

Les apports de la biologie moléculaire à la paléoparasitologie

B. Vray

Résumé

En mettant en évidence, dès 1910, des œufs de schistosomes dans des reins de momies égyptiennes de la XX^{ème} dynastie, Marc Armand Ruffer est devenu le fondateur de la paléoparasitologie. Un siècle plus tard, grâce aux techniques dérivées de la biologie moléculaire, des avancées importantes ont été réalisées dans l'histoire des maladies parasitaires humaines, notamment les schistosomiases, les trypanosomiases et les leishmanioses. Ainsi, il est probable qu'un ancêtre commun est à l'origine de trois séries évolutives aboutissant aux espèces actuelles de schistosomes qui parasitent l'homme et les animaux. De même, les trypanosomes sud-américains et africains seraient issus d'un protozoaire ancestral commun. Cette hypothèse est renforcée par la caractérisation d'une protéine (CCF-1 ou coelomic cytolytic factor-1) isolée d'un ver annélide et qui se lie à des molécules similaires exprimées par deux espèces distinctes de trypanosomes. Enfin, des découvertes récentes permettent de mieux comprendre la répartition géographique des diverses espèces de Leishmania entre l'Ancien et le Nouveau Monde. La reconstitution de l'évolution des parasites et l'amélioration de la classification par les techniques de la biologie moléculaire permettent de mieux appréhender l'histoire des maladies parasitaires humaines.

Summary

By demonstrating, in 1910, the presence of eggs of schistosomes in the kidneys of Egyptian mummies of the XXth Dynasty, Marc Armand Ruffer is considered as the founder of paleoparasitology. One century later, thanks to technologies derived from molecular biology, important advances have been made in the history of human parasitic diseases, especially in the fields of schistosomiasis, trypanosomiasis and leishmaniasis. For instance, it is probable that there was a common ancestor for the three main groups of schistosome species which infect humans and animals today. Similarly, it is likely that South American and African trypanosomes arose from a common ancestral protozoa. This hypothesis is further sustained by the characterization of a protein (CCF-1 for Coelomic Cytolytic Factor-1), isolated from an annelid and which binds molecules expressed by two distinct species of trypanosoma. Lastly, recent data highlight the geographic distribution of various species of Leishmania in both the Old and the New World. Improvement in parasite phylogeny and systematics lead to a better understanding of the history of human parasitic diseases.

1. Introduction

La planète Terre s'est formée il y a environ 4,5 milliards d'années et la vie serait apparue il y a environ 3,5 milliards d'années au moins (1). On a retrouvé des formes fossiles de vie (Stromatolithes) datant de cette époque. Rapportées sur une échelle de notre calendrier

actuel (tableau 1) (2), la Terre et la vie seraient donc apparues respectivement le 1^{er} janvier et en mars-avril. Un premier type cellulaire (progénote), mal connu, aurait donné naissance à une cellule ancestrale. De cette cellule dériveraient alors des cellules simples (archéobactéries et eubactéries). Il s'agit d'unicellulaires procaryotes dont l'information génétique, stockée sous forme d'ADN, n'est pas contenue dans un compartiment défini. Parallèlement, des protoeucaryotes, unicellulaires caractérisés par un noyau contenant l'ADN, se sont progressivement développés (3-4). Les unicellulaires eucaryotes sont à l'origine

Bernard Vray, Laboratoire d'Immunologie
Expérimentale (CP 615), Faculté de Médecine,
Université Libre de Bruxelles, 808 route de Lennik,
1070 Bruxelles, Belgique, e-mail: bvray@ulb.ac.be

Tableau 1. Chronologie de l'origine de la Terre, de la vie et de l'émergence de l'homme. Les repères chronologiques sont rapportés à notre calendrier. Ma = milliard d'années ; ma = million d'années (d'après la référence 2).

Evénements	Temps	Calendrier
Origine de la terre	4,5 Ma	1 ^{er} janvier
Océan primitif	4 Ma	Janvier-février
Stromatolithes	3 Ma	Mars-avril
Procaryotes, algues, plancton, premiers symbiotes ?	3-2 Ma	Avril-juin
Eucaryotes	2 - 1 Ma	Juin-septembre
Eucaryotes évolués	900 ma	Octobre
Ere primaire (paléozoïque), Champignons parasites d'algues (400 ma, Dévonien) Vertébrés	600-300 ma	11 novembre
Ere secondaire (mésozoïque), premières plantes à fleurs, extension des grands reptiles, premiers mammifères	300 - 60 ma	11 décembre
Ere tertiaire (cénozoïque), extinction des grands reptiles, diversification des mammifères	60 - 5 ma	24 décembre
Ere quaternaire ou dernière époque du cénozoïque	5 - 4 ma	25 décembre
Tronc général des primates et ancêtre de l'australopithèque. Apparition de la maladie du sommeil ? (1 ma)	4 ma....	31 décembre après-midi
Période d'émergence des hominidés : <i>Australopithecus</i> , <i>Homo habilis</i> , <i>Homo erectus</i>	... 200.000 ans	31 décembre en soirée
<i>Homo sapiens</i>	200.000 ans...	Une heure avant minuit
Premier Néandertalien, Homme de Cro-Magnon,		Quelques minutes avant minuit
Civilisations agricoles et urbaines, hommes d'aujourd'hui.	..à aujourd'hui...	Quelques secondes avant minuit

de la formation d'organismes pluricellulaires, c'est-à-dire les plantes et les animaux. L'émergence de l'homme s'étend sur une période relativement courte (elle débiterait, selon notre calendrier, seulement le 31 décembre après-midi). Cette période représente quand même au moins 3 millions d'années.

Evoluant à partir d'organismes vivant librement, des parasites sont apparus également très tôt dans l'évolution. Un champignon parasite a été retrouvé dans les cellules d'une algue verte (*Paleonitella*), elle-même présente dans une plante fossile datant de \pm 400 millions d'années (tableau 1) (5). Dans l'Antiquité, les maladies parasitaires qui affectent l'homme sont généralement peu ou mal décrites, elles sont

donc difficiles à identifier. En outre, peu de parasitoses laissent des indices irréfutables. Cependant, elles ont clairement existé depuis l'aube des temps puisqu'on en a retrouvé des traces dans toutes les civilisations (6-9).

Marc Armand Ruffer fondateur de la paléoparasitologie

Marc Armand Ruffer (1859-1917) était un bactériologiste originaire de Lyon. Suite à un accident de laboratoire¹, il s'expatria en Egypte pour tâcher de guérir. Là, il devint directeur de l'Institut égyptien de Bactériologie. En 1909, il découvrit des œufs de *Schistosoma haematobium* dans les reins de momies de la XX^{ème} dynastie (1.250-1000 av. J.C.). On peut le considérer comme le

fondateur de la paléo-pathologie. Cette science s'occupe d'étudier entre autres les maladies parasitaires (paléoparasitologie) au cours de l'histoire de l'humanité.

Les maladies parasitaires humaines

Les maladies parasitaires humaines constituent des problèmes majeurs de santé publique, essentiellement dans les pays en voie de développement. Nos connaissances en paléoparasitologie et notre compréhension de l'histoire des parasitoses humaines bénéficient actuellement de l'essor des techniques de la biologie moléculaire (10-12). Celles-ci permettent notamment d'amplifier des séquences d'ADN par la "polymerase chain reaction" (PCR) et de comparer des gènes ou des ensembles de gènes appartenant à différentes espèces de parasites. Il est ainsi possible d'amplifier des séquences d'ADN de parasites récoltées sur des momies vieilles de plusieurs milliers d'années. Les analyses et les comparaisons des séquences d'ADN mitochondrial et nucléaire de nombreuses souches de différentes espèces et sous-espèces de parasites permettent aussi d'établir une généalogie probable de l'essor de certains parasites à partir d'un ancêtre commun apparu parfois il y a plusieurs dizaines de millions d'années. En outre, les données obtenues contribuent à améliorer la classification systématique des parasites, ce qui est particulièrement précieux quand les différences morphologiques (qui ont longtemps servi de base à leur classification) sont minimales. Enfin, elles permettent d'établir des corrélations entre certaines espèces de parasites et les pathologies qu'elles engendrent chez l'homme. Ces techniques apportent donc un ensemble de connaissances nouvelles, notamment sur l'histoire des parasitoses humaines connues depuis des millénaires mais toujours très actuelles. Nous nous proposons d'illustrer les apports de la biologie moléculaire à l'aide de quelques exemples récents.

