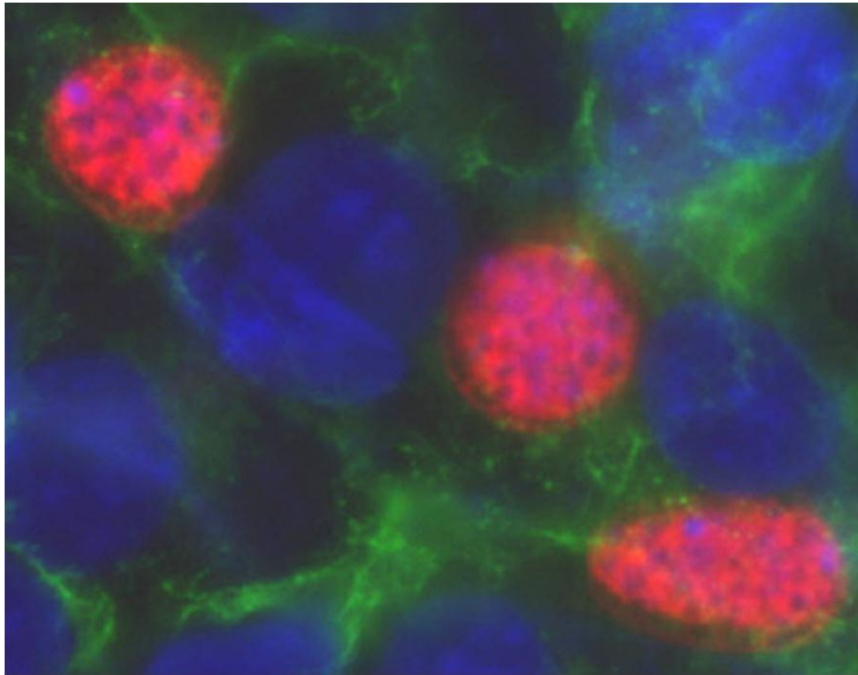


Une nouvelle génération de molécules antipaludiques ?



Cellules d'hépatome rendu permmissif au parasite *Plasmodium yoelii* (en orange), grâce à l'expression de la tétraspanine CD81 à sa surface (en vert). Lignée établie par l'Unité UPMC/INSERM UMR 945.

Depuis le début du XXe siècle, des milliers de molécules ont été sélectionnées pour leur activité antipaludique, mais seules quelques unes se sont avérées efficaces et ont été largement utilisées. Ces molécules, dans leur grande majorité, ciblent le parasite *Plasmodium* au stade érythrocytaire (infection des globules rouges), à l'origine des manifestations cliniques et des complications parfois mortelles (encore environ 800 000 décès en 2010). Une cible idéale pour des approches antipaludiques serait la phase hépatique qui précède l'infection dans le sang.

En effet juste après la piqûre du moustique infecté injectant le parasite sous la forme de **sporozoïtes**, les *Plasmodium* (chez l'Homme essentiellement *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*), ont une phase obligatoire de multiplication dans le foie. Cette phase initiale, asymptomatique, se caractérise par le très faible nombre de cellules infectées, et son élimination préviendrait la maladie et la transmission du parasite.

Cibler la phase hépatique est particulièrement important dans le cas de *P. vivax*, dont l'infection est rarement fatale, mais dont l'impact socio-économique est important, principalement en raison des rechutes fréquentes.

Celles-ci sont provoquées par la «ré-activation» des formes hépatiques dormantes, uninuclées, caractéristiques de ce parasite (**hypnozoïtes**), des mois, voire des années après la piqûre infectante initiale. Actuellement **un seul médicament, la primaquine**, permet d'éliminer les hypnozoïtes, mais son utilisation est cependant limitée car dangereuse par l'hémolyse qu'elle entraîne chez certains patients (déficit en G6PD).

*Une nouvelle drogue capable de réaliser un traitement radical de *P. vivax* et dépourvue d'effets secondaires, est absolument nécessaire pour atteindre les objectifs nationaux et internationaux des programmes de lutte contre le paludisme.*

Contrairement à la possibilité de criblages «haut débit» sur les formes érythrocytaires qui se cultivent aisément, le criblage de molécules actives sur les stades hépatiques

est complexe. Le travail publié dans Science relate pour la première fois un criblage d'envergure: plus de 4000 molécules (Novartis) ayant une activité prouvée contre le stade érythrocytaire ont été étudiées. Ce travail a bénéficié d'un modèle *in vitro*, consistant en l'infection par des sporozoïtes d'une lignée hépatocytaire rendue hautement permissive à l'infection plasmodiale par la surexpression de CD81 (Yalaoui et al, PLoS Pathog, 2008, Cell Host & Microbe, 2008).

