAMINE. RAPPROCHEMENTS AVEC LA PENTAMIDINE

Comme nous l'avons vu précédemment, le groupement oxime de la molécule de fluvoxamine pourrait agir de manière indirecte sur le métabolisme du trypanosome par l'intermédiaire du NO.

Cependant, le groupement oxime ne pourrait-il pas exercer une action directe sur le parasite. L'existence d'une étude sur les dérivés oximes de la pentamidine nous permet en effet d'envisager cette hypothèse.

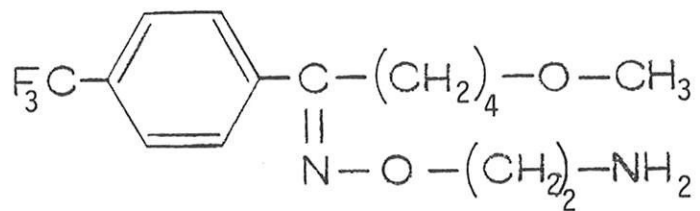
B. CLEMENT et W. RAETHER (15) ont étudié l'activité trypanocide de dérivés N-hydroxylés de la pentamidine. Un seul ou les deux groupements amidines terminaux de la pentamidine ont été remplacés par un radical amidoxime. Ces amidoximes I et II (cf. formules p.154) ont été testés, chez la souris, sur différentes espèces de trypanosomes *T. brucei*, *T. vivax*, *T. rhodesiense*, *T. evansi*, *T. congolense*.

Les résultats de cette étude montrent que les dérivés I et II sont effectivement actifs contre plusieurs espèces de trypanosomes (*T. brucei*, *T. vivax* et *T. rhodesiense*). Pour *T. brucei* et *T. vivax*, l'efficacité des dérivés I et II est plus faible que celle de la pentamidine, une efficacité identique étant obtenue en multipliant les doses des dérivés par un facteur 3 à 10. En revanche, l'action de ces dérivés contre *T. rhodesiense* est très comparable à celle de la pentamidine. Les dérivés I et II ayant été étudiés séparément, il ne semble pas exister de différence d'activité entre ces deux molécules malgré la présence d'un groupement oxime supplémentaire sur le dérivé II.

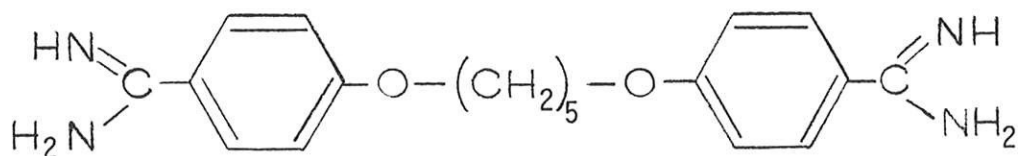
L'inhibition des sérine-protéinases par les amidines étudiée par GERATZ et coll. (53) est considérée comme responsable de l'activité trypanocide des diamidines (16). D'après B. CLEMENT et W. RAETHER, les amidoximes ont manifestement des propriétés similaires.

Là encore, le groupement oxime semble à l'origine d'une activité trypanocide. La présence d'un tel groupement sur la molécule de fluvoxamine suffit-elle à expliquer les résultats obtenus dans notre étude ? Nous ne pouvons conclure. Cependant, ceci pourrait

