

SOMMAIRE DES BRÈVES

- 804 • Récepteur de laminine, sésame du tropisme cérébral dans les méningites bactériennes
- 805 • FOXP2 : un modèle murin de l'évolution humaine
- 805 • Toxicité de la quinine et déplétion en tryptophane
- 806 • Claudine-9 et surdité
- 806 • Les mammifères « capturent » des enveloppes rétrovirales pour leur placenta
- 807 • De la musique pour se muscler le cerveau ?
- 807 • « Génome personnel » : la guerre des prix est déclarée
- 808 • Une avancée thérapeutique dans la maladie du sommeil

Récepteur de laminine, s sime du tropisme cérébral dans les méningites bactériennes

1. Thepparit C, Smiyh DR. *Virology* 2004 ; 78 : 12647-56.
2. Orihuela CJ, et al. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1638-46.

► On sait que certains agents infectieux, prions ou virus neurotropes, se lient au récepteur de la laminine (LR), dont le précurseur de 37 kDa est très conservé chez les eucaryotes, et que cette liaison détermine le tropisme cérébral de l'infection [1]. Les méningites bactériennes de l'enfant sont presque toujours la conséquence d'une infection des voies respiratoires par l'un de trois pathogènes, *Streptococcus pneumoniae* (*pneumococcus*), *Neisseria meningitidis* (*meningococcus*) et *Haemophilus influenzae*. Mais on ignore comment ils établissent un contact avec l'endothélium vasculaire du cerveau et franchissent la barrière hématoencéphalique (BHE). Une équipe de Memphis (Tn,  tats-Unis), a fait l'hypothèse qu'une interaction avec LR expliquerait ce tropisme cérébral [2]. Deux étapes sont nécessaires à cette migration de bactéries : l'adhérence, puis la pénétration de la BHE ; cette seconde étape est identique pour les trois bactéries : la phosphorylcholine bactérienne exposée à leur surface se lie au PAFR (*platelet activating factor receptor*), ce qui entraîne leur ingestion via une voie dépendant de la β -arrestine. Supposant qu'un mécanisme commun aux trois bactéries conditionnait également l'étape initiale d'adhérence, les auteurs ont mis en évidence que toutes trois, quelque soit l'isolat testé, se liaient à des molécules de LR recombinantes immobilisées ainsi qu'à des cellules endothéliales isolées de cerveau de rat ; cette adhérence était inhibée par des anticorps contre le domaine carboxy-terminal de LR et stimulée par le TNF- α ou une infection. Les auteurs ont identifié le motif bactérien impliqué : il s'agit de ChpA (*choline-binding protein A*) pour le pneumocoque, PilQ (*pilus secretin protein*) et PorA (*outer membrane porin*) pour le méningocoque, et OmpP2 pour *H. influenzae*. Une preuve supplémentaire a été apportée par l'analyse des mutants bactériens pour ces motifs de liaison, et de fait l'adhérence au LR des mutants est diminuée de façon considérable. Aucun ligand de LR n'a été détecté chez *E. coli*. La souris ne développe de méningite qu'après infection par



le pneumocoque qui a donc été utilisé pour l'étude *in vivo*. Des microsphères fluorescentes revêtues des motifs adhésifs et injectées à l'animal, se fixent au réseau vasculaire cérébral, processus qu'amplifie un prétraitement par le TNF- α et qu'inhibe un traitement préalable des souris par un anticorps anti-LR. L'étude structurale de ChpA montre que la protéine est faite de 3 hélices antiparallèles, exposant 2 boucles dont le rôle a été exploré individuellement ; l'adhérence implique l'une seulement des 2 boucles, de séquence EPRN EK, conservée dans différentes souches. Il est remarquable que ce domaine carboxy-terminal du récepteur LR soit le médiateur commun du tropisme cérébral de ces trois bactéries même s'il n'agit pas seul. Ce d'autant que d'autres domaines de ce récepteur LR sont aussi impliqués dans le tropisme cérébral d'autres agents infectieux dont le prion et l'agent de la dengue. Il faut souligner également que la stimulation des cellules endothéliales est un prérequis, et pourrait intervenir durant la phase inflammatoire bactériémique précédant la méningite. Ces travaux suggèrent une cible thérapeutique dont l'intérêt est qu'elle est partagée par plusieurs agents infectieux redoutables, ce d'autant que les vaccins ne protègent que contre une petite partie des sérotypes pathogènes. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin, Paris, France
labie@cochin.inserm.fr



