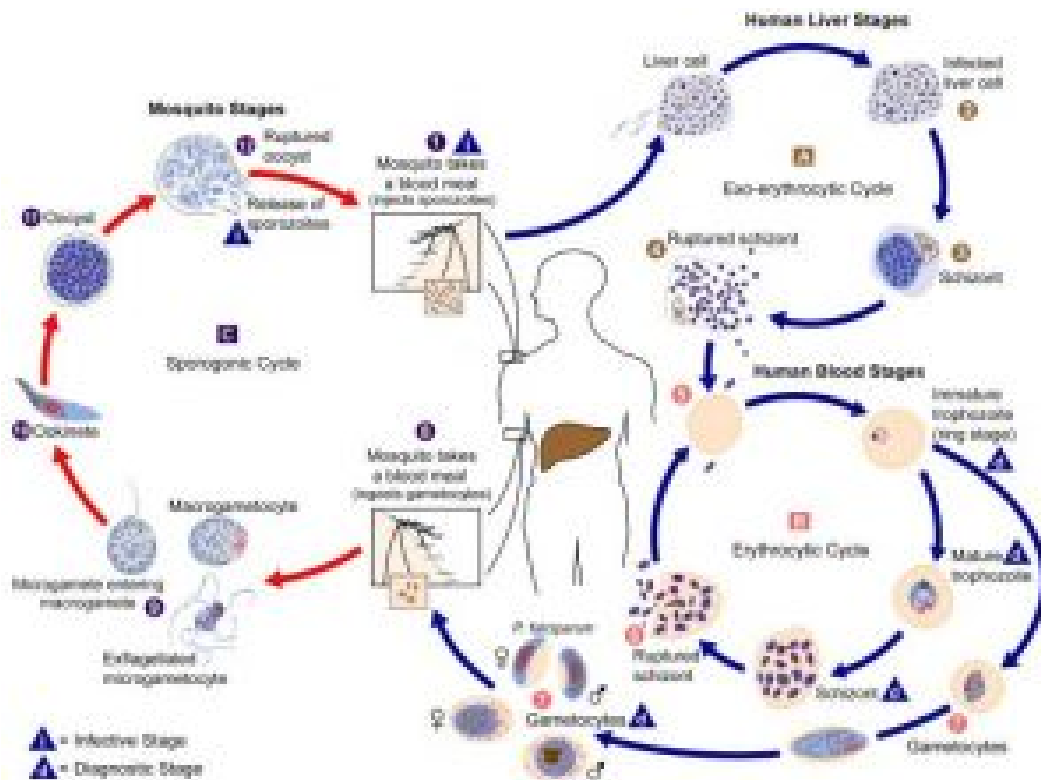


Lutter simultanément contre l'infection et la transmission du paludisme grâce aux stéroïdes

Faisant partie des 8 objectifs du millénaire pour le développement, la lutte contre le paludisme (ou malaria) se poursuit jour après jour. Responsable de près de 429 000 décès par an, toute nouvelle avancée potentielle contre le paludisme est à suivre avec intérêt. Récemment, une collaboration entre des chercheurs Allemands, ainsi que le Laboratoire de Chimie Moléculaire (LCM) et l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IBCM) de Strasbourg a permis de découvrir et de comprendre le mode de fonctionnement d'une association médicamenteuse susceptible d'enrayer la maladie .

Paludisme et Plasmodium



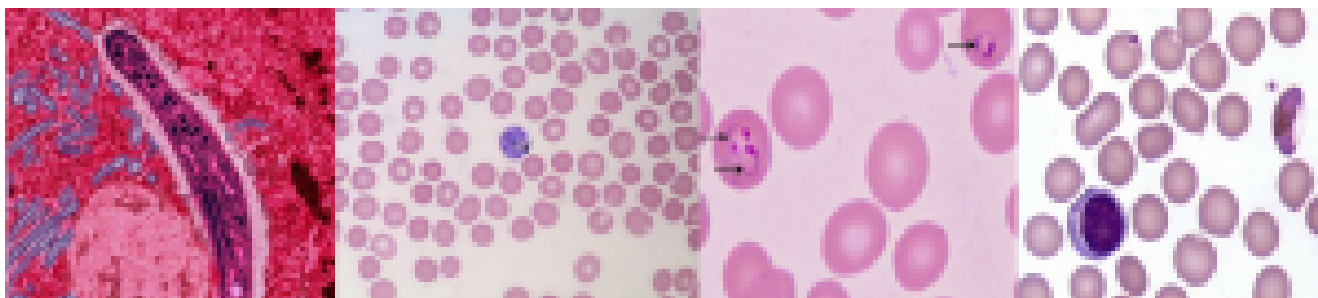
Le cycle parasitaire du plasmodium, responsable du paludisme/©Wikipédia

On croit souvent à tort que le paludisme est une maladie due aux moustiques, ce qui est partiellement faux. Le paludisme est en réalité dû à un **parasite** appelé le *Plasmodium* (*Vivax, Ovale, Falciparum...*). Les parasites sont des êtres vivants qui tirent profit d'un hôte (ici le corps humain puis une femelle moustique Anophèle) pour se nourrir et se reproduire.