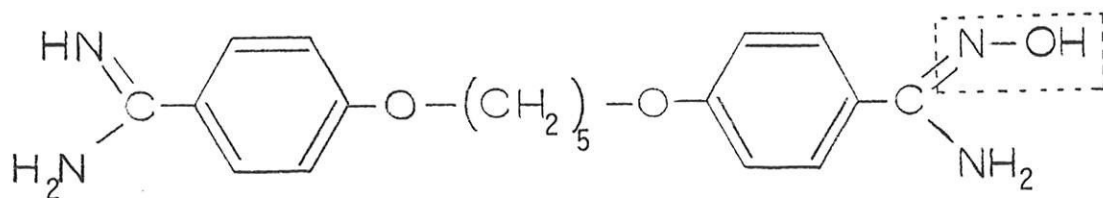
FLUVOXAMINE



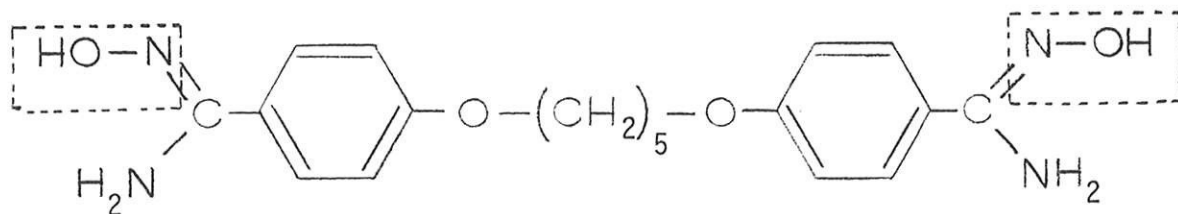
PENTAMIDINE



DERIVE I MONOAMIDOXIME



DERIVE II DIAMIDOXIME



suggérer un mode d'action identique pour la pentamidine et la fluvoxamine.

Comme nous l'avons déjà précisé, nous avons réalisé une étude *in vitro* qui ne peut faire présumer en rien de l'éventuelle efficacité *in vivo* de la fluvoxamine. Une étude chez la souris est donc indispensable.

En conclusion de leur étude, B. CLEMENT et W. RAETHER ne jugent pas nécessaire de développer les dérivés oximes de la pentamidine dont l'efficacité semble, au mieux, identique à celle de la molécule initiale. Cependant, la présence d'un groupement oxime ayant des propriétés trypanocides au sein d'une molécule traversant la barrière hémato-méningée, comme c'est le cas de la fluvoxamine, permettrait d'atteindre le trypanosome dans ses localisations cérébro-méningées. Cette molécule peu toxique ouvrirait une perspective particulièrement intéressante dans le traitement de la phase tardive de la trypanosome humaine africaine.

CONCLUSION

Grâce à la mise au point par Baltz et coll. (3) d'un système de culture acellulaire pour les trypanosomes, on peut maintenant tester, de façon simple et rapide, un grand nombre de molécules sur ces parasites.

Parmi les molécules que nous avons utilisées, aucune n'était connue pour avoir des propriétés anti-parasitaires. En effet, ces propriétés n'ont probablement jamais été recherchées car les molécules que nous avons testées ont été étudiées et mises au point pour des indications très différentes.

Malgré cela, bon nombre de ces molécules se sont révélées actives *in vitro* sur *T. b. brucei*. Le plus souvent, cette activité s'exerce à très forte dose, mais pour quelques molécules, l'activité apparaît à des doses compatibles avec l'utilisation en thérapeutique humaine. Ceci n'est pas sans précédent puisque certains neuroleptiques, les phénothiazines, se sont montrés actifs sur le trypanosome *in vitro* (6, 48). L'étude de leur mode d'action a révélé que les phénothiazines détruisent de façon spécifique des microtubules du cytosquelette (48).

Ainsi, on peut envisager que les molécules qui se sont montrées actives dans notre étude puissent altérer la structure du trypanosome ou interférer avec son métabolisme, de façon plus ou moins spécifique. L'exemple de la fluvoxamine tend à le prouver.

Cependant, nous gardons à l'esprit que les résultats obtenus lors de nos expérimentations l'ont été *in vitro*. Ils ne peuvent permettre de tirer des conclusions trop hâtives et n'auront de valeur que s'ils se confirment *in vivo*. En effet, l'activité du produit ou la sensibilité du trypanosome peuvent être totalement modifiées par le métabolisme de l'hôte mammifère.

Nous ne pouvons donc conclure cette étude qu'en souhaitant qu'elle soit poursuivie et en espérant une confirmation des résultats *in vivo* qui, peut-être, pourrait ouvrir une nouvelle perspective dans le traitement de la trypanosomose humaine africaine.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AMOLE B., SHARPLESS N., WITTNER M., TANOWITZ H.B.
Neurological measurements in the brains of mice infected with *Trypanosoma brucei brucei* (TREU 667).
Ann. Trop. Med. Parasitol. ; 1989 ; 83 : 225-232.

