

L'armoise et le moustique

Article paru dans l'édition du 03.11.11

« Rôle des métaux dans le mécanisme d'action de peroxydes antipaludiques »

Thèse soutenue le 18 mars 2010. Directrice de recherche : Anne Robert

Le paludisme est une maladie infectieuse qui affecte l'humanité depuis la nuit des temps. Cette maladie, due à la présence d'un parasite (le plasmodium) dans le sang de la personne infectée, provoque chaque année plus d'un million de décès dans la zone intertropicale. Fait inquiétant, ce parasite résiste maintenant aux médicaments qui étaient autrefois efficaces, tels que la chloroquine (Nivaquine), ce qui les rend inutilisables.

Un produit permet à l'heure actuelle de traiter efficacement le paludisme : l'artémisinine. Cette molécule est extraite d'une plante, une armoise, *Artemisia annua*, utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise. Mais l'artémisinine est un médicament relativement cher, en raison de son origine végétale. De plus, l'apparition future de parasites résistants à l'artémisinine n'est pas exclue. Il est donc urgent de concevoir des molécules qui soient aussi efficaces que l'artémisinine, mais faciles à synthétiser et peu coûteuses, ce qui permettrait un développement industriel à grande échelle.

C'est le défi qu'ont relevé les deux équipes de recherche au sein desquelles j'ai travaillé pendant ma thèse : une au CNRS de Toulouse, qui a conçu les « trioxaquinés », et une à l'Université de Liverpool, à l'origine des « tétraoxanes ». Ces deux projets se sont appuyés sur ce que l'on savait du mécanisme par lequel l'artémisinine tue le parasite. L'efficacité de l'artémisinine est due à la présence, dans sa molécule, d'un enchaînement de deux atomes d'oxygène (un peroxyde). Ce peroxyde réagit avec l'hème, le colorant rouge de l'hémoglobine, principal constituant du sang. Les produits de cette réaction provoquent la mort du plasmodium. Le fragment peroxyde de l'artémisinine est donc essentiel.

Couplage avec l'hème

Les deux équipes ont synthétisé un grand nombre de molécules contenant un peroxyde. L'idée originale de l'équipe de Toulouse était de préparer des molécules qui contiennent non seulement le peroxyde, mais également une quinoléine, fragment responsable de l'efficacité de la chloroquine. En quelque sorte : deux médicaments dans une même molécule. Ces molécules hybrides, appelées trioxaquinés, sont très efficaces pour guérir des souris atteintes du paludisme. La société Palumed a été créée pour le développement industriel de ces molécules.

Les tétraoxanes, quant à eux, développés par l'équipe de Liverpool, contiennent deux peroxydes, ce qui leur confère une grande efficacité. Dans les deux cas, ces molécules sont faciles à synthétiser, et les résultats des premières études biologiques sont très encourageants. Il faut ensuite estimer si telle molécule a davantage de chances d'être efficace que telle autre, et sélectionner, parmi les dizaines de molécules fabriquées, celles qui feront l'objet d'études plus poussées.

Ce fut l'objet de mes travaux de thèse à Toulouse et à Liverpool, travaux financés par le programme européen Antimal (www.antimal.eu). J'ai étudié la réactivité de ces nouveaux peroxydes synthétiques vis-à-vis de l'hème, à la fois in vitro (sur une paillasse de chimiste) et chez la souris infectée. A Liverpool, j'ai préparé plusieurs tétraoxanes très actifs et j'ai mis au point un protocole pour étudier in vitro leur réactivité avec l'hème. J'ai montré que, grâce à leur peroxyde, les tétraoxanes forment des produits de couplage avec l'hème (comme le fait l'artémisinine). J'ai également mis en évidence une corrélation entre la capacité de ces molécules à réagir avec l'hème et leur activité antipaludique. Autrement dit, plus les tétraoxanes réagissent in vitro avec l'hème, plus ils sont efficaces pour tuer le parasite en culture.

J'ai ensuite étudié le mécanisme d'action de ces molécules in vivo. Nous avons suivi une trioxaquine dans le sang de souris infectées traitées avec cette molécule : les produits de la réaction entre l'hème contenu dans le sang et la trioxaquine étaient présents chez les souris malades, alors qu'ils n'apparaissent pas chez les souris saines. Ce résultat montre l'importance de l'hème comme cible thérapeutique de ces nouveaux peroxydes synthétiques.

Un autre mode d'action de l'artémisinine, étudié ces dernières années, inhiberait le fonctionnement d'une protéine vitale du Plasmodium (PfATP6), provoquant ainsi la mort du parasite. Pour examiner le rôle éventuel de cette protéine, j'ai étudié l'affinité de diverses molécules antipaludiques pour cette protéine parasitaire. Les résultats ont montré que, l'affinité n'étant pas corrélée à l'efficacité sur des parasites, la protéine parasitaire PfATP6 n'est probablement pas directement impliquée dans le mode d'action de l'artémisinine.

Ces résultats, en contribuant à une meilleure compréhension du mécanisme d'action des peroxydes antipaludiques, permettront d'améliorer les molécules existantes et de concevoir de nouvelles molécules synthétiques, satisfaisant aux critères d'efficacité et de prix requis.

Fatima Bousejra-El Garah