L'équipe « Paludisme: identification et validation pré-clinique de nouvelles cibles vaccinales et thérapeutiques », de l'Unité INSERM/UPMC UMRS 945 « Immunité et infection » dirigée par le Professeur Dominique Mazier, a en effet démontré que CD81 était indispensable à l'infection du foie par *Plasmodium* (Silvie et al, Nature Medicine, 2003).

Plusieurs «hits» ont été identifiés, dont l'activité a été vérifiée *in vivo*, ouvrant des perspectives extrêmement intéressantes. Cette étude a cependant été réalisée sur un *Plasmodium* de rongeur, et l'extrapolation de ces résultats à des *Plasmodium* infectant l'homme doit donc être prudente, d'autant que le *Plasmodium* utilisé, contrairement à *P. vivax*, ne développe pas d'hypnozoïtes. Difficile sur des *Plasmodiums* de rongeurs, le criblage l'est encore plus avec des *Plasmodium* humains. Un modèle que nous avons récemment développé pour la culture *in vitro* des formes hypnozoïtes d'un parasite simien, *P. cynomolgi*, modèle reconnu pour *P. vivax*, devrait être d'une grande aide (Dembélé et al, PLoS ONE, 2011). L'expertise de notre laboratoire devrait cependant permettre à court terme une validation des résultats obtenus avec *P. falciparum* et *P. vivax* infectant des primocultures d'hépatocytes humains, faisant ainsi un premier pas vers l'inclusion de drogues ciblant les stades hépatiques parmi les armes visant à éliminer le paludisme (Mazier, Rénia et Snounou, Nature Review Drug Discovery, 2009).

- Yalaoui S., Zougbedé S., Charrin S., Silvie O., Arduise C., Farhati K., Boucheix C., Mazier D., Rubinstein E. and Froissard P. (2008). Hepatocyte permissiveness to *Plasmodium* infection is conveyed by a short and structurally conserved region of the CD81 large extracellular domain. **PLoS Pathogen** 4(2): e1000010.
- Yalaoui, S., T. Huby, J.F. Franetich, A. Gego, A. Rametti, M. Moreau, X. Collet, A. Siau, G.J. van Gemert, R.W. Sauerwein, A.J. Luty, J.C. Vaillant, L. Hannoun, J. Chapman, D. Mazier, and P. Froissard. (2008). Scavenger receptor BI boosts hepatocyte permissiveness to *Plasmodium* infection. *Cell Host Microbe*. 4:283-92
- Silvie O., Rubinstein E., Franetich J. F., Prenant M., Belnoue E., Renia L., Hannoun L., Eling W., Levy S., Boucheix C. and Mazier D. (2003). Hepatocyte CD81 is required for *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium yoelii* sporozoite infectivity. **Nat Med** 9(1): 93-6.
- Mazier D., Rénia L. and Snounou G. A pre-emptive strike against malaria: Attacking the fleeting and stealthy hepatic forms **Nature Reviews Drug Discovery**, 2009, 8((11)): 854-64
- Dembele L, Gego A, Zeeman AM, Franetich JF, Silvie O, Rametti A, Le Grand R, Dereuddre-Bosquet N, Sauerwein R, van Gemert GJ, Vaillant JC, Thomas AW, Snounou G, Kocken CH, Mazier D. Towards an *in vitro* model of *Plasmodium* hypnozoites suitable for drug discovery. **PLoS One**. 2011 Mar 31;6(3):e18162

Ces travaux ont été publiés dans Science le 17 novembre 2011 : [Imaging of Plasmodium liver stages to drive next generation antimalarial drug discovery](#)

Science 1211936 Published online 17 November 2011 [DOI:10.1126/science.1211936]

Contact chercheur : Professeur [Dominique Mazier](#)

Tel (33)6 60 97 84 47

Fax (33)1 45 82 28 59 or 331 45 83 88 58

Unité INSERM/UPMC UMRS 945 « Immunité et infection »

Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière

Faculté de Médecine et Université Pierre et Marie Curie

91 Bd de l'Hôpital

75013 Paris

[Consulter le site de l'unité...](#)