2. Les Schistosomiasés

Origine, distribution géographique et cycle biologique des schistosomes

Les schistosomes sont les agents étiologiques des schistosomiasés ou bilharziosés. Ce sont des

vers parasites à sexe séparé dont le cycle biologique s'accomplit dans un hôte vertébré (ou hôte définitif) et un mollusque vecteur (ou hôte intermédiaire). Chez l'hôte vertébré, le ver femelle pond des œufs minuscules qui sont éliminés dans le milieu extérieur par l'urine ou les matières fécales, selon les espèces. Dans l'eau, l'œuf libère une larve (appelée miracidium) qui nage à la rencontre d'un mollusque aquatique et qu'elle parasite. Suite à une phase de différenciation et de multiplication, les miracidiums génèrent de nombreuses cercaires au sein du mollusque. Puis, les cercaires infectantes sont libérées et nagent à la rencontre d'un hôte vertébré. Enfin, elles traversent la peau et elles envahissent les personnes en contact avec l'eau contaminée (pêcheurs, nageurs...). Elles se différencient alors en vers adultes, mâles et femelles, qui vivent dans les vaisseaux sanguins.

Classiquement, on distingue trois groupes de schistosomes sur la base de la morphologie des œufs. Les œufs à éperon latéral (*S. mansoni*, présent en Afrique et en Amérique, agent de la schistosomiase intestinale) ; les œufs à éperon terminal (*S. haematobium*, présent en Afrique, agent de la schistosomiase urinaire) et les œufs à éperon vestigial (*S. japonicum*, présent dans le sud-est asiatique).

Ces trois groupes se distinguent aussi en fonction des genres des mollusques vecteurs. Les schistosomes du groupe *S. mansoni* accomplissent leur cycle biologique dans des mollusques du genre *Biomphalaria*, et ceux du groupe *S. haematobium* dans des mollusques du genre *Bulinus*. Il s'agit de mollusques pulmonés (respirant par un poumon). Par contre, *S. japonicum* évolue chez des mollusques prosobranches (munis de branchies) du genre *Oncomelania*.

Les analyses par PCR des séquences des génomes nucléaire et mitochondrial de diverses espèces de schistosomes parasites de l'homme et/ou des animaux nous indiquent que les schistosomes qui parasitent l'homme n'appartiennent pas à un seul et même phylum (ou série évolutive). Ils ne constituent donc pas un groupe monophylétique. Au contraire, il existe des groupements possibles en trois entités

distinctes : *S. mansoni* est monophylétique avec *S. rodhaini* (un schistosome de rongeurs). *S. haematobium* est monophylétique avec *S. bovis* et *S. curassoni* (des schistosomes d'ongulés). Enfin, *S. japonicum* est très nettement séparé des deux autres groupes. Autrement dit, à partir d'un ancêtre commun, il y aurait eu une première divergence entre *S. japonicum* d'une part et les autres schistosomes il y a 24 à 70 millions d'années. Une deuxième divergence serait survenue il y a 10-30 millions d'années. Cette divergence aurait alors engendré deux groupes de schistosomes : l'un avec des œufs à éperon latéral, l'autre avec des œufs à éperon terminal. L'émergence des hominidés aurait favorisé une troisième divergence, il y a 1-10 millions d'années. L'homme aurait "emprunté" *S. mansoni* à une lignée de schistosomes ayant évolué chez des rongeurs et *S. haematobium* à une lignée de schistosomes ayant évolué chez des ongulés. Il y aurait donc eu d'abord une contamination des hominidés par des schistosomes parasites d'animaux (en fait un transfert des schistosomes parasites d'animaux vers les hominidés) et ensuite une spéciation, c'est-à-dire l'émergence de deux populations différentes au sein d'une même espèce de schistosome mais aboutissant *in fine* à leur séparation en deux nouvelles espèces de schistosomes distinctes. En effet, les espèces parasites de l'homme sont maintenant distinctes, biochimiquement et morphologiquement, des espèces parasites d'animaux (Fig. 1). Néanmoins, on sait aussi qu'il existe toujours des possibilités d'hybrides fertiles entre les espèces de schistosomes parasites de l'homme et ceux parasites d'animaux non seulement en laboratoire mais aussi dans la nature. Ces hybrides indiquent que ces espèces sont encore "mal séparées" et qu'ils pourraient entraîner des modifications locales des caractères de la maladie humaine (13).

Le transfert de *S. mansoni* d'Afrique vers l'Amérique du Sud par le trafic des esclaves

En Afrique, *S. mansoni* accomplit une partie de son cycle dans un mollusque pulmoné du genre *Biomphalaria*. *S. haematobium* se multiplie chez un autre mollusque pulmoné du genre *Bulinus*. *S. mansoni* aurait été exporté d'Afrique vers

l'Amérique du Sud *via* le trafic des esclaves noirs et aurait pu s'y implanter grâce à la présence de *Biomphalaria* déjà présent sur le continent sud-américain (14). *S. haematobium* a probablement aussi été exporté, mais il n'a pu s'implanter faute d'y trouver des *Bulinus*. Ce transfert récent aurait ainsi donné naissance à la distribution géographique que nous connaissons actuellement (15).

Schistosoma haematobium

L'hématurie d'Égypte (actuellement appelée schistosomiase urinaire) est caractérisée par des urines teintées de sang. C'est l'un des signes le plus évident de cette parasitose. Le ver parasite est minuscule (1-2 millimètres de diamètre et quelques millimètres de long) et il se désagrège en quelques heures après la mort de son hôte. Les œufs sont microscopiques (150 micromètres). Ils sont donc tous les deux difficiles à repérer. On comprend que cette parasitose n'est pas clairement évoquée dans les papyrus médicaux de l'époque pharaonique (16). Pourtant, la preuve irréfutable de l'existence de l'hématurie d'Égypte a été apportée par M.-A. Ruffer (17) qui a retrouvé des amas d'œufs de *S. haematobium* calcifiés dans les voies urinaires d'une momie égyptienne de la XX^{ème} dynastie. A noter que l'identification de ces œufs par l'observation de coupes histologiques au microscope a été rendue possible grâce à la bonne conservation de leur éperon terminal caractéristique.

Plus récemment, grâce à des sondes d'ADN et des analyses par PCR, d'autres auteurs ont confirmé cette ancienne découverte en détectant la présence d'antigènes de schistosome dans des cadavres desséchés retrouvés en Haute Égypte, et datant de 3.200 ans av. J.C., et des IV^{ème} et VI^{ème} siècles ap. J.C. (18-20).

3. Les trypanosomiasés

La maladie de Chagas

Les trypanosomes, agents des trypanosomiasés, sont des organismes unicellulaires flagellés appartenant au vaste et très ancien phylum des Mastigophora (lignée évolutive de protozoaires munis d'un ou plusieurs flagelles). En Amérique

du Sud, *Trypanosoma cruzi* parasite l'homme et de nombreux mammifères, y compris des chauves-souris et des marsupiaux. Connue sous le nom de maladie de Chagas, cette parasitose est transmise par les fèces de punaises hématophages de la famille des Réduvidae. Il s'agit d'une transmission dite " stercorale " (par les matières fécales). Cette maladie sévit toujours en Amérique latine où elle constitue un grave problème de santé publique (21). Dans sa phase chronique, elle provoque notamment des cardiomyopathies et des mégacolons caractéristiques.

On pense généralement que les hommes arrivant sur le continent sud-américain ont été en contact avec des foyers naturels d'infection et qu'ils auraient été infectés comme l'étaient déjà d'autres mammifères. A la suite d'un processus d'adaptation et de domiciliation aux habitations humaines, les punaises ont ainsi eu un accès direct à une nourriture abondante et à un abri vis-à-vis des prédateurs et des intempéries. Des mégacolons caractéristiques des patients atteints de la maladie de Chagas et en phase chronique ont été retrouvés au Chili dans des momies datant d'une époque comprise entre 470 av. J.C. et 600 ap. J.C. (22).

Plus récemment, grâce à la technique de PCR, de l'ADN du *T. cruzi* a été détecté dans des momies humaines pré-hispaniques vieilles de plus de 4.000 ans et trouvées au Nord du Chili. Cette région est habitée depuis au moins 7.000 ans par des chasseurs, des pêcheurs et de cueilleurs. Les spécimens étudiés appartiennent à la culture Chinchorro, un peuple qui habitait une zone maintenant occupée par la ville d'Arica. C'étaient essentiellement des pêcheurs avec une religion complexe comprenant la préservation de leurs morts sous forme de corps momifiés. Cette momification était rendue possible par les conditions d'extrême sécheresse du désert. Ces momies Chinchorro sont peut-être les plus anciens corps conservés à ce jour (23, 24).