FOXP2 : un modèle murin de l'évolution humaine

nous l'avons récemment rapporté dans ces colonnes [1]. Ils ont été notamment identifiés lors de l'étude sur trois générations de la famille anglaise connue sous le nom de « famille KE » dont près de la moitié des membres présentent des troubles héréditaires du langage. Ces investigations ont conduit pour la première fois à l'identification d'un gène unique lié à certains troubles du langage : le facteur de transcription FOXP2 (pour *forkhead box P2*) dont le rôle déterminant sur le développement des structures neurales impliquées dans la parole et le langage a été confirmé depuis. Bien que FOXP2 soit extrêmement conservé parmi les vertébrés, ce gène a subi une sélection positive au cours de l'évolution humaine. L'homme exprime en effet une séquence unique du gène, qui diffère seulement par deux acides aminés de celle du chimpanzé, l'espèce la plus proche de l'homme. La forme humaine de FoxP2 serait ainsi apparue chez les Néanderthaliens et pourrait être à l'origine de l'émergence du langage [2].

Récemment, une étude dirigée par des chercheurs de l'Institut Max Planck de Leipzig a permis de préciser le rôle de FOXP2 dans l'évolution du langage et de la cognition chez l'homme. Ces chercheurs ont mis au point un modèle murin exprimant la version humaine du gène FOXP2 [3]. Les souris « humanisées » pour FOXP2 sont saines et présentent des modifications de leurs vocalisations

> L'atteinte du gène

FOXP2 entraîne des troubles de langage chez l'homme, comme



1. Rochefort C. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 906-7.
2. Fisher SE, Scharff C. *Trends Genet* 2009 ; 25 : 166-77.
3. Enard W, et al. *Cell* 2009 ; 137 : 961-71.

ultrasoniques, des changements de comportement exploratoire ainsi que des variations de la concentration cérébrale en dopamine. De façon intéressante, les souris exprimant la version humaine de FOXP2 montrent une plasticité synaptique plus élevée et une arborisation dendritique plus longue au niveau des neurones épineux moyens des ganglions de la base. Cette région cérébrale est particulièrement importante pour le langage puisqu'elle est impliquée, entre autres, dans le contrôle moteur fin et rapide de mouvements liés à la production du langage articulé mais aussi dans la compréhension syntaxique.

Ces conséquences neurologiques pourraient apporter une preuve de l'effet fonctionnel des deux substitutions d'acides aminés propres au gène FOXP2 humain et expliquer en partie l'émergence du langage et de la cognition humains. Cette étude offre ainsi de nouvelles perspectives pour la compréhension de l'évolution du langage chez l'homme à partir d'un modèle animal. ♦

