

Paris, le 15 février 2002

Un pas supplémentaire dans la lutte contre le paludisme

Le paludisme tue une personne toutes les 12 secondes dans le monde, souvent un enfant de moins de 5 ans. L'émergence des souches pharmacorésistantes du protozoaire responsable de la majorité des infections, *Plasmodium falciparum*, combinée à la résistance aux pesticides des moustiques – vecteurs de la maladie – a contribué à la résurgence du paludisme. Devant l'actuelle absence de vaccin efficace et la pénurie thérapeutique, les résultats d'une équipe CNRS dirigée par Henri Vial¹, directeur de recherche à l'INSERM, représentent une voie d'avenir dans le traitement du paludisme. Les chercheurs proposent une nouvelle stratégie thérapeutique basée sur le blocage par un agent pharmacologique, le G25, du métabolisme de *Plasmodium*. Le G25 a été testé avec succès, *in vitro* et chez des singes. En effet, une guérison définitive des animaux infectés par *Plasmodium falciparum* a été observée. Ces résultats sont publiés dans *Science* du 15 février 2002.

L'agent du paludisme est un parasite intracellulaire du genre *Plasmodium*, dont quatre espèces sont pathogènes pour l'homme. Sa transmission s'effectue par la piqûre d'un insecte diptère présent dans les zones intertropicales. Aujourd'hui, selon l'estimation de l'Organisation mondiale de la santé, près de la moitié de la population mondiale vit dans 91 pays localisés dans les zones tropicales d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine, exposée au risque d'infection.

Si le marché mondial des antipaludiques, dominé par la chloroquine, s'évalue environ entre 100 et 200 millions US \$, les alternatives thérapeutiques efficaces et accessibles au plus grand nombre demeurent rares. En l'absence d'un vaccin dont la mise au point est sans cesse différée, la chimiothérapie reste encore l'arme essentielle contre le paludisme. Le modèle développé par les chercheurs du CNRS et de l'INSERM, au sein d'un laboratoire mixte avec l'université de Montpellier 2 et en collaboration avec des scientifiques néerlandais et colombiens, fait partie de ces approches novatrices : il est basé sur l'interférence avec le métabolisme des phospholipides de *Plasmodium*.

¹ UMR 5539, CNRS et université de Montpellier 2. Avec la collaboration de deux autres équipes CNRS (UMR 5810, Laboratoire des Amino-acides, Peptides et Protéines, Montpellier 2, et UMR 5473, Centre de recherche sur les biopolymères artificiels), une équipe néerlandaise (Institute for Applied Radiobiology and Immunology, Primate Center TNO, Rijswijk, The Netherlands.) et une équipe colombienne (Fundacion Centro de Primates de l'Université del Valle, Cali, Colombie).

La prolifération de *Plasmodium falciparum* à l'intérieur des globules rouges s'accompagne d'une synthèse importante de phospholipides, composants essentiels des membranes du parasite : leur taux est multiplié par six au cours du cycle de ce parasite. Les études effectuées par Henri Vial et son équipe, ont permis de définir un schéma complet du métabolisme des phospholipides chez *Plasmodium*.

A la lumière de ces données, la nouvelle stratégie thérapeutique vise à empêcher la multiplication des membranes du parasite par inhibition du métabolisme d'un phospholipide majeur (phosphatidylcholine) des membranes. Elle bloque ainsi le développement du parasite.

Différentes molécules, pouvant jouer le rôle d'inhibiteur, ont été synthétisées. Un composé de première génération, le G25, a été testé. Il présente une activité antipaludique puissante *in vitro* à de très faibles concentrations, y compris sur des souches pharmacorésistantes ; il est capable, par injection intramusculaire, de guérir définitivement des singes infectés par *Plasmodium falciparum* (paludisme humain). Ce composé se montre très puissant et très sélectif sans doute parce qu'il s'accumule massivement dans les globules rouges.

Même s'il est concevable que le parasite finisse par trouver une parade contre ce type de molécules et génère des résistances, les premiers essais initiés au Cameroun et à Washington DC, n'ont pas permis de mettre en évidence l'émergence de clones résistants. Si cela devait arriver, grâce à une meilleure connaissance du mécanisme d'action de ces nouvelles molécules, de leur cible et du métabolisme phospholipidique, il serait possible d'envisager les mécanismes susceptibles d'être employés par le parasite pour développer ces résistances et peut être d'y apporter les réponses appropriées.

Cette approche pharmacologique en est à un stade avancé, proche des études précliniques. Elle peut être considérée comme l'une des voies thérapeutiques d'avenir du paludisme. Les objectifs actuels de l'équipe sont de développer un composé administrable par voie orale. Ce qui rendrait le traitement plus facile à suivre.

• Références bibliographiques

Wengelnik K., Vidal V., Ancelin M., Cathiard A.-M., Morgat J.-L., Kocken C.H., Calas M., Herrera S., Thomas A.W. et Henri J. Vial, 2002, A class of potent antimalarials and their specific accumulation in infected erythrocytes. *Science*, 15 février 2002.

• Contact chercheur

Henri Vial
Dynamique moléculaire des interactions membranaires
Tél. : 04 67 14 37 45
Mél : vial@univ-montp2.fr

• Contact communication département des sciences de la vie CNRS

Marie-Pascale Corneloup-Brossollet
Tél : 01 44 96 46 48
Mél : marie.corneloup@cnrs-dir.fr

• Contact presse CNRS

Stéphanie Bia
Tél : 01 44 96 43 09
Mél : stephanie.bia@cnrs-dir.fr

• Contact presse INSERM

Nathalie Christophe
Tél : 01 44 23 60 85
Mél : christophe@tolbiac.inserm.fr