La maladie du sommeil

D'autres trypanosomes parasites existent aussi en Afrique. *Trypanosoma brucei brucei* parasite les animaux sauvages et domestiques. C'est l'agent

de la " nagana " qui constitue une entrave importante à l'élevage des bovins. *T. b. brucei* aurait donné naissance aux deux sous-espèces qui infectent l'homme : 1) *Trypanosoma brucei gambiense*, agent de la forme chronique de la maladie du sommeil. Le vecteur est la *Glossina palpalis* (mouche tsé-tsé), espèce des forêts et des forêts-galeries caractérisées par de l'ombre, de l'humidité, et une température peu élevée mais constante ; 2) *T. b. rhodesiense*, agent de la forme aiguë de la maladie du sommeil dont le vecteur est *Glossina morsitans*, une espèce vivant en savane et supportant une lumière vive, la sécheresse et des écarts importants de température.

La maladie du sommeil existe probablement depuis un million d'années (25). Elle est mentionnée dans des chroniques arabes datant du XV^{ème} siècle (26) et de nombreux rapports la mentionnent en Afrique de l'Ouest à la fin du XIX^{ème} siècle (27). Au XIX^{ème} siècle et au début du XX^{ème} siècle, des épidémies ont décimé les populations d'Afrique centrale (28). Le Dr. Eugène Jamot, un médecin militaire français (1870-1937), a, le premier, jeté les bases de la lutte contre cette terrible maladie au Cameroun, dans les années 1920-1930. Un dépistage systématique, une application stricte de la chimio-thérapie disponible, la formation d'équipes mobiles de médecins, d'infirmiers et de techniciens ont permis d'enrayer l'extension du fléau. En nette régression jusqu'aux années 1960, la maladie du sommeil a cependant repris de l'extension suite à l'abandon des mesures préventives lors des divers conflits survenus en Afrique centrale et l'apparition de souches résistantes aux médicaments. Elle est notamment en pleine recrudescence en Afrique centrale du fait de la réactivation de nombreux foyers historiques (29, 30).

Origine et divergence des trypanosomes

Les protozoaires flagellés sont parmi les plus anciens groupes apparus sur terre. Grâce à la biologie moléculaire, on pense qu'il existe un ancêtre commun à deux grands groupes de trypanosomes. Le clade² *T. brucei* regrouperait toutes les espèces de trypanosomes à transmission salivaire (par les glossines) qu'on trouve en Afrique. Le clade *T. cruzi* regrouperait d'autres trypano-

somes qui infectent les mammifères dont les chauves-souris et les marsupiaux comme les opossums (*Didelphis marsupialis*). L'émergence d'un ancêtre commun aurait eu lieu dans un "super-continent" comprenant l'Afrique, l'Amérique du sud, l'Antarctique et l'Australie. L'apparition de ces deux clades serait survenue quand le continent africain s'est séparé des autres continents, il y a approximativement 100 millions d'années (30).

Récemment, Beschin *et al.* (31) ont isolé une protéine appelée CCF (pour Coelomic Cytolytic Factor) dans le liquide coelomique du ver de terre *Eisenia fetida*. Cette protéine se lie à différentes molécules présentes à la surface des bactéries ou des levures. Chez *E. fetida*, cette liaison active une cascade enzymatique qui aboutit à la formation notamment de la mélanine et qui possède des activités anti-microbiennes et cytotoxiques.

Nous avons aussi montré que le CCF est capable de lyser deux trypanosomes : *T. cruzi* et *T. brucei*. Ceci implique que des molécules, très semblables au point d'être reconnues par le CCF, sont exprimées non seulement chez des bactéries et des levures mais aussi chez deux espèces de trypanosomes ayant évolué indépendamment l'une de l'autre depuis au moins 100 millions d'années.

Le CCF partage également des similarités fonctionnelles avec une cytokine de mammifère, le facteur de nécrose tumorale (TNF). Le TNF possède aussi une même activité de type lectine (protéines se liant à des motifs carbohydratés) qui lui permet, entre autres, de lyser certaines cellules tumorales. En dépit de cette très ancienne divergence entre trypanosomes, deux protéines sans rapport l'une avec l'autre (CCF et TNF) exercent un effet cytolytique similaire. Nos données renforcent l'hypothèse de l'émergence de deux clades de trypanosomes à partir d'un ancêtre commun (32).

La probable existence d'un ancêtre commun permet d'écarter l'ancienne hypothèse d'une transmission stercorale qui aurait précédé, dans l'évolution, la transmission salivaire (30). Par ailleurs, ces nouvelles données permettent de mieux comprendre la pathogénicité des trypanosomiasis humaines. Nous avons rappelé que *T. b. rhodesiense* et *T. b. gambiense* sont respectivement

responsables de formes aiguës et chroniques de la maladie du sommeil. On sait maintenant qu'il existe un flux important de gènes entre *T. b. brucei* et *T. b. rhodesiense* mais pas *T. b. gambiense*. C'est ce mécanisme qui serait responsable d'une forte hétérogénéité de *T. b. rhodesiense* par rapport à *T. b. gambiense* et qui expliquerait la plus grande pathogénicité du premier par rapport au second (30).