Le développement d'un parasite suit un cycle parasitaire. Celui du Plasmodium comporte plus d'une douzaine d'étapes différentes (sans compter celles ayant lieu dans le moustique) mais on peut le simplifier ainsi : lors de la piqûre par un moustique infecté, le parasite est transmis à l'homme sous une forme dite *Sporozoïte*. Le sporozoïte va rapidement circuler dans le sang jusqu'au foie où il y infecte les cellules (hépatocytes). Les cellules infectées vont se mettre à produire de nouveaux Plasmodiums sous la forme de *Mérozoïte*.

Ceux-ci vont ensuite se déplacer dans les vaisseaux sanguins et envahissent les globules rouges. Ils dégradent l'hémoglobine du sang en acide aminés, leur permettant de se développer en *Trophozoïtes*.

Les Trophozoïtes développent à leur tour de nouveaux Mérozoïtes (près de 100 000 par cellule infectée) qui **quittent la cellule en la faisant éclater**. A ce stade, deux comportements apparaissent : les nouveaux parasites envahissent d'autres globules rouges, ou bien se transforment en *Gamétocytes* (l'équivalent des spermatozoïdes et ovules). Ceux-ci seront ensuite **récupérés par un moustique** de type Anophèle lors d'un repas sanguin dans les glandes salivaires duquel il continuera à se développer (le Plasmodium y reprendra sa forme de Sporozoïte et **parasitera un autre humain lors de la prochaine piqûre** du moustique).



De gauche à droite, le sporozoïte, les mérozoïtes, les trophozoïtes et les gamétocytes/©PIXNIO

Le Traitement Contre le Paludisme



L'écorce du quinquina, contenant la quinine, premier traitement historique contre le paludisme.

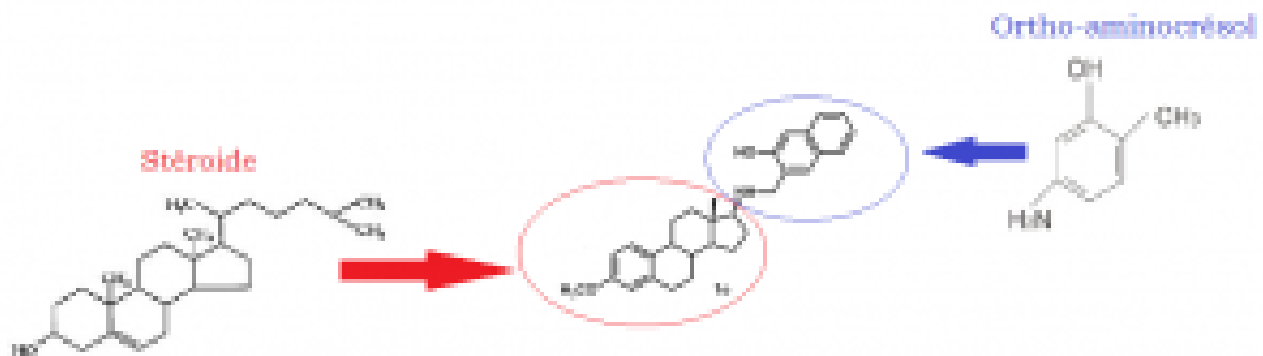
Ce qui rend le paludisme mortel pour l'homme est d'abord la phase où les Mérozoïtes font éclater les globules rouges pour s'en libérer, provoquant une baisse importante des hématies (qui peut déjà être mortelle si elle survient dans les capillaires cérébraux). L'anémie ainsi provoquée est responsable de nombreux symptômes comme la fièvre, les maux de tête, des troubles digestifs et des diarrhées. Si la maladie n'est pas traitée, elle évolue vers des complications graves, comme l'insuffisance rénale, ce qui finit par **provoquer la mort en quelques jours** (voire quelques heures).

Actuellement, le principal traitement contre le paludisme est la chloroquine (dérivé de la quinine). Cette dernière permet à la fois d'**empêcher le développement des Trophozoïtes** en inhibant l'enzyme qui dégrade l'hémoglobine en acides aminés et **empêche la reproduction** du Plasmodium. Toutefois, ce médicament n'est pas efficace contre tous les types de Plasmodium et dans certains cas, on observe une résistance à la chloroquine. Plus récemment, on a commencé à utiliser des

ortho-aminocrésols (cycles aromatiques liés à une chaîne carbonée, un alcool et un groupe amine) qui possèdent une bonne efficacité antipaludique car ils sont capables de tuer les Mérozoïtes présents dans les globules rouges.