Christelle Rochefort

Maître de Conférence - UPMC

christelle.rochefort@snv.jussieu.fr

> Le paludisme est une maladie dévastatrice des

pays tropicaux pauvres. Aucun vaccin efficace n'a encore été mis au point, et les chimiothérapies sont limitées par le développement d'une résistance du *Plasmodium* ou/et par leur toxicité. La quinine reste le traitement des formes graves malgré une toxicité cardiovasculaire et neurologique et un effet hypoglycémiant. Les mécanismes de cette toxicité ont été explorés par des généticiens de l'Université de Nottingham, UK [1]. Les auteurs ont utilisé le modèle de la levure *Saccharomyces cerevisiae* et la collection des formes avec délétions génétiques, permettant de déterminer le rôle de chaque ORF (*open reading frame*) dans la toxicité de métaux lourds [2], de médicaments, d'antibiotiques, d'artémisine [3]. Les résultats peuvent souvent être extrapolés à l'homme et la levure, comme l'homme, est résistante à de nombreuses drogues. Les auteurs ont démontré que les mutants *trp* (tryptophane) sont hypersensibles à la quinine, sensibilité corrigée par l'apport exogène de Trp, suggérant donc que la quinine induit un déficit en Trp, vérifié par l'usage de Trp radioactif [³H]Trp. La capture de Trp chez la levure fait intervenir deux perméases Tat1p et Tat2p, codées par *TAT1* et *TAT2*, et la quinine cible spécifiquement la perméase de haute affinité Tat2p, et s'associe à cette enzyme de façon réversible par le Trp dont le site de liaison est le

Toxicité de la quinine et déplétion en tryptophane

1. Khozoe C, et al. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 17968-74.
2. Holland S, et al. *Genome Biol* 2007 ; 8 : R268.
3. Li W, et al. *PLOS Genet* 2005 ; 1 : e36.
4. Van der Veen FM, et al. *Psychopharmacology* 2008 ; 199 : 255-63.

même. L'association est rapide et se fait à la surface de la cellule sans pénétration intracellulaire. Les auteurs ont montré que l'inhibition de la capture cellulaire par la quinine s'exerce aussi vis-à-vis de la tyrosine (Tyr), mais qu'elle n'agit sur aucun autre acide aminé que Trp et

Tyr, tous deux transportés par Tat2p. L'association réversible du Trp et de la quinine à la même perméase s'expliquerait par une similitude de structure. Cependant, chez l'homme comme chez le *Plasmodium*, il n'existe pas de transporteur orthologue du Tat2p de la levure, mais une inhibition compétitive s'exercerait également sur les transporteurs spécifiques à ces espèces ; il est intéressant de noter qu'un déficit en Trp chez l'homme entraîne des symptômes analogues à ceux de l'intoxication par la quinine, dont des troubles cognitifs [4]. Le présent travail, en montrant chez la levure que la cible majeure de la toxicité de la quinine est le transporteur de Trp, Tat2p, suggère que certains des effets toxiques liés à son usage pourraient être corrigés par une supplémentation alimentaire en Trp. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

labie@cochin.inserm.fr

Claudine-9 et surdité

1. Hardelin P, et al. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 311-6.
2. Nakano Y, et al. *PLoS Genet* 2009 ; 5 : e1000610.
3. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2000 ; 16 : 270-2.

(DFNB) [1] qui se comptent par dizaines chez l'homme. Toutefois, des mutations dans des gènes codant des protéines intégrales de membrane sont responsables de DFNB : tricelluline pour DFNB49, et claudine-14 pour DFNB29. Les claudines¹ (dont 24 ont été dénombrées dans l'espèce humaine) sont des protéines à quatre domaines transmembranaires qui possèdent deux boucles extracellulaires dont la première constitue une barrière empêchant le passage d'ions à travers l'espace paracellulaire, d'où leur nom de protéines des jonctions serrées. Une nouvelle étude chez la souris vient de montrer le rôle important d'une autre claudine, claudine-9, dans la survie des cellules sensorielles cochléaires. Elle est essentielle pour les protéger d'une hyperkaliocytie qui les détruirait. En étudiant la lign e mutante de souris nmd329 obtenue au laboratoire Jackson (Bar Harbor, Maine,  tats-Unis) par mutag nese à l'éthyl-nitroso-urée (ENU), une équipe de l'Iowa a trouvé, par clonage positionnel, une mutation faux-sens dans le gène codant la claudine-9 (substitution d'une leucine par une phénylalanine : F35L) [2]. Les souris homozygotes nmd329 ont une surdité profonde avec augmentation de la concentration en ions K⁺ dans la p rilympe et destruction des cellules ciliées externes et internes. On voit donc l'importance de la régulation du K⁺ à travers les différentes structures cochléaires [3].

¹ Nom attribué - non pas en hommage au livre de Colette -, mais en référence au verbe latin *claudere* = fermer.

> **Les génomes des vertébrés comprennent de très nombreuses séquences rétrovirales** (environ 8 % chez l'homme), témoins des nombreuses vagues d'infections subies au cours de l'évolution, dont certaines ont touché les cellules germinales et conduit à leur transmission m nd lienne. Sous l'effet de la dérive génétique, la plupart de ces séquences ont perdu leur fonctionnalité, mais certaines ont été sélectionnées et occupent des rôles physiologiques, par exemple dans la résistance à l'infection par de nouveaux rétrovirus [1]. Un autre rôle vient d'être démontré par l'équipe de Thierry Heidmann dans la placentation chez la souris [2]. L'invalidation du gène dénommé *Syncytine A*, dérivé d'un gène d'enveloppe rétroviral « capturé » chez les rongeurs il y a environ 20 millions d'années, conduit à la mort *in utero* entre le onzième et le treizième jour de gestation des embryons homozygotes pour la délétion. Un défaut majeur est observé dans l'architecture du placenta, dans la fusion des cellules trophoblastiques en syncytiotrophoblaste. Cette structure présente



chez la plupart des mammifères placentaires constitue la barrière materno-fœtale. Elle est indispensable aux échanges de nutriments, à l'activité hormonale placentaire et à la tolérance materno-fœtale. L'hypothèse de travail était que la syncytine A, dont l'expression est restreinte au placenta, orchestre la fusion des trophoblastes, forte de ses propriétés fusiog niques caractéristiques des enveloppes rétrovirales. Des travaux *in vitro* avaient en effet montré que la syncytine A entraîne la formation de syncytia, cellules géantes multinuclées, d'où elle tire son nom. En fait, la souris possède

La perte de la barrière ionique exercée normalement par claudine-9



entraîne la dégénérescence des cellules ciliées dès la deuxième semaine de vie. *In vivo*, la délétion de *POU3F4*, codant un facteur de transcription dont l'absence cause une diminution du transport des ions K⁺ vers l'endolymphe, limite cette destruction. *In vitro*, si la culture organotypique de cochlée de souris nmd329 est faite en milieu pauvre en K⁺, les cellules ciliées sont préservées. Bien que les claudines interagissent entre elles, il faut remarquer que la présence d'une claudine-14 - normale chez les souris nmd329 - ne peut suppléer ici à la perte de fonction de la claudine-9. Dans les complexes de jonctions serrées, la claudine-9 est localisée dans un domaine moins apical que les autres, en particulier que la claudine-14, ce qui démontre que les jonctions serrées plus profondes jouent également un rôle de barrière ionique essentiel. Cette étude fournit donc des renseignements précieux sur les complexes de jonctions serrées de l'oreille interne. Elle devrait aider à progresser dans la compréhension des mécanismes des nombreuses DFNB dont on ignore encore l'origine. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

Les mammifères « capturent » des enveloppes rétrovirales pour leur placenta

1. Best S, et al. *Trends Microbiol* 1997 ; 4 : 313-8.
2. Dupressoir A, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 12127-32.
3. Mangeney M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 20534-9.

deux syncytines placentaires d'origine rétrovirale. L'invalidation de la seconde, la syncytine B, r v lera peut-être une deuxième fonction des enveloppes rétrovirales : l'immunosuppression, qui favorise la multiplication des virus et qui serait ici utile à la tolérance materno-fœtale. Les syncytines A et B n'ont pas d'orthologues chez l'homme, mais deux gènes dérivés d'enveloppe rétrovirale et d'expression placentaire y sont également retrouvés. Il s'agit des syncytines 1 et 2, qui forment comme chez la souris, une « paire » de syncytines aux propriétés fusiog niques et immunosuppressive - pour la syncytine 2 [3]. Nous serions donc en présence d'une convergence évolutive tirant partie des propriétés des enveloppes rétrovirales et qui aurait contribué, au moins chez les muridae et les primates, à une même fonction physiologique.

Laurence B nit
Institut Cochin

22, rue Méchain, 75014 Paris, France

Laurence.benit@inserm.fr



> La musique ne ferait pas qu'adoucir les mœurs.

En comparant un groupe de musiciens professionnels et un groupe de non musiciens, Gottfried Schlaug (du *Beth Israel Deaconess medical center* de Boston) avait démontré en 2003 que le cerveau des musiciens disposait de structures motrices et auditives plus développées [1].

Mais comment interpréter ce résultat ? Est-ce parce que les musiciens sont nés avec certaines spécificités cérébrales leur permettant d'exprimer un talent pour la musique ? Ou bien parce qu'un entraînement musical prolongé a modifié la structure profonde de leur système nerveux ? Et encore de l'inné ou de l'acquis ! Pour y voir plus clair, le neurologue américain a lancé une nouvelle recherche, cette fois-ci sur des enfants [2]. Une analyse d'imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire (IRM) (morphométrie voxel) a été réalisée chez une trentaine d'enfants âgés de 5 à 7 ans, ayant suivi ou non des leçons de musique (seulement 30 minutes par semaine). Après 15 mois de pratique, l'IRM a montré un accroissement significatif des zones corticales dévolues à l'audition et au mouvement dans le cerveau des enfants ayant pris les cours de musique. Les petits Mozart en herbe présentaient également une plus grande dextérité manuelle et des capacités accrues de discrimination mélodique et rythmique. Cette étude démontre donc que l'apprentissage de la musique module le cerveau des jeunes enfants. D'autres recherches sont en cours pour déterminer dans quelle mesure les bénéfices liés à la pratique d'un instrument pourraient être transférés à d'autres domaines d'apprentissage... comme les mathématiques par exemple ! En effet, si tout le monde sait que le physicien Albert Einstein était un violoniste accompli, on oublie trop souvent que le compositeur grec Iannis Xenakis ou le chef d'orchestre français Pierre Boulez étaient également des mathématiciens hors pair. Ces études sur les liens entre musique et cerveau pourraient permettre de développer de nouveaux programmes éducatifs visant à améliorer les capacités d'apprentissage chez les enfants en échec scolaire ou atteints de troubles du comportement, ou d'élaborer de nouvelles thérapies pour les adultes souffrant de désordres neurologiques. ♦

« Génome personnel » : la guerre des prix est déclarée

1. Jordan B. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 91-4.
2. Gurwitz D, Bregman-Eschet Y. *Eur J Hum Genet* 2009 ; 17 : 883-9.
3. Jordan B. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 647-8.

> Les entreprises qui commercialisent auprès du grand public leur service d'analyse du génome et de prédiction des susceptibilités pour diverses maladies rencontrent un succès médiatique certain, surtout aux États-Unis. Elles sont certes en butte à de sévères critiques, tant sur la valeur prédictive des indications qu'elles donnent que sur leur impact auprès d'utilisateurs qui ne maîtrisent pas forcément les subtilités de la génétique et la signification des chiffres de risque relatif [1, 2]. Néanmoins, elles croient au développement de ce marché, et se font actuellement une concurrence féroce à coup d'offres alléchantes. Les améliorations des puces à ADN employées pour analyser 500 000 à 1 000 000 de Snips (*single nucleotide polymorphisms*) chez chaque individu et la vertigineuse baisse des coûts leur permettent en effet de diminuer leurs prix tout en élargissant la gamme des affections prises en compte. Les chiffres sont éloquentes : *Navigenics* baisse de 2 500 à 999 \$ le montant de son service complet (28 maladies et syndromes), *23andMe*, de son côté, descend de 999 à 399 \$ (116 maladies et syndromes), tandis que *DecodeMe*¹

¹ L'entreprise mère, l'islandaise *Decode Genetics*, est bien mal en point : sa capitalisation boursière s'est effondrée et, avec une action à un demi-dollar, elle fait partie des *penny stocks* et risque d'être retirée du Nasdaq...