Enfin, en Afrique, les premiers hominidés sont apparus il y a plusieurs millions d'années et un contact continu avec les trypanosomes et les mouches tsé-tsé existe donc depuis longtemps. Ce contact continu aurait suscité l'apparition chez l'homme d'un facteur sérique trypanolytique qui le rend réfractaire à la plupart des trypanosomes africains, facteur qu'on retrouve aussi dans le sérum des babouins et d'autres primates des plaines africaines. Or, on a découvert un gène de *T. b. rhodesiense* capable de rendre une souche de *T. b. brucei* résistante à ce facteur trypanolytique. Bien que de nouvelles données soient indispensables pour confirmer l'existence d'un gène de virulence, il n'en reste pas moins que la biologie moléculaire ouvre des perspectives originales aussi dans ce nouveau domaine (30).

L'homme ne serait entré en contact avec *T. cruzi* que tardivement lors de ses migrations vers l'Amérique du Sud, il y a 30-40.000 ans. Il serait alors venu s'ajouter à la longue liste des animaux sauvages (mammifères et marsupiaux) déjà parasités par *T. cruzi*. Comme c'est le cas pour d'autres parasitoses, la pathogénicité de *T. cruzi* est liée à l'ancienneté du contact homme/parasite. Ainsi, au Chili, *T. cruzi* suscite une maladie relativement bénigne. Cette observation est à mettre en relation avec l'existence de momies chiliennes présentant des signes évidents de la maladie de Chagas. Par contre, cette parasitose est beaucoup plus grave en Argentine et au Brésil où elle n'est apparue qu'au XIX^{ème} siècle seulement (30).

4. Le cas des leishmanioses

Les *Leishmania* sont des protozoaires parasites proches des trypanosomes. Le passé des leishmanioses est mal connu. On connaît tout au plus des statuettes précolombiennes, retrouvées au Pérou, sur lesquelles on observe la reproduction

de lésions de la bouche et du nez qui font penser à une leishmaniose cutanéomuqueuse (civilisation Moshé) (33). Le genre *Leishmania* est subdivisé en trois sous-genres : *L. (Viannia)*, *L. (Leishmania)* et *L. (Sauroleishmania)*. Les deux premiers sous-genres regroupent les nombreuses espèces et sous-espèces responsables de leishmanioses cutanées, cutanéomuqueuses et viscérales chez l'homme. Les vecteurs sont des petits diptères hématophages (*Phlebotoma*, *Lutzomia*). Le sous-genre *L. (Sauroleishmania)* regroupe les espèces de *Leishmania* parasites de lézards.

Classiquement, les espèces de *Leishmania* se répartissent entre l'Ancien et le Nouveau Monde. On a pu en reconstituer l'émergence par l'analyse de la phylogénie de l'ADN et de l'ARN du gène de la polymérase. Les espèces de *Leishmania* du Nouveau Monde représentent trois clades fondamentaux de la phylogénie de ce gène alors que les espèces de *Leishmania* de l'Ancien Monde constituent, tout au plus, deux clades. On en déduit que des vecteurs auraient rejoint l'Asie, au départ de l'Amérique du Sud via le détroit de Bering quand l'isotherme de température fut suffisamment élevé (20°C) pendant un temps suffisamment long (50 jours) pour permettre cette migration. Ceci n'a pu se faire qu'au Miocène moyen (il y a 26 à 13 millions d'années) ou, au plus tôt, à la limite Eocène/Oligocène (il y a 37 millions d'années). Cette date est attestée par le passage des rongeurs caviomorphes (groupe zoologique comprenant notamment les cobayes, les chinchillas et les porcs-épics d'Europe) de l'Ancien vers le Nouveau Monde (30).