Améliorer l'Action des Ortho-aminocrésols

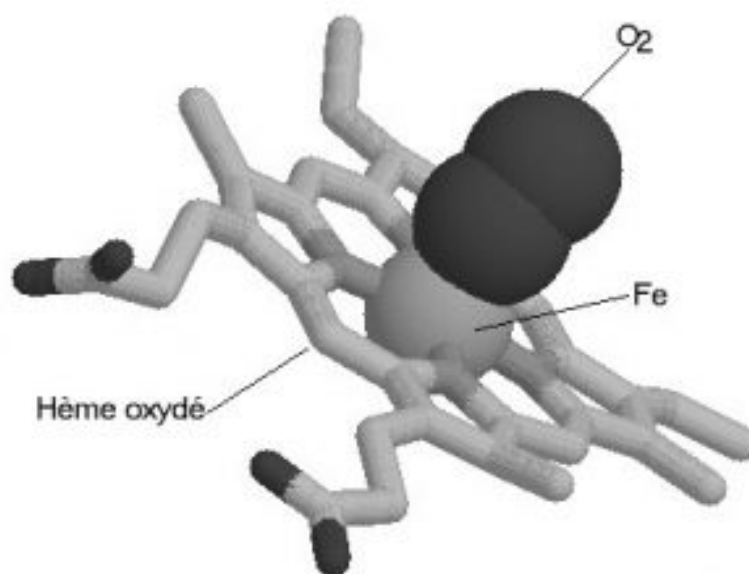
Nous vous en parlions dans l'introduction, les chercheurs allemands des universités de Jena et Giessen, ainsi que le LCM et l'IBCM ont mis au point un nouveau composé basé sur l'ortho-aminocrésol. En créant un nouveau dérivé lié à un stéroïde (famille de lipide à laquelle appartient par exemple les hormones sexuelles, le cortisol), l'activité antiparasitaire du produit s'est **retrouvée démultipliée**. Les chercheurs ont donc réussi à mettre en évidence grâce à des études spectrométriques le mode d'action de ces nouveaux dérivés.



Formule du composé aminocrésol-stéroïde.

Avant d'aller plus loin, il est nécessaire de faire une courte parenthèse sur les globules rouges. Il faut savoir que ceux-ci contiennent une hémoglobine composée d'une globine (association d'acides aminés) et d'un hème (molécule de cycles aromatiques et d'un atome de fer) qui leur permet d'accueillir les gaz diatomiques (à savoir le dioxygène ou le monoxyde de carbone). En conditions normales, l'hème est un

toxique pour le Plasmodium (suffisamment pour le détruire). Le Plasmodium une fois à l'intérieur du globule rouge commence donc par cristalliser l'hème (afin que celui-ci ne soit plus toxique pour lui) et qu'il puisse commencer à dégrader l'hémoglobine en acides aminés qu'il va consommer pour se multiplier.



Structure moléculaire de l'hème présente dans les globules rouges/©Wikipédia

Or, le nouveau composé d'ortho-aminocrésol est capable de stabiliser l'hème lorsqu'il pénètre dans les globules rouges en rajoutant un groupement carbone sur l'hème. La cristallisation étant dépendante de la géométrie de la molécule, elle devient impossible et **l'hème conserve sa toxicité naturelle contre le Plasmodium**. Le dérivé produit appartient à la famille des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS). Il s'agit d'espèces oxydantes très réactives (comme par exemple l'eau oxygénée ou l'ozone) **capables de détruire le Plasmodium** si celui-ci les absorbe. Les globules rouges quant à eux seront protégés des dégâts dus au stress oxydatif grâce à des enzymes comme la peroxyrédoxine.

Par ailleurs, la liaison avec le stéroïde permet au composé de

pénétrer beaucoup plus facilement à l'intérieur de l'organisme du parasite, ce qui le détruit beaucoup plus vite.

Finalement, là où la chloroquine ne s'attaquait qu'aux Mérozoïtes, le composé s'attaque aussi aux Gamétocytes qui sont transmises au moustique par l'homme, frappant ainsi à la fois contre l'infection par le Plasmodium mais aussi contre sa transmission.

Ces composés se révèlent donc très efficaces et prometteurs, et l'on ne peut qu'espérer que les travaux actuels permettront un jour de créer un nouveau traitement contre le paludisme, afin de pouvoir mieux lutter contre ce fléau de santé publique.

- La totalité de l'étude est disponible [ici](#).
- En savoir plus sur le paludisme.