- 2 - BACCHI C.J., GAROFALO J., MOCKENHAUPT D., Mc CANN P.P.,
DIEKEMA K. A., PEGG A.E., NATHAN H.C., MULLANEY E.A.,
CHUNOSOFF L., SJOEROSMA A., HUTNER S.H.
In vivo effects of DL-Alpha-difluoromethylornithine on the
metabolism and morphology of *Trypanosoma brucei brucei*.
Molec. Biochem. Parasitol. ; 1983 ; 7 : 209-225.

- 3 - BALTZ T., BALTZ D., GIROUD Ch., CROCKETT J.
Cultivation on a semi-defined medium of animal infective forms of
Trypanosoma brucei, *T. equiperdum*, *T. evansi*, *T. rhodesiense* and
T. gambiense.
Embo. J. ; 1985 ; 4 : 1273-1277.

- 4 - BENFIELD P., WARD A.
Fluvoxamine, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic
properties, and therapeutic efficacy in depressive illness.
Drugs ; 1986 ; 32 : 313-334.

- 5 - BENHAMOU P.H., CHANDENIER J., SCHECHTER P.J., EPELBAUM S.,
TELL G.P., HAEGELE K.D., PAUTARD J.C., PUISSAN Ch.
Trypanosomiase africaine de l'enfant traitée par Eflorthinine.
Un cas.
Presse méd. ; 1989 ; 18 : 1199-1202.

- 6 - BISSER S.,
Trypanosomose humaine africaine et thérapeutique, quel avenir ?
Mémoire pour le diplôme Universitaire de Médecine Tropicale,
Toulouse ; 1992.

- 7 - BOROWYN K., NELSON R.T., HIRUMI H., BRUN R., WAITHAKA H.K., SCHWARTZ D., POLAK A.
R015-0216 : a nitroimidazole compound active *in vitro* against human and animal pathogenic african trypanosomes.
Ann. Trop. Med. Parasitol. ; 1988 ; 82 : 13-19.
- 8 - BOUTEILLE B.,
Le traitement de la Trypanosomose Humaine Africaine. Etude d'un modèle expérimental, le mouton (*ovis aries*).
Thèse pour le doctorat d'état ès sciences pharmaceutiques.
Université de Limoges ; mars 1990.
- 9 - BRETON J.C., RIGAUD M., RABINOVITCH-CHABLE H., PESTRE-ALEXANDRE M., BOUTEILLE B., DARDE M.L., NICOLAS J.A., DUMAS M.
Action des métabolites oxygénés de l'acide arachidonique sur la mobilité de *Trypanosoma brucei brucei*.
Xème Congrès National de Médecine Interne, Limoges, juin 1984.
- 10 - BRETON J.C., JAUBERTEAU M.O., RIGAUD M., BOUTEILLE B., DARDE M.L., PESTRE-ALEXANDRE M., DUMAS M.
Les acides gras de *Trypanosoma brucei brucei*.
Etude comparative avec ceux de *T.b. rhodesiense* et *T.b. gambiense*
Bull. Soc. Path. Ex. ; 1988 ; 81 : 632-636.
- 11 - BRETON J.C., BOUTEILLE B., SONAN T.
Le DFMO : alternative thérapeutique de la trypanosomiase humaine africaine.
Bull. Soc. Path. Ex. ; 1988 ; 81 : 571-577.
- 12 - BRETON J.C., DUMAS M.
Traitement de la trypanosome africaine. Place de l'Eflornithine (DFMO)-
Journées de l'hôpital Claude Bernard ; Paris ; 1990.

- 13 - CAMPBELL W.C., REW R.S.
African trypanosomiasis in Chemotherapy of Parasitic diseases.
Ed. Plenum Press New York ; 1986 : 129-137.
- 14 - CALVER A., COLLIER J., VALLANCE P.
Nitric oxide and blood vessels : physiological role and clinical implications.
Biochem. Educ. ; 1992 ; 20 : 130-135.
- 15 - CLEMENT B., RAETHER W.
Amidoximes of Pentamidine : synthesis, trypanocidal and leishmanicidal activity.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. ; 1985 ; 35 : 1009-1014.
- 16 - DANN O., CHAR H., GRIEBMEIR H.
Liebigs Ann. Chem. : 1982 : 1836.
- 17 - DOROSZ P.
Guide pratique des médicaments.
Ed. Maloine ; 1991.
- 18 - DUMAS M., BRETON J.C., PESTRE-ALEXANDRE M., NICOLAS J.A., CATANZANO G.
Réflexions sur le traitement de la trypanosomiase humaine africaine.
Bull. Soc. Path. Ex. ; 1983 ; 76 : 622-627.
- 19 - DUMAS M., BRETON J.C., PESTRE-ALEXANDRE M., GIRARD P.L., GIOROANO C.
Etat actuel de la thérapeutique de la trypanosomiase humaine africaine.
Presse méd. ; 1985 ; 14 : 253-256.

- 20 - DUMAS M., BOA F.Y.
Human African trypanosomiasis, in Handbook of clinical Neurology,
8 : Microbial disease 339-344.
A.A. Harris ; ed. : Elsevier Sciences Publishers B.V. ; 1988.
- 21 - DUMAS M.
Trypanosomiase humaine africaine.
La lettre de l'infectiologue ; 1991 ; 6 : 250-251.
- 22 - EUZEBY J.
Les parasitoses humaines d'origine animale. Caractères
épidémiologiques.
Ed. : Flammarion Médecine Sciences ; 1984 : 58-67.
- 23 - FAIRLAMB A.H., CERAI A.
Identification of a novel, thiol-containing co-factor essential
for glutathione reductase enzyme activity in trypanosomatids.
Mol. Biochem. Parasitol ; 1985 ; 14 : 187-198.
- 24 - FAIRLAMB A.H., BLACKBURN P., ULRICH P., CHAIT B.T., CERAMI A.
Trypanothione : a novel bis (glutathionyl) spermidine cofactor
for glutathione reductase in trypanosomatids.
Sciences ; 1985 ; 227 : 1485-1487.
- 25 - GENTILINI M. , DUFLO B.
Trypanosomiasis humaines.
In Médecine Tropicale. Ed. : Flammarion Médecine Sciences ;
1986 : 108-120.
- 26 - GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G.
Pharmacologie Clinique, base de la thérapeutique.
Ed. Expansion Scientifique ; 1978.
- 27 - GOODMAN L.S., GILMAN A.,
The pharmacological basis of therapeutics.
XIIème édition ; Ed. MACMILLAN.

- 28 - HIBBS J.B., TAINTOR R..R., VAVRIN Z., RACHLIN E.M.
Nitric oxide : a cystostatic activated macrophage effector molecule.
Biochem. Biophys. Res. Commun. ; 1988 ; 157 : 87-94.
- 29 - JENNINGS F.W., WHITELAX D.D., HOLMES P.H., CHIZYUKA H.G.B.,
URQUHART G.M.
The brain as a source of relapsing *Trypanosoma brucei* infection in mice after chemotherapy.
Int. J. Parasitol. ; 1979 ; 9 : 381.
- 30 - JENNINGS F.W.
Future prospects for the chemotherapy of human trypanosomiasis. Combination chemotherapy and African trypanosomiasis.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. ; 1990 ; 84 ; 618-621.
- 31 - JENNINGS F.W.
Chemotherapy of trypanosomiasis : the potentiation of antimonial compounds by difluoromethylornithine (DFMO).
Trop. Med. Parasitol. ; 1991 ; 42 : 135-138.
- 32 - KAMINSKI R., ZWEYGARTH E.
Feeder layer-free *in vitro* assay for screening antitrypanosomal compounds against *Trypanosoma brucei brucei* and *T. b. evansi*.
Antimicrob. Agents Chemother. ; 1989 ; 33 : 881-885.
- 33 - KOLB H., KOLB-BACHOFEN V.
Nitric oxide : a pathogenic factor in autoimmunity.
Immunol. Today ; 1992 ; 13 : 157-160.
- 34 - KUZOE F.A.S.
Perspectives in research on and control of African trypanosomiasis.
Ann. Trop. Med. Parasitol. ; 1991 ; 85 : 33-41.

