



ATTENTION: sous embargo jusqu'au 26 octobre 2017, 20 heure locale

Attaque inédite contre le paludisme

Des scientifiques suisses ont découvert une nouvelle cible permettant de stopper la progression du parasite responsable du paludisme à n'importe quelle étape de son cycle de vie.

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**

Le paludisme est une maladie parasitaire qui se transmet d'homme à homme par le biais d'une piqûre de moustique, l'anophèle femelle. Endémique dans de vastes zones tropicales de la planète, il tue chaque année plus de 500'000 personnes, dont environ 80% d'enfants de moins de 5 ans. Si des stratégies thérapeutiques existent, elles demeurent jusqu'ici modérément efficaces. En identifiant deux enzymes essentielles à la survie du parasite ainsi qu'une molécule capable de les inhiber, des chercheurs des Universités de Genève (UNIGE) et de Berne apportent aujourd'hui un **nouvel espoir dans la lutte contre le paludisme. Leur découverte pourrait en effet permettre la mise au point de médicaments susceptibles de bloquer non seulement le développement du parasite chez l'être humain, mais également sa transmission de l'être humain au moustique et vice-versa. Des résultats étonnants, à lire dans la revue *Science*.**

Le paludisme se manifeste par des accès de fièvre et peut entraîner des complications importantes pouvant aller jusqu'à la mort, en particulier chez les jeunes enfants dont le système immunitaire n'est pas encore suffisamment armé pour lutter efficacement contre le parasite. Si les médicaments actuels ne sont pas parvenus à juguler la maladie, c'est principalement pour deux raisons: l'apparition rapide de résistances et leur inefficacité à interrompre la transmission.

Dans les zones endémiques, les individus infectés par le parasite développent une immunité naturelle et ne souffrent que d'une forme atténuée de la maladie. Par contre, s'ils se font à nouveau piquer par un moustique, ils peuvent lui transmettre le parasite et le transformer en vecteur du paludisme, même s'ils suivent un traitement contre la maladie. Pour éradiquer le paludisme, il faut donc développer des molécules ciblant à la fois les formes sanguines du parasite et les formes responsables de la transmission chez le moustique, ainsi que les formes hépatiques, le parasite transitant en effet par le foie de son hôte avant de s'installer dans les cellules du sang.

Piéger le parasite

Sous la direction de la professeure Dominique Soldati-Favre, microbiologiste à la Faculté de médecine de l'UNIGE, une équipe de chercheurs a étudié le parasite avec une approche inédite. « Plasmodium est un parasite intracellulaire obligatoire, ce qui signifie que sa survie et sa dissémination reposent sur sa capacité à entrer, se répliquer et ressortir des cellules hôtes. En nous intéressant de plus près à certaines enzymes appelées protéases aspartiques, nous avons découvert que deux d'entre elles sont essentielles pour que le parasite puisse pénétrer et sortir de sa cellule hôte », explique-t-elle.

De manière générale, les protéases agissent comme des ciseaux moléculaires qui, en coupant certaines protéines, permettent leur activation. Une des deux protéases identifiées par les chercheurs genevois est indispensable à la maturation de facteurs impliqués dans la perforation de la membrane plasmique de la cellule infectée, ce qui permet au parasite d'en sortir. La seconde permet l'activation de protéines d'adhésion nécessaires à l'invasion de la cellule hôte. Ces deux protéases constituent donc un élément absolument central à la survie et à la propagation du *Plasmodium*.



© DR

Illustrations haute définition

« *Plasmodium* a un cycle de vie complexe et rencontre des cellules hôtes très différentes, que ce soit dans le sang, le foie ou même dans l'intestin du moustique. Ce qui est incroyable, c'est qu'à chaque fois, il utilise ces deux mêmes protéases aspartiques », souligne Volker Heussler, professeur à l'Institut de biologie cellulaire de l'Université de Berne et cosignataire de l'étude. « En frappant à plusieurs endroits à la fois, nous pourrions donc espérer combattre la maladie chez l'homme, mais aussi interrompre la transmission du parasite au moustique, la seule manière de réellement juguler ce fléau. »

Un inhibiteur efficace et peu enclin à induire des résistances

Des inhibiteurs de protéases aspartiques impliquées dans la dégradation de l'hémoglobine avaient été étudiés il y a quelques années puis abandonnés, à cause du faible potentiel thérapeutique de cette voie métabolique. Ces molécules s'avèrent aujourd'hui très intéressantes dans le contexte des deux nouvelles cibles : « Nous avons réétudié ces inhibiteurs à l'aulne de notre découverte », rapporte Mathieu Brochet, professeur à la Faculté de médecine de l'UNIGE. « L'un d'entre eux s'est révélé particulièrement performant pour bloquer les deux protéases que nous avons identifiées ». De plus, Dominique Soldati-Favre révèle que les chercheurs ne sont pas parvenus à faire émerger expérimentalement des parasites résistants : « Comme cet inhibiteur bloque en même temps deux enzymes et non une seule, la probabilité que les deux deviennent résistantes en même temps est extrêmement faible, ce qui nous permet de relever l'un des plus grands défis de la lutte contre le paludisme. »

La découverte des équipes suisses révèle un talon d'Achille chez *Plasmodium*. Ces recherches, menées grâce au soutien de la Fondation Carigest, du Fond national suisse de la recherche scientifique et de la société biopharmaceutique Actelion, pourraient ainsi marquer un tournant dans la lutte contre les parasitoses, pour autant que ces résultats soient traduits en stratégies thérapeutiques adaptées aux pays les plus durement frappés par le paludisme.

Ces résultats prennent aussi une dimension plus générale dans la lutte contre d'autres parasitoses. *Plasmodium* appartient en effet au groupe des Apicomplexes, une classe de parasites ayant la capacité d'infecter un large spectre d'hôtes et incluant des pathogènes tant pour les humains que pour les animaux. Le même mécanisme est en effet conservé chez d'autres Apicomplexes pathogènes, puisque l'équipe genevoise a récemment rapporté dans la revue eLife des résultats similaires sur le Toxoplasme, parasite responsable de la toxoplasmose.

contact

Dominique Soldati-Favre

+41 22 379 56 72

Dominique.Soldati-Favre@unige.ch

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch