

## Éditorial

### Maladies parasitaires : vous avez dit « éradiquer » ?

Dominique Mazier, Luc Paris



► En 2015, la parasitologie se retrouvait au premier rang de l'actualité par l'attribution du prix Nobel de physiologie ou médecine à trois chercheurs, l'Irlandais *William C. Campbell*, le Japonais *Satoshi Ōmura* et la Chinoise *Youyou Tu*, récompensés pour leur contribution aux avancées dans la thérapeutique des maladies parasitaires, les deux premiers en matière de traitements des helminthoses avec l'ivermectine et la troisième pour le traitement du paludisme avec les dérivés de l'artémisinine [1, 2] (→).

(→) Voir les Repères de D. Mazier et M. Theiller, m/s n° 1, janvier 2016, page 106, et M. Danis et D. Richard Lenoble, m/s n° 1, janvier 2016, page 110

Mais comme souvent en parasitologie, cette mise en lumière, dont on ne peut nier l'importance et la justification, a un peu été l'arbre qui cache la forêt. À l'heure où l'Organisation mondiale de la santé (OMS) n'ose plus proposer de date d'une possible éradication du paludisme, pourquoi est-il si difficile de lutter contre les maladies parasitaires, cause majeure de morbidité dans le monde et tuant des millions de personnes chaque année ? Il est peu dire que les causes sont multifactorielles. À celles connues de longue date - manque d'argent pour des maladies tropicales dites « négligées », désengagement de l'industrie pharmaceutique et inadéquation des médicaments proposés (nombre de ceux développés dans les années 1950 et 1960 sont malheureusement inadaptés et souvent d'une grande toxicité), très grande pauvreté des malades rendant impossible l'achat des médicaments nécessaires, problèmes interventionnels, etc., - s'ajoutent des raisons liées au pathogène lui-même : sa grande complexité, sa capacité de résistance aux médicaments et, de découverte récente, le concept de réservoirs et d'« infections asymptomatiques », continuant à transmettre la maladie et compliquant encore plus les stratégies d'éradication. De plus, s'agissant de maladies négligées, la disponibilité de molécules efficaces n'est pas suffisante. Prenons le cas de la bilharziose. Le praziquantel, molécule très ancienne mais toujours efficace, est sûr et bon marché ; le problème de son administration aux patients n'est pas d'ordre médical mais d'ordre interventionnel. Aux traitements qu'il est besoin de répéter (plus de 200 millions de personnes à traiter !) s'ajoute la nécessaire prise en compte de l'amélioration de l'environnement des populations : l'accès à l'eau potable, l'assainissement, l'éducation sanitaire, ou la lutte contre les vecteurs du parasite, des mollusques gastéropodes d'eau douce.

*Qu'en est-il de la grande complexité du parasite ?* Loin d'offrir un nombre important de cibles possibles, la grande complexité de son

cycle multiplie les possibilités d'échappement du parasite à son hôte. Intra- ou extra-cellulaire, chez l'homme et chez son vecteur, quand il en a un, modifiant sa forme, sa mobilité, ses exigences métaboliques, le parasite s'adapte aux environnements de ses différents hôtes. Il a appris à échapper aux nombreux mécanismes immunitaires qu'ont développés ces derniers pour bloquer son développement. Cette complexité/adaptabilité est sûrement l'une des raisons pour laquelle nous n'avons toujours pas de vaccin efficace contre les parasites. S'il est « facile » d'immuniser et de protéger des souris contre le paludisme, le passage à l'homme est plus compliqué... Mosquirix®, le « vaccin » antipaludique conçu en 1987 et destiné aux enfants de moins de deux ans, aboutissement d'un investissement de près d'un milliard d'euros au détriment d'autres candidats peut-être plus prometteurs, ne donne que des résultats mitigés, ne représentant, au mieux, qu'un outil complémentaire dans l'arsenal antipaludique. *À cette complexité s'ajoute la résistance des parasites aux médicaments...* Ainsi, l'apparition et l'implacable développement des résistances de *Plasmodium falciparum* aux différents antipaludiques sont exemplaires avec, successivement, sa résistance à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine, à la méfloquine... Apparues en Asie du Sud-Est, ces résistances se sont propagées plus tardivement en Afrique. La résistance aux thérapies à base d'artémisinine, médicaments de première ligne contre le paludisme, a été notifiée pour la première fois en 2009, elle aussi en Asie du Sud-Est et sa propagation en Afrique serait dramatique.

*Mal connu, le rôle crucial des réservoirs et des infections asymptomatiques est de découverte récente.* Rendant illusoire toute volonté d'éradication, les infections asymptomatiques sont en grande partie le fait de parasites quiescents, insensibles aux molécules actives sur le parasite en division [3]. C'est bien sûr le cas de l'hypnozoïte, une forme hépatique « dormante » de *P. vivax*, à l'origine des rechutes de cette forme de paludisme, mais également des bradyzoïtes de *Toxoplasma* ou, de découverte très récente, des formes dormantes de *Trypanosoma cruzi*, l'agent de la maladie de Chagas. Insensibles aux drogues, ces réservoirs semblent également à l'abri des réponses immunitaires.