- 35 - LAPEYSSONIE
Moi, JAMOT : Le vainqueur de la maladie du sommeil.
Les Presses de l'INAM. Ed. Louis Musin ; 1987.
- 36 - MAC CALL T., VALLANCE P.
Nitric oxide takes centre - stage with newly defined roles.
TIPS ; 1992 ; 13 : 1-6.
- 37 - MANSON-BAHR P.E.C., BELL D.R.
African trypanosomiasis.
In : Manson's Tropical Diseases.
XIXth edition ; Ed. : Baillière Tindall ; 1987.
- 38 - MARR J.J., DOCAMPO R.
Chemotherapy for Chagas'disease : a perspective of current
therapy and considerations for future research.
Rev. Infect. Dis. ; 1986 ; 8 : 884-899.
- 39 - MERCK INDEX (The) - XIth Edition.
Ed. MERCK and Co, Inc.
- 40 - NEUJEAN G.
Chimiothérapie et chimioprophylaxie de la maladie du sommeil à
T. gambiense
Rev. Med. Liège ; 1959 ; 14 : 5-13.
- 41 - NGUYEN T., BRUNSON D., CRESPI C.L., PENMAN B.W., WISHNOK J.S.,
TANNEBAUM S.R.
DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide
in vitro.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA ; 1992 : 89 : 3030-3034.
- 42 - NOZAIS J.P.
Mais où est donc passée la "clé" de Kérandel ?
Bull. Soc. Path. Ex. ; 1988 ; 81 : 477-479.

- 43 - OWOLABI O.A., WILSON C., MOLYNEUX D.H., PENTREATH V.W.
Trypanocidal effects of catecholamines and indolalkylamines.
Ann. Trop. Med. Parasitol. ; 1990 ; 84 : 127-131.
- 44 - PAYS E.
Genetics of antigenic variation in African trypanosomes.
Res. Microbiol. ; 1991 ; 142 : 731-735.
- 45 - PENKETH P.G., KLEIN R.A.
Hydrogen peroxyde metabolism in *Trypanosoma brucei*.
Mol. Biochem. Parasitol. ; 1986 ; 20 : 111-121.
- 46 - PETERS W., GILLES H.M.
A colour atlas of tropical medicine and parasitology.
IIIth edition. Wolfe Medical Publications Ltd ; 1989.
- 47 - RUIJTEN H.M., DE BREE H., BORST A.J.M., DE LANGE N.,
SCHERPENISSE P.M., VINCENT W.R., POST L.C.
Fluvoxamine : Metabolic fate in animals.
Drug Metab. Dispos. ; 1984 ; 12 : 82-92.
- 48 - SEEBECK T., GEHR P.
Trypanocidal action of neuroleptic phenothiazines in *Trypanosoma
brucei*.
Mol. Biochem. Parasitol. ; 1983 ; 9 : 197-208.
- 49 - SHORDERET M.
Pharmacologie, des contextes fondamentaux aux applications
thérapeutiques.
Ed. : SLATKINE ; 1988.
- 50 - SPARKES B., BUGUET A., LONSDORFER A., DOUA F., BOGUI P., DUMAS M.
Médiateurs neuro-immunologiques et trypanosomiase humaine
africaine.
Congrès de Neurologie Tropicale, Limoges, France, Septembre 1991.

- 51 - TABARAUD F., HUGON J., TAPIE P., BUGUET A., GATI R., LONSDOFER J. BOGUI P., DOUA F., DUMAS M.
Les potentiels évoqués dans la trypanosomiase humaine africaine.
Congrès de Neurologie Tropicale, Limoges, France, Septembre 1991.
- 52 - THOMAS G., RAMWELL P.W.
Vascular relaxation mediated by hydroxylamines and oximes : their conversion to nitrites and mechanism of endothelium dependent vascular relaxation.
Biochem. Biophys. Res. Commun. ; 1989 ; 164 : 889-893.
- 53 - TIDWELL R.R., GERATZ J.D., DANN O., VOLZ G., ZEH D., LOEWE H.
Diarylamine derivatives with one or both of the aryl moieties consisting of an indole or indole - like ring. Inhibitors of arginine - specific esterproteases.
J. Med. Chem. ; 1978 ; 21 : 613-623.
- 54 - VAN NIEUWENHOVE S.
Nifurtimox in late-stage arsenical-refractory *gambiense* sleeping sickness.
Bull. Soc. Path. Ex. ; 1988 ; 81 : 650.
- 55 - Dictionnaire VIDAL 1992.
Ed. du Vidal.
- 56 - VINCENDEAU P., DAULOUEDE S.
Macrophage cytostatic effect on *trypanosoma musculi* involves an L-arginine-dependent mechanism.
J. Immunol. ; 1991 ; 146 : 4338-4343.

