

■■■ **Peptides-médicaments : la voie percutanée à nouveau à l'honneur.** L'administration percutanée (AP) de certains médicaments offre de multiples avantages. Par rapport à l'administration orale, l'AP évite la métabolisation gastro-intestinale, limite l'élimination hépatique et permet une libération continue du principe actif pour une durée allant jusqu'à une semaine. Par rapport aux injections, l'AP évite la douleur et élimine les risques d'infection. La voie transcutanée constitue en principe une méthode de choix pour l'administration des peptides et des protéines qui sont facilement dégradés par les enzymes digestives, qui traversent faiblement la barrière gastro-intestinale et qui sont rapidement éliminés. Malgré ses nombreux avantages, l'AP connaît une limitation majeure en raison de la structure de la strate cornée qui confère à l'épiderme une perméabilité très limitée. Une équipe américaine a découvert que l'application des ultrasons à basse fréquence augmentait considérablement la diffusion transcutanée de divers peptides et protéines à visée thérapeutique tels que l'insuline, l'interféron γ et l'érythropoïétine [1]. Ces mêmes chercheurs ont commencé à étudier le mécanisme par lequel les ultrasons facilitent le passage transépithélial des molécules hydrophiles [2]. Ils ont montré que les ultrasons, appliqués à la fréquence de 1 MHz, provoquent une augmentation de volume des poches d'air intercalées entre les kératinocytes (phénomène de cavitation) et des vibrations de ces lacunes qui entraînent une désorganisation de la bicouche lipidique des cellules cornées et augmentent de ce fait la perméabilité épidermique. Plusieurs questions restent à résoudre pour vérifier l'innocuité des ultrasons, notamment en terme d'activation potentielle de la réponse immunitaire aux protéines exogènes. En revanche, cette nouvelle méthode d'application transcutanée, en raison de la simplicité de sa mise en œuvre, apporte de nou-

velles perspectives pour l'administration de peptides et protéines à vocation thérapeutique. Il devrait même être possible de contrôler les doses de composés administrés en asservissant le fonctionnement d'un générateur d'ultrasons à un détecteur capable de mesurer les taux plasmatiques de peptides. On peut ainsi envisager des sonicateurs portables délivrant des doses parfaitement contrôlées de peptides-médicaments, tels que l'insuline.

[1. Mitragotri S, et al. *Science* 1995; 269: 850-3.]

[2. Mitragotri S, et al. *J Pharm Sci* 1995; 84: 697-706.]

■■■ **Résistance du paludisme aux médicaments : l'endogamie du parasite serait un facteur déterminant.** Le paludisme à *Plasmodium falciparum*, auquel sont exposés deux milliards d'hommes est la première cause de mortalité dans le monde; on attribue traditionnellement le développement très préoccupant de résistances médicamenteuses à l'usage même des médicaments. Or un travail récent d'un groupe anglais, de l'université d'Oxford, soulève l'hypothèse que l'évolution du parasite lui-même pourrait être variable selon les pays [1]. On a constaté, en effet, que la résistance se développe plus vite en Asie du Sud-Est qu'en Afrique. Les résultats de l'étude réalisée en Nouvelle Guinée-Papouasie, ont été comparés à ceux de travaux antérieurs faits en Tanzanie ou en Gambie. Prenant en compte le fait que le parasite est haploïde pendant la majeure partie du cycle, des formes sexuées ne se retrouvant que chez l'anophèle, les auteurs ont, pendant quatre ans, caractérisé les génotypes du parasite chez 400 individus; ils ont disséqué 16 000 moustiques et déterminé la proportion d'ovocystes hétéro- ou homozy-

gotes. La diversité allélique a été étudiée par l'analyse dans toutes les souches de trois *loci* polymorphes situés sur trois chromosomes différents du *Plasmodium*. La diversité allélique est grande dans les deux séries avec des fréquences très variables, et aucun déséquilibre de liaison n'a été retrouvé. La proportion d'ovocystes hétérozygotes procède évidemment de la présence de génotypes variés chez l'hôte humain; elle est de 15 % en Nouvelle Guinée-Papouasie, inférieure à ce qu'on attendrait de croisements aléatoires à partir de la population parasitant les hommes, alors qu'elle est de 66 % en Tanzanie. Cela implique en Nouvelle Guinée-Papouasie un taux d'endogamie très supérieur. A quoi attribuer ces profils de croisement différents d'une population à l'autre? Les auteurs font ici intervenir la rapidité de transmission de la maladie et sa spécificité géographique, quelle qu'en soit la cause. On estime le nombre de piqûres de moustiques à 300-3 000 par personne et par an en Tanzanie, et à seulement 40-200 en Nouvelle Guinée-Papouasie. Le résultat en est une hétérogénéité génotypique différente chez le sujet parasité: 3,2 génotypes différents en moyenne chez un sujet tanzanien, 1,8 seulement en Nouvelle Guinée-Papouasie. Les ovocystes hétérozygotes sont, de ce fait, beaucoup plus fréquents dans le premier groupe. L'orgie de mixage génétique semble retarder la stabilisation de traits nouveaux; des croisements en majorité endogames favoriseraient, au contraire, la fixation de recombinants pouvant affecter plusieurs *loci* et engendrer une résistance à diffusion rapide. Ces résultats, qui demandent à être étendus à d'autres zones impaludées, impliqueront la prise en compte de la vitesse de transmission de la résistance médicamenteuse dans un abord thérapeutique variable selon les pays.

[1. Paul REL, et al. *Science* 1995; 269: 1709-11.]