*Un bilan dramatique... ou non.* De nombreux points positifs autorisent quelque optimisme. En France d'abord. Créé en 2012, le LABEX PARAFRAP fédère de façon remarquable les équipes les plus performantes en parasitologie, discipline dans laquelle nous avons une longue tradition en matière de recherche publique avec un nombre de centres et de laboratoires d'excellence répartis sur tout le territoire (Institut Pasteur, CNRS, Inserm, IRD, universités). La diffusion des expertises regroupées au sein de ce réseau a ainsi favorisé un grand nombre de découvertes. Ces équipes ont su s'approprier et partager les nouvelles approches technologiques appliquées à la parasitologie, en génomique, épigénomique, transcriptomique, ou protéomique et mener à bien des expériences sur cellules uniques (*single-cell*) ou utiliser des approches fondées sur le séquençage du transcriptome (ARN-seq). Leurs recherches ne se « limitent » pas aux infections « stars ». Elles portent aussi sur des pathologies moins médiatisées (ou financées), telles que l'amébose, la trypanosomose africaine (improprement connue sous le nom de maladie du sommeil), la leishmaniose ou la toxoplasmose. Elles s'attachent à comprendre les points « faibles » que nous avons évoqués avec, par exemple, l'identification de nouvelles molécules ciblant les formes parasitaires dormantes en les détruisant ou en les activant, rendant ainsi le parasite sensible aux drogues existantes, comme c'est le cas pour l'effet « *Wake and Kill* » obtenu en utilisant des inhibiteurs de l'histone acétyltransférase [4].

Les pistes sont nombreuses et de nouvelles molécules sont en cours d'étude, ainsi que de potentiels vaccins contre le paludisme : « *antidisease* », anti-transmission (vaccin altruiste), gestationnel. De nouvelles approches technologiques concernent également les résistances de *P. falciparum* aux traitements, autorisant des études génétiques et génomiques irréalisables jusqu'à présent. Elles devraient permettre une meilleure compréhension de ces phénomènes de résistance. De même, repenser comment les combinaisons de médicaments doivent être choisies et dosées devrait aider à préserver l'efficacité des drogues disponibles, en attendant la mise sur le marché de nouvelles molécules plus efficaces [5]. Soulignons enfin l'extraordinaire travail réalisé par le DNDI (*drugs for neglected diseases initiative*), un modèle alternatif et innovant de Recherche et Développement créé en 2003 pour mettre à disposition des médicaments, à la fois pour les maladies et pour les populations négligées [6] (→).

Grâce à cette approche, le Fexinidazole®, médicament très prometteur pour lutter contre la trypanosomose africaine, vient d'être mis sur le marché.

*Post-Scriptum.* Revenons sur *Artemisia*, à l'origine du prix Nobel de Youyou Tu, et qui a récemment défrayé la chronique. On est aujourd'hui confronté aux utilisations « sauvages » de cette

plante, promues par des associations qui se fondent sur des études dont une lecture inattentive laisserait accroire de leur sérieux, alors qu'elles sont critiquables méthodologiquement. Mais s'il est criminel de proposer des décoctions d'*Artemisia* sp en prophylaxie à des sujets non immuns (des cas de paludisme, parfois graves, sont rapportés par les infectiologues), la prise d'infusions, en zone d'endémie par des sujets semi-immuns a un tout autre sens. Cet engouement pour les plantes traduit bien le manque de molécules, leur indisponibilité, leur prix et les contrefaçons qui circulent... Mais cessons ces débats stériles et finalisons la mise en place d'essais rigoureux et indépendants, tant en Afrique qu'en Asie du Sud-Est. Il serait étonnant qu'*Artemisia* n'ait que l'artémisinine à nous offrir... ♦

### Parasitic diseases: did you say eradicate?

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Mazier D, Thellier M, Youyou Tu, de Mao Zedong au Prix Nobel-Prix Nobel de Médecine 2015 : William C. Campbell, Satoshi Ōmura et Youyou Tu. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 106-9.
2. Danis M, Richard-Lenoble D. Le prix Nobel de Médecine 2015 au service des pays tropicaux. L'ivermectine, antiparasitaire incontournable contre les filarioses-Prix Nobel de Médecine 2015 : William C. Campbell, Satoshi Ōmura et Youyou Tu. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32, 110-5.
3. Barrett MP, Kyle DE, Sibley LD, et al. Protozoan persister-like cells and drug treatment failure. *Nat Rev Microbiol* 2019 ; 17 : 607-20.
4. Dombélé L, Franetich JF, Lorthiois A, et al. Persistence and activation of malaria hypnozoites in long-term primary hepatocyte cultures. *Nat Med* 2014 ; 20 : 307-12.
5. Ross LS, Fidock DA. Elucidating mechanisms of drug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Cell Host Microbe* 2019 ; 26 : 35-47.
6. Pécoul B. Un modèle alternatif et innovant de Recherche et Développement pour garantir l'accès aux médicaments : maladies négligées, populations négligées et système d'innovation biomédicale. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 1049-50.



D. Mazier

Professeur émérite  
CIMI-Paris, Sorbonne Université  
91 boulevard de l'Hôpital  
75013 Paris, France.  
[dominique.mazier@sorbonne-universite.fr](mailto:dominique.mazier@sorbonne-universite.fr)

L. Paris  
Praticien Hospitalier-Biologiste des Hôpitaux  
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie  
Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix  
91 boulevard de l'Hôpital  
75013 Paris, France.  
[luc.paris@aphp.fr](mailto:luc.paris@aphp.fr)

---

#### TIRÉS À PART

D. Mazier