

Paris, le 7 septembre 2005

Information presse

Mise en évidence du mécanisme d'action antipaludique d'une plante asiatique

Des chercheurs français du CNRS et de l'Inserm¹ à Toulouse ont mis en évidence le mécanisme d'action de l'artémisinine, une molécule extraite d'une variété d'armoise², plante asiatique très active dans la lutte contre le paludisme. Dans un article publié en ligne dans *la revue Proceedings of the National Academy of Sciences of USA (PNAS)*, ils expliquent comment cette molécule peut tuer le parasite. Ces résultats ouvrent la voie à la création de nouveaux médicaments antipaludiques efficaces.

Le paludisme ou malaria³ pose un problème majeur de santé publique et de développement. Plus de 40% de la population mondiale est exposée à cette maladie parasitaire qui tue près de 3 millions de personnes par an, principalement en Afrique. Le paludisme avait été efficacement endigué dans de nombreux pays par la mise en place de mesures d'hygiène (assèchement des marécages, lieux d'éclosion des larves de moustiques, utilisation d'insecticides rémanents tels que le DDT) et par le développement de médicaments efficaces et bon marché comme la chloroquine. Pourtant, depuis le début des années 1980, le paludisme est de nouveau en pleine expansion. Il a réapparu dans certains pays d'où il avait été éradiqué et est aujourd'hui responsable de trois à quatre fois plus de morts qu'en 1970. Cette recrudescence est liée à la généralisation des résistances du parasite à la chloroquine et aux autres antipaludiques classiques (sulfadoxine-pyriméthamine en Afrique, méfloquine en Asie). La mise au point d'un vaccin antipaludique efficace reste encore difficile.

Dans la lutte contre ce fléau, un produit est particulièrement intéressant : l'artémisinine. L'artémisinine et ses dérivés⁴ sont très efficaces, même sur les souches de parasites résistants, et remarquablement bien tolérés, y compris pour le traitement des enfants. Cette molécule, extraite d'une variété d'armoise, est utilisée principalement en Asie. Les rendements d'extraction en artémisinine ne sont satisfaisants que lorsque cette plante est cultivée dans les conditions de sol et de climat des hauts-plateaux chinois et vietnamiens. La capacité actuelle de production est de 5 à 6 tonnes par an alors que la quantité nécessaire pour traiter les 400 à 600 millions de cas de paludisme recensés chaque année serait de l'ordre de 300 tonnes. L'approvisionnement devient alors très vite insuffisant. Une équipe de recherche du CNRS a donc cherché à comprendre le mécanisme d'action de l'artémisinine. En saisissant la façon dont ce médicament tue le parasite, il sera possible de faire la synthèse de nouveaux antipaludiques efficaces.

¹ du Laboratoire de chimie de coordination du CNRS (LCC) à Toulouse : Catherine Claparols, Bernard Meunier, Anne Robert, Françoise Benoit-Vical (chercheur Inserm)

² *Artemisia annua* L., plante utilisée en médecine traditionnelle chinoise

³ nom anglo-saxon du paludisme

⁴ artéméthér et artésunate

Le parasite responsable du paludisme élit domicile dans les globules rouges, cellules très riches en hème, pigment rouge du sang. Depuis quelques années, Anne Robert et Bernard Meunier, chercheurs en chimie de l'équipe « Oxydations biomimétiques » du Laboratoire de chimie de coordination du CNRS (LCC), ont montré que l'artémisinine et ses dérivés réagissent facilement avec l'hème. Les deux éléments se fixent l'un à l'autre pour donner des produits de couplage hème-artémisinine : cette réaction est une réaction d'alkylation. L'équipe de recherche du LCC a utilisé des souris infectées afin de montrer que cette réaction a lieu également chez la souris malade : après un traitement par l'artémisinine, il y a bien alkylation entre ce médicament et l'hème de la souris infectée. Les produits de couplage hème-artémisinine ont été détectés dans la rate et l'urine des souris malades (la rate est l'organe responsable de l'élimination des globules rouges malades ou endommagés). Aucun de ces produits n'a été retrouvé chez les souris saines traitées à l'artémisinine. L'analyse des fluides biologiques et des organes a été rendue possible par la mise au point des méthodes analytiques et le savoir-faire acquis dans l'équipe des chimistes. Le recrutement d'un chercheur de l'Inserm, Françoise Benoit-Vical, au sein du LCC a apporté l'expertise d'une parasitologue et a favorisé la collaboration entre le CNRS et le service de parasitologie du CHU de Rangueil, à Toulouse.

Ainsi, cette équipe a mis en évidence les propriétés alkylantes de l'artémisinine, non seulement *in vitro*, mais également *in vivo*, chez la souris infectée par le parasite. Ces travaux servent à inspirer la synthèse de nouveaux antipaludiques, telles les trioxaquines[®], molécules conçues et créées par la même équipe et actuellement développées par la société Palumed en collaboration avec Sanofi-Aventis.

Référence :

The antimalarial drug artemisinin alkylates heme in infected mice par Anne Robert, Françoise Benoit-Vical, Catherine Claparols, Bernard Meunier.
PNAS n° 9048, réf. 05-00972, 5 septembre 2005

Contact chercheurs :

Anne Robert, CNRS - Laboratoire de chimie de coordination, Toulouse.
Tél. : 05 61 33 31 26 - Mél : arobert@lcc-toulouse.fr

Françoise Benoit-Vical, Inserm - Laboratoire de chimie de coordination, Toulouse
et Service de parasitologie-Mycologie, CHU de Toulouse.
Tél. : 05 61 32 34 46 - Mél : Francoise.Vical@toulouse.inserm.fr

Contacts presse :

Martine Hasler, CNRS
Tél : 01 44 96 46 35 – Mél : martine.hasler@cnrs-dir.fr

Séverine Ciancia, Inserm
Tél : 01 44 23 60 86 – Mél : severine.ciancia@tolbiac.inserm.fr