De la musique pour se muscler le cerveau ?

1. Gaser C, Schlaug G. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 9240-5.
2. Hyde KL, et al. *J Neurosci* 2009 ; 29 : 3019-25.

matiques par exemple ! En effet, si tout le monde sait que le physicien Albert Einstein était un violoniste accompli, on oublie trop souvent que le compositeur grec Iannis Xenakis ou le chef d'orchestre français Pierre Boulez étaient également des mathématiciens hors pair. Ces études sur les liens entre musique et cerveau pourraient permettre de développer de nouveaux programmes éducatifs visant à améliorer les capacités d'apprentissage chez les enfants en échec scolaire ou atteints de troubles du comportement, ou d'élaborer de nouvelles thérapies pour les adultes souffrant de désordres neurologiques. ♦

Abdel Aouacheria

Institut de Biologie et Chimie des Protéines

IBCP-CNRS UMR 5086

Laboratoire d'Apoptose et Oncogénèse

7, passage du Vercors

69367 Lyon Cedex 07, France

✉ a.aouacheria@ibcp.fr

garde son tarif de 985 \$ pour 42 affections, mais propose des listes partielles à partir de 195 \$. Enfin un nouveau venu, *Pathway Genomics*, affirme évaluer le risque pour plus de 90 affections à un tarif défiant toute concurrence : moins de 250 \$... Elle est loin, l'époque (2000...)



où lire un seul Snip dans un seul ADN coûtait un dollar ! La surenchère et la guerre de prix ne s'arrêteront pas là, puisque le passage des Snips à la « séquence personnelle » (déjà offerte par *Illumina* pour 48 000 \$) se profile dans un avenir très proche [3]. Les données ainsi obtenues seront-elles pour autant réellement prédictives ? *That is the question...* et pour rester dans l'optique mercantile de cette « brève », nous dirons que c'est une question à 100 000 dollars ! ♦

Bertrand Jordan

Marseille-Nice Génomol

case 901

Parc Scientifique de Luminy

13288 Marseille Cedex 9, France.

✉ brjordan@club-internet.fr



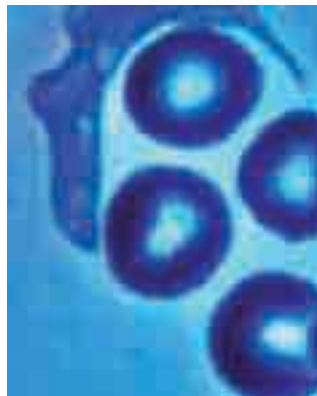
Une avancée thérapeutique dans la maladie du sommeil