Ces nouvelles données indiquent que le sous-genre *L. (Viannia)*, uniquement présent dans le Nouveau Monde, est le plus primitif. Il serait à l'origine d'un autre sous-genre, *L. (Leishmania)*, qui persiste dans le Nouveau Monde et qui aurait "migré" vers l'Ancien Monde. Il aurait alors engendré le troisième sous-genre, *L. (Sauroleishmania)* qui est confiné dans l'Ancien Monde. L'intérêt de cette classification et de cette phylogénie est de mieux connaître l'histoire des leishmanioses et d'indiquer des associations possibles entre une pathologie donnée et une espèce (ou un groupe d'espèces) de *Leishmania*. C'est un point important quand on sait que les *Leishmania* sont morphologiquement fort semblables et que les pa-

thologies qu'ils engendrent forment un large spectre allant d'infections sub-cliniques jusqu'à des infections mortelles (30).

Le CCF ne lyse pas différentes espèces de *Leishmania* [*L. (L) donovani*, *L. (L) infantum* et *L. (L) major*] ni l'espèce *Phytomonas characia* (un protozoaire flagellé parasite de plantes). Ceci indique une reconnaissance spécifique de *T. b. brucei* et *T. cruzi* par les molécules de défense d'*E. fetida* et confirme une distance phylogénétique entre les genres *Leishmania* et *Phytomonas* d'une part et les représentants du genre *Trypanosoma* d'autre part (32).

5. Conclusions

Les études paléoparasitologiques indiquent que les parasitoses "accompagnent" l'homme depuis l'aube de l'humanité. De plus, les techniques de la biologie moléculaire apportent des données originales et essentielles qui enrichissent de plus en plus la paléoparasitologie et l'histoire des maladies parasitaires humaines. Elles nous permettent de mieux comprendre la distribution géographique actuelle des parasites, leurs origines probables, leur évolution en fonction de leurs interactions avec leurs hôtes et les variations de la pathogénicité observées selon les régions et les souches de parasites. Les techniques de la biologie moléculaire mettent aussi en évidence la co-évolution des parasites avec l'homme et les adaptations des populations humaines exposées aux parasitoses pendant des durées fort variables. Enfin, comme c'est souvent le cas en sciences, des découvertes surprenantes surgissent à la frontière de deux domaines apparemment fort éloignés l'un de l'autre : la paléoparasitologie et la biologie moléculaire.

Bibliographie

1. Mojzsis SJ, Arrhenius G, McKeegan KD, Harrison TM, Nutman AR, Friend CR. (1996). Evidence for life on Earth before 3,800 million years ago. *Nature* 384:55-59.
2. Rasmont R. (1990) Les neveux des dinosaures ou les hasards de l'évolution. Editions de l'ULB, Bruxelles.
3. de Duve C. (1996). Poussière de vie. Une histoire du vivant. Fayard, Paris.
4. Margulis L. (1996). Archaeal-eubacterial mergers in the origin of Eukarya: phylogenetic classification of life.

- Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 93:1071-1076.
5. Taylor TN, Hass H, Kerp H. (1999). The oldest fossil ascomycetes. *Nature* 399:648.
 6. Grmek MD. (1994). La malaria dans la Méditerranée orientale préhistorique et antique. *Parassitologia* 36:1-6.
 7. Hoeppli R. (1972). Haematuria parasitaria and urinary calculi: early indications from Africa. *Acta Trop.* 29:205-217.
 8. Hoeppli R. (1973). Morphological changes in human schistosomiasis and certain analogies in ancient Egyptian sculpture. *Acta Trop.* 30:1-11.
 9. Vray B. (1998). Le parasitisme : le plus vieux métier du monde ? *Année Biologique* 78 :163-176.
 10. MONIS PT, ANDREWS RH, SAINT CP. (2002) Molecular biology techniques in parasite ecology. *Int. J. Paras/M* 32:551-562.
 11. Jouy-Avantin F, Moné H. (2000). La paléoparasitologie : apports et perspectives. Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur 164 : 85-88.
 12. Araujo A, Ferreira LF. (2000). Paleo-parasitology and the antiquity of human host-parasite relationships. *Mem.Inst.Oswaldo Cruz* 95 Suppl 1:89-93.
 13. Despres L, Imbert-Establet D, Combes C, Bonhomme F. (1992). Molecular evidence linking hominid evolution to recent radiation of schistosomes (Platyhelminthes: Trematoda). *Mol.Phylogenet.Evol.* 1:295-304.
 14. CAMPBELL G, JONES CS, LOCKYERAE, HUGHES S, BROWN D, NOBLE LR, ROLLINSON D. (2000) Molecular evidence supports an African affinity of the Neotropical freshwater gastropod, *Biomphalaria glabrata*, Say 1818, an intermediate host for *Schistosoma mansoni*. *Proc. R. Soc. Lond.* 267 :2351-2358.
 15. Combes C. (1995). Interactions durables, écologie et évolution du parasitisme. Collection Ecologie 26. Masson, Paris.
 16. Vray B. (1993). L'hématurie d'Egypte à l'époque pharaonique. *Acta Belg.Hist. Med.* VI (2), 69-74.
 17. Ruffer MA. (1910) Note on the présence of "*Bilharzia haematobia*" in egyptian mummies of the twentieth dynasty. *Brit. Med. J.* 16.
 18. Deelder AM, Miller RL, De Jonge N, Krijger FW. (1990). Détection of schistosome antigen in mummies. *Lancet* 335:724-725.
 19. Miller RL, Armelagos GJ, Ikram S, De Jonge N, Krijger FW, Deelder AM. (1992). Palaeoepidemiology of *Schistosoma* infection in mummies. *Brit. Med. J* 304:555-556.
 20. Contis G David AR. (1996). The epidemiology of bilharzia in Ancient Egypt : 5.000 years of schistosomiasis. *Parasitol. Today* 12 : 253-254.
 21. Schofield CJ, Dias JC. (1999). The Southern Cone Initiative against Chagas disease. *Adv.Parasitol.* 42:1-27.
 22. Rothhammer F, Allison MJ, Nunez L, Standen V, Arriaza B. (1985). Chagas' disease in pre-Columbian South America. *Am.J.Phys.Anthropol.* 68:495-498.
 23. Guhl F, Jaramillo C, Vallejo GA, Yockteng R, Cardenas-Arroyo F, Fomaciar G, Arriaza B, Aufderheide AC. (1999). Isolation of *Trypanosoma cruzi* DNA in 4,000-year-old mummified human tissue from northern Chile. *Am.J.Phys.Anthropol.* 108:401-407.
 24. Guhl F, Jaramillo C, Vallejo GA, Cardenas AA, Aufderheide AC. (2000). Chagas disease and human migration. *Mem.Inst.Oswaldo Cruz* 95:553-555.
 25. Lambrecht FL. (1967) Trypanosomiasis in prehistoric and later human populations, a tentative reconstruction. Thomas C.C. Disease in Antiquity : A survey of the disease, injuries and surgery of early populations. 132-151. Springfield, U.S.A, Brothwell D., Sandison AT
 26. Meyerhoff M. (1941). An early mention of sleeping sickness in arabic chronicles. *J. Royal Egyptian Med. Ass.* 24: 284-286.
 27. Duggan AJ. (1962). A survey of sleeping sickness in Northern Nigeria from the earliest times to the present days. *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* 55: 439-486.
 28. Ollivier G, Legros D. (2001) Trypanosomiase humaine africaine: historique de la thérapeutique et de ses échecs. *Trop.Med.Int.Health* 6 : 855-863.
 29. Wéry, M. (1995). Protozoologie Médicale. Bruxelles, Belgique, De Boeck Université.
 30. Stevens JR, Noyés HA, Schofield CJ, Gibson W. (2001). The molecular evolution of Trypanosomatidae. *Adv.Parasitol.* 48:1-56.
 31. Beschin A, Bilej M, Brys L, Torreele E, Lucas R, Magez S, De Baetselier P. (1999). Convergent evolution of cytokines. *Nature* 400:627-628.
 32. Olivares-Fontt E, Beschin A, Van Dijck Ek, Vercruysse V, Bilej M, Lucas R, De Baetselier P, Vray B. (2002). *Trypanosoma cruzi* is lysed by coelomic cytolytic factor-1, an invertebrate analogue of tumor necrosis factor, and induces phenoloxidase activity in the coelomic fluid of *Eisenia foetida foetida*. *Dev. Comp.Immunol.* 26:27-34.
 33. Schreiber W, Mathys FK. (1987). Infection : Les maladies infectieuses dans l'histoire de la médecine. Roche.

Notes

1. Il s'était inoculé du sérum anti-diptérique à Paris, dans le cadre d'auto-expériences et était tombé malade.
2. Un clade est un grand groupe de plantes ou d'animaux caractérisé par une origine évolutive probablement commune.

Biographie

Bernard Vray est docteur en Sciences et chargé de cours à l'Université Libre de Bruxelles où il enseigne la parasitologie et l'immunologie appliquée. Ses recherches portent sur les altérations du système immunitaire par les infections parasitaires.