- 57 - WIERENGA R.K., SWINKELS B., MICHELS P.A.M., OSINGA K., MISSET O.,
VEN BEEUMEN J., GIBSON W.C., POSTMA J.P.M., BORST P.,
OPPERDOES F.R., HOLW G.J..
Common elements on the surface of glycolytic enzymes from
trypanosoma brucei may serve a topogenic signals for import into
glycosomes.
Embo J. ; 1987 ; 6 : 215-221.
- 58 - YOSHIHARA E., NAKAE T.
Cytolytic activity of liposomes containing stearylamine.
BBA ; 1986 ; 854 : 93-101.
- 59 - YOSHIHARA E., TACHIBANA H., NAKAE T.
Trypanocidal activity of the stearylamine-bearing liposome *in*
vitro.
Life Sci. ; 1987 ; 40 : 2153-2159.

T A B L E D E S M A T I E R E S

| | Pages |
|--|-------|
| INTRODUCTION | 16 |
| | |
| <u>CHAPITRE I : LA TRYPANOSOMOSE HUMAINE AFRICAINE (THA)</u> | 19 |
| A - Epidémiologie | 20 |
| 1 - Historique | 20 |
| 2 - Situation actuelle | 21 |
| a - Répartition géographique | 21 |
| b - Rôle des vecteurs | 22 |
| c - Importance de la maladie | 23 |
| B - Manifestations pathologiques | 24 |
| 1 - Physiopathologie | 24 |
| 2 - Clinique | 25 |
| a - Incubation | 26 |
| b - Phase lymphatico-sanguine | 26 |
| c - Phase de polarisation cérébrale ou phase méningo-encéphalitique | 28 |
| d - Evolution | 29 |
| 3 - Diagnostic biologique | 30 |
| a - Diagnostic direct | 30 |
| b - Diagnostic indirect | 31 |
| C - Traitement | 32 |
| 1 - Traitement de la phase précoce, lymphatico-sanguine | 32 |
| a - La suramine | 33 |
| b - La pentamidine | 34 |
| c - L'acéturate de diminazène | 35 |

| | |
|--|-----------|
| 2 - Traitement de la phase tardive, de polarisation cérébrale | 35 |
| a - Le mélarsoprol | 35 |
| b - L'alpha-difluorométhylornithine | 36 |
| c - Le nifurtimox | 37 |
| | |
| <u>CHAPITRE II</u> : LES TRYPANOSOMES | 38 |
| | |
| A - Classification | 39 |
| Critères d'identification | 40 |
| B - Cycle et description | 42 |
| C - Particularités métaboliques du trypanosome | 45 |
| 1 - Le système de défense du trypanosome | 46 |
| a - Variation antigénique | 46 |
| b - Les glycoprotéines variables de surface ... | 47 |
| 2 - La voie glycolytique | 48 |
| 3 - Biosynthèse des polyamines et trypanothion | 49 |
| Rôle des polyamines | 49 |
| Le trypanothion | 50 |
| 4 - Le métabolisme lipidique | 51 |
| | |
| <u>CHAPITRE III</u> : MATERIEL ET METHODE | 53 |
| | |
| A - Justification de la méthode | 54 |
| B - Choix des molécules | 55 |
| C - Souche de trypanosome | 59 |
| D - Composition du milieu de culture | 59 |
| E - Réalisation des expérimentations | 60 |

| | |
|--|------------|
| <u>CHAPITRE IV</u> : LES RESULTATS | 63 |
| A - Anti-dépresseurs | 65 |
| B - Neuroleptiques | 74 |
| C - Sédatifs | 79 |
| D - Anti-ischémiques | 92 |
| E - Psycho-stimulants | 101 |
| F - Anti-épileptiques | 112 |
| G - Divers | 121 |
| | |
| <u>CHAPITRE V</u> : DISCUSSION | 142 |
| A - Molécules n'ayant pas d'effet sur <i>T. brucei in vitro</i> | 143 |
| B - Molécules ayant un effet trypanostatique | 144 |
| C - Molécules ayant un effet trypanocide | 145 |
| D - Cas particulier de la fluvoxamine | 148 |
| 1 - Résultats, toxicité, structure chimique | 148 |
| 2 - Hypothèse d'une action de la fluvoxamine par l'intermédiaire du NO | 150 |
| 3 - Hypothèse d'un rôle direct du groupement oxime de la fluvoxamine. Rapprochements avec la pentamidine | 152 |
| | |
| CONCLUSION | 156 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE | 159 |

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 85

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

ROUILLARD (Marie-Cécile). — Essai de 35 molécules traversant la barrière hémato-méningée sur des cultures acellulaires de *Trypanosoma brucei brucei*. — 172 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1992).

RESUME :

La Trypanosomose Humaine Africaine menace 50 millions de personnes. Cependant, son traitement reste insatisfaisant : les produits disponibles sont inefficaces à la phase tardive car ils ne franchissent pas la barrière hémato-méningée, ou sont trop toxiques. Grâce à l'existence d'un système de culture acellulaire des trypanosomes, nous avons testé sur *Trypanosoma brucei brucei* 35 molécules commercialisées, connues pour leur capacité à franchir la barrière hémato-méningée, appartenant à des classes thérapeutiques diverses : anti-dépresseurs, neuroleptiques, sédatifs, oxygénateurs cérébraux, anti-épileptiques... Certaines n'ont pas modifié la croissance parasitaire, d'autres se sont montrées trypanostatiques. Quelques molécules se sont révélées trypanocides, le plus souvent à forte dose. La fluvoxamine, anti-dépresseur peu toxique, est trypanocide précocément, à dose modérée. Sa structure chimique fait évoquer deux modes d'action possibles : soit par l'intermédiaire du monoxyde d'azote, soit par l'action directe du groupement oxime. La fluvoxamine aurait alors le même mode d'action que la pentamidine. Les résultats de cette étude devront être vérifiés *in vivo*. S'ils se confirmaient, ils pourraient ouvrir une nouvelle perspective dans le traitement de la Trypanosomose Humaine Africaine.

MOTS CLES :

- *Trypanosoma brucei*.
- Culture acellulaire.
- Essais pharmacologiques.
- Fluvoxamine.

JURY : Président : Monsieur le Professeur M. DUMAS.
Juges : Madame le Professeur M. PESTRE-ALEXANDRE.
Monsieur le Professeur J.-C. BRETON.
Monsieur le Professeur J.-A. NICOLAS.
Membre Invité : Monsieur le Docteur B. BOUTEILLE.

ROUILLARD (Marie-Cécile). — Essai de 35 molécules traversant la barrière hémato-méningée sur des cultures acellulaires de *Trypanosoma brucei brucei*. — 172 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1992).

RESUME :

La Trypanosomose Humaine Africaine menace 50 millions de personnes. Cependant, son traitement reste insatisfaisant : les produits disponibles sont inefficaces à la phase tardive car ils ne franchissent pas la barrière hémato-méningée, ou sont trop toxiques. Grâce à l'existence d'un système de culture acellulaire des trypanosomes, nous avons testé sur *Trypanosoma brucei brucei* 35 molécules commercialisées, connues pour leur capacité à franchir la barrière hémato-méningée, appartenant à des classes thérapeutiques diverses : anti-dépresseurs, neuroleptiques, sédatifs, oxygénateurs cérébraux, anti-épileptiques... Certaines n'ont pas modifié la croissance parasitaire, d'autres se sont montrées trypanostatiques. Quelques molécules se sont révélées trypanocides, le plus souvent à forte dose. La fluvoxamine, anti-dépresseur peu toxique, est trypanocide précocément, à dose modérée. Sa structure chimique fait évoquer deux modes d'action possibles : soit par l'intermédiaire du monoxyde d'azote, soit par l'action directe du groupement oxime. La fluvoxamine aurait alors le même mode d'action que la pentamidine. Les résultats de cette étude devront être vérifiés *in vivo*. S'ils se confirmaient, ils pourraient ouvrir une nouvelle perspective dans le traitement de la Trypanosomose Humaine Africaine.

MOTS CLES :

- *Trypanosoma brucei*.
- Culture acellulaire.
- Essais pharmacologiques.
- Fluvoxamine.

JURY : Président : Monsieur le Professeur M. DUMAS.
Juges : Madame le Professeur M. PESTRE-ALEXANDRE.
Monsieur le Professeur J.-C. BRETON.
Monsieur le Professeur J.-A. NICOLAS.
Membre Invité : Monsieur le Docteur B. BOUTEILLE.
