



Communiqué de presse

Le 13 février 2014

Paludisme - « Wake and kill » : un nouveau concept pour éliminer les rechutes

Une équipe de chercheurs coordonnée par le Pr Dominique Mazier (AP-HP, UPMC, Unité Inserm 1135, CNRS ERL 8255) et le Dr Georges Snounou, Directeur de recherche au CNRS (UPMC, Unité Inserm 1135, CNRS ERL 8255) a réussi à cultiver la forme hépatique dormante du parasite du paludisme, auparavant inaccessible aux chercheurs. Les premiers résultats issus de cette avancée technique ont permis d'élaborer un nouveau concept pour éliminer les rechutes de paludisme dues au réveil de ces formes dormantes. Il devrait permettre la mise en place d'une nouvelle stratégie de prise en charge de cette pathologie, qui associerait une molécule capable de réveiller le parasite dormant à un des nombreux médicaments efficaces sur le parasite.

Ces résultats viennent d'être publiés dans la revue *Nature Medicine**.

La prise en charge du paludisme aujourd'hui

Après la piqûre d'un moustique infecté, le parasite responsable du paludisme gagne le foie où il se multiplie. Ensuite, il se propage dans le sang où sa prolifération provoquera une maladie potentiellement mortelle. Dans certains cas, dont celui du parasite *Plasmodium vivax* chez l'homme, une fraction des parasites hépatiques peut rester « dormante » un an ou plus, d'où leur nom d'hypnozoïte. Ensuite ceux-ci se « réveillent » au cours du temps et provoquent une infection sanguine. Cette caractéristique est probablement à l'origine de la croyance que le paludisme persiste à vie.

L'hypnozoïte représente, dans le cadre du contrôle/élimination du paludisme, une double difficulté : un plus grand nombre de cas à traiter et une transmission accrue. Malheureusement la primaquine (et son équivalent récemment développé, la tafénoquine), seuls médicaments capables de tuer les hypnozoïtes, ont des effets indésirables parfois graves pour l'organisme. C'est pourquoi l'identification de molécules sûres pour les remplacer constitue une urgence de santé publique. Jusqu'à présent, la recherche de nouveaux médicaments anti-hypnozoïtes s'est appuyée sur des observations faites chez l'homme infecté avec *P. vivax*, ou chez les singes infectés avec un parasite proche de *P. vivax*, *P. cynomolgi*.

Méthodologie

Grâce à une collaboration avec les équipes de l'infrastructure nationale IDMIT¹ au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) et celles du Biomedical Primate Research Centre (BPRC) aux Pays-Bas, l'équipe du Pr Dominique Mazier et du Dr Georges Snounou ont d'abord réussi à maintenir en culture des cellules hépatiques infectées jusqu'à 40 jours, soit près de quatre fois plus longtemps que ce qui est généralement obtenu. Elle a ensuite montré la persistance des formes dormantes tout au long de la culture, certaines se réveillant au fil du temps, mimant ainsi ce qui se passe chez l'homme. Elle a également testé sur ces hypnozoïtes de nouvelles molécules inhibitrices des facteurs épigénétiques qui ciblent des méthyltransférases d'histones, capables de tuer la forme sanguine du parasite (découvertes à l'Institut Pasteur, Paris). Paradoxalement, l'une d'entre elles induisait le réveil des hypnozoïtes. Ce résultat inattendu a amené l'équipe à formuler une nouvelle stratégie: "Wake & Kill" consistant à associer une molécule capable de réveiller le parasite dormant à un des nombreux traitements disponibles et qui a fait ses preuves d'efficacité sur le parasite en cours de multiplication.

Des résultats porteurs d'espoir dans la prise en charge du paludisme

Grâce à cette méthodologie développée via une collaboration internationale et multi-instituts (Inserm, CNRS, CIMI, CEA, UPMC, AP-HP, Institut Pasteur Paris), il est désormais possible de cribler in vitro des médicaments pour leur effet anti-hypnozoïte, limitant ainsi le recours aux animaux. Le défi consiste à adapter cette technique au criblage d'un grand nombre de composés. En outre, la possibilité de cultiver des hypnozoïtes va enfin permettre aux scientifiques d'étudier cette forme parasitaire énigmatique décrite 100 ans après la découverte de l'agent du paludisme par Laveran en 1880.

Pour en savoir plus :

Contact chercheur :

Pr. Dominique Mazier, Université Pierre et Marie Curie (UPMC) / CIMI-Paris

Service de Parasitologie-Mycologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. Tel : +33 6 60 97 84 47; Fax : +33 1 42 16 06 26;

Email : dominique.mazier@psl.aphp.fr

http://www.cimi-paris-malaria-team12.net/Team_12.pdf

Dr Georges Snounou, UPMC INSERM U1135 (CIMI-Paris), CNRSERL 8255

Université Pierre & Marie Curie, 91 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. Tel : +33 1 40 77 81 01; Fax : + 33 1 45 83 88 58 ;

Email : georges.snounou@upmc.fr

*Source publication :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509527>

¹ Infectious Diseases Models For Innovative Therapies

Persistence and activation of malaria hypnozoites in long-term primary hepatocyte cultures

Laurent Dembélé^{1,2}, Jean-François Franetich^{1,2}, Audrey Lorthiois^{1,2}, Audrey Gego^{1,2}, Anne-Marie Zeeman³, Clemens H M Kocken³, Roger Le Grand^{4,5}, Nathalie Dereuddre-Bosquet^{4,5}, Geert-Jan van Gemert⁶, Robert Sauerwein⁶, Jean-Christophe Vaillant⁷, Laurent Hannoun⁷, Matthew J Fuchter⁸, Thierry T Diagana⁹, Nicholas A Malmquist^{10,11}, Artur Scherf^{10,11}, Georges Snounou^{1,2,11} & Dominique Mazier^{1,2,12}

1-Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie Paris 6, UMR S945, Paris, France.

2-Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U945, Paris, France.

3-Department of Parasitology, Biomedical Primate Research Centre, Rijswijk, The Netherlands.

4-Division of Immuno-Virology, Institute of Emerging Diseases and Innovative Therapies, Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives, Fontenay-aux-Roses, France.

5-Université Paris-Sud XI, UMRE01, Orsay, France.

6-Department of Medical Microbiology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands.

7-Service de Chirurgie Digestive, Hépatobilio-Pancréatique et Transplantation Hépatique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

8- Department of Chemistry, Imperial College London, South Kensington Campus, London, UK.

9- Novartis Institute for Tropical Diseases, Singapore.

10- Unité de Biologie des Interactions Hôte-Parasite, Institut Pasteur, Paris, France.

11-Centre National de la Recherche Scientifique, Unité de Recherche Associée 2581, Paris, France.

12-Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service Parasitologie-Mycologie, Paris, France.

Contacts presse

Groupe hospitalier (GH) Pitié-Salpêtrière – Charles Foix (AP-HP) : France Bovet, directrice de la communication - 01 40 16 15 61

Service de presse de l'AP-HP : Anne-Cécile Bard, Clémence Rémy & Olivier Bordy – 01 40 27 37 22 – service.presse@sap.aphp.fr