1. Priotto G, et al. *Lancet* 2009 ; 374 : 56-64.

> La trypanosomose humaine africaine,

liée à *Trypanosoma brucei gambiense* en

Afrique de l'Ouest ou *T. b. rhodesiense* en Afrique de l'Est, atteint chaque année de près de 60 000 individus en Afrique sub-saharienne. Il s'agit d'une maladie mortelle en l'absence de traitement, lequel reposait depuis les années 1950 sur le mélarsoprol (un dérivé de l'arsenic), efficace mais grevé d'une mortalité intrinsèque d'environ 5 %, par encéphalopathie arsenicale. S'agissant d'une maladie négligée, car endémique dans des zones politiquement instables, les nouveautés thérapeutiques sont quasi-inexistantes depuis 60 ans : un seul médicament, l'éflornithine¹, est arrivé dans l'arsenal thérapeutique de la phase secondaire de polarisation cérébrale. L'apparition de résistances au mélarsoprol et la toxicité de ce médicament posent la question des alternatives efficaces et surtout dont la faisabilité s'avère réaliste dans un environnement médical défavorisé. Si l'éflornithine est efficace, il ne s'avère pas toujours facile à administrer sur le terrain. Une première étude effectuée en 2001 en Ouganda a documenté l'intérêt d'une association éflornithine-nifurtimox (ce dernier est un trypanocide oral utilisé dans la maladie de Chagas) ; de 2003 à 2008, l'équipe de Gerardo Priotto, d'Epicentre, a comparé l'efficacité de cette association à celle de l'éflornithine utilisé seul [1]. L'éflornithine est considéré comme le traitement de référence en République du Congo et en République démocratique du Congo. Le traitement par éflornithine seul à la dose de 400 mg/kg/jour comportait 4 perfusions par jour pendant 14 jours, et l'association évaluée (NECT) comportait la même posologie d'éflornithine mais celui-ci était administré en 2 perfusions par jour pendant 7 jours et associé à un traitement oral de nifurtimox (15 mg/kg/jour en 3 prises quotidiennes). Il s'agissait d'une étude randomisée, ouverte, de non infériorité, répondant parfaitement aux normes des bonnes pratiques cliniques, concernant 143 patients dans chaque groupe. Le critère d'efficacité de l'étude était la guérison à 18 mois, définie par l'absence de trypanosome dans le sang, le liquide céphalo-rachidien (LCR), le suc ganglionnaire et par une concentration en cellules dans le LCR inférieure ou égale à 20/mm³. Les résultats établissent



la non infériorité de l'association par rapport à la monothérapie : l'analyse en intention de traiter retrouve une guérison dans 96,5 % dans le groupe NECT contre 91,6 % dans le groupe éflornithine ; ce même résultat est aussi retrouvé en analyse per protocole. Cette étude a donc confirmé l'excellente efficacité de cette association thérapeutique. L'analyse de la tolérance a révélé que l'éflornithine seule entraînait un taux d'effets indésirables graves plus important (28,7 %, dont 3 décès imputables) que le traitement combiné (14 % dont 1 décès imputable), provoquant en particulier davantage de myélotoxicité (anémie, neutropénie) et d'infections. Il est possible, dans la mesure où la durée d'hospitalisation était plus longue dans le groupe éflornithine seul, qu'un biais de déclaration explique en partie cette différence. Dans tous les cas, le taux

de mortalité imputable au traitement reste sans commune mesure avec celui qui était observé historiquement sous mélarsoprol. Au total, il semble désormais acquis, du moins pour la trypanosomose observée en Afrique de l'ouest due à *T. b. gambiense* que ce traitement devienne le nouveau traitement de référence. Outre son efficacité au moins comparable et sa meilleure tolérance, les autres avantages sont aussi son moindre coût et sa plus grande simplicité de réalisation : 2 perfusions par jour pendant 7 jours sont en pratique beaucoup plus adaptées

aux pays ayant des ressources limitées que 4 perfusions par jour pendant 14 jours. Outre ces avantages, on peut espérer, à l'instar d'autres maladies infectieuses, que l'utilisation d'une combinaison thérapeutique permette de limiter l'émergence de souches résistantes aux traitements, ce qui ne manquerait pas d'arriver sous éflornithine seul, comme cela a été le cas pour le mélarsoprol. ♦

Paul Henri Consigny

Centre médical de l'Institut Pasteur
Centre d'infectiologie Necker-Pasteur

Institut Pasteur

15, rue du Docteur Roux

75015 Paris France

consigny@pasteur.fr

¹ L'éflornithine est un inhibiteur irréversible de l'ornithine décarboxylase, une enzyme indispensable à la synthèse des polyamines.



Tarifs d'abonnement M/S - 2009

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à *m/s*, vous vivez en direct
les progrès des sciences biologiques
et médicales

Bulletin d'abonnement
page 878 dans ce numéro de *m/s*

